

## ***Лекция 8 Хромосомные болезни. Генные болезни.***

### ***Наследственное предрасположение к болезням***

***Наследственные болезни*** – это патологические состояния, в основе которых лежат изменения наследственного материала.

*Особенности наследственной патологии:*

1. Ранняя манифестация: 25% - проявляются сразу после рождения (врожденные); 70% - к 3-му году жизни; 90% - к концу пубертатного периода.
2. Хроническое течение с постоянным ухудшением общего состояния и нарастания негативных симптомов у пациентов
3. Относительная резистентность к терапии
4. Множественность поражения
5. Клинический полиморфизм
6. Семейный характер заболевания

### **Классификация наследственных болезней:**

*1. Моногенные (генные) болезни* – это заболевания, вызванные изменениями в пределах одного гена, т.е. генными мутациями. Они передаются из поколения в поколение и наследуются по законам Менделя.

*2. Хромосомные болезни* – это заболевания, возникающие в результате хромосомных и геномных мутаций, т.е. связаны с количественными или качественными аномалиями хромосом.

*3. Мультифакториальные болезни* – это болезни с наследственной предрасположенностью, и для их проявления требуется влияние факторов внешней среды.

4. *Генетические соматические болезни* – это группа болезней, возникающие в результате мутаций в соматических клетках. К ним относятся:

- аутоиммунные заболевания
- отдельные пороки развития
- некоторые опухоли

5. *Болезни генетической несовместимости матери и плода* - развиваются в результате иммунологической реакции организма матери на антигены плода.

**Хромосомные болезни** — наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом. Из поколения в поколение передаются не более 3—5 % из них. Хромосомными нарушениями обусловлены примерно 50 % [спонтанных абортов](#) и 7 % всех мёртворождений.

В настоящее время у человека известно более 700 заболеваний, вызванных изменением числа или структуры хромосом. Около 25 % приходится на аутосомные трисомии, 46 % — на патологию половых хромосом. Структурные перестройки составляют 10,4 %. Среди хромосомных перестроек наиболее часто встречаются транслокации и делеции.

Все хромосомные болезни принято делить на группы: **аномалии числа хромосом и нарушения структуры хромосом.**

***Кариотип при патологии:***

***1. Количественные изменения в половых хромосомах:***

47 xxx – синдром трисомии по X хромосоме;

47 хху – синдром Клайнфейтера;

47 хуу – синдром поли У;

45 х0 – синдром Шерешевского – Тернера (моносомия).

### ***2. Количественные изменения в аутосомах:***

47 хх(ху)+ 21 – синдром Дауна;

47 хх (ху)+ 13 – синдром Патау;

47 хх(ху) +18 – синдром Эдвардса .

### ***3. Качественные изменения хромосом:***

46 хх(ху) 5р – синдром Кошачьего крика;

46 хх(ху) 4р – синдром Вольфа;

46 хх(ху) 13q - синдром Орбели.

***Синдром Клайнфельтера- 47 ХХУполисомия по Х-хромосомам у мальчиков (47, ХХУ)***

Признаки:

- широкий таз, отложение жира и оволосенение по женскому типу)

-высокий рост

-диспропорция тела (длинные конечности, высокая талия)

-аномалия развития половых орган

-бесплодие, вследствие нарушения спермотогинеза

-эмоционально-волевые нарушения

Клиническая картина проявляется с момента полового созревания

**Синдром Шерешевского Тёрнераотсутствие одной Х-хромосомы у женщин (45 ХО)** вследствие нарушения расхождения половых хромосом

Признаки:

-низкий рост (115-130)

- короткая шея
- крыловидные кожные складки на шее в виде капюшона (птериgium)
- мужской тип телосложения (коренастость)
- интеллект сохранен
- на коже пигментные пятна, преимущественно на лице
- воронкообразная грудина
- широкая грудная клетка -недоразвитие вторичных половых признаков -бесплодие

**Синдром Трисомии по X-хромосомам- 47 XXX** включает **трисомию** (кариотип 47, XXX), **тетрасомию** (48, XXXX), **пентасомию** (49, XXXXX)

Признаки:

- недоразвитие гениталий
- возможно бесплодие
- нерегулярный менструальный цикл и вторичная анемия
- нервно-психические расстройства (с возрастом увеличивается риск возникновения психозов)
- врожденные пороки сердца

**Синдром поли Y- 47 XYU** как и **полисомия по X-хромосоме, включает трисомию (кариотип 47, XYU), тетрасомию (48, XYUU), пентасомию (49, XYUUU)**

Признаки:

- высокий рост
- длинные конечности

- грубые черты
- аномалия развития половых органов
- социально опасны (отличаются агрессивностью, жестокостью, склонностью к насилию, убийствам, немотивированным поступкам) 50% людей с данным синдромом в основном в местах лишения свободы или стоят на учете в психиатрической клинике.

**Синдром Дауна- 47XX(XY)+21 трисомия по 21-й хромосоме**

Признаки:

- дети рождаются с нормальной массой тела
- лицо плоское лунообразное
- голова маленькая, круглой формы со скошенным затылком
- косой разрез глаз
- черты лица схожи у больных
- маленькие, низко расположенные ушные раковины
- широкая переносица
- рот полуоткрыт, кончик языка выступает изо рта
- низкий рост
- пороки развития внутренних органов
- полиэндокринные нарушения
- нарушение физического и психического развития - умственная отсталость, дебильность, идиотия

**Продолжительность жизни ограничена (30-40 лет)**

**Синдром Патау- 47XX(XY)+13 трисомия по 13-й хромосоме**

Признаки:

- аномалия лица и черепа
  - Запавшие переносья

- Низкий скошенный лоб
- Узкие глазные щели
- Широкое основание носа

-полидактилия

-врожденные пороки внутренних органов (сердца, почек, матки, кишечника, ЦНС)

**Продолжительность жизни:** 1-3 года(на первом году жизни погибает до 95% детей)

### ***Синдром «Кошачьего крика»***

Признаки:

-внутриутробный порок развития гортани, аномалия развития ГОЛОСОВЫХ СВЯЗОК

-плач детей напоминает кошачье мяуканье

-масса тела низкая

-умственное и физическое недоразвитие

-синдактилия

-пороки развития внутренних органов (сердца, почек, ЦНС)

**Продолжительность жизни** 3-6 лет

### **Синдром Эдвардса- 47XX(XY)+18 Трисомия по 18-й хромосоме,**

Признаки:

-нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие,

-глазные щели узкие и короткие,

-ушные раковины деформированы;

60% детей умирают в возрасте до 3 месяцев, до года доживают лишь 10%, основной причиной служит остановка дыхания и нарушение работы сердца.

**Генные болезни** — это большая группа заболеваний, возникающих в результате повреждения ДНК на уровне гена. Термин употребляется в отношении моногенных заболеваний,

Патологический процесс, возникающий в результате мутаций одного гена, проявляется одновременно на молекулярном, клеточном и органном уровнях у любого индивида. Изменения структуры гена приводят либо к отсутствию кодирующего белка, либо к патологическому изменению его свойств.

*В результате мутации гена на молекулярном уровне возможны следующие варианты:*

- синтез аномального белка
- выработка избыточного количества генного продукта;
- отсутствие выработки первичного продукта;
- выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта.

Не заканчиваясь на молекулярном уровне в первичных звеньях, патогенез генных болезней продолжается на клеточном уровне. При различных болезнях точкой приложения действия мутантного гена могут быть как отдельные структуры клетки — лизосомы, мембраны, митохондрии, пероксисомы, так и органы человека.

Клинические проявления генных болезней, тяжесть и скорость их развития зависят от особенностей генотипа организма, возраста больного, условий внешней среды (питание, охлаждение, стрессы, переутомление) и других факторов.

Особенностью генных (как и вообще всех наследственных) болезней является их гетерогенность. Это означает, что одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена. Впервые гетерогенность наследственных болезней была выявлена С. Н. Давиденковым в 1934 г.

Общая частота генных болезней в популяции составляет 1-2 %. Условно частоту генных болезней считают высокой, если она встречается с частотой 1 случай на 1000 новорожденных, средней — 1 на 10000 — 40000 и далее — низкой.

Моногенные формы генных заболеваний наследуются в соответствии с законами Г. Менделя. По типу наследования они делятся на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X- или Y-хромосомами.

АД- наследуются пороки скелета, зрения, патологии соединительной ткани.

АР-проявляется в браке двух гомозигот при близкородственных браках.

- А) нарушение белкового обмена
- Б) нарушение липидного обмена
- В) нарушение углеводного обмена
- Г) нарушение гормонов

**Примеры заболеваний:**



**1.Болезнь Вольмана** – это наследственное нарушение обмена липидов, сопровождающееся накоплением липидов в печени, селезенке, надпочечниках, лимфатических узлах.

**2.Болезнь Тея-Сакса (амавротическая идиотия)** – нарушение обмена липидов, при котором липиды накапливаются в нервных клетках.

**3.Болезнь Вильсона Коновалова** – нарушение обмена меди, сопровождающееся накоплением ее в печени и мозге.

**4.Серповидноклеточная анемия** – нарушение обмена гемоглобина (эритроциты имеют аномальную серповидную форму)

**5.Подагра** – нарушение обмена мочевой кислоты, в результате чего ураты накапливаются в различных тканях. Прежде всего в хрящах и суставах. Болеют преимущественно мужчины, часто сочетается с склонностью к ожирению. Признаки проявляются в зрелом и пожилом возрасте. Основные симптомы: чаще болезнь протекает в виде рецидивирующего острого артрита, чаще других поражается плюсна – фаланговый сустав большого пальца ноги. Могут поражаться почки.

Рекомендуется ограничивать прием пищи, содержащей большое количество пуринов (мясо, бобовые, шоколад и др.)

**6.Альбинизм** – заболевание, характеризующееся нарушением пигментного обмена (меланина).

#### **Различают полный и частичный альбинизм:**

При полном альбинизме пигментация отсутствует. Кожа альбиносов чувствительна к солнечным лучам (возможны тяжёлые ожоги). Глаза у альбиносов – розово – красные вследствие

просвечивания кровеносных сосудов радужной оболочки. Так как отсутствует пигмент в фоторецепторах сетчатки. Поэтому альбиносы плохо видят днем (дневная слепота), им присуща светобоязнь (фотофобия).

Частичный альбинизм характеризуется отсутствием пигмента в отдельных частях тела. Степень и форма депигментации может варьировать (белая прядь; белые пятна на коже).

**7. Гемофилия** – наследственное заболевание, характеризующееся нарушением свертываемости крови у больного.

**8. Болезнь Марфана** – это заболевание обусловлено наследственным пороком развития соединительной ткани и характеризуется поражением опорно-двигательного аппарата, глаз и внутренних органов. Основные клинические симптомы: череп узкий, близко посаженные глаза; общая гипотония, слабое развитие мышечной ткани, недоразвитие подкожной клетчатки; разболтанность суставов, диспропорция в росте туловища и конечностей, кисти и стопы длинные, с тонкими «паукообразными» пальцами. Умственное развитие больных не страдает. Слабо проявляются адаптационно-компенсаторные возможности организма. Прогноз для жизни, как правило, не благоприятен. Средняя продолжительность 0 лет (определяется, прежде всего поражением ССС).

**9. Фенилкетонурия** – это заболевание обусловлено нарушением обмена незаменимой аминокислоты – фенилаланина и характеризуется прогрессирующим слабоумием. В результате накапливается в сыворотке крови в больших количествах продукты

нарушенного обмена (фенилпировиноградная кислота). Избыток фенилаланина и его производных оказывает повреждающее действие на функцию печени, нервную систему, обмен белков и др. веществ в организме. Фенилпировиноградная кислота является нейротропным ядом.

Новорожденный ребенок выглядит здоровым, но после рождения он начинает получать с молоком матери фенилаланин, который постепенно накапливается в организме ребенка. Первые клинические проявления становятся заметными у ребенка в первые недели-месяцы жизни. Фенилпировиноградная кислота (ФПК) выделяется с мочой и потом – от больного исходит специфический «мышинный» запах. Кожа и волосы начинают терять пигментацию, глаза становятся голубыми, ребенок становится вялым. С 4-х месяцев становится заметно отставание физического и психологического развития.

Повышается возбудимость и тонус мышц, отмечается тремор конечностей, судорожные эпилептиформные припадки. Позже присоединяются нарушения высшей нервной деятельности, умственная отсталость, эмоциональная неустойчивость.

**10. Болезнь Дюшена** - это прогрессирующая мышечная дистрофия, самая распространенная и тяжелая среди всех мышечных дистрофий. Прогрессирующее нарастание мышечных дистрофических изменений приводит к постепенному обездвиживанию больного. Поражается, прежде всего, нижние конечности. Первые симптомы появляются на 1-2-м году жизни. Дети позднее начинают ходить, не бегают, не могут влезть на стул

и т.п. позже развивается специфическая «утиная» походка. Отмечается гипертрофия икроножных мышц при нарастании диффузной мышечной атрофии (замещается мышечная ткань на жировую или соединительную ткань). Процесс носит восходящий характер: кроме ног, мышечная слабость распространяется на мышцы спины, грудной клетки, верхние конечности. К 13-15-ти годам больные, как правило, полностью обездвижены. Смерть наступает в конце второго десятилетия, чаще всего от острой сердечной недостаточности или от пневмонии.

**11. Галактоземия**- это наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена углеводов. Заболевание развивается после рождения ребенка при вскармливании его молоком, с которым поступает лактоза (молочный сахар)- источник неметаболируемой галактозы. В крови и в тканях накапливаются токсичные продукты (в клетках печени, мозга, хрусталике). Основные симптомы заболевания:

- ранние симптомы: желтуха новорожденного; рвота и понос, приводящие к обезвоживанию организма
- позжеувеличиваются печень и селезенка, появляется асцит; формируется катаракта, помутнение хрусталика глаз), нарушается функция печени и постепенно развивается умственная отсталость. При тяжелой форме смерть развивается через несколько месяцев. Основное лечение – диетотерапия – исключение из пищи лактозы. Раннее лечение обеспечивает нормальное развитие детей. Если больных не лечить, то они погибают в первые месяцы жизни от сопутствующих инфекции или печеночной недостаточности; у

выживших больных развивается катаракта, цирроз печени, умственная отсталость.

**12. Врожденный гипотиреоз** – это заболевание возникает в результате внутриутробного порока развития щитовидной железы или из-за генетического дефекта в синтезе тиреоидных гормонов. Основные симптомы: дети рождаются с большой массой тела, что связано с отском ткани. Они плохо растут, медленно прибавляют массу тела, отстают в нервно-психологическом развитии, отмечаются запоры. Кожа сухая, бледная, шелушащаяся, холодная на ощупь, скудный рост волос на голове. Лечение проводят с помощью заместительной терапии, препаратами щитовидной железы. При своевременной диагностике и правильной терапии, прогноз для больных благоприятный.

*Диагностика заболевания осуществляется биохимическим исследованием:* в моче определяется ФПК, в крови – высокие содержание фенилаланина. В последнее время разработаны достоверные и достаточно дешевые методы скринирующего лабораторного обследования (массовое обследование новорожденных на наличие наследственных дефектов обмена веществ (фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз). Используется кровь, которая наносится на бланк – направление из специальной фильтровальной бумаги. У доношенных новорожденных ее берут на 3 – 5 суток, после рождения, а у недоношенных – на 10-е сутки. Забор крови проводят из боковой поверхности пятки или большого пальца стопы новорожденного. Нельзя прокалывать кожу в центре пятки, т.к. это может вызвать

остеомиелит пяточной кости. Бланки с кровью отправляют в биохимическую лабораторию медико-генетической консультации. Если выявляются изменения показателей, то ребенок проходит дальнейшее обследование для подтверждения диагноза. Если диагноз подтверждается- назначается лечение необходимо начинать с первых недель жизни, и постоянно следить за содержанием фенилаланина в крови. *Используют такие продукты, как:*

- для грудных детей – «Лофеналак», «Аденилак», «Фенил-40»
- для детей старше – «Фенил- фри», «Тетрафен», «Фенил-100» и др.

Раннее назначение диеты и ее регулярное соблюдение совпадает и обеспечивают практически нормальное развитие ребенка. После этого объем обычных продуктов питания постепенно увеличивается и пациенты переводятся на вегетарианское питание с возможным использованием в пищу заменителя белка. Мозг взрослого человека устойчив к высоким концентрациям ФПК.

### ***Мультифакториальные болезни.***

**Полигенные болезни** (ранее — *заболевания с наследственной предрасположенностью*) обусловлены как наследственными факторами, так и, в значительной степени, факторами внешней среды.

### **Распространение полигенных наследственных заболеваний.**

Эта группа болезней в настоящее время составляет 92 % от общего числа наследственных патологий человека. С возрастом частота заболеваний возрастает. В детском возрасте процент больных составляет не менее 10 %, а в пожилом — 25-30 %.

Распространение мультифакториальных болезней в разных популяциях человека может значительно варьировать, что связано с различием генетических и средовых факторов. В результате генетических процессов, происходящих в человеческих популяциях (отбор, мутации, миграции, дрейф генов), частота генов, определяющих наследственную предрасположенность, может возрастать или уменьшаться вплоть до полной их элиминации.

### **Общие признаки:**

1. Неподчинение законам Менделя
2. Высокая частота среди населения
3. Более раннее начало и некоторое усиление клинических проявлений в последующих поколениях.
4. Сходство клинических проявлений болезни у ближайших родственников и пробанда.
5. Клиническое разнообразие.
6. Различная терапевтическая эффективность.
7. Возрастные и половые отличия.

### **Особенности полигенных заболеваний**

Клиническая картина и тяжесть течения мультифакториальных болезней человека в зависимости от пола и возраста очень различны. *Вместе с тем, при всем их разнообразии, выделяют следующие общие особенности:*

- Высокая частота заболеваний в популяции. Так, шизофренией болеют около 1 % населения, сахарным диабетом — 5 %, аллергическими заболеваниями — более 10 %, гипертонией — около 30 %.
- Клинический полиморфизм заболеваний варьирует от скрытых субклинических форм до ярко выраженных проявлений.
- Особенности наследования заболеваний не соответствуют менделевским закономерностям.
- Степень проявления болезни зависит от пола и возраста больного, интенсивности работы его эндокринной системы, неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, например, нерационального питания и др.

Кроме того, они связаны с действием многих генов, поэтому их называют также мультифакториальными. Полигенные заболевания тесно связаны с врождёнными дефектами метаболизма, часть из которых может проявляться в виде метаболических заболеваний.

**Метаболические заболевания** — состояние, в котором нормальные метаболические процессы нарушены, чаще всего вследствие отсутствия определённого фермента, или его недостаточности.

- Более полное определение: группа заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма. Причиной заболевания могут быть наследственные нарушения, заболевания эндокринных органов, или иные нарушения в работе метаболически важных органов (например, печени).



*К наиболее часто встречающимся мультифакториальным болезням относятся:*

**Примеры заболеваний:**

1. Кожные заболевания (псориаз)
2. Заболевание дыхательной системы (бронхиальная астма, туберкулёз)
3. Заболевание выделительной системы (мочекаменная болезнь, энурез)
4. Заболевание ЦНС (шизофрения, эпилепсия)
5. Заболевание ССС (гипертоническая болезнь, ревматоидный артрит, атеросклероз)
6. Заболевание эндокринной системы (сахарный диабет)
7. Заболевание пищеварительной системы (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит).

**Генетическое прогнозирование полигенных болезней**

*Генетический прогноз при мультифакториальных заболеваниях зависит от следующих факторов:*

- чем ниже частота болезни в популяции, тем выше риск для родственников пробанда;
- чем сильнее степень выраженности болезни у пробанда, тем больше риск развития болезни у его родственников;

риск для родственников пробанда зависит от степени родства с пораженным членом семьи, риск для родственников будет выше, если пробанд относится к менее поражаемому полу.

подтверждается с помощью генеалогического, близнецового метода-туберкулез, полиомиелит) (ишемическая болезнь

сердца, ревматоидный артрит, сахарный диабет, язвенная болезнь, шизофрения

**Домашнее задание: стр 145-163 учебника**

**1. Заполните таблицу**

<b>Заболевание</b>	<b>Кариотип</b>	<b>Тип заболевания</b>	<b>Описание (клиническая картина заболевания)</b>
<b>Хромосомные</b>			
<b>Генные</b>			

**Кариотипы 46хх, 47хху, 48ххху и т.д**

**2. Отработать виды кариотипов при хромосомных болезнях.**

**3. Умение по клинической картине определять хромосомное заболевание.**