

УДК: 616-056.7-07-08

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Н.И. Янковская, доцент кафедры педиатрии № 2, к.м.н.  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В лекции изложены основные принципы клинической генетики, современные подходы к лечению и профилактике наследственных болезней.*

**Ключевые слова:** наследственные болезни, диагностика, лечение, профилактика.

*The lecture presents the basic principles of clinical genetics, current approaches to treatment and prevention of inherited diseases.*

**Key words:** inherited diseases, diagnostics, treatment, prevention.

По мере развития медицины и здравоохранения наследственные болезни составляют все большую долю в общей патологии человека. Поэтому врачам любой специальности постоянно приходится лечить больных с наследственной патологией, хотя многие из них не подозревают об этом. Многие наследственные заболевания не всегда диагностируются даже в клинических условиях. Это, в определенной степени, и понятно, поскольку диагностика наследственной патологии - это сложный и трудоемкий процесс [1, 5].

Трудности диагностики заключаются в многообразии нозологических форм наследственных болезней. Некоторые формы заболеваний встречаются крайне редко. Да и врач не может активно владеть всем запасом знаний, необходимых для диагностики наследственной патологии. Поэтому он должен знать основные принципы, которые помогут ему заподозрить нечасто встречающиеся наследственные заболевания, а после дополнительных консультаций и обследования поставить точный диагноз [8].

**Диагностика наследственных болезней основывается на данных** клинического, параклинического (лабораторного) и специального генетического обследования.

Необходимо помнить, что наследственное заболевание может протекать под маской ненаследственного и наоборот, может быть сопутствующей патологией при каком-то соматическом заболевании.

**Ход постановки диагноза должен быть 2-х этапным:**

I этап - общее клиническое обследование больного;

II этап - при подозрении на конкретную наследственную патологию - специализированное дифференциально-диагностическое обследование.

**При постановке диагноза необходимо заключить:** это ненаследственное или наследственное заболевание; подозрение на наследственное заболевание, требующее дополнительных специальных методов обследования.

Большинство наследственных заболеваний диагностируется только на основании характерной

клинической картины. В этой связи синдромологический анализ приобретает первостепенное значение в клинической генетике. Синдромологическая диагностика с использованием минимальных средств (анамнез, осмотр, антропометрия) и минимальная нагрузка на больного может дать важную информацию [1, 7].

Хорошо известно, что в наследственной патологии не существует патогномичных признаков. Чаще всего одни признаки встречаются при нескольких и даже при многих формах. Например, **деформация грудной клетки** в виде воронки или килля встречается не менее чем при 30 наследственных болезнях. **Искривление позвоночника** - при более 50. **Аномалии почек** известны при 30 синдромах. Умственная отсталость - при более 100 наследственных синдромах. Все признаки (их около 200 внешних признаков), которые выявляются при наследственных заболеваниях, можно выявить, если их прицельно искать [4, 7].

Клиника многих наследственных заболеваний хорошо была известна еще до установления их наследственной природы. Например, болезнь Дауна (трисомия 21) с большой вероятностью может быть диагностирована только на основании клинического обследования больного. В то же время известны случаи ошибок в диагностике (без анализа кариотипа), особенно у детей 1-ого года жизни. Такой диагноз чаще ставят детям с врожденным гипотирозом. Поэтому нельзя полагаться только на клинические проявления данного заболевания. Иногда наследственное заболевание кажется на первый взгляд не наследственным, а оно может быть осложнением или проявлением скрытого наследственного патологического процесса. Например, пиелонефрит чаще возникает, потом рецидивирует у больных с врожденными аномалиями мочевой системы, или нарушение ритма сердца может быть проявлением наследственного синдрома Элерса-Данло. Если не обращать внимания на "фон", на котором возникает и развивается заболевание, то будет пропущено очень много наследственных болезней. А это означает, что не будет проводиться патогенетическая терапия, неправильно будет оценен прогноз заболевания, не бу-

дуг даны рекомендации по профилактике осложнений, трудоустройству больного и т.д. [1, 3].

Для диагностики наследственных синдромов первостепенное значение имеют методика исследования больного и оценка полученных данных. Методика исследования больного включает расспрос (сбор анамнеза), объективное обследование (общий осмотр и описание фенотипических проявлений синдрома, антропометрию) и лабораторные методы.

Любой врач при обследовании пациента должен помнить об **общих принципах диагностики наследственных болезней**.

При обследовании любого больного необходимо применение **клинико-генеалогического метода**. Сбор анамнестических данных является очень важным моментом в общем обследовании больного. Анамнестические данные собираются очень подробно. Чем моложе ребенок, тем важнее более подробно узнать сведения о течении беременности, родов, периода новорожденности, вскармливания, раннем развитии и перенесенных заболеваниях. Это дает возможность выявить и сопоставить возникновение данного синдрома с действием тератогенных факторов (диабетическая эмбриопатия, синдром краснухи, алкогольный синдром и т.д.). Определенное значение в диагностике наследственных синдромов имеют данные акушерского анамнеза. Так известно, что беременность, заканчивающаяся рождением ребенка, с врожденным пороком развития (ВПР), чаще, чем при рождении здорового ребенка протекает с угрозой прерывания ее в ранние сроки, тазовым предлежанием, многоводием.

Важно знать массу тела и длину тела ребенка при рождении. Нередко пренатальная гипотрофия является одним из основных признаков синдрома. Так при синдроме Дубовица дети рождаются с выраженной гипотрофией. Это же касается и синдромов Карнелия-Де-Ланге и Смита-Лемле-Опица. С другой стороны, гигантизм при рождении является важным диагностическим критерием наряду с макроглоссией и пупочной грыжей при синдроме Видемана-Беквида.

При сборе анамнеза следует уделять внимание вскармливанию ребенка с первых дней жизни: уточнить, как шла прибавка массы тела, не наблюдалось ли у ребенка непереносимости какого-либо вида пищи (молока, мяса, яиц). Это имеет значение для выявления синдрома мальабсорбции, признака, характерного для некоторой наследственной патологии (целиакия, дисахаридазная недостаточность, муковисцидоз). Важно подробно расспросить, как развивался ребенок физически и психически в течение всей жизни. Потеря приобретенных навыков может быть важным диагностическим критерием многих болезней.

Все сведения о пробанде следует собирать в хронологическом порядке. Необходимо выяснить, какие болезни перенес ребенок и как они протекали.

При опросе родственников пробанда - в первую очередь родителей, следует выяснить девичью фамилию матери, возраст родителей, их профессию, состояние здоровья и перенесенные заболевания. Уточнить место рождения супругов, удаленность друг от друга этих населенных пунктов для распознавания кровнородственных браков (80% кровнородственных браков - в республиках Средней Азии).

Возраст матери имеет значение при подозрении на аномалию аутосом, в частности болезнь Дауна, частота которой в 18-20 лет - 1:2000; 20-24 лет - 1:1600; 30-34 лет - 1:869; 45 лет и больше - 1:45. Возраст отца может оказать влияние на возникновение аномалий половых хромосом, в частности синдром Шерешевского-Тернера, а также высокий риск рождения детей с расщелиной губы и неба, хондродистрофией, синдромом Марфана.

При сборе анамнеза выясняют у матери все случаи абортов, мертворождений, ранней детской смертности. Нельзя забывать о возможности внебрачного зачатия.

О наследственном характере течения заболевания может говорить его рецидивирующее, хроническое, длительно не поддающееся лечению течение, особенно в детском возрасте (хроническая пневмония - при муковисцидозе, длительные расстройства кишечника - при целиакии; кишечной форме муковисцидоза; дисахаридазной недостаточности; упорное течение рахита при фосфатабете; синдроме де Тони-Дебре-Фанкони). Стойкие изменения в моче (протеинурия, гематурия) говорят о наследственном заболевании, если такие же изменения имеются у ближайших родственников - синдром Альпорта или семейная гематурия. Прогрессирующие, не поддающиеся лечению судорожные приступы являются признаком наследственного поражения нервной системы.

Наличие у больного редких, специфических симптомов или их сочетаний дает основание думать о врожденной или наследственной патологии. Вывих или подвывих хрусталика глаза характерен для 3-х синдромов: Марфана, Вейля-Марчезани и гомоцистинурии. Голубые склеры - для несовершенного остеогенеза и других болезней соединительной ткани. Нарушение полового развития - при хромосомных болезнях; бесплодие, аменорея при синдроме Шерешевского-Тернера. Вовлечение в патологический процесс многих органов и систем говорит о наследственной патологии. Особенно распространенный характер поражения наблюдается при хромосомной патологии. Гепатомегалия до громадных размеров - при болезнях накопления, галактоземии, гликогенозах, фруктоземии и др. Гепатолиенальный синдром - при гарголизме, в/клеточных липоидозах, тирозинозе и т.д. О наследственном заболевании можно думать в тех случаях, если болезнь имеет врожденный характер, хотя врожденность заболевания не всегда говорит о наследственной его природе (краснушный, алкогольный синдром и т.д.).

После сбора анамнеза, анализа родословной следует приступить к объективному обследованию пробанда, начиная с осмотра. Объективное обследование пробанда включает детальный осмотр его и родственников, антропометрию и описание фенотипических проявлений заболевания. Тщательный клинический осмотр имеет большое значение, поскольку правильный диагноз наследственного заболевания может быть установлен лишь при учете особенностей внешнего вида больного, аномалий различных органов и систем, в том числе и таких, которые никакого функционального значения не имеют (размер глазных щелей, положение ушных раковин, форма носа и т.д.). Многие наследственные синдромы диагностируются исключительно на основании осмотра, сочетания всех видимых пороков и особенностей строения органов. Поэтому осмотр необходимо производить детально, по отдельным частям тела, органам и системам [3, 9].

При полном осмотре больного врач может выявить признаки, существенно облегчающие дифференциальную диагностику (у больного с ВПС тщательно осмотреть руки: укорочение I пальца кисти или наличие 3-х фаланг вместо 2-х сразу наводит на мысль о доминантно наследуемом синдроме Холт-Орама (синдром "рука-сердце"). Гипоплазия или дисплазия ногтей может наблюдаться при 25 наследственных болезнях. Важное место в диагностике наследственных синдромов занимает осмотр *лица*. Так, резко выступающие надбровные дуги могут быть признаком синдрома фронтометафизарной дисплазии, а запавшая переносица - мукополисахаридоза или ахондроплазии.

**Врожденные пороки и аномалии развития глаз и ушных раковин** являются частью большинства синдромов генной и хромосомной этиологии. Наличие кольца Кайзера-Флейшера на периферии радужной оболочки дает основание выставить диагноз гепатолентикулярной дегенерации (болезнь Вильсона-Коновалова).

**Патология мышечной ткани** характерна для многих наследственных синдромов. Так, аплазия ряда мышц верхних конечностей - при синдроме Эдвардса, наличие сверхкомплексных мышц - при синдроме Патау. Очаговые атрофии кожи, туловища, ягодиц, конечностей и коричневая их окраска - при синдроме Гольца. При синдроме Дубовица важный диагностический признак - шелушение кожи. Чрезмерная растяжимость кожи, ее хрупкость, кровоподтеки с последующим образованием рубцов и шрамов - важный диагностический признак при синдроме Элерса-Данло. Кофейные пятна на коже характерны для нейрофиброматоза (болезнь Реклинг-Хаузена).

При многих наследственных синдромах в патологический процесс вовлекается **костная система**. Деформация грудной клетки, черепа и позвоночника, слегка согнутые конечности, широкие, короткие пальцы наблюдаются при гарголизме, остеохондродистрофии. Хрупкие кости, множествен-

ные спонтанные переломы - при несовершенном остеогенезе. Длинные, тонкие "паучьи пальцы", изменения грудной клетки - патогномичный признак болезни Марфана.

**Исcurвление нижних конечностей** - это результат не только рахита, как полагали раньше, но и может быть следствием нарушенного обмена в костях (при 25 наследственных болезнях). **Гипертелоризм** - диагноз одного из 50-60 наследственных синдромов.

Большую информацию несут **зубы**, особенно у молодых людей, их изменение (неправильная форма, раннее выпадение, множественный кариес, сверхкомплектность и т.д.). Изменения зубов отмечены при 20 наследственных синдромах.

Таким образом, тщательное выявление аномалий по отдельным органам, их сопоставление и объединение составляют основную задачу синдромологического анализа при постановке диагноза [1, 10].

**Антропометрия.** Важным этапом при обследовании больного с клинико-генетической точки зрения является антропометрия. Для диагностики наследственных болезней полезными являются следующие антропометрические сведения: рост, масса тела, телосложение, длина конечностей (иногда отдельных их частей), окружность груди, головы, соотношение сагитального и латерального размеров черепа. Все эти данные сравниваются с кривыми распределения указанных размеров в популяции [2, 7].

Нарушение роста (замедление или ускорение), диспропорциональность развития отдельных частей скелета - все это создает специфические антропометрические и визуальные характеристики наследственных болезней. Например, высокий рост, длинные конечности, арахнодактилия указывают на синдром Марфана, укороченные конечности по сравнению с туловищем, запавшая переносица - на ахондроплазию, микроцефалия - симптом многих наследственных болезней.

**Дерматоглифика** - комплекс кожных узоров, расположенных на ладонях, подошвах и сгибательной поверхности пальцев. Ее используют для экспресс-диагностики хромосомных болезней.

Изучать дерматоглифику можно на отпечатках ладоней (стоп) и пальцев на бумаге, снятых с помощью типографской краски или прямым осмотром кожного рисунка при помощи лупы. Изменения дерматоглифики найдены при ВПР разных систем, но особенно они выражены у лиц с хромосомными болезнями. При синдромах Эдвардса, Патау, Дауна эти изменения настолько специфичны, что по ним можно ориентировочно ставить диагноз аномалий соответствующих хромосом еще до определения кариотипа. С помощью этого метода можно поставить диагноз болезни кошачьего крика, Шершевского-Тернера [1, 6].

**Параклинические исследования.** Из истории медицинской генетики известно, что уже в начале 20 века, когда генетика человека еще только полу-

чила основы для своего развития, английский врач А. Гаррод применил биохимический анализ мочи для диагностики наследственной болезни обмена веществ - алкаптонурии. В 30-х годах норвежский врач И.А. Феллинг открыл метод диагностики фенилкетонурии (ФКУ) на основе реакции мочи с хлоридом железа (при наличии в моче фенилпировиноградной кислоты появляется сине-зеленая окраска). Однако интенсивное развитие параclinical методы исследования получили с периода интенсивного развития клинической генетики (50-ые годы 20 века) [1].

В настоящее время применяется весь спектр параclinical методов для диагностики наследственных болезней: клинико-биохимические, гематологические, иммунологические, эндокринологические, электрофизиологические, рентгенологические, радиологические. Например, клинико-биохимические исследования проводят при муковисцидозе, ФКУ, болезни Вильсона-Коновалова и т.д. Гематологический метод используют для диагностики гемоглобинопатий, и других заболеваний; эндокринологический - при врожденном гипотирозе, врожденной гиперплазии коры надпочечников; иммунологический - при первичных иммунодефицитных состояниях (ИДС); электрофизиологический - при нервно-мышечных заболеваниях, многих наследственных болезнях нервной системы; УЗИ - при ВПР, аномалиях половой дифференцировки; рентгенологический - при хондродистрофии, нейрофиброматозе и т.д.

**Иммуногенетические методы** применяют для обследования пациентов и их родственников при подозрении на ИДС ( $\alpha$ - $\gamma$ -глобулинемия, дисгаммаглобулинемия, атаксия-телеангиэктазия и др.); подозрении на антигенную несовместимость матери и плода; установлении истинного родительства в случаях медико-генетического консультирования; необходимости изучения генетических маркеров при диагностике методов сцепления генов; для определения наследственного предрасположения к болезням.

Особое значение при исследовании наследственных заболеваний приобрело в последние годы определение HLA-антигенов лейкоцитов крови, т.к. имеется ассоциация антигенов этой группы с заболеваниями. HLA-типирование используется для пренатальной диагностики некоторых наследственных болезней, например, врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Иммуногенетические методы трудоемки, но открывают большие возможности в диагностике наследственных болезней, медико-генетическом консультировании, прогнозе здоровья при болезнях с наследственным предрасположением.

**Цитогенетические методы** включают кариотипирование и методы экспресс-диагностики - исследование X и Y-хроматина.

**Скрининговые исследования.** Для наследственных болезней лечение оказывается более эффективным, если его начать еще в доклинической ста-

дии. Так, лечение ФКУ целесообразно начинать в 1,5-2 месяцев, когда интеллект ребенка не страдает, но в этом возрасте дети еще внешне здоровы. Как же выбрать среди всей массы детей тех, которые нуждаются в лечении? С этой целью используется массовое исследование новорожденных (скринирование, просеивание).

Просеивающие программы (на 5 день жизни) у нас и за рубежом обычно проводят на ФКУ, гипотироз. Обсуждаются возможности введения просеивающей программы на аденогенитальный синдром. Помимо массовых просеивающих программ, используют также селективный скрининг, т.е. обследование групп риска по тому или иному заболеванию.

**Общие принципы лечения наследственных болезней.** Длительное время диагноз наследственной болезни оставался как приговор обреченности больному и его семье. В настоящее время, благодаря успехам генетики, прогрессу медицины, можно утверждать, что уже многие наследственные болезни успешно лечатся. Именно такая установка должна быть у врача. При лечении наследственных болезней полностью сохраняется принцип его индивидуальности, ведь врач лечит "не болезнь, а больного". При лечении наследственных болезней надо быть особенно внимательным в соблюдении этических и деонтологических принципов в отношении пациента и членов его семьи. Ведь часто идет речь о тяжелых хронических больных с детского возраста.

Наследственные болезни настолько разнообразны по типам мутаций, по звеньям нарушенного обмена, по степени вовлеченности в патологический процесс органов и систем, по характеру течения, что подробно изложить лечение всех наследственных болезней практически невозможно.

Как и при лечении других хорошо изученных болезней, можно выделить три подхода к лечению наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью: симптоматическое, патогенетическое, этиологическое. В отдельную группу можно выделить хирургические методы, поскольку они иногда выполняют функции симптоматической терапии, иногда патогенетической, иногда той и другой вместе [1, 6, 7, 8].

**Патогенетическое лечение.** Лечение любых болезней по принципу вмешательства в патогенез всегда эффективнее, чем симптоматическое лечение. При наследственных болезнях патогенетические методы наиболее обоснованы, хотя они и не противопоставляются симптоматическому лечению. Для патогенетического лечения наследственных болезней в последние годы применяются принципиально новые подходы, основанные на достижениях молекулярной и биохимической генетики.

**Коррекция обмена на уровне субстрата.** Такое вмешательство - одна из наиболее частых форм лечения наследственных болезней. Ограничение определенных веществ в пище (диетическое огра-

ничество) было первой успешной мерой в лечении наследственных болезней обмена, при которых отсутствуют соответствующие ферменты для нормального превращения субстратов в продуктах питания. Так, при фенилкетонурии назначают диету с низким содержанием фенилаланина. Своевременное назначение такой диеты больному ребенку (первые 2-3 месяца жизни) обеспечивает нормальное его развитие. Диетическое ограничение применяется при лечении многих наследственных болезней обмена углеводов и аминокислот (галактоземия, непереносимость фруктозы и лактозы, цистинурия, гистидинемия) и других болезней с известным первичным дефектом. Диетическое ограничение должно проводиться под строгим биохимическим контролем обмена веществ.

**Усиленное выведение субстрата.** Усиленное выведение субстрата патологической реакции можно получить путем назначения лекарственных препаратов, которые приводят к снижению концентрации токсического субстрата, либо инструментальными методами, хотя полного освобождения от патологических продуктов обмена добиться трудно. Примером усиленного выведения субстрата является назначение десферала (десфероксамина) при гемоглобинопатиях, который эффективно накапливает ферритины и освобождает организм от лишнего железа, предотвращая, таким образом, развитие гемосидероза паренхиматозных органов. Усиленной элиминации субстратов можно добиться с помощью физико-химических подходов (плазмаферез и гемосорбция). С помощью плазмафереза удаляется большой объем плазмы, содержащей токсическое вещество, излишки липидов, жирных кислот. Этот метод используется при болезнях накопления.

Гемосорбция помогает селективно удалять вещества путем их связывания. Этот метод применяется для лечения гиперхолестеринемии, хотя эффект временный (3-7 дней). Патологический субстрат может быть удален из организма путем превращения его в какое-то соединение, а затем это соединение выводится. Примером является выведение холестерина через желчные кислоты при гиперхолестеринемии.

Для того чтобы затормозить синтез накапливаемого при наследственной болезни субстрата или его предшественника, может быть использована метаболическая ингибиция. В качестве ингибиторов применяют различные физиологически активные соединения. Например, применение аллопуринола, который ингибирует ксантиноксидазу, уменьшает концентрацию мочевой кислоты в крови при подагре.

**Коррекция обмена на уровне продукта гена.** Этот подход применяется уже давно. Возмещение продукта (или добавление) с целью коррекции обмена применяется при таких нарушениях, патогенез которых обусловлен аномальным ферментом, не обеспечивающим выработку продукта, или другим биохимически активным соединением. При-

мером "исправления" наследственных нарушений обмена путем возмещения продукта является назначение стероидов при врожденной гиперплазии коры надпочечников, тироксина при гипотирозе, инсулина при сахарном диабете и так далее. Подобные примеры характерны не только для нарушений обмена, но и для других наследственных болезней. Так, введение антигемофильного глобулина предупреждает кровоточивость при гемофилии, агаммаглобулинемии. Для лечения по принципу возмещения продукта надо знать тонкие механизмы патогенеза и вмешиваться в эти механизмы (возмещать продукт) осторожно.

**Коррекция обмена на уровне ферментов.** Вмешательство в развитие болезни (коррекция) на уровне фермента является примером патогенетического лечения, т. е. приближающегося к этиологическому лечению. Повышение активности фермента и в значительной мере исправление метаболического дефекта можно получить при добавлении соответствующего кофактора. Например, такое В6-зависимое состояние, как гомоцистинурия (генетический дефект пиридоксальзависимых ферментов), проявляющееся глубокими изменениями интеллекта, неврологическими нарушениями, судорожным синдромом, довольно эффективно лечится высокими дозами витамина В6; витамин Д-зависимый и витамин Д-резистентный рахит - высокими дозами витамина Д.

Модификация ферментной активности - уже сложившийся подход для лечения наследственных болезней обмена. Индукцию синтеза фермента можно использовать для повышения остаточной ферментативной активности путем введения лекарств. Таким примером является назначение фенбарбитала (стимулирует синтез фермента глюкозилтрансферазы) при синдроме Жильбера и Криглера-Найяра.

Возмещение фермента - успех современной энзимологии. Современные методы позволяют получить такое количество активного фермента, которое необходимо для его восполнения при определенных наследственных заболеваниях. Такая коррекция возможна при различных мукополисахаридозах, гликогенозах и других болезнях. Главный вопрос - это метод доставки ферментов в клетки-мишени и субклеточные образования, вовлеченные в патологию обмена. Перспективы лечения наследственных болезней возмещением ферментов зависят от успехов энзимологии, клеточной инженерии, физико-химической биологии.

**Хирургическое лечение.** Хирургическое лечение наследственных болезней занимает существенное место в системе медицинской помощи больным. Хирургическую помощь пациентам с наследственной патологией в общей форме можно подразделить на три вида: удаление, коррекция, трансплантация. Операции могут рассматриваться как устранение симптомов болезни. Например, хирургическая коррекция ВПР (реконструктивная хирургия при расщелине губы, неба, стенозе привратни-

ка, и т.д.). Однако в некоторых случаях хирургическая помощь выходит за рамки симптоматического лечения, по эффекту приближаясь к патогенетическому. Примером может служить наложение анастомоза между воротной и нижней поллой венами. Это позволяет части глюкозы после всасывания в кишечнике обходить печень и не откладываться в ней в виде гликогена при гликогенозах I и III типов.

Все больше входит в практику метод трансплантации органов и тканей. Аллотрансплантация уже выполняется при разных наследственных болезнях (пересадка вилочковой железы при синдроме Диджорджа, костного мозга - при синдроме Вискотта-Олдрича и т.д.). Помимо пересадки органов, разрабатываются методы пересадки клеток, функция которых занимает ключевое место в патогенезе наследственных нарушений обмена (культивированных фибробластов - в подкожную клетчатку при мукополисахаридозах). Весьма перспективны микрохирургия и эндоскопическая хирургия.

**Этиотропное лечение.** Сложности этиотропного лечения наследственных болезней очевидны, хотя уже имеются многочисленные возможности для их преодоления, созданные успешным секвенированием генома и новым направлением в теоретической и клинической медицине - генной терапией, эра которой уже началась. Принципиальные вопросы генной терапии у человека решены. Во-первых, гены можно изолировать вместе с пограничными областями, содержащими в себе, по меньшей мере, важные регуляторы последовательности. Во-вторых, изолированные гены могут быть встроены в клетки [7].

**14 сентября 1990 года - "День рождения" реальной генной терапии.** В этот день была вылечена 4-летняя девочка (США), которая страдала редкой наследственной болезнью - первичным иммунодефицитом (тяжелая комбинированная форма), обусловленным мутацией в гене аденозиндезаминазы (АДА).

Как видно из приведенного примера, эра генной терапии уже началась. Вместе с тем необходимо отметить, что применять эти методы надо очень осторожно. Необходимо строго соблюдать этические и деонтологические принципы.

Рассмотренные методы лечения наследственных болезней в силу установленной этиологии или патогенетических звеньев можно считать **специфическими**. Однако для абсолютного большинства видов наследственной патологии мы пока не располагаем методами специфической терапии. Это, прежде всего, при хромосомных заболеваниях либо таких заболеваниях с наследственным предрасположением, как атеросклероз и гипертония. Лечение тех и других - **симптоматическое**. Например, основная цель при лечении хромосомных заболеваний - коррекция умственной отсталости, замедленного роста, недоразвития гонад и т.д. Отсюда применение соответствующих лекарственных препаратов (андрогенов, эстрогенов, гормонов гипо-

физа, щитовидной железы и т.д.). К сожалению, результаты не очень утешительны. Многие виды физических методов лечения (климатотерапия, электротерапия, теплотечение) применяются при заболеваниях нервной системы, наследственных болезнях обмена веществ, заболеваниях скелета. Больные после таких курсов лечения чувствуют себя гораздо лучше. К симптоматическому лечению относится и рентгено-радиологическое облучение при наследственно обусловленных опухолях до и после хирургического вмешательства.

Итак, лечение наследственных болезней необычайно трудная задача, не всегда эффективно решаемая. Несмотря на это, оно должно быть постоянным и настойчивым. Нестойкость, а часто и недостаточная выраженность эффектов терапии не снимает вопроса о постоянном ее проведении не только с клинической точки зрения, но и по деонтологическим соображениям. Определенный прогресс в лечении наследственных болезней, безусловно, произошел, но это только частичный прогресс. Должны развиваться методы генной терапии, пересадки органов и тканей, фармакотерапии, методы улучшения поддерживающих систем для восстановления нормального гомеостаза.

Различают три вида профилактики наследственной патологии.

**Первичная профилактика.** Под первичной профилактикой понимают такие действия, которые предупреждают зачатие больного ребенка. Это достигается путем планирования деторождения и улучшение среды обитания. При планировании деторождения необходимо учитывать оптимальный репродуктивный возраст, который для женщины составляет 21-35 лет (более ранние и поздние беременности увеличивают вероятность рождения ребенка с врожденной и хронической патологией). Необходим отказ от деторождения в случае высокого риска наследственной и врожденной патологии при отсутствии надежных методов пренатальной диагностики, лечения, адаптации и реабилитации больных и отказ от деторождения в браках с кровными родственниками и между двумя гетерозиготными носителями патологического гена. Улучшение среды обитания должно быть направлено на предупреждение вновь возникающих мутаций путем жесткого контроля за содержанием мутагенов и тератогенов в окружающей среде, ибо ориентировочные прогнозы показывают, что около 20% всех наследственных болезней - болезни, обусловленные новыми мутациями.

**Вторичная профилактика** заключается в прерывании беременности при пренатально диагностируемой болезни. Это не лучшее решение, но в настоящее время оно является единственным практически пригодным при большинстве тяжелых генетических дефектах.

Под **третичной профилактикой** наследственной патологии понимают коррекцию проявлений патологического генотипа. С ее помощью можно добиться полной нормализации или снижения вы-

раженности патологического процесса. Для некоторых наследственных заболеваний возможно внутриутробное лечение (например, резус-несовместимость, некоторые ацидурии, галактоземия). Типичными примерами третичной профилактики является назначение лечения еще в доклинической стадии развития заболевания. Это применение диетической коррекции сразу после рождения ребенка с галактоземией, фенилкетонурией и назначение заместительной гормональной терапии при врожденном гипотирозе. В генетическом плане можно выделить 5 подходов к профилактике наследственной патологии.

**Управление экспрессией генов.** Зная механизмы действия патологических генов, можно разрабатывать методы фенотипической коррекции действия патологических генов, другими словами, управлять пенетрантностью и экспрессивностью. Клиническим примером управления экспрессией генов является предупреждение последствий фенилкетонурии (ФКУ), галактоземии и врожденно-го гипотироза.

Закладываются основы перинатальной профилактики наследственных болезней. Так, например, гипофенилаланиновая диета матери во время беременности для уменьшения проявлений ФКУ в постнатальном периоде у ребенка. Другим примером может служить назначение женщине в течение 3-6 месяцев до зачатия и на протяжении первых месяцев беременности гипервитаминовой (С, Е, фолиевая кислота) диеты, которая снимает вероятность у ребенка аномалий нервной трубки.

**Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией.** Медико-генетический подход к профилактике путем элиминации эмбрионов и плодов с наследственной патологией как бы заменяет спонтанный аборт как природное явление. Известно, что не менее чем в 50% случаев спонтанно прерванных беременностей у плодов имеются либо врожденные пороки развития, либо наследственные болезни [1, 8]. Однако процедура пренатальной диагностики и особенно прерывание беременности должна проводиться с согласия женщины.

**Генная инженерия на уровне зародышевых клеток.** Генно-инженерная профилактика наследственных болезней на уровне зигот разработана пока слабо, хотя выбор способов синтеза генов и способов их "доставки" в клетки уже достаточно широк. Решение вопросов трансгеноза у человека сегодня опирается не только в генно-инженерные трудности, но и в этические проблемы. Ведь речь идет о безвозвратном вмешательстве в геном человека. Генетика человека еще далека от полного понимания всех особенностей функционирования генома. Неясно, как геном будет себя вести после мейоза. Это является основанием для специалистов временно воздержаться от проведения экспе-

риментов, а тем более клинических испытаний с трансгенозом зародышевых клеток.

**Планирование семьи.** Этот раздел профилактики наследственных болезней можно обобщить в виде следующих положений.

- Отказ от деторождения при наличии высокого риска (более 20%) рождения больного ребенка и отсутствии возможностей пренатальной диагностики.

- Отказ от кровнородственных браков, так как они повышают вероятность рождения ребенка с наследственной патологией. Вклад этого подхода может быть значительным, ибо, по меньшей мере, 8,4% детей рождаются от родителей-родственников.

- Отказ от браков гетерозиготных носителей в популяциях с высокой частотой какой-либо болезни.

- Окончание деторождения до 30-35 лет является одним из факторов профилактики наследственных болезней, так как с возрастом повышается вероятность рождения ребенка с хромосомной патологией у женщин (болезнь Дауна) или некоторыми генными болезнями у мужчин (ахондроплазия, синдром Марфана).

**Охрана окружающей среды.** Наряду со спонтанными мутациями у человека может быть индуцирован мутагенез (радиационный, химический, биологический). Пока нет предпосылок вмешиваться в процесс спонтанного мутагенеза. Индуцированный мутагенез является питательным источником наследственных болезней. С точки зрения профилактики наследственных болезней, он должен быть полностью исключен. Необходимо подчеркнуть, индуцированный мутагенный процесс опасен в плане не столько индивидуального прогноза, сколько популяционного. Отсюда вытекает, что исключение мутагенных факторов из среды обитания человека является методом популяционной профилактики наследственных болезней.

#### Литература

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
2. Бочков Н.П. Генетика человека: наследственность и патология. - М.: Медицина, 1978.
3. Денисов И.Н., Улумбеков Э.Г. (ред.). 2000 болезней от А до Я. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 1998.
4. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Справочник. - 2-е изд. М.: Практика, 1996.
5. Корочкин Л. И. Введение в генетику развития. - М.: Наука, 1999.
6. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадашников П.Б. Генетика для врачей. - М., 1990.
7. <http://www.geneclinics.org> - обзоры по наследственным заболеваниям
8. Gelehrter T.O., Collins F.S. David Ginsburg Principles of Medical Genetics. - Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
9. Kunze J., Nippert I. Genetics and Malformations in Art. - Berlin: Grosse Verlag, 1986.
10. Mueller R.F., fan D. Young Emery's Elements of Medical Genetics. - N.Y.: Churchill Livingstone, 1997.