

## **Проблемы медицинской генетики**

Ковалева Е.Ю

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, e-mail:  
[violet.kov@mail.ru](mailto:violet.kov@mail.ru)

## **Problems of medical genetics**

Kovaleva E.Y

Tyumen State Medical University, Tyumen, e-mail: violet.kov@mail.ru

## Введение

Генетика - наука о законах наследственности и изменчивости живых организмов. Под наследственностью понимают свойство организмов повторять в ряду поколений признаки, сходные типы обмена веществ и индивидуального развития в целом. Другими словами, наследственность обеспечивает воспроизведение нового поколения в строгих формах исходного вида за счет передачи наследственной информации о признаках и свойствах. Изменчивость - прямо противоположное свойство. Благодаря изменчивости у потомства появляются новые признаки. Измененная наследственная информация передается в последующем от поколения к поколению.

Наследственность и изменчивость лежат в основе всех жизненных проявлений и также являются первичными неотъемлемыми свойствами живых организмов. Без наследственности и изменчивости невозможна была бы эволюция жизни на Земле. В формировании как биологического вида Человека разумного (*Homo sapiens*) отражены все общебиологические генетические закономерности.

Генетика человека наряду с морфологией, физиологией и биохимией является теоретическим фундаментом современной медицины. Она изучает явления наследственности и изменчивости у человека на всех уровнях его организации и существования: молекулярном, клеточном, организменном и популяционном. В своем развитии генетика человека постоянно «подпитывалась» из общебиологических концепций (эволюционное учение, онтогенез), из генетических открытий (менделизм, хромосомная теория наследственности, информационная роль ДНК), из достижений теоретической и клинической медицины.

Можно предполагать, что у человека около 1 млн генов, однако характер наследования изучен не более чем у нескольких сотен. По характеру наследования признаков человек имеет ряд особенностей, отличающих его от остальных организмов. У него обладают гены с неполным доминированием, и также сильна пенетрантность в проявлении многих доминантных и рецессивных генов. Характерна экспрессивность генов. Многие признаки обусловлены полимерными генами.

У человека установлены все 24 теоретически возможные группы сцепления генов. Из них 22 локализованы в аутосомах, в каждой из которых содержится по несколько генов. Более 100 генов локализовано в половых хромосомах

Медицинская генетика изучает роль наследственности в возникновении патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики всех форм наследственной

патологии. Синтез достижений в медицине и генетике направлен на борьбу с болезнями и улучшение здоровья людей. Так же она отвечает на следующие конкретные вопросы: какие наследственные механизмы поддерживают гомеостаз организма и определяют здоровье индивида; каково значение наследственных факторов в этиологии болезней; каково соотношение наследственных и средовых (ненаследственных) факторов в патогенезе болезней; какова роль наследственных факторов в определении клинической картины болезней (и наследственных, и ненаследственных); влияет ли (и если влияет, то как) наследственная конституция на процесс выздоровления и на исход болезни; какие наследственные факторы определяют специфику фармакологического и других видов лечения.

Знание генетики напрямую связано со здоровьем не только нас самих, но и здоровьем наших детей и внуков.

Начало двадцать первого века связано с такими успехами генетики, как расшифровка генома человека, клонирование живых организмов, лечение заболеваний, ранее считавшихся неизлечимыми, достигнуты впечатляющие успехи в области молекулярной генетики, позволившие от формального описания законов наследования и единиц наследования перейти к их детальной идентификации. Таким образом, генетика занимает одно из ведущих направлений в современной науке.

## **Генные мутации как причина наследственных болезней**

В общей сложности примерно у 4% новорожденных проявляются отчетливые симптомы наследственных аномалий, являющихся результатом разнообразных мутаций. Надо учитывать и то, что действие химических мутагенных факторов, а также радиации и, возможно, вирусов ведет к постоянному увеличению мутаций. Наследственные заболевания могут возникнуть при изменении в строении хромосом половых или соматических клеток и наследственных структур на молекулярном уровне.

Мутирование гена, обеспечивающего синтез определенного белка-фермента, необходимого для осуществления той или иной тканевой реакции, приводит к нарушению последней. Например, для нормального метаболизма аминокислоты фенилаланина необходимо присутствие специфического фермента, под влиянием которого фенилаланин окисляется в другую аминокислоту- тирозин. Известна мутация, которая привела к появлению рецессивного гена, блокирующего образование фермента. Так, если этот мутировавший ген находится в гомозиготном состоянии, необходимый фермент не образуется, и окисление фенилаланина в тирозин становится невозможным. Вместо этого фенилаланин превращается в фенилпировиноградную кислоту, которая, выделяется с мочой. Нарушение нормального метаболизма фенилаланина приводит к развитию наследственного заболевания- фенилкетонурии, характеризующейся определенной формой умственной отсталости. По такому же принципу мутации могут блокировать обмен многих других белков и ферментов, необходимых для развития человека.

### **Генокопия и фенокопия в патологии человека**

Ряд сходных по внешнему проявлению признаков, в том числе и наследственных болезней, может вызываться различными неаллельными генами. Такое явление называется генокопией. Биологическая природа генокопий заключается в том, что синтез одинаковых веществ в клетке в ряде случаев достигается разными путями.

В наследственной патологии человека большую роль играют также фенокопии – модификационные изменения. Они обусловлены тем, что в процессе развития под влиянием внешних факторов признак, зависящий от определенного генотипа, может измениться; при этом копируются признаки, характерные для другого генотипа. В развитии фенокопий нередко важную роль играют факторы среды- климатические, физические, химические, социальные, биологические. Врожденные инфекции также могут стать причиной фенокопий.

Существование гено- и фенокопий, нередко затрудны

## ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Еще недавно этические и правовые и в меньшей степени социальные проблемы возникали в медицинской генетике преимущественно в связи с медико-генетическим консультированием и скринингом новорожденных на некоторые наследственные болезни обмена веществ. Они затрагивали относительно небольшую часть общества в основном развитых стран, в которых медико-генетические консультации стали составной частью практического здравоохранения и не имели широкого общественного резонанса. Положение, однако, изменилось в связи с созданием новых геномных технологий и реализацией программы «Геном человека». Эти новые технологии принципиально могут затрагивать интересы значительной части членов любого общества как в развитых, так и развивающихся странах, так как создают возможности анализа генома и выявления в нем генов, которые могут реализовываться в патологические фенотипы с большей или меньшей вероятностью практически для каждого человека или, напротив, выявления генов устойчивости к различным заболеваниям и патентования их последовательностей с целью коммерческого использования.

Конкретные рекомендации по способам решения этических проблем в области медицинской генетики были разработаны в рамках Программы по наследственным болезням ВОЗ: «Рекомендуемое международное руководство по этическим проблемам в медицинской генетике и медико-генетической службе» (Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services). Этот документ был принят на совещании

ВОЗ «Этические исследования в медицинской генетике» (15—16.12.1997 г., Женева) с участием экспертов из промышленно развитых и развивающихся стран.

Документ ВОЗ указывает, что к медицинской генетике, которая является частью медицины, прежде всего должны быть применены общие этические принципы медицины, такие как:

признание автономии личности, под чем подразумевается право человека самому

решать все вопросы, которые касаются его здоровья, и защита лиц с ограниченной автономией (детей, лиц с умственной отсталостью и др.); в качестве высшего приоритета рассматривается обязанность врача обеспечить блага для личности и максимальной пользы от медицинских процедур для

здоровья; непричинение вреда здоровью пациента или по крайней мере стремление минимизировать этот вред;

справедливость медицины, подразумевающая равный доступ членов общества к общественным благам, т.е. право каждого человека на равную или уравнивающую долю по потребности в доступе к необходимым для нормальной жизни медицинским технологиям, которые поддерживаются средствами из общественных фондов.

Медицинская генетика предоставляет медицинскую помощь больным с наследственной патологией, а также их семьям. Основной целью медико-генетической службы являются: помощь людям с наследственными нарушениями, а также помощь их семьям жить и участвовать в репродукции настолько возможно нормально, обеспечивать семьи информацией, которая помогала бы им сделать сознательный

выбор в отношении репродуктивного поведения и своего здоровья, помогать семьям, обратившимся в консультацию, получить доступ к соответствующей медицинской службе (диагностической, терапевтической, реабилитационной или профилактической) или специальным органам социальной поддержки, помочь семье адаптироваться к тому, что в ней есть больной с наследственной патологией, и предоставлять таким семьям информацию о новых методах лечения и других видах помощи больным с соответствующей наследственной патологией.

В связи с указанными выше целями в работе медико-генетической службы должны быть использованы следующие этические принципы.

Осуществлять справедливое распределение общественных средств среди тех, кто в них нуждается больше всего; предоставлять свободу выбора семье в проблемах, связанных с генетикой. В решении репродуктивных проблем особое право должно принадлежать женщине; в генетической службе должно доминировать добровольное согласие, идет ли речь о генетическом тестировании или лечении, необходимо ограждать семью от насилия со стороны общества, государства или медицины.

Медицинская генетика должна проявлять уважение к разнообразию точек зрения,

существующему в популяции относительно ее активности, пониманию людей с учетом их образовательного и интеллектуального уровня. Медико-

генетическая служба должна сотрудничать с общественными ассоциациями больных и семей с наследственными болезнями, активно заниматься обучением популяции основам генетики. Медицинская генетика должна препятствовать любым формам дискриминации больных при их принятии на работу, заключении страховых договоров, при учебе. Медико-генетическая служба должна воздерживаться от предложения семьям тестов или процедур, не показанных им с медицинской точки зрения; она должна обеспечивать постоянный контроль качества службы, включая лабораторную.

Одной из наиболее важных составляющих медико-генетической службы в любой стране является медико-генетическая консультация. В документе ВОЗ предлагается соблюдение следующих этических принципов в работе медико-генетической консультации:

- 1) уважение больных и семей, обратившихся за консультацией,
- 2) уважение их мнения, предоставление полной и точной медико-генетической информации консультирующимся;
- 3) защита медицинской тайны, касающейся больных и их семей, от посягательств на нее со стороны работодателей, страховщиков или школы;
- 4) информация больного и семьи о возможном неправильном использовании генетической информации третьей стороной;
- 5) информирование консультирующегося, что он обязан сообщить своим близким родственникам о том, что для некоторых из них существует риск заболеть наследственным заболеванием или наследственным заболеванием могут болеть их дети;
- 6) в некоторых случаях информировать консультирующегося, что его моральным обязательством является сообщить о своем генетическом статусе, если он может нанести вред окружающим;
- 7) представлять консультирующимся полную информацию настолько, насколько это возможно в каждом конкретном случае;
- 8) использовать в консультировании недерективный подход, за исключением тех случаев, когда возможно лечение заболевания;
- 9) дети и подростки должны участвовать в принятии решения, которое их непосредственно касается в тех случаях, когда это возможно;

10) врач-генетик обязан вступить в повторный контакт с больным/семьей, когда это необходимо в связи с появлением новых возможностей в оказании медико-генетической помощи.

Понятие « генетический скрининг» относится к тестам, которые предполагается применять в популяции или в группе лиц для выявления индивидуумов с высоким риском развития определенного наследственного заболевания. ВОЗ предлагает использовать следующие этические принципы при проведении генетического скрининга или тестирования.

Генетический скрининг или тестирование должны быть абсолютно добровольными

, кроме бесплатного скрининга новорожденных на некоторые наследственные болезни

обмена веществ, когда ранняя диагностика и лечение позволяют предотвратить развитие заболевания.

Генетическому скринингу или тестированию должна предшествовать разъяснительная работа по поводу целей скрининга и его результатов, а также о том, какие возможности для выбора открываются перед тестируемыми.

Анонимный скрининг с эпидемиологическими целями может проводиться только в том случае, когда популяция поставлена в известность о его проведении. Результаты скрининга не должны становиться известными работодателям, страховщикам и школьным администрациям без индивидуального согласия для того, чтобы избежать возможной дискриминации. В редких случаях, когда ознакомление с результатами скрининга может быть в интересах индивидуума или общественной безопасности, представитель здравоохранения должен провести индивидуальную работу с тем, чтобы убедить индивидуума в необходимости такого решения.

Результаты тестирования должны быть доведены через медико-генетическую консультацию до принимавших участие в скрининге, особенно если эти результаты были неблагоприятными и требуют принятия решения о дальнейших действиях. Если существуют методы лечения или профилактики выявленных состояний во время генетического скрининга, о них следует незамедлительно сообщить лицам с позитивными результатами скрининга.

Этические требования к информированному согласию отличаются в зависимости от того, идет ли речь о клинической практике или



исследовательском проекте. В клинической практике генетическое тестирование может потребоваться в рамках предполагаемого медико-генетического обследования индивидуума. При этом сохраняется требование к добровольному согласию на такое тестирование, а информированное согласие лицо может подписать после того, как объяснена цель тестирования, оценены шансы, что тест может дать точное предсказание, объяснено, как человек или его семья могут использовать результаты тестирования, очерчены потенциальные выгоды от тестирования, как и, напротив, социальный и психологический риск от применения тестирования. Независимо от решения индивида или его семьи относительно тестирования медицинская помощь им будет оказана в любом случае.

Чтобы получить информированное согласие на участие в проведении

исследовательского проекта или контроля за качеством генетического теста, индивидууму требуется объяснить:

- экспериментальный характер и цель работы
- почему пригласили человека и добровольность участия в процедуре
- неудобства и возможный риск тестирования как для индивидуума, так и его семьи
- неопределенность теста для предсказания и точного генетического консультирования
- возможную выгоду от последующего применения теста для других и для науки
- конфиденциальность данных, которые относятся к конкретному человеку
- с кем можно вступить в контакт, чтобы выяснить любые вопросы, касающиеся проекта, или, в случае конфликта
- право человека отказаться от участия в проекте в любое время
- сохранение за индивидуумом и его семьей права на медицинское обслуживание, даже если он отказался от участия в проекте.

В последние годы в медицинской генетике стали использовать пресимптоматическое тестирование, т.е. выявление здоровых людей, которые

наследовали ген, обуславливающий развитие наследственного заболевания при достаточно продолжительной жизни индивидуума, и тестирование на предрасположенность, которое позволяет выявить индивидуумов с генами предрасположенности к определенным мультифакториальным заболеваниям, таким, например, как ишемическая болезнь сердца или рак. При тестировании на предрасположенность даже выявление генов предрасположенности еще не означает, что человек обязательно заболеет.

ВОЗ предлагает следующие этические нормы при проведении пресимптоматического тестирования, или тестирования на предрасположенность:

Тестирование на генетическую предрасположенность лиц с семейным накоплением рака или сердечно-сосудистых заболеваний следует приветствовать, если результаты тестирования могут быть эффективно использованы для профилактики и лечения соответствующих заболеваний.

Все тесты на предрасположенность должны быть добровольными, подкреплены информированным согласием, им должна предшествовать разъяснительная работа.

Пресимптоматическое тестирование должно быть доступным для взрослых с риском соответствующего заболевания даже в отсутствие лечения, но ему должны предшествовать медико-генетическое консультирование и получение от тестируемого информированного согласия.

Тестирование детей и подростков допускается только в том случае, когда медицинская помощь будет более эффективна, результаты тестирования должны быть недоступны работодателям, страховщикам, школам и другим третьим сторонам.

Пренатальная диагностика становится возможной для сотен наследственных болезней и врожденных пороков развития. Чрезвычайно важно, чтобы пренатальной диагностике предшествовала, а затем и заключала ее медико-генетическая консультация. Предлагаемые ВОЗ этические нормативы при проведении пренатальной диагностики следующие:

Генетическая служба должна быть в равной степени доступна всем. Включая пренатальную диагностику, она должна предоставляться в первую очередь тем, кто в ней нуждается, независимо от того, могут ли они заплатить за выполненные процедуры. Пренатальная диагностика должна быть

добровольной; если она показана с медицинской точки зрения, то ее следует предоставить независимо от того, как семья относится к абортам. Такая пренатальная диагностика может подготовить некоторые семьи к рождению больного ребенка.

Пренатальная диагностика проводится только для того, чтобы обеспечить семью и врача информацией о состоянии плода.

Пренатальная диагностика отцовства, за редкими исключениями, запрещена.

Пренатальная диагностика при отсутствии медицинских показаний, а только из-за беспокойства беременной должна быть проведена в последнюю очередь.

Пренатальной диагностике должна предшествовать медико-генетическая консультация. Врач должен разъяснить семье все результаты пренатальной диагностики, включая вариабельность признаков того заболевания, ради которого проводится диагностика. Семья, а не врач-генетик, должна решать, как вести себя после пренатальной диагностики.

Рассматриваемое международное руководство по этическим проблемам в медицинской генетике содержит также этические нормативы и в отношении ряда других медико-генетических процедур. Это руководство следует рассматривать как рекомендации, а не строгое предписание, которыми целесообразно пользоваться в работе медико-генетической службы любой страны.

В течение последних нескольких лет ряд международных организаций, а также профессиональных ассоциаций, среди которых в первую очередь следует назвать ЮНЕСКО, ВОЗ и организацию «Геном человека» (Human Genome Organization), опубликовали документы, содержащие рекомендации по защите прав и свобод граждан в связи с новыми биотехнологическими достижениями современной науки.

Основополагающими документами в области защиты прав и свобод граждан в связи с новыми достижениями генетики и биотехнологии являются «Всеобщая декларация о геноме человека и о правах человека», принятая на 29-й сессии Генеральной ассамблеи ЮНЕСКО 11 ноября 1997 г., и «Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с приложениями биологии и

медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине», принятая государствами — членами Совета Европы 4 апреля 1997 г.

« Всеобщая декларация о геноме человека и о правах человека» ЮНЕСКО утверждает, что геном человека является биологической основой общности всех людей на Земле. Декларация также подчеркивает, что никто не может подвергаться дискриминации на основании генетических характеристик, цели или результаты которых представляют собой посягательство на основные свободы и человеческое достоинство. Научные исследования генома человека должны проводиться после тщательной предварительной оценки связанных с ними потенциальных опасностей и преимуществ, с учетом всех других предписаний, установленных национальными законодательствами. Декларация определяет принципы добровольного информированного согласия заинтересованных лиц на проведение любых процедур, связанных с изучением их геномов, и конфиденциальности генетической информации, право человека самому решать, быть или не быть проинформированным о результатах генетического анализа и его последствиях, а также право на справедливую компенсацию ущерба, причиненного в результате воздействия на геном в соответствии с международным правом и национальным законодательством, всеобщий доступ к достижениям науки в области биологии, генетики и медицины, касающихся генома человека, при должном уважении Достоинства и прав каждого человека.

В «Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с приложениями биологии и медицины: Конвенции о правах человека и биомедицине» Совета Европы утверждается превалирование интересов и благополучия отдельного человека над интересами общества и науки. Конвенция требует получения от пациентов информированного и этически приемлемого согласия на проведение любых медицинских процедур или исследований, в том числе исследований генома человека и медико-генетических процедур. Необходимы защита лиц, которые сами не способны дать такое согласие, информирование о равном доступе всех граждан к мероприятиям по охране здоровья,

контроле качества профессиональных стандартов, недопущении дискриминации на основании генетической информации, об условиях этической приемлемости прогностического генетического тестирования, о допустимости интервенций в геном только соматических клеток человека, о

запрете селекции по полу. К конвенции имеется дополнительный протокол о запрете клонирования человека.

## МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Что такое медико-генетическое консультирование?

Это специализированный вид медицинской помощи. Смысл его – профессиональная оценка риска рождения в конкретной семье ребенка с наследственной болезнью или врожденным уродством.

Медико-генетические консультации в профилактике дают рекомендации по предупреждению развития наследственной патологии лицам с отягощенной наследственностью. Тогда, когда в семье уже есть ребенок с наследственным пороком, то в данном случае консультация должна ответить родителям, возможно ли проявление такой патологии у другого ребенка. Если у лиц, собирающихся вступить в брак, отягощена наследственность, медико-генетическая консультация должна непосредственно разъяснить им, что брак не представляет опасности для потомков, или рекомендовать воздержаться от вступления в брак. Следует отметить, что главной задачей данной консультации является обязательная регистрация семей с высоким риском развития наследственных болезней, что в свою очередь позволяет предвидеть возможность их появления в последующих поколениях.

Акцент на "профессиональной" не случайность. Дело в том, что оценка вышеупомянутого риска требует от врача-консультанта специальных знаний и навыков, наличия в его распоряжении достаточного количества времени, а также мощной информационной базы (в идеале – автоматизированной). Поэтому, консультировать семью должен только сертифицированный врач-генетик, работающий в специальном учреждении – центре, консультации или кабинете. В других случаях не исключены серьезные погрешности при оценке риска, которые могут привести семью к неверному решению.

Кому показано медико-генетическое консультирование?

В идеале – этот вид медицинской помощи показан всем супругам, планирующим деторождение.

Консультирование всех семей можно признать оптимальным подходом, поскольку в ряде стран такая практика позволила значительно снизить количество инвалидизирующих болезней, а значит – предупредила множество человеческих трагедий.

Но "тотальное" медико-генетическое консультирование – чрезвычайная редкость. В абсолютном большинстве стран семьи обращаются к врачу генетику только при наличии факторов риска – особенностей семейной истории, образа жизни супругов, состояния их здоровья. Статистика свидетельствует: таких " семей риска" – около 10%.

Этот подход более экономичен, но его эффективность в значительной мере зависит от степени медико-биологической образованности населения. Конкретно – от умения супругов оценить, входит ли их семья в вышеупомянутую группу риска.

Цели, задачи и методы медико-генетического консультирования (МГК) Основная цель медико-генетического консультирования - предупреждение рождения больного ребенка.

Главными задачами МГК являются: установление точного диагноза наследственной патологии.

Пренатальная (дородовая) диагностика врожденных и наследственных заболеваний различными методами: ультразвуковыми.

Такие методы используются главным образом для выявления врожденных пороков развития и основаны на способности ультразвуковой волны отражаться от поверхности двух сред с различной плотностью. Это позволяет получить изображение на экране монитора.

Оптимальные сроки проведения УЗИ - 17 -23 недели беременности. Однако при определенных показаниях ( редукция конечностей, задержка роста эмбриона или плода) УЗИ проводят в более ранние сроки.

С помощью ультразвукового исследования можно исследовать строение плода (его головки, туловища, конечностей, половых органов), выявить поражение головного мозга, пороки развития костей скелета и внутренних органов, задержку роста эмбриона или плода и др. Накопленные данные показывают, что УЗИ не приносит вреда развивающемуся плоду. В некоторых странах эту процедуру проводят всем беременным, что позволяет предупредить

рождение детей с пороками развития. Перечень врожденных дефектов развития, диагностируемых с помощью УЗИ, достаточно широк.

Цитогенетические методы позволяют идентифицировать кариотип (особенность строения и число хромосом), путем записи кариограммы. Цитогенетическое исследование проводится у пробанда, его родителей, родственников или плода при подозрении на хромосомный синдром либо другое хромосомное нарушение.

Объектом исследования служат культуры лимфоцитов периферической крови, фибробластов кожи, клеток других тканей.

С помощью метода определяется наличие X и Y полового хроматина, определяющего истинную половую принадлежность. Половой хроматин (тельце Барра) - в виде компактной глыбки в ядрах соматических клеток имеется только у женщин. Он определяется в эпителиальных клетках ротовой полости, вагинальном эпителии и клетках волосяной луковицы.

Показания для цитогенетического обследования больного:

- 1) множественные пороки развития (с вовлечением трех и более систем); наиболее постоянные нарушения - пороки развития головного мозга, опорно-двигательной системы, сердца и мочеполовой системы;
- 2) умственная отсталость в сочетании с нарушениями физического развития, дисплазиями, гипогенитализмом;
- 3) стойкое первичное бесплодие у мужчин и у женщин при исключении гинекологической и урологической патологии;
- 4) привычное невынашивание беременности, особенно на ранних стадиях;
- 5) нарушение полового развития ( гипогонадизм, половые инверсии);
- 6) небольшая масса ребенка, рожденного при доношенной беременности.

Применение цитогенетического метода в клинической генетике обусловило развитие нового направления - клинической цитогенетики, которая позволяет:

- установить происхождение структурно перестроенных хромосом и их точную классификацию;

- выделить синдромы, обусловленные дисбалансом по участкам индивидуальных хромосом;

- накапливать сведения об изменениях хромосом в опухолевых клетках, у больных с наследственными заболеваниями крови. Биохимические методы помогают обнаружить целый ряд заболеваний с нарушениями обмена веществ (энзимопатии). Исследованию подлежат кровь, моча, ликвор, пунктаты костного мозга, амниотическая жидкость, сперма, пот, волосы, ногти, кал и др.

На первом этапе обследования (экспресс-диагностика) применяются методы массового биохимического скрининга: пробы Феллинга (на фенилкетонурию), Альтгаузена (гликогенозы), Бенедикта (галактоземия, фруктоземия), проба на гипераминоацидурию,



микробиологический тест Гатри (ФКУ и др. аминокислотопатии). Разработаны простые качественные биохимические тесты для экспресс-диагностики гипотиреоза, муковисцидоза, для выявления нарушений обмена билирубина, болезни Тея-Сакса, гепатолентикулярной дегенерации, АГС. Эти пробы достаточно просты и используют легко доступный биологический материал ( кровь, моча).

На втором этапе ( уточняющая диагностика) применяют молекулярноцитогенетические, молекулярно-биологические методы, более сложные методы аналитической биохимии:

- исследование метаболического пути ( количественное определение метаболитов, их кинетики и накопления);
- прямое измерение концентрации ( иммунохимические методы), активности (энзимо- диагностика), физико-химических и кинетических параметров мутантных белков;
- исследование мутантных белков с помощью нагрузочных проб мечеными субстратами и гибридизации соматических клеток;
- исследование структуры мутантного гена методами рестрикционного анализа.

Большие перспективы открываются с применением жидкостной и газовой хроматографии, позволяющей определить аминокислотный состав исследуемого субстрата в течение нескольких минут.

Показания для биохимического исследования:

- 1) умственная отсталость, психические нарушения;
- 2) нарушение физического развития - аномальный рост и строение волос или ногтей; неправильный рост с искривлением костей туловища и конечностей, чрезмерное отложение жира, гипотрофия или кахексия, тугоподвижность или разболтанность суставов;
- 3) плохое зрение или полная слепота, тугоухость или глухота;
- 4) судороги, мышечная гипотония, гипер- и гипопигментация, фоточувствительность, желтуха;
- 5) непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, нарушение пищеварения, частая рвота, диарея, жидкий стул, гепато- и спленомегалия;

- б) почечно-каменная болезнь, холестаза;
- 7) гемолитические анемии и др. состояния.

Молекулярно-генетические методы позволяют анализировать фрагменты ДНК, находить и изолировать отдельные гены и их сегменты и устанавливать в них последовательность нуклеотидов. Для успешного применения в практическом здравоохранении молекулярно-генетических методов необходимо создание библиотек радиоактивных зондов всех последовательностей ДНК генома человека, и в этом направлении уже немало сделано.

Поводом для медико-генетического консультирования могут быть:

- Рождение ребенка с врожденными пороками развития, умственной и физической отсталостью, слепотой и глухотой, судорогами и др.
- Спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения.
- Близкородственные браки.
- Неблагополучное течение беременности.
- Работа супругов на вредном предприятии.
- Несовместимость супружеских пар по резус-фактору крови.
- Возраст женщины старше 35 лет, а мужчины - 40 лет.

Медико-генетическая консультация включает 3 этапа:

1 этап - диагноз. Работа начинается с уточнения диагноза заболевания. Точный диагноз - необходимое условие для любой консультации. В некоторых случаях диагноз наследственной патологии может быть установлен врачом еще перед направлением в консультацию. Это относится к хорошо изученным и довольно часто встречаемым наследственным болезням, например, болезни Дауна, сахарному диабету, гемофилии, мышечной дистрофии и др. Чаще же диагноз неясен.

В медико-генетических консультациях диагноз уточняется благодаря использованию современных генетических, биохимических, иммуногенетических и других методов. Одним из основных методов является генеалогический метод, т.е. составление родословной для супружеской пары, обратившейся в

консультацию. В первую очередь это относится к тому из супругов, в родословной которого имелась наследственная патология. Тщательный сбор родословной дает определенную информацию для постановки диагноза болезни. В более сложных случаях, например, при рождении ребенка с множественными пороками развития, правильный диагноз может быть поставлен лишь при использовании специальных методов исследования. В процессе диагностики нередко возникает необходимость обследования не только пациента, но и других членов семьи.

I этап — прогноз. После установления диагноза определяется прогноз для потомства, т.е. величина повторного риска рождения больного ребенка. Основой для решения этой задачи являются теоретические расчеты с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики или таблиц эмпирического риска. Это входит в функции врача-генетика.

Передача наследственных заболеваний возможна несколькими путями в зависимости от особенностей передачи наследственной патологии. Например, если у ребенка имеется заболевание, как у одного из родителей, это указывает на доминантный тип наследования. В таком случае при полной пенетрантности гена больные члены семьи передадут заболевание половине своих детей.

Наследственная патология у ребенка здоровых родителей указывает на рецессивный тип наследования. Риск рождения больного ребенка у родителей с рецессивным заболеванием составляет 25%. По данным 1976 г. у человека было известно 789 рецессивно наследуемых заболеваний и 944, наследуемых по доминантному типу.

Наследственная патология может быть сцеплена с полом (X-сцепленный тип наследования). В этих условиях риск заболевания у мальчиков и носительства у девочек составляет 50%. Таких заболеваний в настоящее время известно около 150.

В случае мультифакториальных болезней генетическое консультирование является достаточно точным. Эти болезни обусловлены взаимодействием многих генов с факторами внешней среды. Число патологических генов и их относительный вклад в заболевание в большинстве случаев неизвестны. Для расчета генетического риска используются специально разработанные таблицы эмпирического риска при мультифакториальных заболеваниях.

Генетический риск до 5% считается низким и не является противопоказанием к повторному рождению ребенка в семье. Риск от 6 до 20% принято считать средним, и в этом случае для дальнейшего планирования семьи рекомендуется всестороннее обследование. Генетический риск свыше 20% принято относить к высокому риску. Дальнейшее деторождение в данной семье не рекомендуется.

При хромосомных болезнях вероятность повторного рождения больного ребенка крайне низка и не превышает 1% (при отсутствии других факторов риска).

Для транслокационной формы болезни Дауна при вычислении риска важно определить, кто из родителей несет сбалансированную транслокацию. Например при транслокации (14/21) величина риска равна 10%, если носителем является мать, и 2,5% - если носитель отец. При транслокации 21-й хромосомы на ее гомолог, риск рождения больного ребенка составляет 100%, независимо от того, кто из родителей является носителем транслокации.

II этап. Для определения риска повторного рождения ребенка с патологией важно установить гетерозиготных носителей мутантного гена. Особое значение это имеет при аутосомно-рецессивном типе наследования, при наследовании, сцепленном с полом, и близкородственных браках.

В ряде случаев гетерозиготное носительство устанавливается при анализе родословной, а также путем клинических и биохимических анализов. Так, если у отца имеется рецессивное заболевание, сцепленное с X-хромосомой (например, гемофилия), то с вероятностью 100% его дочь будет гетерозиготна по данному гену. Наряду с этим, снижение антигемофильного глобулина в сыворотке крови у дочерей отцагемофилика может служить вполне убедительным доказательством гетерозиготного носительства гена гемофилии.

В настоящее время некоторые наследственные заболевания устанавливаются с помощью ДНК-диагностики.

Гетерозиготным носителям дефектных генов следует избегать близкородственных браков, заметно увеличивающих риск рождения детей с наследственной патологией.

III этап. Заключение и совет. Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям (два последних этапа) могут быть объединены. В результате проведенных генетических исследований врач-генетик дает заключение об имеющейся болезни, знакомит с вероятностью возникновения болезни в будущем, дает соответствующие рекомендации. При этом учитывается не только величина риска появления больного ребенка, но и тяжесть наследственного или врожденного заболевания, возможности пренатальной диагностики и эффективности лечения. Вместе с тем, все решения по дальнейшему планированию семьи принимаются только супругами.

Следует еще раз акцентировать свое внимание на том, что медико-генетическое консультирование может быть эффективным лишь при тесном творческом и профессиональном взаимодействии специалистов всех уровней, участвующих в оказании медицинской помощи семье. Большая ответственность, во многих случаях определяющая результативность медико-генетической службы, лежит на специалистах первого, то есть поликлинического, звена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представление о фатальности наследственных заболеваний следует признать ошибочным. Говорить о возможности радикального исправления патологии генотипа преждевременно. Однако борьба с проявлением наследственных аномалий уже сейчас становится реальной. Необходимо знать, что при раннем распознавании наследственного дефекта, правильной диагностике и лечении в ряде случаев удастся добиться полной нормализации развития. Для этого стоит разрабатывать и внедрять в практику методы ранней диагностики наследственных болезней. На данный момент уже есть простой метод ранней диагностики фенилкетонурии, заключающийся в прикладывании реактивного карандаша к влажным пеленкам новорожденных. Раннее выявление болезни позволяет своевременно назначить специальную диету больным детям и тем самым предотвратить необратимые изменения центральной нервной системы.

Медицинская генетика во всем мире переживает период ренессанса, что связано, в первую очередь, с успехами молекулярной генетики в исследовании генома человека.

В первую очередь, это касается статей по современным проблемам молекулярной медицинской генетики, т.е. по картированию генов наследственных болезней, их клонированию, изучению особенностей спектров мутаций в различных генах, характерных для популяций в России, разработке эффективных методов выявления этих мутаций и т.д.

Сейчас значительное число исследователей в мире, особенно в США, вовлечено в работу по программе "Геном человека", но медицинская генетика не исчерпывается молекулярной генетикой. В ней существует много других, не менее важных научных разделов, огромный пласт практической деятельности, совершенствование которой требует ежедневных усилий. Это касается, в первую очередь, работы медико-генетических консультаций в России. Тридцатилетний опыт работы по оказанию помощи населению медикогенетической службой, несомненно, требует обобщений, которые могут позволить выявить как слабые, так и сильные стороны работы этой службы. Она все еще остается недостаточно связанной с разными видами специализированной медицинской помощи, такими, как офтальмология, неврология, дерматология и т.д. Отсутствие такой связи приводит к тому, что значительная часть семей с разнообразной наследственной патологией практически лишена возможности получить адекватную медико-генетическую помощь.

Медицинская генетика сейчас и в предвидимом будущем будет базироваться на описании единичных случаев редкой наследственной патологии. Именно такие случаи заставляют иногда пересматривать наши представления о значимости наследственных факторов в возникновении определенной патологии. В силу своей уникальности они могут попасть в поле зрения любого медицинского генетика, главное, чтобы он понял их уникальность.

## ЛИТЕРАТУРА

### Книги

1. Гинтер Е.К ., медицинская генетика учебная литература для студентов мед.вузов 2003г.

2. Слюсарев А.А., биология с общей генетикой.

3. Стволинская Н.С., Топорнина Н.А., Шевченко В.А. Генетика человека: Учеб. для студ. высш. учеб. заведений. 2-е изд., испр. и доп. 2004г.

4. Медицинская генетика. — 2009. — Т. 8, №1 (79)

### Источники

5.<http://med-lib.ru>

6.<http://www.enclife.ru/problemy.html>