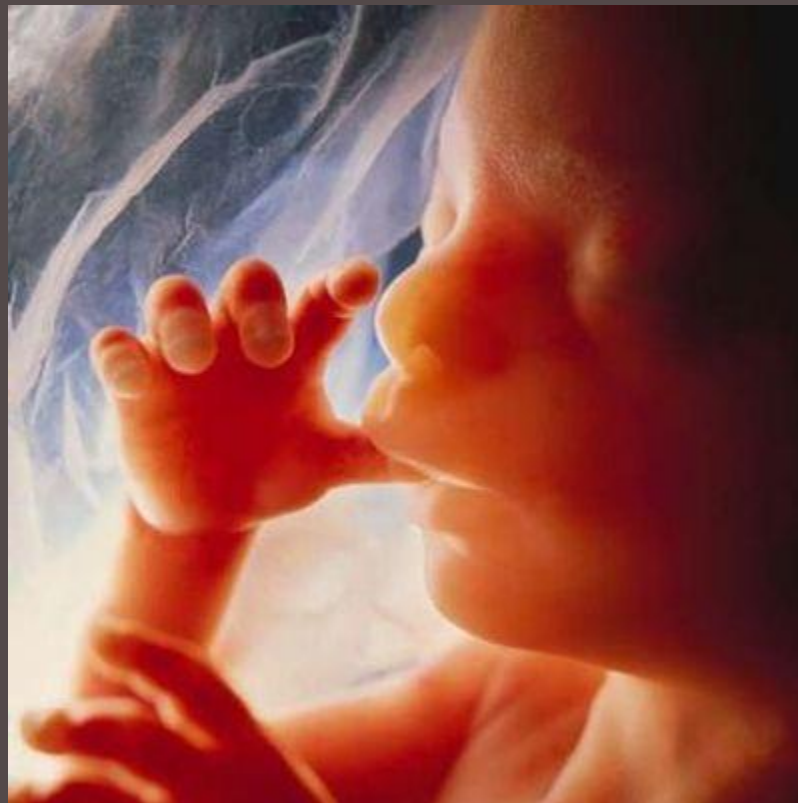


ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ



Причины возникновения и признаки наследственных заболеваний

ПЛАН

- ❖ Наследственные заболевания:
 - Моногенные болезни
 - Хромосомные болезни
 - Полигенные болезни
- ❖ Причины возникновения и признаки.
- ❖ Условия генетического здоровья.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ - БОЛЕЗНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ В ПРОЦЕССАХ ХРАНЕНИЯ, ПЕРЕДАЧИ И РЕАЛИЗАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ.

- ❖ Необходимо различать термины «наследственные» и «врожденные» болезни. Врожденные состояния и признаки характерны тем, что имеются при рождении ребенка - они могут быть обусловлены как наследственными причинами, так и внешними факторами (расщелина нёба может наблюдаться в результате хромосомных поломок или в результате внутриутробного воздействия вируса краснухи). В свою очередь, не все наследственные болезни являются врожденными - ряд из них проявляется на первом году жизни, а иногда позже.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Моногенные	Хромосомные	Полигенные
Аутосомно-доминантные	Геномные мутации	
Аутосомно-рецессивные	Хромосомные мутации	
Сцепленные с полом		

МОНОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

- ❖ Обусловлены мутациями или отсутствием отдельных генов и наследуются в полном соответствии с законами Менделя (аутосомное или сцепленное с X-хромосомой наследование, доминантное или рецессивное).
- ❖ Мутации могут захватывать как один, так и оба аллеля.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

- ❖ Этот тип наследования лежит в основе ряда заболеваний, сопровождающихся нарушением синтеза структурных белков и белков, несущих специфические функции, например гемоглобина.
- ❖ Больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой;
- ❖ Передаются из поколения в поколение. У больного ребенка обязательно болен один из родителей.
- ❖ Если болен один из родителей, доля пораженных детей составляет примерно 50%. У здоровых членов семьи рождаются здоровые дети.
- ❖ Наследуются всегда, независимо от пола ребенка и пола больного родителя.

ПРИМЕРЫ БОЛЕЗНЕЙ: СИНДРОМ ТРИЧЕРА КОЛЛИНЗА



Челюстно-лицевой дизостоз

- ❖ Аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся черепно-лицевой деформацией.
- ❖ Встречается у 1 из 50 000 младенцев.
- ❖ Типичные клинические признаки: косоглазие, колобомы век, размер рта, подбородка и ушей существенно меньше нормы. В некоторых случаях — ослабление слуха.

СИНДРОМ МАРФАНА



- ❖ Наследственное заболевание соединительной ткани, проявляющееся патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, глаз и сердечно-сосудистой системы.
- ❖ Типичные клинические признаки: высокий рост, худощавость, отмечается удлинение костей скелета: рук, ног, паукообразные пальцы, имеет длинное, узкое лицо с возможными деформациями, изменение грудины (может выступать вперед или быть зигзагообразной формы), искривление спины (сколиоз) и плоскостопие. С возрастом могут появиться проблемы с нервной системой и дыханием.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ РЕКЛИНГАУЗЕНА).



❖ НФ1 характеризуется образованием опухолей на нервных тканях, и, вызывающее различные кожные и костные аномалии.

❖ Заболеваемость составляет: 1 раз на 3 000 рождений.

❖ НФ2 вызывает частичную потерю слуха, иногда глухоту, а также вестибулярные проблемы.

❖ Встречается реже 1 раз на 50 000

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

- ❖ При заболеваниях, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу, мутантный ген проявляется лишь в гомозиготном состоянии
- ❖ Если оба родителя здоровы, но являются носителями патологического гена, риск рождения больного ребенка составляет 25%.
- ❖ Здоровый ребенок при этом в $2/3$ случаев оказывается гетерозиготным носителем патологического гена.
- ❖ Больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой;
- ❖ Вероятность рождения больных детей возрастает в случае кровного родства родителей.

ПРИМЕРЫ БОЛЕЗНЕЙ: АЛЬБИНИЗМ



- ❖ Аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся недостаточным содержанием пигмента меланина и влияющее на кожу и глаза. Иногда поражаются только глаза. В таких случаях страдает зрение. Когда поражаются и кожа и глаза, у человека наблюдается очень сильная чувствительность к солнечному свету и повышается риск заболеть раком кожи.

ПРОГЕРИЯ



- ❖ Заболевание преждевременного старения.
- ❖ Патологическое состояние, характеризующиеся комплексом изменений кожи, внутренних органов, обусловленных преждевременным старением организма. Основными формами является детская прогерия синдром Гетчинсона (Хадчинсона) и прогерия взрослых (синдром Вернера).

БОЛЕЗНЬ ГУРЛЕРА–ПФАУНДЛЕРА-ГУНЬЕРА. ГАРГОИЛИЗМ

- ❖ Группа заболеваний, обусловленных наследственной патологией соединительной ткани, различающихся по характеру обменных нарушений, но имеющих большое клиническое сходство.
- ❖ Характеризуются одновременным поражением центральной нервной системы, органов зрения, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.
- ❖ Мальчики заболевают в 2 раза чаще, чем девочки.
- ❖ Для возникновения заболевания имеет значение кровное родство родителей.
- ❖ Типичные клинические признаки: появляющиеся на первом году жизни и нарастающие в дальнейшем гаргоилоподобные (сходные с химерами) черты — большая голова, уродливое строение лицевой части черепа, карликовый рост, большой живот с пупочной грыжей.
- ❖ При некоторых формах нарастают слепота, глухота, прогрессирует слабоумие разной структуры.



Характерный внешний вид
больного
гаргоилизмом



Горгульи-так называют встречающиеся иногда фантастические, гротескные скульптуры на крышах средневековых соборов, в частности на соборе Нотр-Дам в Париже.



БОЛЕЗНИ СЦЕПЛЕННЫЕ С ПОЛОМ

- ◆ **Доминантное наследование, сцепленное с X-хромосомой.** Этот тип наследования прослеживается, например, при фосфат-диабете.
- ◆ **Рецессивное наследование, сцепленное с X-хромосомой.** Этот тип наследования характерен для прогрессирующей мышечной дистрофии типа Дюшенна, гемофилии А и В, синдрома Леша — Найхана, болезни Гунтера, болезни Фабри, некоторых форм генетически обусловленной недостаточности глюкозо-6-фосфат — дегидрогеназы.

РЕЦЕССИВНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ, СЦЕПЛЕННОЕ С X-ХРОМОСОМОЙ

- ❖ Действие мутантного гена проявляется только при XY-наборе половых хромосом, т.е. у мальчиков.
- ❖ Вероятность рождения больного мальчика у матери — носительницы мутантного гена — составляет 50%.
- ❖ Девочки практически здоровы, но половина из них является носительницами мутантного гена (так называемые кондукторами). Часто болезнь обнаруживается у сыновей сестер пробанда (человека, по отношению к которому составляется генеалогическое древо) или его двоюродных братьев по материнской линии.
- ❖ Больной отец не передает болезнь сыновьям.

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

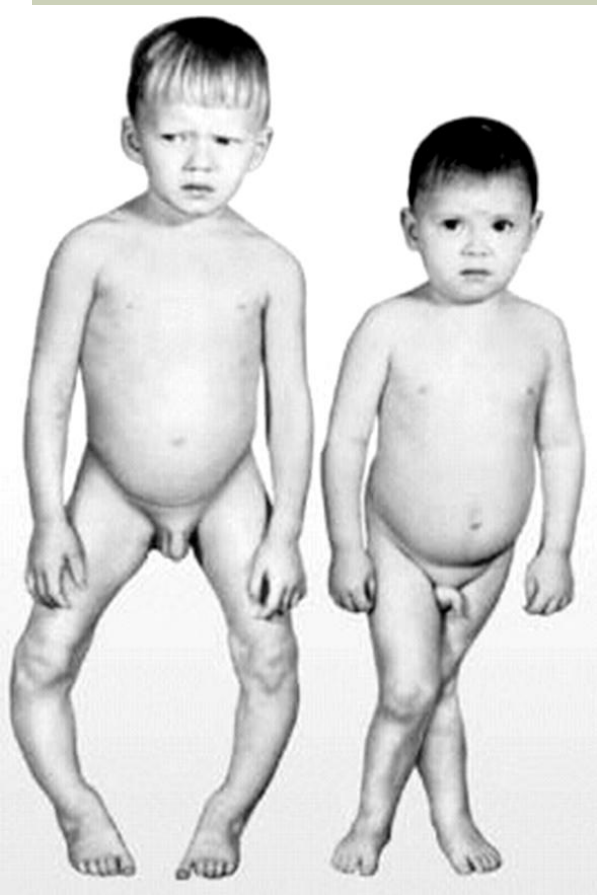


- ❖ Является редкой наследственной X-сцепленной рецессивной лизосомальной болезнью накопления.
- ❖ Болезнь поражает гемизиготных мужчин (т.е. всех мужчин), а также гомозиготных и, во многих случаях гетерозиготных, женщин.
- ❖ Распространённость 1:40 000
- ❖ Проявляется поражением кожи туловища в виде множественных доброкачественных сосудистых образований типа ангиом, сопровождающихся гиперкератозом, парестезиями, болями в конечностях, поражениями глаз, кишечника, почек.

ДОМИНАНТНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ, СЦЕПЛЕННОЕ С X-ХРОМОСОМОЙ

- ❖ Действие доминантного мутантного гена проявляется в любом наборе половых хромосом (XX, XY, XO и др.).
- ❖ Заболевание более тяжело протекает у мальчиков.
- ❖ Среди детей больного мужчины в случае такого типа наследования все сыновья здоровы, все дочери поражены.
- ❖ Больные женщины передают измененный ген половине сыновей и дочерей.

ФОСФАТ-ДИАБЕТ



- ❖ Передается доминантным путем, сцепленным с X-хромосомой.
- ❖ Наследственное рахитоподобное заболевание, обусловленное нарушением всасывания кальция и фосфора в кишечнике.
- ❖ Характеризуется неадекватной минерализацией хрящей и костной ткани, приводящей к скелетным деформациям рахитоподобного вида, отставанию в росте.
- ❖ Мужчины, носители мутантного гена, передают заболевание дочерям, женщины в равной мере детям обоего пола. У мужчин заболевание протекает тяжелее.
- ❖ Отмечается резистентность к терапии обычными дозами витамина D.

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

- ❖ Болезни, обусловленные геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом.
- ❖ Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Из поколения в поколение передаются не более 3—5 % из них.
- ❖ Хромосомными нарушениями обусловлены примерно 50 % спонтанных абортов и 7 % всех мертворождений.
- ❖ В настоящее время у человека известно более 700 заболеваний, вызванных изменением числа или структуры хромосом.
- ❖ Частота заболеваний 6-10 из 1000 новорожденных.

ПРИМЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Болезни, обусловленные нарушением числа аутосом (неполовых) хромосом

- ❖ Синдром Дауна — трисомия по 21 хромосоме, к признакам относятся: слабоумие, задержка роста, характерная внешность, изменения дерматоглифики;
- ❖ Синдром Патау — трисомия по 13 хромосоме, характеризуется множественными пороками развития, идиотией, часто — полидактилия, нарушения строения половых органов, глухота; практически все больные не доживают до одного года;
- ❖ Синдром Эдвардса — трисомия по 18 хромосоме, нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие, глазные щели узкие и короткие, ушные раковины деформированы; 60% детей умирают в возрасте до 3-х месяцев, до года доживают лишь 10%, основной причиной служит остановка дыхания и нарушение работы сердца.

ПРИМЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Болезни, связанные с нарушением числа половых хромосом

- ❖ Синдром Шерешевского — Тёрнера — отсутствие одной X-хромосомы у женщин (45 XO) вследствие нарушения расхождения половых хромосом; к признакам относится низкорослость, половой инфантилизм и бесплодие, различные соматические нарушения (микрогнатия, короткая шея и др.);
- ❖ Синдром Клайнфельтера — полисомия по X- и Y-хромосомам у мальчиков (47, XXY; 48, XXYY и др.), признаки: евнухоидный тип сложения, гинекомастия, слабый рост волос на лице, в подмышечных впадинах и на лобке, половой инфантилизм, бесплодие; умственное развитие отстает, однако иногда интеллект нормальный.

БОЛЕЗНЬ ДАУНА



- ❖ Первое наследственное заболевание, о котором стало известно, что оно вызывается хромосомным дефектом.
- ❖ Характеризуется заметным отставанием в развитии психики, плохой мышечный тонус, косой разрез глаз, кожные складки у внутренних углов глаз, толстый язык, маленький рот и подбородок, одна горизонтальная складка на ладони, небольшие белые пятна на радужной оболочке глаз, косоглазие, седловидный нос, маленькая голова, зубы развиваются медленно, могут вообще отсутствовать, неправильный прикус, лицо плоское, маленькие уши, короткая шея, часто бывают катаракты. Часто сочетается с врожденными пороками сердца и другими врожденными заболеваниями.
- ❖ Заболевание встречается у 1 из 800- 1000 новорожденных, но опасность рождения ребенка с синдромом Дауна увеличивается, если мать старше 34 лет и отец старше 42 лет.

СИНДРОМ ПАТАУ



- ❖ Неизлечимое хромосомное заболевание
- ❖ Частота встречаемости среди новорожденных – 1 : 5000-7000 (соотношение полов 50 : 50%).
- ❖ Неадекватное развитие костей черепа, Патология пищеварительной системы, опорно – двигательного аппарата, сердечно – сосудистой системы, мочеполовой системы, удвоение матки и влагалища.
- ❖ Во всех случаях присутствуют стойкие нарушения интеллекта.
- ❖ Со стороны центральной нервной системы наблюдается недоразвитие основных мозговых структур.

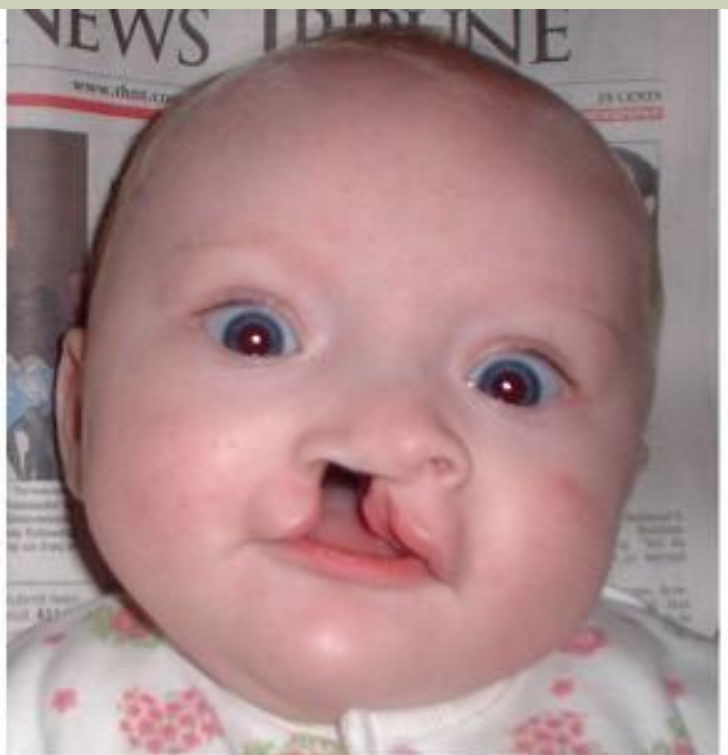
ПОЛИГЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

- ❖ Полигенные (мультифакториальные) наследственные болезни, или болезни с наследственным предрасположением, обусловлены взаимодействием нескольких (или многих) генов в полигенных системах и факторов окружающей среды.
- ❖ Не подчиняются законам Менделя.
- ❖ Признак (заболевание) контролируется сразу несколькими генами.
- ❖ Проявление признака во многом зависит от экзогенных факторов.
- ❖ Генетический риск полигенных болезней в большой степени зависит от семейной предрасположенности и от тяжести заболевания у родителей.
- ❖ Генетический риск значительно снижается с уменьшением степени родства.
- ❖ Генетический риск полигенных болезней оценивают с помощью таблиц эмпирического риска. Определить прогноз нередко бывает сложно.

ПРИМЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ❖ К полигенным болезням относятся расщелина губы (изолированная или с расщелиной неба), врожденный вывих бедра, стеноз привратника, дефекты нервной трубки (анэнцефалия, позвоночная расщелина), врожденные пороки сердца, гипертоническая болезнь, атеросклероз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, аллергические заболевания, многие пороки развития, определенные формы ожирения.

РАСЩЕЛИНА ГУБЫ



- ❖ Для возникновения таких форм необходимо наличие генетической подверженности (предрасположенности) и воздействие каких-либо неблагоприятных факторов среды, способствующих реализации подверженности в порок развития.
- ❖ Среди новорожденных с расщелинами губы всегда преобладают мальчики (0.79 мальчиков и 0.59 девочек на 1000 новорожденных). У мужчин встречаются, как правило, более тяжелые формы патологии.
- ❖ При расщелинах губы наблюдаются резкие изменения костного скелета лица, а также неправильное расположение межчелюстной кости и расположенных в ней зубов.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

- ❖ Успехи в профилактике и лечении наследственных заболеваний в первую очередь связаны с созданием диспансерного обслуживания больных с наследственными заболеваниями. В нашей стране организуются консультативные кабинеты по медицинской генетике и центры по медико-генетическому консультированию, по наследственной патологии у детей и по перинатальной наследственной патологии.
- ❖ Сохранение и улучшение здоровья населения зависит в значительной степени от профилактики наследственных заболеваний, именно в этом заключается особо важная роль медицинской генетики.