

Тема лекции: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 1. Определение и классификация.
- 2. Врожденные пороки развития (ВПР).
- 3. Этиология наследственных заболеваний и врожденных пороков развития.
- 4. Диагностика наследственных заболеваний.
- 5. Принципы лечения и профилактики наследственных заболеваний.

Соотношение врождённой и наследственной патологии



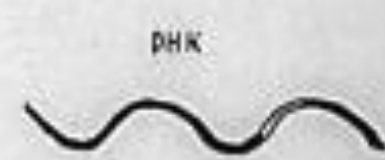
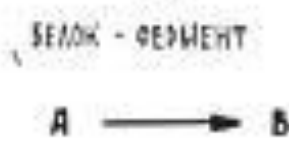
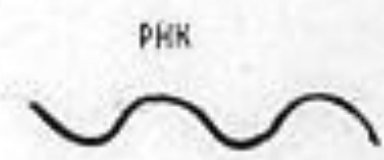


**Сергей Николаевич
ДАВИДЕНКОВ
1880 - 1961**

- **Наследственными болезнями называют болезни, вызванные мутациями генетического материала половых клеток.**

Центральный постулат (догма) биологии





Наибольшая чувствительность зародыша человека к тератогенным факторам проявляется:

- Первый раз в конце 1-й – начале 2-й недели беременности.**
- Второй раз – между 3-й и 6-й неделями.**

Эти два срока называют критическими периодами развития.

- **Врожденные болезни могут быть обусловлены наследственными и ненаследственными факторами.**
- **К ненаследственным относятся все врожденные пороки развития, возникающие за счет тератогенного действия внешних факторов (врожденные инфекции, влияние алкоголя, наркотиков, никотина и других мутагенов на эмбрион).**

Классификация наследственных заболеваний человека

1. Генные болезни.
2. Хромосомные болезни.
3. Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные).
4. Генетические болезни соматических клеток.
5. Болезни генетической несовместимости матери и плода.

По классификации ВОЗ моногенные наследственные заболевания делятся на 13 групп и связаны с нарушением:

- 1. Аминокислотного обмена – (напр. Фенилкетонурия)**
- 2. Углеводного обмена – (галактоземия)**
- 3. Липидного обмена – (гиперлипидемии)**
- 4. Стероидного обмена - (адрено-генитальный синдром)**
- 5. Пуринового и пиримидинового обмена – (синдром Леша-Найана, 1:300.000)**
- 6. Обмена веществ в соединительной ткани, костях и мышцах**
- 7. Структуры гема и порфирина**

8. Обмена веществ в эритроцитах с нарушением их структуры и функции (гемоглобинопатии, напр. Серповидно-клеточная анемия)
9. Аномалии обмена металлов (болезнь Вильсона – Коновалова)
10. Дефект транспорта веществ
11. Аномалии структуры и функции ферментов и белков плазмы
12. Нарушение обмена билирубина
13. Синдромы нарушения всасывания (непереносимость лактозы)

Особенности клинических проявлений наследственной патологии.

- 1. Семейный характер заболевания.**
- 2. Хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее течение.**
- 3. Специфические симптомы наследственных болезней.**
- 4. Патологические изменения органов и систем.**
- 5. Врождённый характер заболевания.**
- 6. «Резистентность» к наиболее распространённым методам терапии.**

Врожденные пороки развития (ВПР)

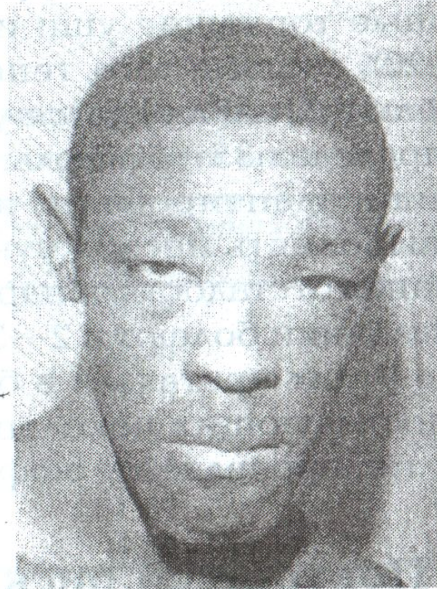
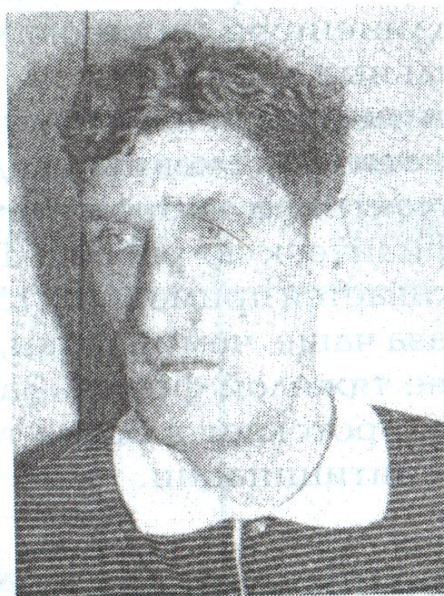
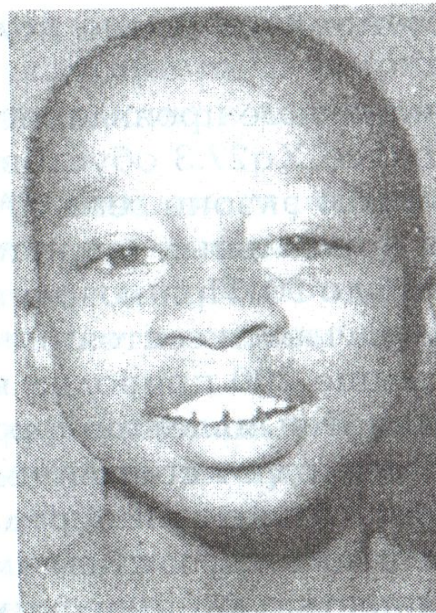
- Под термином «врожденный порок развития» понимают морфологический дефект органа, части органа или большой области тела, ведущий к нарушению функции органа(ов).
- Врожденные пороки развития подразделяют на *изолированные* (в одном органе), *системные* (в пределах одной системы органов) и *множественные* (в органах двух и более систем).

- Ежегодно в России появляются на свет более 70.000 детей с ВПР.
- Частота заболевания **ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧЕМ (ДЦП)** составляет 17 на 10.000 новорожденных.

Этиология врожденных пороков развития

- 1. Наследственно обусловленные.**
- 2. Экзогенно обусловленные.**
- 3. Мультифакториальные.**

- **Причина каждого 13 выкидыша – моносомия по X – хромосоме.**
- **У 60% спонтанноабортированных плодов обнаружены серьёзные аномалии развития.**
- **В среднем частота ВПР у новорожденных составляет 12%.**



**Больные с синдромом хрупкой Х-хромосомы
(в детском и взрослом возрасте)**

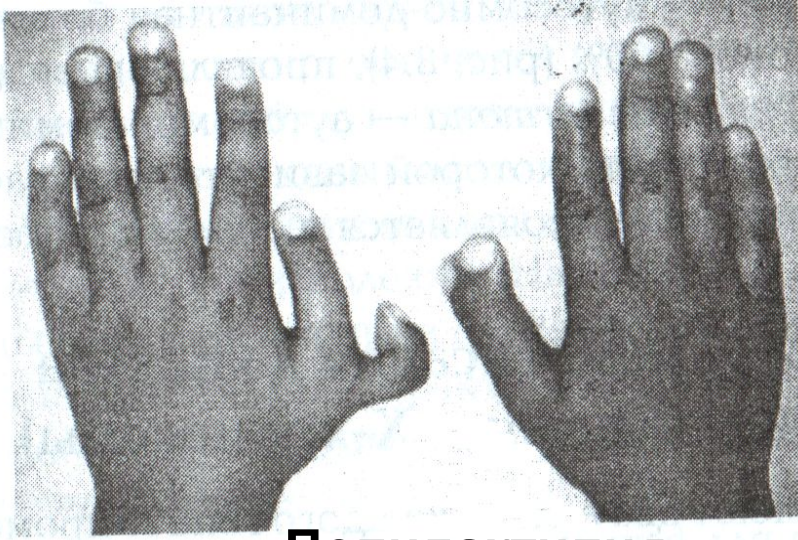
**Ві
с**



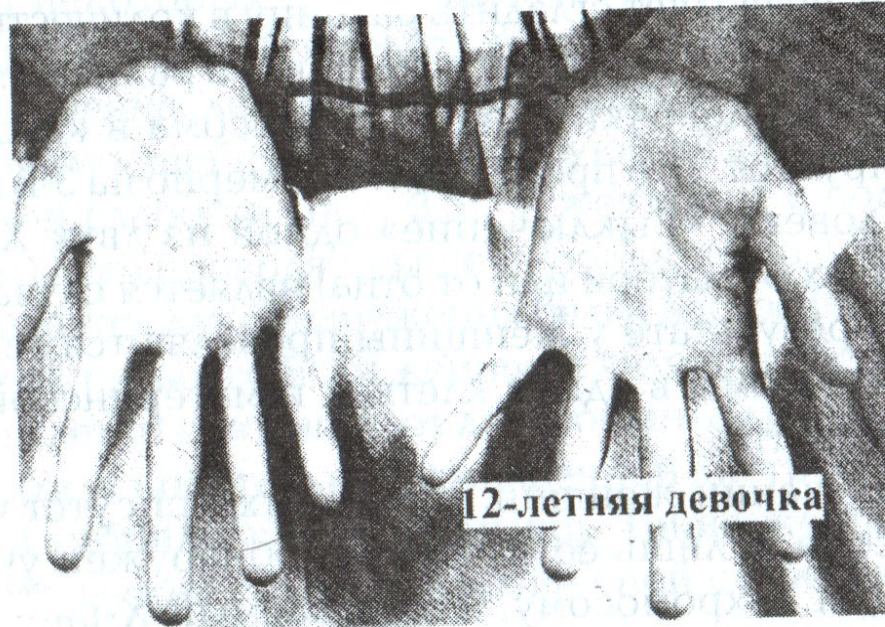
**и
і**

Ломкий
участок

**Вид X – хромосомы
при
синдроме фрагильной
X - хромосомы**

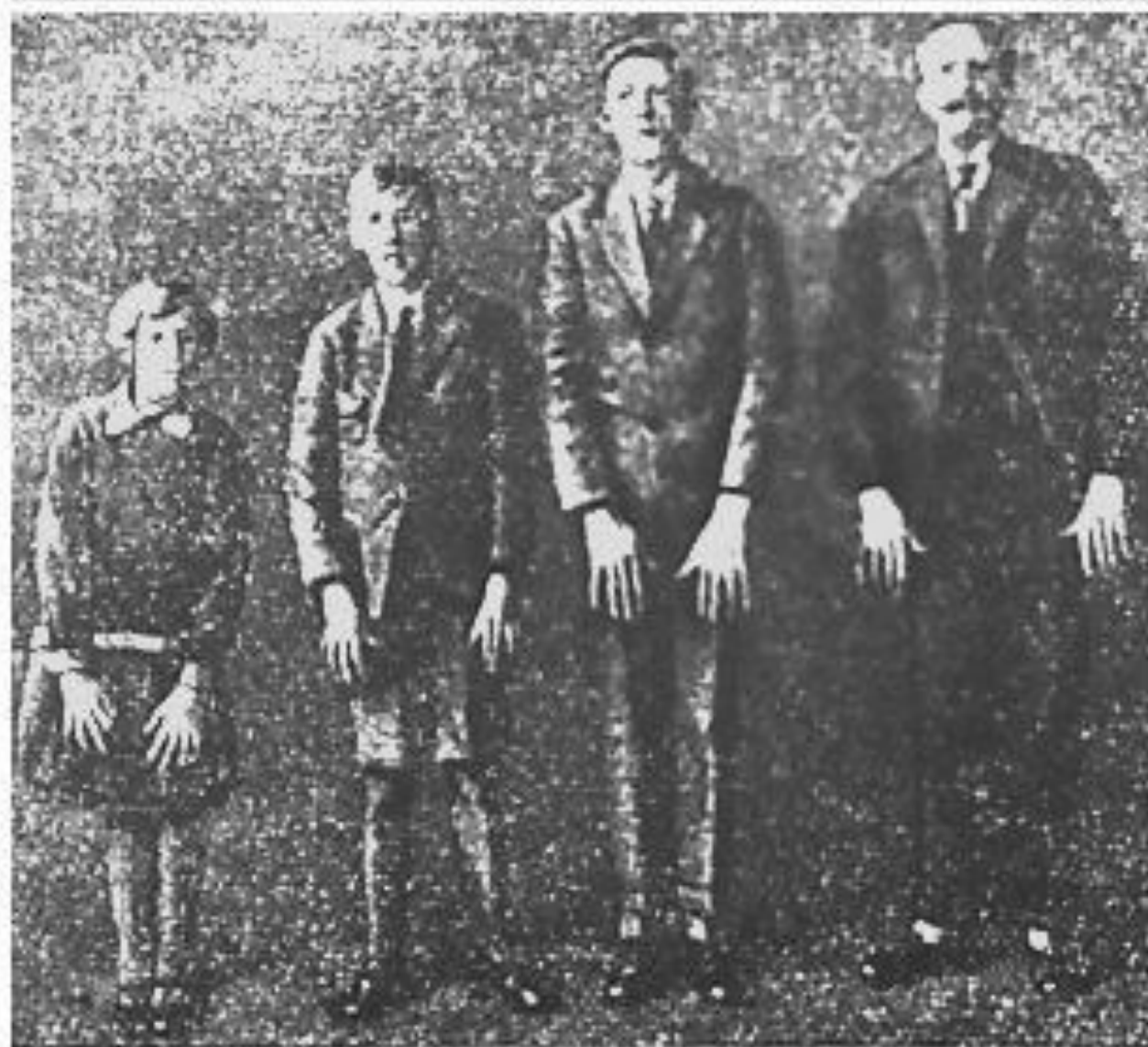


Полидактилия



12-летняя девочка

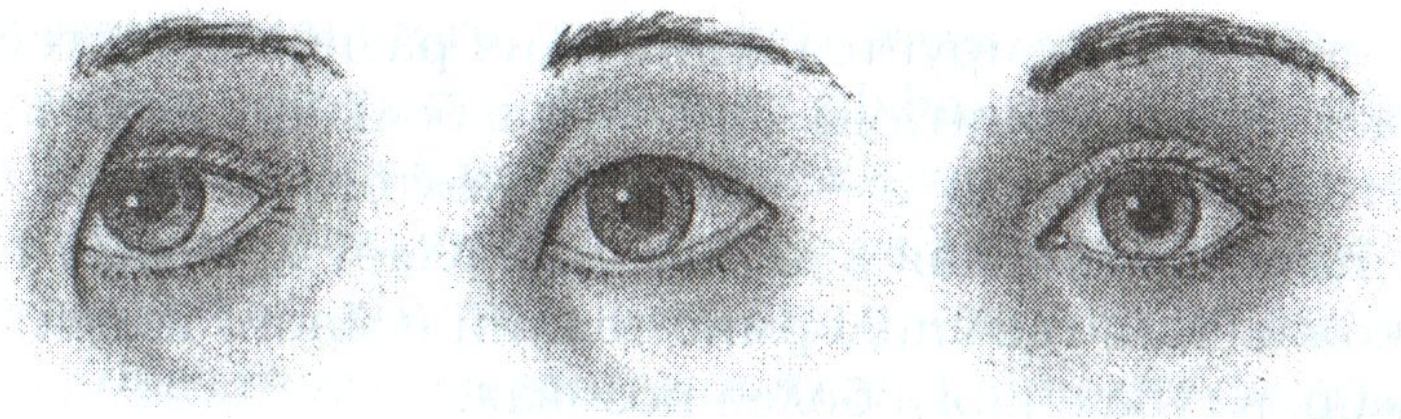
Синдром Марфана



**Члены одной семьи,
страдающие синдромом Марфана**



Двойниковые уродства у человека



а

б

в

**Нормальные глаза европеоида (в), монголоида (б)
и эпикант у человека (а)**

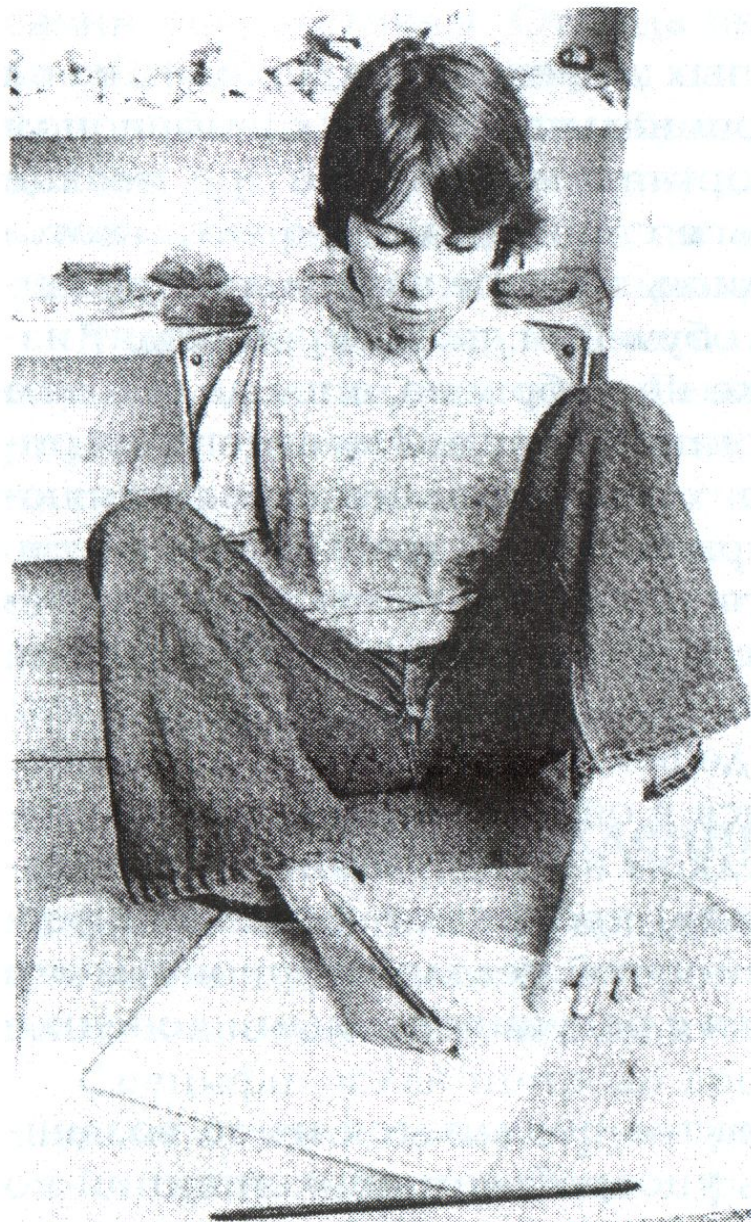


Ребёнок страдающий галактоземией

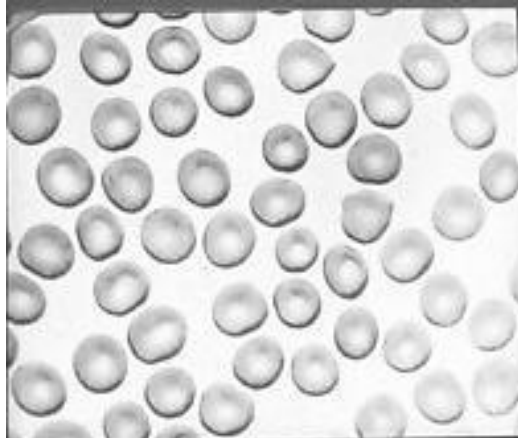


**Уродство, как следствие
влияния экзогенного фактора
на беременную мать
(употребление талидомида)**





«Талидомидный» ребенок

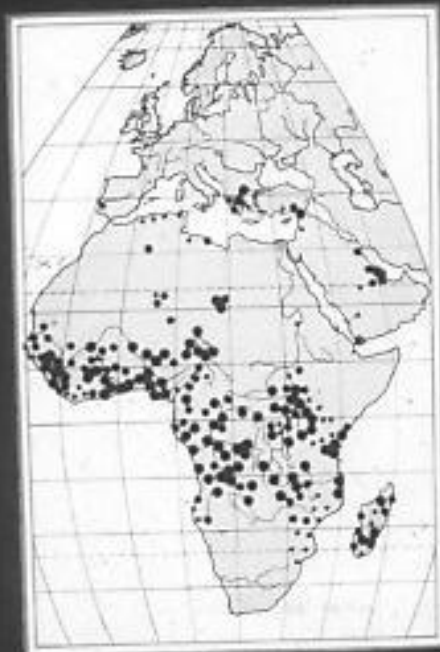


Серповидные эритроциты

Нормальные эритроциты

К серьезным заболеваниям, передаваемым по наследству, часто ведут молекулярные изменения хромосом (мутации). Изменение гена, контролирующего синтез гемоглобина в эритроцитах, превращает нормальные эритроциты в серповидные. При этом нарушается перенос кислорода кровью и возникает заболевание под названием серповидная анемия.

26



Ген серповидной анемии часто встречается у людей, живущих в малярийных районах земного шара. Люди, гетерозиготные по этому гену, легче переносят малярию или не болеют ею совсем.

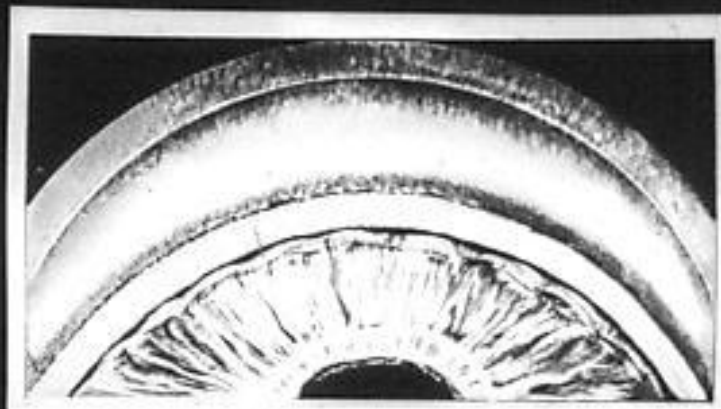
● — малярийные районы

27



16.

РЕБЕНОК, СТРАДАЮЩИЙ БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА



ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАЗ ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА —
картина углубления радужки

**как следствие нарушения
липидного обмена**



**Ожирение, как следствие
нарушения липидного
обмена**



шизофренией

Больной шизофренией



кетонурией (ФКУ)

**Ребенок с
фенилкетонурией
(ФКУ)**

Фенилкетонурия – ФКУ
заболевание с аутосомно-
рецессивным наследованием

Локус ФКУ расположен в длинном
плече 12-й хромосомы.

Частота заболевания (в среднем)
1 : 10.000 новорожденных

В Турции - 1 : 2600

В Белоруссии - 1 : 6000

В Японии - 1 : 119000

Носительство гена ФКУ = 1 : 50 !!!



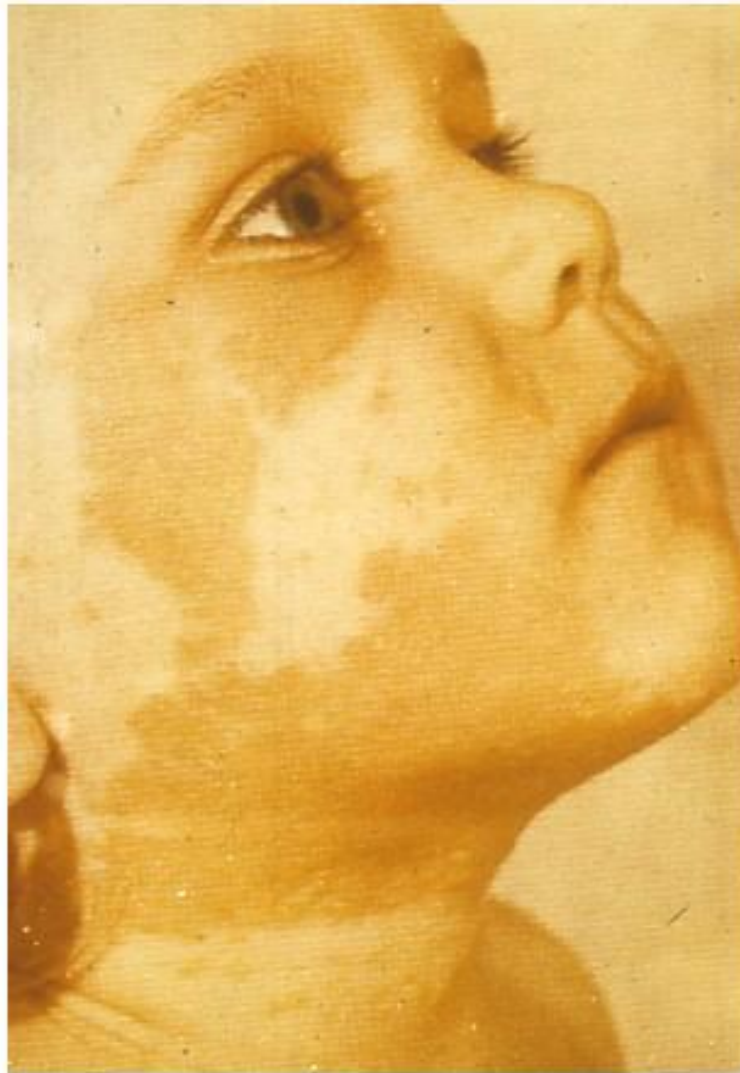
**Болезнь Вильсона -
Коновалова**



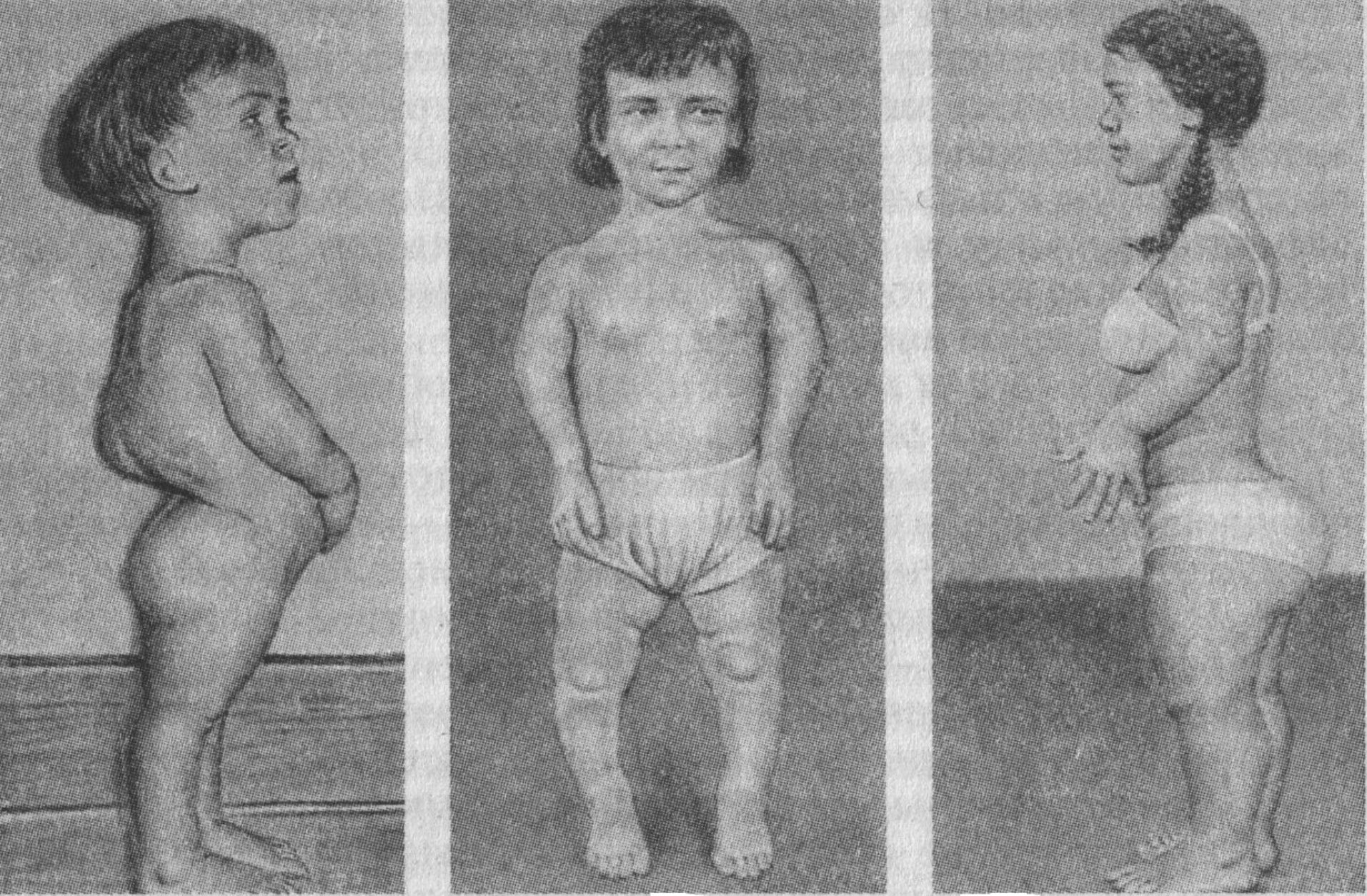
**Жировые бляшки на коже
при Гиперлипидемии**



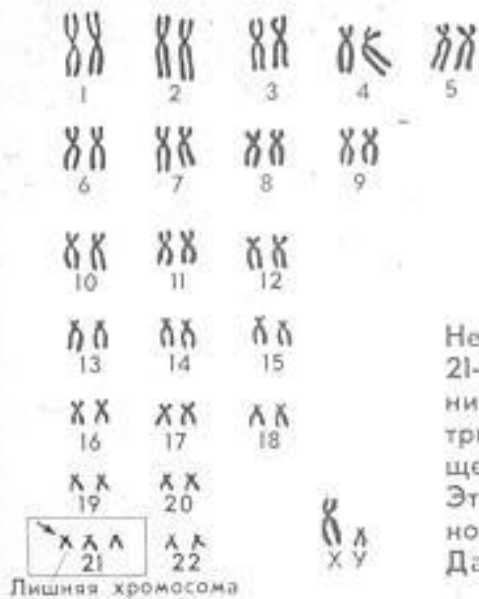
Липидные бляшки на коже при гиперлипидемии



Депигментированные пятна на коже при нарушении пигментного обмена



Больные с ахондроплазией



Нерасхождение хромосом 21-й пары ведёт к рождению детей, имеющих по три таких хромосомы. Общее число хромосом — 47. Это тяжёлое заболевание носит название синдрома Дауна.

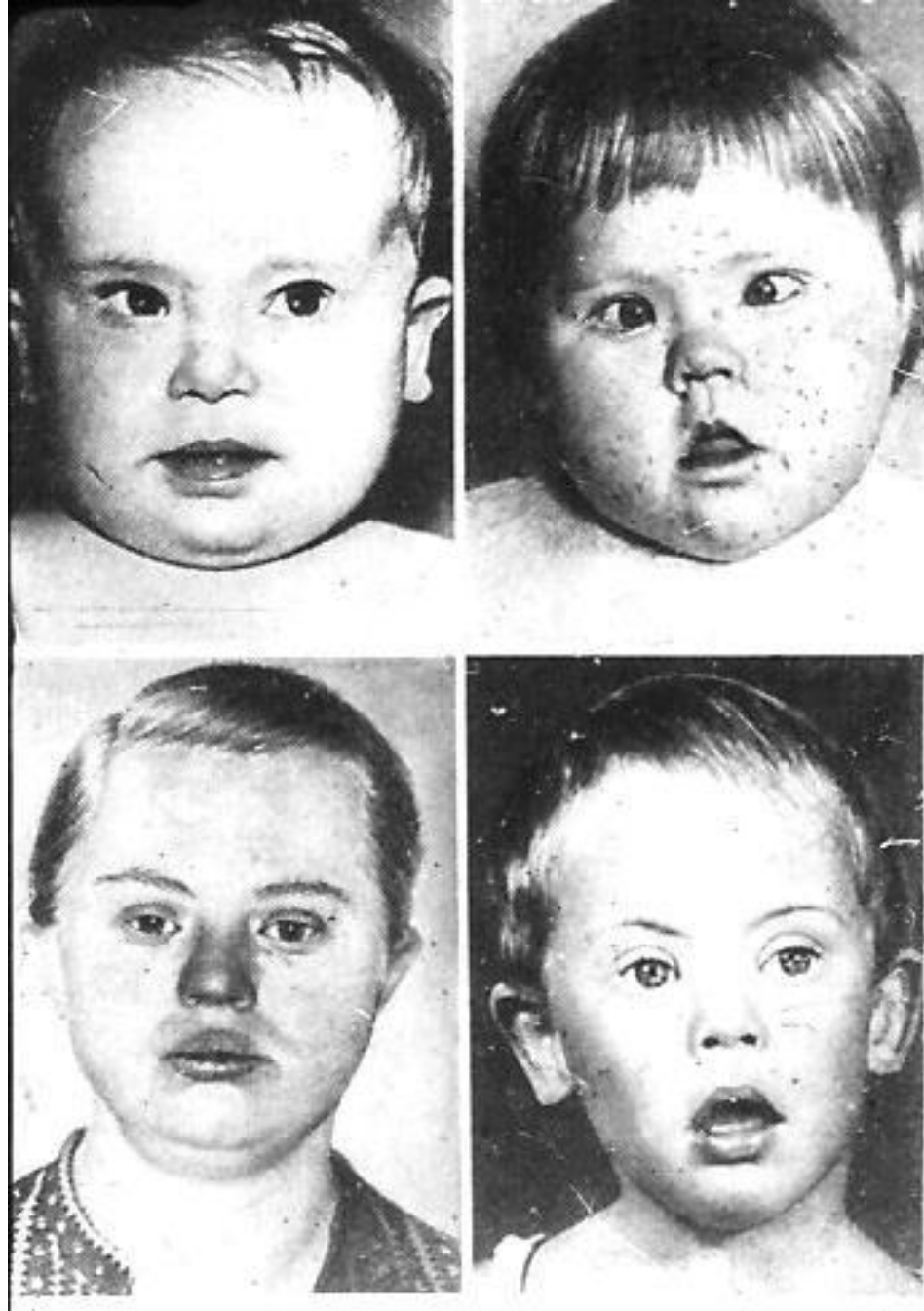
21

Кариотип (47,XY,21+) и фенотипические признаки больного с синдромом Дауна



У больных синдромом Дауна узкие глазные щели («монголоидный» разрез глаз), пятна на радужной оболочке, толстый язык, характерная складка пересекает всю ладонь. Они умственно отсталы.

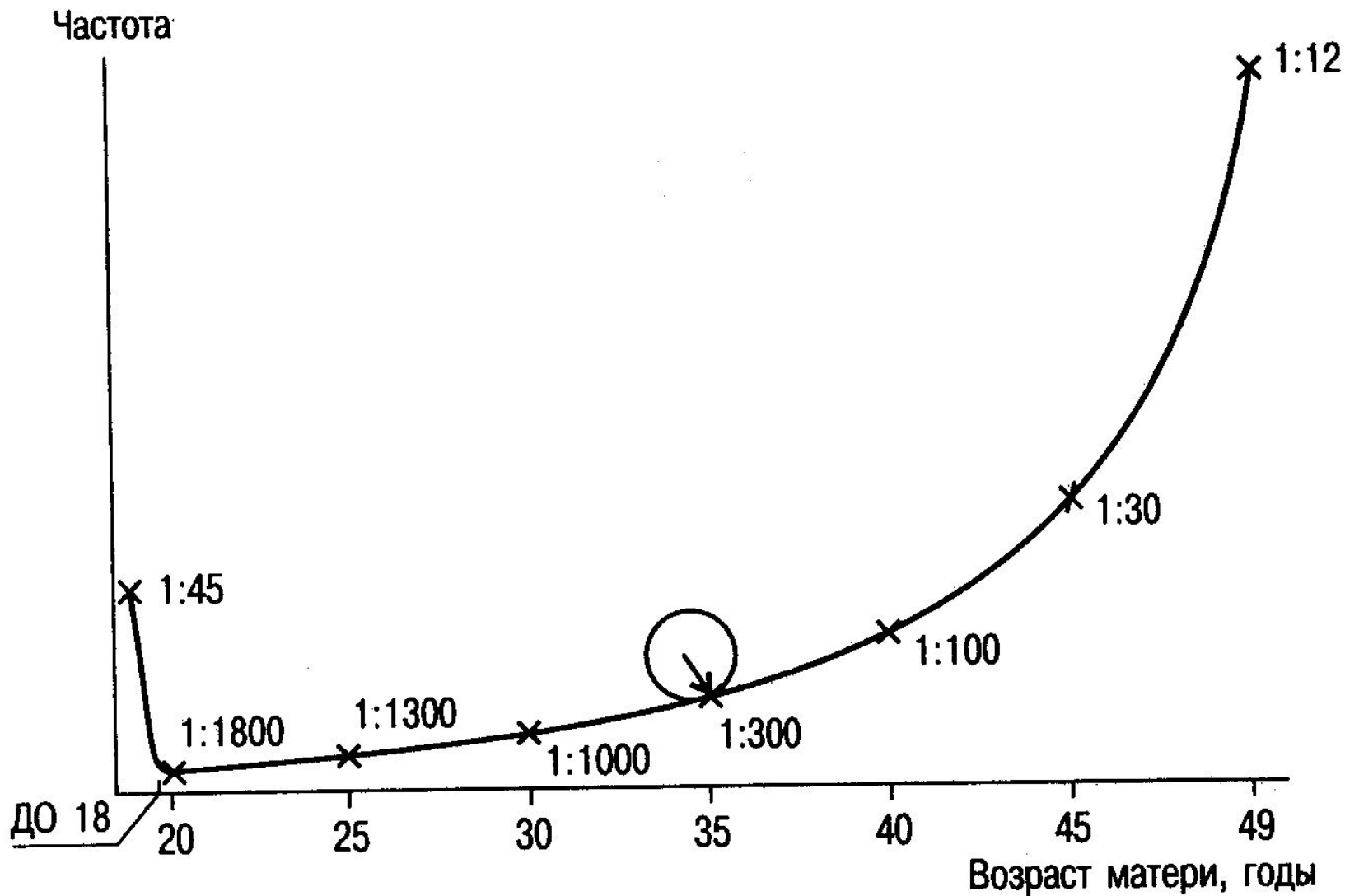




Дети с синдромом Дауна



1. Группа страдающих болезнью Дауна детей различного возраста и из разных семей. Отмечается значительное внешнее сходство.



Зависимость частоты рождения детей с синдромом Дауна от возраста матери.

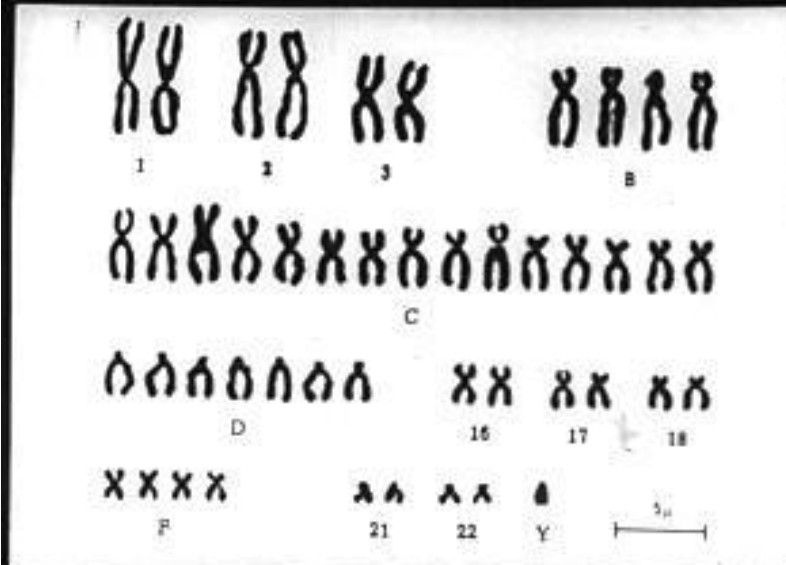
Зависимость частоты рождения детей с хромосомными болезнями от возраста матери

Возраст матери, годы	Частота рождения детей	
	с болезнью Дауна	С любой хромосомной болезнью
20	1 : 1667	1 : 526
25	1 : 1250	1 : 476
30	1 : 952	1 : 385
35	1 : 378	1 : 192
40	1 : 106	1 : 66
45	1 : 30	1 : 21
49	1 : 12	1 : 8



ВРОЖДЕННЫЕ УРОДСТВА ПРИ ТРИСОМИИ Д

16



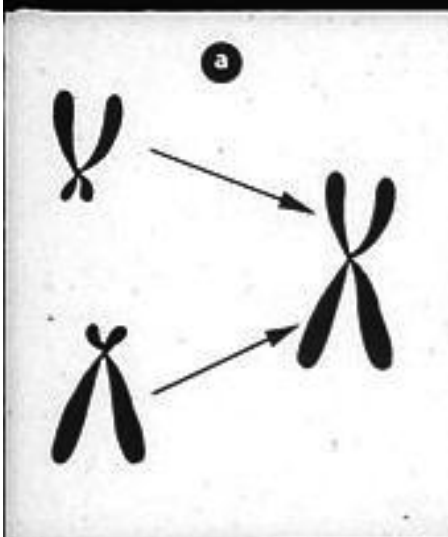
ХРОМОСОМНЫЙ КОМПЛЕКС ПРИ СИНДРОМЕ ТРИСОМИИ Д



**Ребёнок с синдромом
Патау**



Лишняя
хромосома
в 13-й—18-й
парах ведёт
к уродствам.
Младенцы
погибают
в первые
недели или
месяцы
жизни.



Болезненные нарушения возникают не только из-за неправильного расхождения хромосом по гаметам, но и в результате видимых под микроскопом изменений в них, таких, как соединения хромосом (а) и утрата части хромосом (делеция) (б).



Профиль, руки и ноги у 4 детей с синдромом трисомии-18 (Ricci et al., 1966).

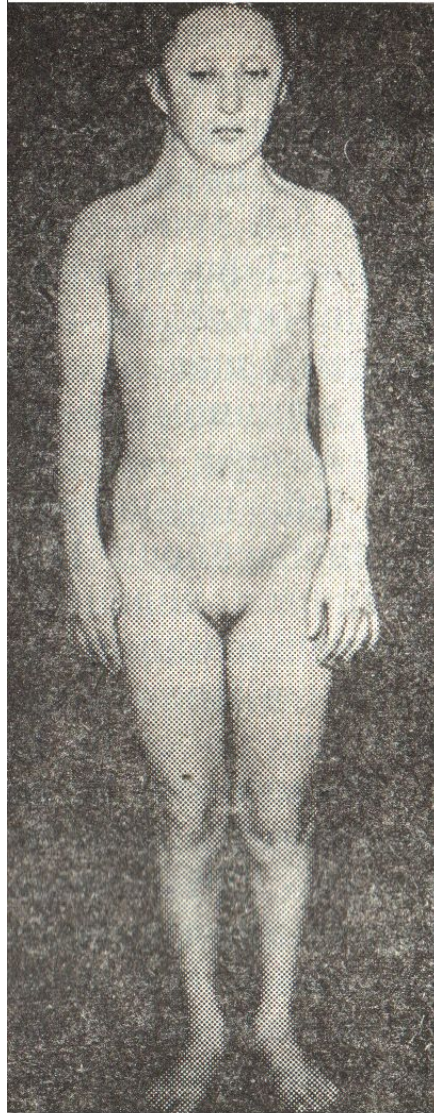
ЯЙЦЕКЛЕТКИ / СПЕРМАТОЗОИДЫ		НОРМАЛЬНЫЙ МЕЙОЗ		НЕРАСХОЖДЕНИЕ ХРОМОСОМ	
		X	X	XX	0
НОРМАЛЬНЫЙ МЕЙОЗ	X	XX	XX	XXX	XO
	Y	X ^Y	X ^Y	XX ^Y	Y ^O
НЕРАСХОЖДЕНИЕ ХРОМОСОМ	XY	XX ^Y	XX ^Y	XXX ^Y	X ^Y O
	0	XO	XO	XXO	OO



Случай девочки с синдромом Тернера — XO. (По Лелонгу и др.)

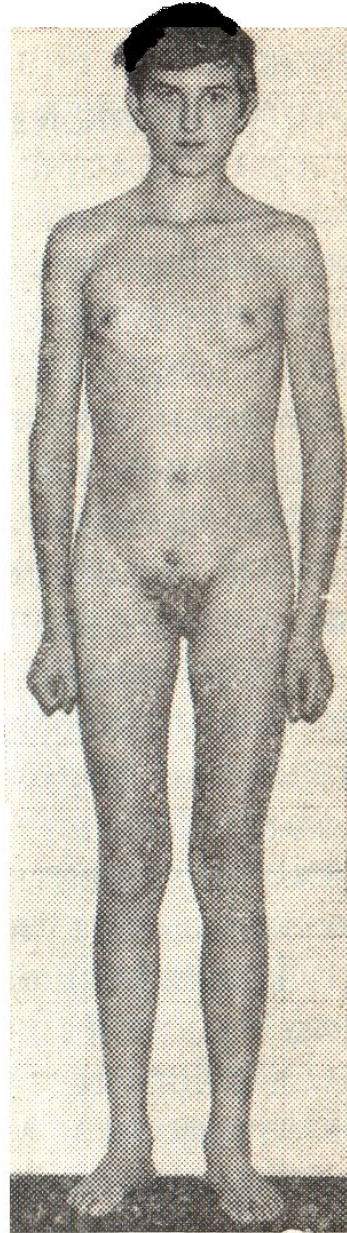
Синдром Шерешевского – Тернера

Кариотип 45,ХО



- Частота рождения девочек с синдромом Шерешевского – Тернера составляет **1 : 7500** новорожденных

Синдром Кляйнфельтера – 47,ХХУ



- Синдром Кляйнфельтера (47,XXY) встречается с частотой 1 : 750 среди новорождённых мальчиков.
- Синдром дисомии по Y – хромосоме (47,XYX) встречается с частотой 1 : 1000 среди новорождённых мальчиков.

Методы диагностики наследственных заболеваний.

- **Клинико-генеалогический.**
- **Цитогенетический.**
- **Биохимические методы.**
- **Молекулярно-генетические.**
- **Онтогенетические:**
 - **пренатальная диагностика**
 - **близнецовый метод**
 - **дерматоглифика**



женщина



женщина с изучаемым признаком



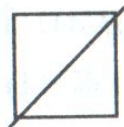
мужчина



мужчина с изучаемым признаком



умершая женщина



умерший мужчина



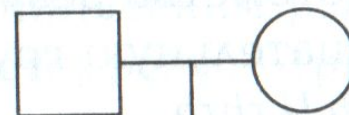
человек, пол которого неизвестен



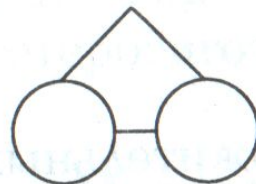
пробанд



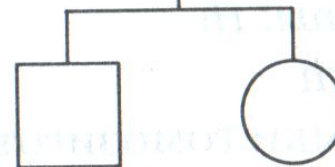
дизиготные близнецы



супруги



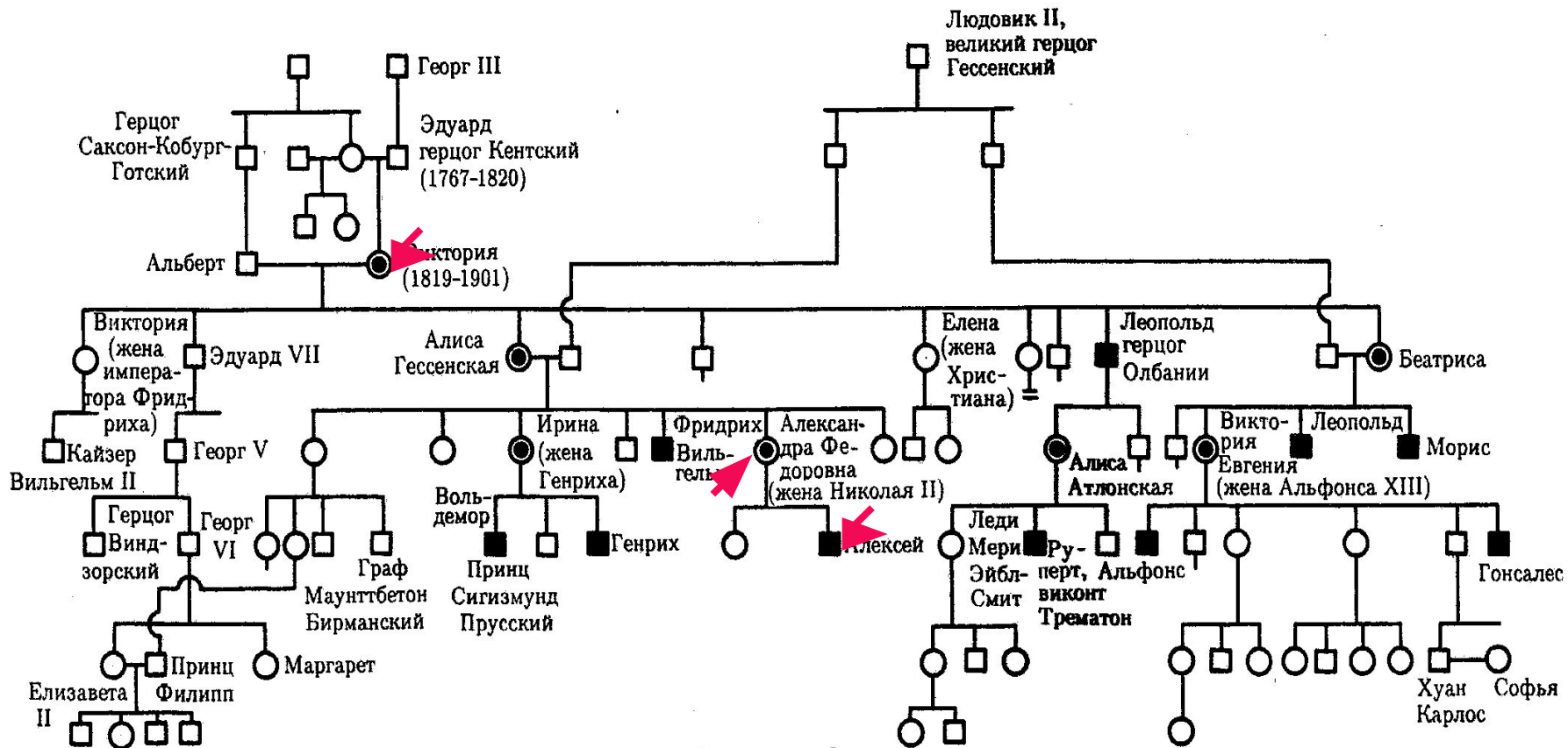
МОНОЗИГОТНЫЕ
близнецы



сибсы



Символика родословных



Родословная при X-сцепленном рецессивном типе наследования (гемофилия типа А)

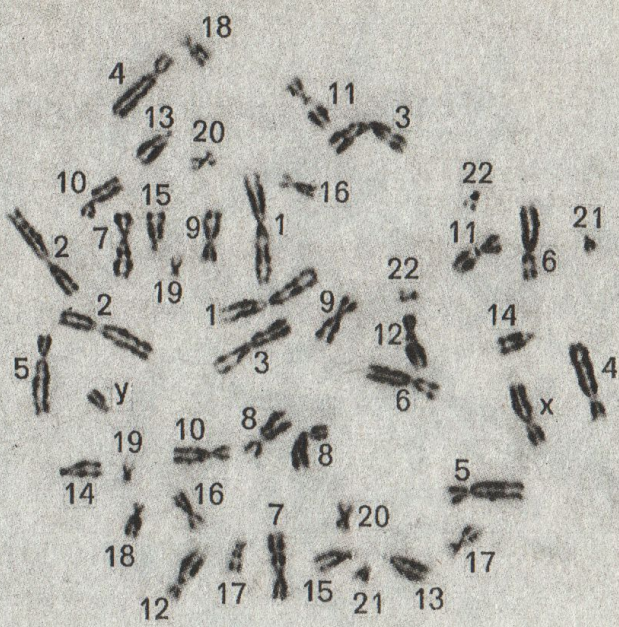


Рис. 1. Метафазная пластинка мужчины после дифференциальной окраски.

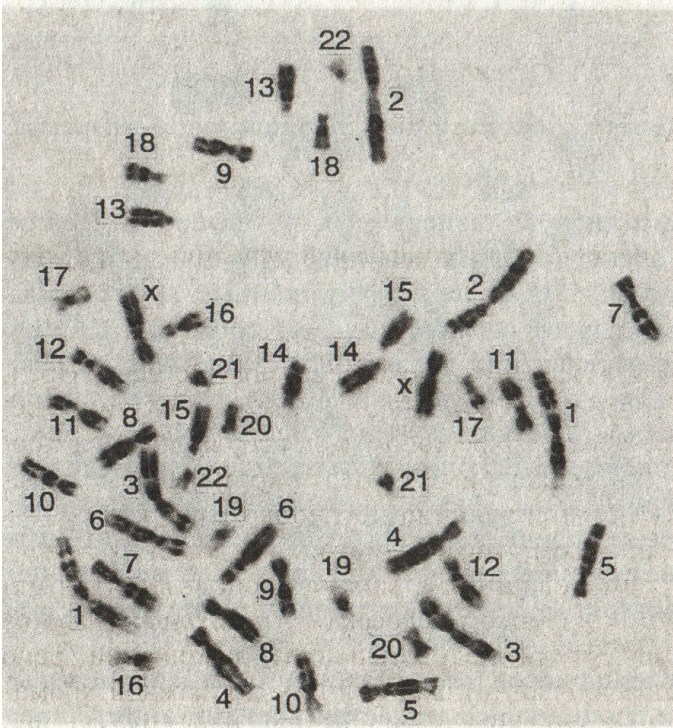
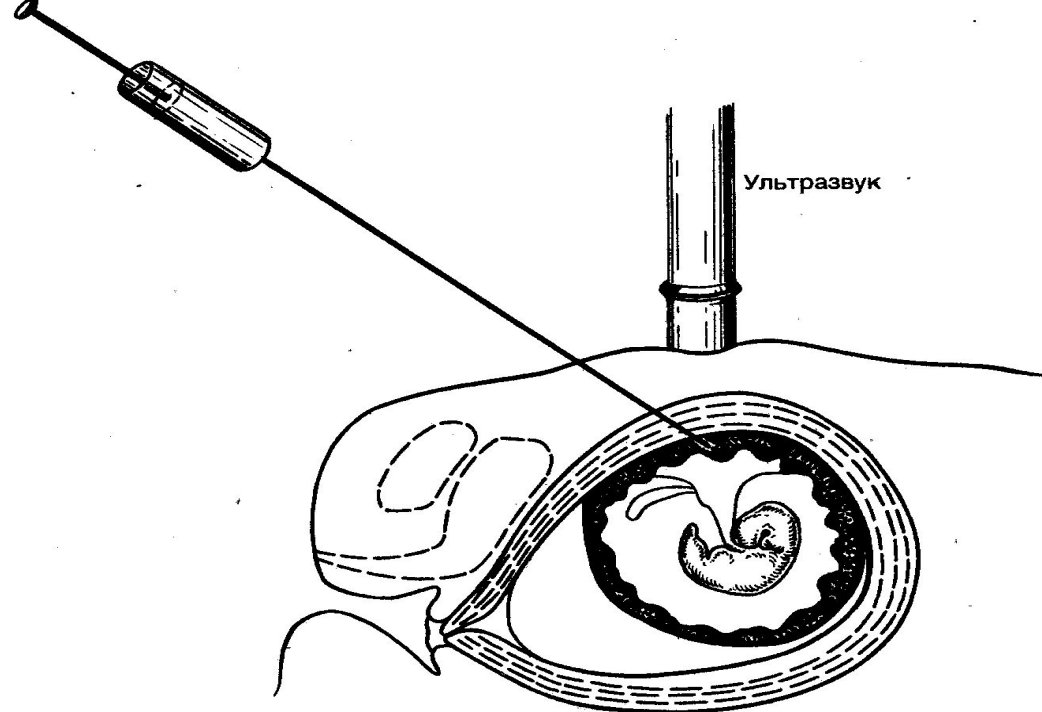


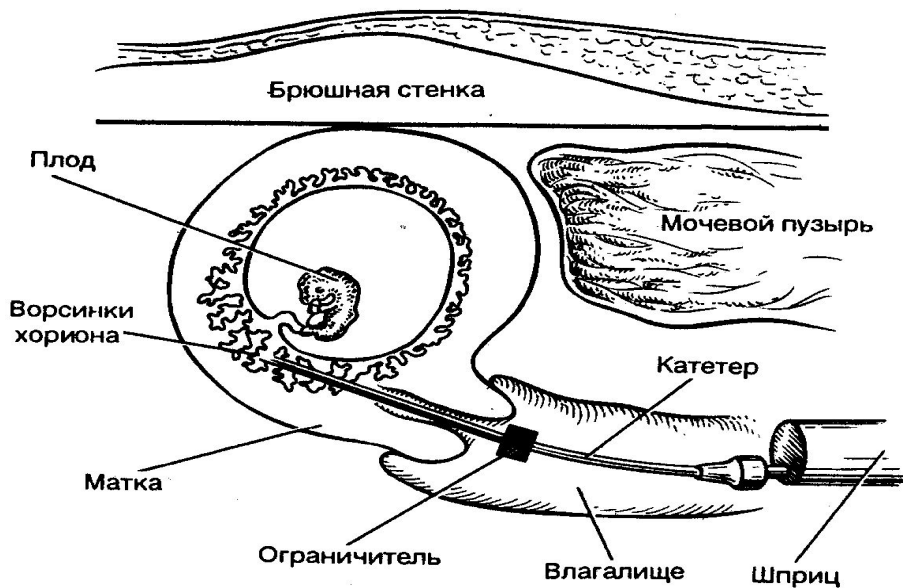
Рис. 2. Метафазная пластинка женщины после дифференциальной окраски.

Пренатальная диагностика наследственных заболеваний.

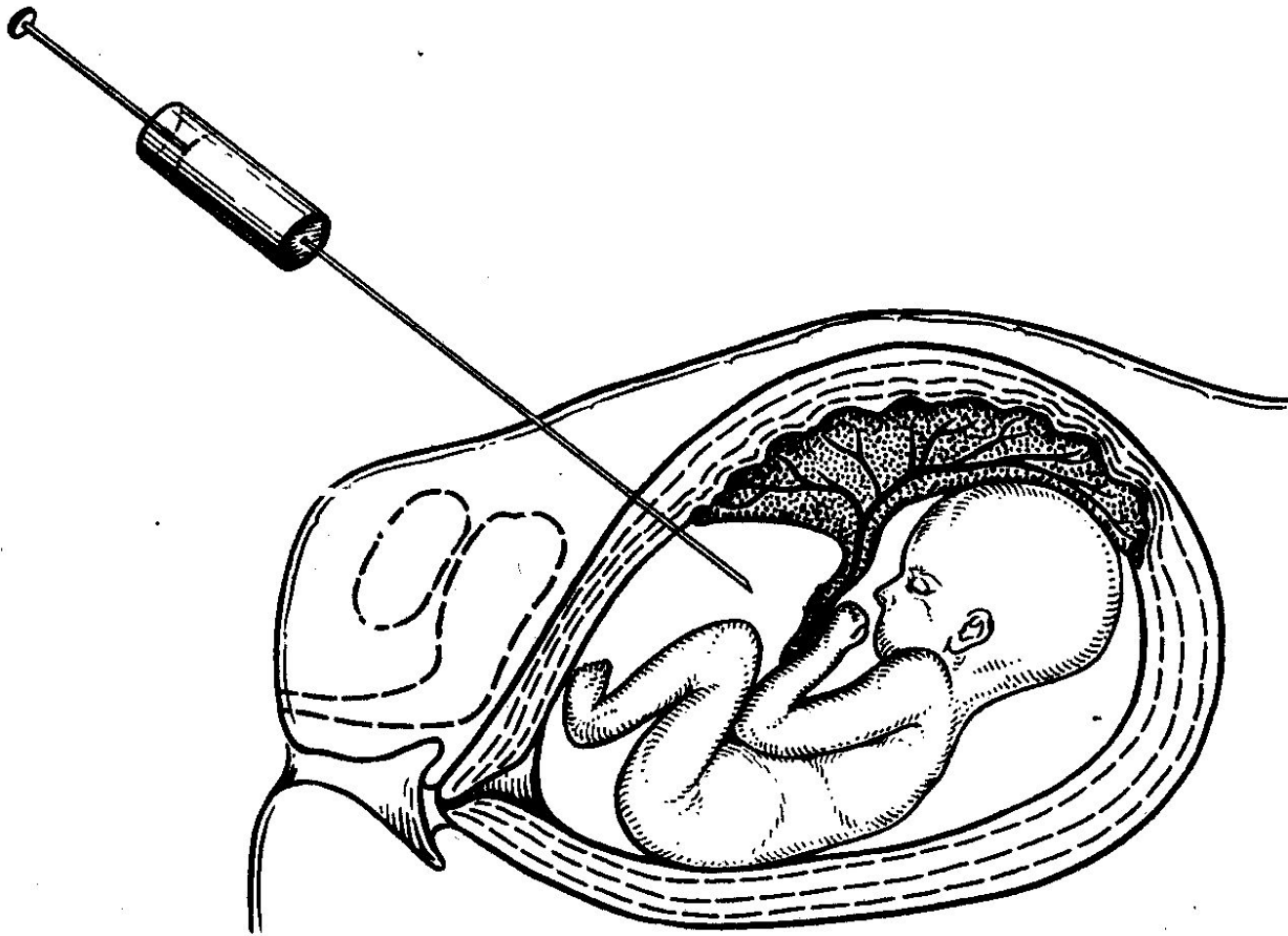
- **Неинвазивные методы: ультразвуковое исследование.**
- **Инвазивные методы:**
 - **хорионбиопсия**
 - **плацентобиопсия**
 - **амниоцентез**
 - **кордоцентез (взятие крови из пуповины)**
 - **фетоскопия (введение зонда и осмотр плода)**



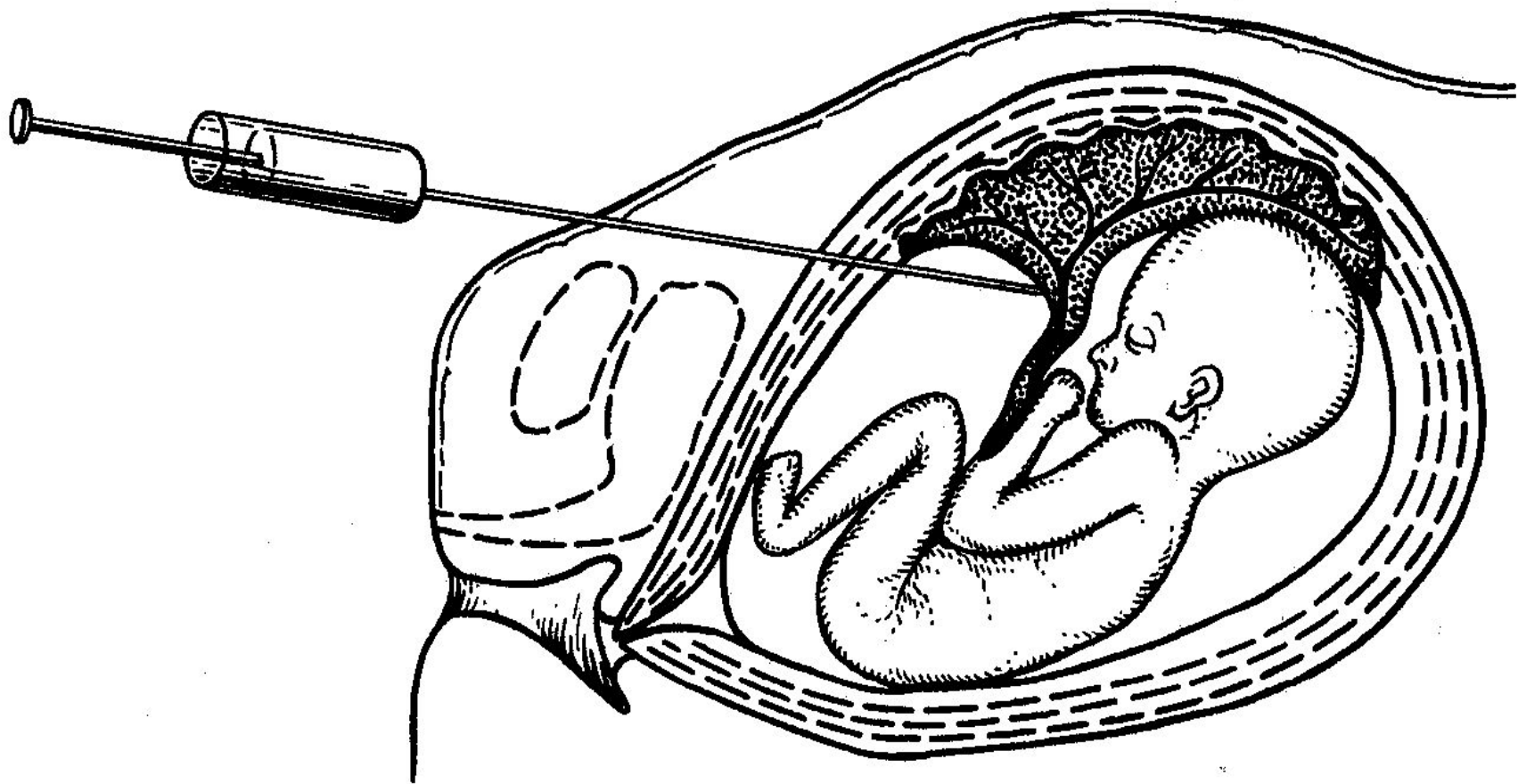
Трансабдоминальная хорион- или плацентобиопсия.



Трансцервикальная хорион- или плацентобиопсия.



Амниоцентез.



Кордоцентез.



Однояйцевые близнецы



25

Моника и Герда — идентичные близнецы, они развились из одного разделившегося оплодотворенного яйца. Наследственность у них одинакова.



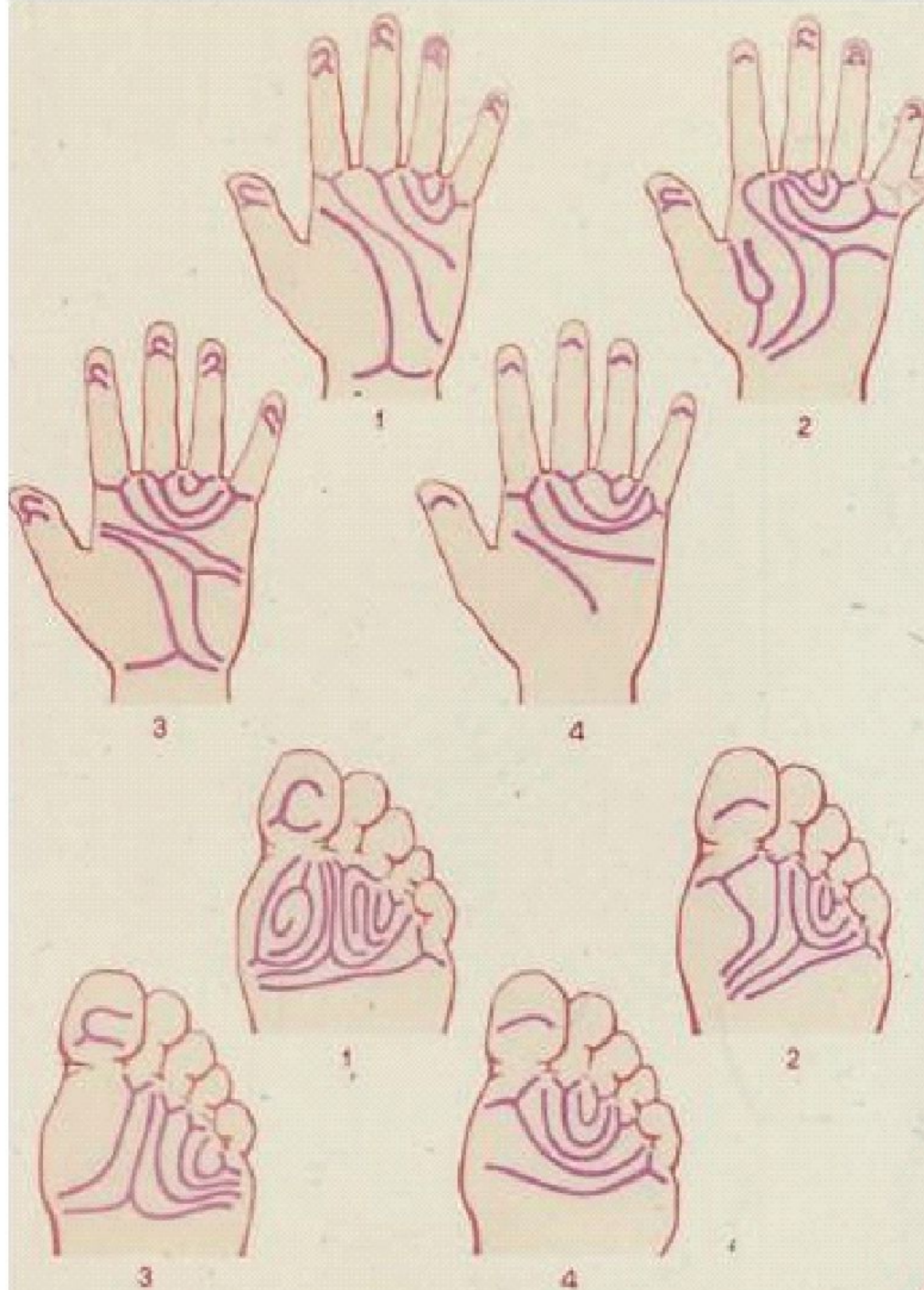
26

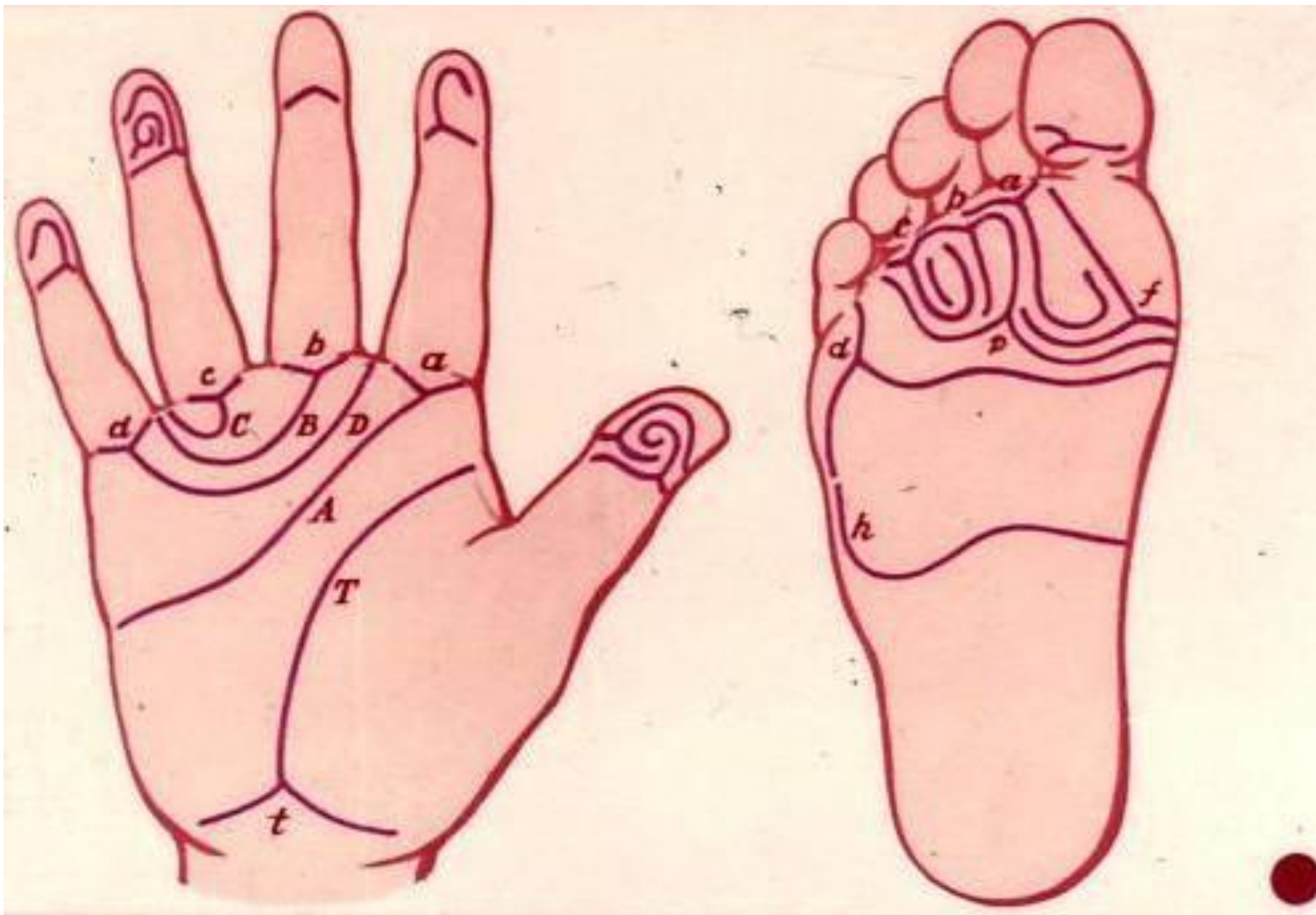
Случаи, когда идентичные близнецы воспитываются в разных условиях, позволяют изучить относительную роль наследственности и среды. Один из близнецов вырос в городе, другой в деревне. Уолтерс и сын племянника Томаса воспитывались



Случаи, когда идентичные близнецы воспитываются в разных условиях, позволяют изучить относительную роль наследственности и среды. Один из близнецов вырос в городе,







Метод дерматоглифики