

Клиническая диагностика наследственных заболеваний

Новиков П.В., Ботков Н.П.

1.1. ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Диагностика наследственных болезней представляет значительные трудности, в то же время точный диагноз наследственной болезни — основа адекватного лечения и правильного медико-генетического прогноза будущего потомства в конкретной семье. Крупнейшие достижения современной генетики не только не упростили диагностику нозологической принадлежности наследственного заболевания, но потребовали внедрения дорогостоящих методов исследования и специальной подготовки медицинских кадров. **Наиболее частой причиной диагностических ошибок служит фенотипическое сходство наследственных, приобретенных и мультифакториальных болезней** (имитация менделизма). Наряду с клиническим полиморфизмом наследственные болезни отличаются выраженным полиморфизмом на генетическом уровне (так называемая генетическая гетерогенность). Например, при таком хорошо известном педиатрам заболевании, как фенилкетонурия (ФКУ), известно более 900 типов мутаций в одном и том же генном локусе (аллельная генетическая гетерогенность). Кроме того, известно еще несколько генов, мутации которых приводят к клиническим проявлениям ФКУ (локусная генетическая гетерогенность). Дети с ФКУ и другими наследственными дефектами обмена аминокислот наиболее часто поступают в клинику с диагнозом последствий родовых травм.

Имитируют наследственную патологию внутриутробные инфекции — токсоплазмоз, цитомегалия, краснуха, герпес.

Под маской остаточного или позднего рахита протекают наследственные рахитоподобные заболевания (фосфат-диабет, синдром Фанкони и др.).

Алкоголизм и наркомания расширяют базу для имитации менделизма (алкогольный синдром у нескольких членов семьи, сходство врожденных аномалий развития и др.), поскольку воздействие алкоголя и наркотиков на плод вызывает клинические изменения, сходные с наследственной патологией.

Успешная диагностика наследственных болезней базируется на знании и владении клинико-генеалогическим методом, использовании синдромологического подхода к диагностике наследственных болезней, на результатах параклинических исследований, основных признаках и особенностях клинических проявлений наследственной патологии, применении общих принципов клинической диагностики, на особенностях осмотра и физикального обследования пациентов и их родственников. Важнейшая роль в диагностике наследственных болезней (синдромов) принадлежит лабораторным исследованиям: цитогенетическим, молекулярно-генетическим, биохимическим и др.

Термин **«синдром»** в клинической генетике употребляется не только для обозначения совокупности симптомов, объединенных единым патогенезом, но и для болезней, составляющих самостоятельные нозологические единицы. Это обусловлено тем, что такие нозологические формы были первоначально описаны как симптомокомплексы без понимания их этиологии. Термины «болезнь» и «синдром» для наследственной патологии равнозначны. Например, болезнь Дауна и синдром Дауна равнозначны, хотя в настоящее время чаще стали применять термин «трисомия 21».

1.1.1. Классификация наследственных болезней

Систематика наследственной патологии человека до сих пор представляет одну из самых сложных задач медицинской генетики и окончательно не разработана. Это связано с трудностью выбора критериев для разделения наследственных болезней на отдельные группы. Успехи, достигнутые за последние годы в изучении этиологии наследственных болезней, создают базу для генетической классификации. Однако и в этом случае возникают трудности, связанные в первую очередь с выраженной генетической гетерогенностью наследственных заболеваний, а также отсутствием в большинстве случаев прямой корреляции между генотипом и фенотипом.

Поэтому в настоящее время в качестве **рабочей классификации наследственных болезней** человека часто используют их деление на четыре группы:

1) **моногенные наследственные болезни**, обусловленные мутациями в одном гене и передающиеся по наследству по законам Менделя;

2) **хромосомные синдромы**, обусловленные структурными или количественными перестройками хромосом, включая геномные аномалии;

3) **мультифакториальные болезни**, возникновение которых связано с сочетанным действием генетических и средовых факторов, в том числе все частые неинфекционные болезни и изолированные врожденные пороки развития (ВПР), болезни соматических клеток, ряд опухолей, а также болезни вследствие процессов старения;

4) **наследственные болезни с нетрадиционным** (отличающимся от менделевского) **типом наследования** — эта группа выделена сравнительно недавно.

1.2. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Любой вид патологии (инфекции, ожоги, травмы) имеет свои закономерности клинического проявления, в основе которого лежит взаимодействие повреждающего фактора с организмом. Знание этих закономерностей помогает врачу в диагностике заболеваний и лечении больных. Наследственная патология, несмотря на огромное нозологическое многообразие, имеет специфические черты, которые необходимо знать врачу в качестве ориентиров в диагностических поисках.

В основе клинических проявлений наследственной патологии лежат генетические закономерности действия и взаимодействия генов.

Ниже изложены общие признаки наследственных болезней, позволяющие врачу заподозрить роль наследственных факторов в этиологии и патогенезе заболевания.

1. Семейный характер заболевания. Если врач при обследовании больного получает сведения о сходных случаях заболевания в семье, то это указывает на их возможную наследственную природу. При семейных случаях заболевания необходим второй этап обследования семьи с обследованием или получением медицинских сведений о всех больных в семье. В то же время заболевание только у одного члена родословной не

исключает наследственного характера болезни, поскольку заболевание может быть результатом новой доминантной мутации, возникшей в гамете у одного из родителей, или гетерозиготности обоих родителей по рецессивной болезни (сегрегация мутантного фенотипа).

2. Хроническое прогрессирующее рецидивирующее течение, которое является отличительным признаком наследственных заболеваний.

Болезни, начинающиеся в любом возрасте, имеют хроническое течение с прогрессирующей клинической картиной. Например, хроническая пневмония с бронхоэктазами формируется у детей с легочной формой муковисцидоза (МВ). Длительные расстройства пищеварения возникают при целиакии, кишечной форме МВ, дисахаридазной недостаточности. Дети с миодистрофией Дюшенна постепенно теряют двигательную активность из-за атрофии мышц. Хронический процесс при наследственных болезнях развивается в результате постоянного действия мутантного гена. Рецидивирующее течение наследственных болезней обусловлено и генетическими, и средовыми факторами.

3. Специфические симптомы наследственных болезней.

Редко встречающиеся специфические симптомы или их сочетания дают основание думать о наследственной природе заболевания. Например, вывих или подвывих хрусталика глаза характерен для синдромов Марфана, Вейля–Марчезани и гомоцистинурии. Голубые склеры бывают при несовершенном остеогенезе и некоторых других болезнях соединительной ткани.

При алкаптонурии моча на пеленках темнеет. От больных ФКУ исходит мышиный запах. При кровоточивости можно думать о болезни Виллебранда или о гемофилии. Грубые черты лица имеют больные с мукополисахаридозами. Непропорциональные конечности и туловище, низкий рост, своеобразный лицевой череп говорят об ахондроплазии.

4. Множественные патологические изменения органов и систем. Первичное вовлечение в патологический процесс многих органов или даже систем позволяет думать о наследственной причине заболевания. Большинство мутантных генов, вызывающих наследственные болезни, дают плейотропный эффект (плейотропия — множественные эффекты действия одного гена), в результате поражаются разные органы и ткани.

С клинико-генетической точки зрения необходимо различать первичную и вторичную плейотропию.

Первичная плейотропия обусловлена независимым действием генов в разных органах и тканях. Например, мутантные

аллели нескольких генов, контролирующих синтез коллагена и фибриллина, приводят к нарушению свойств волокнистой соединительной ткани. Поскольку соединительная ткань — основа всех органов и тканей, становятся понятными множественные влияния этих мутаций на клиническую картину (фенотип) при таких наследственных болезнях соединительной ткани, как, например, синдромы Элерса–Данло, Марфана: нарушения строения сосудистой стенки (особенно аорты), подвывих хрусталика, пролапс митрального клапана, гиперрастяжимость кожи, гиперподвижность суставов и т.д. **Вторичная плеiotропия** обусловлена осложнениями первичных патологических процессов. Например, при талассемии утолщение костей черепа и гепатолиенальный синдром — результат вторичных процессов, возникающих в связи с усиленным кроветворением и гемосидерозом паренхиматозных органов.

Таким образом, при диагностике наследственных заболеваний необходимо помнить о плеiotропном действии генов и вовлеченности в патологический процесс многих органов и систем. Этот важный обобщенный диагностический признак наследственной патологии должен служить ориентиром для врача.

5. Врожденный характер заболевания. И нормальные, и патологические аллели включаются в работу в разные периоды онтогенеза — от эмбрионального до старческого. Врожденность патологических признаков не всегда свидетельствует о наследственной природе заболевания. Однако не менее 25% всех форм генных наследственных болезней и почти все хромосомные болезни начинают формироваться внутриутробно. Если ребенок рождается с комплексом патологических признаков, то болезнь считают врожденной. Примеры врожденных наследственных болезней — хромосомные синдромы, ахондроплазия, врожденный ихтиоз, X-сцепленная гидроцефалия, аутосомно-рецессивная микроцефалия и др. Примеры врожденных, но ненаследственных болезней — краснушный, талидомидный, сифилитический, алкогольный, гидантоиновый и некоторые другие синдромы, этиология которых устанавливается при целенаправленном сборе анамнеза, относящегося к первым неделям беременности. Врожденными нередко бывают наследственные болезни обмена веществ (НБО). Показания для биохимической и молекулярно-генетической диагностики таких болезней у младенцев — рвота, отказ от пищи, судороги, гипервентиляция, летаргия, кома, желтуха, гипертермия, измененный тонус мышц.

6. Резистентность к наиболее распространенным методам терапии. Одна из особенностей наследственных болезней — неэффективность лечения, хотя и не абсолютная. Это

вполне понятно, потому что «исправить» первичные звенья, даже если известен первичный продукт мутантного гена, далеко не всегда удастся (мукополисахаридозы, миодистрофия Дюшенна, нейрофиброматоз). Естественно, что толерантность к лечению свойственна не всем болезням. Если расшифрованы ключевые звенья патогенеза, то разрабатываются и успешные методы лечения. Некоторые заболевания из группы устойчивых к терапии переходят в группу поддающихся лечению (гепатолентикулярная дегенерация, целиакия, МВ).

1.3. КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Генеалогия в широком смысле слова — это родословная. Генеалогический метод — метод родословных, то есть проследживание болезни (или признака) в семье или роду с указанием типа родственных связей между членами родословной. В медицинской генетике этот метод называется **клинико-генеалогическим**, поскольку речь идет о наблюдении патологических признаков с помощью клинического обследования.

Генеалогический метод относится к наиболее универсальным методам в медицинской генетике. Его широко применяют в целях медико-генетического консультирования для установления наследственного характера признака, при определении типа наследования и пенетрантности гена, анализе сцепления генов и картировании хромосом, изучении интенсивности мутационного процесса, расшифровке механизмов взаимодействия генов.

Суть генеалогического метода сводится к выявлению родословных связей и проследживанию признака или болезни среди близких и дальних прямых и непрямых родственников. Технически он складывается из двух этапов: составления родословной и генеалогического анализа.

Составление родословной сопровождают краткой записью о каждом ее члене (легенда родословной).

При применении генеалогического метода в родословной важно отмечать обследованных на наличие признака (можно использовать сведения из объективного источника, например из истории болезни) и необследованных, сведения о которых почерпнуты из ответов пробанда или родственников, а также из анкет. Грубая ошибка — искусственное укорочение звеньев родословной из-за трудностей обследования лиц II и III степеней родства, особенно если не указывается, у кого из членов родословной действительно не было родственников, а у кого сведения не собраны.

Очень важно провести личный осмотр и дополнительное обследование родственников больного, если это необходимо.

При сборе семейного анамнеза желательно использовать и другие источники медицинской и генеалогической информации (выписки из истории болезни, домовые книги, записи отделов ЗАГС, опрос информаторов и т.д.).

Одна из распространенных ошибок в применении генеалогического метода — ограничение анализа только опросом родственников (или о родственниках). Помощь клинико-генеалогического метода в диагностике наследственной патологии очевидна. Так, если в родословной обнаружена наследственная болезнь и анализ показывает возможность ее передачи пробанду, то даже при стертой клинической симптоматике у пробанда (что и стало причиной подробного генеалогического обследования) можно установить диагноз данной наследственной болезни.

1.3.1. Генеалогический анализ

Первая задача при анализе родословной — **установление наследственного характера признака**. Если в родословной встречается один и тот же признак (или болезнь) несколько раз, то можно думать о его наследственной природе, но прежде всего надо исключить возможность фенкопии.

Вторая задача — **установление типа наследования**, если будет обнаружен наследственный характер признака (болезни). Для этого используют принципы генетического анализа и различные статистические методы обработки данных, собранных не из одной, а из многих родословных, что является уже исследовательской задачей.

Освоение методов количественной оценки **сегрегационной частоты** (расщепления) болезней или дискретных менделирующих признаков в потомстве требует специальной подготовки. Здесь они излагаться не будут.

Для решения генетических задач по анализу родословных врач должен иметь специальную подготовку. Если необходим углубленный клинико-генеалогический анализ, то врач общей практики направляет семью в медико-генетическую консультацию к врачу-генетику. Вместе с тем врачу общей практики надо знать основные критерии разных типов наследования, которые приводятся ниже.

Для болезней с аутосомно-доминантным типом наследования характерны следующие типичные признаки.

1. Болезнь встречается в каждом поколении родословной, что называют передачей болезни по вертикали.
2. Соотношение больных и здоровых приближается к 1:1.
3. У нормальных детей больных родителей рождаются нормальные дети.

4. Число больных мальчиков и девочек равное.

5. Больные мужчины и женщины с равной вероятностью передают болезнь своим дочерям и сыновьям.

6. Чем больше болезнь отражается на репродукции, тем больше доля спорадических случаев (новые мутации).

7. Гомозиготы могут рождаться от двух больных родителей.

Болезнь у них протекает обычно тяжелее, чем у гетерозигот (так называемое полудоминантное наследование). Доминантно наследуемые состояния часто имеют полиморфные клинические проявления не только в разных семьях, но и у членов одной семьи. Например, при нейрофиброматозе у одних больных в семье могут быть множественные нейрофибромы, а у других — лишь единичные кожные проявления. Особенность ряда доминантных болезней — высокая вариабельность сроков начала болезни даже в пределах одной семьи.

Наиболее часто встречаются следующие генные болезни с аутосомно-доминантным типом наследования: нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена), синдромы Марфана, Элерса–Данло, ахондроплазия, несовершенный остеогенез, миотоническая дистрофия, хорей Гентингтона и ряд других.

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования проявляются только у гомозигот. Гетерозиготы фенотипически (клинически) не отличаются от здоровых людей с двумя нормальными аллелями.

При редких аутосомно-рецессивных заболеваниях обычно отмечают следующее.

1. Родители обычно клинически здоровы.

2. Чем больше детей в семье, тем больше вероятность иметь более одного больного ребенка.

3. Чем реже встречается мутантный ген в популяции, тем чаще родители больного ребенка являются кровными родственниками.

4. Если больны оба супруга, то все дети будут больными.

5. В браке больного со здоровым рождаются нормальные дети (если здоровый не гетерозиготен по тому же мутантному гену).

6. В браке больного с носителем мутантного аллеля рождается 50% больных детей, что имитирует доминантный тип наследования (псевдоминирование).

7. Оба пола поражаются одинаково.

Браки, в которых оба родителя гетерозиготны, встречаются наиболее часто.

Браки двух гомозиготных людей очень редки. Естественно, что все дети в этих семьях будут гомозиготами, а потому больными. В тех семьях, в которых у больных родителей (например, альбиносов) рождались здоровые дети, такое несоответствие

объясняется мутациями в разных генах. Такие дети являются двойными гетерозиготами.

Браки гетерозигот (здоровых) с гомозиготами (больными) в основном кровнородственные. Соотношение числа больных и здоровых равно 1:1.

Наиболее типичными болезнями с аутосомно-рецессивным типом наследования являются МВ, ФКУ, галактоземия (ГАЛ), гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова), адреногенитальный синдром (АГС), мукополисахаридозы и многие другие.

Особенности наследования болезней с **Х-сцепленным доминантным типом наследования** обусловлены тем, что у женщин две Х-хромосомы, а у мужчин одна. Унаследовав от одного из родителей патологический аллель, женщина является гетерозиготой, а мужчина — гемизиготой. Диагностическими ориентирами являются следующие признаки.

1. Поражаются и мужчины, и женщины, но больных женщин в 2 раза больше, чем мужчин.

2. Больные женщины передают патологический аллель в среднем 50% сыновей и 50% дочерей.

3. Больной мужчина передает патологический аллель всем дочерям и не передает сыновьям, поскольку они получают от отца Y-хромосому.

4. В среднем женщины (они гетерозиготны) болеют менее тяжело, чем мужчины (они гемизиготны). Болезнь более вариабельна по клиническим проявлениям у гетерозиготных женщин.

По Х-сцепленному доминантному типу наследуется витамин D-резистентный рахит (наследственная гипофосфатемия). Если болезнь тяжелая и летальна у гемизигот (синдром недержания пигмента, рото-лице-пальцевой синдром, синдром Гольтца–Горлина), то все мальчики погибают. Больными бывают только девочки.

При болезнях с Х-сцепленным рецессивным типом наследования женщины практически всегда гетерозиготны, то есть они фенотипически нормальны (здоровы) и являются носителями. Больными в большинстве случаев бывают только мужчины. Характеристики болезней этого типа различаются в зависимости от репродуктивного статуса. Если репродуктивная функция у больных нарушена — например, при мышечной дистрофии Дюшенна–Беккера, — то родословные имеют следующие характеристики.

1. Больные только мальчики.

2. Около 2/3 случаев передается от матерей-носительниц, 1/3 возникает в результате новых мутаций в Х-хромосоме матери.

3. В унаследованных случаях у больных мальчиков могут быть больные братья и дяди по матери.

4. Новые мутации являются спорадическими случаями.

5. Сестры больных братьев при унаследованных случаях имеют 50% вероятность быть носителями патологического аллеля.

6. Сестры-носительницы передают ген 50% сыновей (они больны) и 50% дочерей (они носительницы).

7. Здоровые мужчины не передают болезни.

Если репродукция при конкретной болезни не нарушена (гемофилия, недостаточность Г-6-ФДГ), то наследование будет следующим.

1. Доля унаследованных случаев — более 2/3.

2. Больные мужчины передают патологический аллель всем своим дочерям и никому из сыновей.

3. Все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами.

4. В браке женщины-носительницы с больным мужчиной среди дочерей 50% — больные, 50% — носительницы, среди сыновей 50% — больные, 50% — здоровые.

5. Иногда гетерозиготные женщины могут быть больными в связи с не случайной гетерохроматинизацией хромосомы с нормальным аллелем во всех или почти во всех клетках.

К Х-сцепленным рецессивным болезням относятся гемофилия, мышечная дистрофия Дюшенна–Беккера, синдром Хантера (мукополисахаридоз II типа), синдром Леша–Найхана и многие другие заболевания.

Y-сцепленный тип наследования. Долго полагали, что Y-хромосома содержит только гетерохроматиновые участки (без генов). Новейшие исследования позволили обнаружить и локализовать в Y-хромосоме ряд генов: детерминирующий развитие семенников, отвечающий за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины.

Признак передается от отца всем мальчикам. Естественно, что патологические мутации, затрагивающие формирование яичек или сперматогенез, наследоваться не могут, потому что такие индивиды стерильны.

К наследственным болезням, передающимся не традиционно, то есть не по законам Менделя, относятся, в частности, **митохондриальные болезни (МБ)**. Митохондриальное наследование имеет следующие признаки:

1) болезнь передается только от матери;

2) больны и девочки, и мальчики;

3) больные отцы не передают болезнь ни дочерям, ни сыновьям.

Накопленный опыт позволил рекомендовать для использования практическими врачами следующих показаний для направления на консультацию к врачу-генетику и проведения лабораторных исследований с целью ранней диагностики генетически обусловленных заболеваний (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Показания для направления на консультацию к специалисту-генетику

1. Любые хронические болезни детского возраста неясного происхождения.
2. Отставание в психомоторном развитии ребенка (после исключения внешних причин — последствий родовой травмы, нейроинфекции и др.).
3. Отставание или ускорение физического развития, в том числе нарушения роста и питания.
4. Множественные ВПР.
5. Сочетанные поражения различных органов и систем (например, глаз и нервной системы, слуха, кожи и т.д.).
6. Врожденные деформации скелета (грудной клетки, позвоночника, конечностей и др.).
7. Ожирение в сочетании с поражением глаз, центральной нервной системы (ЦНС) и др.
8. Упорно текущий, не поддающийся обычному лечению рахит у детей.
9. Хроническая бронхолегочная патология неясного генеза.
10. Заболевания почек (семейные случаи). Заболевания, сопровождающиеся изменением цвета и запаха мочи.
11. Повторные аналогичные заболевания в семье и хронические болезни близнецов.

Показаниями для обращения супружеских пар и отдельных лиц по поводу медико-генетического прогноза здоровья будущих детей служат:

- 1) наличие в семье ребенка с любой наследственной болезнью или дефектом;
- 2) наследственные болезни у близких или отдаленных родственников;
- 3) профессиональные вредности у будущих супругов, индуцирующие возникновение мутаций;
- 4) алкоголизм или наркомания у одного из супругов (жены);
- 5) кровнородственные браки у членов семьи;
- 6) мертворождения и выкидыши в семье.

Показания и контингенты лиц для проведения хромосомного анализа и кариотипирования:

- множественные пороки развития;
- олигофрения в сочетании с чертами внутриутробного дисгенеза или ВПР;
- олигофрения в сочетании с выраженным физическим недоразвитием, в особенности с гипогенитализмом;
- женщины, страдающие повторными спонтанными абортами;
- женщины, имеющие в анамнезе мертворожденных детей или детей с пороками развития; обследованию подлежат также и их мужья;
- супруги, умершие дети которых имели множественные пороки развития или подтвержденные хромосомные синдромы;
- сибсы больных (пробандов) и другие родственники детородного возраста в случае выявления структурной перестройки у пробанда или носительства хромосомной аномалии у его родителей;
- у плода при беременности с высоким риском рождения ребенка с хромосомной патологией.

Показания для проведения молекулярно-цитогенетического анализа:

- те же, что и в предыдущем случае, но при отсутствии хромосомных аномалий при стандартном кариотипировании

1.4. ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКЕ

При дифференциальной диагностике наследственного заболевания на основании клинических признаков, по-видимому, можно использовать обобщающий подход, близкий к алгоритмической процедуре. Он представлен рядом ступеней.

1. Составляется перечень клинических признаков у конкретного больного.

2. На основе описанных признаков составляется перечень возможных сходных заболеваний.

3. Составляется описание признаков для каждого из взятых заболеваний.

4. Сравниваются клинические признаки у больного и признаки у заболевания А. Если окажется, что существенных общих признаков мало, то у больного не болезнь А. Переходят к пункту 5. Если существенные признаки общие, то у больного болезнь А. Алгоритм остановлен.

5. Сравниваются признаки болезни у больного с признаками болезни Б. Если окажется, что существенных общих признаков мало, то у больного не болезнь Б. Переходят к пункту 6. Если существенные признаки общие, то у больного болезнь Б. Алгоритм остановлен.

6. И так далее до тех пор, пока не будет установлена тождественность признаков болезни у данного больного с одним из дифференцируемых заболеваний.

Но назвать такой способ дифференциальной диагностики алгоритмом нельзя, так как он, являясь массовым, не характеризуется определенностью. Действительно, как составить по данному перечню признаков весь спектр сходных заболеваний; как разделить существенные признаки и несущественные и откуда их взять; как определить, что признаки носят общий существенный характер? Если бы удалось вполне определенно и понятно ответить на поставленные вопросы, то тогда описанный подход, вероятно, можно было бы назвать алгоритмом. Алгоритмы в дифференциальной диагностике появляются тогда, когда составлена точная опись признаков болезней и количественно оценен вероятный вес каждого из них, то есть когда на основе статистического анализа будут установлены количественные критерии для признаков сходных заболеваний.

Диагностика и дифференциальная диагностика могут быть успешными, если они базируются на достоверных и объективных данных. Для создания диагностических программ необходима, с одной стороны, детальная обработка медицинских

данных, представление их в формализованном виде, с другой — сведения о частотности и удельном весе каждого из признаков заболевания. Поэтому важное значение приобретает соблюдение **принципа группировки информации о больном и его болезни**. Вся информация, получаемая врачом или исследователем о больном, может быть классифицирована по нескольким принципам.

1. Информация по достоверности:

- достоверная;
- достаточно достоверная;
- маловероятная или недостоверная.

2. Информация по диагностическому значению:

- патогномоничная;
- условно-специфическая;
- неспецифическая;
- случайная, не имеющая отношения к настоящему состоянию больного.

Необходимой и патогномоничной информацией является, например, ЭКГ-признак — удлинение $Q-T$ — при синдроме удлиненного интервала $Q-T$. Специфическая патогномоничная информация служит предпосылкой достоверного диагноза с использованием условно-категорического или простого категорического силлогизма.

Условно-специфическая — желтуха, рвота, отеки, эритроцигурия и т.п.

Условно-специфическая информация, а также неполные специфические синдромы служат предпосылками для дифференциальной диагностики и вероятного диагноза.

Неспецифическая информация не имеет большого диагностического значения. Эта информация является следствием патологического процесса, лежащего в основе болезни, но отражает она общие, неспецифические реакции организма. Сюда относятся следующие признаки: слабость, быстрая утомляемость, понижение аппетита, похудание, головная боль, плохой сон и др.

Случайная информация — признаки, не имеющие отношения ни к основной болезни, ни к сопутствующим заболеваниям: рвота при введении лекарства, непереносимость лекарства, тахикардия при волнении, обморок при виде крови и др.

Деление это условно, так как один и тот же симптом или лабораторный показатель при одной болезни может быть условно-специфическим, при другой — неспецифическим, при третьем — второстепенным или случайным; но он может входить в состав специфического наследственного синдрома.

В связи со сложностью дифференциальной диагностики наследственных болезней для ранней верификации патологии разрабатываются **компьютерные программы**.

Огромный спектр наследственных болезней и практическая потребность в диагностике многочисленных форм наследственных болезней и ВПР вызывают необходимость в сравнительном анализе данных литературы. В связи с этим уже на протяжении последних 20 лет стали создаваться компьютерные информационные базы данных и диагностические программы. Их назначение — ускорить и объективизировать выбор диагноза из множества генетически разнородных, но клинически сходных синдромов и болезней.

Каталоги необходимы для практической работы клинических генетиков. Они обеспечивают информацию или являются гидами к информации по диагнозу, лечению или генетическому консультированию. Поиски по отдельным признакам (симптомам) или комбинациям признаков могут генерировать перечень форм, в которых присутствуют эти признаки или их комбинации. Общий принцип диагностики с использованием компьютерных программ заключается в том, что симптомы, выявленные врачом, вводятся в компьютер и на их основе осуществляется компьютерный поиск наиболее вероятных диагнозов. После этого врач может обратиться за справкой в базу данных по выбранным диагнозам и получить описание синдрома (или болезни) и даже фотографии больных. Таким образом, врач принимает решение о диагнозе и выбирает способ его верификации, если в этом есть необходимость.

Компьютерная диагностика позволяет использовать накопленный опыт и научные знания о проявлениях патологического процесса на разных этапах его развития. В компьютерной памяти могут храниться сведения о клинических проявлениях и результатах обследования при самой редкой патологии. В настоящее время клиницисты-генетики уже не могут работать без справочно-диагностических систем.

Приводим наиболее известные компьютерные информационные базы данных и диагностические программы.

Менделевское наследование человека (Mendelian Inheritance in Man. V.A. McKusick, сокращенно — MIM). Интернет-версия On Line Mendelian Inheritance in Man — **OMIM** (адрес в Интернете: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) — информационно-поисковая мультимедийная система. Каталог содержит более 22 000 статей, и база его данных ежедневно пополняется. В каталоге представлены данные о молекулярных дефектах

при менделирующих заболеваниях (перечень нарушений и перечень продуктов патологических генов); генетические карты человека (аутосомные, X- и Y-хромосомные, митохондриальные); описание каталогов аутосомно-доминантных признаков и болезней, аутосомно-рецессивных, X- и Y-сцепленных болезней и признаков; каталог митохондриальных генов; список литературы; предметный указатель. Каждый менделирующий признак имеет шестизначный номер (например, ФКУ — MIM 261600). За названием признака и синонимами следует лаконичное описание болезни и ее генетики. Статья заканчивается списком наиболее важных источников литературы по теме. Каталог снабжен полным предметным указателем.

Оксфордская медицинская база данных (Oxford Medical Database — OMD), которая имеет два подраздела — лондонскую базу данных (**London Dysmorphology Database — LDDb**), включающую сведения более чем о 2300 нехромосомных синдромах, и лондонскую нейрогенетическую базу данных (**London Neurogenetics Database — LNDB**), содержащую сведения более чем о 2200 наследственных заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Адрес OMD в Интернете: <http://dhmhd.mdx.ac.uk/LDDb/lddb.html>.

В результате четкого описания симптомов, наблюдающихся у конкретного больного, указанные диагностические системы и базы данных позволяют из всего многообразия заболеваний выделить наиболее сходные синдромы по фенотипическим признакам. Врач получает возможность провести дифференциальную диагностику среди ограниченного перечня нозологий, выбрать оптимальный план дальнейшего обследования и лечения больного или использовать информацию для оценки генетического риска (прогноз заболевания). Диагностический уровень выявления наследственной патологии возрастет, если обеспечить обмен информацией через электронные средства связи всех пользователей этих систем.

Международное признание получила австралийская компьютерная система идентификации наследственных синдромов — **POSSUM (Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations)**. Каждый из идентифицированных синдромов документирован рядом стандартных фотографий и описанием симптомов. Окончательный диагноз базируется на сравнительной оценке изображения больного и фотографии. Существует **марсельская система диагностики наследственных болезней GENDIAG (Франция)**, основанная на базе симптомов и результатах функциональных проб. Она включает сведения о **3000** признаков. Диагноз отвергается, когда у пациента наблю-

даются признаки, не перечисленные в списке симптомов рассматриваемой нозологической формы, и в противоположном случае.

Для пользования зарубежными системами необходимо знание иностранного языка, поэтому в нашей стране предпринимались попытки создания русскоязычных программ. Так, в Медико-генетическом научном центре РАМН была создана программа **«СИНГЕН»** — SYNGEN (синдромы генетические) — иллюстрированная, информационная диагностическая система примерно по 2000 синдромов ВПР человека. Были разработаны и другие программы: **«ХРОНДИС»** — CHRONDYS (хромосомные дисморфии) — информационно-поисковая система по нарушениям развития хромосомной этиологии. Она включает в себя данные о клинической картине каждого больного (более 2000 больных) с моно- и трисомиями; справочно-диагностическая компьютерная система **«ДИАГЕН»** для диагностики более 1500 наследственных синдромов и заболеваний в детском возрасте, работающая в диалоговом режиме; система **«ГУГЕНОТ»**; система автоматизированной диагностики остеохондродисплазий у детей (**ЦИТО**) при использовании специального «инструментального средства» центра искусственного интеллекта ИПС РАН **SIMER+MIR** для компьютерной диагностики и выбора тактики лечения больных с этими заболеваниями.

Имеющиеся компьютерные системы диагностики и базы данных оказываются весьма полезными при проведении медико-генетического консультирования и определения риска возникновения наследственного заболевания, а также могут использоваться в практической работе для диагностических целей.

1.5. СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ

1.5.1. Специфические симптомокомплексы в процессе верификации наследственной патологии

Точная и ранняя диагностика наследственных болезней имеет важнейшее значение как для своевременного включения адекватной терапии, так и для эффективного медико-генетического прогноза и предупреждения повторных случаев заболевания в семьях. Диагностика облегчается, если обнаруживаются патогномоничные признаки заболевания. Однако, несмотря на многолетние и многочисленные исследования, такие признаки были найдены лишь для единичных заболеваний (например, удлиненный интервал Q–T при синдроме удлиненного Q–T,