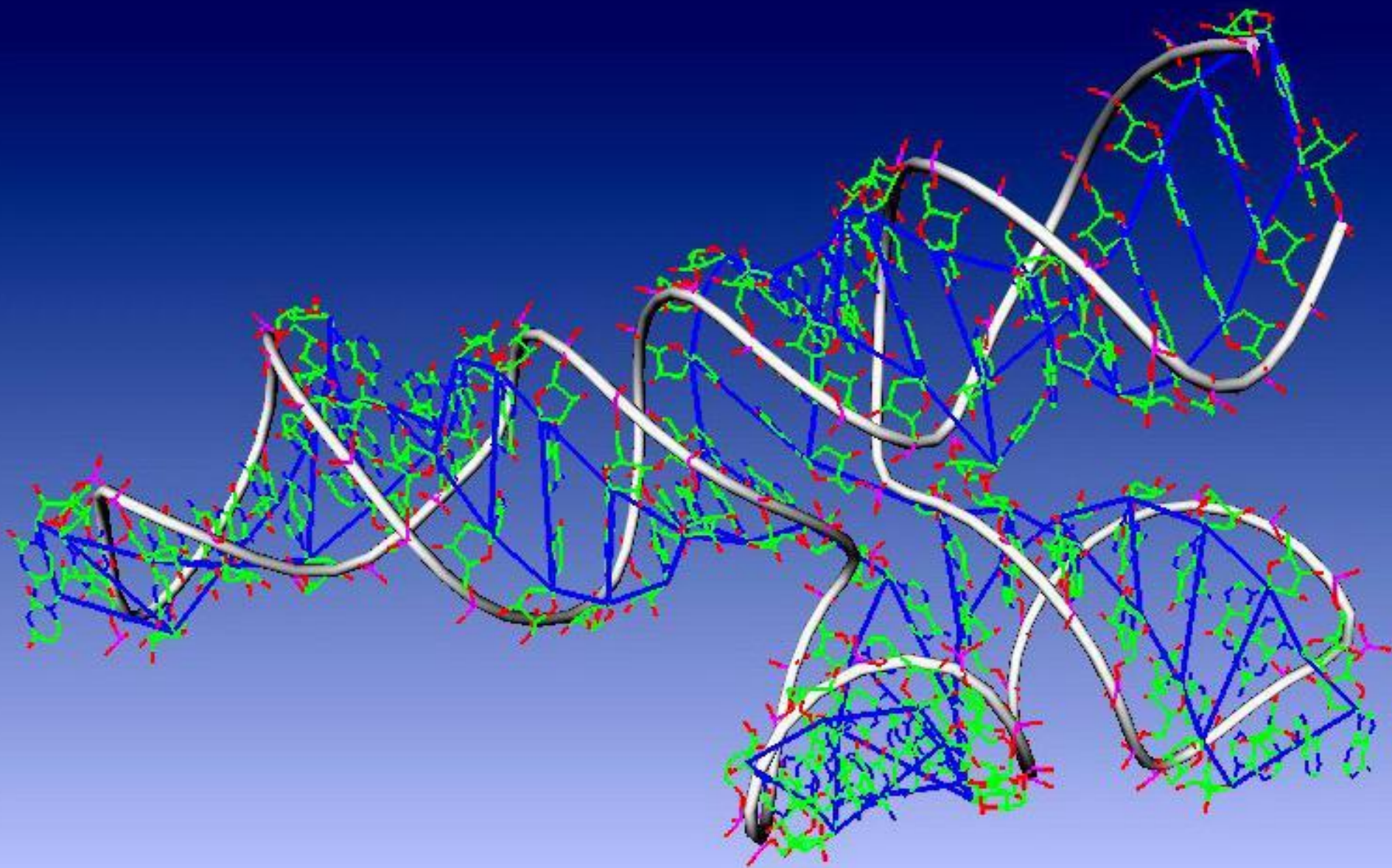


# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ



# **ЗДОРОВЬЕ И БОЛЕЗНЬ КАК ОБЩЕМЕДИЦИНСКИЕ КАТЕГОРИИ**

- ❑ **Здоровье – это состояние полной гармонии отдельных органов.**  
*В. В. Пашутин, 1878 год.*
- ❑ **Здоровье – это состояние приспособления с максимально возможной гармонией частей тела.**  
*В. В. Подвысоцкий, 1905.*
- ❑ **Здоровье – это существование, допускающее участие в разных видах общественной и трудовой деятельности.**  
*А. Д. Адо, 1973 год.*
- ❑ **Здоровье – это форма жизнедеятельности, обеспечивающая наиболее совершенную деятельность и адекватные условия существования.**  
*А. Д. Адо, 1985 год.*
- ❑ **Наиболее часто встречающиеся показатели считаются нормой, а человека, показатели которого соответствуют норме, признается здоровым.**  
*Н. Н. Зайко, 1996.*
- ❑ **Здоровье – состояние тела и духа, делающее нас красивыми, свободными и любящими.**  
*В. П. Петленко, 1997.*
- ❑ **Здоровье – состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов.**  
*ВОЗ.*
- ❑ **Здоровье – относительно совершенная и устойчивая форма жизнедеятельности, обеспечивающая экономичные оптимальные механизмы приспособления к окружающей среде и позволяющая иметь функциональный резерв, используемый для ее изменения.**  
*А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов, 1999 год.*

# **ЗДОРОВЬЕ И БОЛЕЗНЬ КАК ОБЩЕМЕДИЦИНСКИЕ КАТЕГОРИИ**

- Болезнь – это жизнь, нарушенная в своем течении повреждением структур и функций под влиянием внешних и внутренних факторов при реактивной мобилизации в качественно своеобразных формах компенсаторно-приспособительных механизмов, общем или частном снижении приспособленности и ограничении свободы жизнедеятельности.  
*БМЭ, 1979 год.***
- Болезнь человека – противоречивый процесс развития повреждения и компенсации (защиты), не адекватный условиям среды, снижающий трудоспособность и способный прекратить существование организма как целое.  
*А. Д. Адо, 1985 год.***
- Болезнь – вынужденная неустойчивая форма жизнедеятельности организма, характеризующаяся таким опасным приспособлением к условиям существования, при котором выявляется несоответствие (рассогласование) между реализуемой адаптивной программой и конкретной ситуацией по времени, месту и масштабу реагирования.  
*А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов, 1999 год.***

# ОБЩАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- ❑ **Генные (моногенные, менделирующие) болезни.**
- ❑ **Хромосомные болезни.**
- ❑ **Мультифакториальные (многофакторные, болезни с наследственной предрасположенностью) болезни.**
- ❑ **Митохондриальные болезни генетической природы**

# ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- Различный характер наследования.**
- Сегрегация в семьях.**
- Разное время манифестации.**
- Множественность (полисистемность) поражения.**
- Прогрессирующий (прогрессирующий) характер течения.**
- Большие и малые врожденные пороки развития.**
- Клинический полиморфизм.**
- Задержка физического и психического развития.**
- Нарушение полового развития и функции репродукции.**
- Снижение продолжительности жизни и повышенная смертность больных.**
- Резистентность к терапии**

## **ГЕННЫЕ (МЕНДЕЛИРУЮЩИЕ, МОНОГЕННЫЕ) БОЛЕЗНИ**

- ❑ **На сегодняшний момент известно более 4500 нозологических форм моногенных болезней (для примерно 700-900 форм картированы гены, а для 350 установлен характер дефекта). Частота встречаемости – у 30-65 детей на 1000 новорожденных (3-6,5%). Смертность до 5 лет – 10-14%.**

# ГЕННЫЕ (МЕНДЕЛИРУЮЩИЕ, МОНОГЕННЫЕ) БОЛЕЗНИ

## Классификация.

### □ По типу наследования:

- ✓ аутосомно-доминантные (брахидактилия, комбинированная семейная гиперлипидемия, синдром Марфана);
- ✓ аутосомно-рецессивные (галактоземия, фенилкетонурия);
- ✓ Х-сцепленные доминантные (ихтиоз, рахит, устойчивый к витамину D);
- ✓ Х-сцепленные рецессивные (гемофилия А, мышечная дистрофия Дюшена);
- ✓ Y-сцепленные (оволоснение ушной раковины).

### □ По органному и системному типу:

- ✓ болезни нервной системы (миотонии, атаксия-телеангиоэктазия);
- ✓ болезни сердечно-сосудистой системы (семейные формы гиперхолестеринемии, гиперлипопротеидемии и гипертриглицеридемии);
- ✓ болезни органов дыхания (первичная легочная гипертензия);
- ✓ болезни желудочно-кишечного тракта (целиакия, врожденный дефицит лактазы);
- ✓ болезни соединительной ткани и скелета (синдром Марфана, врожденная косолапость);
- ✓ болезни кожи и ее придатков (синдром Блума, болезнь острова Млет).

### □ По этиологии:

- ✓ болезни с установленным первичным молекулярным (биохимическим) дефектом (~10%);
- ✓ болезни с неустановленным первичным молекулярным (биохимическим) дефектом (~90%).

# ГЕННЫЕ (МЕНДЕЛИРУЮЩИЕ, МОНОГЕННЫЕ) БОЛЕЗНИ

## Классификация.

□ В зависимости от нарушения вида обмена веществ:

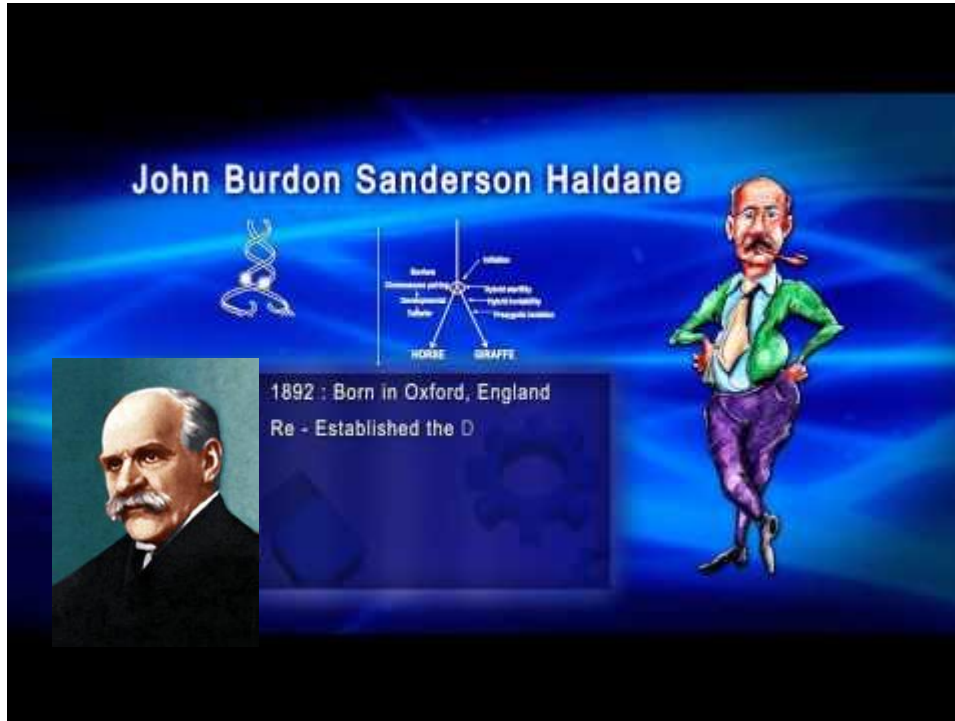
- ✓ болезни аминокислот (гистидинемия, фенилкетонурия, альбинизм);
- ✓ болезни углеводов (галактоземия, гликогенозы);
- ✓ болезни пуринов и пиримидинов (подагра).



# КОНЦЕПЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА

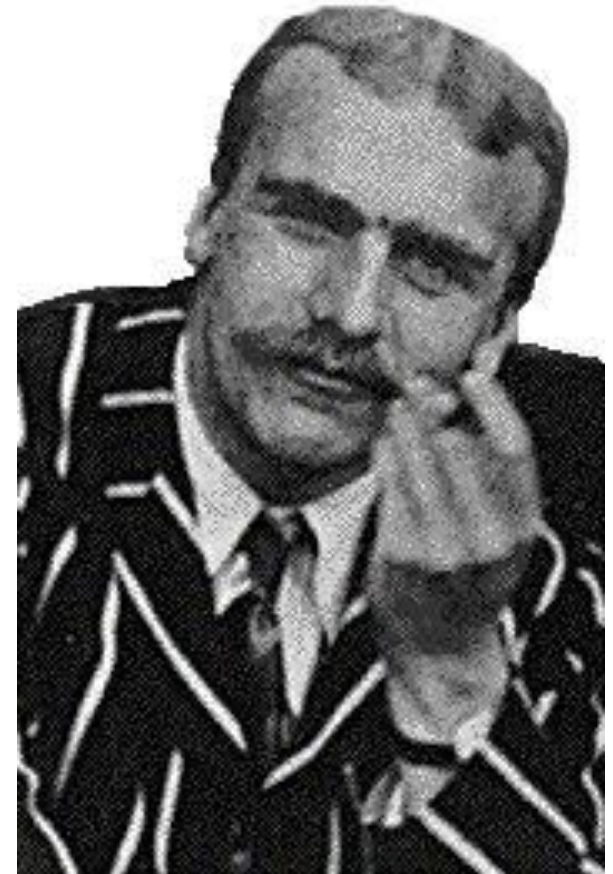
Понятие «генетического груза» популяций введено английским биологом Дж. Б. С. Холдейном

John Burdon Sanderson Haldane



1892 : Born in Oxford, England  
Re - Established the D

The image is a composite graphic with a blue background. On the left is a portrait of John Burdon Sanderson Haldane. In the center is a phylogenetic tree diagram showing relationships between 'HORSE' and 'GIRAFFE'. To the right is a cartoon caricature of Haldane with a large mustache and a pipe. Above the diagram is a DNA double helix icon. Text at the top identifies him as 'John Burdon Sanderson Haldane'. Text at the bottom left provides his birth information: '1892 : Born in Oxford, England' and 'Re - Established the D'.

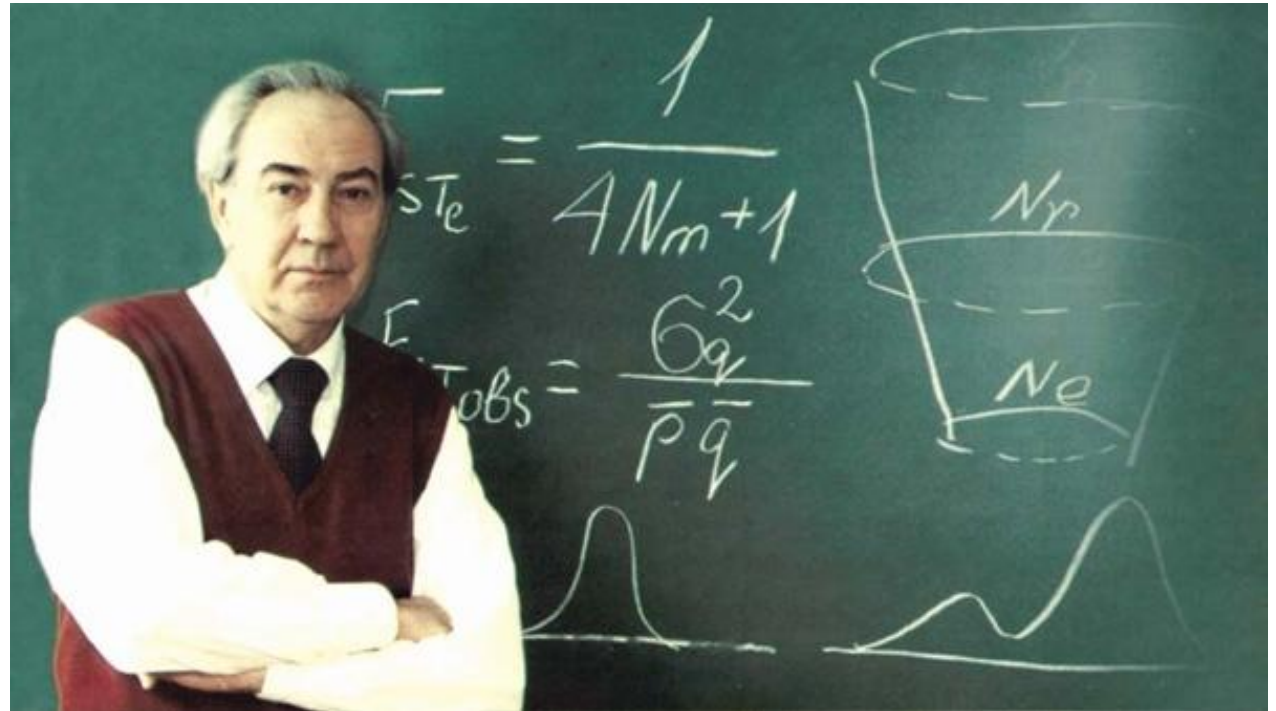


# КОНЦЕПЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА

Заболевание	Частота гетерозиготных носителей, %
Гемоглобинопатии	3
Синдром хромосомной нестабильности	3
Муковисцидоз	5
Врожденный гипотериоз или адреногенитальный синдром	3
Фенилкетонурия	2
Слабоумие генетической природы	3

# КОНЦЕПЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА

Академик РАН Ю. П. Алтухов, обобщая литературные данные за 30 лет, пришел к выводу, что в европейском населении 15% человеческих эмбрионов погибает на ранних стадиях развития (спонтанные аборт), 3% составляет мертворожденные, 2% приходится на неонатальную смертность, 3% – на смертность до наступления репродуктивного возраста, 20% лиц не вступают в брак, 10% браков бесплодны. Таким образом, не менее 50% первичного генофонда не воспроизводится в следующем поколении. Генетическая компонента для всех этих явлений различна, но в среднем составляет 20-30%.



# КОНЦЕПЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА



## **ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ (СИНДРОМЫ)**

- ❑ Общая частота – 1%. Приблизительно 25% хромосомных болезней обусловлено аутосомными трисомиями, 35% – нарушениями половых хромосом и 40% – сбалансированными и несбалансированными перестройками.**
- ❑ В расчете на 1000 новорожденных – у 7-8 детей, в структуре общей смертности детей до 5 лет – 3-4%.**
- ❑ Из поколения в поколение передаются не более 3-5 % из них. Хромосомными нарушениями обусловлены примерно 50 % спонтанных аборт и 7 % всех мертворождений.**
- ❑ Известно около 100 хромосомных болезней, обусловленных примерно 1000 перестройками (95% – геномные мутации, 5% – структурные перестройки).**

# ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ (СИНДРОМЫ)

## Классификация.

### □ По типу мутации:

- ✓ полиплоидии:
  - триплоидии
  - тетраплоидии
- ✓ анеуплоидии аутосом:
  - синдром Дауна
  - синдром Патау
  - синдром Эдвардса
- ✓ анеуплоидии половых хромосом:
  - синдром Шерешевского-Тернера
  - полисомия по X-хромосоме
  - синдром Кляйнфельтера
- ✓ хромосомные перестройки:
  - транслокации
  - делеции
  - инверсии
  - дупликации
  - изохромосомия
  - кольцевые хромосомы

### □ По форме патологии:

- ✓ полная (обусловлена гаметическими мутациями);
- ✓ мозаичная (обусловлена соматическими мутациями).

# ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ (СИНДРОМЫ)

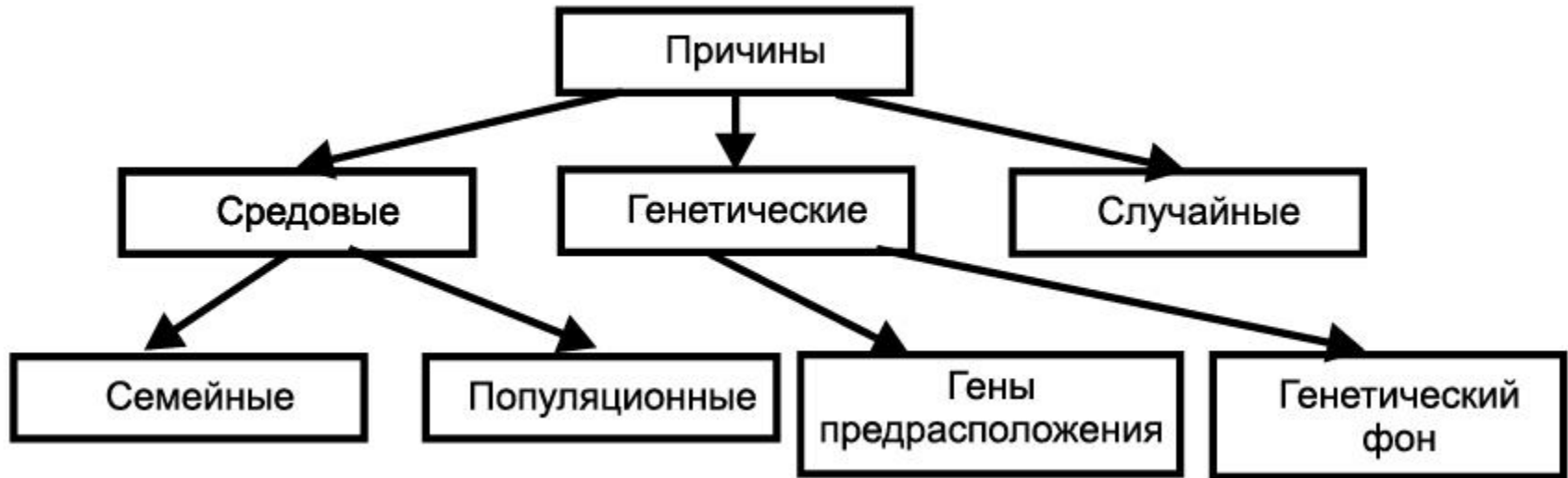
## Классификация.

По месту в ряду поколений:

- ✓ спорадическая форма;
- ✓ наследуемая форма.

Болезни, связанные с нарушением числа половых хромосом (гомосомные синдромы).

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ





# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

ГЕНЫ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ:  
интерлейкинов (IL-4, IL-9, IL-13);  
 $\gamma$ -интерферона ( $\gamma$ -IFN);  
 $\beta$ -субъединицы высокоаффинного  
рецептора Ig E ( $\beta R1 Fc$ )

ГЕН ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ  
 $\beta$ -2-адренорецептор ( $\beta 2AR$ )



ГЕНЫ МЕТАБОЛИЗМА:  
N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2)  
глутатион-S-трансфераз  
(GSTP1, GSTM1, GSTT1)

ДРУГИЕ ГЕНЫ:  
 $\beta$ -фактора роста фибробластов ( $\beta 1TGF$ )  
белка секреторных клеток  
бронхов (CC16)  
 $\alpha$ -фактора некроза опухолей ( $\alpha TNF$ )  
нейрональной NO-синтазы (NOS1)



# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- ❑ **Наследуемость.**
- ❑ **Степень родства с больным родственником (пробандом). Риск псориаза при I ст. – 5,6-6,3%, II ст. – 3,1%, III ст. – 1,35%, IV ст. – 0,75%. Риск расщелины неба – при I ст. в 30,8 раза выше, а при III – в 3 раза выше, чем в общей популяции.**
- ❑ **Тяжесть течения болезни. Односторонняя расщелина губы без расщелины неба – риск 4%, односторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 4,9%, двусторонняя расщелина губы без расщелины неба – 6,7%, двусторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 8%.**
- ❑ **Принадлежность больного к редко поражаемому полу. Врожденный пилоростеноз (у новорожденных мальчиков в 5 раз выше, чем у девочек). Если болен мальчик, то риск для его будущих сыновей – 5,5%, дочерей – 0,5%; если девочка, то для ее сыновей – 18,9%, а для дочерей – 7%.**
- ❑ **Число больных лиц данным заболеванием в семье пробанда.**

**Факторы, определяющие степень предрасположенности к мультифакториальным болезням**

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

## ❑ **Наследуемость.**

- ❑ Степень родства с больным родственником (пробандом). Риск псориаза при I ст. – 5,6-6,3%, II ст. – 3,1%, III ст. – 1,35%, IV ст. – 0,75%. Риск расщелины неба – при I ст. в 30,8 раза выше, а при III – в 3 раза выше, чем в общей популяции.
- ❑ Тяжесть течения болезни. Односторонняя расщелина губы без расщелины неба – риск 4%, односторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 4,9%, двусторонняя расщелина губы без расщелины неба – 6,7%, двусторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 8%.
- ❑ Принадлежность больного к редко поражаемому полу. Врожденный пилоростеноз (у новорожденных мальчиков в 5 раз выше, чем у девочек). Если болен мальчик, то риск для его будущих сыновей – 5,5%, дочерей – 0,5%; если девочка, то для ее сыновей – 18,9%, а для дочерей – 7%.
- ❑ Число больных лиц данным заболеванием в семье пробанда.

**Факторы, определяющие степень предрасположенности к мультифакториальным болезням**

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Название болезни	Наследуемость, %
Шизофрения	85
Бронхиальная астма	80
Расщелина губы или неба	76
Сердечно-сосудистые заболевания	65
Артериальная гипертензия	62
Дефекты нервной трубки	60
Врожденный порок сердца	35

**Наследуемость мультифакториальных болезней**

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- ❑ **Наследуемость.**
- ❑ **Степень родства с больным родственником (пробандом). Риск псориаза при I ст. – 5,6-6,3%, II ст. – 3,1%, III ст. – 1,35%, IV ст. – 0,75%. Риск расщелины неба – при I ст. в 30,8 раза выше, а при III – в 3 раза выше, чем в общей популяции.**
- ❑ **Тяжесть течения болезни. Односторонняя расщелина губы без расщелины неба – риск 4%, односторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 4,9%, двусторонняя расщелина губы без расщелины неба – 6,7%, двусторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 8%.**
- ❑ **Принадлежность больного к редко поражаемому полу. Врожденный пилоростеноз (у новорожденных мальчиков в 5 раз выше, чем у девочек). Если болен мальчик, то риск для его будущих сыновей – 5,5%, дочерей – 0,5%; если девочка, то для ее сыновей – 18,9%, а для дочерей – 7%.**
- ❑ **Число больных лиц данным заболеванием в семье пробанда.**

**Факторы, определяющие степень предрасположенности к мультифакториальным болезням**

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- ❑ Наследуемость.
- ❑ Степень родства с больным родственником (пробандом). Риск псориаза при I ст. – 5,6-6,3%, II ст. – 3,1%, III ст. – 1,35%, IV ст. – 0,75%. Риск расщелины неба – при I ст. в 30,8 раза выше, а при III – в 3 раза выше, чем в общей популяции.
- ❑ Тяжесть течения болезни. Односторонняя расщелина губы без расщелины неба – риск 4%, односторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 4,9%, двусторонняя расщелина губы без расщелины неба – 6,7%, двусторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 8%.
- ❑ Принадлежность больного к редко поражаемому полу. Врожденный пилоростеноз (у новорожденных мальчиков в 5 раз выше, чем у девочек). Если болен мальчик, то риск для его будущих сыновей – 5,5%, дочерей – 0,5%; если девочка, то для ее сыновей – 18,9%, а для дочерей – 7%.
- ❑ Число больных лиц данным заболеванием в семье пробанда.

**Факторы, определяющие степень предрасположенности к мультифакториальным болезням**

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- ❑ **Наследуемость.**
- ❑ **Степень родства с больным родственником (пробандом). Риск псориаза при I ст. – 5,6-6,3%, II ст. – 3,1%, III ст. – 1,35%, IV ст. – 0,75%. Риск расщелины неба – при I ст. в 30,8 раза выше, а при III – в 3 раза выше, чем в общей популяции.**
- ❑ **Тяжесть течения болезни. Односторонняя расщелина губы без расщелины неба – риск 4%, односторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 4,9%, двусторонняя расщелина губы без расщелины неба – 6,7%, двусторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 8%.**
- ❑ **Принадлежность больного к редко поражаемому полу. Врожденный пилоростеноз (у новорожденных мальчиков в 5 раз выше, чем у девочек). Если болен мальчик, то риск для его будущих сыновей – 5,5%, дочерей – 0,5%; если девочка, то для ее сыновей – 18,9%, а для дочерей – 7%.**
- ❑ **Число больных лиц данным заболеванием в семье пробанда.**

**Факторы, определяющие степень предрасположенности к мультифакториальным болезням**



# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ



**Врожденный пилоростеноз**

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- ❑ **Наследуемость.**
- ❑ **Степень родства с больным родственником (пробандом). Риск псориаза при I ст. – 5,6-6,3%, II ст. – 3,1%, III ст. – 1,35%, IV ст. – 0,75%. Риск расщелины неба – при I ст. в 30,8 раза выше, а при III – в 3 раза выше, чем в общей популяции.**
- ❑ **Тяжесть течения болезни. Односторонняя расщелина губы без расщелины неба – риск 4%, односторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 4,9%, двусторонняя расщелина губы без расщелины неба – 6,7%, двусторонняя расщелина губы с расщелиной неба – 8%.**
- ❑ **Принадлежность больного к редко поражаемому полу. Врожденный пилоростеноз (у новорожденных мальчиков в 5 раз выше, чем у девочек). Если болен мальчик, то риск для его будущих сыновей – 5,5%, дочерей – 0,5%; если девочка, то для ее сыновей – 18,9%, а для дочерей – 7%.**
- ❑ **Число больных лиц данным заболеванием в семье пробанда.**

**Факторы, определяющие степень предрасположенности к мультифакториальным болезням**

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Название мультифакториальной болезни	Риск при различном числе пораженных (человек)		
	1	2	3
Врожденный порок сердца			
дефект межжелудочковой перегородки	1:20	1:7	1:2
тетрада Фалло	1:40	1:12	1:4
Дефекты невральнoй трубки	1:40	1:12	1:2
Паховая грижа	1:10	1:4	1:2
Недифференцированная умственная отсталость	1:20	1:7	1:2
Шизофрения	1:20	1:4	1:2
Бронхиальная астма	1:20	1:3	1:2
Эпилепсия	1:30	1:10	1:3
Сахарный диабет I типа	1:20	1:7	1:2

**Риск мультифакториальной болезни в зависимости от числа больных лиц в семье пробанда**

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ



**Джон Форбс Нэш-младший, лауреат Нобелевской премии по экономике  
1994 года «За анализ равновесия в теории некооперативных игр»**

**Диагноз – параноидальная шизофрения**