

# МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

- Удельный вес врождённой и наследственной патологии в структуре заболеваемости и смертности новорождённых и детей раннего возраста в конце XX–начале XXI столетия неуклонно растёт:
  - ● 3–5% живорождённых появляются на свет с ВПР
  - ● 20–30% новорождённых умирает вследствие генетических заболеваний;
  - ● 30–50% детской смертности постнео-натального периода

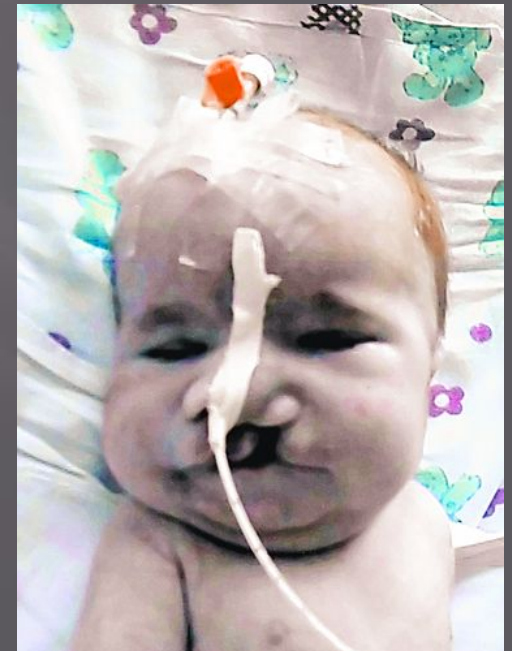
# КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ▣ Современная классификация наследственных заболеваний по этиологическому принципу основана на изучении родословных, клиническом обследовании, основании последних достижений биохимической и молекулярной генетики.



# ХРОМОСОМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Хромосомные заболевания включают в себя все состояния, характеризующиеся видимыми в световой микроскоп нарушениями структуры или числа хромосом. Не менее 7,5% всех зачатий у человека имеют такие нарушения и определяют высокую частоту хромосомных aberrаций среди спонтанных абортс ранних сроков (60%) и мертворождений (5%). Однако уже среди живорождённых эта частота снижается до 0,6%. На рис. с-м Патау



- Все эти состояния могут быть следствием разнообразных структурных перестроек хромосом (сбалансированные и несбалансированные транслокации, инверсии, делеции) и нарушений количества хромосом (трисомии, моносомии) с различной частотой, встречающихся у новорождённых.

На рис. синдром Эдварса



# СИНДРОМ ДАУНА

- Наиболее часто диагностируемый хромосомный синдром. В результате скринирующих программ у беременных во втором или первом триместре частота болезни Дауна стала снижаться.



# СИНДРОМ ДЕЛЕЦИИ КОРОТКОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 5

- ▣ Синдром 5p-, синдром Лежена, синдром «кошачьего крика» .
- ▣ Популяционная частота неизвестна. У пациентов с глубокой умственной отсталостью до 1% обнаруживается делеция 5p-.



## СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА

- У большинства пациентов отсутствует одна X-хромосома. При наличии мозаицизма с присутствующей Y-хромосомой (кариотип 45, X/46, XY) в 4% случаев отмечается повышенный риск малигнизации рудиментарных гонад, что требует раннего хирургического вмешательства.





# МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- ▣ Моногенные заболевания характеризуются сходными признаками — определяются одним геном и наследуются согласно законам Менделя. Гены делятся на доминантные и рецессивные и могут локализоваться в аутосомах или в половых хромосомах (практически всегда это X-хромосома). Соответственно типу гена (доминантный или рецессивный) и его локализации (аутосома или X-хромосома) существуют различные типы наследования.



- Фенилкетонурия также называется фенил-аланинемией, фенил-пировиноградной олигофренией. Заболевание относится к врожденным нарушениям метаболизма, характеризуется повышением уровня фенилаланина в плазме крови и сопровождается умственной отсталостью.

# МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- Митохондрии, как цитоплазматические органеллы, передаются от матери всему потомству (сперматозоиды содержат практически только ядерную ДНК). Митохондриальная ДНК (мт-ДНК) представлена кольцевыми молекулами с пониженными процессами репарации, что приводит к накоплению мутаций в мт-ДНК. Такие мутации демонстрируют характерное наследование от поражённой матери всему потомству, поражённый отец не может передать заболевание своим детям.

# МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- Классическим примером митохондриальной патологии является наследственная оптическая нейропатия Лебера, однако современные исследования показывают вовлеченность мутаций мт-ДНК в самую разнообразную патологию — от врождённых заболеваний нервной системы (табл. 4) с клиникой судорожных проявлений, нарушений мозгового кровообращения, атаксий, нейропатии и миопатии до процессов старения.

# ДИСМОРФОЛОГИЯ

- Значительную часть патологии детского возраста занимают врождённые дефекты, то есть заболевания, обусловленные нарушением развития эмбриона или плода. При этом всегда нарушается морфология, т. е. структура или форма клеток, тканей, органов, что является основанием для обозначения этой области медицины дисморфологией.
- Изменение может возникнуть в одной ткани или в одном органе. Такие случаи трактуются как изолированные врождённые дефекты.

- Возникают они наиболее часто, причиной их возникновения является в большинстве случаев взаимодействие генетических факторов и факторов внешней среды, что позволило обозначать их как мультифакториальные заболевания.
- В тех случаях, когда возникает множественное поражение, речь идёт об особой и наиболее сложной области дисморфологии – множественных врождённых дефектах развития. Этиология этих поражений часто является более определённой. Они проявляются в виде моногенных и хромосомных мутаций или тератогенных воздействий

# ВРОЖДЁННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

- ▣ Приблизительно 2–3% новорождённых имеют серьезные ВПР. Эмбриологически такие дефекты классифицируются на три основных класса:
  - ▣ ● врождённые дефекты в результате незавершённого морфогенеза;
  - ▣ ● врождённые дефекты в результате повторяющегося морфогенеза;
  - ▣ ● врождённые дефекты в результате абберрантного морфогенеза.

# ДЕФОРМАЦИИ

- ▣ Этот тип врождённых дефектов обнаруживается приблизительно у 1–2% новорождённых. Наиболее частыми дефектами являются косолапость, врождённый вывих бедра и позиционный сколиоз (*postural scoliosis*). Деформации наиболее часто возникают в поздний плодный период в результате воздействия трёх основных причин и предрасполагающих факторов:
  - ▣ ● механические причины;
  - ▣ ● врождённые пороки развития;
  - ▣ ● функциональные причины.



# ДИЗРУПЦИИ

- Точная частота дизрупций неизвестна, она выявляется у 1–2% новорождённых. Первым исследователем, описавшим данный вид патологии в монографии 1968 г «Fetal Malformations Caused by Amnion Rupture During Gestation», был R. Torpin (Cohen M.M., 1997). Дизрупции возникают в результате воздействия различных причин: сосудистые факторы, аноксия, инфекции, радиация, тератогены, амниотические тяжи, механические факторы.

# ЧАСТНАЯ СИНДРОМОЛОГИЯ

- ▣ С точки зрения практической неонатологии все синдромальные формы патологии новорождённых можно разделить на три группы:
- ▣ ● первая группа синдромов — «Возможность прогноза осложнений неонатального периода»;
- ▣ ● вторая группа синдромов — «Селективный скрининг клинически не выявляемых врождённых дефектов»;
- ▣ ● третья группа — «Летальные синдромы».

# СИНДРОМ БЕКВИТА–ВИДЕМАННА

- ▣ Диагноз этого заболевания необходимо рассматривать у детей с эмбриональной или пупочной грыжей, макроглоссией, неонатальной гипогликемией и опухолями (нейробластома, опухоль Вильмса, карцинома печени).
- ▣ Возможные осложнения у больных с синдромом Беквита–Видеманна:
- ▣ ● вероятность неонатальной гипогликемии (60%) с развитием судорог, обусловленных транзиторным гиперинсулинизмом;

- ● высокая частота (10–40%) эмбриональных опухолей, особенно при наличии нефромегалии или соматической асимметрии тела, требует наблюдения и проведения УЗИ почек три раза в год до трёхлетнего возраста и в последующем 2 раза в год до 14-летнего возраста (своевременная диагностика опухоли Вильмса)



# СИНДРОМ НУНАН

- Наследственное аутосомно-доминантное заболевание. В 50% случаев возможна молекулярно генетическая верификация мутаций гена PTPN11.
- У новорождённых отмечается задержка роста (длина при рождении 48см и менее) при нормальной массе тела. С рождения диагностируются ВПС (клапанный стеноз лёгочной артерии, ДМЖП), крипторхизм у мальчиков в 60% случаев, комбинированная деформация грудной клетки.

- ▣ Часты различные дефекты факторов свертывания крови (до 50%) и дисплазии лимфатической системы. Умственная отсталость встречается у одной трети пациентов.



# CHARGE АССОЦИАЦИЯ

- ▣ CHARGE – симптомокомплекс врождённых дефектов глазного яблока (колобомы), пороков сердца, атрезии хоан, гипоплазии наружных половых органов и аномалий ушной раковины у детей с задержкой физического развития.

