



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА



Актуальность темы

В связи с повышением фона ионизирующей радиации и загрязнением окружающей среды мутагенами, количество наследственных изменений у человека возрастает.

ВОЗ регистрирует ежегодно 3-4 новых наследственных аномалий. Поэтому немаловажное значение приобретают знания в области медицинской генетики, основной задачей которой является выявление и профилактика наследственных заболеваний.

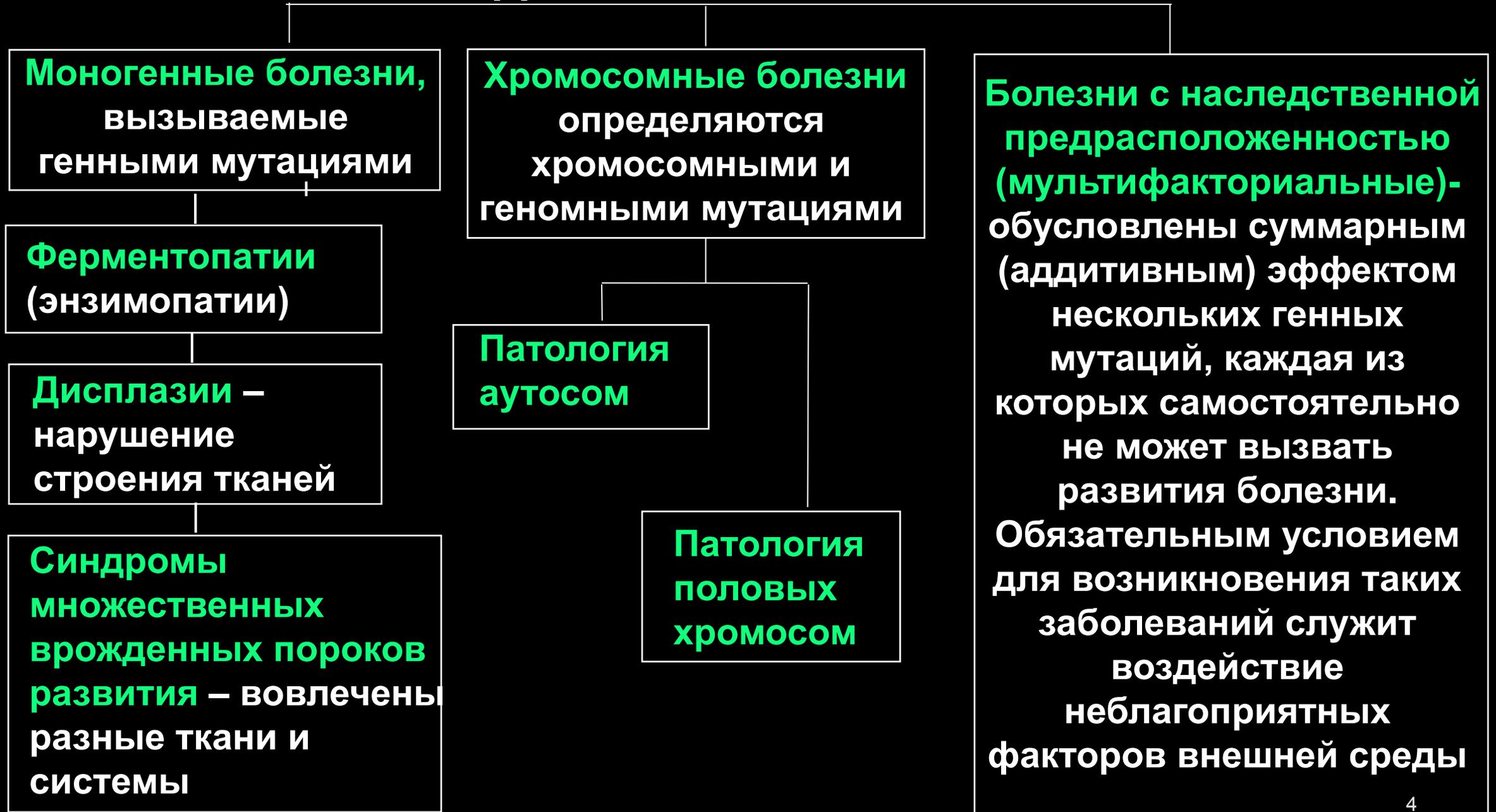
Наследственные болезни человека –

возникают в результате нарушений в наследственном (генетическом) аппарате половых клеток обоих или одного из родителей.

Рабочая классификация наследственных болезней человека, включает:

- ✓ болезни, вызванные мутацией отдельного гена (моногенные или менделевские болезни);
- ✓ синдромы, обусловленные хромосомными аномалиями (хромосомные болезни);
- ✓ мультифакториальные заболевания как результат взаимодействия генетических и средовых факторов (болезни с наследственным предрасположением).

Наследственная патология



Моногенные болезни –

заболевания в основе которых лежит единичная генная мутация, приводящая к изменению порядка нуклеотидов в ДНК, что влияет на последовательность аминокислот в белке.

Основным признаком, указывающим на моногенный характер патологии, является менделирующий характер наследования.

До мутации

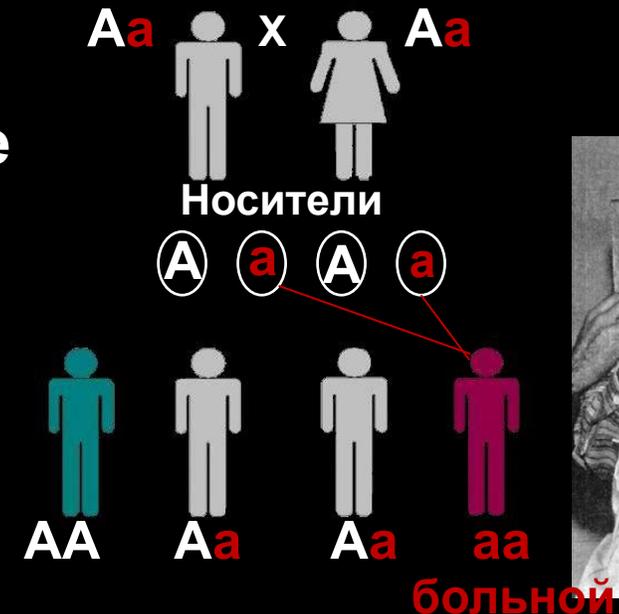
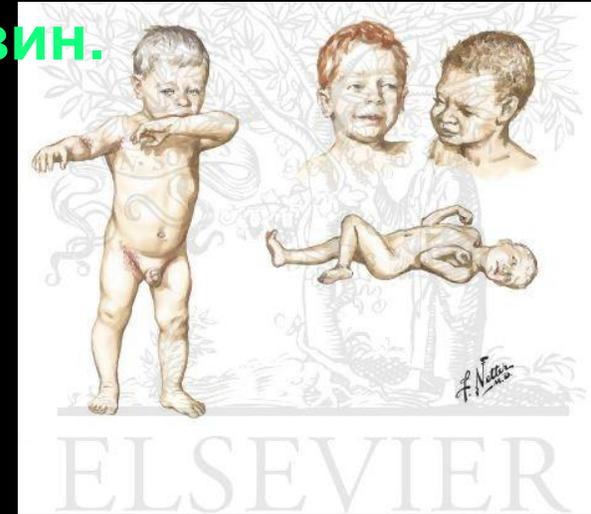
После мутации



Болезни аминокислотного обмена –

Фенилкетонурия (ФКУ) – заболевание, обусловлено дефектом фермента фенилаланингидроксилазы, в результате чего **нарушается процесс превращения фенилаланина в тирозин.**

- ❑ ФКУ наследуется по А-Р типу.
- ❑ Частота 1:10000 новорожденных.
- ❑ В результате дефекта фермента аминокислота фенилаланин не усваивается организмом.
- ❑ Неусвоившийся фенилаланин превращается в фенилпировиноградную кислоту.
- ❑ Находясь в крови в высокой концентрации, оказывают токсическое действие на нервные клетки мозга.
- ❑ В результате: слабоумие, эпилептические приступы, расстройство регуляции двигательных функций.
- ❑ У больных слабая пигментация вследствие нарушения синтеза меланина.



Фенилкетонурия (ФКУ)

Диагноз ФКУ ставится простым биохимическим тестом (проба Феллинга) или микробиологическим тестом Гатри.



Лечение – диетотерапия. Диета исключает мясные, рыбные, молочные продукты и другие продукты, содержащие животный и, частично, растительный белок. Назначают

аминокислотные смеси, лишенные фенилаланина



Нарушение обмена углеводов

Галактоземия

- ❑ Тип наследования А-Р.
- ❑ Частота 1:50000.
- ❑ Болезнь характеризуется поражением ц.н.с, нарушением функции печени, в результате недостаточности фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы.
- ❑ Заболевание возникает при вскармливании молоком в результате непереносимости молочного сахара (лактозы), расщепляющегося в кишечнике до галактозы.
- ❑ В тканях накапливается избыточное количество продуктов неполного распада лактозы, вызывающих клинические проявления галактоземии у ребенка: рвота, понос, уменьшается масса тела, развивается желтуха и т.д. В дальнейшем появляются катаракта, цирроз печени, отставание в умственном развитии.
- ❑ Диагноз галактоземии ставится на основании обнаружения галактозы в моче.
- ❑ Лечение – исключение из пищи молочного сахара.



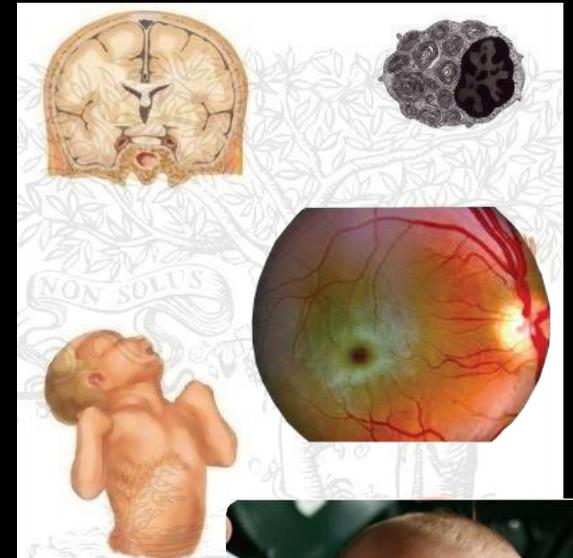
Наследственные дефекты обмена липидов

Сфинголипидозы – болезни внутриклеточного накопления сфинголипидов, обусловленные дефектом ферментов, катализирующих их расщепление.

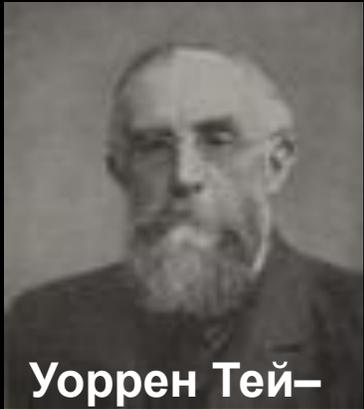
Сфинголипиды – структурные компоненты клеточных мембран, в частности миелиновых оболочек нервных волокон

Болезнь Тея-Сакса

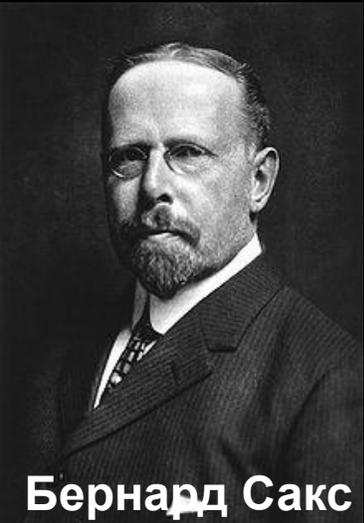
- А-Р тип наследования. □ Частота 1:50000
- Клиническая картина: поражение ц.н.с. (спинной и головной мозг).
- Интеллект снижается до степени идиотии.
- Двигательные нарушения, приводящие к полной неподвижности.
- Наблюдается снижение зрения, в последующем – атрофия зрительных нервов и наступает слепота.
- Смерть наступает в 3-4 года.



15 хромосома
генная мутация



Уоррен Тей–
британский
офтальмолог



Бернард Сакс
– американский
нейропатолог

Болезни стероидного обмена

Адреногенитальный синдром

- А-Р тип наследования.
 - Частота 1:5000-1:67000.
- Клиническая картина: у девочек заболевание проявляется в форме псевдогермафродитизма, а у мальчиков – преждевременной вирилизацией.
- Синдром обусловлен дисфункцией коры надпочечников (чрезмерная секреция андрогенов). В организме образуется избыток половых гормонов и глюкокортикоидов.
- В моче обнаруживаются большие количества андрогенных 17-кетостероидов.
- Исходный пол определяется по половому хроматину в клетках букального эпителия.



Болезни свёртывающей системы крови

Гемофилия А – X-сцепленный рецессивный тип наследования. Обусловлено дефектом фактора 8 свертывания крови (антигемофильного глобулина). Клиническая картина: преобладают кровоизлияния в крупные суставы конечностей, подкожные и внутримышечные гематомы, наличие крови в моче.

Гемофилия В – X-сцепленный рецессивный тип наследования. Обусловлено дефектом фактора 9 (плазменного компонента тромбопластина). Клинические проявления как при гемофилии А. Встречается в 10 раз реже.

Гемофилия С – аутосомно-доминантное, обусловленное резким изменением антигемофильного глобулина (фактора 8) и снижением активности фактора, необходимого для сохранения целостности стенок сосудов. Наблюдается умеренная склонность к кровотечениям.

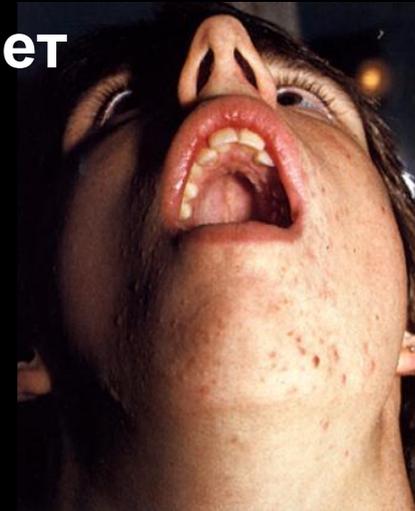


Дисплазии

Синдром Марфана –

наследственная патология соединительной ткани.

- **А-Д** тип наследования; частота 1 : 20000;
- Нарушается синтез коллагена и эластина из-за повреждения гена 15 хромосомы, который отвечает за синтез фибриллина (белок соединительной ткани, формирующий её эластичность).
- Характерен внешний вид больных:
 - **Патология опорно-двигательного аппарата:** длинные и тонкие конечности с такими же пальцами, кифосколиоз, переразгибание в суставах.
 - **Нарушения зрения** (подвывих хрусталика, миопия).
 - **Нарушения сердечно-сосудистой системы:** поражение клапанов сердца и аневризма аорты.



Хромосомные болезни человека, обусловленные изменением структуры и числа аутосом и половых хромосом

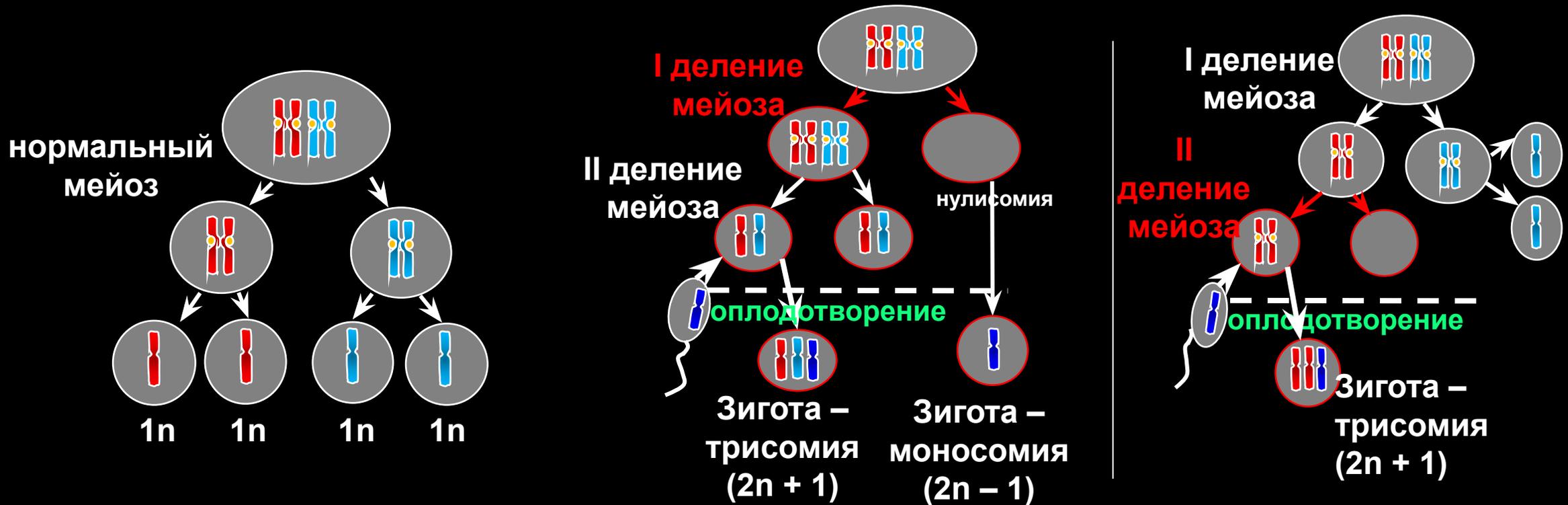
**С хромосомными болезнями рождаются менее 1%
новорожденных.**

**Отклонения числа половых хромосом и аутосом связаны с
процессом нарушения мейоза. Большинство аномалий
несовместимы с жизнью.**

**Окончательный диагноз хромосомных болезней устанавливается
цитогенетическим методом.**

**Риск рождения ребенка с хромосомными аномалиями
увеличивается с возрастом матери.**

Процесс нарушения мейоза



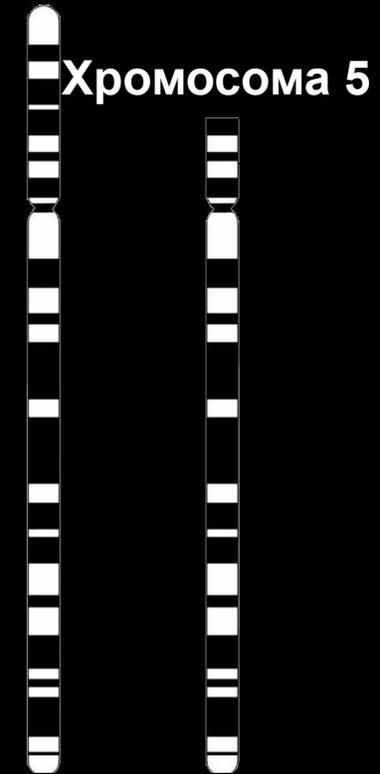
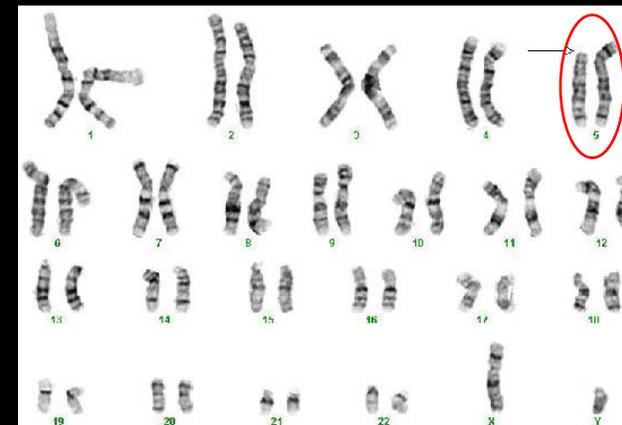
Изменения количества хромосом вызывают нарушения их распределения по дочерним клеткам во время I и II мейотического деления в гаметогенезе или в первых дроблениях оплодотворённой яйцеклетки.

Синдром «кошачьего крика»

- ❑ Кариотип 46,XX или XY, 5P- (делеция короткого плеча пятой хромосомы).
- ❑ Частота 1:45000
- ❑ Характерно: микроцефалия, умственная отсталость;
 - низкая масса при рождении и мышечная гипотония;
 - лунообразное лицо с широко расставленными глазами;
 - ушные раковины деформированы и низко расположены;
 - характерный плач ребёнка, напоминающий кошачье мяуканье, в результате недоразвития гортани.
 - Большинство больных умирают в первые годы, около 10% больных достигают 10-летнего возраста.



Жером Лежен – французский ученый



норма дeлeция

Синдром Патау

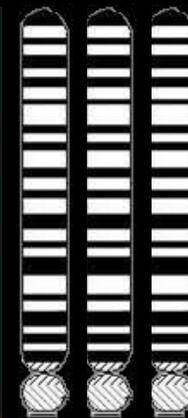
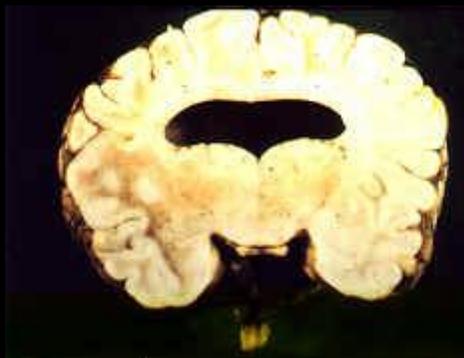
- ❑ Кариотип $2n = 47, XX+13$ – трисомия 13; Частота 1:10000
- ❑ Этот синдром представлен двумя вариантами: трисомией и транслокационной формой: $46, XX,-13,-15,+t(q13q15)$;

Клинические признаки:

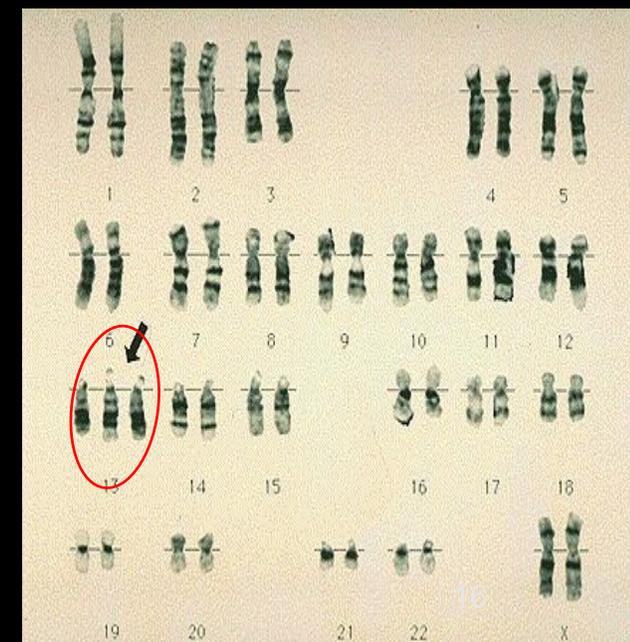
- выраженная микроцефалия,
- аномалии глазного яблока (микрофтальмия и анофтальм),
- расщепление губы и неба,
- полидактилия,
- врожденные пороки внутренних органов,
- Ранняя смертность, в течение года погибает 90% детей. 5% доживают до 3 лет.



Клаус Патау

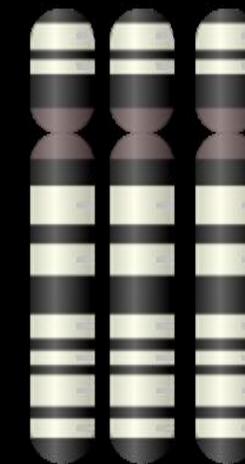
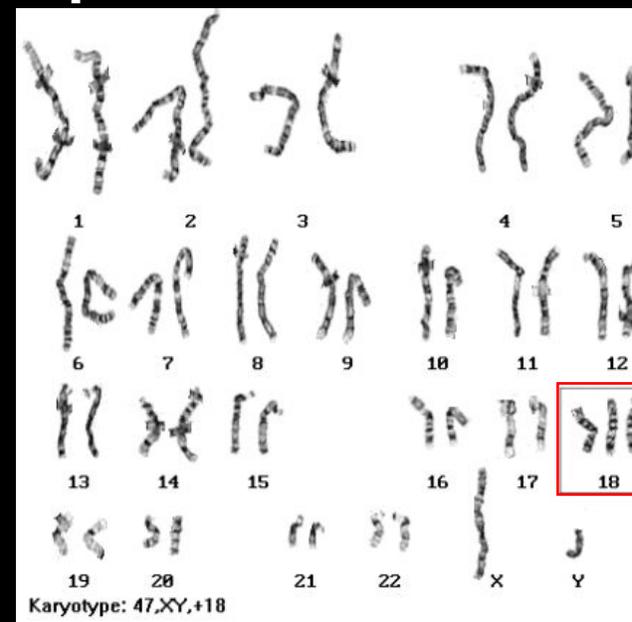


Трисомия
13 хромосомы



Синдром Эдварса

- **Кариотип $2n=47(+18)$. Трисомия 18**
- **Частота 1:6500**
- **Клинические признаки:**
 - выступающий затылок, недоразвитие нижней челюсти,
 - деформированные и низко расположенные уши,
 - аномалии конечностей, синдактилия.
- **Патология внутренних органов:**
 - пороки сердца, гидронефроз, крипторхизм.
- **Характерна тяжелая задержка умственного развития.**
30% погибают в 1 месяц,
менее 10% доживают до года.

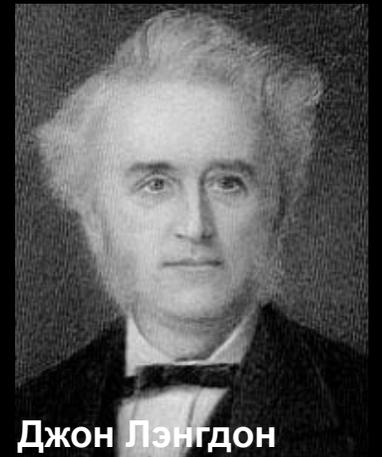


Трисомия
18 хромосомы

Болезнь Дауна

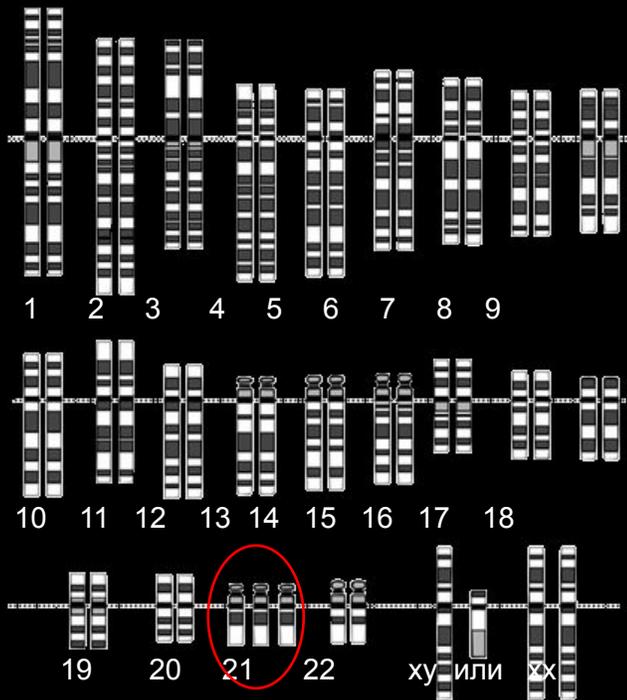
- Кариотип $2n = 47(+21)$. Трисомия 21.
- Возможен и транслокационный вариант: кариотип 46 хромосом, 14, +t (14,21);
- Частота 1:500 - 1:1000

Частота рождения таких детей зависит от возраста матери.



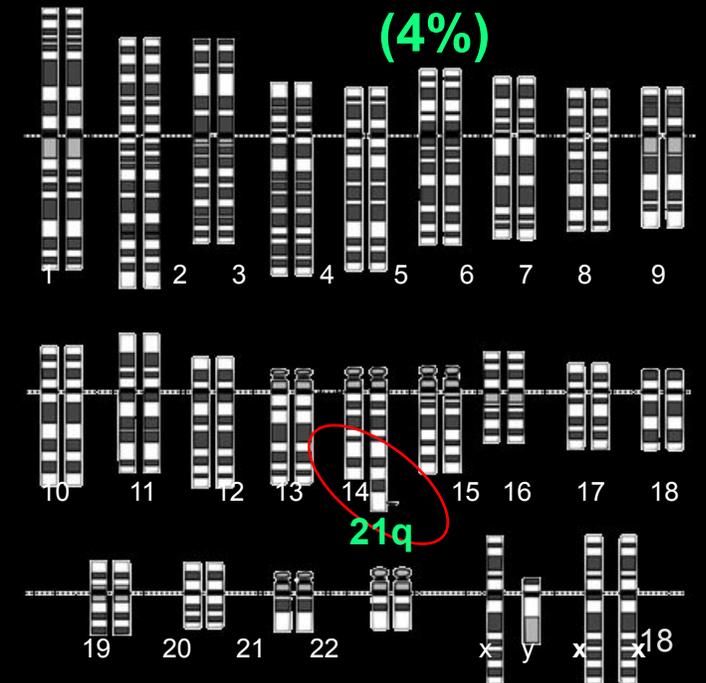
Джон Лэнгдон Даун (1828-1896)
английский врач

Трисомия 21



Транслокационная форма -14, + t (14,21)

(4%)



Болезнь Дауна

□ Клинические признаки:

небольшая круглая голова со скошенным затылком, монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос с широкой плоской переносицей, маленькие деформированные уши, полуоткрытый рот с высунутым языком, слабоумие. Наблюдаются пороки с.с.с.

□ Дерматоглифические особенности:

"обезьянья складка" - глубокая поперечная борозда (40% случаев), единственная сгибательная складка на мизинце (20-25% случаев), складка большого пальца стопы.

- 20-30% погибают до года, 50% - в первые пять лет, 3% доживают до 50 лет.

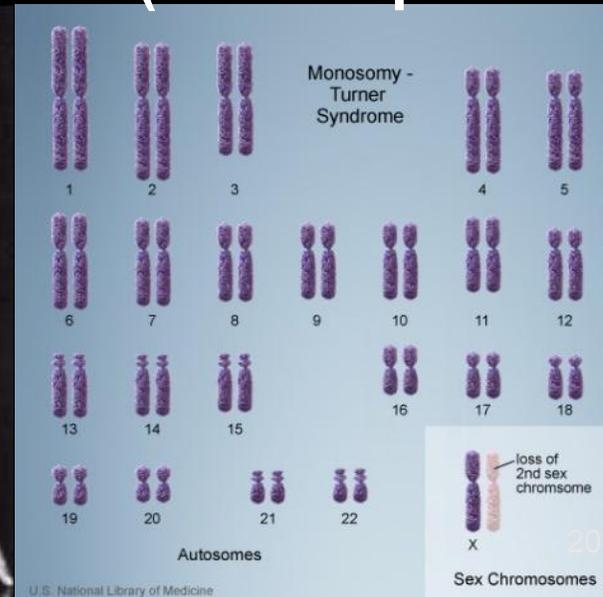


Клинодактилия 5-го пальца (искривлённый мизинец) – 60 %



Синдром Шерешевского-Тернера

- ❑ **Кариотип $2n = 45 (XO)$.** Моносомия XO . Фенотип женский.
- ❑ Частота встречаемости 1:2500.
- ❑ Основной патологический признак при этом синдроме – недоразвитие яичников (зачатковые тяжи, состоящие из соединительной ткани).
- ❑ Характерна диспропорция тела: более развита верхняя часть (широкие плечи и узкий таз), нижние конечности укорочены.
- ❑ Рост всегда ниже средней нормы (135-145 см).
- ❑ Короткая шея со складками кожи, идущими от затылка («шея сфинкса»).



Синдром Шерешевского-Тернера

- Экспресс-диагностика проводится цитологическим методом в соматических клетках: половой хроматин в клетках у таких женщин отсутствует.
- Больные бесплодны, т.к. яичники не развиты.
- Введение половых гормонов в период полового созревания, способствует развитию вторичных половых признаков.



Х- хроматин



У женщин –
норма: 46 (XX)

Х- хроматин
отсутствует



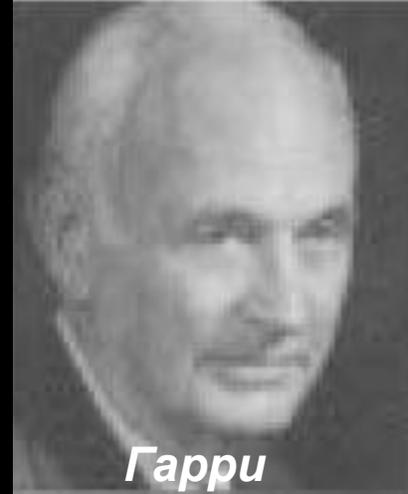
У женщин – синдром
Шерешевского-
Тернера: 45(XO)

XO



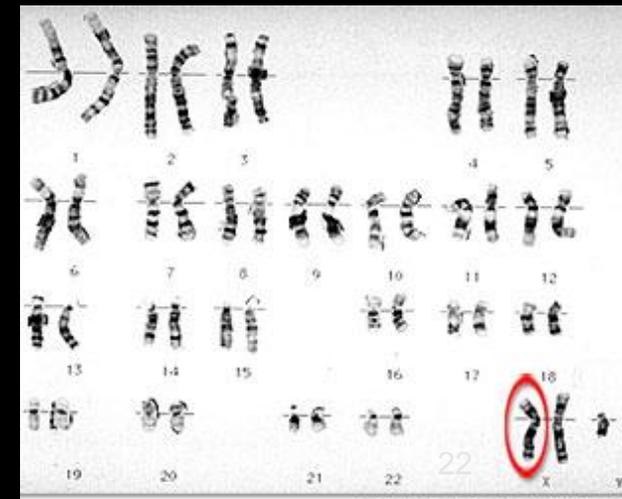
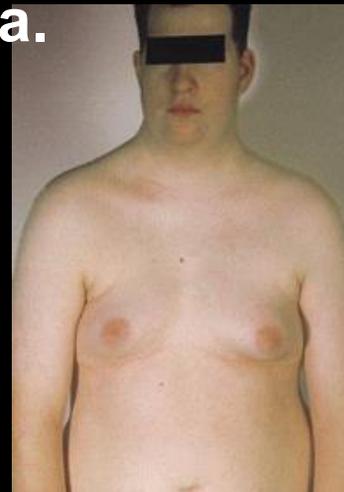
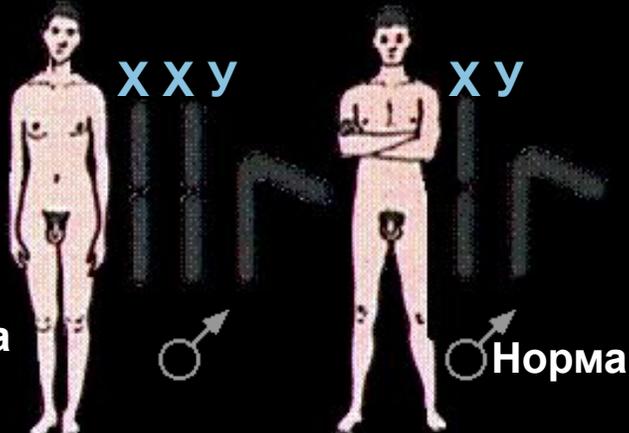
Синдром Клайнфельтера

- ❑ **Кариотип $2n = 47(XY)$.** Фенотип мужской. Частота 1:1000
- ❑ **Клинические признаки:**
 - недоразвитие семенников, отсутствие сперматогенеза.
- ❑ **Это развивает евнухоидный тип телосложения:**
 - узкие плечи, широкий таз, жировотложение по женскому типу, слабо развитая мускулатура, скудная растительность на лице или полное отсутствие. Больные бесплодны.
- ❑ **Лишняя хромосома - X обуславливает разнообразные нарушения психики, умственная отсталость.**
- ❑ **Диагноз ставится при определении в соскобе слизистой оболочки щеки тельца полового хроматина.**



Гарри
Клайнфельтер

Синдром
Клайнфельтера



Другие варианты полисомии половых хромосом

□ 47,XXX – трисомия-X.

Частота 1:1000. Большинство женщин имеют ряд нерезких отклонений в физическом развитии, нарушения функций яичников, преждевременный климакс, незначительное снижение интеллекта. Часто бесплодны, 30% таких больных сохраняют генеративную функцию.

□ 48,XXXX – тяжелое умственное отставание.

□ 47,XYУ – при увеличении числа У-хромосом половые железы развиты нормально, рост, как правило высокий, имеются некоторые аномалии зубов. При этом значительные задержки умственного развития обнаруживаются редко.

□ 48, XXYY, 48,XXXY, 49,XXXYУ, 49,XXXXY – другие варианты синдрома Клайнфельтера. Наблюдаются более глубокие нарушения физического и психического развития.

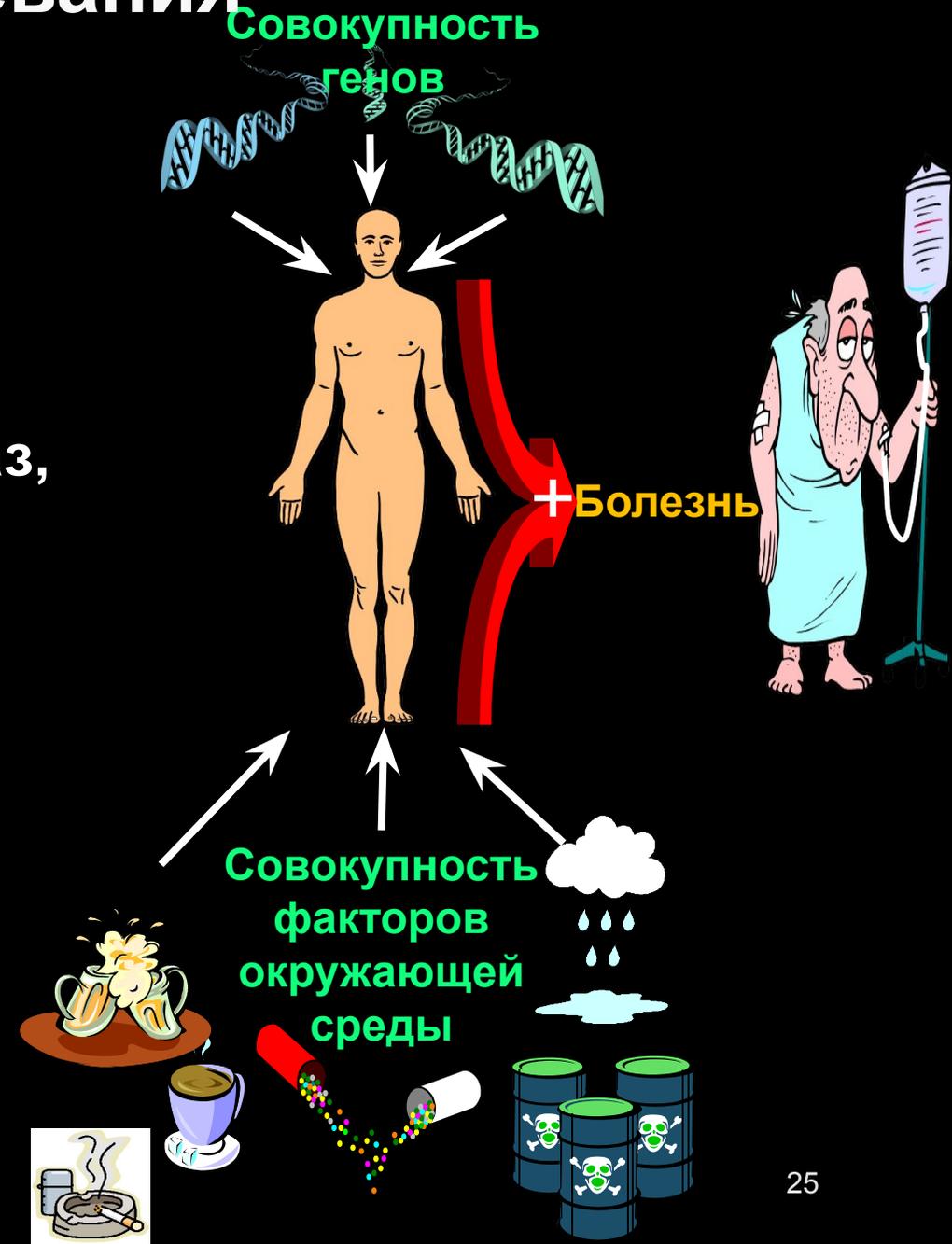
Аномалии кариотипов при наследственных заболеваниях

Болезнь	Кариотип	Изменение наследственного аппарата
Синдром Шерешевского - Тернера	45X0;	Моносомия по X хромосоме, в том числе и мозаицизм
Синдром Клайнфельтера	47,XXY; 48,XXXY;	Полисомия по X-хромосоме у мужчин
Синдром Патау	47,XX, 13+; 47,XY, 13+	Трисомия по 13-й хромосоме
Синдром Эдвардса	47,XX, 18+; 47,XY, 18+	Трисомия по 18-й хромосоме
Синдром Дауна	47,XX, 21+; 47,XY, 21+	Трисомия по 21-й хромосоме
Синдром кошачьего крика	46,XX, 5p- ; 46,xy, 5p-	Делеция короткого плеча 5-й хромосомы
Синдром Прадера-Вилли	46 XX или XY, 15p-.	Делеция короткого плеча 15 хромосомы

Мультифакториальные заболевания

- Это наиболее распространенные болезни: ревматизм, врожденные пороки сердца, гипертоническая и язвенная болезни, цирроз печени, сахарный диабет, псориаз, бронхиальная астма, шизофрения и др.

- Вероятность заболеть определяется
 - степенью наследственной предрасположенности и
 - силой действия средовых факторов



Лечение наследственных болезней

- **Генная терапия –**
устранение генетического дефекта путем введения генов в клетки пациентов с целью направленного изменения генных дефектов или придания клеткам новых функций (например, лечение врожденного иммунодефицита в 1990 году при помощи пересадки гена.
- **Предупреждение** заболевания у потомства (при переносе генов в половые клетки).
- **Патогенетическая** (заместительная, корригирующая) и симптоматическая терапия – нормализация нарушений без прямого воздействия на основной генетический дефект:
 - **диетотерапия** с исключением поступления с пищей тех веществ, концентрация которых в крови повышена (например, лечение ФКУ диетой.)
 - **заместительная терапия** (гормоны, ферменты и др. Например, введение фактора VIII при гемофилии)
 - **хирургическая коррекция** врожденных пороков и др.

Лечение наследственных заболеваний с помощью ГТ

