

Наследственные болезни человека

1. Генные (в основе патологические изменения структуры генов) – 8-10 % смертей до 5 лет;
2. Хромосомные – 2-3 % смертей до 5 лет;
3. Мультифакториальные (болезни с наследственной предрасположенностью) – 35-40 % смертей до 5 лет.

Генные заболевания

1. Чаще моногенные, т.е. в основе патологии изменение одной пары аллельных генов;
2. Большинство из них (почти все) наследуются в соответствии с законами Менделя;
3. В основном это мутации структурных генов;
4. Они гетерогенны, т.е. одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена.
5. Клинические проявления генных болезней, тяжесть и скорость их развития зависят от особенностей генотипа организма (гены-модификаторы, доза генов, время действия мутантного гена, гомо- и гетерозиготность и др.), возраста больного, условий внешней среды (питание, охлаждение, стрессы, переутомление) и других факторов.

Классификация генных болезней (ВОЗ):

- 1) Болезни аминокислотного обмена;
- 2) Наследственные нарушения обмена углеводов;
- 3) Болезни, связанные с нарушением липидного обмена;
- 4) Наследственные нарушения обмена стероидов;
- 5) Наследственные болезни пуринового и пиримидинового обмена;
- 6) Болезни нарушения обмена в соединительной ткани;
- 7) Наследственные нарушения гема- и порфирина;
- 8) Болезни, связанные с нарушением обмена в эритроцитах;
- 9) Наследственные нарушения обмена билирубина;
- 10) Наследственные болезни обмена металлов;
- 11) Наследственные синдромы нарушения всасывания в пищеварительном тракте.

Болезни аминокислотного обмена

Самая многочисленная группа наследственных болезней. К ней относятся: Фенилкетонурия, альбинизм, алкаптонурия и др.



Глазо-кожный альбинизм

Фенилкетонурия – А. Фелинг (1934), нарушено превращение фенилаланина в тирозин из-за снижения активности фенилаланингидроксилазы. Есть несколько форм разной тяжести, всего 4 аллеля у гена. Длинное плечо 12 хромосомы, частота 1 на 1000 рожденных. Лечение проводится в виде строгой диеты от обнаружения заболевания. Диета исключает мясные, рыбные, молочные продукты и другие продукты содержащие белок.

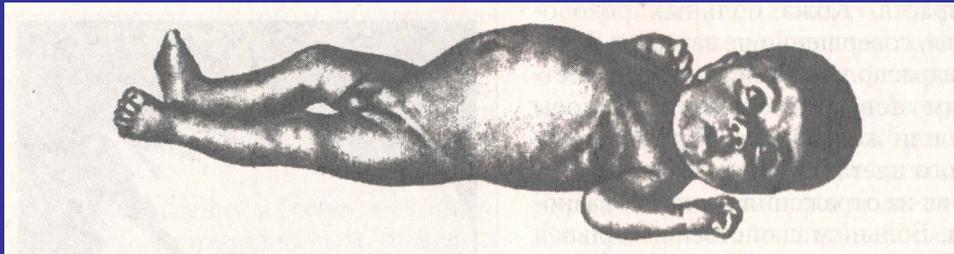
Альбинизм (глазо-кожный) – 1959, отсутствует синтез фермента тирозиназы. Длинное плечо 11 хромосомы, частота 1 на 39000 рожденных.

Алкапто́нурия — Скрибониус (Scribonius) (1584). Нарушение обмена тирозина, выпадение функций оксидазы гомогентезиновой кислоты. При алкаптонурии отмечается потемнение хрящевых тканей.

Чаще всего вперёд появляется пигментация склер и ушных хрящей. В связи с поражением хрящей суставов после 20-30 лет жизни и позже развивается их деформация. Чаще поражаются большие суставы - плечевые, коленные, а также позвоночник. Прогноз заболевания для жизни благоприятный, специфической терапии нет.

Наследственные нарушения обмена углеводов

Гликогеновая болезнь – нарушение синтеза и разложения гликогена. Развиваются гликогенозы.



Болезнь Гирке

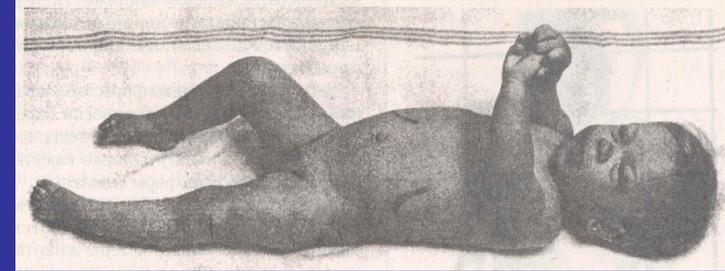
Гликогеноз I типа – болезнь Гирке. У больных накапливается в печени, почках и слизистой кишечника большое количество гликогена. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В качестве лечения используется диетотерапия.

Гликогеноз II типа – болезнь Помпе. Протекает в более тяжелой форме. Развивается кардиомегалия и макроглоссия. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген в 17-й хромосоме. Обусловлено врожденным отсутствием фермента лизосомальной альфа-глюкозидазы, которая необходима, чтобы разрушать гликоген.

Галактоземия. Происходит накопление галактозы (она необходима для миелинизации нервных волокон). Лечение – исключение из пищи молока и назначение диеты. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген в 9-й хромосоме.

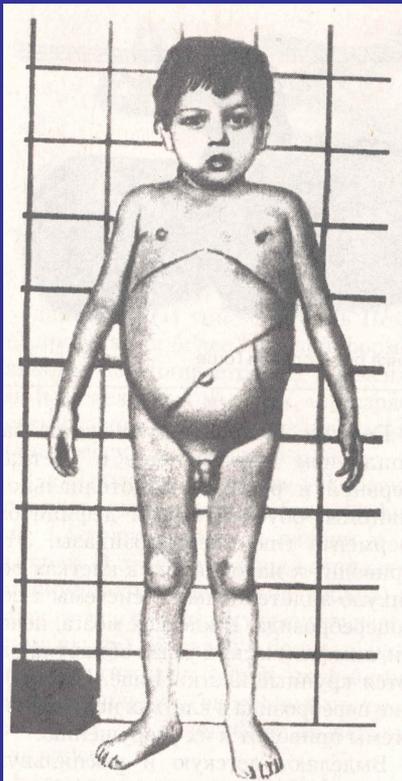
Болезни, связанные с нарушением липидного обмена

Болезнь Гоше — связана с дефицитом фермента глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению цереброзидов в клетках нервной и ретикуло-эндотелиальной системы. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген в 1-й хромосоме.



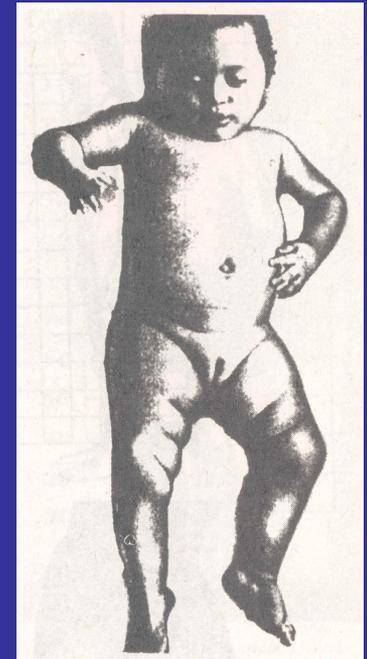
Болезнь Гоше

Болезнь Ниммана-Пика — связана со снижением активности фермента сфингомиелиназы. Происходит накопление сфингомиелина в печени, селезенке, мозге, ретикуло-эндотелиальной системе. Ген в 11-й хромосоме.



Болезнь Ниммана-Пика

Болезнь Тея-Сакса (Амавротическая идиотия) — Связана со снижением активности фермента гексозаминидазы. Происходит накопление ганглиозида, в результате разрушаются аксоны нервных клеток. Ген в 15-й хромосоме.



Болезнь Тея-Сакса



Женщина - леопард

Наследственные нарушения обмена стероидов

Адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия надпочечников, синдром Уилкинса, сокр. АГС) -

Характеризуется повышенной функцией коры надпочечников и увеличенным содержанием в организме андрогенов - мужских половых гормонов, вызывающих оужествление (явления вирилизации). Наследственный дефект в ферментативных системах (в большинстве случаев дефицит или недостаточность 21-гидроксилазы и дефицит 11-гидроксилазы; реже встречаются недостаточность 3-бета-ол-дегидрогеназы, дефицит 18- и 77-гидроксилаз, дефицит 20-22-десмолаз и др.) приводит к снижению содержания в крови кортизола и альдостерона. Половое созревание у девочек начинается рано (в 6-7 лет) и протекает по гетеросексуальному типу: мужские вторичные половые признаки, отсутствие молочных желез и менструальной функции. При нормальном женском наборе хромосом (46,XX) у новорожденных девочек наблюдается формирование наружных половых органов, в разной степени напоминающих мужские гениталии - от умеренного увеличения клитора до полного срастания губно-мошоночных складок с формированием мошонки и полового члена. У мальчиков простая вирильная форма при рождении обычно не распознается, т.к. их гениталии имеют вполне обычный вид. Но на 5-7 году жизни диагноз АГС ставится, поскольку у ребенка возникают признаки преждевременного полового развития. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Бывает приобретенная форма, которая возникает вследствие повышенной деятельности коры надпочечников или их опухоли и выражается олигоменореей (редкая менструация) или аменореей, нередко бесплодием, атрофией молочных желез, уменьшением размеров матки и яичников, умеренной гипертрофией клитора.



Наследственные болезни пуринового и пиримидинового обмена

Подагра - заболевание, в основе возникновения которого лежит повышение концентрации мочевой кислоты в крови (гиперурикемия), как нарушение пуринового обмена.

Подагрой страдает около 2 % пожилых людей, почти всегда мужчины.

При повышении концентрации мочевой кислоты (синтез уратов повышен, при сниженном их выведении через почки) происходит её кристаллизация и накопление в суставах, в виде почечных камней и под кожей.

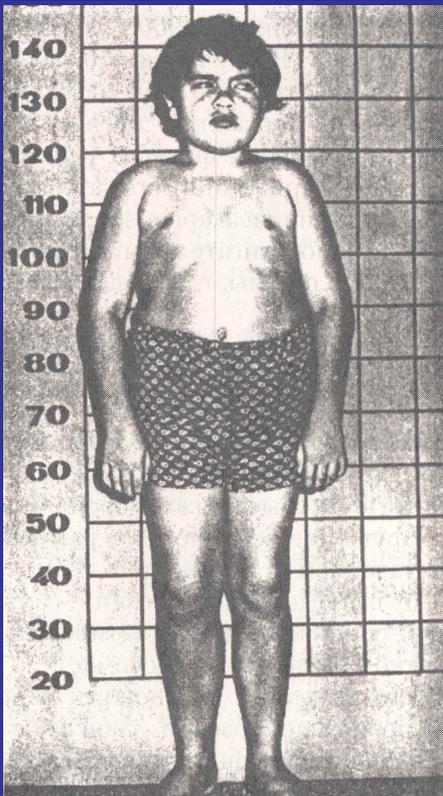
Синдром Леша-Найяна связан с недостаточностью фермента гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы, необходимой для синтеза ДНК, которая катализирует превращение свободных пуриновых оснований в нуклеотиды наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Это заболевание почек мальчиков, сопровождающееся умственной отсталостью.

Синдром Лёша-Нихана — наследственное заболевание, характеризующееся увеличением синтеза мочевой кислоты (у детей) вызванное дефектом фермента гипоксантингуанинфосфорибозил-трасферазы, который катализирует реутилизацию гуанина и гипоксантина — в результате образуется большее количество ксантина и, следовательно, мочевой кислоты. Ген, кодирующий гипоксантин-фосфорибозилтрансферазу, расположен в X-хромосоме. Заболевание наследуется как моногенный рецессивный X-сцепленный признак.

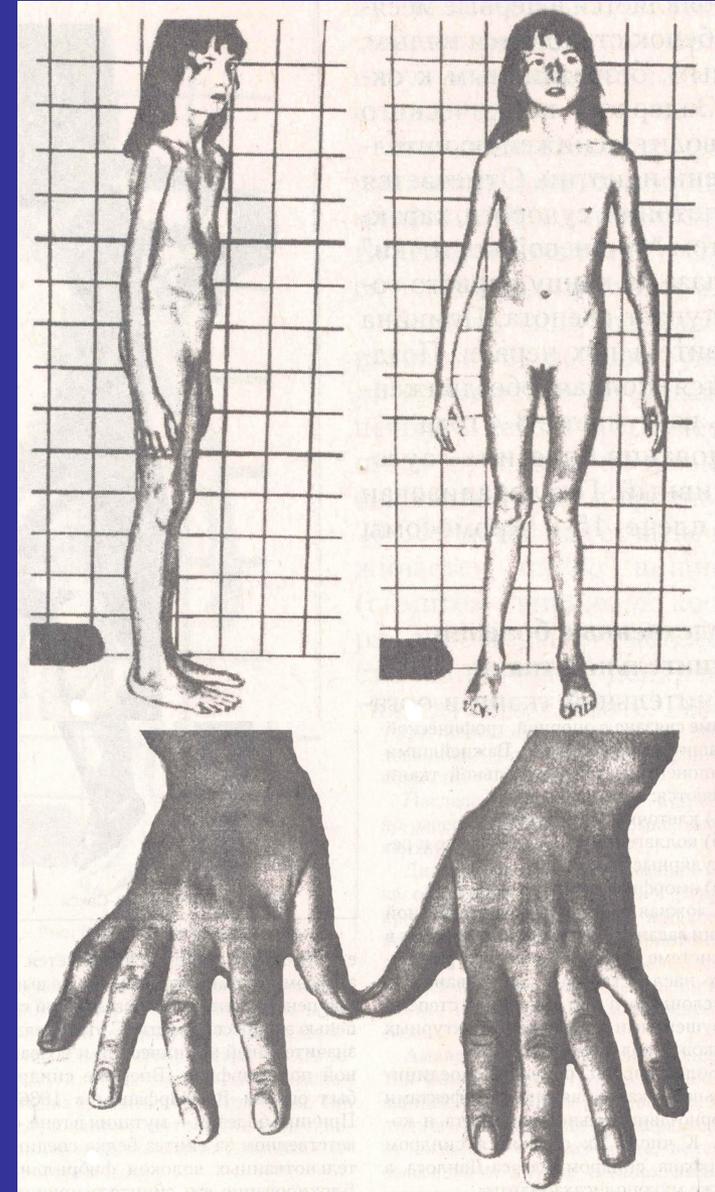
Болезни нарушения обмена в соединительной ткани



Синдром Марфана — мутация в гене фибриллина, что приводит к повышенной растяжимости соединительной ткани. Наследуется по аутосомно-доминантному типу

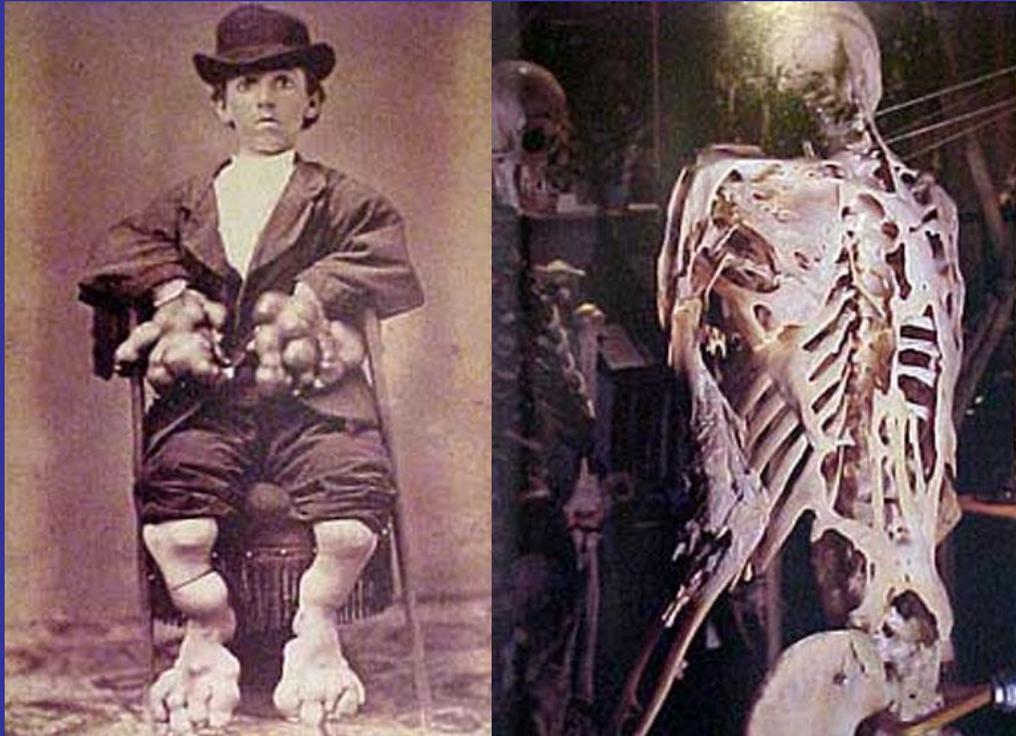


Мукополисахаридозы — нарушение обмена кислых гликозаминогликанов обычно из-за недостаточности лизосомальных ферментов. Раньше это заболевание называли «гаргоилизм». Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген в 4-й хромосоме. Лечение — диеты и физиопроцедуры.



Синдром Марфана

Осцифицирующая фибродисплазия - заболеванием, при котором происходит формирование лишних костей на месте синяка или раны. Наследуется доминантно, с вариабельной экспрессивностью и полной пенетрантностью.



Прижизненная фотография и скелет Гари Истлака - человека, при жизни страдавшего прогрессирующей осцифицирующей фибродисплазией.



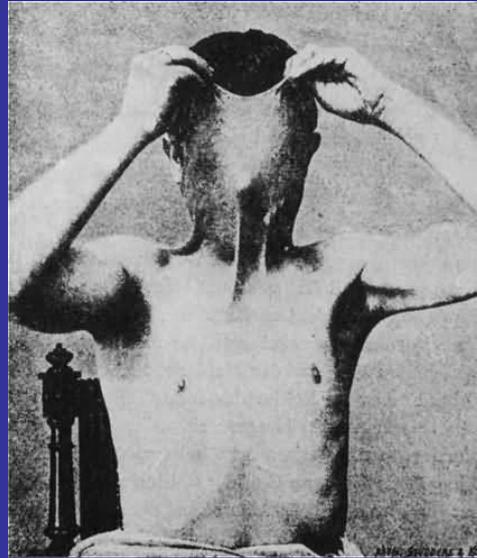
Дети рождаются здоровыми и единственным признаком болезни в начале является отсутствие одной из фаланг больших пальцев ноги.



Синдром Протея - проявляется множественными аномалиями развития (например, частичный гигантизм кистей и стоп, синдактилия, лимфангиомы, липомы, эпидермальные невусы, гипертрофия кожи подошв, депигментация/ гиперпигментация, подчёркнутая венозная сеть на грудной клетке, опухоли склеры, пороки черепа и внутренних органов). Греческий бог Протей мог по желанию изменять свою форму.



Самый известный среди больных этой болезнью был - Человек-слон. Джозеф Меррик по праву считался самым несчастным человеком своего времени, поскольку страдал синдромом Протея. Болезнь привела к тому, что, как писал один из врачей, "женщины и слабонервные, завидя его, бежали в страхе прочь, и потому он не мог надеяться на то, чтобы вести нормальную жизнь, несмотря на свой высокий интеллект".



Менди Селарс – женщина, страдающая в настоящий момент синдромом Протея.



Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена) - аутосомно-доминантное нервно-кожное заболевание с частотой встречаемости 1:2 500 – 4:5 000 (1). Ген ответственный за НФ1 находится на 17 хромосоме и отвечает за продукцию белка нейрофибромина работающего в качестве супрессора опухолей. Главные и определяющие проявления НФ1 – пятна типа «кофе с молоком», нейрофибромы (доброкачественные опухоли футляров периферических нервов), веснушки в области кожных складок, узелки Лиша на радужке (гамартромы выявлявшиеся при исследовании с помощью щелевой лампы) и характерные костные дисплазии длинных трубчатых костей и крыльев клиновидной кости. Клиническая выраженность и тяжесть НФ1 разнообразна даже в пределах одной семьи. Осложнения иногда серьезны вплоть до возникновения деформаций скелета, сколиоза, сосудистой патологии, ухудшения когнитивных функций и злокачественных опухолей, включая опухоли оболочек периферических нервов и глиом центральной нервной системы. Макроцефалия, низкий рост и кожные ангиомы – малые признаки этого заболевания.

МАЛЬЧИК ЛЕТУЧАЯ МЫШЬ -
нейрофиброматоз Реклингаузена

Наследственные нарушения гема- и порфирина

Порфирия или порфириновая болезнь, - почти всегда наследственное нарушение пигментного обмена с повышенным содержанием порфиринов в крови и тканях и усиленным их выделением с мочой и калом. Проявляется фотодерматозом, гемолитическими кризами, желудочнокишечными и невропсихическими расстройствами.

Первичное нарушение может возникать в печени (печеночная порфирия) или в костном мозге (эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера)); иногда оно может развиваться в обоих этих органах.

По клиническому течению заболевания часто порфирии делят на острые формы порфирии и формы, протекающие преимущественно с поражением кожных покровов. Эта болезнь, тяжёлые случаи которой послужили основанием для легенд о вампирах. Небелковая часть гемоглобина — гем — превращается в токсичное вещество, которое разъедает подкожные ткани. Кожа начинает приобретать коричневый оттенок, становится всё тоньше и от воздействия солнечного света лопается, поэтому у пациентов со временем кожа покрывается шрамами и язвами. Язвы и воспаления повреждают хрящи — нос и уши, деформируя их. Вкупе с покрытыми язвами веками и скрученными пальцами, это невероятно обезображивает человека. Больным противопоказан солнечный свет, который приносит им невыносимые страдания.

О наследственности венценосных особ

В 1998 г. английское издательство “Bantam Press” опубликовало книгу Дж. Рёля (историка), М. Уоррена (биохимика) и Д. Ханта “Пурпурная тайна: Гены, безумие и королевские дома Европы” (J.C.G. Rehl, M.J. Warren and D. Hunt. Purple Secret: Genes, “Madness” and the Royal Houses of Europe), исследовавших роль порфирии в генеалогическом лабиринте королевских династий. Острой перемежающейся порфирией страдал король Англии **Георг III** однако позже, когда обнаружили указания на повышенную чувствительность кожи короля к солнечному свету, диагноз уточнился на вариетатную порфирию. Именно этим можно объяснить почти непрерывные физические и психические страдания и эмоциональные неуравновешенности последней императрицы России **Александры (внучка королевы Виктории)**, которые так трагически влияли на ее мужа, Николая II.



Болезнь Гюнтера

Болезни, связанные с нарушением обмена в эритроцитах

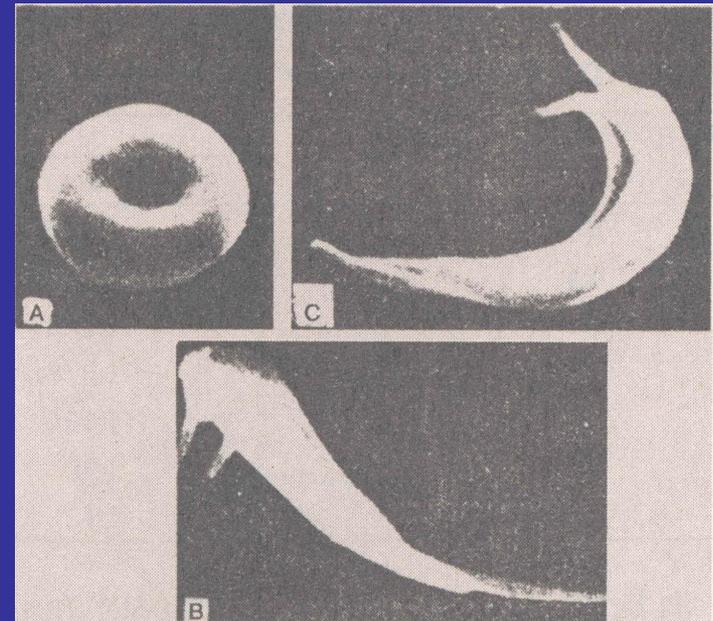
Сюда относят болезни, связанные с укорочением жизни эритроцитов, а также со снижением их уровня в крови. В результате мутаций возникают гемолитические анемии и гемоглобинопатии.

Микросфероцитоз (гемолитическая анемия Минковского_Шоффара). Связана с врожденной недостаточностью липидов оболочки эритроцитов, что приводит к образованию эритроцитов сферической формы. У детей возникает «ядерная желтуха». Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген в 8-й хромосоме.

Талассемии — снижение скорости синтеза цепей нормального гемоглобина. Различают большую, среднюю и малую талассемии.

Гомозиготная (большая) талассемия (**анемия Кули**) — снижение образования гемоглобина А, увеличение количества гемоглобина F. Появляются монголоидные черты лица, башенный тип черепа, отставание физического развития, мишеневидные эритроциты.

Серповидноклеточная анемия — в условиях низкого парциального давления эритроциты приобретают форму серпа, бледность кожи и слизистых, желтушность. Описал Дж. Херрик (1910) у студента-негра. Лечения нет, предохранение от воздействия факторов, провоцирующих болезнь (гипоксия, обезвоживание, холод и др.)



Сканирующая электронная микрофотография эритроцитов при серповидно-клеточной анемии.

Наследственные нарушения обмена билирубина

Синдром Криглера-Найяра - наследуемая негемолитическая желтуха с повышением уровня несвязанного билирубина вследствие врожденной недостаточности глюкуронилтрансферазы, характеризующееся тяжёлым поражением нервной системы. Механизм желтухи при синдроме Криглера-Найяра сводится к полной или почти полной неспособности печени конъюгировать билирубин. Известны две генетически гетерогенные формы синдрома Криглера-Найяра.

I тип заболевания передается по аутосомно-рецессивному типу. Характерна интенсивная желтуха с повышением уровня непрямого билирубина сыворотки крови в 15-50 раз выше нормы, которая в большинстве случаев сопровождается прокрашиванием ядер мозга. При этой форме гипербилирубинемия, как правило, развивается в течение первых дней или даже часов после рождения и длится всю жизнь. Желтуха очень интенсивная. Большое количество билирубина оказывает токсическое действие на нервную систему: появляются судороги, нарушения тонуса мышц, нистагм. В дальнейшем ребенок отстает в психическом и физическом развитии.

II тип (синдром Ариаса) заболевания передается по аутосомно-доминантному типу и сопровождается более слабой желтухой с 5-20-кратным повышением уровня непрямой фракции билирубина в сыворотке крови. Отличительной особенностью этой формы является уменьшение сывороточной концентрации билирубина на фоне применения фенобарбитала.

Жильбера — Мейленграхта синдром (N.A. Gilbert, 1858—1927, франц. врач; E. Meulengracht, р. 1887 г., датский врач; син.: билирубинемия конституциональная, гипербилирубинемия врожденная, гипербилирубинемия идиопатическая, гипербилирубинемия идиопатическая неконъюгированная, гипербилирубинемия конституциональная, желтуха негемолитическая семейная, желтуха ювенильная перемежающаяся желтуха, Жильбера болезнь, Жильбера — Лербулле синдром, Мейленграхта желтуха, холемия врожденная семейная, холемия простая семейная) — наследственная болезнь, обусловленная нарушением билирубинового обмена вследствие недостаточной активности фермента глюкуронозилтрансферазы, проявляющаяся желтухой с незначительным увеличением содержания в крови непрямого билирубина; наследуется по аутосомно-доминантному типу. Болезнь протекает всю жизнь, с периодами обострения и ремиссии. У некоторых больных развивается хронический гепатит. Пациенты жалуются на пожелтение кожи, тупые боли и тяжесть в правом подреберье, тошноту, привкус горького во рту, отрыжку. Аппетит обычно снижен. Часто возникают нарушения стула, метеоризм. Этому сопутствуют головные боли, ухудшение сна, утомляемость, головокружение. Все эти жалобы усиливаются под воздействием физической нагрузки, стрессов, инфекционных заболеваний.

Окончательно диагноз устанавливают при биопсии печени. Он встречается у мужчин приблизительно в 10 раз чаще, чем у женщин. Первые проявления болезни возникают в 10-25 лет.

Наследственные болезни обмена металлов

Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Коновалова-Вильсона) (ГЦД)

- наследственное заболевание, характеризующееся поражением нервной системы и печени. Заболевание передается по наследству (13 хромосома). В основе лежит нарушение обмена меди в организме. В норме основная масса меди после всасывания в кишечнике выводится либо с желчью, либо при посредстве церуллоплазмينا через почки и лишь небольшая часть транспортируется к органам и тканям. При ГЦД наблюдается снижение выведения меди с желчью. Медь в токсических количествах накапливается в печени, головном мозге, роговице глаза. Поражение печени происходит по типу цирроза. Страдают почки. Отложение меди в роговичной оболочке приводит к формированию специфического кольца Кайзера-Флейшера. Несколько чаще поражаются мужчины, средний возраст начала заболевания 11 - 25 лет. Первые признаки появляются в раннем детстве (но не раньше 4 лет) и связаны с поражением печени. Часто возникают эпизоды желтухи, увеличивается печень и селезенка. Неврологические осложнения присоединяются на втором, реже на третьем десятилетии жизни. Неврологические симптомы проявляются дрожанием рук и/или головы, которое наблюдается в покое и усиливается после незначительных нагрузок, замедленность движений. В развернутой стадии развивается акинетико-ригидный синдром (медленные движения при повышенном тоне мышц), гиперкинезы (неконтролируемые движения) по типу "бьющихся крыльев" к которому присоединяется тремор (дрожание), дизартрия (нарушение речи), дисфагия (нарушение глотания), миоклонии (подергивания мышц). Без специфического лечения нарастание неврологической симптоматики приводит к формированию выраженных контрактур, обездвиженности, грубой деменции (слабоумие). Течение заболевания прогрессирующее с периодами ремиссий и обострений. Прогноз неблагоприятный, заболевание приводит к инвалидности, а в определенных случаях и к смерти.

Гемохроматоз (*пигментный цирроз печени, бронзовый диабет синдром Труазье-Ано-Шоффара, сидерофилия и др.*) – заболевание, характеризующееся врожденным или приобретенным нарушением обмена железа в организме человека. Врожденный (*наследственный*), или **первичный гемохроматоз** связывают с возникновением мутации гена HFe, расположенного на коротком плече 6 хромосомы и кодирующего одноименный белок, который регулирует захват железа клетками. В результате повышается всасывание поступающего с пищей железа в кишечнике с его последующим отложением в органах и тканях в виде железосодержащих пигментов. Этот процесс обычно растягивается на десятилетия, поэтому наиболее часто первые признаки гемохроматоза возникают в возрасте 40-60 лет. Мужчины болеют чаще, чем женщины.

Наиболее частыми причинами приобретенного, или вторичного гемохроматоза являются хронический алкоголизм, некоторые заболевания крови, специфические нарушения обмена веществ. Хотя при этом полностью не исключается и влияние генетических факторов.

Симптомы заболевания: слабость, снижение работоспособности, боль в верхней половине живота, снижение массы тела, цирроз печени: увеличение не только печени, но и селезенки, ухудшение кровотока в ней со скоплением свободной жидкости в брюшной полости (асцит) с исходом в печеночную недостаточность. Поражение суставов характеризуется упорной, плохо реагирующей на лечение болью. Отложение железа в сердце может стать причиной нарушения сердечного ритма, постепенного расширения желудочков и предсердий с последующим развитием сердечной недостаточности. Поражение поджелудочной железы приводит к развитию сахарного диабета, половых желез – к атрофии яичек со снижением потенции, исчезновением вторичных половых признаков и феминизация (у мужчин) и прекращению месячных, бесплодию (у женщин). Избыточное отложение железа в коже обеспечивает специфическое изменение ее окраски (бронзовый диабет). Характерны гиперпигментация кожи (особенно открытых частей тела, подмышечных впадин, ладоней, половых органов и старых кожных рубцов), принимающей серо-бурый или коричневатый цвет.

Прогноз без лечения неблагоприятный. Средняя продолжительность жизни больных после установления диагноза (при отсутствии лечения) не превышает 4-5 лет. Причиной гибели больных могут быть печеночная или диабетическая кома, острое кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, сердечная недостаточность; у пожилых больных с длительным течением заболевания в 15-20% случаев развивается рак печени.

Наследственные синдромы нарушения всасывания в пищеварительном тракте

Муковисцидоз (кистозное перерождение поджелудочной железы, желез кишечника, дыхательных путей) - Заболевание протекает в виде хронической пневмонии, желудочно-кишечных нарушений. При муковисцидозе изменяется структура мукополисахаридов, входящих в состав секрета желез. Секрет становится вязким, затрудняется его отделение, закупориваются выводные протоки желез, что и ведет к дистрофическим (дегенеративным) изменениям с последующим разрастанием соединительной ткани в поджелудочной железе, кишечнике, слюнных железах, бронхах, желчных протоках (желчных канальцах). Дети отстают в физическом развитии, возникает дистрофия.

В пище детей ограничивают употребление жиров, мучнистых углеводов, увеличивают содержание белка.

Непереносимость лактозы - несмотря на употребление лактозы в лечебных целях, у многих людей лактоза не усваивается и вызывает дискомфорт в области пищеварительной системы, в том числе понос, животные боли, вздутие живота, тошноту и рвоту после употребления молочных продуктов. У этих людей отсутствует фермент лактаза или производится в недостаточном количестве. При недостаточной функции лактазы лактоза остается в кишечнике в исходном виде и связывает воду, что вызывает понос. Кроме того, кишечные бактерии вызывают брожение молочного сахара, в результате которого вздувается живот.

Целиакия (болезнь Ги - Гертера - Гейбнера, глютенэнтеропатия, кишечный инфантилизм) — наследственное заболевание, нарушение пищеварения, вызванное повреждением ворсинок тонкой кишки некоторыми пищевыми продуктами, содержащими определённые белки — глютен (он же глиалин) и близкими к нему белками злаков (авенин, грдеин и др.) — в таких продуктах, как пшеница, рожь, солод, ячмень и овес. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Механизм патологического взаимодействия глютена со слизистой оболочкой до конца не ясен. Предполагается наличие ферментного дефекта - отсутствие или недостаточность глиадиаминопептидазы или другого фермента, участвующего в расщеплении глютена.

Появляется учащённый пенистый стул, обильный. Ребёнок становится вялым, бледным, теряет массу тела, снижается аппетит. Постепенно развивается дистрофия и дети приобретают типичный для целиакии вид: резкое истощение, потухший взгляд, яркие слизистые оболочки, огромных размеров живот. В ряде случаев развиваются отёки на нижних конечностях, нередко спонтанные переломы костей. Определяется псевдоасцит (скопление жидкости в атоничном кишечнике). Далее присоединяются симптомы поливитаминовой недостаточности (сухость кожи, стоматит, дистрофия зубов, ногтей, волос и др.). Важным признаком заболевания при длительном его течении является низкорослость.

Хромосомные заболевания

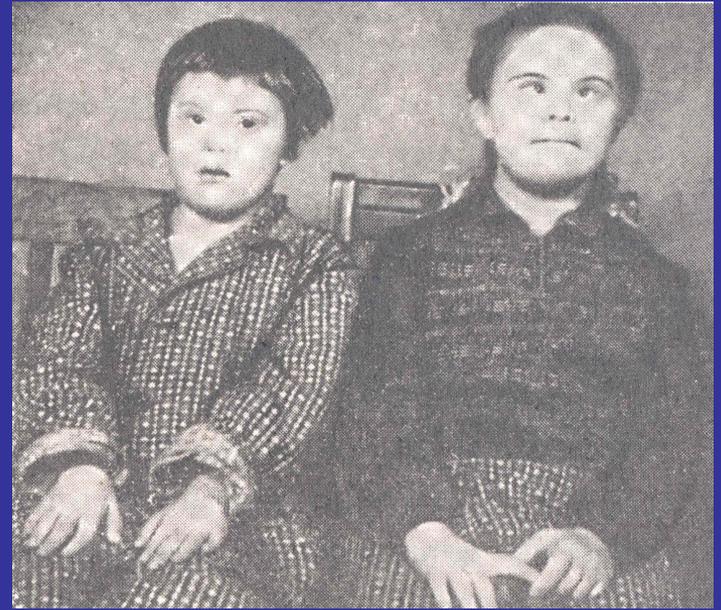
Сюда относят болезни, обусловленные геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом. Они возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Практически не передаются по наследству (3 - 5 %). Известно около 700 таких болезней.

Делятся на:

1. Болезни, связанные с аномалиями числа хромосом
 - а) нарушение числа аутосом (25 % всех хромосомных заболеваний).
 - б) нарушение числа половых хромосом (46 % всех хромосомных заболеваний).
 - в) полиплоидия – кратное увеличение гаплоидного набора хромосом.
2. Болезни, связанные со структурными нарушениями (абберациями) хромосом (10,4% всех хромосомных заболеваний). Их причинами бывают:
 - а) Транслокации – обмен между негомологичными хромосомами.
 - б) Делеции – потери участка хромосомы.
 - в) Инверсии – повороты участка хромосомы на 180 градусов.
 - г) Дупликации – удвоение участка хромосомы.
 - д) Изохромосомия – появление хромосом с повторяющимися генетическим материалом в обоих плечах.
 - е) Возникновение кольцевых хромосом.

Синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме)

— в 95 % случаев — это типичная трисомия, примерно у 4 % - транслокационная форма (в кариотипе 46 хромосом, но лишняя 21 хромосома транслоцирована на хромосому из группы D или G) и у около 2 % - мозаичный тип. Больные невысокого роста, отличаются слабоумием, имеют монголоидный разрез глаз, круглое уплощенной лицо, короткий нос, плоскую переносицу, эпикант, маленькие деформированные уши, полуоткрытый рот со слегка высунутым языком и выступающей нижней челюстью.



Дети с синдромом Дауна



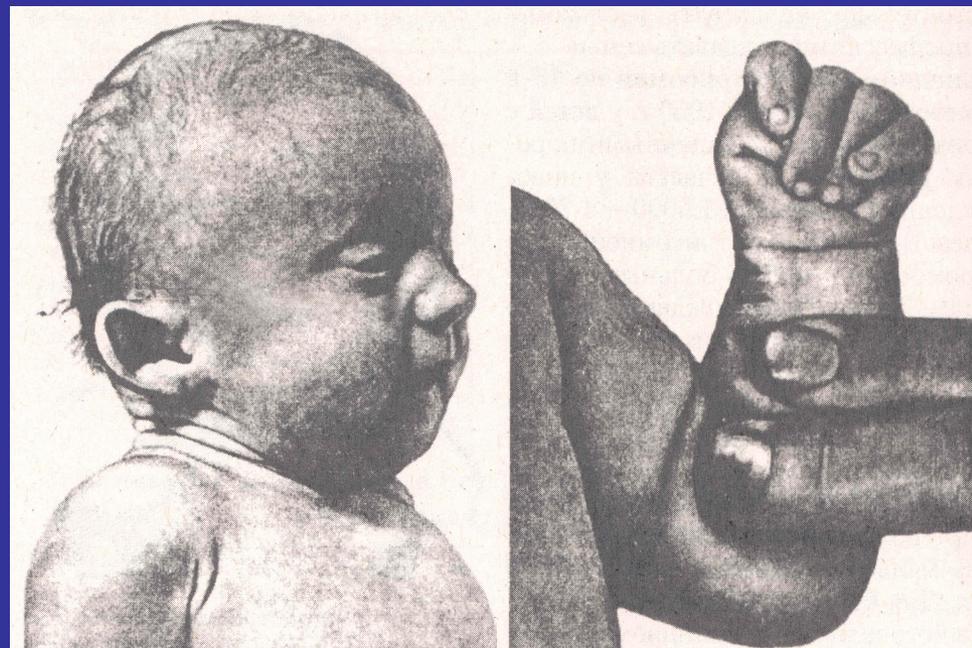
Аномалии лица и полисиндактилия обеих стоп при синдроме Патау.

Синдром Патау (трисомия по 13-й хромосоме) — типичная трисомия в 80-85 % случаев, остальное — мозаицизм, изохромосома, транслокация и др. Характерны врожденные пороки развития лица и головного мозга.

Типичный внешний вид: окружность черепа уменьшена, низкий скошенный лоб, узкие глазные щели, запавшая переносица, ушные раковины деформированы и низко расположены, у 80 % развивается глухота, часто встречаются аномалии генеталий: у девочек — это удвоение матки и влагалища, у мальчиков — крипторхизм. Большинство умирает в возрасте до 1 года, остальные страдают глубокой идиотией.

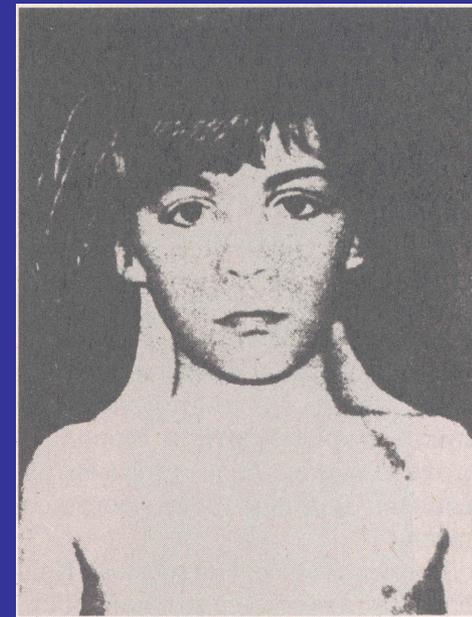
Синдром Эдвардса (трисомия по 18-й хромосоме) – описан Эдвардсом в 1960 г. Девочки болеют чаще в три раза, причины неизвестны.

Характерные особенности: изменения мозгового черепа и лица (маленький рот, узкие и короткие глазные щели, косоглазие, низко расположенные и деформированные уши, вывернутая нижняя губа, короткая шея, выступающий затылок, удлинённый череп), дефекты опорно-двигательного аппарата (флексорное положение кистей, аномально развитые стопы, косолапость и др.), сердечно-сосудистой системы и половых органов. До 90 % детей погибают до 1 года.



Черепно-лицевые аномалии и характерное расположение пальцев кисти при синдроме Эдвардса.

Синдром Шерешевского-Тернера — нарушение расхождения половых хромосом. Болеют только женщины, у них отсутствует одна X-хромосома. Только в 20 % случаев рождается живой ребенок, в остальных — мертворождение или самопроизвольные аборты. Характерны: низкорослость, половой инфантилизм, соматические нарушения, короткая шея с боковыми кожными складками, короткая и широкая грудная клетка, чрезмерная подвижность локтевых и коленных суставов, укорочение 4-5 пальцев на руках, микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти), эпикант, низкопосаженные деформированные уши, косоглазие, катаракта, дефекты слуха и др. дефекты. Больные бесплодны.



Внешний вид больной с синдромом Шерешевского-Тернера

Синдром полисомии по X-хромосоме

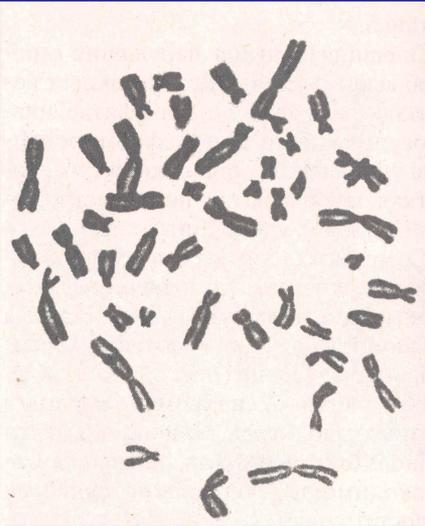
Синдром Трипло — бывает трисомия, тетрасомия, пентасомия. Отмечается незначительное снижение интеллекта, повышенная вероятность психозов и шизофрении, плодовитость при этом не страдает. Лечения нет.

Синдром Клайнфельтера — описан Н. Клайнфельтером в 1942 г. Болеют только мальчики, больные имеют лишнюю X-хромосому, встречаются варианты полисомии с большим числом X- и Y-хромосом. Проявляется в период полового созревания в виде недоразвития семенников и вторичных половых признаков, Характерен высокий рост, евнухоидный тип сложения, гинекомастия, слабый рост волос, склонность к ожирению. Больные бесплодны, умственное развитие отстает, но интеллект нормальный.

Синдром дисомии по Y-хромосоме — описан в 1961 г. Больные отличаются по физическому и умственному развитию, отличаются склонностью к агрессивным и антисоциальным поступкам. В местах заключения мужчин с генотипом XYY в 10 раз больше, чем мужчин с нормальным генотипом.



Больной с синдромом Клайнфельтера



Внешний вид и кариотип больного с синдромом «кошачьего крика».

Синдром «кошачьего крика» - связан с делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Описан Дж. Леженом в 1963 г. Типичным признаком служит необычный плач детей, напоминающий мяуканье или крик кошки, что связано с патологией гортани или голосовых связок. С возрастом этот крик исчезает. Кроме этого – умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия (аномально уменьшенная голова), лунообразное лицо, микрогения (маленькая верхняя челюсть), эпикант, высокое небо, плоская спинка носа, косоглазие, ушные раковины деформированы и расположены низко. Отмечаются также множественные внутренние пороки развития. Тяжесть зависит от размера делеции. Есть больные, дожившие до 50 лет).

Синдром Вольфа-Хиршхорна – описан в 1965 г. В 80 % случаев – делеция короткого плеча 4-й хромосомы, 13 % - транслокации, реже – кольцевые хромосомы, инверсии, дупликации, изохромосомы. Характеризуется врожденными пороками развития, задержкой умственного и психомоторного развития. У больных небольшой вес при рождении, микроцефалия, клювовидный нос, эпикант, антимоноглоидный разрез глаз (опущение наружных углов глазных щелей), аномальные ушные раковины, маленький рот, расщелина верхней губы и неба, деформация стоп и др. Дети умирают до 1 года.

Болезнь (или синдром) Хантингтона (Хорея Гентингтона) — это заболевание нервной системы, вызванное умножением кодона CAG в гене IT-15. Этот ген кодирует 350-kDa белок (хантингтин) с неизвестной функцией. В гене дикого типа (не мутантного) у разных людей присутствует разное количество CAG повторов, однако, когда число повторов превышает 36, развивается болезнь.

Начало болезни незаметно, метаболические нарушения неизвестны. Средний возраст проявления хореического гиперкинеза - 35 лет (от 15-ти до 65-ти). У больных нарушается пространственная ориентация, возникает атаксия, появляются мышечные судороги, со временем развивается слабоумие.

Ген синдрома был завезён в США в 1830 году тремя молодыми людьми, покинувшими Англию. У всех троих были дети. В настоящее время от хореи Хантингтона в США страдает ок. 7000 человек. Частота встречаемости заболевания по всему миру составляет 1:25000.

Есть предположение, что мутации приводят к измененной конформации белка, которая токсична для клетки. Более того, мутации приводят к тому, что белок начинает агрегировать, образуя так называемые тельца включения в нейронах. До недавнего времени считалось, что именно тельца включения ответственны за смерть нейронов. Однако, работа сотрудников Калифорнийского университета, показала, что тельца включения, наоборот, защищают нейрон от смерти, и именно цитоплазматический, а не агрегировавший, белок токсичен.

Название болезни дано в честь трёх поколений врачей, изучавших её в штате Коннектикут.

Болезни, причиной которых является полиплоидия – встречается чаще триплоидия, чем тетраплоидия. Беременность протекает с осложнениями. Основные внешние пороки: расщелина губы и неба, низко расположенные ушные раковины, сращение пальцев кисти или стопы. Есть аномалии в развитии абсолютно всех внутренних органов. Дети погибают в первые дни после рождения. Биопсия показывает, что часть тканей у таких детей триплоидная, часть – диплоидная.

Мультифакториальные болезни

Обусловлены как наследственными, так и, в значительной степени, факторами внешней среды. К наиболее известным относятся: ревматизм, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, цирроз печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, псориаз, шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз, рассеянный склероз и др.

Наследственная предрасположенность может иметь моно- или полигенную структуру. В первом случае она обусловлена мутацией одного гена, для проявления которой необходим определенный внешний фактор, а во втором случае – сочетанием аллелей нескольких генов и комплексом факторов внешней среды.

Выделяют общие особенности:

1. Высокая частота заболеваний в популяции. Шизофрения – 1 %, сахарный диабет – 5 %, аллергические заболевания – 10 %, гипертония – 30 %.
2. Клинический полиморфизм варьирует от скрытых субклинических форм до ярко выраженных проявлений.
3. Особенности наследования не подчиняются менделевским закономерностям.
4. Степень проявления болезни зависит от пола и возраста больного, работы эндокринной системы, факторов внешней и внутренней среды и др.