

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	11
ЧАСТЬ 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ ..	13
Глава 1. Наследственность и патология	13
1.1. Медицинская генетика в структуре медико-биологических наук о человеке	13
1.2. Наследственность и здоровье	17
1.3. Мутации как этиологический фактор наследственных болезней	20
1.4. Классификация наследственных болезней	22
1.5. Наследственность и патогенез	26
1.6. Наследственность и клиническая картина	28
1.7. Наследственность и исходы заболеваний	30
Глава 2. Семиотика наследственной патологии и принципы клинической диагностики	33
2.1. Общая и частная семиотика наследственной патологии. ...	33
2.2. Морфогенетические варианты развития и их значение в диагностике наследственной патологии	34
2.3. Антропометрия	34
2.4. Врожденные пороки развития	35
2.5. Семейный подход к диагностике наследственной патологии	47
2.6. Клинико-генеалогический метод диагностики наследственных болезней	48
2.7. Клинические особенности проявления наследственных болезней	63
2.8. Графическое изображение родословной	67
2.9. Анализ родословной	69
2.10. Генеалогический анализ при моногенных заболеваниях ..	70
2.10.1. Аутосомно-доминантный тип наследования	70
2.10.2. Аутосомно-рецессивный тип наследования	72
2.10.3. X-сцепленный тип наследования	74
2.10.4. Y-сцепленный тип наследования	75
2.11. Митохондриальная наследственность	75
2.12. Генеалогический анализ при многофакторных заболеваниях	76
2.13. Группы риска в зависимости от вида возможной наследственной патологии	76

2.13.1. Группа риска при хромосомной патологии	77
2.13.2. Группа риска при моногенных болезнях.	77
2.13.3. Группа риска при многофакторных заболеваниях.	78
Глава 3. Хромосомные болезни.	80
3.1. Общие вопросы	80
3.2. Этиология и классификация хромосомных болезней	86
3.3. Патогенез и клинические особенности хромосомных болезней	91
3.4. Частота и распространенность хромосомных болезней	94
3.5. Лечение хромосомных болезней	100
3.6. Клиническая характеристика хромосомных болезней	100
3.6.1. Аутосомные синдромы	101
3.6.2. Синдромы частичных анеуплоидий.	107
3.6.3. Синдром «кошачьего крика»	108
3.6.4. Аномалии половых хромосом	110
3.6.5. Микроцитогенетические синдромы.	116
Глава 4. Моногенные болезни	120
4.1. Клинические аспекты изучения генома человека.	120
4.2. Генетический импринтинг	121
4.3. Классификация менделирующей патологии	123
4.4. Наследственные болезни обмена.	125
4.5. Синдромы множественных врожденных пороков развития	126
4.6. Общая характеристика моногенной патологии.	127
4.7. Клиническая генетика часто встречающихся моногенных форм наследственной патологии	127
4.7.1. Фенилкетонурия	127
4.7.2. Врожденный гипотиреоз	131
4.7.3. Аденогенитальный синдром	133
4.7.4. Галактоземия.	136
4.7.5. Муковисцидоз.	138
4.7.6. Нейрофиброматоз.	143
4.7.7. Прогрессирующая мышечная дистрофия.	146
4.7.8. Синдром ломкой (фрагильной) X-хромосомы (синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой, синдром Мартина–Белл, синдром fra-X, FRAXA, FRAXE)	148
4.8. Биохимические методы диагностики моногенной патологии.	154
4.9. Молекулярно-генетические методы диагностики моногенной патологии	156

Глава 5. Многофакторные болезни	159
5.1. Наиболее распространенные нозологические формы.....	160
5.2. Общие и частные механизмы реализации наследственной предрасположенности.....	161
5.3. Факторы и принципы выявления лиц с повышенным риском развития болезней с наследственным предрасположением.....	165
5.4. Экогенетические болезни.....	168
Глава 6. Профилактика наследственной патологии	176
6.1. Медико-генетическое консультирование.....	176
6.1.1. Методы обследования пациента и его родственников... ..	178
6.1.2. Получение оценок генетического риска.....	180
6.2. Методы пренатальной диагностики наследственных болезней.....	181
6.2.1. Неинвазивная пренатальная диагностика.....	182
6.2.2. Инвазивная пренатальная диагностика.....	184
ЧАСТЬ 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	187
Глава 1. Врожденные и наследственные заболевания зубов	187
Раздел 1. Общая характеристика строения зубов	187
1.1. Генетический контроль нормального развития и формирования тканей зубов.....	189
1.2. Генетические факторы формирования аномалий зубов... ..	197
1.3. Классификация аномалий развития зубов и зубочелюстной области.....	201
1.3.1. Международная классификация МКБ-10.....	201
1.3.2. Классификация аномалий зубов и челюстей кафедры ортодонтии и детского протезирования МГМСУ (1990 г.).....	205
1.3.3. Аномальные признаки патологии полости рта, зубов, зубочелюстной системы, используемые для диагностики наследственных заболеваний и синдромов.....	207
Раздел 2. Аномалии размеров и формы зубов	208
2.1. Макродентия.....	210
2.2. Микродентия.....	211
2.3. Зубы слившиеся.....	211
2.4. Удвоение.....	212

2.5. Инвагинация зубов («зуб в зубе»).....	212
2.6. Аномальные бугорки и эмалевые жемчужины (адамантома).....	213
2.7. Тауродентизм (бычий зуб)	213
2.8. Другие аномалии размеров и формы зубов.....	214
Раздел 3. Наследственные заболевания и синдромы с аномалиями размеров и формы зубов	217
3.1. Наследственные заболевания и синдромы с макродентией.....	217
3.2. Наследственные заболевания и синдромы с микродентией	223
3.2.1. X-сцепленные наследственные синдромы с микродентией.....	224
3.2.2. Аутосомно-доминантные заболевания и синдромы с микродентией	225
3.2.3. Аутосомно-рецессивные заболевания и синдромы с микродентией	229
3.3. Наследственные заболевания и синдромы с тауродентией.....	231
Раздел 4. Аномалии количества зубов	234
4.1. Агенезия зубов.....	234
4.1.1. Генетические факторы агенезии зубов.....	235
4.1.2. Наследственные болезни и синдромы с адентией, олиго- и гиподентией.....	236
4.1.3. Аутосомно-рецессивные болезни и синдромы с недостаточным количеством зубов.....	237
4.1.4. Аутосомно-доминантные болезни и синдромы с недостаточным количеством зубов.....	241
4.1.5. X-сцепленные болезни и синдромы с недостаточным количеством зубов	244
4.2. Избыточное количество зубов (гипердентия, сверхкомплектные зубы).....	247
4.2.1. Наследственные заболевания и синдромы с избыточным количеством зубов	247
4.2.2. Аутосомно-доминантные заболевания и синдромы с сверхкомплектными зубами	249
4.2.3. Аутосомно-рецессивные заболевания и синдромы с сверхкомплектными зубами	250
4.2.4. X-сцепленные заболевания и синдромы со сверхкомплектными зубами.....	251

Раздел 5. Наследственные нарушения формирования структуры зубов	251
5.1. Наследственные болезни и синдромы, сопровождающиеся нарушением формирования дентина	252
5.2. Генетические факторы аномалий формирования эмали и классификация	259
5.3. Аутосомно-доминантные заболевания и синдромы с нарушением формирования эмали	261
5.4. Аутосомно-рецессивные наследственные заболевания и синдромы с нарушением формирования эмали	267
5.5. Сцепленные с X-хромосомой заболевания и синдромы с нарушением формирования эмали	276
5.6. Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся аномалиями цвета зубов	280
Раздел 6. Аномалии прорезывания зубов	283
6.1. Натальные, неонатальные зубы	287
6.1.1. Наследственные заболевания и синдромы с натальными/неонатальными зубами	287
Раздел 7. Задержка прорезывания зубов	290
Раздел 8. Наследственные аномалии нарушения прикуса	302
8.1. Аутосомно-доминантные синдромы с нарушением прикуса	303
8.2. Аутосомно-рецессивные синдромы с нарушением прикуса	310
8.3. Наследственные синдромы с нарушением прикуса, X-сцепленные	314
8.4. Проблемы медико-генетического консультирования и лечения наследственных болезней в стоматологии	315
Глава 2. Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области	318
2.1. Расщелины губы и нёба (типичные расщелины лица)	318
2.1.1. Распространенность, этиология и патогенез	318
2.1.2. Классификация и характеристика типичных расщелин лица	320
2.1.3. Наиболее распространенные моногенные синдромы с расщелиной губы и нёба	324
2.2. Нетипичные расщелины черепно-лицевой области	326
2.2.1. Распространенность, этиология и патогенез	326

2.2.2. Клинико-анатомические характеристики нетипичных расщелин черепно-лицевой области	330
2.3. Принципы лечения и реабилитации больных с врожденными орофациальными расщелинами	341
2.4. Проблемы реабилитации больных с врожденными орофациальными расщелинами.	344
2.5. Принципы профилактики орофациальных расщелин.	348
2.5.1. Принципы медико-генетического консультирования в отношении орофациальных расщелин.	349
2.5.2. Пренатальная диагностика орофациальных расщелин.	352
Глава 3. Стоматологические заболевания мультифакториальной природы	354
3.1. Генетические аспекты кариеса	354
3.2. Генетические аспекты болезней пародонта.	363
3.2.1. Воспалительные заболевания десен	363
3.2.2. Невоспалительные заболевания десен наследственного генеза.	366
3.2.3. Остеопороз и заболевания пародонта	369
Список литературы	380
Предметный указатель	386

Часть 1

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Глава 1

Наследственность и патология

1.1. МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА В СТРУКТУРЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК О ЧЕЛОВЕКЕ

Основу современной медицины составляют фундаментальные науки: анатомия, физиология, биохимия, биология, морфология, иммунология. Среди биологических дисциплин генетика занимает особое положение. Она изучает универсальные для всех живых существ законы наследственности и изменчивости, раскрывая сущность того, каким образом любая живая форма воспроизводит себя в следующих поколениях.

Термин «генетика» в 1906 г. предложил английский ученый У. Бэтсон.

Генетика не только изучает закономерности наследственности и изменчивости у человека на всех уровнях его организации и существования (молекулярном, клеточном, организменном, популяционном), но и стремится найти способы управления ими. Современная генетика, руководствуясь общими принципами организации всего живого, тесно взаимодействует с фундаментальными науками: физикой, химией, математикой, биологией, экологией и другими науками. Благодаря тесной связи современной генетики и фундаментальных наук в середине прошлого столетия появились самостоятельные специализированные разделы генетики: генетика человека, популяционная генетика, цитогенетика, иммуногенетика, онкогенетика, фармакогенетика. И относительно недавно в обиход нашей жизни стали входить такие понятия

и термины, как геном, молекулярная цитогенетика, экологическая генетика, молекулярная медицина, эпигенетика, геномика, онкогеномика, биоинформатика, протеомика

Благодаря последним достижениям в области молекулярной генетики современная генетика получила возможность работать с изолированными генами (удалось не только выделить ген, но и синтезировать его в чистом виде), были найдены доказательства включения в геном чужеродной информации и функционирование ее в клетках животных и человека. Несомненно, генетика человека, наряду с молекулярной генетикой и молекулярной медициной, относится к самым прогрессирующим разделам генетики в целом.

Днем рождения генетики как науки принято считать 1900 г., когда три ботаника — голландец Г. де Фриз, немец К. Корренс и австриец К. Чермак — независимо друг от друга переоткрыли важнейшие закономерности наследования признаков в потомстве, установленные за 35 лет до них чешским естествоиспытателем Г. Менделем.

Историю генетики, в том числе и медицинскую, условно можно поделить на три основных этапа:

- I этап — эпоха классической генетики (с 1900 по 1930 г.); в этот период:
 - была создана теория гена и хромосомная теория наследственности;
 - разработано учение о взаимодействии генов, о фенотипе и генотипе.
- II этап — эпоха неоклассицизма в генетике (с 1930 по 1953 г.); в этот период:
 - была открыта возможность искусственного получения изменений в генах и в хромосомах (экспериментальный мутагенез);
 - обнаружено, что ген — это сложная система, дробимая на части;
 - обоснованы принципы генетики популяций и эволюционной генетики;
 - создана биохимическая генетика и доказано, что молекулы ДНК являются основой для записи генетической информации.

- III этап — эпоха синтетической генетики (с 1953 г. по настоящее время); в этот период:
 - раскрыта структура ДНК и показана ее генетическая значимость;
 - установлено точное число хромосом у человека;
 - возникла новая дисциплина — клиническая цитогенетика;
 - получили дальнейшее развитие теории гена и теории мутаций;
 - были получены новые данные в области биохимической и эволюционной генетики, иммуногенетики, онкогенетики, экологической генетики, генетики человека и других разделах общей и частной генетики;
 - создана технология рекомбинантных ДНК (генная инженерия).

В этот период биологические свойства человека становятся центральным объектом генетических исследований. Их объединение с молекулярной генетикой и молекулярной медициной обеспечило синтетический подход к проблеме наследственности.

Медицинская генетика является составной частью генетики человека. Она изучает закономерности наследственности и изменчивости с точки зрения патологии человека, а именно: причины возникновения наследственных болезней, характер их наследования в семьях, распространение в популяциях, специфические процессы на клеточном и молекулярном уровнях. Особый раздел медицинской генетики составляет клиническая генетика, исследующая вопросы патогенеза, клиники, диагностики, профилактики и лечения наследственных болезней.

Задачами медицинской генетики являются:

- изучение роли генетических и внешних факторов в развитии наследственной патологии, а также характера наследования и проявления патологических генов;
- разработка принципов классификации, диагностики и профилактики наследственных заболеваний;
- изучение характера наследственной патологии на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях;
- выявление распространения наследственных болезней и врожденных пороков развития;

- совершенствование методов генной инженерии с целью генотерапии и получения новых лекарственных веществ;
- широкое и повсеместное внедрение медико-генетического консультирования;
- развитие методов пренатальной диагностики;
- выявление мутагенных факторов внешней среды и разработка методов их нейтрализации.

Человек как объект генетических исследований чрезвычайно сложен. Это связано в первую очередь с особенностями его генетической организации и довольно сложным характером экспрессии многих признаков (Щипков В.П., Кривошеина Г.Н., 2003). Кроме того, у человека по сравнению с другими представителями животного и растительного мира достаточно большой геном, который состоит примерно из 23–25 тыс. генов, имеющих 3,2 млрд пар нуклеотидов (общая длина молекул ДНК в каждой клетке человека составляет около 2 м). По последним данным, из общего количества генов человека в настоящее время примерно 22 тыс. идентифицировано и картировано на индивидуальных хромосомах.

Трудности, которые возникают при изучении человека как генетического объекта, состоят в том, что:

- в его кариотипе довольно много хромосом и групп сцепления;
- он поздно созревает, имеет мало потомства и у него редко происходит смена поколений;
- над ним невозможно экспериментировать;
- для него и его семьи невозможно создать одинаковые условия жизни.

Значение генетики для медицины огромно. Благодаря внедрению в практическое здравоохранение новейших методов молекулярной генетики и молекулярной цитогенетики удается не только картировать гены человека, но и идентифицировать в них некоторые конкретные мутации, вызывающие развитие наследственных заболеваний.

Практическая медицина постоянно внедряет в свою ежедневную работу достижения общей генетики. Прикладным разделом медицинской генетики является клиническая генетика, которая с успехом осваивает методы медицинской

генетики — клинико-генеалогический, близнецовый, биохимический, цитогенетический, популяционный, молекулярно-цитогенетический, метод ДНК-диагностики; значительное место в медицинской генетике в настоящее время уделяется онтогенетическому методу, который позволяет рассматривать развитие нормальных и патологических признаков в ходе индивидуального развития организма. С помощью только биохимического, цитогенетического и молекулярно-генетических методов в настоящее время удалось установить этиологию многих болезней обмена веществ и практически всю группу хромосомных аномалий.

1.2. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ

Известно, что наследственные заболевания являются результатом тесного взаимодействия наследственных и средовых факторов. Если для одних наследственных болезней в развитии патологического процесса ведущая роль принадлежит генетическим факторам или только генетическим факторам (моногенные, хромосомные болезни), то для развития других заболеваний необходимо тесное взаимодействие как генетических, так и внешнесредовых факторов (диабет, подагра, ишемическая болезнь сердца, аллергозы, бронхиальная астма, язвенная болезнь и др.).

К наследственной патологии человека относится обширный круг заболеваний различных нозологических классов: сердечно-сосудистые заболевания, болезни обмена веществ, эндокринной системы, кожи, глаз, мочеполовой системы, нервные и психические заболевания и т.д. Раньше врачи считали, что наследственные болезни встречаются редко. Действительно, различные ферментопатии, ихтиоз, ювенильная и врожденная глаукома бывают только в отдельных семьях и составляют малую долю от общей заболеваемости населения. Однако существует ряд широко распространенных наследственных болезней. Частота, например, сахарного диабета близится к 3%, и шизофрении в популяциях разных стран к 1%. По данным Международной федерации по диабету, в мире насчитываются десятки миллионов больных диабетом. К числу наследственных относятся такие широко распространенные нарушения зрения, как близорукость, дальнозоркость, астигматизм.

К болезням с наследственным предрасположением принадлежат атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, шизофрения, хронический алкоголизм, а также многие врожденные пороки развития.

У человека, по данным OMIM (электронная версия каталога наследственных признаков человека В. Маккьюсика), в настоящее время описано более 13 тыс. наследственных признаков и примерно 50% из них составляют наследственные заболевания и врожденные пороки развития, из которых более 2 тыс. это тяжелые инвалидизирующие расстройства. Благодаря применению новых методов диагностики ежегодно регистрируется несколько новых наследственных заболеваний, которые встречаются в практике врача любой специальности. В 70-х годах XX в. объем генетического груза (хромосомные, моногенные, мультифакториальные болезни) на весь период жизни человека составлял 10,5%. В 2000 г. этот груз увеличился до 75% (данные Научного комитета ООН по действию атомной радиации). Исходя из этого, можно предположить, что в начале XXI в. у каждого человека, доживающего в среднем до 70 лет, должен проявиться какой-нибудь наследственный дефект.

По данным медиков, в нашей стране только 10% здоровых людей. По сводным данным многих отечественных и зарубежных исследователей, в педиатрических клиниках около 50% больничных коек занято больными с наследственными заболеваниями или болезнями с наследственным предрасположением (Гинтер Е.К., 2003).

Обобщая данные научной литературы за 30 лет, к неутешительному заключению пришел Ю.П. Алтухов. По его заключению, около 50% первичного генофонда не воспроизводится в следующем поколении (спонтанные аборт — 15%; мертворожденные — 3%; неонатальная смертность — 2%; смертность до наступления репродуктивного периода — 3%; 20% лиц не вступают в брак; 10% браков бесплодны).

По заказу общественной организации March of Dimes, занимающейся помощью детям с врожденной патологией, в 193 странах мира было проведено исследование по распространенности врожденных пороков развития. Учитывались пороки наследственной или предположительно наследственной природы. В результате проведенной работы было сделано заключение,

что в мире каждый 16-й новорожденный имеет серьезные генетические отклонения, которые возникают за счет плохой экологии, воздействия вредных химических веществ кровнородственных браков, а также поздних родов. Врожденные дефекты обычно проявляются до 20 лет у каждого 10-го молодого человека. Ежегодно во всем мире рождается около 8 млн детей с серьезными генетическими или врожденными пороками, большинство из которых появляются в странах со средними и низкими уровнями дохода. В развивающемся мире генетические и врожденные аномалии являются второй по значимости причиной смертности в младенческом и детском возрасте и составляют при рождении от 25 до 60 случаев на 1000 человек (доклад Секретариата ВОЗ, 2005 г.). Как правило, наследственная патология охватывает все жизненные этапы человека: от рождения до глубокой старости.

Основой эволюционного развития на Земле всех живых организмов является наследственность и изменчивость — два противоположных свойства, которые тесно связаны между собой.

Под наследственностью понимается способность живых организмов обеспечивать материальную и функциональную преемственность, а также определенную схему индивидуального развития (онтогенез) в специфических условиях среды.

Под изменчивостью понимается способность всех живых организмов приобретать в процессе индивидуального развития новые морфологические и функциональные признаки, отличающие их от своих родителей.

Процессы, которые определяют изменчивость, весьма неоднородны. Одни из них оказывают модифицирующее влияние и могут проявляться только в виде ненаследственных разнообразных признаков. Другие же могут приводить к серьезным изменениям генотипа и, следовательно, передаваться по наследству. Исходя из этого выделяют фенотипическую (ненаследственную) и генотипическую (наследственную) изменчивость.

В свою очередь, генотипическая изменчивость подразделяется на комбинативную (рекомбинационную) изменчивость и мутационную изменчивость. Комбинативная изменчивость возникает в результате трех механизмов:

1) перекомбинации родительских генов (механизм кроссинговера), при этом сами гены в результате такого перемешива-

ния не изменяются, но возникают их новые сочетания, которые приводят к появлению новых организмов с другим генотипом и фенотипом;

2) случайных встреч гамет при оплодотворении;

3) независимого расхождения гомологичных хромосом; при нарушении такого расхождения в дочерние клетки в ходе митоза могут попасть одна, две и более материнских или отцовских хромосом, которые приведут к хромосомным нарушениям или явлению однородительской дисомии. Однородительская дисомия — явление, при котором одна пара хромосом представлена хромосомами от одного из родителей.

1.3. МУТАЦИИ КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Другим видом генотипической изменчивости является мутационная изменчивость (мутации), которая является основным источником возникновения большинства наследственных болезней, генетических предрасположенностей и врожденных пороков развития у человека. Из всех установленных мутаций у человека 87% приходится на наследственные заболевания. Более 13% мутаций затрагивают морфологические, физиологические, биохимические, иммунологические признаки, из которых 21% нарушают развитие скелета, 19% имеют прямое отношение к аномалиям органов дыхания, пищеварительного тракта, желез внутренней секреции, 15% вызывают дефекты кожных покровов, 10% вызывают болезни нервной системы, органов зрения и слуха.

Мутации — количественные и качественные изменения в наследственных структурах (ДНК, ген, хромосома, геном), которые могут передаваться из поколения в поколение. Термин «мутация» был предложен голландским ботаником Г. де Фризом в начале XX в. В общем виде согласно его положениям мутации возникают внезапно, наследуются, постоянны в своем проявлении, достаточно редки; могут быть вредными, полезными, нейтральными. Возникают мутации в результате действия биологических, химических и физических факторов. К биоло-

гическим факторам относятся вирусы и бактерии, мобильные генетические элементы, а также некоторые ферменты. К химическим факторам — аналоги азотистых оснований нуклеиновых кислот, многие алкилирующие соединения, пестициды, некоторые лекарственные препараты и биополимеры. К физическим факторам — ионизирующее излучение, радиоактивные элементы, ультрафиолетовое излучение, высокие и низкие температуры, высокочастотные токи.

Существует много различных классификаций мутаций. Различают мутации по генотипу, фенотипу, типам клеток, причинам возникновения, жизнеспособности. В этом случае говорят о рабочей характеристике конкретных мутаций. Если же рассматривать классификации по характеру изменений генома, то следует выделить следующие группы мутаций: генные, хромосомные (изменение структуры хромосом), геномные (изменение числа хромосом) и цитоплазматические (изменения неядерных генов). В каждом из этих разделов имеются свои разновидности и особенности.

Основная часть мутаций, возникающих у человека, относится к генным мутациям, которые являются причиной большинства наследственных заболеваний и возникают на всех стадиях онтогенеза. Генные мутации в подавляющем большинстве затрагивают, как правило, один или несколько нуклеотидов (нуклеотид включает в себя азотистое основание, углевод пентозу и остаток фосфорной кислоты). На молекулярном уровне механизмы генных мутаций могут быть представлены в виде замен, вставок, выпадения и перемещения нуклеотидов в пределах отдельных генов, ведущих к качественному и количественному изменению соответствующих белковых продуктов. Если генные мутации затрагивают гены, кодирующие различные ферменты, то они чаще всего проявляются в течение первого года жизни (Баранов В.С., 2005). Мутации же, возникающие в период эмбриогенеза, наиболее фатальны для будущего потомства. Главное, о чем следует знать: генные мутации приводят к изменению генотипа и фенотипа и могут передаваться из поколения в поколение. Некоторые же изменения нуклеотидной последовательности не всегда приводят к изменению

структуры и функции соответствующего белка. Это так называемые молчащие, нейтральные мутации — варианты генетического полиморфизма, которые не затрагивают структуру самого гена и не приводят к каким-либо изменениям фенотипа. В качестве примера можно привести ген, контролирующий группу крови системы АВО. Данная система имеет три аллеля: О, А и В, сочетания которых определяют 4 группы крови. Это классический пример нормальной изменчивости у человека. Генетические полиморфизмы у человека встречаются гораздо чаще, чем мутации. Частота мутаций даже наиболее распространенных заболеваний — муковисцидоза, фенилкетонурии, гемофилии, миопатии Дюшенна, нейрофиброматоза — составляет менее 1%, в то время как частота наиболее редкого аллеля при полиморфизме составляет не менее 1%. Отличие мутаций и генетических полиморфизмов носит скорее количественный, чем качественный характер. Генетические полиморфизмы, как правило, не ведут к нарушению генной активности, а мутации в большинстве своем являются источниками разнообразной наследственной патологии. В то же время не следует забывать, что генетические полиморфизмы не всегда нейтральны и безвредны. Они могут приводить к изменению генетического кода и тем самым вызывать замену одной аминокислоты на другую. А это в свою очередь приведет к неправильному и неполноценному функционированию ряда наследственных структур, вызывая тем самым определенную предрасположенность к различным мультифакториальным заболеваниям.

1.4. КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Учитывая сложную природу наследственной патологии, до сих пор не удалось выработать единую унифицированную классификацию наследственных заболеваний и врожденных пороков развития, потому как многое зависит от того, что следует положить в основу классификации. Первые классификации наследственной патологии опирались в основном на клинические особенности наследственных болезней.

В основе клинической классификации болезней лежат органнй и системный принципы. Выделяют болезни нервно-

мышечные, психические, опорно-двигательного аппарата, органов дыхательной системы, зубочелюстной системы, крови и т.д. Однако следует сказать об условности такого деления, поскольку при большинстве наследственных заболеваний имеется сочетание поражения нескольких органов и систем. Если же использовать общность патогенетических механизмов, то разные заболевания могут попасть в одну и ту же клиническую группу. К тому же необходимо четко различать понятия врожденной и наследственной патологии и так называемые семейные болезни. К врожденной патологии относятся не только наследственные болезни, но и любые болезни и аномалии, проявляющиеся при рождении. К врожденным аномалиям относятся, например, пороки лицевого черепа (расщелины губы и нёба), скелета рук (полидактилия, синдактилия), некоторые пороки сердца и внутренних органов. Причиной этих аномалий могут быть патологические мутантные гены, и тогда их наследование прослеживается на родословных.

Семейные болезни могут быть наследственными и ненаследственными. Термин «семейная болезнь» может быть по праву отнесен к патологии, наблюдающейся у членов одной семьи, вызываемой неблагоприятными внешнесредовыми факторами (шум, вибрация, запыленность, недостаточное полноценное питание, условия проживания и т.д.). В этом случае скорее всего речь не идет о наследственной патологии. В то же время встречаются семьи, где наследственные предрасположенности чаще наблюдаются у нескольких членов одной и той же семьи и их близких и отдаленных родственников (сердечно-сосудистая патология, психические болезни, невынашивание беременности, аллергические и кожные заболевания, нервно-мышечная патология).

В настоящее время создать удовлетворяющую всех специалистов, медиков и генетиков, унифицированную классификацию наследственных заболеваний, о которой мечтал в свое время выдающийся отечественный генетик и невропатолог С.Н. Давиденков, по принципу «не система фенотипов, а система генов», не так легко. Для того чтобы создать более или менее объективную классификацию наследственной патологии, следует учесть наиболее характерные особенности наследственных заболеваний. В первую очередь необходимо иметь в виду

проблему генетической гетерогенности наследственных болезней, на которую впервые указал в 30-е годы прошлого столетия С.Н. Давиденков. Реальные результаты при исследовании генетической гетерогенности появились с введением в научную практику методов молекулярно-биологического и молекулярно-генетического анализа. Из генетики человека известно, что одно и то же заболевание может вызываться мутациями в разных генах (локусная гетерогенность); в то же время разные мутации в одном и том же гене иногда могут приводить к различным генетическим заболеваниям (аллельная гетерогенность). В качестве примера можно привести болезнь Кеннеди (нейродегенеративное заболевание) и синдром тестикулярной феминизации, вызываемых мутацией одного и того же гена, расположенного на X-хромосоме. Или другой пример, относящийся тоже к X-хромосоме. Самый большой ген у человека — дистрофин расположен на той же самой хромосоме, мутация которого приводит либо к злокачественной форме миопатии Дюшенна, либо к доброкачественной форме Беккера.

Обобщая опыт предыдущих исследователей и суммируя многочисленные литературные данные по созданию классификации наследственных болезней в настоящее время, можно было бы использовать примерную рабочую классификацию наследственных заболеваний, предложенную В.И. Ивановым (Иванов В.И., 2006) с незначительными дополнениями, выделив в ней следующие группы:

1. Моногенные (менделирующие) болезни, вызываемые мутацией одного гена, доля которых от всех наследственных болезней составляет 2–4%.

2. Хромосомные болезни (синдромы), возникающие в результате нарушения числа или структуры хромосом, общий объем которых от всех наследственных болезней не превышает 1%.

3. Многофакторные (полигенные) болезни, которые возникают в результате взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов. Общий вклад этой группы заболеваний в наследственную патологию самый большой и равняется 92–94%.

4. Болезни с нетрадиционным типом наследования (митохондриальные болезни, болезни геномного импринтинга, болезни экспансии тринуклеотидных повторов). Митохондриальные

болезни возникают в результате мутации митохондриальной ДНК (мтДНК), наследуются по материнской линии. При болезнях импринтинга экспрессируется только отцовский или только материнский аллель, а другой оказывается функционально неактивным. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов – патологическое увеличение количества копий коротких нуклеотидных последовательностей в нестабильных участках генома, приводящее к нарушению функций кодируемого белка. Общий объем этой группы от всех наследственных заболеваний не превышает 1%.

Национальное руководство «Наследственные болезни» (2013) (с. 381) предлагает классификацию наследственных болезней, в основе которой лежит этиологический принцип – тип мутаций клеток и характер взаимодействия со средой.

I. Болезни, обусловленные мутациями половых клеток:

1. Хромосомные (например, синдромы Дауна, Шерешевского–Тернера, «кошачьего крика»);
2. Генные (например, гемофилия, нейрофиброматоз Реклингхаузена, галактоземия);
3. Многофакторные или болезни с наследственной предрасположенностью, как правило, полигенные (например, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца);
4. Эпигенетические (например, синдромы Ангельмана, Сильвера–Рассела, Беквита–Видеман).

II. Болезни, обусловленные мутациями соматических клеток:

1. Хромосомные (например, мозаичные формы хромосомных болезней, лейкозы);
2. Генные (например, опухоли на фоне мутаций онкогенов);
3. Многофакторные (например, вторичные иммунодефицитные состояния, врожденные пороки развития, опухоли);
4. Эпигенетические (например, опухоли пищевода, молочной железы).

III. Болезни, обусловленные мутациями половых и соматических клеток:

1. Хромосомные (например, лейкозы у больных с синдромом Дауна);
2. Генные (например, ретинобластома, опухоль Вильмса);
3. Многофакторные (например, аутоиммунные заболевания);