

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Жавнерчик Елена Никодимовна

- Прогресс науки и техники подвергает современных людей существенно большим рискам неблагоприятной изменчивости, чем это было на протяжении всего предшествующего периода развития человеческой цивилизации. Физические, химические и, возможно, биологические (вирусные) мутагены могут нести серьезную угрозу для генетической структуры популяции в будущем.
- В указанном аспекте важное значение имеет развитие генетики человека, особенно в области генетического консультирования и скрининга наследственных аномалий, что может сохранить приемлемый уровень здоровья будущих поколений.

Генетика - это наука о наследственности. В своем историческом развитии она прошла сложный путь, но XX век ознаменовался выдающимися открытиями и технологическими достижениями. В результате этих открытий появились генетические тесты, позволяющие выявить гены, предрасполагающие и являющиеся причиной многих

врождённых и наследственных заболеваний.



- В 1929 г. советский генетик, neuropатолог С.Н.Давиденко организовал первую в мире медико-генетическую консультацию. Он первым в мире поставил вопрос о необходимости составления каталога генов человека, сформулировал понятие о генетической гетерогенности наследственных болезней человека.

- С достаточной уверенностью можно утверждать, что многие мутации генов и практически все аберрации хромосом неблагоприятны как для индивида, так и для популяции; большинство хромосомных аберраций губит зиготу в период эмбрионального развития, меньшая часть таких зигот доживает до рождения и продолжает существовать дальше, но пораженные пациенты страдают тяжелыми врожденными пороками. Генные мутации часто ведут к врожденным заболеваниям с простым типом наследования или к дефектам в мультифакториальных генетических системах. Доля благоприятных мутаций, в лучшем случае, очень незначительна.

- Частота численных аберраций хромосом увеличивается с возрастом матери, поэтому любой сдвиг в материнском возрасте приведет к соответствующему изменению в общей распространенности таких хромосомных мутаций. Во многих современных популяциях существует тенденция к уменьшению числа детей в семье и концентрация деторождения в возрастной группе с наименьшим риском (женщины в возрасте от 20 до 30 лет). Было подсчитано, что в западных странах и в Японии эта тенденция должна была уменьшить число детей с синдромом Дауна на 25...40%. Однако ряд последних исследований показывает, что склонность многих современных женщин откладывать рождение ребенка на несколько более поздний возраст легко может привести к изменению этой тенденции на противоположную

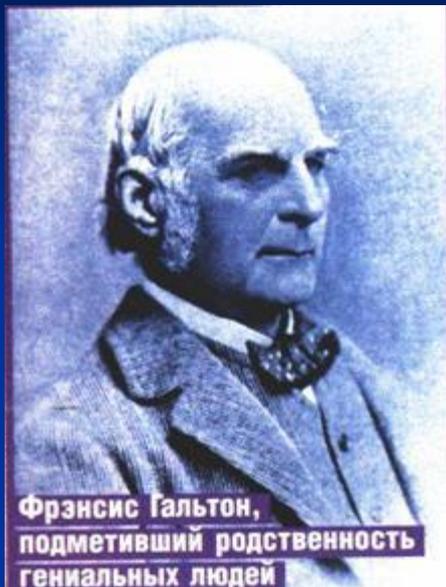
- Известно, что самое эффективное средство обнаружения аномалий хромосом – это пренатальная диагностика

Существует такое понятие, как группы генетического риска куда входят:

- - супружеские пары, имеющие наследственные семейные заболевания;
- - кровнородственные браки; женщины с неблагоприятным анамнезом: имеющие повторные выкидыши, рождение мёртвого ребёнка, бесплодие без установленной медицинской причины; воздействие на будущих родителей неблагоприятных факторов: радиации, длительный контакт с вредными химическими веществами, употребление в период зачатия лекарств с тератогенным действием, т.е. вызывающими уродства плода.
- - женщинам старше 35 и мужчинам после 40 лет, т.к. в этом возрасте риск мутаций в генах возрастает.

- Для многих генов частота мутаций увеличивается с возрастом отца, поэтому любой сдвиг в возрастной структуре отцов соответствующим образом повлияет на частоту мутаций. Для редких аутосомно-доминантных состояний изменения под действием возраста отца не будут столь крупными, как для численных хромосомных aberrаций; влияние возраста отца на частоту мутаций в доминантных и сцепленных с X-хромосомой генов меньше возраста матери на частоту численных аномалий хромосом. С медицинских позиций общее воздействие отцовского возраста представляется относительно небольшим и практически не принимается в расчет фактический риск поражения доминантной мутацией ребенка, имеющего пожилого отца.

# МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА



- ◆ 1. Клинико-генеалогический метод (составление родословных, предложил в 1865 г. Ф.Гальтон).
- ◆ 2. Близнецовый метод (предложил в 1875 г. Ф.Гальтон).
- ◆ 3. Дерматоглифический метод (предложил в 1892 г. Ф.Гальтон).
- ◆ 4. Популяционно статистический метод (предложили в 1908 г. Г.Харди и В.Вайнберг).
- ◆ 5. Цитогенетический метод (предложили в 1956 г. Д.Тио и А.Леван).
- ◆ 6. Биохимический метод.
- ◆ 7. Молекулярно-генетический метод

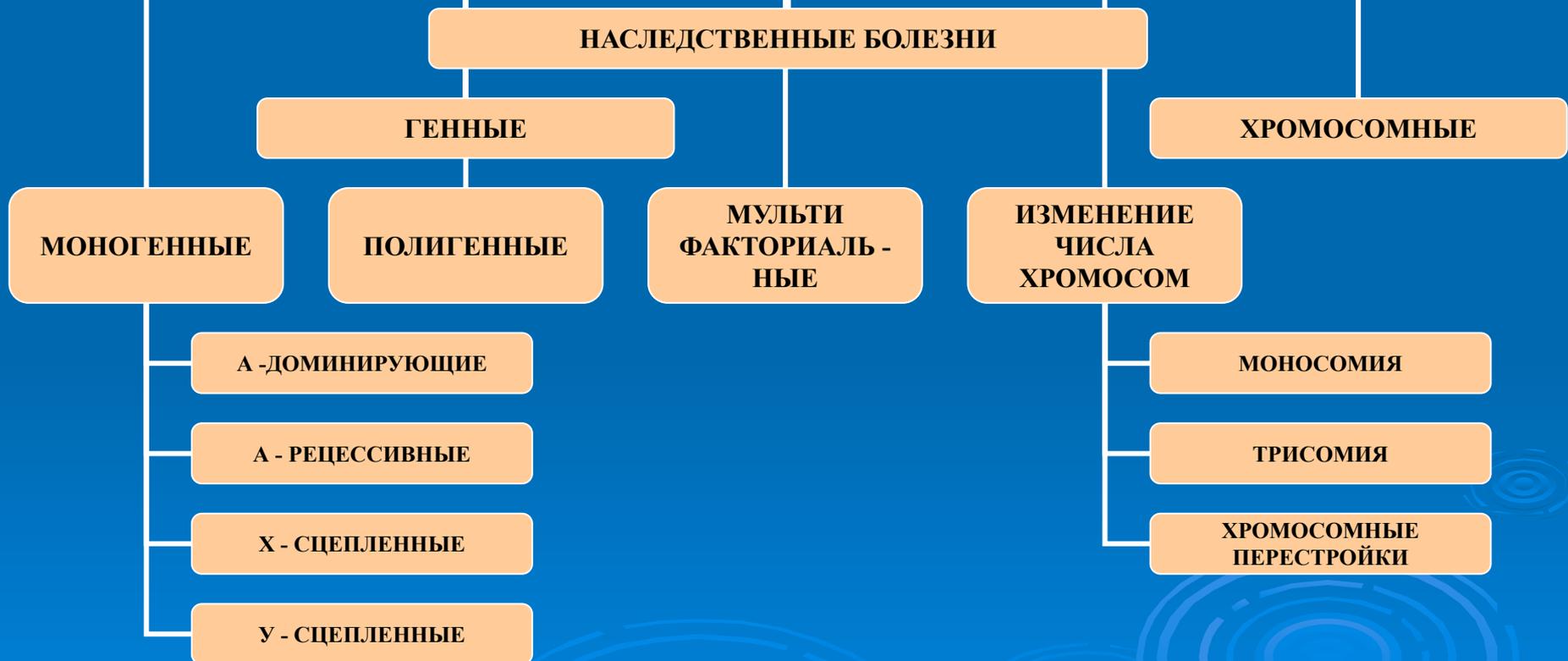
- К настоящему времени описано свыше 3500 наследственных болезней. Около 5-5,5% детей рождаются с наследственной или врожденной патологией. Половина спонтанных аборт обусловлена генетическими причинами. Не менее 30% перинатальной и неонатальной смертности обусловлено ВПР и наследственными болезнями с другими проявлениями.
- С генетической точки зрения все болезни в зависимости от роли наследственных и средовых факторов в их развитии можно разделить на 3 группы.



- 1. Наследственные болезни - это генные и хромосомные наследственные болезни(гемофилия, фенилкетонурия, муковисцидоз, болезнь Дауна и др.)
- 2. Болезни с наследственной предрасположенностью. Их в свою очередь можно разделить еще на два вида.
  - Болезни, наследственность при которых является этиологическим фактором, но для их проявления необходимо действие соответствующего фактора внешней среды (например подагра, диабет)
  - Болезни, этиологическими факторами при которых являются средовые влияния, однако частота возникновения и тяжесть течения болезней зависят от наследственной предрасположенности. К таким болезням относятся атеросклероз, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, псориаз и др.
- 3.Болезни, в происхождении которых наследственность не играет роли.(Это травмы, ожоги, инфекционные болезни)



# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА



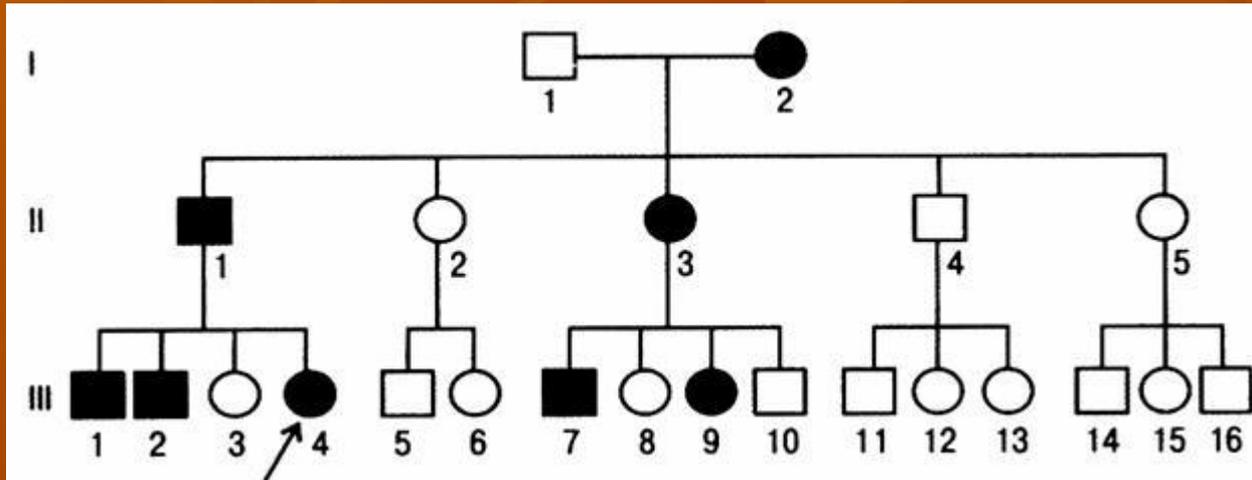
- Заболевания, обусловленные изменениями числа и структуры хромосом(генные и хромосомные мутации соответственно), называются хромосомными болезнями. Чем больше хромосомного материала вовлечено в мутацию, тем раньше проявляется заболевание и тем значительнее нарушения в физическом и психическом развитии.
- Заболевания, обусловленные изменениями структуры молекулы ДНК(генные мутации), называются генными болезнями. Фенотипически генные мутации могут проявляться на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Генные мутации наследуются по законам Менделя.
- Для наследственных болезней характерен клинический полиморфизм.

- Термин «Наследственные болезни» и «Врожденные болезни» не являются синонимами, так как врожденные болезни(проявляющиеся с момента рождения) могут быть обусловлены как наследственными, так и средовыми тератогенными факторами(сифилис, краснуха). В то же время не все наследственные болезни являются врожденными (вероятность, их около 50%). Некоторые болезни проявляются в детском возрасте(миопатия Дюшенна, гемофилия), другие- в зрелом(миотоническая дистония, хорей Гентингтона) и даже в пожилом (болезнь Альцгеймера)

- В ОСНОВУ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПОЛОЖЕН ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП: ТИП МУТАЦИЙ И ХАРАКТЕР ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СО СРЕДОЙ.

- В обыденном представлении многих людей наследственными считаются только такие заболевания, которые обязательно передаются в ряду поколений, по крайней мере от родителей к детям, если не через поколение. Действительно, такие заболевания существуют, но они далеко не исчерпывают всего многообразия генетических болезней. Есть и множество других тоже строго наследственных заболеваний, при которых характер семейного накопления иной: прямой передачи болезни от родителей к детям не происходит, и распознать их наследственную природу несколько сложнее.
- Действительно, когда у вполне здоровых родителей рождаются больные дети, да еще и с таким заболеванием, которого не было ни у кого из предков мужа или жены, им часто бывает просто трудно поверить в то, что заболевание все-таки имеет наследственное происхождение. Бывают и такие заболевания, которые наследуются, например, только по материнской линии мальчиками, причем матери больных сыновей почти всегда в этом отношении совершенно здоровы.
- Разобраться в этой путанице, в общем-то, не так сложно с помощью классических правил наследования, которые были сформулированы еще родоначальником генетики Г. Менделем более столетия назад и в дальнейшем многократно подтверждены и дополнены многими учеными. Некоторые принципы взаимоотношений между наследованием генов и признаков уже были объяснены на примере групп крови, а в более общем виде сводятся к понятию о доминантных и рецессивных генах и признаках.

# Аутосомно-доминирующий тип наследования



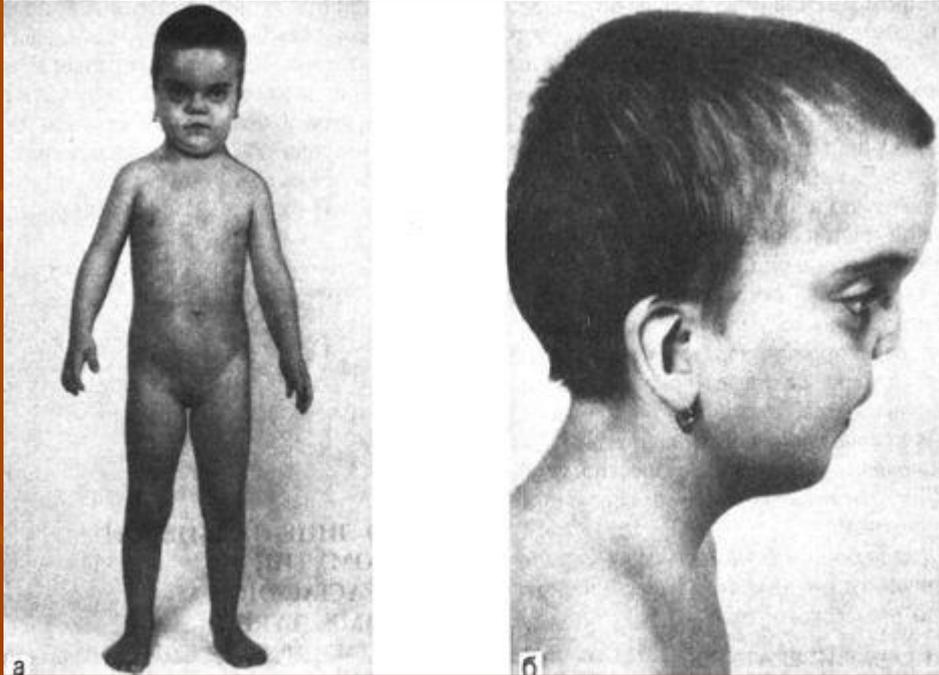
- 1. Болезнь встречается в каждом поколении родословной.
- 2. Соотношение больных мальчиков и девочек равное.
- 3. Болезнь у гомозигот протекает тяжелее, чем у гетерозигот.
- 4. Вероятность рождения больного ребенка, если болен один из родителей, равна 50%.
- 5. Возможны случаи, когда болезнь носит стертый характер (неполная пенетрантность гена).

# МИКРОСОМИЯ

- Синдром первой жаберной дуги.
- Клинические признаки: односторонняя аномалия ушной раковины и гипоплазия нижней челюсти; аномалии глаз; лицо асимметрично, нарушение прикуса.
- Тип наследования: АД
- Популяционная частота неизвестна



# РОБИНОВА СИНДРОМ



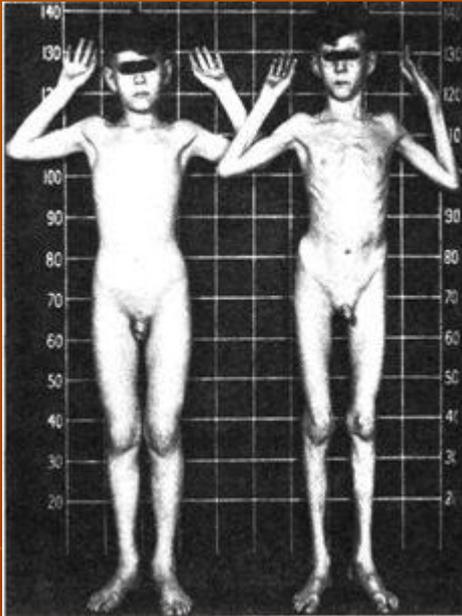
- Впервые описан в 1969 г.
- **Клинические признаки:** необычное строение лица, умеренная карликовость, гипоплазия половых органов, макроцефалия, эпикант,
- короткий нос, брахидактилия, вывих бедра, аномалии ребер.
- Тип наследования – АД
- Популяционная частота неизвестна

# ВИЛЛЬЯМСА СИНДРОМ

- Впервые описан в 1961 г.
- **Клинические признаки:**
- Необычное лицо, низкий рост, короткий нос, полные щеки, маленькая нижняя челюсть, умственная отсталость.
- Тип наследования – АД
- Популяционная частота неизвестна.



# МАРФАНА СИНДРОМ



- Впервые описан в 1896 г.
- **Клинические признаки:** высокий рост, арахнодактилия, подвывих хрусталика, порок митрального клапана, плоскостопие, гипоплазия мышц.
- **Тип наследования – АД**
- **Частота наследования – 0,04 : 1000.**

# ПОЛИДАКТИЛИЯ



- ◆ **Клинические признаки:** существует два варианта:
- ◆ **тип А**, при котором дополнительный палец функционален, и **тип В**, когда дополнительный палец недоразвит и представляет собой кожный вырост.
- ◆ **Тип наследования:** АД
- ◆ **Популяционная частота** – от 1:3000 до 1:650

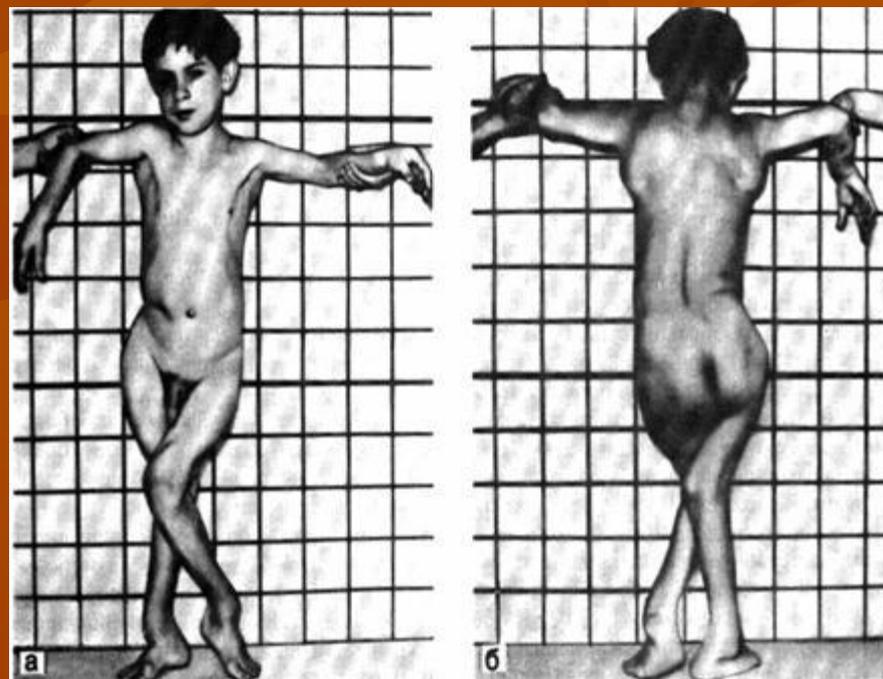
# СИНДАКТИЛИЯ

- **Клинические признаки:**  
синдактилия – это сращение различных пальцев кистей и стоп. На кистях чаще всего встречается между 3 – 4 пальцами, а на стопах - между 2 – 3.
- **Тип наследования:** АД
- **Популяционная частота –**  
1:2500 -3000



# ОСТЕОГЕНЕЗ

- **Клинические признаки:** повышенная ломкость трубчатых костей, ребер и ключич при минимальной травме, деформации конечностей, голубые склеры глаз, «янтарные зубы», треугольное лицо, «рыбьи позвонки». Рентгенологически выявляется истончение костей.
- **Тип наследования:** АД
- **Популяционная частота – 7,2 : 10 000**



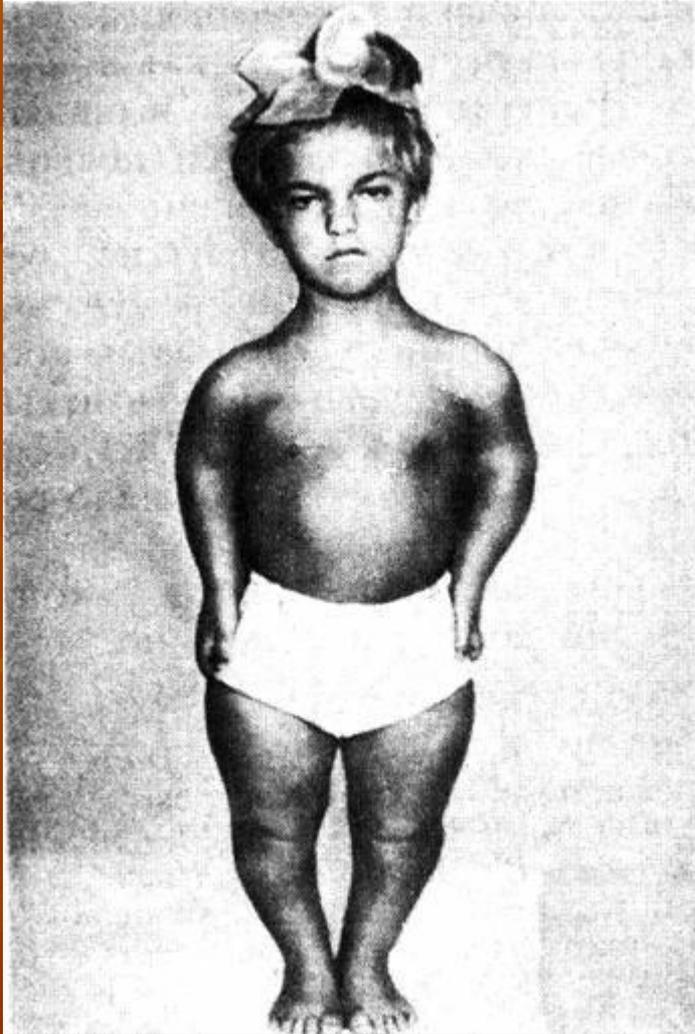
# ЭКТРОДАКТИЛИЯ



- Впервые описан в 1970 г.
- **Клинические признаки:** недоразвитие или отсутствие одного или нескольких пальцев кистей или стоп. Возможна расщелина губы и неба, умеренная гипоплазия ногтей, неправильная форма зубов, множественный кариес.
- **Тип наследования** Ад
- **Популяционная частота** – 1 : 90 000 -160 000



# АХОНДРОПЛАЗИЯ



- Клинические признаки: диспропорциональная карликовость (рост 120-130 см) за счет укорочения конечностей, большой череп, кисти широкие и короткие, укорочение основания черепа.
- Тип наследования: АД
- Популяционная частота – 1 : 100000

# ВИТИЛИГО

- **Клинические признаки:**  
частичная депигментация кожи;  
поражение обычно  
симметричное на руках, лице,  
шее. Больные очень  
чувствительны к УФ-лучам  
(получают солнечные ожоги),  
повышен риск рака кожи.
- **Тип наследования:** АД
- **Популяционная частота – 1 : 100.**



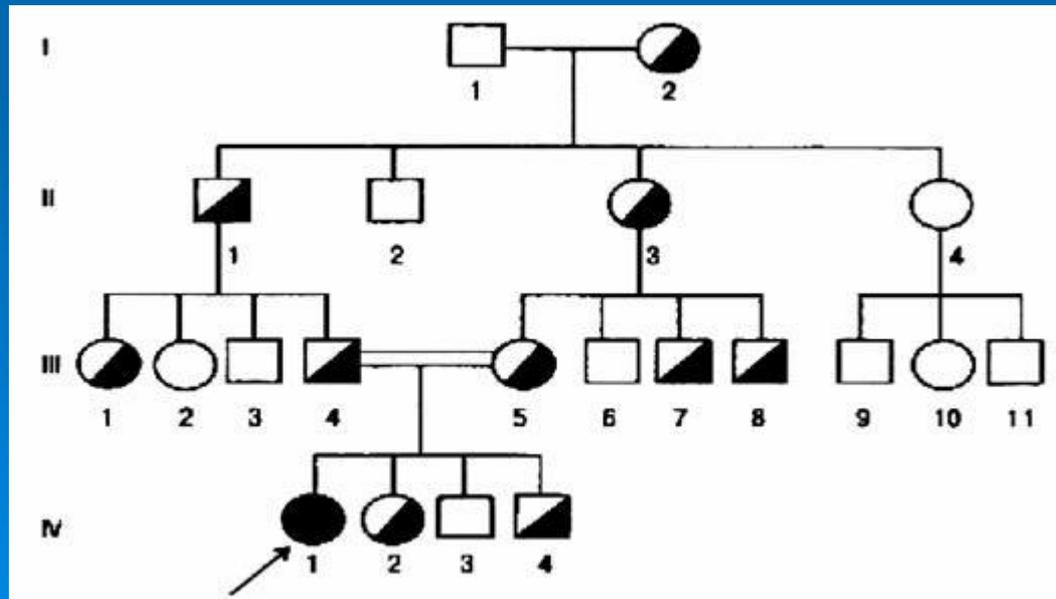
# ГИПЕРТРИХОЗ («ЛЮДИ – ВОЛКИ»)

- **Клинические признаки:** чрезмерный рост волос на всех частях тела, кроме ладоней и подошв. Со средних веков зарегистрировано только 50 случаев конгенитального гипертрихоза. Других отклонений в развитии нет. Локальный гипертрихоз может отмечаться при нарушении обмена веществ.
- **Тип наследования:** АД. Популяционная частота неизвестна.

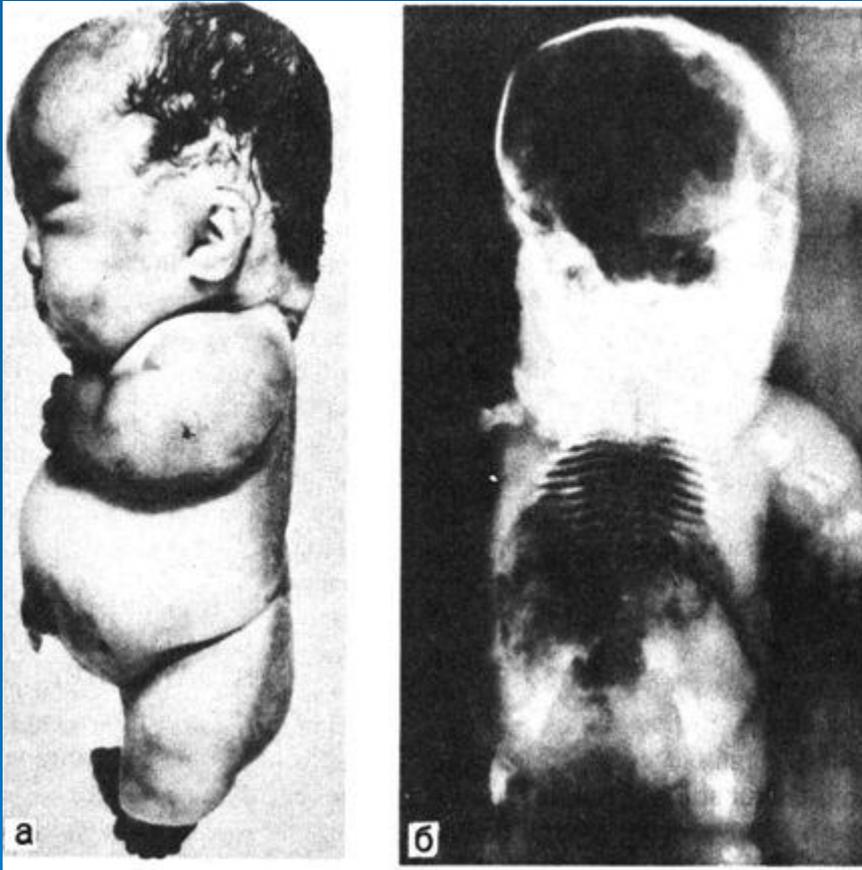


# Аутосомно-рецессивный тип наследования

- 1. Больной ребенок рождается у клинически здоровых родителей.
- 2. Болеют сибсы, т.е. братья и сестра.
- 3. Оба пола поражаются одинаково.
- 4. Чаще встречается при кровно-родственных браках.
- 5. Если больны оба супруга, то все дети будут больными.



# АХОНДРОГЕНЕЗ



- **Клинические признаки:** водянка плода, резкое укорочение конечностей, шеи и туловища, большие размеры черепа. Рентгенологически выявляется укорочение ребер и отсутствие кальцификации тазовых костей и поясничных позвонков.
- **Тип наследования:** АР
- **Популяционная частота** неизвестна

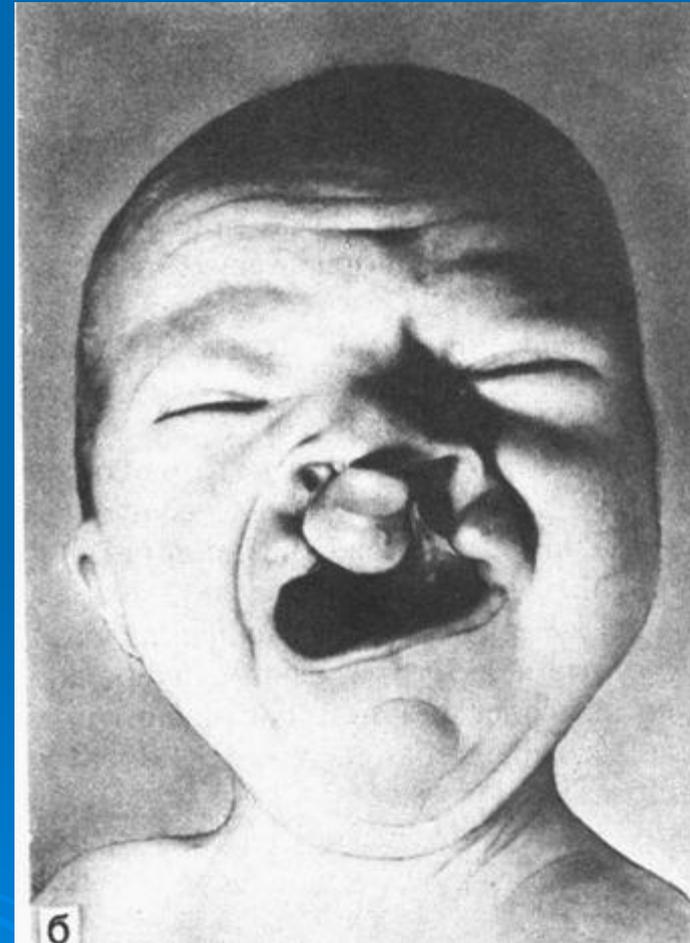
# АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

- **Клинические признаки:** женский псевдогермафродитизм – дитизм, повышенная секреция гормонов коры надпочечников; гипертрофия клитора и гиперпигментация генитальной области, внутренние половые органы сформированы правильно, раннее половое созревание.
- **Тип наследования:** АР
- **Популяционная частота** неизвестна



# РАСЩЕЛИНА ГУБЫ

- **Клинические признаки:** расщелина губы/неба, микроцефалия, широкая переносица, часто эпикант и телоризм, деформации первых пальцев кистей, искривление носовой перегородки и аномалии зубов.
- **Тип наследования:** АР
- **Популяционная частота – 1 : 1000**



# ЧЕРЕП В ФОРМЕ ТРИЛИСТНИКА



- **Клинические признаки:** характерная форма черепа (возникает вследствие внутриутробного зарастания швов) и лица, высокий лоб, птоз, клювовидный нос, антимонголоидный разрез глаз. Часто встречается в сочетании с другими аномалиями.
- **Тип наследования:** АР
- **Популяционная частота** неизвестна

# НУНАН СИНДРОМ

- Впервые описан в 1928 г.
- **Клинические признаки:** гипертелоризм, эпикант, низко посаженные уши, нарушение прикуса, антимонголоидный разрез глаз, крипторхизм, аномалии грудной клетки, низкий рост, пороки сердца, умственная отсталость.
- **Тип наследования:** АР ; Популяционная частота неизвестна

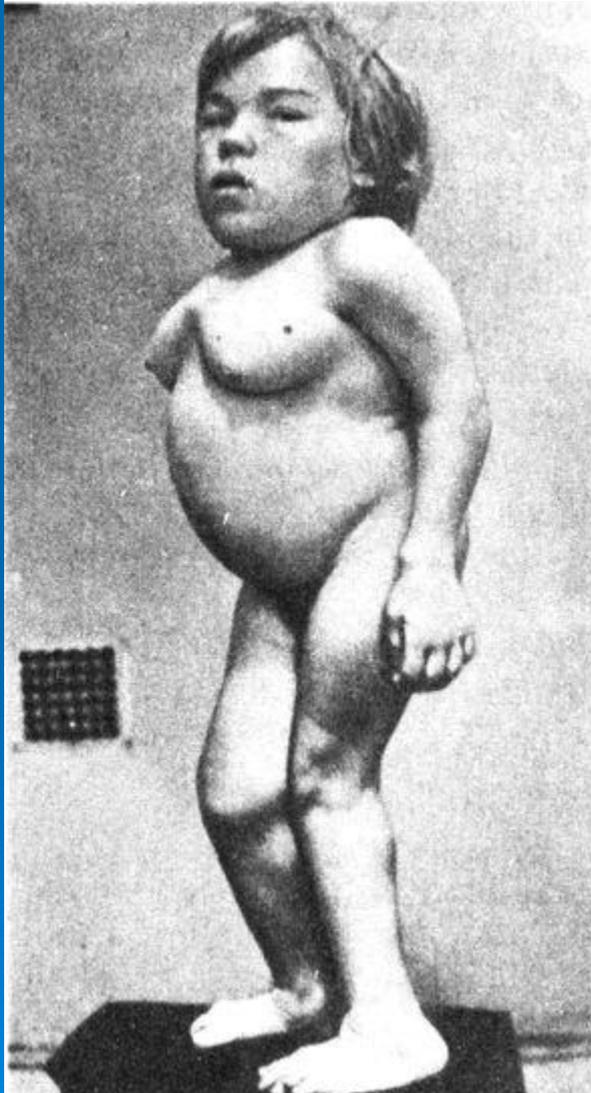


# КОККЕЙНА СИНДРОМ

- Впервые описан в 1946 г.
- **Клинические признаки:** низкорослость, старообразное лицо, микроцефалия, умственная отсталость, дегенерация сетчатки, деформации суставов, килевидная грудная клетка, тремор, анорексия, крипторхизм.
- **Тип наследования:** АР
- **Популяционная частота** неизвестна



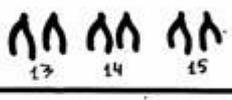
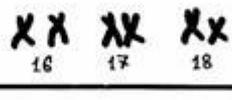
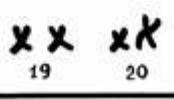
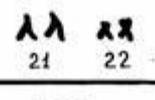
# МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ



- ▣ **Синдром Моркио** описан в 1929 г.
- ▣ **Клинические признаки:** отставание в росте, деформация позвоночника и грудины, деформация коленных суставов, короткая шея и гипертрофия нижней части лица, большой живот. Смерть чаще от сердечной патологии до 20 лет.
- ▣ **Тип наследования: АР**
- ▣ **Популяционная частота неизвестна**

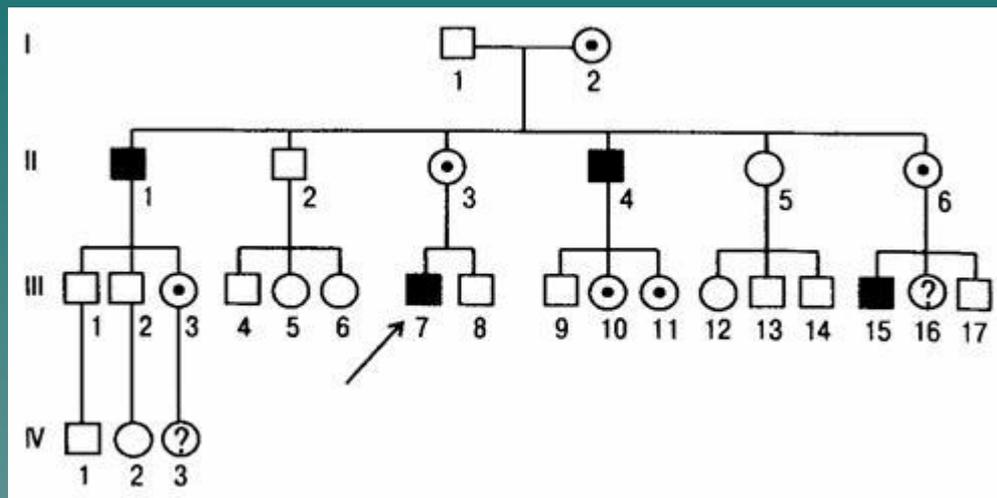
# ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

КАРИОТИП ЧЕЛОВЕКА ♀

<b>A</b>	<b>крупные</b>	 1 2 3
<b>B</b>		 4 5
<b>C</b>		 6 7 8 9 10 11 12
<b>D</b>	<b>средние</b>	 13 14 15
<b>E</b>		 16 17 18
<b>F</b>		 19 20
<b>G</b>	<b>мелкие</b>	 21 22
<b>половые хромосомы</b>		 23

- ◆ Хромосомные заболевания связаны с аномалиями числа или структуры хромосом.
- ◆ Для них характерно: малый рост и вес при рождении; черепно-лицевые дисморфии; умственная отсталость; многосистемные поражения.
- ◆ Только 3-5% наследуются.

# РОДОСЛОВНАЯ С Х-СЦЕПЛЕННЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ



- ◆ 1. Болеют только мальчики по линии матери.
- ◆ 2. Родители пробанда здоровы.
- ◆ 3. Больной мужчина не передает заболевание, но все его дочери являются носительницами.
- ◆ В браке женщины-носительницы с больным мужчиной 50% дочерей и 50% сыновей больны.

# ГИДРОЦЕФАЛИЯ



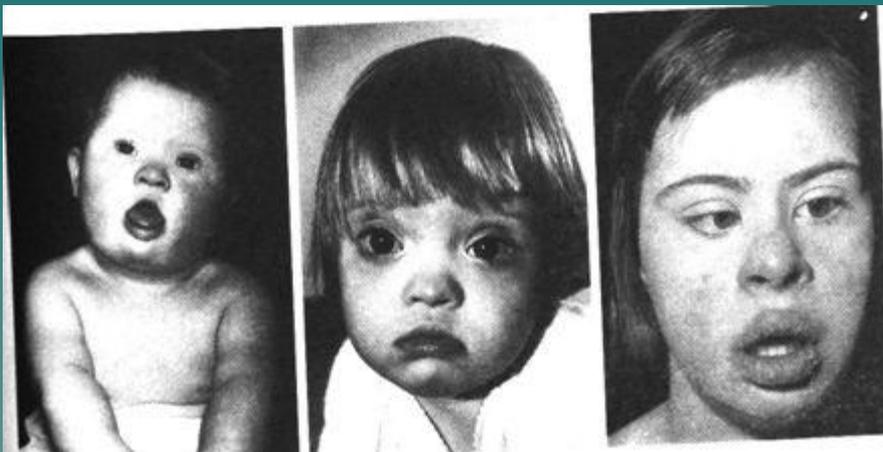
- ◆ **Клинические признаки:** увеличение объема головы, расширение желудочков мозга; истончение и расхождение костей черепа, диспропорция мозговой и лицевой частей черепа, косоглазие, умственная отсталость и задержка развития, расстройства движений и координации, нистагм, атрофия белого вещества мозга.
- ◆ **Тип наследования:** X-рецессив.
- ◆ **Популяционная частота** – 1 : 2000

# ГЕМОФИЛИЯ А

- ◆ **Клинические признаки:** под- и внутри кожные кровотечения, кровоизлияния в крупные суставы, подкожные и межмышечные гематомы, гематурия, сильное кровотечение при травмах. Причина: дефицит антигемофильного глобулина.
- ◆ **Тип наследования:** X-рецессивный
- ◆ **Популяционная частота** – 1 : 2500 (мальчиков)



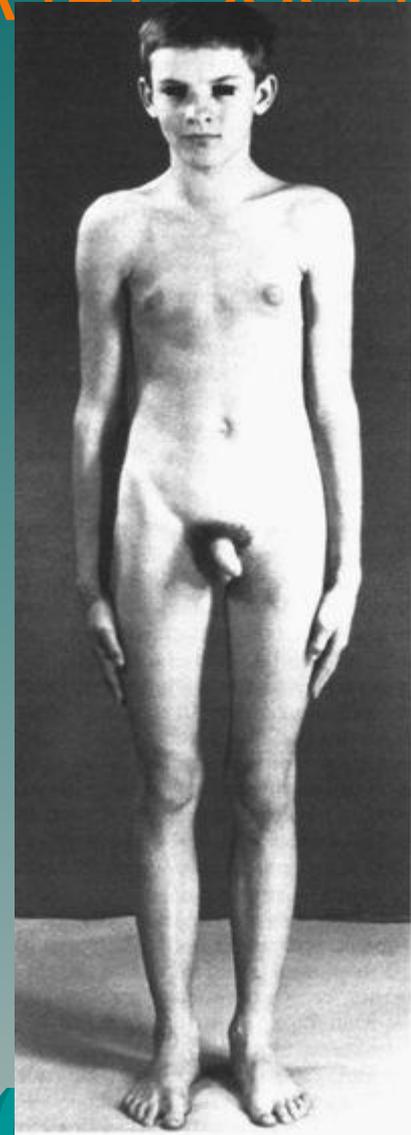
# СИНДРОМ ДАУНА (ТРИСОМИЯ 21)



- ◆ Описан в 1866 г.
- ◆ **Клинические признаки:** умственная отсталость, плоское лицо, монголоидный разрез глаз, открытый рот, брахицефалия, короткие конечности, поперечная ладонная складка, пороки сердца и катаракта. Частота рождения таких детей зависит от возраста матери.
- ◆ **Тип наследования:** трисомия 21
- ◆ **Популяционная частота –** 1 : 500 - 1000

# СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА (47, XXV)

- ◆ Описан в 1942 г.
- ◆ **Клинические признаки:** высокий рост, хрупкое телосложение, гипоплазия яичек, импотенция и бесплодие, набухание молочных желез, широкий таз, поперечная ладонная складка, у взрослых наблюдается ожирение и склонность к алкоголизму, незначительное снижение умственного развития.
- ◆ **Тип наследования:** XXU синдром
- ◆ **Популяционная частота** – 1 : 1000 мальчиков



# СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА (ХО –СИНДРОМ)



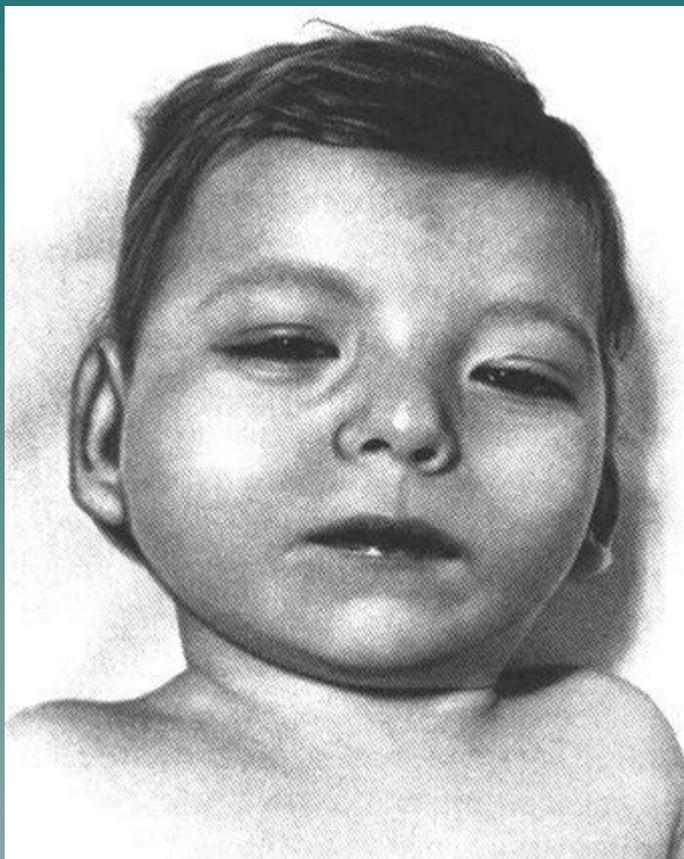
- ◆ **Клинические признаки:** низкий рост, первичная аменорея, бесплодие, стертые вторичные половые признаки, крыловидные кожные складки на шее, врожденные пороки сердца, гипоплазия ногтей, снижение остроты зрения и слуха, поперечная ладонная складка, незначительное снижение умственного развития.
- ◆ **Тип наследования:** моносомия X-хромосомы.
- ◆ **Популяционная частота –** 2 : 10000

# СИНДРОМ ПАТАУ (ТРИСОМИЯ 13)

- ◆ Описан в 1961 г.
- ◆ **Клинические признаки:** микроцефалия, расщепление губы и неба, полидактилия, узкая глазная щель, эпикант, пороки внутренних органов, гипоплазия наружных половых органов; 95% умирают до 1 года.
- ◆ **Тип наследования:** трисомия 13
- ◆ **Популяционная частота:** 1 : 7500



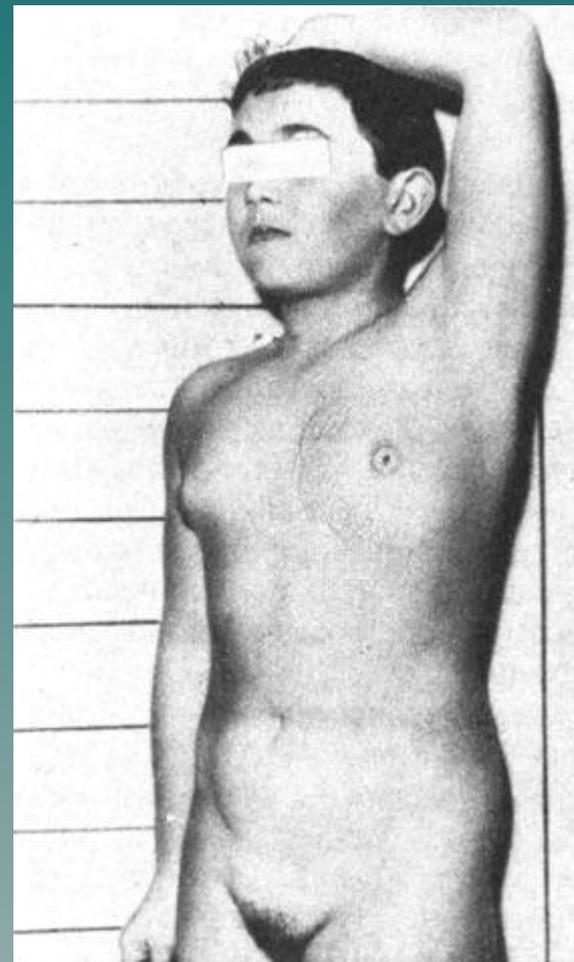
# СИНДРОМ КОШАЧЬЕГО КРИКА (МОНОСОМИЯ 5p)



- ◆ Описан в 1963 г.
- ◆ **Клинические признаки:** необычный плач, напоминающий кошачье мяуканье, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, умственная отсталость, лунопообразное лицо, эпикант, гипертелоризм, аномалии внутренних органов. Умирают чаще до 10 летнего возраста.
- ◆ **Тип наследования:** моносомия 5 p
- ◆ **Популяционная частота** – 1 : 45 000

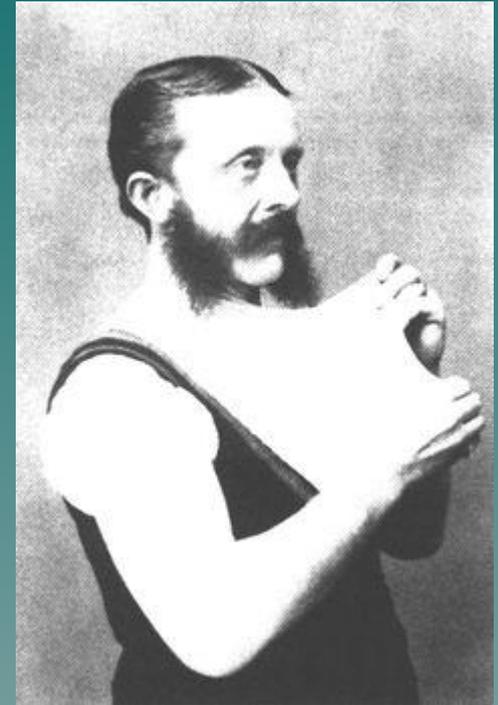
# СИНДРОМ СВАЕРА (ДИСГЕНЕЗИЯ ГОНАД, ХУ ТИП )

- ◆ **Клинические признаки:** наружные половые органы сформированы по женскому типу, матка и маточные трубы недоразвиты, аменорея, бесплодие. Уровень эстрогенов и тестостерона снижен, а гонадотропинов повышен.
- ◆ **Тип наследования:** X-рецессивный
- ◆ **Популяционная частота** неизвестна



# СИНДРОМ ЭЛЕРСА-ДАНЛО

- ◆ Описан в 1657 г.
- ◆ **Клинические признаки:** гиперрастяжимость соединительной ткани (нарушение синтеза коллагена); кожа тонкая как бумага; перегибание пальцевых суставов на 90°, а локтевого и коленного суставов на 10°; пороки внутренних органов. Существует 8 типов.
- ◆ **Тип наследования:** X-рецессив., АД, АР
- ◆ **Популяционная частота** – 1 : 100 000



# ПРОГЕРИЯ



- Описана в 1886 г.
- **Клинические признаки:** редкое генетическое заболевание, ускоряющее процесс старения в 8-10 раз. Дети умирают в 13-15 лет после нескольких инфарктов и инсультов дряхлыми стариками. Болезнь вызывает мутантный ген LMNA, отвечающий за синтез белков Lamin A, B, C, необходимых для соединительной ткани. Наступает тотальная алопеция, на коже черепа выражена венозная сеть. **Тип наследования и популяционная частота неизвестны**

- В будущем человечеству придется столкнуться с увеличением частоты спонтанных мутаций. Оно приведет к соответствующему увеличению численных и структурных хромосомных aberrаций и наследственных заболеваний, связанных с доминантными и с X-сцепленными генами. Вероятно, что в будущем возрастет число неопластических заболеваний, поскольку соматические мутации, вызываемые агентами внешней среды, часто служат причиной новообразований.
- Широко распространено мнение о том, что благодаря современной медицине действие естественного отбора ослабло. Однако это утверждение справедливо лишь отчасти. Никаким лечением до сих пор не удавалось предотвратить последствия хромосомных aberrаций (синдромы Дауна, Клайнфельтера и др.). Для этих состояний действие естественного отбора не изменилось.

# ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ



- **Акроцефалия** - высокий «башенный» череп.
- **Алопеция** – стойкое или временное выпадение волос.
- **Аменорея** – отсутствие менструального цикла.
- **Аплазия** – полное отсутствие органа или части его.
- **Атрезия** – отсутствие канала или естеств. отверстий.
- **Арахнодактилия** – необычно длинные и тонкие пальцы.
- **Брахидактилия** – укорочение пальцев.
- **Витилиго** – очаговая депигментация кожи.
- **Гипертелоризм** – широко расставленные глаза.
- **Гипертрихоз** – избыточный рост волос.
- **Гипоплазия** – недоразвитие органа.
- **Гипогонадизм** – недоразвитие половых желез.
- **Крипторхизм** – отсутствие одного или обоих яичек.
- **Макроцефалия** – чрезмерно большая голова.
- **Микрогения** – малые размеры нижней челюсти.
- **Микроцефалия** – малые размеры головного мозга.
- **Полидактилия** – увеличение количества пальцев.
- **Прогения** – чрезмерное развитие нижней челюсти.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

