

# Генные болезни

Выполнил: студент 411 гр.

Горбачев С.В.

Генные болезни – это большая группа заболеваний, возникающих в результате повреждения ДНК на уровне гена.



# Классификация

1. аутосомно-доминантный тип
2. аутосомно-рецессивный
3. X-сцепленный

# Фенилкетонурия

- наследственная болезнь, обусловленная нарушением обмена фенилаланина;
- проявляется отставанием в физическом развитии и прогрессирующим слабоумием, расстройствами движений и мышечного тонуса.
- средняя частота встречаемости патологии по результатам массовых обследований новорожденных составляет 1:10 000;
- мальчики и девочки болеют одинаково часто, однако мальчики чаще погибают на 1-м году жизни.
- Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

# Этиология и патогенез

- генетически детерминированный дефект фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, который катализирует реакцию гидроксилирования L-фенилаланина в тирозин.
- фенилаланин – это аминокислота, поступающая в организм человека исключительно с пищей. Часть данного фермента идет на синтез белков, а часть под действием фенилаланин-гидроксилазы преобразуется в тирозин и участвует в дальнейшем продуцировании жизненно важных биологически активных веществ.
- в случае нарушения данного процесса, организм человека испытывает недостаток БАВ и избыток фенилаланина, которые накапливаясь в тканях, оказывают тяжелое токсическое воздействие на центральную нервную систему и организм человека в целом. Вследствие подобной интоксикации у человека могут наблюдаться тяжелые психические нарушения, экземы, судороги.

# Клиника

- В первые недели жизни младенца заметить наличие фенилкетонурии невозможно! Через 2-6 месяцев после рождения ребенок становится вялым, у него пропадает заинтересованность к окружающему миру, появляется беспокойство, нарушение мышечного тонуса (снижение), рвота, кожные экземы, судороги. На шестом месяце жизни замечается отставание ребенка в развитии. Ребенок перестает узнавать маму и папу, не фокусирует взгляд на предметах, никак не реагируют на цветные игрушки. Если срочно не начать лечение, то отсталость в развитии будет прогрессировать.
- Развитие таких младенцев в физическом плане менее нарушено, чем психическом. Обхват головы у них может быть чуть ниже нормы, позднее прорезываются зубки, позднее начинают сидеть, ходить и пр. в положении стоя такие малыши широко расставляют ноги и сгибают их в коленях и тазобедренных суставах, при этом опускают голову и плечи. Сидят поджав под себя ноги, обусловлено это повышенным тонусом мышц. Ходьба покачивающаяся и небольшими шажками. Такие детки отличаются характерной внешностью - у них светлые волосы, абсолютно белая кожа, лишенная пигментации, светлые глаза.
- Часто кожа покрыта сыпью из-за её чувствительности к ультрафиолетовому излучению солнца.

# Диагностика

- Диагностика производится полуколичественным тестом или количественным определением фенилаланина в крови. При не леченных случаях возможно выявление продуктов распада фенилаланина (фенилкетонов) в моче (не ранее 10-12 дня жизни ребенка).
- Также возможно определение активности фермента фенилаланингидроксилазы в биоптате печени и поиск мутаций в гене фенилаланингидроксилазы.

# Лечение

- Лечение фенилкетонурии проводится диетотерапией - необходимо придерживаться диеты со строгими ограничениями содержания в продуктах фенилаланина из-за того, что эта аминокислота в огромном количестве есть в белке, из рациона абсолютно исключаются вся белковая пища животного происхождения - это, молоко, мясо, рыба, грибы и прочее.
- Строжайшая диета обязана соблюдаться как минимум в течение пяти лет жизни. В более взрослом возрасте значительно снижается восприимчивость нервной системой опасному воздействию фенилаланина и его продуктов распада. Практически все детки в возрасте 12-14 лет могут свободно переходить на обычное питание.
- Лечение медикаментами при фенилкетонурии имеет синдромный характер и содержит применение препаратов против судорог, также препаратов, которые стимулируют интеллектуальную деятельность - ноотропов и др



# Галактоземия

- наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена веществ на пути преобразования галактозы в глюкозу.
- наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

# Этиология и патогенез

- Галактоза, поступающая с пищей в составе молочного сахара — лактозы, подвергается превращению, но реакция превращения не завершается в связи с наследственным дефектом ключевого фермента.
- Галактоза и её производная накапливаются в крови и тканях, оказывая токсическое действие на центральную нервную систему, печень и хрусталик глаза, что определяет клинические проявления болезни.

# Клиника



Заболевание проявляется в первые дни и недели жизни выраженной желтухой, увеличением печени, неврологической симптоматикой (судороги, нистагм (непроизвольное движение глазных яблок), гипотония мышц), рвотой; в дальнейшем обнаруживается отставание в физическом и нервно-психическом развитии, возникает катаракта. Тяжесть заболевания может значительно варьировать; иногда единственным проявлением галактоземии бывают лишь катаракта или непереносимость молока.

# Диагностика и дифдиагностика

- Позитивные пробы на сахар и обнаружение галактозы в моче в первые дни жизни, а также уровень её в крови более 0,2 г/л требуют специального обследования ребёнка на галактоземию. Существуют специальные методы определения активности ферментов, превращающихся в галактозу, которые выполняются в централизованных биохимических лабораториях.
- Дифференциальный диагноз проводится обычно с сахарным диабетом.
- Тяжёлые формы заканчиваются летально в первые месяцы жизни, при затяжном течении на первый план могут выступать явления хронической недостаточности печени или поражения центральной нервной системы.

# Лечение и профилактика

- При подтверждении диагноза необходим перевод ребёнка на питание с исключением, главным образом, молока. Для этого разработаны специальные продукты: сояваль, нутрамиген, безлактозный энпит. Рекомендуются заменные переливания крови, дробные гемотрансфузии, вливания плазмы. Из лекарственных препаратов показано назначение оротата калия, АТФ, кокарбоксилазы, комплекс витаминов.
- Показана высокая эффективность раннего выявления беременных в семьях высокого риска и внутриутробной профилактики, состоящей в исключении молока из диеты беременных.
- Учёт семей риска позволяет рано, то есть ещё в доклинической стадии, подвергнуть специальному обследованию новорожденного и при положительных результатах перевести его на безлактозное вскармливание. Для раннего выявления предложены также специальные скрининг-программы массового обследования новорожденных.
- С возрастом наблюдается ослабление этого специфического нарушения обмена.

# Муковисцидоз

системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.



# Этиология и патогенез

- В основе заболевания лежит генная мутация. Патологический ген локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы.
- Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, получившего название трансмембранный регулятор муковисцидоза (МВТР). Следствием этого является сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что, в свою очередь, и обуславливает клиническую картину заболевания.

# Клиническая картина

- Мекониевая непроходимость - данная форма заболевания обусловлена отсутствием трипсина, что приводит к скоплению в петлях тонкого кишечника (чаще всего в илеоцекальной области) плотного, вязкого по консистенции мекония.
- Лёгочная (респираторная) форма. Первыми симптомами бронхолёгочной формы муковисцидоза являются вялость, бледность кожных покровов, недостаточная прибавка массы тела при удовлетворительном аппетите. В некоторых случаях (тяжёлое течение) с первых дней жизни у больного появляется покашливание, которое постепенно усиливается и приобретает коклюшеподобный характер. Кашель сопровождается отделением густой мокроты, которая при наложении бактериальной флоры становится впоследствии слизисто-гнойной.



- Кишечная форма-клиническая симптоматика кишечной формы обусловлена секреторной недостаточностью желудочно-кишечного тракта. Нарушение ферментативной активности желудочно-кишечного тракта особенно ярко выражено после перевода ребенка на искусственное вскармливание или прикорм и проявляется недостаточным расщеплением и всасыванием белков, жиров и в меньшей степени углеводов. В кишечнике преобладают гнилостные процессы, сопровождающиеся накоплением газов, что приводит к вздутию живота. Дефекации частые, отмечается полифекалия.
- Смешанная форма. Смешанная форма муковисцидоза является наиболее тяжёлой и включает клинические симптомы, как лёгочной, так и кишечной форм. Обычно с первых недель жизни больного отмечаются тяжёлые повторные бронхиты и пневмонии с затяжным течением, постоянный кашель, кишечный синдром и резкие расстройства питания.

# Диагностика

- Диагноз муковисцидоза определяется данными клинических и лабораторных методов обследования пациента. В целях ранней диагностики муковисцидоз входит в программу обследования новорожденных на наследственные и врожденные заболевания. Исследуют уровень иммунореактивного трипсина в сухом пятне крови. При положительном результате тест повторяют на 21-28 день жизни. При повторном положительном результате назначают потовый тест.
- Для постановки диагноза заболевания необходимо наличие четырёх основных критериев: хронический бронхолёгочный процесс и кишечный синдром, случаи муковисцидоза у сибсов, положительные результаты потового теста.

# Лечение

- Диета больного муковисцидозом должна соответствовать возрасту, содержать повышенное на 10-15% количество белка и нормальное количество жиров и углеводов. При этом в рацион включают только легко усваиваемые жиры (сливочное и растительное масло). Пища не должна содержать грубую клетчатку. У детей с вторичной лактозной недостаточностью исключают молоко. При выраженном кишечном синдроме и симптомах, обусловленных недостаточностью различных витаминов, парентерально назначают витамины.
- При обострении легочного процесса назначают антибактериальную терапию сроком не менее чем на 3-4 нед.
- Лечение легочного синдрома включает мероприятия по уменьшению вязкости мокроты и улучшению дренажа бронхов, антибактериальную терапию, борьбу с интоксикацией и гипоксией, гиповитаминозом, сердечной недостаточностью.
- При кишечном синдроме с заместительной целью применяют ферментные препараты: пациентам с муковисцидозом необходимо принимать новые микросферические ферменты с кислотоустойчивой оболочкой - Креон или Панцитрат.

# Адреногенитальный синдром

врождённое патологическое состояние, обусловленное дисфункцией коры надпочечников с чрезмерной секрецией андрогенов и проявляющееся признаками вирилизации.



# Этиология и патогенез

- Синдром обусловлен недостаточностью одного из ферментов, необходимых для синтеза кортизола. Дефицит кортизола стимулирует выработку АКТГ, что приводит к гиперплазии коры надпочечников и избыточной продукции АКТГ-зависимых стероидов, синтез которых при данной недостаточности фермента не нарушен (в основном, надпочечниковых андрогенов - дегидроэпиандро-стерона, андростендиона и тестостерона).

# Клиническая картина

- Вирильная форма проявляется главным образом избытком андрогенов. У девочек часто наблюдают врождённые изменения гениталий (пенисообразный клитор, урогенитальный синус, мошонкообразные большие половые губы). В постнатальном периоде вирилизация продолжается (рост мышечной массы по мужскому типу, грубый голос, гирсутизм, аменорея, атрофия грудных желез). У младенцев мужского пола следствие избытка андрогенов во время развития плода - макрогенитосомия. В постнатальном периоде наступает преждевременное половое созревание на фоне недоразвития яичек (сперматогенез отсутствует).
- Сольтеряющая форма наблюдается обычно у новорождённых и детей первого года жизни. Проявляется срыгиванием, рвотой, диареей, похуданием, артериальной гипотензией и судорогами. Дефицит кортизола обычно не имеет значительных клинических проявлений, т.к. несмотря на недостаточность конкретного фермента, стимуляция АКТГ и гиперплазия надпочечников поддерживают уровень кортизола на нижней границе нормы.
- Гипертензивная форма. Наряду с вирилизацией у девочек и макрогенитосомией у мальчиков, отмечается стойкая артериальная гипертензия.

# Диагностика

В крови и моче повышены концентрации надпочечниковых андрогенов (тестостерон, андростендион, дегидроэпиандростерон) и предшественников кортизола (17-гидроксипрогестерон) В моче повышены концентрации 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) и прегнанетриола (метаболит 17-гидроксипрогестерона) Проба с дексаметазоном. Приём дексаметазона в дозе 2 мг 4 р/сут в течение 2 дней подавляет продукцию АКТР и приводит к снижению суточной экскреции 17-ОКС на 50% и более. При опухолях (андростеромы, адренобластомы) такого снижения не наблюдают При сольтерьющей форме определяют повышенное содержание  $K^+$ , сниженное содержание  $Na$



# Лечение

- Медикаментозное лечение. Глюкокортикоиды пожизненно (подавляют гиперпродукцию АКТГ, а также надпочечнико-вых андрогенов). При натрий-дефицитной форме может оказаться необходимой заместительная терапия минералокортикоидами (флюдрокортизон).
- Хирургическое лечение. В первые несколько лет жизни проводят реконструктивную операцию на наружных половых органах девочек.



# Синдром Марфана

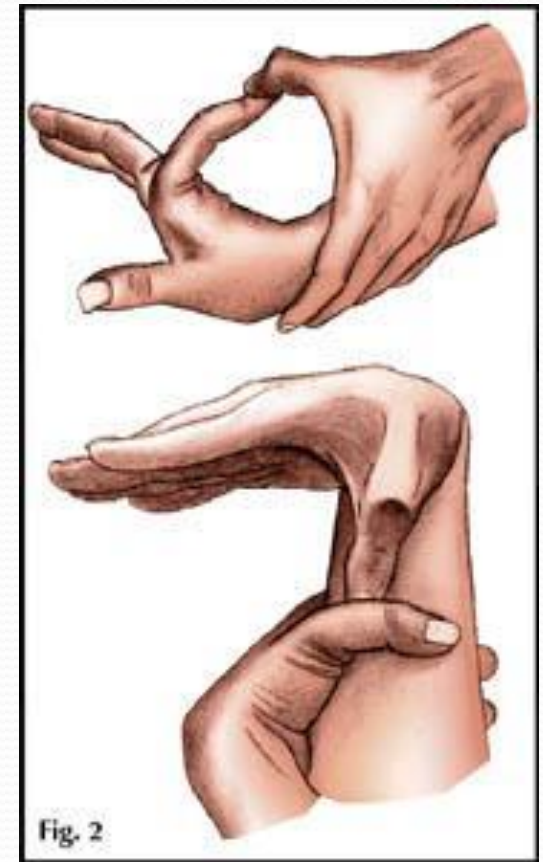
- заболевание из группы наследственных коллагенопатий, заболеваний соединительной ткани человека.
- Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.



# Этиология

Синдром Марфана развивается вследствие дефекта (изменения) в гене, который определяет структуру фибрина, который играет огромную роль в соединительной ткани. Человек с синдромом Марфана рожден с нарушением, даже если это не было установлено в течение жизни. Хотя каждый человек с синдромом Марфана имеет дефект определенного гена, изменения специфичны для каждой семьи и не каждый может испытывать подобные симптомы в одинаковой степени. Это подразумевает, что дефектный ген проявляется у различных людей в различной степени.

Дефектный ген может быть унаследован: ребенок имеет 50% вероятность унаследовать заболевание от родителя с синдромом Марфана. Иногда новый генный дефект появляется во время соединения сперматозоида и яйцеклетки, здоровые родители имеют один шанс из 10,000, родить ребенка с синдромом Марфана. Возможно, в 25% случаев происходит самопроизвольное изменение во время оплодотворения.



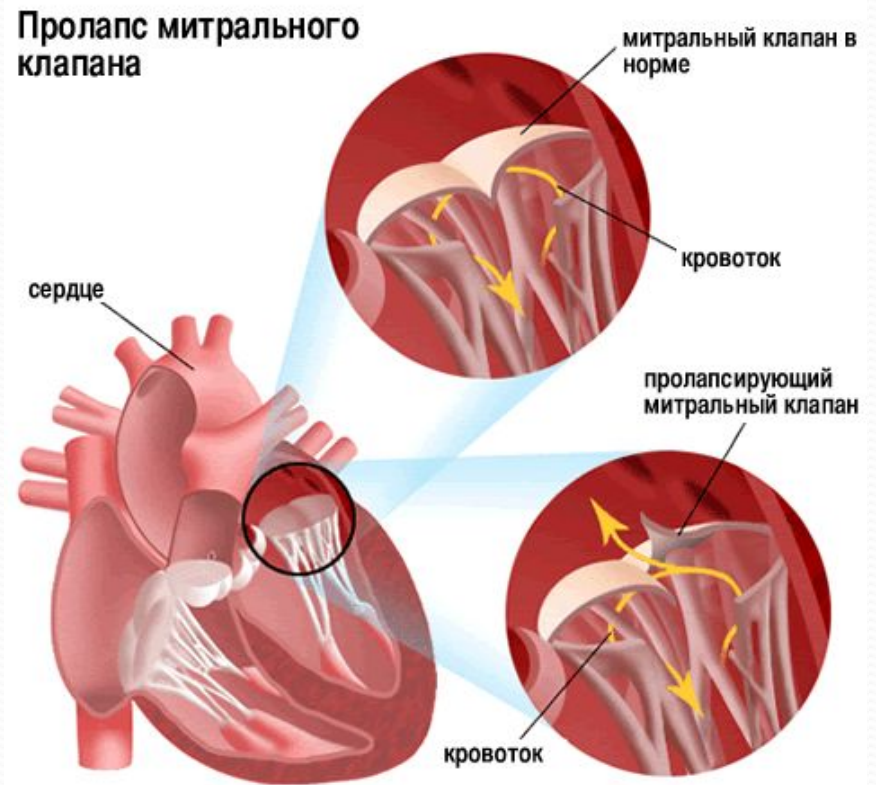
# Проявления



- Скелет - человек с синдромом Марфана обычно очень высокий и худой. В связи с тем, что синдром Марфана сопровождается удлинением костей скелета: туловища, рук, ног, пальцев рук и ног, они могут быть непропорционально длинные. Человек с синдромом Марфана часто имеет длинное, узкое лицо, и его верхняя губа может быть изогнута, причиной чего являются зубы. Другие скелетные аномалии включают изменение грудины (грудной кости), которая или выступает, или зигзагообразной формы, искривление спины (сколиоз) и плоскостопие.

- Глаза – у более, чем половины всех людей с синдромом Марфана отмечается смещение одного из двух хрусталиков глаз. Хрусталики глаз могут быть незначительно выше, чем нормальные и смещаться в сторону. Смещение может быть минимальным или резко выраженным и очевидным. Отслоение сетчатки – это серьёзное осложнение. Многие люди с синдромом Марфана близоруки и у них может развиваться глаукома (высокое давление внутри глаза) или катаракта.

- Сердце и кровеносные сосуды (сердечно-сосудистая система) – большинство людей с синдромом Марфана имеют аномалии, связанные с сердцем и кровеносными сосудами. Так как имеется дефект соединительной ткани, стенка аорты (большая артерия, которая несет кровь из сердца к телу) может быть ослаблена и растягиваться, этот процесс называют расширением аорты.



# Диагностика

- Нет специальных лабораторных анализов таких, как анализ крови или биопсия кожи, чтобы диагностировать синдром Марфана. Доктор или генетик (врач со специальными знаниями о наследственных заболеваниях) полагается на обследование и историю болезни, включая информацию о членах семьи, которые могут иметь нарушение или у кого была необъяснимая смерть от сердечного приступа, на полное физическое обследование, включая осмотр скелета для оценки пропорциональности размера руки/ноги к размеру туловища, на обследование зрения, включая осмотр «щелевой лампой», обследование сердца, такое как ультразвуковое исследование (анализ, в котором используются ультразвуковые волны, чтобы проверить сердце и аорту).
- Врач может поставить диагноз синдрома Марфана, если в семье пациента у кого-то есть эта болезнь и есть особые проблемы. У пациента без соответствующей истории болезни должны быть затронуты три системы организма, чтобы был поставлен диагноз. Кроме того, две из систем должны иметь симптомы, которые сравнительно специфичны для синдрома Марфана. В некоторых случаях, может быть полезен генетический анализ, но некоторые анализы часто требуют времени и могут не содержать дополнительной полезной информации. Члены семьи человека, у которого диагностировали синдром Марфана, не должны предполагать, что они повлияли на это, если нет информации о том, не возникало ли нарушение в предыдущем поколении семьи.

# Лечение



преимущественно  
симптоматическое,  
направлено на  
облегчение тех или  
иных проявлений  
заболевания

# Мышечная дистрофия Дюшенна



- наследственная прогрессирующая мышечная дистрофия, характеризующаяся началом в раннем возрасте, симметричной атрофией мышц в сочетании с сердечно-сосудистыми, костно-суставными и психическими нарушениями, злокачественным течением;
- наследуется по рецессивному X-сцепленному типу.



# Этиология

- возникает в результате дефектов гена, кодирующего белок дистрофин
- Дистрофин локализован в плазматической мембране скелетных мышечных волокон и кардиомиоцитов
- Преобладающий пол — мужской, тем не менее мышечные дистрофии Дюшенна и Беккера могут встречаться у девочек при кариотипе  $X_0$ , мозаицизмах  $X_0/XX$ ,  $X_0/XXX$  и структурных аномалиях хромосом.

# Клиническая картина

- Мышечная дистрофия Дюшенна начинается в первые 1–3 года жизни обычно со слабости мышц тазового пояса.
- Уже на первом году жизни отмечают отставание в психомоторном развитии. Больные дети позднее начинают садиться, вставать, ходить.
- Постепенно развиваются слабость, патологическая мышечная утомляемость при физической нагрузке, изменение походки по типу утиной. Из горизонтального положения дети встают поэтапно с использованием рук (взбирание лесенкой).
- Отмечаются симметричные атрофии проксимальных групп мышц нижних конечностей (мышцы таза и бедра). Атрофия через 1–3 года распространяется на проксимальные группы мышц верхних конечностей
- Атрофии мышц приводят к развитию лордоза, крыловидных лопаток, осиной талии.
- Характерна псевдогипертрофия икроножных мышц.
- Мышцы при пальпации плотные, безболезненные.

- Мышечный тонус обычно снижен в проксимальных группах мышц.
- Изменения рефлексов •• Коленные рефлексы исчезают на ранних стадиях заболевания •• Позднее исчезают рефлексы с двуглавой и трёхглавой мышц плеча •• Ахилловы рефлексы обычно длительное время остаются сохранными.
- Дистальная мускулатура конечностей поражается на поздних стадиях заболевания.
- Костно-суставные нарушения — деформации позвоночника, стоп, грудной клетки; рентгенологически обнаруживают сужение костномозгового канала, истончение коркового слоя диафизов длинных трубчатых костей.
- Сердечно-сосудистые расстройства — лабильность пульса, АД, приглушение тонов, расширение границ сердца, сердечная недостаточность, изменения на ЭКГ.
- Нейроэндокринные нарушения выявляют у 30–50% больных — синдром Иценко–Кушинга, адипозогенитальная дистрофия.
- Психические нарушения — олигофрения в форме дебильности или имбецильности.
- Клинические проявления мышечной дистрофии Беккера обычно начинаются в 10–15 лет. От мышечной дистрофии Дюшена отличается доброкачественным течением и более поздним возникновением тяжёлых симптомов. Сухожильные рефлексы долгое время остаются сохранными. Поражения внутренних органов менее выражены, интеллект сохранён.

# Диагностика и лечение

- Для мышечной дистрофии Дюшенна типично раннее (с 5 дня жизни) увеличение активности КФК в крови (в 30–50 раз выше нормы).
- Физические упражнения выполняют систематически и по определённой схеме. Короткие перерывы показаны при возникновении болей в мышцах и мышечной усталости
- Использование протезов позволяет больным двигаться и замедляет формирование сколиоза
- Поддержание дыхания, ИВЛ во время сна для предотвращения синдрома ночной гиповентиляции
- Экспериментальные методы, в особенности генная терапия (гены дистрофина и утrophина), чрезвычайно перспективны, хотя и не получили пока клинического распространения.
- Оперативное лечение. Ортопедическое вмешательство необходимо при наличии контрактур и фиксации суставов.
- Лекарственная терапия : ГК (преднизолон по 0,75 мг/кг/сут) увеличивают мышечную силу у мальчиков, страдающих мышечной дистрофией Дюшенна, замедляя прогрессирование заболевания. При длительной стероидной терапии необходим тщательный контроль развития побочных эффектов, включающий наблюдение за массой тела, АД, состоянием слизистой оболочки ЖКТ и иммунной системы.

# Мышечная дистрофия Беккера

Представляет собой клинический вариант дистрофии Дюшена. Это тоже аномалия, сцепленная с X-хромосомой и обусловленная мутацией того же локуса p21. Особенность состоит в том, что здесь происходит синтез дистрофина с аномальным молекулярным весом. Клинические проявления менее тяжелые. Лишь очень немногие больные к 16 годам нуждаются в инвалидной коляске, и к 20 годам продолжают жить более 90% заболевших.

# Диагноз

- Основывается на характерной клинической картине, возрасте начала заболевания, семейном анамнезе и подтверждается электрофизиологическими данными, результатами мышечной биопсии и определением дистрофина методом иммуноблоттинга. Скорость проведения по нервам остается нормальной, при ЭМГ выявляется ускоренное рекрутирование миопатических двигательных единиц в отсутствие спонтанной активности. При биопсии обнаруживаются некрозы и вариабельность размеров мышечных волокон. Позднее мышечная ткань замещается фиброзной и жировой. Для дистрофии Дюшена характерно отсутствие дистрофина.
- Выявление носителей мутантного гена и пренатальная диагностика возможны во многих семьях при сочетании обычных методов (анализ родословной, исследование КФК, определение пола плода) и современных сложных методик: анализа рекомбинантной ДНК, определения дистрофина методом иммуноблоттинга. Рекомендуется направлять больных и их родственников в специализированные медицинские центры.

# Лечение

Специфической терапии не существует. Важно, чтобы больные до последней возможности активно занимались физическими упражнениями. При медленно прогрессирующих формах могут проводиться корригирующие ортопедические операции. У тяжело пораженных больных выполнение пассивных движений позволяет отсрочить наступление периода неподвижности. Следует избегать избыточного увеличения веса, имея в виду, что энергетические потребности больных будут меньше, чем у здоровых. Судя по отдельным сообщениям, преднизон может улучшать двигательные функции больных. В настоящее время ведутся рандомизированные контролируемые испытания этого препарата.