

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
Генные	Молекулярные изменения в генах	Нарушения синтеза первичных продуктов гена Генные болезни Мультифакториальные болезни
Хромосомные	Нарушения в структуре отдельных хромосом	Существенные нарушения органогенеза Летальные исходы Хромосомные аномалии
Геномные	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
Климат	Солнечная радиация	Ферменты репарации ДНК	Изъязвления кожи, рак
Производство	Красители бензидинового ряда	Ацетилтрансфераза	Рак мочевого пузыря
Бытовые вредности	Алкоголь	Альдегиддегидрогеназа	Патологическая чувствительность к алкоголю
Фарм препараты	Миорелаксанты	Псевдохолинэстераза E1	Остановка дыхания
Пищевые продукты	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, «мышиный» 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

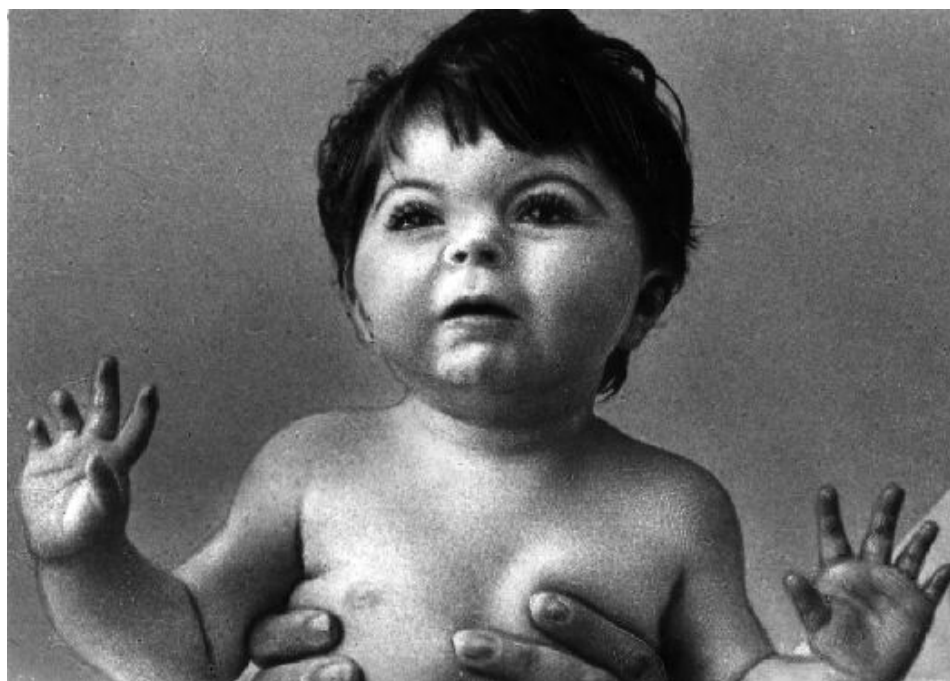
Общие клинические признаки наследственных болезней

- 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



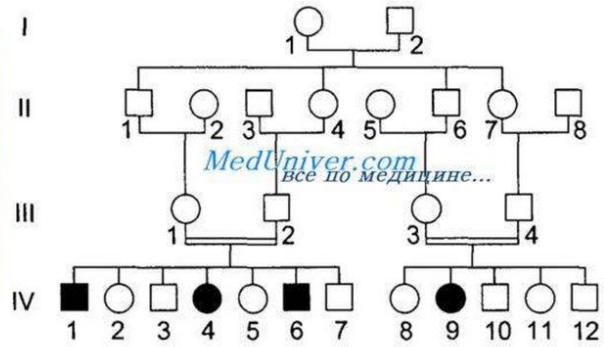
Синдром Корнелии де Ланге



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

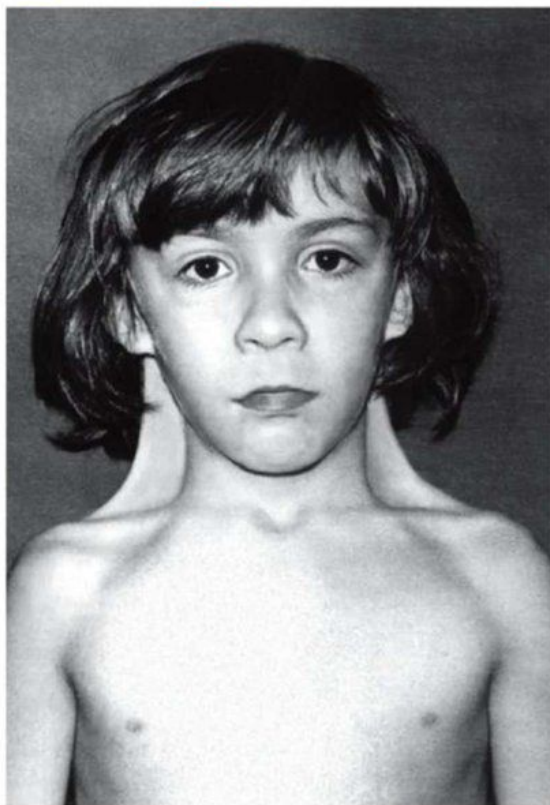
1случай на 6-10 тыс.
новорожденных



- 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.



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.

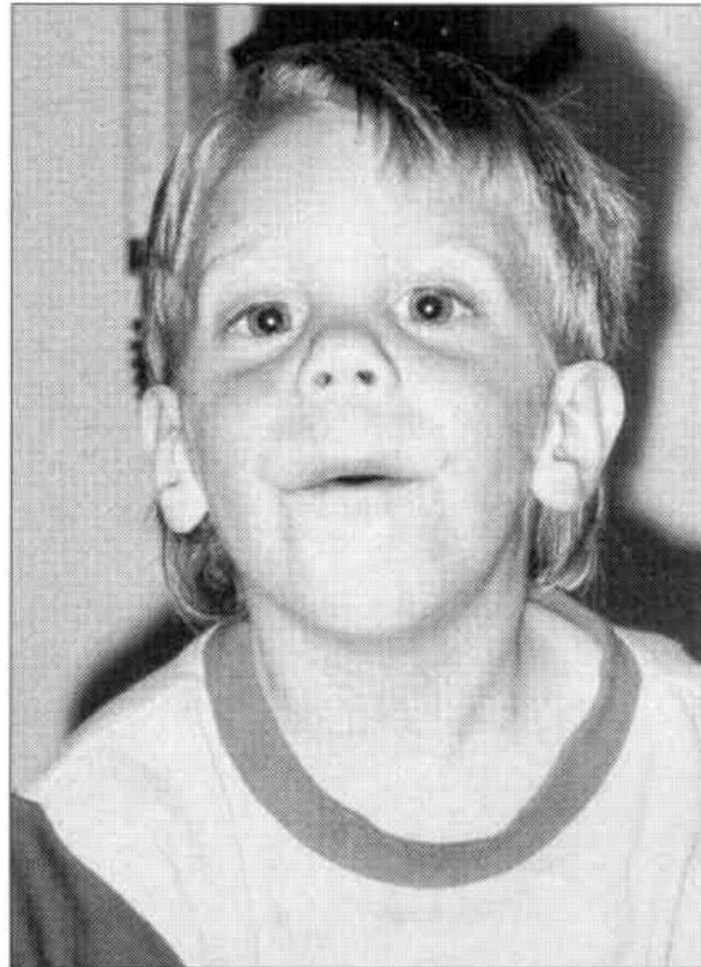
СИНДРОМ ПФАЙФФЕРА



ПРОГЕРИЯ



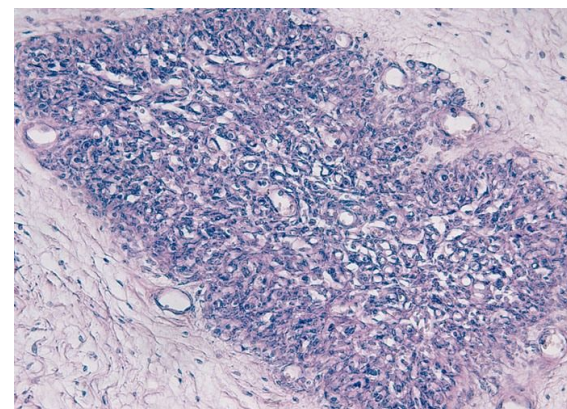
СИНДРОМ СМИТА-ОПИТЦА



СИНДРОМ ДИ ДЖОРДЖИ



- ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ
- ПОРОКИ РАЗВИТИЯ
- ГИПОПЛАЗИЯ ТИМУС



СИНДРОМ ВОЛЬФА-ХИРШХОРНА



Лицо:

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

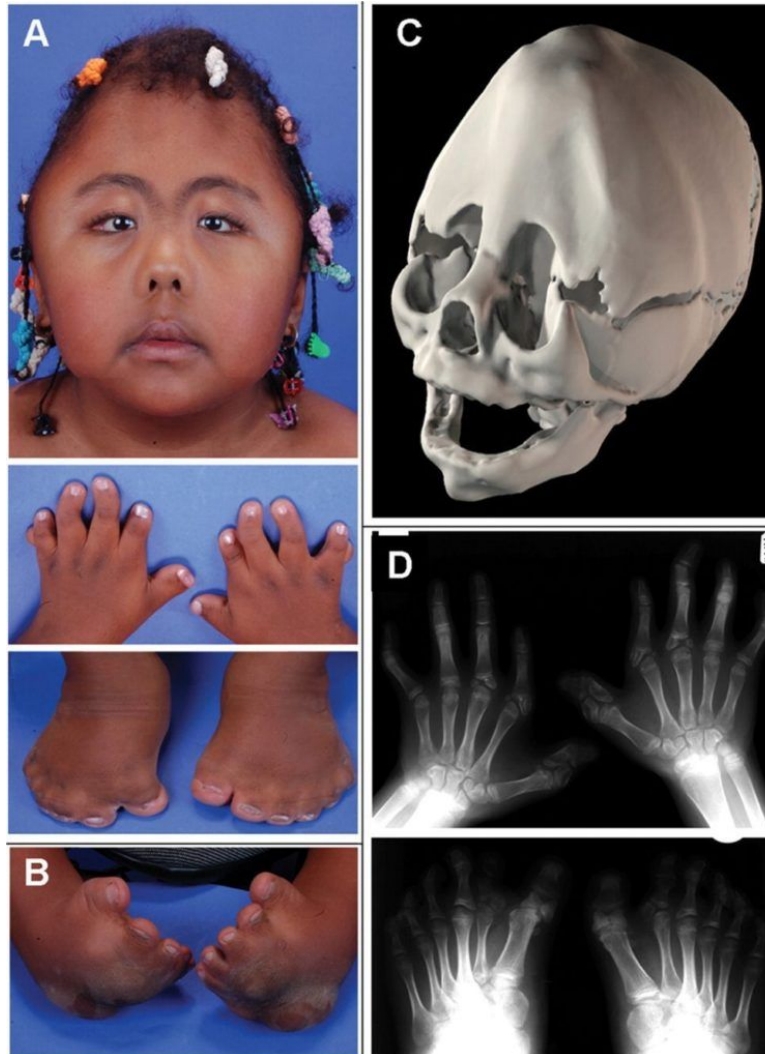
СИНДРОМ ХАМАМИ



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,