

# Введение в медицинскую генетику. Семиотика наследственной патологии

д.м.н, профессор, зав. каф.  
детских болезней  
Е.Б. Романцова

**По статистике из 1000 новорожденных - 35-40 выявляется наследственная патология.**

**Ежегодно в России рождается 180 тыс. детей с наследственными заболеваниями.**

**Из них больше половины имеют врожденные пороки, около 35 тыс. - хромосомные болезни, и свыше 35 тыс. - генные болезни.**

**Практически все разделы клинической медицины включают наследственные болезни:**

- ◆ **около 70% случаев нарушений зрения**
- ◆ **45% тугоухости**
- ◆ **нервные болезни: около 350 генетически детерминированных заболеваний**
- ◆ **в дерматологии - 250.**

**Общая генетика** фундаментальная наука - изучает вопросы наследственности и изменчивости, применительно ко всему живому на Земле.

**Наследственность** - свойство организма повторять в ряду поколений сходные признаки, типы обмена веществ и индивидуальное развитие.

**Изменчивость** - явление, обеспечивающее в эволюции естественный отбор, благодаря которому у потомства появляются новые признаки.

**Клиническая или медицинская генетика** исследует больного человека, его больных и здоровых родственников, изучает роль генетических факторов в развитии патологии, генетические механизмы и закономерности

# ЭТИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

## Типы мутаций у человека и их последствия

Тип мутаций	Характеристика	Последствия
<b>Генные</b>	Молекулярные изменения в генах	Нарушения синтеза первичных продуктов гена Генные болезни Мультифакториальные болезни
<b>Хромосомные</b>	Нарушения в структуре отдельных хромосом	Существенные нарушения органогенеза Летальные исходы Хромосомные аномалии
<b>Геномные</b>	Изменения числа хромосом или числа наборов хромосом	Глубокие нарушения эмбрионального развития, Летальные эффекты Хромосомные аномалии

# Классификация мутаций:

## **I. По характеру изменения генотипа:**

1. Генные мутации (точечные).
2. Изменения структуры хромосом (хромосомные перестройки).
3. Изменение числа хромосом (геномные).

## **II. По характеру изменения фенотипа:**

1. Летальные.
2. Морфологические.
3. Физиологические.
4. Биохимические.
5. Поведенческие.

## **III. По проявлению в гетерозиготе:**

1. Доминантные.
2. Рецессивные.

## **IV. По условиям возникновения:**

1. Спонтанные, неизвестна причина возникновения.
2. Индуцированные, возникающие в результате какого-то воздействия.

## **V. По степени отклонения от нормального фенотипа.**

# Экогенетика

**Медицинская генетика постоянно изучает среду обитания человека. В современном мире стремительно появляются новые факторы (химические, биологические, физические и др.), с которыми человек ранее не контактировал, вследствие чего генотип популяции не успевает быстро и адекватно реагировать на изменение среды. В подобных экологических условиях возникают наследственные болезни нового поколения - экогенетические болезни.**

# Примеры экогенетических болезней

Фактор окружающей среды	Провоцирующий фактор	Генетически детерминированные системы	Патологическая реакция
<b>Климат</b>	Солнечная радиация	Ферменты репарации ДНК	Изъязвления кожи, рак
<b>Производство</b>	Красители бензидинового ряда	Ацетилтрансфераза	Рак мочевого пузыря
<b>Бытовые вредности</b>	Алкоголь	Альдегиддегидрогеназа	Патологическая чувствительность к алкоголю
<b>Фарм препараты</b>	Миорелаксанты	Псевдохолинэстераза E1	Остановка дыхания
<b>Пищевые продукты</b>	Молоко	Лактаза	Непереносимость молока

# КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

- хромосомные аномалии
- генные болезни, которые делятся на моногенные (поражение одной пары аллельных генов) и полигенные (болезни с наследственным предрасположением)
- врожденные пороки развития
- генетические болезни соматических клеток
- болезни генетической несовместимости



# КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- I. Заболевания с поражением **НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ** (болезнь Реклингхаузена и др.)
- II. Болезни с поражением **КОСТНОЙ СИСТЕМЫ** (мукополисахаридозы и др.)
- III. Болезни с поражением **МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ** (амиотрофии Арана-Дюшена, Верднига-Гоффмана и др.)
- IV. Болезни с поражением **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ** (Марфана и др.)
- V. Заболевания с поражением **КОЖИ** (акродерматит энтеропатический, акрокератоз и др.)
- VI. Болезни с поражением **ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ** (галактоземия и др.)
- VII. Заболевания с поражением **МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ** (адреногенитальный синдром, синдромы Альпорта, тубулопатии и др.)
- VIII. Болезни с поражением **ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ** (муковисцидоз и др.)
- IX. Болезни с поражением **ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ** (целиакия и др.)
- X. Патология **КРОВИ** (гемолитическая сфероцитарная анемия (болезнь Минковского-Шоффара, гемофилия и др.)
- XI. Болезни с поражением **ОРГАНОВ СЛУХА** (глухота и др.)
- XII. Первичные **ИММУНОДЕФИЦИТЫ** (синдромы Вискотта-Олдрича, Луи-Барр и др.)

# СЕМИОТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

**Семиотика** – раздел медицины, изучающий методами врачебного исследования **симптомы заболевания**, их диагностическое значение, механизмы возникновения и сочетание.

**Феногенетика** – изучает пути и способы реализации генетической информации, т.е. механизмы, формирующие клинические признаки в результате действия генов.

Диагностика наследственной патологии - сложный и трудоёмкий процесс, в связи с **разнообразием и сходством некоторых наследственных форм с ненаследственными болезнями (фенокопии)**,

также в связи с наличием **редко встречающихся наследственных болезней (1:200 000)**, орфанные болезни (ФКУ, тирозинемия, гистидинемия, болезнь Помпе, Фабри, Нимана-Пика, Вильсона-Коновалова, мукополисахаридозы, галактоземия и др.),

**нозологический спектр наследственных болезней очень широк (более 3500 форм).**

Поэтому знание основных принципов клинической генетики поможет **заподозрить наследственные болезни**, а после дополнительных консультаций с врачом-генетиком, проведения параклинических обследований поставить точный диагноз.

# ПРИЗНАКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- **I признак** - в основе полисистемности и полиорганности поражения лежит **плейотропия (влияние одного гена на развитие двух и более признаков)**. Выделяют два класса, разных по механизму возникновения: первичную плейотропию (независимое, автономное проявление гена в различных тканях) и вторичную плейотропию.
- Плейотропное проявление мутантного гена, обнаруживаемое практически при всех наследственных заболеваниях, не характерно для ненаследственной и мультифакториальной патологии, где патологический процесс начинается локально, а затем получает широкое развитие.
- **II признак – сегрегация (накопление) симптомов заболевания в семье** связана с **экспрессивностью (степень выраженности признака)** и **пенетрантностью (частота проявления признака)** генов. Мутантные гены проявляются только у их носителей, а их сегрегация происходит по строгим правилам менделевского наследования. Из этого следует, что объектом изучения в синдромологии наследственных болезней является не только больной индивид, но и все больные в семье. В то же время наличие заболевания только у одного из членов родословной не исключает наследственного характера этой болезни (новая мутация, появление рецессивной гомозиготы). Единицей исследования в мед. генетике является семья.

- **III признак** - редко встречающиеся **специфические симптомы** или их сочетание: голубые склеры при несовершенном остеогенезе, потемнение мочи на пеленках при алкаптонурии, «мышинный» запах при фенилкетонурии и др.
- **IV признак** - наличие у большинства больных **малых аномалий развития** (МАР, микропризнаков, стигм дизэмбриогенеза).
- **V признак** - при многих наследственных заболеваниях у больных выявляется соматическая аплазия, гипоплазия или гиперплазия, в результате нарушения взаимодействия клеточных слоев в эмбриогенезе (преобладание процессов пролиферации или дегенерации).
- **VI признак** - нарушение течения беременности и пренатального развития плода (прерывание беременности, мало- и многоводие, несоответствие размеров и массы плода и новорожденного их гестационному возрасту и др.).

- **VII признак** - многие наследственные болезни носят **врожденный характер**. Фенотипическая картина около 25% генных болезней и практически все хромосомные синдромы начинают формироваться в антенатальный период.
- **VIII признак** - **клиническая манифестация заболевания зависит от возраста больного**. Все наследственные болезни проявляются в определенном возрасте. Так большинство хромосомных синдромов (Дауна, Патау, Эдвардса) клинически проявляются с момента рождения ребенка, тогда как первые симптомы фенилкетонурии наблюдаются к концу 3-4 месяца жизни, миопатия Эрба-Рота проявляется в 20 лет, подагра - после 40 лет.
- **IX признак** – **резистентность к традиционной терапии**.
- **X признак** - многие наследственные заболевания имеют **медленное прогрессирующее хроническое течение**, несмотря на проводимое лечение.
- **XI признак** - **этническая предрасположенность**, т.е. накопление наследственных заболеваний у определенных национальностей. Примеры заболеваний: талассемия - максимальная частота выявлена в Юго-Восточной Азии и в Дагестане; болезнь Тея-Сакса (амавротическая идиотия) - липидоз с аутосомно-рецессивным типом наследования широко распространен среди евреев Ашкенази.
- **XII признак** - при многих наследственных болезнях **смерть наступает от заболеваний, осложняющих** течение основного патологического

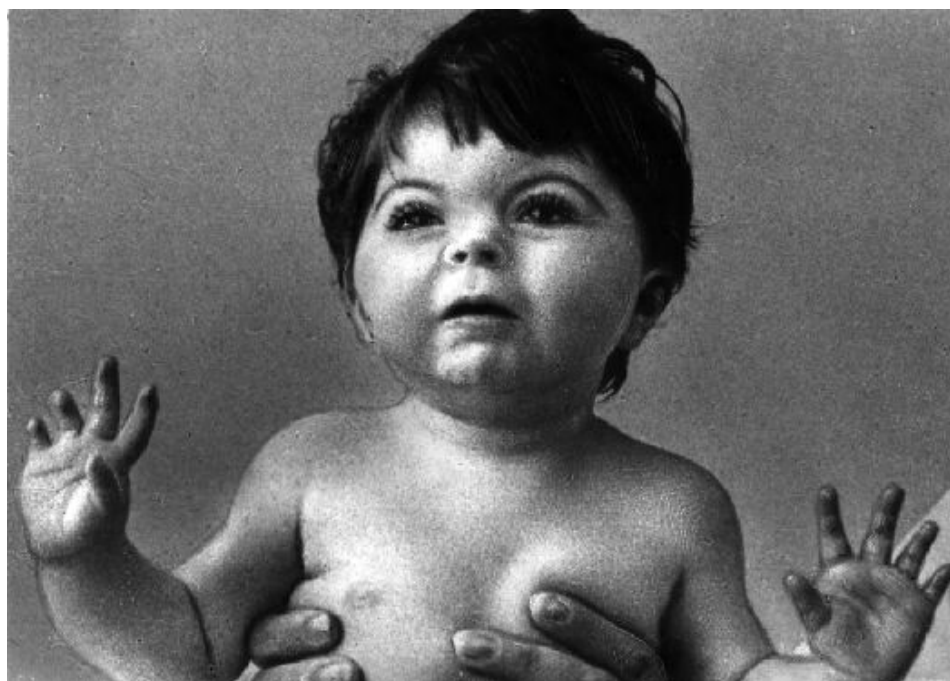
# Общие клинические признаки наследственных болезней

- отставание в умственном и физическом развитии,
- непереносимость пищевых и лекарственных веществ,
- в акушерском анамнезе частые выкидыши и мертворождения,
- первичное бесплодие (женское и мужское),
- первичная аменорея и недоразвитие вторичных половых признаков,
- необычный запах мочи и пота,
- кровнородственный брак и др.

# Синдром Аарскога



# Синдром Корнелии де Ланге

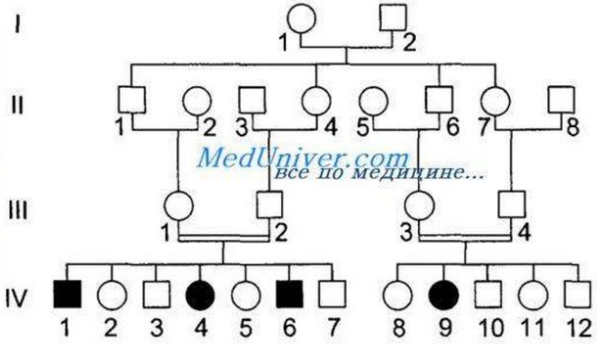




# Синдром Коккейна: повреждение локусов генов CSA и CSB: нарушение ферментов, отвечающих за поврежденную структуру ДНК



## Синдром Коккейна



Ген находится в 5 хромосоме. Белок участвует в репарации тиминовых димеров ДНК, возникающих после облучения ультрафиолетом

Признаки: карликовость, раннее старение, атрофия зрительных нервов, тугоухость, умственная отсталость

# Амиотрофия Вердника - Гофмана

1случай на 6-10 тыс.  
новорожденных

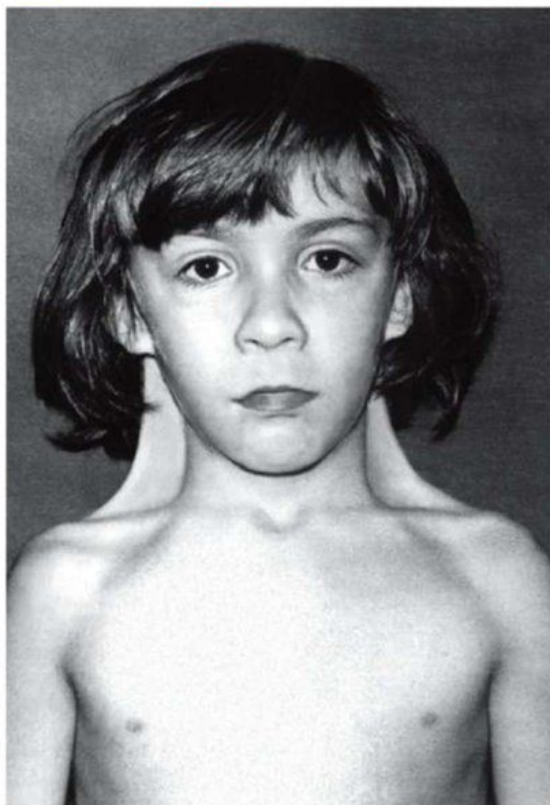


Спинальная мышечная  
Атрофия – одна из самых тяжелых

- С рождения - в 1-1,5 года
- Вялые парезы до полной плегии
- Костные деформации
- Врожденные аномалии развития



# Синдром Шерешевского-Тернера



– это патологический процесс, который возникает в случае аномального развития половых хромосом: вместо XX-хромосом, которые присущи организму женщины, есть только одна, таким образом, получается неполный кариотип хромосом.



[www.fppt.info](http://www.fppt.info)

# Синдром Дауна



# СИНДРОМ НУНАН



Внешность больного синдромом Нунан: специфическое лицо с широко поставленными глазами, антимонголоидный разрез глаз, часто с птозом, узкая верхняя и уменьшенная нижняя челюсти, низко расположенные ушные раковины, шейная крыловидная складка или короткая широкая шея со спущенной вниз линией волос.



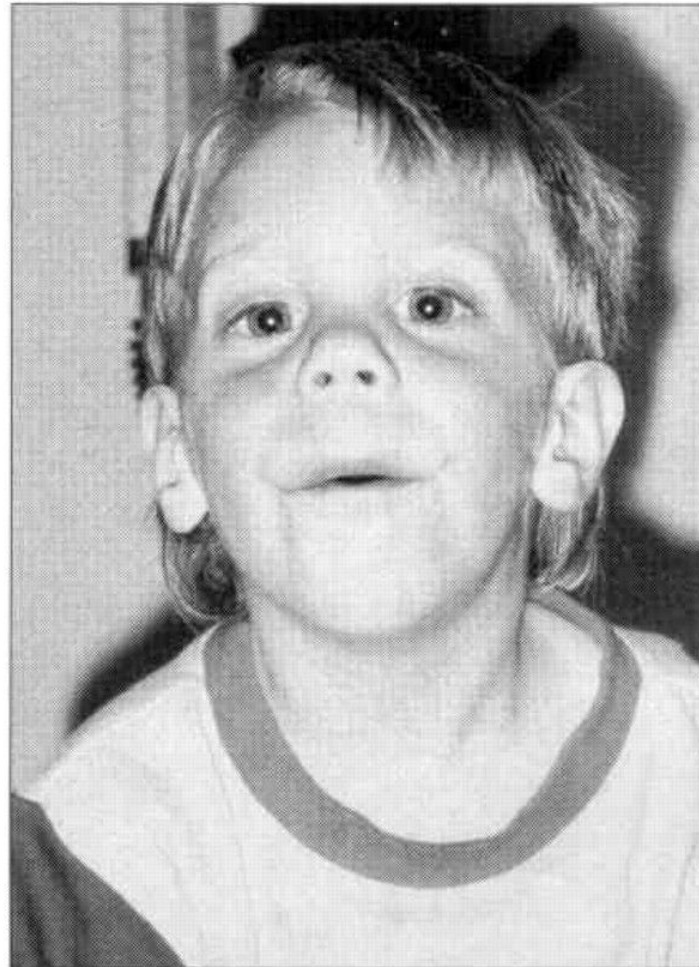
# СИНДРОМ ПФАЙФФЕРА



# ПРОГЕРИЯ



# СИНДРОМ СМИТА-ОПИТЦА

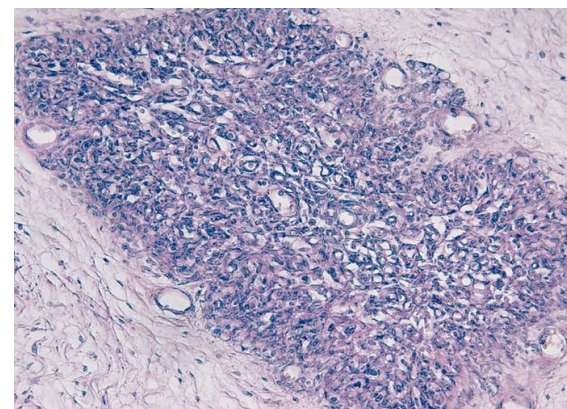




# СИНДРОМ ДИ ДЖОРДЖИ



- ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ
- ПОРОКИ РАЗВИТИЯ
- ГИПОПЛАЗИЯ ТИМУСА



# СИНДРОМ ВОЛЬФА-ХИРШХОРНА



Лицо:

- Дисморфоз
- Гипертелоризм
- Широкий нос в форме клюва
- Лицо часто имеет сходства с передними элементами «шлема греческого воина».

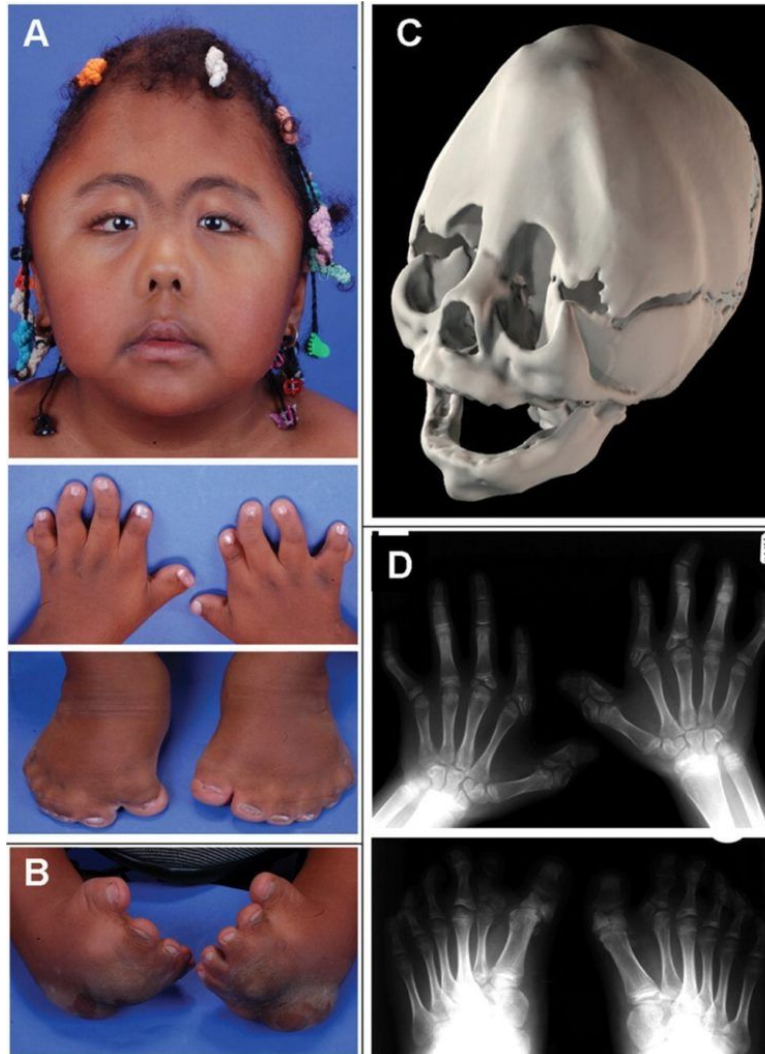
# СИНДРОМ ХАМАМИ



## ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

- тяжелым гипертелоризмом (широко расположенные глаза),
- косыми глазными щелями,
- брахицефалией,
- аномальными ушами,
- покатыми плечами и остеопенией.
- У всех описанных серьезная близорукость,
- нейросенсорная тугоухость
- пограничный интеллект.

# СИНДРОМ АПЕРА





# СИНДРОМ ХАНТЕРА



- лицо ребенка становится более грубым
- язык и губы увеличиваются в размере
- а голова прибавляет в диаметре
- замедление роста тела,