**Введение**

Одной из обширных групп наследственно детерминированных заболеваний человека являются генные болезни. Этиологическим фактором данных патологических состояний служат мутации в отдельных генах. Частота моногенных болезней среди новорожденных детей составляет порядка 1-2%, а в структуре общей смертности детей до 5 лет на их долю приходится 10-14%.

Принято считать, что моногенные болезни, встречающиеся с частотой 1:10 000 и выше, это часто встречающиеся, а с частотой менее 1:100 000 - редкие заболевания. Ежегодно в Российской Федерации рождается около 35000 детей с различными генными заболеваниями. К настоящему времени описано уже более 4000 нозологических форм моногенных наследственных болезней. Знания генетики, клиники генных болезней необходимы для практической деятельности врача.

**2. Общая характеристика моногенной патологии**

Моногенные болезни - это заболевания, в основе этиологии которых лежит единичная генная мутация. Моногенные болезни наследуются в соответствии с законами Менделя. Хотя распространенность моногенных болезней невысока, полностью они не исчезают.

В настоящее время описано около 5 000 нозологических единиц моногенных болезней. Они выявляются у 3- 6 % новорожденных, а в структуре общей смертности детей до 5 лет на их долю приходится 10-14 %. Моногенные болезни, гены которых картированы на хромосомах, насчитывают до 900 нозологических единиц. Для примерно 350 болезней выяснен характер генной мутации, установлена природа биохимического дефекта. Для ряда МБ физически картированы на хромосомах конкретные мутантные гены. Индивидуальный и популяционный риск возникновения МБ существенно различаются из-за неравномерного распространения обусловливающих их генов. Принято считать, что МБ, встречающиеся с частотой 1:10 000 и выше - это часто встречающиеся, а с частотой менее 1:100 000 - редкие заболевания.

Этиологическим фактором генных болезней является мутация на уровне ДНК. Мутации, вызывающие наследственные болезни, могут затрагивать ферменты и структурные, транспортные и рибосомальные белки. В каждом гене может возникать до нескольких сотен вариантов мутаций (разные типы в разных участках гена). Любая из вышеперечисленных мутаций может привести к наследственным болезням. Моногенные болезни обусловлены мутациями или отсутствием отдельных генов и наследуются в полном соответствии с законами Менделя. Мутации могут захватывать как один, так и оба аллеля.

Мутации могут реализовываться в различные периоды онтогенеза: до 25 % наследственной патологии проявляется внутриутробно, в допубергатном периоде — 45 %, в подростковом и юношеском периоде — 20%, и лишь 10% моногенных болезней развиваются в возрасте старше 20 лет.

Клинические проявления возникают в результате отсутствия определенной генетической информации либо реализации дефектной. Для моногенных болезней характерны «молчащие» гены, действие которых проявляется под влиянием окружающей среды.

**3. Классификация**

Врачам-генетикам удобно положить в основу классификации моногенных болезней тип наследования, который при информативной родословной позволяет сузить диагностический поиск в каталогах и атласах наследственных болезней в 2 при аутосомных или почти в 10 раз при сцепленных с полом синдромах, рассчитать величину генетического риска, определить генетический прогноз в семье. Недостатком является большая частота спорадических случаев наследственных болезней и невозможность определить тип наследования, а также разные типы наследования (и соответственно разные генные дефекты) при сходных фенотипах. [2,3]

С учетом типа наследования моногенные заболевания делятся на:

1. Аутосомно- доминантные (поражают мужчин и женщин с одинаковой частотой);

2. Аутосомно- рецессивные (поражают мужчин и женщин с одинаковой частотой);

3. Сцепленные с полом:

1) с X хромосомой:

· доминантные;

· рецессивные;

2) с Y хромосомой;

**4. Адреногенитальный синдром**

Выделяют 5 типов синдрома, различающихся биохимическим дефектом стероидогенеза. Частота заболевания 1:5000 новорожденных. Наиболее распространенный тип заболевания обусловлен недостаточностью 21-тидроксилазы, участвующей в синтезе кортико- сгероидов. Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Недостаточность 21-гидроксилазы приводит к снижению содержания в крови альдостерона и кортизола. Снижение концентрации кортизола но принципу обратной связи стимулирует выработку адренокортикотропного гормона. Высокий уровень гормона усиливает выработку андрогенов и приводит к гиперплазии тех зон коры надпочечников, в которых синтез гормонов не нарушен. В зависимости от степени недостаточности 21 -гидроксилазы различают две клинические формы заболевания.

При вирилизирующей форме избыточная продукция андрогенов во внутриутробном периоде у новорожденных девочек приводит к различной степени маскулинизации от умеренной гипертрофии клитора до полного срастания губно-мошоночных складок с фор- жированием предстательной железы, мошонки, пенисообразного клитора. У мальчиков отмечается раннее половое развитие и низкий рост. Отмечается гиперпигментация гениталий, кожи вокруг сосков, кожных складок. Костный возраст опережает паспортный. Характерен низкий рост, обусловленный ранним закрытием зон роста.

При сольтеряющей форме, обусловленной полным дефицитом фермента, на первый план выступают рвота, тахикардия, признаки дегидратации, гипонатриемия, гиперкалиемия.

При гормональном исследовании выявляют: высокую концентрацию 17-гидроксипрогестерона, тестостерона, адренокортико- тропного гормона, снижение концентрации кортизола, альдостерона в крови, увеличение содержания 17-кетостероидов в моче.

Диагноз основан на результатах гормонального обследования и данных молекулярно-генетического исследования.

Дифференциальный диагноз проводится с другими формами недостаточности коры надпочечников.

Лечение проводится посредством гормонозаместительной терапии. Профилактика возможна путем массового скрининга новорожденных, выявления гетерозигот в пораженных семьях с помощью нагрузочных тестов, пренатальной диагностики.

**5. Муковисцидоз (кистофиброз)**

Частота заболевания колеблется от 1:1700 до 1:3000 новорожденных. Причиной возникновения заболевания являются мутации в гене транспортного белка хлоридного канала в эпителиальных клетках экзокринных желез (респираторного и желудочно-кишечного трактов, потовых, поджелудочной желез и др.) (ген картирован на 7q31). Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Недостаточность транспортного белка хлоридного канала приводит к нарушению электролитного обмена в клетках легких, кишечника, потовых, поджелудочной, слюнных железах, изменению состава и свойств секретируемых жидкостей.

Существует несколько клинических форм заболевания: кишечная форма, легочная форма, легочно-кишечная форма и мекониальный илеус у новорожденных. Мекониальный илеус (неспособность продвижения мекония по кишечнику) встречается у 5-10% новорожденных с муковисцидозом. Основные клинические проявления: рвота желчью, большой выступающий живот, боль в животе, перфорация кишечника. В тяжелых случаях — перитонит, приводящий к летальному исходу. Легочная форма заболевания проявляется на первом году жизни. Отмечаются кашель, сопровождающийся отделением вязкой гнойной мокроты, дыхательная недостаточность, стридор, бронхиты с выраженным бронхоспазмом, пневмонии. Типичным признаком заболевания является пневмосклероз с бронхо- эктазами. С возрастом заболевание неуклонно прогрессирует. При кишечной форме на первый план выступают признаки кишечной мальабсорбции в форме стеатореи и гнилостного характера стула.

Для диагностики заболевания проводят определение концентрации хлоридов пота (50-180 ммоль/л, при норме менее 40 ммоль/л) и молекулярно-генетическое исследование.

Дифференциальный диагноз проводят с целиакией, другими бронхолегочными заболеваниями.

Лечение симптоматическое: антибиотико-, ферменто-, витами- но-, кинези-, диетотерапия, муколитическая и бронхолитическая терапия. Профилактика возможна путем скрининга новорожденных на муковисцидоз, пренатальной диагностики с помощью молекулярно-генетического анализа.

**6. Несовершенный остеогенез**

Несовершенный остеогенез — это гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани, характеризующиеся повышенной ломкостью костей. Суммарная частота составляет 1:20 000. Типы наследования: аутосомно-доминантный (I и IV типы) и аутосомно-рецессивный (II и III типы).

Заболевание обусловлено мутациями структурных генов COL1A1 и COL1A2 а-цепей коллагенов (гены картированы для а, (I) цени — на 17q21-q22, для а2 (I) картирован на 7q21-q22). Мутации в генах а-цепей коллагена первого типа приводят к нарушению его свойств и структуры тканей, содержащих этот коллаген.

Основными клиническими признаками заболевания являются переломы длинных трубчатых костей, реже ребер и ключиц, голубые склеры, снижение слуха. Описаны переломы фаланг пальцев и других костей. Для несовершенного остеогенеза характерны опалесцирующие («янтарные») зубы, гипермобильность суставов, пролапс митрального клапана, деформация грудной клетки, кифосколиоз, остеопороз, грыжи.

Наличие у больного переломов костей, возникших внутриутробно, а также переломов костей при рождении, особенно в сочетании с голубыми склерами, позволяет заподозрить несовершенный остеогенез. Снижение слуха редко развивается ранее 10-летнего возраста.

Пенетрантность заболевания неполная. Пораженные индивиды могут иметь только один из основных клинических признаков заболевания. В данном случае только тщательно проведенный клиникогенеалогический анализ помогает поставить правильный диагноз.

Диагноз основан на совокупности клинической картины и клинико-генеалогического анализа. Дифференциальный диагноз проводится с другими скелетными дисплазиями, сопровождающимися деминерализацией костей.

**7. Ахондроплазия**.

Ахондроплазия — наследственное заболевание костной системы, характеризующееся ризомелической формой карликовости. Частота заболевания 1:100 000 новорожденных. Тип наследования: аутосомно-доминантный. Более чем 70 % случаев представлено свежими мутациями. Заболевание обусловлено точечными мутациями в гене коллагена COL2A1 (ген картирован на 12ql3-ql4). Ведущими клиническими признаками заболевания являются диспропорциональная карликовость, укорочение проксимальных отделов конечностей, макроцефалия, запавшая переносица, выраженный поясничный лордоз, изменения костей таза, изменения позвоночника (сужение расстояния между корнями дужек поясничных позвонков, нарастающих в каудальном направлении). Характерны широкие кисти, пальцы в виде трезубца, изодактилия.

Средний рост при рождении составляет 47 см, а средний рост для взрослых составляет 130 см для мужчин и 123 см для женщин. Дети, как правило, отстают в моторном развитии, интеллект нормальный. Встречаются гидроцефалия, описаны частые отиты.

Диагноз ставится на основании характерной клинической картины. Дифференциальный диагноз проводится с различными типами ахондрогенеза.

**8. Синдром Холта—Орама** **(синдром руки-сердца)**

Тип наследования: аутосомно-доминантный. Основными клиническими симптомами являются ВПР верхних конечностей (чаще поражается левая рука): гипоплазия, отсутствие, удвоение, дигитализация I пальца кисти, трехфаланговый I палец. Характерны изменения других пальцев (клинодактилии, синдактилии), гипоплазии лучевой, локтевой, плечевой костей. Описаны аномалии ключиц, лопаток, различные деформации грудной клетки, кифоз, сколиоз. В 85% случаев выявляют пороки сердца: дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, открытый артериальный проток, коарктация аорты. В остальных случаях при отсутствии структурного дефекта выявляют аномалии ЭКГ.

Диагноз ставится на основании специфической клинической картины. Дифференциальный диагноз проводится с синдромом панцитопении Фанкони, тромбоцитопении с отсутствием лучевой кости, дефектами лучевой кости, VACTERL-ассоциацией, другими типами синдромов рука-сердце.

Наиболее часто встречающимися моногенными заболеваниями из группы факоматозов являются нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена) и туберозный склероз. Клиническими симптомами, характерными для этой группы заболеваний, являются пигментные или дегшгментные пятна и склонность к образованию опухолей.

**9. Нейрофиброматоз I типа**

Нейрофиброматоз I типа является самым частым наследственным заболеванием из группы факоматозов, характеризующимся предрасположенностью к возникновению опухолей периневрия. Встречается с частотой 1:4000 новорожденных. Тип наследования: аутосомно-доминантный. Ген нейрофиброматоза I типа (НФ I) расположен на длинном плече 17-й хромосомы (17 ql 1.2). Описано более 100 типов мутаций.

Наиболее частым признаком НФ I являются множественные светло-коричневые пятна типа «кофе с молоком». У 60% больных отдельные гиперпигментные пятна являются врожденными. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. У детей в допубертатный период должно выявляться не менее 5 пятен с диаметром более 5 мм.

Нейрофибромы являются диагностически важным признаком НФ I и могут появляться лишь в позднем детском возрасте или в юности. Опухолевые образования можно обнаружить по ходу нервных стволов, они не связаны с окружающими тканями, плотные на ощупь, 1-2 см в диаметре, безболезненные при пальпации.

Другие диагностические признаки включают: пигментные пятна типа «веснушек» в кожных складках, узелки Лиша на радужной оболочке глаз, глиомы зрительного нерва, специфические костные дисплазии.

Клинические проявления зависят от возраста больного, и поэтому для подтверждения диагноза часто необходимо наблюдать пациента на протяжении нескольких лет. Как правило, на первом году жизни у больных отмечаются только гиперпигментные пятна. Наличие у ребенка пораженного родственника первой степени родства позволяет поставить точный диагноз НФ I уже в этом возрасте. Течение заболевания прогрессирующее. Наиболее опасными проявлениями болезни Реклингхаузена являются опухоли, иногда из-за их злокачественности, иногда из-за места их расположения (черепно-мозговые нервы, малый таз, ЖКТ).

Диагноз основан на совокупности клинических признаков, данных магнитно-резонансной томографии и молекулярно-генетического исследования. Дифференциальный диагноз проводится с другими заболеваниями из группы факоматозов.

**10. Туберозный склероз**

Частота туберозного склероза (ТС) по данным разных авторов колеблется от 1:6000 до 1:30 000. Морфологической основой заболевания является разрастание глиозных элементов мозга в виде узелков или бугорков различной величины.

Одним из первых и наиболее частых (90% случаев) кожных проявлений ТС являются депигментные пятна. С возрастом отмечается тенденция к их увеличению. С младенчества могут выявляться белые пряди волос.

Более чем в 80% случаев отмечается судорожный синдром. Судороги при ТС часто начинаются на первом году жизни. По характеру возможны следующие варианты судорожных пароксизмов: инфантильные спазмы, парциальные моторные и генерализованные тонико-клонические приступы. Судорожные пароксизмы нередко являются резистентными к противосудорожной терапии.

На первом году жизни у больного можно выявить опухоль сердца — рабдомиому, локализующуюся чаще всего в межжелудочковой перегородке и состоящую из нескольких узлов. Рабдомиомы появляются в пренатальном периоде, достигают максимальных величин к моменту рождения, а затем регрессируют в размере и, как правило, исчезают бесследно.

Наиболее типичными поражениями головного мозга при ТС являются корковые туберсы, которые кальцифицируются более чем в 50 % случаев. В более старшем возрасте выявляются ангиофибромы лица, околоногтевые фибромы, ангиомиолипомы, поликистоз почек.

Диагноз основан на данных клинической картины, данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Дифференциальная диагностика проводится с другими заболеваниями из группы факоматозов.

# Заключение

Моногенные болезни (МБ) - заболевания, в основе этиологии которых лежит единичная генная мутация. МБ наследуются в соответствии с законами Менделя.

Для ряда МБ физически картированы на хромосомах конкретные мутантные гены. Индивидуальный и популяционный риск возникновения МБ существенно различаются из-за неравномерного распространения обусловливающих их генов. В данной работе мы рассмотрели наиболее часто встречаемые моногенные заболевания, которые приносят больным серьезные страдания, однако узнали, что это не приговор и зачастую грамотной коррекции образа жизни достаточно, чтобы заметно облегчить страдания пациента.

**Список литературы**

1. Биология : в 2 т. : учебник / под ред. В. Н. Ярыгина. — М. : ГЭО- ТАР-Медиа, 2015. — 736 с.

2. Васильева, Е. Е. Генетика человека с основами медицинской генетики. Пособие по решению задач : учеб, пособие / Е. Е. Васильева. — М. : Лань, 2016.

3. Генетика : учебник для вузов / под ред. В. И. Иванова. — М. : Академкнига, 2006. — 638 с.

4. Дьяченко, В. В. Практикум по генетике : учеб, пособие / В. В. Дьяченко. — Брянск : Изд-во Брянского ГАУ, 2015. — 142 с.

5. Левитин, В. Удивительная генетика / В. Левитин. — М. : ЭНАС, 2013.

6. Пухальский, В. А. Введение в генетику : учеб, пособие / В. А. Пухальский. — М. : ИНФРА-М, 2014. — 224 с.