

Семиотика наследственных болезней у детей

ЧИСТЫЙ АНТОН ГЕННАДЬЕВИЧ

К.М.Н., ДОЦЕНТ

Особенности клинических проявлений наследственной патологии

Термин **«синдром»** в клинической генетике употребляется не только для обозначения совокупности симптомов, объединенных единым патогенезом, но и для болезней, составляющих самостоятельные нозологические единицы.

Особенности клинических проявлений наследственной патологии

Термины «болезнь» и «синдром» для наследственной патологии равнозначны. Для обозначения некоторых нозологических форм употребляются оба термина (например, болезнь Дауна, синдром Дауна).

Особенности клинических проявлений наследственной патологии

1. Семейный характер наследования
2. Хроническое и рецидивирующее течение наследственных болезней
3. Специфические симптомы наследственных болезней
4. Множественные патологические изменения органов и систем
5. Врожденный характер заболевания
6. Резистентность к наиболее распространенным принципам терапии

Семейных характер заболевания

Если врач при обследовании больного получает сведения о сходных случаях заболевания в семье, то это прямо указывает на их возможную наследственную природу.

При семейных случаях заболевания необходим второй этап обследования больного, направленный на дифференциальную диагностику наследственной болезни.

Хроническое и рецидивирующее течение наследственных болезней

Наследственные болезни, начинающиеся в любом возрасте, имеют хроническое течение с прогрессирующей клинической картиной

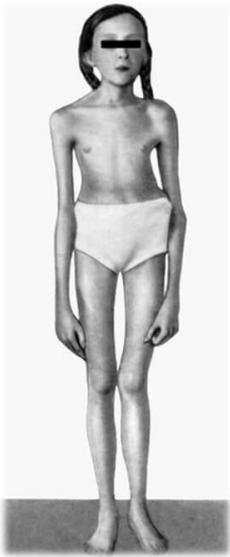
Хроническое и рецидивирующее течение наследственных болезней

1. Хронический процесс при наследственных болезнях развивается в результате постоянного действия мутантного гена.
2. Рецидивирующее течение наследственных болезней обусловлено и генетическими, и средовыми факторами.

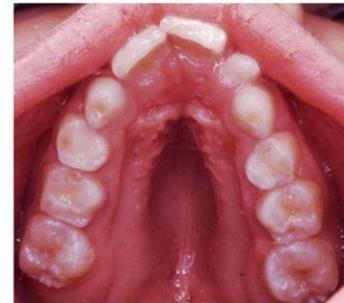
Специфические симптомы наследственных болезней

Редко встречающиеся специфические симптомы или их сочетания дают основание думать о наследственной природе заболевания.

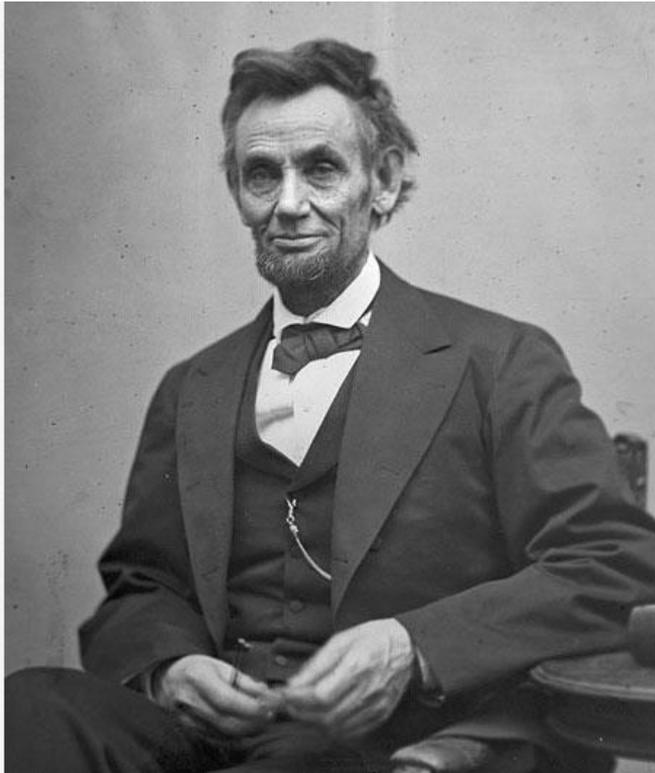
Специфические симптомы наследственных болезней



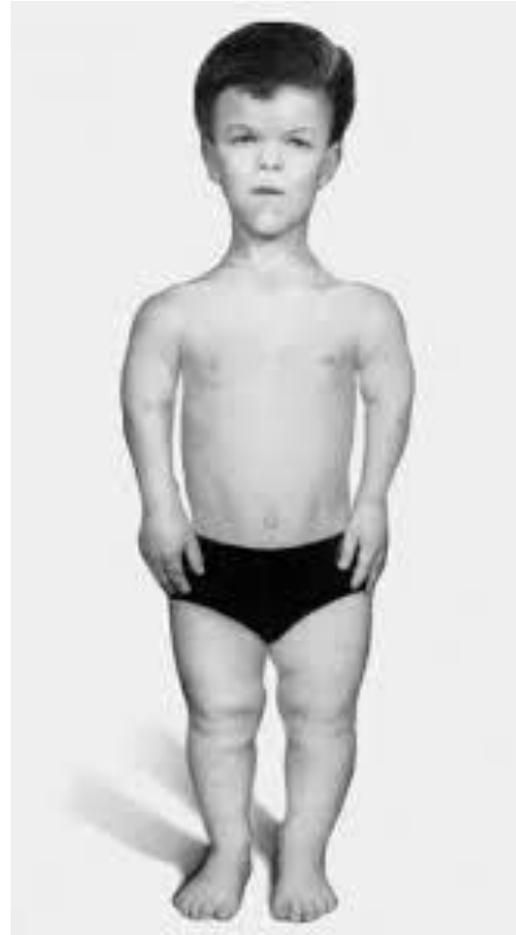
ВЫСОКОЕ ГОТИЧЕСКОЕ НЕБО



Синдром Марфана



Специфические симптомы наследственных болезней



Ахондроплазия



Множественные патологические изменения органов и систем

Большинство мутантных генов, вызывающих наследственные болезни, дают плейотропный эффект, в результате чего в процесс вовлекаются многие органы.

Множественные патологические изменения органов и систем

Плейотропное действие

гена (плейотропия - влияние одного гена на формирование нескольких признаков) - универсальная генетическая закономерность, имеющая прямое отношение к клиническим проявлениям наследственной патологии.

Множественные патологические изменения органов и систем

Первичная плейотропия обусловлена биохимическими механизмами действия мутантного белка или фермента - первичных продуктов мутантных аллелей.

Вторичная плейотропия обусловлена осложнениями первичных патологических процессов.

Плейотропное действие генов обуславливает одну из особенностей клинического проявления наследственных болезней - вовлеченность в патологический процесс многих органов и систем. ***Этот важный обобщенный диагностический признак наследственной патологии должен служить ориентиром для врача!***

Врожденный характер заболевания

Нормальные и патологические аллели включаются в работу в разные периоды онтогенеза - от эмбрионального до старческого.

Не менее 25% всех форм генных наследственных болезней и почти все хромосомные болезни начинают формироваться еще внутриутробно.

Резистентность к наиболее распространённым методам терапии

Одна из особенностей наследственных болезней - неэффективность лечения, хотя она и не является абсолютной.

Некоторые заболевания из группы устойчивых к терапии переходят в группу поддающихся лечению (гепатолентикулярная дегенерация, целиакия, муковисцидоз).

Особенности осмотра и физикального обследования пациентов с наследственной патологией

«Врожденный порок развития» - это морфологический дефект органа, части органа или большой области тела, ведущий к нарушению его/ее функции. Врожденные пороки развития - результат нарушенного органогенеза.

Врожденные пороки:

изолированные (в одном органе, например, стеноз привратника)

системные (в пределах одной системы органов, например хондродисплазии)

множественные (в органах двух систем и более).

Этиология: наследственная, экзогенная и многофакторная.

Наследственно обусловленные врожденные пороки развития возникают либо при генных мутациях, эффект которых проявляется в виде эмбрионального дисморфогенеза, либо при хромосомных и геномных мутациях (хромосомные болезни).

Мутации в определенных локусах могут нарушать процесс морфогенеза в эмбриональном и постэмбриональном периодах

Экзогенно обусловленные пороки развития становятся следствием действия тератогенных факторов в эмбриональном периоде, когда осуществляется органогенез.

Тератогены могут оказывать цитоповреждающее действие, вызывать нарушение дифференцировки клеток в зачатках органов или вызывать мутации

Критические периоды развития зародыша: в конце 1-й - начале 2-й недели гестации и между 3-й и 6-й неделями

Гаметопатии – мутации в гаметах,
нарушающие развитие организма

Бластопатии – пороки развития, которые
формируются в результате поражения
бластоцисты

Эмбриопатии и фетопатии – нарушения
развития зародыша(эмбриона) и
повреждения плода

Антропометрия



Признаки дисморфогенеза в диагностике наследственной и врожденной патологии

Большинство признаков дисморфогенеза нарушают функцию того органа, к которому они относятся (кожа, глаза, нёбо, конечность и т.д.)

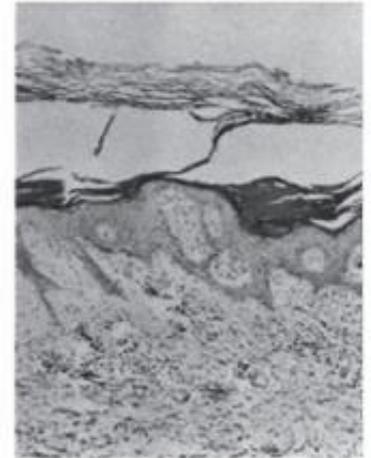
Микроаномалии развития, или врожденные морфогенетические варианты, не выходят за пределы нормальных вариаций, но не нарушают функцию органа (в отличие от врожденного порока развития).

Они являются **неспецифическими признаками эмбрионального дисморфогенеза** и отражают либо небольшие отклонения в гомеостазе развития, либо наследственную патологию, либо отклонения, вызванные тератогенными факторами.

Признаки дисморфогенеза

Кожа: ангиомы, телеангиэктазии, венозная сеть, пигментные пятна, депигментация, темно-коричневые веснушки (более 20), гипертрихоз, гирсутизм, липомы, фибромы, келоидные рубцы, повышенная растяжимость, складчатость, вялость, нарушение потоотделения, гиперкератоз и др

1. Складчатая вялая кожа
 2. Гиперкератоз
-



Признаки дисморфогенеза

Ногти: широкие, короткие, вогнутые, дистрофия, гипоплазия, аплазия

Волосы: сухие, редкие, шерстистые, алопеция, седая прядь надо лбом, низкий рост волосы на лбу и на шее

Подкожная жировая клетчатка: избыточное отложение, уменьшенное количество.

Мышцы: гипертрофия, гипотрофия, аплазия.

1. Седая прядь волос (синдром Ваарденбурга)
 2. Шерстистые волосы
-



Признаки дисморфогенеза

Череп: гидроцефалия, микроцефалия, макроцефалия, брахицефалия, долихоцефалия, тригоноцефалия, акроцефалия, выступающий лоб, выступающий затылок, плоский затылок.

Ушные раковины: аотия, макротия, микротия, деформированные, низко расположенные, оттопыренные, отклоненные назад, завитки со сглаженным упрощенным рисунком, предушные фистулы, предушные папилломы.

1. Гидроцефалия
2. Упрощенная форма завитка уха
3. Предушные папилломы



Признаки дисморфогенеза

Лицо: плоское, круглое, треугольное, вытянутое, грубые черты

Область глаз и глаза: антимонголоидный и монголоидный разрез глаз, эпикант, телекант, гипертелоризм, гипотелоризм, птоз, блефарофимоз, косоглазие, микрофтальм, экзофтальм, короткая глазная щель, двойной или тройной ряд ресниц, колобома радужки, гетерохромия радужек, голубые склеры, телеангиэктазии, миопия, гиперметропия, синофриз.

Нос: короткий, клювовидный, седловидная переносица, широкая плоская переносица, плоские крылья носа, открытые вперед ноздри

Губы и полость рта: макростомия и микростомия; губы тонкие, толстые; нёбо плоское, высокое, арковидное, готическое, расщелина нёба; раздвоение язычка; макроглоссия и микроглоссия, короткая уздечка языка, множественные уздечки губ.

Зубы: неправильное расположение, неправильная форма, врожденный избыток или врожденное отсутствие одного или нескольких зубов, гипоплазия эмали, диастема (верхняя, нижняя), тремы.

1. Антимонголоидный разрез глаз, птоз, короткая шея
(синдром Нунан)
 2. Птоз, косоглазие, оттопыренные, низко посаженные ушные раковины
с упрощенным рисунком, маленький рот
(синдром Халлермана- Штрайфа)
-



1. Седловидная переносица, антимонголоидный разрез глаз (синдром Пфайфера)
 2. Открытые вперед ноздри, короткий нос, антимонголоидный разрез глаз, ипертелоризм, широкая переносица (синдром Аарскога)
-



Признаки дисморфогенеза

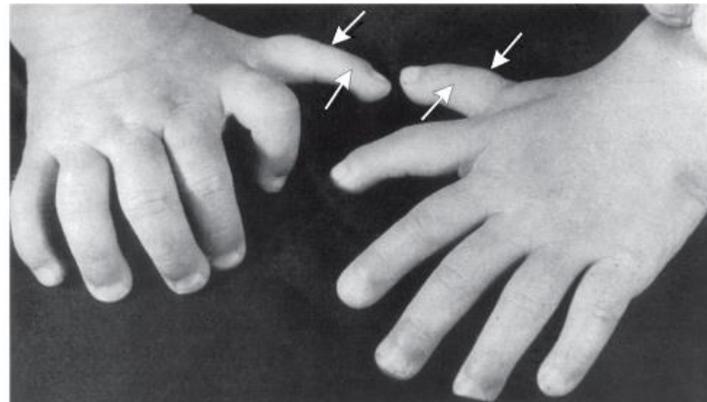
Шея: короткая, длинная, кривошея, крыловидные складки.

Грудная клетка и туловище: долихостеномелия, воронкообразная, килевидная, добавочные соски (полителя), сколиоз, лордоз, кифоз.

Конечности: укороченные, удлиненные, вальгусная деформация (X-образные) или варусная деформация (O-образные) полидактилия, олигодактилия, брахидактилия, укорочение отдельных пальцев, арахнодактилия, синдактилия, клинодактилия, полая стопа, конская стопа, косолапость, плоскостопие,

1. Варусная деформация нижних конечностей; гипертелоризм сосков (гипофосфатемия или витамин D-резистентный рахит)

2. Полидактилия 3. Клинодактилия (синдром трисомии 9)



Течение беременности

Течение беременности

Угроза прерывания беременности

Мало- и многоводие

Малая подвижность плода

Задержка внутриутробного развития или пренатальная гипоплазия

При некоторых наследственных болезнях происходит избыточное развитие в пренатальном периоде (внутриутробная макросомия). Дети с синдромами Сотоса, Беквита-Видемана, диабетической фетопатией рождаются с повышенной массой тела.

Принципы лечения наследственных заболеваний

Различают 3 подхода к лечению наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью:

симптоматический

патогенетический

этиотропный

*хирургический**

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хотя неспецифическое лечение не является главным, оно фактически используется всегда, в том числе при лечении пациентов с наследственными болезнями.

Симптоматическое лечение:

1. Лекарственное
2. Воздействие физических факторов
3. Физиотерапевтическое

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Для патогенетического лечения наследственных болезней в последние годы применяют принципиально новые подходы, основанные на достижениях молекулярной и биохимической генетики

В настоящее время в большинстве случаев лечение основано на коррекции отдельных нарушенных звеньев, но более эффективно было бы вмешиваться в патологический процесс на уровне системных реакций.



Принципы патогенетического лечения

Коррекция обмена на уровне субстрата:

1. Ограничение определенных веществ в пище
2. Диетическое добавление
3. Усиленное выведение субстрата патологической реакции
4. Метаболическая ингибиция
5. Возмещение продукта
6. Коррекция обмена на уровне ферментов
7. Модификация ферментативной активности
8. Возмещение фермента

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

1. Многие формы наследственной патологии сопровождаются морфогенетическими отклонениями
2. Хирургическая помощь больным с наследственной патологией в общем виде включает удаление, коррекцию, трансплантацию.
3. Большое место в лечении наследственных болезней занимает **реконструктивная хирургия**: при незаращении верхней губы, врожденных пороках сердца, атрезии отделов ЖКТ, гипоспадии, для коррекции костно-мышечной системы и т.д.
4. **Трансплантация органов и тканей** предполагает пересадку клеток, тканей и органов, содержащих нормальную ДНК, для продукции активных ферментов или других продуктов гена у реципиента

ЭТИОТРОПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ: КЛЕТОЧНАЯ И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Этиотропное лечение любых болезней оптимально, поскольку оно устраняет первопричину заболевания и в результате полностью его излечивает.

«Клеточная терапия» - способ лечения путем трансплантации клеток.

Генная терапия - способ лечения путем введения дополнительной генетической информации в клетки индивида на уровне ДНК или РНК

Четыре направления этиотропного лечения:

Трансплантация аллогенных клеток (клеточная терапия);

Введение генно-инженерных конструкций в ткани больного (генная терапия);

Трансплантация трансгенных клеток с целевой генно-инженерной конструкцией (комбинированная терапия);

Изменение экспрессии генов (генная терапия).

Три типа рисков клеточной и генной терапии уже обозначились.

Неблагоприятный ответ по типу патологического иммунного ответа на введенный ген

Инсерционный мутагенез, приводящий к злокачественным новообразованиям.

Онкологический риск при клеточной терапии в связи с генетической нестабильностью клеточных трансплантатов

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Общие положения

С профилактической точки зрения всю наследственную патологию целесообразно подразделить на 3 категории:

1. вновь возникающие мутации (в первую очередь это анеуплоидии и тяжелые формы доминантных мутаций)
2. унаследованные от предыдущих поколений (как генные, так и хромосомные);
3. болезни с наследственной предрасположенностью

Виды профилактики наследственной патологии

Первичная профилактика (планирование деторождения и улучшение среды обитания)

Вторичная профилактика (прерывание беременности при высокой вероятности заболевания плода или пренатально диагностированной болезни)

Третичная профилактика (коррекция проявления патологических генотипов)

Виды профилактики наследственной патологии

5 подходов к профилактике наследственной патологии:

1. Управление экспрессией генов
2. Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией
3. Генная инженерия на уровне зародышевых клеток
4. Планирование семьи
5. Охрана окружающей среды

Благодарю за внимание