

§ 39. Наследственные болезни человека

В настоящее время известно несколько тысяч наследственных болезней человека. Их выявлением, изучением, разработкой методов профилактики и лечения занимается *медицинская генетика*.

Генные болезни — обширная группа заболеваний, обусловленных генными мутациями, т. е. повреждением ДНК на уровне отдельных генов. Такие мутации приводят к изменению структуры и функций соответствующих белков, что и лежит в основе фенотипического проявления генных болезней. В большинстве случаев генные заболевания контролируются одной парой аллельных генов и наследуются согласно законам Г. Менделя. Общая частота их проявления в человеческих популяциях составляет 2—4 %.

Генные болезни чаще всего связаны с нарушением обмена определенных веществ — аминокислот, углеводов, липидов и т. д. Кроме того, генные мутации могут быть причиной неправильного развития и функционирования тех или иных тканей и органов. Так, дефектными генами обусловлены *наследственная глухота, атрофия зрительного нерва, шестипалость, короткопалость* и многие другие патологические признаки.

Одним из самых распространенных и наиболее изученных генных заболеваний является **фенилкетонурия (ФКУ)**. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается в среднем у одного из 8000 новорожденных (данные о частоте встречаемости здесь и далее приведены не для запоминания). ФКУ обусловлена дефектом гена, который кодирует фермент, превращающий аминокислоту фенилаланин в другую аминокислоту — тирозин. Дети с фенилкетонурией рождаются внешне здоровыми, однако данный фермент у них неактивен. Поэтому фенилаланин накапливается в организме и превращается в ряд токсичных веществ, повреждающих нервную систему ребенка. Вследствие этого развиваются нарушения мышечного тонуса и рефлексов, судороги, позже присоединяется отставание в умственном развитии.

Своевременная постановка диагноза (на самых ранних этапах жизни) и перевод ребенка на специальную диету с низким содержанием фенилаланина позволяют предотвратить развитие болезни. Строгая диета не обязательна в течение всей жизни, т. к. нервная система взрослого человека более устойчива к токсичным продуктам обмена фенилаланина.

Некоторые наследственные болезни обусловлены мутациями генов, расположенных в половых хромосомах. Как вы уже знаете, к этой группе заболеваний относится **гемофилия** — наследственное нарушение свертыв-



ваемости крови. Это рецессивное сцепленное с X-хромосомой заболевание связано со снижением или нарушением синтеза определенного фактора свертывания крови. При тяжелой форме гемофилии кровотечения, опасные для жизни больного, могут быть вызваны даже незначительной на первый взгляд травмой. Лечение больных гемофилией основано на введении недостающего фактора свертывания.

Хромосомные болезни обусловлены хромосомными и геномными мутациями, т. е. связаны с изменением структуры или количества хромосом. Среди них можно выделить *структурные нарушения хромосом, трисомии по аутосомам и числовые аномалии половых хромосом*.

Примером заболевания, вызванного нарушением структуры хромосом, может быть **синдром «кошачьего крика»**, обусловленный делецией фрагмента 5-й хромосомы. Характерным признаком этой тяжелой болезни является специфический плач младенца, связанный с аномалиями развития гортани и напоминающий мяуканье кошки. Дети с синдромом «кошачьего крика» рождаются с низкой массой тела и недоразвитием головного мозга. Они отстают от здоровых сверстников в физическом и умственном развитии. Лишь малая часть больных (около 14 %) доживает до возраста 10 лет.

Причиной такой широко известной и распространенной хромосомной болезни человека, как **синдром Дауна**, является трисомия по 21-й хромосоме. Частота заболевания в среднем составляет один случай на 700 новорожденных. Для людей с синдромом Дауна характерны умственная отсталость, низкий рост, уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, деформированные ушные раковины (рис. 98). Часто наблюдаются косоглазие, пороки сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и др.

Известны также заболевания, обусловленные трисомией по 13-й и 18-й хромосомам. Дети с такими аномалиями обычно умирают в раннем возрасте в связи с множественными пороками развития.

Некоторые хромосомные болезни человека связаны с изменением нормального количества половых хромосом. Так, у девочек с моносомией по X-хромосоме (набор 44A + X0, нулем обозначают отсутствие хромосомы) развивается **синдром Шерешевского — Тернера**. Частота встречаемости заболевания составляет около



Рис. 98. Ребенок с синдромом Дауна



Рис. 99. Девочка 12 лет с синдромом Шерешевского — Тернера

одного случая на 3000 новорожденных девочек. Больные отличаются низким ростом, недоразвитием первичных и вторичных половых признаков, бесплодием. Примерно у половины девочек с этим синдромом укорочена шея, от затылка к плечам проходят крыловидные складки кожи (рис. 99).

Синдром полисомии по X-хромосоме у женщин наблюдается с частотой порядка 1 : 700. Чаще всего он обусловлен трисомией (набор 44A + XXX), реже встречаются тетрасомия (44A + XXXX) и пентасомия (44A + XXXXX). В большинстве случаев синдром не сопровождается выраженными фенотипическими проявлениями. У некоторых женщин может проявляться небольшая умственная отсталость, иногда отмечается бесплодие.

Синдром Кляйнфельтера встречается в среднем у одного из 500 мужчин. Заболевание связано с наличием лишней X-хромосомы (кариотип 44A + XXУ) и проявляется в период полового созревания. Для больных характерны недоразвитие наружных половых органов и яичек, нарушение



Рис. 100. Юноша с синдромом Кляйнфельтера

процесса сперматогенеза и, как следствие этого, бесплодие. Мужчины с синдромом Кляйнфельтера обычно обладают высоким ростом, женоподобным телосложением, у них отмечаются увеличение молочных желез и слабый рост волос на лице (рис. 100).

Заболевания с наследственной предрасположенностью составляют особую группу болезней человека. К ним относятся, например, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, цирроз печени, язвенная болезнь желудка и др. Главное отличие этих заболеваний от генных и хромосомных заключается в значительном влиянии условий окружающей среды и образа жизни человека на развитие и протекание болезни. Определенное сочетание неблагоприятных факторов может способствовать раннему проявлению болезни с наследственной предрасположенностью. Так, злоупотребление алкоголем может спровоцировать развитие цирроза печени, язвы желудка, ряда других заболеваний, а курение привести к возникновению гипертонической болезни, бронхиальной астмы и т. д.

Диагностика, лечение и профилактика наследственных болезней. Во многих странах мира, в том числе и в Республике Беларусь, существует сеть учреждений, осуществляющих *медико-генетическое консультирование* населения. Главной целью такого консультирования является предупреждение рождения детей с наследственными заболеваниями.

Родители будущего ребенка, у которых есть родственники с наследственными болезнями либо которые уже имеют детей с врожденной патологией, должны обращаться в медико-генетическую консультацию в первую очередь. Медико-генетическое консультирование также показано в случае, если будущая мать старше 35 лет (при этом существенно возрастает вероятность появления детей с наследственными аномалиями), и семьям, в которых супруги являются кровными родственниками. Считается, что каждый человек является носителем хотя бы нескольких вредных рецессивных мутаций. В близкородственных браках значительно повышена вероятность гетерозиготности супругов по одним и тем же рецессивным генам. Поэтому у родителей, состоящих в кровном родстве, частота рождения детей с рецессивными наследственными болезнями во много раз выше, чем в неродственных браках.

Использование разнообразных методов (генеалогического, цитогенетического, биохимических и др.) позволяет врачам-генетикам определить вероятность рождения ребенка с наследственной патологией, на ранних этапах онтогенеза выявить болезнь и вовремя назначить соответствующее лечение.

В зависимости от специфики наследственного заболевания его лечение может включать соблюдение особой диеты (например, в случае фенилкетонурии), введение определенных гормонов или других БАВ, специальных лекарственных препаратов. Так, страдающим наследственной формой сахарного диабета назначают инъекции инсулина, гемофиликам — недостающего фактора свертывания крови. При синдромах Шерешевского — Тернера, Кляйнфельтера и некоторых других применяют введение в организм половых гормонов. Также в последние десятилетия активно разрабатываются методы *генотерапии*, речь о которых пойдет в следующей главе.

Известно, что болезнь, в том числе и наследственную, легче предупредить, чем лечить. Кроме того, на сегодняшний день эффективные методы лечения существуют далеко не для всех наследственных заболеваний. Поэтому важным средством борьбы с ними является профилактика. Будущим родителям необходимо учитывать, что курение, употребление алкоголя и особенно наркотиков резко увеличивают вероятность рождения

ребенка с наследственными аномалиями. Важными условиями снижения частоты появления наследственных болезней являются также забота о чистоте окружающей среды, проверка на генетическую безопасность лекарственных и косметических средств, пищевых добавок, препаратов бытовой химии, своевременное обращение семей в медико-генетические консультации и др.



Среди наследственных заболеваний человека различают генные и хромосомные болезни. Генные заболевания (фенилкетонурия, гемофилия и др.) обусловлены генными мутациями. Причиной хромосомных болезней являются хромосомные и геномные мутации. Хромосомные заболевания могут быть связаны со структурными нарушениями хромосом (синдром «кошачьего крика»), аутомсомными трисомиями (синдром Дауна), числовыми аномалиями половых хромосом (синдромы Кляйнфельтера, Шерешевского — Тернера, полисомии по X-хромосоме у женщин). Особую группу составляют болезни с наследственной предрасположенностью, развитие и протекание которых в большой степени зависит от условий среды и образа жизни человека. Существуют различные методы диагностики и лечения наследственных болезней, однако первостепенную роль в борьбе с наследственными недугами играет их профилактика.



1. В чем заключается принципиальное различие между генными и хромосомными болезнями?
2. Охарактеризуйте известные вам генные и хромосомные заболевания человека.
3. В чем состоит главное отличие болезней с наследственной предрасположенностью от генных и хромосомных? Какие факторы могут способствовать развитию заболеваний с наследственной предрасположенностью?
4. В чем заключается основная цель медико-генетического консультирования? В каких случаях обращение в медико-генетическую консультацию является совершенно необходимым?
5. Почему в семьях, где супруги являются кровными родственниками, значительно повышен риск рождения детей с наследственными аномалиями?
6. Для людей с какими наследственными заболеваниями возможно применение гормонального лечения? Диетотерапии?
7. Назовите основные меры профилактики возникновения наследственных болезней человека.
- 8*. Рождение детей с какими хромосомными болезнями возможно, если у отца мейоз протекает нормально, а у матери половые хромосомы не расходятся (обе перемещаются к одному из двух полюсов клетки)? Либо, если у матери мейоз протекает нормально, а у отца наблюдается нерасхождение половых хромосом?

ПОДВЕДЕМ ИТОГИ

Изучением наследственности и изменчивости организмов занимается генетика. Основоположником этой науки является Г. Мендель. В середине XIX в. с помощью гибридологического метода он выявил важнейшие закономерности наследования признаков, известные ныне как законы Менделя. Это закон единообразия гибридов первого поколения, закон расщепления и закон независимого наследования.

Огромный вклад в развитие генетики также внес Т. Морган, исследования которого легли в основу хромосомной теории наследственности. Т. Морган установил, что гены располагаются в хромосомах в определенной последовательности, причем аллельные гены находятся в одинаковых локусах гомологичных хромосом. Неаллельные гены могут располагаться в негомологичных хромосомах либо в разных локусах гомологичных хромосом. В первом случае они наследуются независимо, а во втором — сцепленно. Сцепление генов может нарушаться из-за кроссинговера, причем его вероятность пропорциональна расстоянию между генами.

Основными типами взаимодействия аллельных генов являются: полное доминирование, неполное доминирование и кодоминирование.

У большинства раздельнополых организмов пол определяется сочетанием половых хромосом. Особи гомогаметного пола имеют две одинаковые половые хромосомы и образуют один тип гамет. Гетерогаметный пол имеет разные половые хромосомы и формирует два типа гамет. Поэтому в потомстве у таких организмов наблюдается расщепление по полу 1 : 1. Признаки, которые контролируются генами, локализованными в половых хромосомах, называются признаками, сцепленными с полом.

Фенотип организма зависит как от генотипа, так и от условий окружающей среды. Различают ненаследственную (модификационную) и наследственную (комбинативную и мутационную) изменчивость.

Для изучения наследственности и изменчивости человека используются такие методы, как близнецовый, генеалогический, цитогенетический, биохимические и др. Наследственные заболевания человека обусловлены мутациями. Причиной генных болезней являются генные мутации. В основе возникновения хромосомных болезней лежат хромосомные и геномные мутации.