

ТЕМА: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

План лекций

1. Общая характеристика наследственных болезней.
2. Хромосомные болезни.
 - 2.1. Синдромы с числовыми аномалиями половых хромосом.
 - Синдром Шерешевского-Тернера.
 - Синдром трисомии-X.
 - Синдром Клайнфельтера.
 - 2.2. Синдромы с числовыми аномалиями аутосом.
 - Синдром Дауна.
 - Синдром Патау.
 - Синдром Эдвардса
 - Синдром «кошачьего крика».
3. Генные болезни.
 - 3.1. Заболевания аутосомно-доминантного типа.
 - Синдром Марфана.
 - Нейрофиброматоз.
 - 3.2. Заболевания аутосомно-рецессивного типа.
 - Фенилкетонурия.
 - Галактоземия.
 - Муковисцидоз.
 - Гипотериоз.
 - Болезнь Тей-Сакса.
 - 3.3. Заболевания X-рецессивного типа.
 - Гемофилия.
 - Дальтонизм.
4. Основные принципы ухода за больными с наследственными заболеваниями.

Общая характеристика наследственных болезней

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.

Все наследственные болезни принято разделять на три большие группы: моногенные, болезни с наследственным предрасположением (мультифакториальные) и хромосомные.

Классификация наследственных болезней

Хромосомные	Моногенные	Мультифакториальные (полигенные)
А. Аномалии количества: Половых хромосом: синдром Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, синдром трисомии X и др. Аутосом: болезнь Дауна, синдром Эдвардса, Патау и др. Б. Структурные аномалии хромосом: синдром «кошачьего крика» и др.	А. Аутосомно-доминант-ные: синдром Марфана, ахондроплазия, анемия Минковского-Шоффара, полидактилия и др. Б. Аутосомно-рецессив-ные: фенилкетонурия, галактоземия, целиакия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром и др. В. X-сцепленные, рецессивные: гемофелия, миопатия Дюшшена, ихтиоз и др. Г. X-сцепленные, доминантные: витамин Д-резистентный рахит, коричневая окраска эмали зубов и др.	А. ЦНС: эпилепсия, шизофрения и др. Б. Сердечно-сосудистые: ревматизм, атеросклероз и др. В. Кожные: атопический дерматит, псориаз и др. Г. Дыхательной системы: бронхиальная астма, аллергический альвеолит и др. Д. Выделительной системы: нефриты, мочекаменная болезнь энурез и др. Е. Пищеварительной системы: язвенная болезнь, цирроз печени, язвенный колит и др.

Болезни с наследственным предрасположением (мультифакториальные) являются полигенными, и для их проявления требуется влияние определенных факторов внешней среды. Общими признаками мультифакториальных заболеваний являются: 1) высокая частота среди населения; 2) выраженный клинический полиморфизм; 3) сходство клинических проявлений у пробанда и ближайших родственников; 4) возрастные отличия; 5) половые отличия; 6) различная терапевтическая эффективность; 7) несоответствие закономерностей наследования простым менделевским моделям.

Причиной развития моногенных болезней является поражение генетического материала на уровне молекулы ДНК, в результате чего повреждается только один ген. К моногенным болезням относится большинство наследственных болезней обмена (таких, как фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, гликогенозы, мукополисахаридозы и многие другие). Моногенные болезни наследуются в соответствии с законами Менделя и по типу наследования могут быть разделены на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X-хромосомой.

Хромосомные болезни могут быть обусловлены количественными аномалиями хромосом (геномные мутации), а также структурными аномалиями хромосом (хромосомные aberrации).

Наследственные болезни нельзя отождествлять с врожденными заболеваниями, с которыми ребёнок рождается и которые могут проявляться сразу же после рождения или в

более поздний период жизни. Врожденная патология может возникнуть в критические периоды эмбриогенеза под воздействием внешнесредовых тератогенных факторов (физических, химических, биологических и др.) и не передается по наследству. Например, врожденные пороки сердца обусловлены тем, что в период закладки мать в первом триместре беременности переносит какое-то заболевание (чаще всего вирусную инфекцию, тропную к тканям зародышевого сердца). Однако не у всех беременных женщин, страдавших такой же вирусной инфекцией в ранние сроки беременности, рождаются дети с врожденными пороками. Это можно наблюдать и в отношении почек, пищеварительного тракта, лёгких, мозга, желез внутренней секреции. Вредными факторами для беременной женщины являются вирусная и бактериальная инфекции, неблагоприятные производственные и бытовые условия, употребление лекарственных препаратов, алкоголя и многие другие.

Медкам хорошо известен факт появления уродств у детей после употребления беременными женщинами лекарственного препарата талидомида. Этот препарат выпущен в 1958 году в ФРГ в качестве успокаивающего, противорвотного и снотворного средства. Было обнаружено, что применение его в ранние сроки беременности приводит к разнообразным аномалиям развития: отсутствию конечностей (или конечности в виде ластов), аномалиям ушных раковин и глаз, порока сердца, почек, пищеварительного тракта и другим уродствам. Применение талидомида после закладки органов не приводило к появлению уродств.

В настоящее время известен алкогольный синдром у плода, когда беременные женщины употребляли алкогольные напитки.

Разграничение врожденных и наследственных заболеваний имеет важное значение для прогнозирования потомства в данной семье.

Наследственные заболевания не могут быть названы «семейными», так как последние могут появляться под влиянием различных факторов среды обитания, характера питания, условий производства и др.

Таким образом при изучении наследственных заболеваний следует различать хромосомные, моногенные болезни и мультифакториальные, или болезни с наследственным предрасположением, а также патологические реакции на действие вредных факторов внешней среды.

ТЕМА: ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Хромосомный набор у человека принято разделять на семь групп: А (1, 2, 3 пары хромосом), В (4,5 пар), С (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, пар, а хромосома X по размеру сходна с хромосомами 6 и 7), D (13, 14, 15) E (16, 17, 18), F (19, 20), G (21, 22 пары хромосом и Y-хромосома).

Кариотип при патологии:

1. Количественные изменения в половых хромосомах:

47 xxx – синдром трисомии по X хромосоме;

47 хху – синдром Клайнфейтера;

47 хуу – синдром поли Y;

45 x0 – 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 xx(xу) 5p – синдром Кошачьего крика;

46 xx(xу) 4p – синдром Вольфа;

46 xx(xу) 13q - синдром Орбели.

Хромосомные болезни – частая форма патологии. Было показано, что примерно у 40 % спонтанных абортос имеют хромосомные изменения, а 6 % всех мертворожденных также имеют нарушения в количестве и структуре хромосом. В то же время около 6 из 1000 новорожденных имеют хромосомные нарушения, а удельный вес хромосомных болезней в группе детей с врожденными аномалиями составляет около 50 %. Среди недоношенных детей хромосомные нарушения встречаются в четыре раза чаще, чем среди доношенных.

Клинически почти все хромосомные болезни проявляются: 1) нарушением интеллектуального развития; 2) множественными врожденными пороками 3) бесплодием 4) типичным для данного синдрома фенотипом.

Эти нарушения обычно являются тяжелыми и касаются физического, психического, полового развития. Это может быть умственное и физическое недоразвитие, пороки развития скелета, деформация черепа, микроцефалия, эпикант, характерные черты лица (например, при болезни Дауна лицо однотипное у различных человеческих рас), косопалость, крипторхизм, аномалии грудной клетки, наличие пороков сердца и т.д. В настоящее время внутриутробная диагностика хромосомных заболеваний возможна при исследовании околоплодных вод. Это позволяет предупредить рождение детей с хромосомными заболеваниями.

Какие именно причины приводят к хромосомным мутациям – каждый раз установить практически невозможно. Это могут быть физические, химические, биологические факторы. Кроме того, мутации в яйцеклетках у женщины могут иметь место даже во внутриутробном периоде развития. Однако риск развития хромосомных заболеваний больше среди пожилых женщин. Так, риск иметь ребёнка с трисомией 13-й, 18-й или 21-й хромосомы для женщин 45 лет и старше в 60 раз превышает эту патологию у женщин 19-24 лет. Очень молодые женщины имеют повышенный риск рождения ребенка с хромосомными заболеваниями.

Числовые аномалии хромосом происходят в мейозе или митозе во время первых делений зиготы. В этих случаях может наблюдаться мозаицизм, так как имеется клон с нормальным и измененным кариотипом. Клиническая картина у таких больных может быть менее выраженной.

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся хромосомные синдромы.

СИНДРОМЫ С ЧИСЛОВЫМИ АНОМАЛИЯМИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Синдром Шерешевского-Тернера. отсутствие одной X-хромосомы у женщин (45 XO) 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

Лечебные мероприятия проводят обычно эндокринологи с целью стимуляции роста до периода полового созревания и уменьшения полового инфантилизма (длительные курсы введения половых гормонов). Появление менструаций, вторичных половых признаков оказывает большое положительное психологическое воздействие, хотя такие женщины остаются бесплодными.

Синдром трисомии X. Впервые синдром трисомии по X-хромосоме был описан в 1959 году, когда в ядрах эпителия слизистой оболочки щеки больной было обнаружено два тельца полового хроматина.

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 Клайнфельтера. Синдром описан Клайнфельтером в 1942 году, а в 1959 году была установлена его хромосомная природа (47, XXY).

Синдром Клайнфельтера- 47 XXY полисомия по X-хромосомам у мальчиков (47, XXY)

Признаки:

- евнухоидное телосложение (широкий таз, отложение жира и оволосенение по женскому типу)
- высокий рост
- диспропорция тела (длинные конечности, высокая талия)
- аномалия развития половых органов
- бесплодие, вследствие нарушения сперматогенеза
- эмоционально-волевые нарушения

Клиническая картина проявляется с момента полового созревания.

Синдром поли Y- 47 XYY как и полисомия по X-хромосоме, включает трисомию (кариотип 47, XYY), тетрасомию (48, XYYY), пентасомию (49, XYYYY)

Признаки:

- высокий рост
- длинные конечности
- грубые черты и диспропорции лица
- аномалия развития половых органов, бесплодие
- 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.

СИНДРОМЫ С ЧИСЛОВЫМИ АНОМАЛИЯМИ АУТОСОМ

Синдром Дауна. Данная аномалия является самой частой формой хромосомной патологии человека и проявляется трисомией по 21-й паре хромосом. Заболевание встречается с частотой 1 из 700-800 новорожденных. Простая трисомия составляет около 95 % от общего числа больных с синдромом Дауна, а 4 % приходится на транслакационный вариант и 1 % на мозаицизм.

В основе болезни Дауна лежит нерасхождение по 21-й паре хромосом либо в яйцеклетке во время мейоза, либо на ранних стадиях дробления зиготы. Кариотип больного при трисомии содержит 47 хромосом, при этом лишней является 21-я хромосома. При транслакационном варианте в кариотипе содержится 46 хромосом, а лишняя 21-я хромосома оказывается транслоцированной чаще всего на хромосому группы D или G. Иногда подобная транслокация в сбалансированном состоянии обнаруживается у одного из родителей (чаще всего у матери). Для такой семьи имеется повышенный риск рождения ребенка с болезнью Дауна, так как в мейозе у таких родителей наряду с нормальными гаметой будут возникать гаметы с несбалансированным кариотипом.

Как правило, клиническая картина трисомного и транслокационного вариантов неразличима. При мозаичном варианте (норма – трисомия) выраженность клинических симптомов болезни Дауна зависит от соотношения нормального и патологического клонов: чем меньше процент нормальных клеток с 46 хромосомами, тем более выражена клиническая картина.

Синдром Дауна- 47 XX(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
- брахидактилия
- умственная отсталость, дебильность, идиотия

Продолжительность жизни ограничена (30-40 лет)

Синдром Патау. Этот синдром был описан К. Патау с соавт. (1960) как синдром множественных врожденных пороков развития, сопровождающийся трисомией по 13-й хромосоме. При рождении эти дети имеют малую массу тела, хотя рождаются в срок, у беременных ими женщин отмечается многоводие.

Признаки:

- аномалия лица и черепа
- запавшее переносье
- 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 Эдвардса. Этот синдром был описан в 1960 году Д. Эдвардсом и впоследствии получил его имя.

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.

Синдром Вольфа — Хиршхорна (4p-) — синдром, впервые описан в 1965 году. обусловлен делецией короткого плеча 4-й хромосомы.

Популяционная частота заболевания - около 1 случая на 100 000. Дети с синдромом Вольфа- Хиршхорна обычно рождаются у молодых родителей, доношенные, но со значительно сниженным весом (около 2000 г). Для таких детей характерна резкая задержка физического и психомоторного развития. У них наблюдаются умеренно выраженная микроцефалия, клювовидный нос, выступающее надпереносье, деформированные, низко расположенные ушные раковины, вертикальные складки кожи впереди ушных раковин, гипотония мышц, значительное снижение реакции на внешние раздражения, судорожные припадки. Отмечаются также расщелины верхней губы и нёба, деформации стоп, аномалии глазных яблок, эпикант и маленький рот с опущенными уголками. Из внутренних органов чаще поражаются сердце (пороки развития) и примерно в половине случаев - почки (гипоплазия и кисты). Большинство детей с синдромом 4p- умирает на 1-м году жизни. Максимальный известный возраст пациента с этим синдромом - 25 лет.

Синдром Орбели (13q-) обусловлен делецией длинного плеча 13-й хромосомы, Описан в 1962 г. Популяционная частота синдрома не установлена. Дети с синдромом Орбели рождаются с низким весом (2200 г). Клинически синдром проявляется аномалиями развития всех систем организма. Характерны микроцефалия, отсутствие носовой вырезки (лоб непосредственно переходит в нос), эпикант, антимонголоидный разрез глаз, широкая спинка носа, высокое нёбо, низко расположенные деформированные ушные раковины. Отмечаются поражения глаз (микрофтальмия, иногда анофтальмия, косоглазие, катаракта, ретинобластома), опорно-двигательного аппарата (короткая шея, гипо- или аплазия первого пальца кисти и пяточной кости, синдактилии кистей и стоп), атрезии прямой кишки и заднепроходного отверстия. Часты пороки развития сердца, почек, головного мозга. Для всех детей с синдромом Орбели характерна глубокая олигофрения, возможны потеря сознания, судороги. Большинство больных с синдромом 13q- погибают на 1-м году жизни

Синдром «кошачьего крика». Этот синдром связан с делецией короткого плеча 5-й хромосомы (описан в 1963 г.). Плач новорожденных похож на крик кошки, что связано с аномалиями развития гортани и голосовых связок.

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

Таким образом, изложенная клиническая картина заболеваний при различных хромосомных нарушениях сопровождается в первую очередь отставанием в умственном развитии и множеством пороков развития. Предположительная диагностика возможна на основании клинической картины, а окончательный диагноз устанавливается только после исследования хромосомного набора. Всем этим больным необходима консультация врача-генетика.