**МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ**

В клинической генетике для диагностики различных форм наследственной патологии применяются:

клинико-генеалогический метод, специальные и дополнительные (лабораторные, инструментальные) методы исследования.

**Среди специальных методов диагностики выделяют**

* цитогенетический,
* биохимический,
* молекулярно-генетический
* и иммунологический методы.

**Среди дополнительных методов** значатся ультразвуковое исследование внутренних органов, рентгенография, магнитно- резонансная томография, электромиография, ЭКГ и др. Показания для применения этих методов различаются в зависимости от поставленных целей и задач, одни методы применяются чаще, другие реже.

**ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД** Генеалогия - это учение о родословных. Суть генеалогического метода сводится к выявлению родословных связей и прослеживанию признака или болезни среди близких и дальних прямых и непрямых родственников. Технически он складывается из двух этапов:

1) составление родословной схемы;

2) собственно генеалогический анализ.

П р о б а н д - лицо, с которого начинают составление родословной.

Обычно родословная составляется по одному или нескольким признакам заболевания. Может быть полной или ограниченной. Фигуры в родословной располагаются по поколениям. Каждое поколение занимает отдельную строку, обозначается слева римской цифрой. Арабскими цифрами нумеруются члены одного поколения (весь ряд) слева направо в порядке рождения. Все индивидуумы должны располагаться строго по поколениям в один ряд.

Поскольку большинство наследственных заболеваний проявляется в детском возрасте в основном производится расспрос родителей пробанда (чаще всего мать или других лиц, окружающих ребенка). Детально собранный анамнез часто содержит опорные пункты для диагноза, который можно предположить сбора анамнеза.

Он проводится по определенной схеме. После получения паспортных данных врач должен выяснить:

1) анамнез настоящего заболевания, его начало, течение, характер жалоб;

2) тщательный анамнез жизни, включая здоровье и возраст родителей, течение беременности и акушерский анамнез матери: - случаи абортов, мертворождений, ранней детской смерти, - точные сведения о кровном родстве супругов, - возможность внебрачного зачатия. Большую роль играет вскармливание на первом году жизни, темпы физического и психо- моторного развития ребенка.

3) сведения о сибсах пробанда ( порядковый номер рождения, возраст, состояние здоровья);

4) данные о родственниках пробанда I и II степеней родства.

После составления родословной (обычно достаточно трех-пяти поколений) переходят к генеалогическому анализу.

Генеалогический метод относится к наиболее универсальным методам медицинской генетики. Он широко применяется при решении теоретических и прикладных проблем:

1) для установления наследственного характера признака;

2) при определении типа наследования и пенетрантности гена;

3) при анализе сцепления генов и картировании хромосом;

4) при изучении интенсивности мутационного процесса;

5) при расшифровке механизмов взаимодействия генов;

6) при медико-генетическом консультировании.

Типы моногенного наследования, выявляемые с помощью генеалогического метода:

**1. Аутосомное наследование: ген, отвечающий за исследуемый признак локализуется на аутосоме:**

а) **аутосомно-доминантный тип наследования**:

б)**аутосомно-рецессивный тип наследования**

2**. Наследование, сцепленное с полом (гоносомное) - когда мутантный ген расположен в одной из половых хромосом - Х- или У-хромосоме:**

а) **Х-сцепленный доминантный тип**

б) **Х-сцепленный рецессивный тип**:

в) **У-сцепленный тип**

г) **Митохондриальный тип:**

**ПОПУЛЯЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТОД**

Метод находит широкое применение в клинической генетике, т.к. внутрисемейный анализ заболеваемости неотделим от изучения наследственной патологии как в станах с большим населением, так и в относительно изолированных популяционных группах. Сущность метода заключается в изучении (с помощью методов вариационной статистики) частот генов и генотипов в различных популяционных группах, что дает необходимую информацию о частоте гетерозиготности и степени полиморфизма у человека. В частности, в гетерозиготном состоянии в популяциях находится значительное количество рецессивных аллелей, что обуславливает развитие различных наследственных заболеваний, частота которых зависит от концентрации рецессивного гена в популяции и значительно повышается при заключении близкородственных браков. Мутации могут передаваться потомству во многих поколениях, что приводит к генетической гетерогенности, лежащей в основе полиморфизма популяций.

Среди людей невозможно найти генетически одинаковых лиц (за исключением монозиготных близнецов, для которых предполагается 100% общих генов), хотя общность генов хорошо прослеживается у близких и дальних родственников.

**БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД**

Сущность метода состоит в выяснении наследственной обусловленности признаков и установления связей между генотипом и внешней средой. Принцип применения метода заключается в сравнении монозиготных и дизиготных близнецов. Среди всех близнецов примерно 1/3 приходится на долю монозиготных и 2/3 - на долю дизиготных близнецов.

При этом вычисляются показатели соответствия (конкордантность) или несоответствия (дискордантность), а также определяется частота возникновения заболевания ( признака) одновременно у обоих близнецов каждой пары. Степень конкордантности по наследственно обусловленным признакам будет выше у идентичных близнецов.

Если однояйцовые близнецы (ОБ) даже в разных средах существования обнаруживают более высокую конкордантность, чем двухяйцевые (ДБ) в однотипных средах, то можно предположить, что конкордантность обусловлена генетическими, а не средовыми факторами.

Близнецовый метод имеет несколько основных направлений:

**• Диагностика зиготности** - изучение сходства и различия партнеров близнецовой пары по совокупности ряда признаков, изменяющихся под воздействием окружающей среды. В этом случае используется метод полисистемного сходства или подобия по внешним признакам.

**• Методы экспериментального изучения:**

- иммуногенетический - сравнение по антигенам, белкам сыворотки крови, гаплотипам HLA, т.е. по менделирующим признакам, которые не изменяются в течение всей жизни, несмотря ни на какие воздействия окружающей Среды;

- исследование дерматоглифики;

- изучение наследуемых способностей (например, чувство вкуса фенилтиокарбамида);

- изучение данных ЭКГ и ЭГ;

- трансплантация кожного лоскута.

• **Статистическое исследование близнецовой выборки** - анкетирование близнецов, которое целесообразно в популяционных исследованиях с большими выборками.

• **Метод контроля по партнеру** - используется только у монозиготных близнецов. При этом возможно точно оценить то или иное внешнее воздействие, если ему подвергся только один партнер (например, лекарственный препарат). Такие исследования выгодны в экономическом плане, так как позволяют ограничивать выборку всего двумя-тремя десятками пар близнецов.

В дальнейшем перспективно применение близнецового метода в сочетании с другими (цитогенетические, биохимические и др.).

**БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ** Эти 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. аминоацидопатии).

Разработаны простые качественные биохимические тесты для эксперсс-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 молекулярно-цитогенетические, 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 отло-жение жира, гипотрофия или кахексия, тугоподвижность или разболтанность суставов;

3) плохое зрение или полная слепота, тугоухость или глухота;

4) судороги, мышечная гипотония, гипер- и гипопигментация, фото-чувствительность, желтуха;

5) непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, нарушение пищеварения, частая рвота, диарея, жидкий стул, гепато- и спленомегалия;

6) почечно-каменная болезнь, холестаз;

7) гемолитические анемии и др. состояния.

**ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД.**

Метод позволяет 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 Х и У 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.

**МЕТОД ДЕРМАТОГЛИФИКИ** Сущность метода состоит в анализе кожных узоров ( рисунков) на ладонях и стопах. Метод наиболее информативен при хромосомных синдромах, когда выявляются дистальный осевой трирадиус, избыток дуг на пальцах, отсутствие дистальной межфаланговой складки, радиальные петли на I, IV и V пальцах, четырехпальцевая (обезьянья) складка (при болезни Дауна на коже ладоней у ребенка отмечается в 40-60% случаев). В настоящее время метод применяется в основном в судебной медицине.

**МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕТЕРОЗИГОТНОГО НОСИТЕЛЬСТВА**

Для человека, чье гетерозиготное состояние по тому или иному заболеванию установлено, чрезмерно важно не встретиться в браке с носителем подобного рецессивного гена, т.к. риск рождения у них больного ребенка составляет 25% как при первой, так и последующих беременностях.

**Предположения о гетерозиготности женщины:**

1) если у женщины поражен отец наследственной болезнью;

2) если женщина родила двух или нескольких пораженных сыновей;

3) если у женщины поражен брат (или братья), и, кроме того, она имеет пораженного сына или внука (от дочери);

4) если женщина имеет двух дочерей, причем у каждой из них родился пораженный сын (или сыновья).

**Пути исследования:**

1. Клиническое изучение микросимптомов заболевания с выявлением аномалий развития.

2. Использование нагрузочных тестов (прием фенилаланина выявляет повышение его содержания в крови - предположение о гетерозиготности по фенилкетонурии).

3. Микроскопическое исследование клеток крови и тканей.

4. Биологическое определение активности того или иного фермента, пострадавшего в результате мутации гена.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

Это большая и разнообразная группа методов исследования молекулярной структуры ДНК, основные дифференциально-диагностические тесты, необходимость разработки которых обусловлена генетической природой наследственных заболеваний, их выраженным клиническим полиморфизмом, а также существованием генокопий и фенокопий.

Особое место в этой группе занимают методы ДНК-диагностики (зондовой). Они позволяют диагностировать заболевание на уровне первичного молекулярного дефекта - патологического гена. Ее точность в установлении причины наследственного дефекта абсолютна.

Среди основных методов ДНК-диагностики выделяются:

- дозовый блот-гибридизационный анализ;

- анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ);

- полимеразная цепная реакция (ПЦР);

- анализ полиморфизма микросателлитных последовательностей.

Благодаря этим методам у врачей появились уникальные возможности эффективного применения в различных областях медицины самых совершенных технологий.

В настоящее время в ДНК-диагностике выделяют 4 подхода. Они применяются в зависимости от того:

* известен или не известен ген данного заболевания (1),
* клонирован или нет этот ген или ДНК-копия его тРНК или кодирующей ДНК (2),
* известна или нет природа мутации, вызывающей заболевание (3),
* насколько широко распространена данная мутация в различных случаях данного заболевания в данной популяции, данном географическом регионе (4).

**Виды ДНК-диагностики**:

* подтверждающая,
* пресимптоматическая,
* носительства,
* пренатальная.

Принципиально различают прямую и косвенную диагностику наследственных болезней.

**Прямые методы** возможны лишь при условии, что ген заболевания клонирован, известна его организация или нуклеотидная последовательность полноразмерной комплементарной ДНК.

При прямой диагностике предметом анализа являются мутации гена. Главным преимуществом прямых методов диагностики является почти 100% эффективность.

Прямые методы основаны на технологии ПЦР. Однако в большинстве случаев наследственных заболеваний ген не клонирован или заболевание является генетически гетерогенным, т.е. обусловлено повреждением в разных генах, либо молекулярная организация гена не позволяет использовать прямые гены.

Эти трудности могут быть преодолены с помощью **косвенных методов ДНК-диагностики,** основанных на использовании сцепленных с геном полиморфных маркеров. В этом случае определяется гаплотип хромосомы, несущей мутантный ген в семьях высокого риска, т.е. у родителей больного и его ближайших родственников. Такой подход возможен практически для всех моногенных заболеваний с известной локализацией гена.

Основной недостаток косвенных методов диагностики - обязательное предварительное изучение генотипа (гаплотипа) хотя бы одного пораженного родственника.

В случае отсутствия пораженных родственников, “доступных” для обследования, проведение диагностики (за редким исключением) становится невозможным.

**МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ (МГК)**

**Медико-генетическое консультирование ( МГК)** - это специализированная помощь населению по предупреждению появления в семье больных с наследственной патологией.

Согласно современным представлениям МГК - это коммуникативный процесс, в результате которого активно заинтересованные пациенты

( либо их родственники) с наследственными заболеваниями получают сведения о характере данного заболевания, а также способах его предупреждения и лечения.

**Основные задачи МГК:**

- Установление точного диагноза наследственного заболевания.

- Определение типа наследования заболевания в данной семье.

- Составление прогноза рождения ребенка с наследственной болезнью.

- Расчет риска повторения болезни в семье.

- Определение наиболее эффективного способа профилактики.

- Помощь семье в принятии правильного решения.

- Пропаганда медико-генетических знаний среди врачей, населения.

**Показания для МГК:**

1) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье

- рождение ребенка с врожденным пороком развития; задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка; аномалии полового развития;

2) повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения; выявление патологии в ходе просеивающих программ;

3) кровнородственные браки;

4) воздействие известных или возможных тератогенов в первые 3 месяца беременности;

5) неблагополучное протекание беременности.

В принципе, каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения ( проспективно) и безусловно после рождения больного ребенка (ретроспективно).

**Условно процесс МГК можно разделить на несколько этапов:**

1. Верификация клинического диагноза наследственного ( или предположительно наследственного) заболевания: на данном этапе крайне важна роль клинициста, в том числе, врача-педиатра, и особенно в случаях, когда, в силу обстоятельств, недоступен осмотр генетика.

2. Установление характера наследования заболевания в консультируемой семье: проводится в рамках клинико-генеалогического метода. О типе наследования нельзя однозначно судить при малочисленности семьи, что актуально в наше время.

3. Оценка генетического риска повторения заболевания (генетический прогноз): принципиально выделяют два способа оценки генетического риска - теоретический ( для моногенных заболеваний) и эмпирический (мультифакториальные и хромосомные болезни).

4. Определение наиболее эффективных способов профилактики: зависит от конкретной ситуации. Необходимо учитывать возраст консультируемых, состав семьи (наличие либо отсутствие здоровых детей), тяжесть заболевания, возможность пренатальной диагностики, религиозные установки семьи и т.д.

5. Объяснение обратившимся смысла собранной и проанализированной медико-генетической информации: проводится в максимально доступной и недирективной форме; критерием эффективности МГК на данном этапе является понимаемость со стороны консультируемого той информации, которую дает врач. МГК как форма профилактики наследственных и врожденных заболеваний связано с другими видами медико-гентической помощи населению: пренатальной диагностикой, скринирующими программами, преконцепционной профилактикой.

**СЕМИОТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Семиотика

Семиотика - учение о знаках. Семиотика наследственных болезней - учение о симптомах болезней, правильном обозначении их круга, морфологических и функциональных изменениях органов и частей тела, динамике клинических проявлений, т.е. это необходимое условие для успешной диагностики заболевания.

Огромное разнообразие наследственных заболеваний, синдромов, пороков развития характеризуется различными сочетаниями отдельных признаков (симптомов), общее число которых, по некоторым оценкам, превышает три тысячи. По четкости регистрации они подразделяются на три группы:

1. альтернативные: либо есть, либо нет (примеры - преаурикулярные папилломы, шейные фистулы, четырехпальцевая складка ладони и т.д.);

2. измерительные: признаки, определяемые абсолютным или относительным количественным значением (удлиннение, укорочение, увеличение, уменьшение и др., примеры - арахнодактилия, брахидактилия, макро- и микроцефалия и т. д.);

3. описательные: признаки, характеризующиеся изменениями кожи, волос, мягких тканей и др., к которым трудноприменимы количественные оценки. В отличие от признаков первой группы они требуют в своем обозначении сравнительных характеристик (примеры - пятна на коже цвета «кофе с молоком», паклеобразные волосы, клювовидный нос, воронкообразная грудная клетка и т. д.).

Патологический фенотип определенного наследственного синдрома складывается из более или менее устойчивого сочетания отдельных симптомов (минимальные диагностические признаки), создающих в совокупности специфическое «фенотипическое ядро» заболевания, являющееся основой для установления диагноза.

Синдром - совокупность внешних и внутренних, морфологических и функциональных аномалий и врожденных пороков, вызванных единым морфологическим фактором.

Обычно тот или иной синдром имеет от 1-2 до 5 (редко более) соответствующих признаков. Задача врача состоит в том, что бы увидеть данные аномалии и правильно их интерпретировать. Сложность заключается в том, что нередко отсутствует параллелизм между значимостью (в смысле тяжести) симптома для пациента и его диагностической ценности (информативности) - в смысле возможности установления диагноза. Так, например, в случае синдрома Аарскога (лице-пальце-генитальный синдром) основным поводом для обращения является задержка роста, нередко сочетающаяся с крипторхизмом, - достаточно широко распространенные состояния, а диагностически значимым (высокоинформативным) симптомом данного синдрома является необычная форма мошонки, окружающая в виде валика основание полового члена ребенка (шалевидная мошонка) - вполне безобидный признак. При синдроме Ваарденбурга основной жалобой является снижение слуха (вариант врожденной нейро-сенсорной тугоухости за счет гипоплазии Кортиева органа), а основой установления диагноза являются обнаруживаемые на волосистой части головы и лице малые аномалии: седая прядь волос, аномально короткие глазные щели за счет латерального смещения внутренних углов глаз (телекант), медиально расширяющиеся брови с тенденцией к сращению на переносьи (синофриз), гетерохромия радужных оболочек, широкий корень носа. И подобных примеров можно привести множество.

Наряду с высокоинформативными симптомами в структуре наследственных синдромов обычно присутствуют и фоновые признаки: симптомы, часто встречающиеся при многих наследственных синдромах (а также и в общей популяции), создающие в своей совокупности фон диспластичного развития ребенка (стигмы дизэмбриогенеза - это небольшие отклонения, которые не сказываются существенно на функции органа и не уродуют внешность больного): эпикант, деформация ушных раковин, высокое небо, измененная дерматоглифика, клинодактилия, различные варианты синдактилий и т.д. Диагностическая значимость отдельно взятого признака этой группы относительно невелика, однако недооценивать их также не следует, особенно, когда к ребенку есть более серьезный повод для «претензий» в виде задержки физического, интелектуального и полового развития и т. д. Обнаружение двух и более (в отечественной педиатрии - 7-10) малых аномалий (стигм) у больного служит показанием для проведения тщательного клинического обследования.

Клинико-морфологическое обследование (паспортная диагностика) пациента предполагает определенную последовательность, примерная схема которго представлена ниже (т.н. карта фенотипа).

**1.1. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОСМОТР**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ И РОСТА**

Варианты:

- без отклонений от нормальных значений для данной возрастной группы и пола;

- аномально высокий (низкий) рост; асимметрия тела (гемиатрофия, гемигипертрофия, гемимикросомия), брахи- и долихоморфия, диспропорциональное телосложение, макросомия, мышечный тип сложения, ожирение (общее, кушингоидного типа) и др.

**КОЖА, ЕЕ ПРИДАТКИ, ПОДКОЖНАЯ КЛЕТЧАТКА**

Варианты:

- без изменений;

- диффузные изменения - сухость, ихтиоз, распространенная экзема, мраморность, фото-дерматоз, истончение кожи, кожа плотная, гипер- или гипоэластичная, лимфадема, исчезновение подкожного жирового слоя и др. ;

- очаговые изменения - участки гипоплазии (атрофии), гиперкератоз, стрии, аномальные рубцы, вдавления и др.;

- нарушения пигментации кожи (дисхромии) - диффузное (очаговое) уменьшение (усиление) пигментации, пигментный невус, пятна цвета «кофе с молоком», пятна депигментированные, витилиго, лентиго и др.;

- сосудистые изменения кожи - петехии, телеангиоэктазии, гемангиомы и др.;

- опухолевидные образования - бородавки, ксантомы, нейрофибромы, подкожные узелки и др.;

- волосы - тонкие, грубые, ломкие, курчавые, гипер- и гипотрихоз, алопеция (тотальная, очаговая), высокая или низкая линия роста волос на лбу, низкая линия роста волос на шее, очаговая (полиоз) или тотальная депигментация волос и др.;

- ногти - тонкие, гипопластичные, выпуклые, бороздчатые, утолщеные, вросшие и др.;

- потовые железы - гипер- и гипогидроз, ангидроз и др.;

**МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА**

Варианты:

- без изменений;

- атрофия, гипотрофия, гипертрофия, псевдогипертрофия, гипоплазия, аплазия и др.;

**ЛИЦО И МОЗГОВОЙ ЧЕРЕП**

Варианты:

- без изменений;

- мозговой череп - акроцефалия, брахицефалия, долихоцефалия, гидроцефалия, макро-цефалия, микроцефалия, платицефалия, пахицефалия, плагиоцефалия, скафоцефалия, тригоноцефалия, позднее закрытие родничков, широкие швы, теменные бугры, выступающий затылочный бугор, плоский затылок, окна - дефекты в костях черепа дефекты скальпа и др.;

- лицо - плоское, овальное, длинное, круглое, квадратное, треугольное, узкое, асимметричное, старческое, гротескное, амимичное, «птичье», «свистящее» др.;

- лоб - выступающий, выпуклый, высокий, покатый, широкий, узкий, скошенный и др.;

- ушные раковины - большие или маленькие, деформированные, гипопластичные, выступающие, низко- или высокорасположенные, ротированные кзади, с недоразвитием хрящей, с кальцифицированным хрящем, с аномалиями завитка, противозавитка, козелка; с приросшими мочками, с аномалиями размеров мочки, с насечками на мочках, с преаурикулярными выростами и др.;

- область глаз, век, бровей - гипер- и гипотелоризм, монголоидная или антимонго-лоидная направленность глазных щелей, экзофтальм, энофтальм, микрофтальм, макрофтальм, криптофтальм, птоз, эктропион, эпикант, телекант, катаракта, голубые склеры, гетерохромия радужных оболочек, , корэктопия - смещение зрачка, поликория - несколько зрачков, колобома - дефект радужки, синофриз, политрихия, дистихиаз, выступающие (уплощенные) надбровные дуги, аномалии слезоотделения и др.;

- нос - маленький (большой), короткий (длинный), широкий (узкий), седловидный, плоский, вздернутый, грушевидный, клювовидный, шаровидный, с раздвоенным кончиком, с вывернутыми ноздрями, с гипоплазией крыльев и др.;

- фильтр - глубокий (плоский), короткий (длинный), широкий и др.;

- губы, полость рта, зубы, язык, небо - микро- и макростомия, рот открытый, впалый, губы тонкие (толстые), губа отвислая, вывернутая, полная, приподнятая, изогнутая, вздернутая; небо узкое, широкое, высокое, арковидное, короткое; хейлосхиз, палатосхиз, хейлопалатосхиз, олиго- и гиподонтия, преждевременное прорезывание зубов, задержка в прорезывании зубов, выступающие резцы, открытый прикус (невозможность полностью сомкнуть зубы), глубокий прикус (нижние фронтальные зубы заходят высоко за верхние), микрогнатия (мелкая верхняя челюсть), макродентия (слишком крупные верхние центральные резцы), микродентия (непропорционально мелкие зубы), адентия (врожденное отсутствие зубов), "рыбий зуб" (клык похож на резец). диастема, дисплазия эмали, ранний кариес; макро- и микроглоссия, анкилоглоссия, глоссоптоз, лобуляция языка, широкий альвеолярный отросток и др.;

- верхняя и нижняя челюсти - микрогнатия, ретрогнатия, микрогения, прогнатизм и др.

**ШЕЯ, ПЛЕЧЕВОЙ ПОЯС, ГРУДНАЯ КЛЕТКА, ПОЗВОНОЧНИК**

Варианты:

- без изменений;

- шея - длинная (короткая), с широким основанием, шейный птеригиум, кривошея спастическая и др.;

- плечи - узкие, покатые и др.;

- ключицы - гипоплазия и др.;

- грудная клетка - узкая (широкая), короткая (длинная), бочкообразная, щитовидная, воронкообразная, килевидная, а- или микроксифоидия (отсутствие или маленький мечевидный отросток), ассиметрия грудной клетки, недоразвитие грудной мышцы.;

- ребра - короткие, аномалии числа (добавочные), формы и др.;

- молочные железы - гипертелоризм сосков, ателия, множественные соски (полителия), добавочные рудиментарные грудные железы гинекомастия;

- лопатки - выступающие, крыловидные лопатки и др.;

- позвоночник - кифоз, кифоз-горб, сколиоз, кифосколиоз, лордоз, ограниченная подвижнось позвоночника, люмбализация (у больного 6 поясничных позвонков вследствие отхода к ним одного крестцового), сакрализация (5-й поясничный позвонок имеет форму крестцового и срастается с первым сакральным позвонком), spina bifida.

**ОБЛАСТЬ ЖИВОТА И НАРУЖНЫХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ**

- живот - диастаз, гипо- или аплазия мышц передней брюшной стенки, расположение пупка, врожденные грыжи (белой линии живота, паховые, бедренные, пупочная);

- наружные половые органы - гипогонадизм, крипторхизм, анорхизм, монорхизм, макроорхизм, шалевидная мошонка, гипертрофия клитора, гипоплазия малых половых губ, недоразвитие больших половых губ, незаращение пахового канала и др.;

**ВЕРХНИЕ И НИЖНИЕ КОНЕЧНОСТИ**

Варианты:

- без изменений;

- долихостеномелья, брахи- и долихомеля, фокомелия, симптом трезубца (2, 3, 4 пальцы имеют одинаковую длину), сандалевидная щель между 1 и 2 пальцами стопы, брахидактилия, арахнодактилия, изодактилия, камптодактилия, клинодактилия, когтеобразная стопа, плоская стопа, ассиметрия стоп, саблевидная голень, косолапость.

В ЗАКЛЮЧЕНИИ выделяются основные признаки дисморфогенеза, стигмы дисэмбриогенеза, их значимость и общее количество, что позволяет предположить наличие у больного того или иного наследственного заболевания (по фенотипическим признакам), патологии внутренних органов и составить приблизительный план обследования больного с целью постановки окончательного диагноза.

**ЭТАПЫ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА**

Таким образом, ход постановки ДИАГНОЗА наследственного заболевания поэтапный:

* Первый этап - общее клиническое обследование больного, включающее анализ наследственного анамнеза, синдромологический анализ признаков болезни, выявление микроаномалий;
* Второй этап - необходим при подозрении на конкретную наследственную болезнь (по итогам первого). С этой целью привлекаются основные методы исследования медицинской генетики.

**ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Элиминация эмбрионов является одним из методов вторичной профилактики наследственных болезней. Естественно, что прерывание беременности с целью предупреждения этих болезней у потомства возможно только при условии пренатальной диагностики в положенные сроки (до 22 недель беременности).

Пренатальная диагностика наследственных заболеваний - это изучение состояния плода теми или иными средствами с целью исключения наследственных или врожденных аномалий.

**Методы пренатальной диагностики можно разделить на три группы:**

\* Просеивающие ( медико-генетическое консультирование,

определение уровня α- фетопротеина (АФП) в сыворотке крови беременной, хорионического гонадотропина (ХГЧ), неконъюгированного эстриола, ацетилхолинэстеразы и др.) - необходимые к применению у максимального количества беременных в определенные сроки беременности.

\* Неинвазивные (просеивающее и уточняющее УЗИ, магнитно-резонансная томография). Просеивающие УЗИ, согласно приказу Минздрава России, должны проводиться всем беременным женщинам 3-х кратно: в 10-13 , 20-22, 30-32 недели беременности. Возможно использование УЗИ начиная с 6-8 недели.

\* Инвазивные ( хорионбиопсия, плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез, биопсия кожи или мышц плода, фетоскопия, фетоамниография и др.) - проводятся по строгим показаниям, после проведения просеивающего УЗИ.

**Характеристика инвазивных методов**

Для проведения детального повторного УЗИ как уточняющей диагностической процедуры можно выделить следующие показания:

1. Выявление отклонений (маркеров патологии) или пороков развития плода в ходе просеивающего УЗИ:

- ЦНС - анэнцефалия, spina bifida, голопрозэнцефалия, энцефалоцеле;

- Конечности - редукционные пороки (амниоперетяжки), фоко- и брахимелия, олиго- и полидактилия, тяжелый несовершенный остеогенез;

- ССС - пороки сердца и крупных сосудов;

- МВС - агенезия почек, поликистоз почек, удвоение почки, выраженный гидронефроз, опухоли яичников;

- ЖКТ - атрезия 12-перстной кишки, дефекты передней брюшной стенки, диафрагмальная грыжа;

- Легкие - кистозно-аденоматозная мальформация легких; - и другие.

2. Несоответствие размеров плода сроку беременности.

3. Рождение предыдущего ребенка с врожденными пороками развития.

4. Наличие у женщины болезней ( сахарный диабет, алкоголизм, эпилепсия и др.), повышающих риск рождения ребенка с врожденными пороками.

5. Воздействие тератогенного фактора ( радиация, химические вещества, инфекции) в первые 10 недель беременности.

6. Наличие врожденных пороков развития у кого-нибудь из супругов (или родственников I-III степени родства по линиям обоих супругов).

**СКРИНИРУЮЩИЕ ПРОГРАММЫ** Основной целью скринирующих (просеивающих) программ является выявление того или иного заболевания в доклинической стадии.

Прежде всего это касается наследственных болезней обмена. Они включаются в программы массового просеивания, отбираются по ряду критериев (К.Д.Краснопольская, 1986):

1. Заболевания, приводящие к выраженному снижению жизне- и трудоспособности без своевременного выявления и лечения.

2. Заболевания, достаточно распространенные в популяции (частота не менее 1:50 000 - 200 000 новорожденных).

3. Заболевания, которые поддаются лечению с достижением принципиального эффекта для пациента, для которых разработаны эффективные методы профилактики.

4. заболевания, для которых разработан адекватный просеивающий тест. Сегодня в числе скринируемых заболеваний: муковисцидоз ( частота - 1:1,5-2 000), врожденный гипотиреоз (1:4,7-5 000), недостаточность альфа-1-антитрипсина (1:5 000), фенилкетонурия (1:10 000), гистидинемия (1:23 000), галактоземия (1:35-50 000), лейциноз (1:90-120 000), аргинин-янтарнаая ацидурия (1:300 000), тирозинемия (1:900 000), недостаточность аденозиндезаминазы (1:1 500 000), болезнь Тея-Сакса (частота в популяции евреев-ашкенази - 1:3 700) и т.д.

Следует подчеркнуть, что процедура скрининга не обеспечивает окончательного диагноза, а выявляет предположительных “ больных”, которым на втором этапе требуется специализированное углубленное обследование с использованием биохимических, молекулярно-генетических и клинических методов диагностики.

Составила \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Томленова Е.Н.