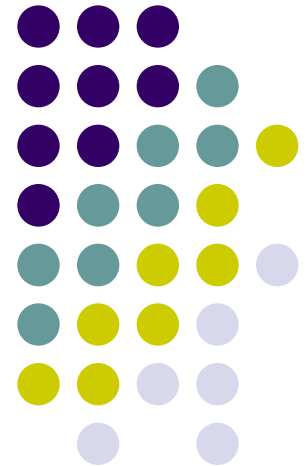


Генные заболевания

Кафедра акушерства,
гинекологии и репродуктивной
медицины ФПО



Генные заболевания (ГЗ)

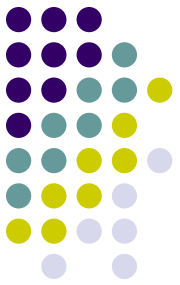


- это разнородная по клиническим проявлениям группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне

Формы генных мутаций:

- **Полные** обусловлены мутациями в гаметах. В этом случае патологические гены обнаруживают во всех клетках организма
- **Мозаичные** обусловлены мутациями, кот. возникают на ранних стадиях дробления зиготы в одной из клеток

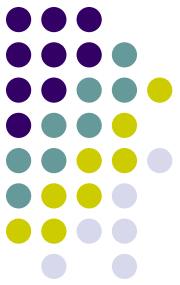
Этиология (генные мутации, которые обуславливают наследственные заболевания)



- **Точечные мутации** – замена одного нуклеотида другим комплементарным или некомплементарным
- **Миссенс** мутации – замена нуклеотида, который сопровождается заменой аминокислотного шифра кодона и ведет к замене аминокислоты в составе белка
- **Нонсенс** – замена нуклеотида, который приводит к замещению информационно значимого кодона стоп-кодоном и сопровождается преждевременным обрывом трансляции
- **Делеции** – мутация, который ведет к потере определенного участка молекулы ДНК
- **Инсерции** – вставки определенного участка молекулы ДНК в структуру гена
- **Сдвиг рамки считывания** – вследствие вставки, дупликации или делеции
- **Нарушение сплайсинга** - нарушение созревания РНК
- **Экспансия** (увеличение числа) тринуклеотидных повторов

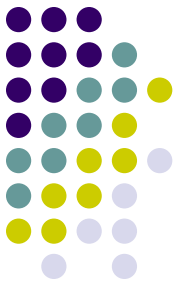
Механизмы развития ГЗ

(варианты первичных мутантных аллелей)



1. Отсутствие синтеза полипептидной цепи (белка)
2. Синтез аномальной по первичной структуре полипептидной цепи
3. Количественно недостаточный синтез полипептидной цепи
4. Количественно избыточный синтез полипептидной цепи

Варианты нарушений функций белка при ГЗ



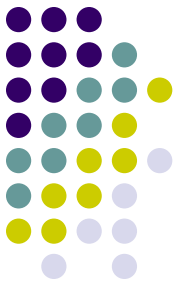
1. Потеря функции – за счет ингибирования процесса транскрипции/трансляции или за счет изменения функциональных свойств
2. Появление новой функции - у мутантного белка вместе с нормальной функцией появляются новые цитотоксические свойства, которые приводят к гибели клеток
3. Доминантный негативный эффект – первичный продукт мутантного аллеля ингибирует функцию нормальных белков
4. Изменение дозы гена (делеции или дупликации) – может приводить к нарушению пространственной конфигурации молекулярного продукта

Фенотипические эффекты ГЗ (клинические)

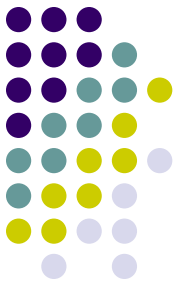


1. Дизморфогенез (врожденные пороки развития)
2. Нарушенный обмен веществ
3. Смешанные эффекты

Сроки реализации патологических мутаций

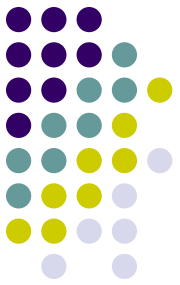


- Внутриутробно – 25%
- В допубертатном периоде – 45%
- Пубертат, юношеский возраст – 20%
- Старше 20 лет – 10%



- **Генокопии** – заболевания со сходной клиникой, но различной генетической основой (мутации в разных локусах)
- **Фенокопии** – фенотипические проявления, имитирующие ГЗ (в случае действия внешних факторов внутриутробно)
- **Нормокопирование** – в случае, когда мутантный генотип не проявляется фенотипически (при медикаментозном воздействии, либо коррекции диетотерапией и т.д.)

Классификация генных заболеваний



- По генетическому принципу:
 - Аутосомно-доминантные
 - Аутосомно-рецессивны
 - X-сцепленные доминантные
 - X-сцепленные рецессивные
 - Y-сцепленные (голандрические)
 - Митохондриальные

По клиническому принципу

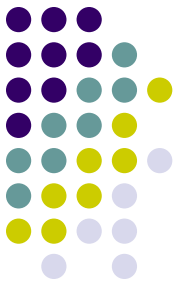
(продолжение):



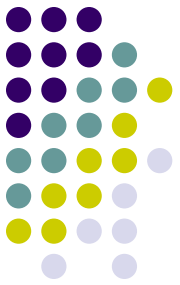
- Нервные
- Нервно-мышечные
- Кожные
- Глазные
- Болезни опорно-двигательного аппарата и др.
(в зависимости от системы, наиболее
вовлеченной в патпроцесс)

Патогенетический принцип

(продолжение):



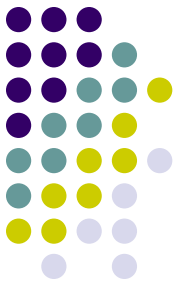
- Нарушение обмена веществ (углеводный, аминокислотный, обмен витаминов, липидов, металлов и др.)
- Врожденные пороки развития
- Комбинированные состояния



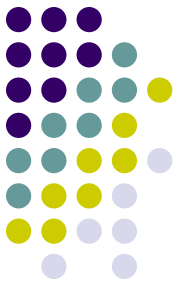
Общие закономерности патогенеза

- Мутантный аллель
- Патологический первичный продукт
- Цепь последующих биохимических процессов
- Клетки
- Органы
- Организм

Ахондроплазия.



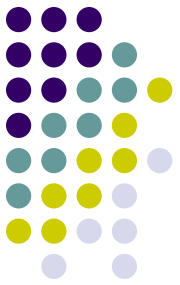
- Частота встречаемости – 1:100 000
- Соотношение полов – 1:1
- Критерии диагностики:
 - Низкий рост
 - Большой череп с выступающим затылком
 - Вогнутая переносица
 - Прогнатизм у взрослых
 - Укорочение конечностей за счет укорочения проксимальных отделов
 - Кисти широкие, короткие, пальцы в виде тризубца вараженный поясничный лордоз
 - Интеллект не страдает
 - Диагностика портретная
- Медико-генетическое консультирование: риск для потомков 50%. Пренатальная диагностика в 24-26 недель беременности
- Лечение симптоматическое. Ортопедическая коррекция.



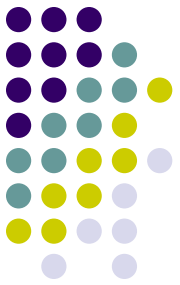
Ахондроплазия (продолжение)



Синдром Марфана



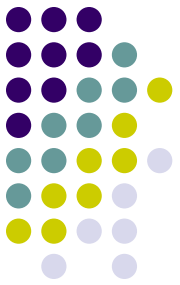
- Частота встречаемости – 1:10 000
- Соотношение полов – 1:1
- 75% - больны родители; 25% - результат новой мутации
- Доминантное заболевание соединительной ткани
- Причина – мутации в гене фибриллина, который отвечает за синтез соединительнотканного белка фибриллина и как следствие – повышенная растяжимость соединительной ткани



Синдром Марфана

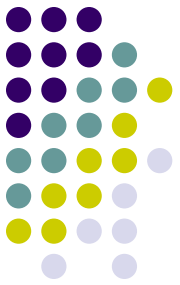
- Характерен клинический полиморфизм:
 - Костно-мышечная система – арахнодактилия, высокий рост, деформации грудной клетки, гипермобильность суставов, плоскостопие, мышечная гипотония, недоразвитие вертлужной впадины и др.
 - Глаза – подвывих хрусталика, миопия, отслойка сетчатки, уплощение роговицы, увеличение длины оси глазного яблока
 - ССС – аортальная регургитация, расслоение аорты, митральная регургитация, застойные сердечные нарушения, дизритмия и др.
 - Респираторный тракт – спонтанный пневмоторакс
 - ЦНС – эктазия твердой мозговой оболочки, аномалии развития
 - Кожа – паховые грыжи, атрофические стрии
- Диагностика: повышение в моче уровня оксипролина и глюкозаминогликанов





Синдром Элерса-Данлоса

- Гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани с различными типами наследования
- АД тип – 1,7,8
- АР тип – 6
- Х-сцепленный – 5 и 9 типы
- Всего 10 типов СЭД



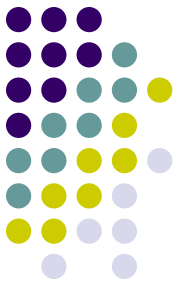
Критерии диагностики:

- **Кожа** – гиперрастяжимость, бархатистость, кровоточивость, стрии в области поясницы, рубцы, подкожные узелки
- **Конечности** – варикозные вены, подкожные узелки на голеньях
- **Суставы** – пассивное разгибание в суставах кистей, переразгибание крупных суставов (в зависимости от типа СЭД)
- **Глаза** – птоз, отслойка сетчатки, разрыв глазного яблока
- **Зубы** – частичная адонтия, опалесцирующая эмаль, пародонтоз, множественный кариес
- **Уши** – гиперрастяжимость
- **Грудная клетка** – сколиоз, кифоз, лордоз, плоская спина, вдавление грудины
- **Сердце** – ПМК, аритмии, ВСД
- **Живот** – грыжи, спонтанная перфорация кишечника
- **Внутренние органы** – птоз желудка, почек и матки
- **Мозг** – аневризма сосудов, субарахноидальные кровоизлияния
- Стремительные роды

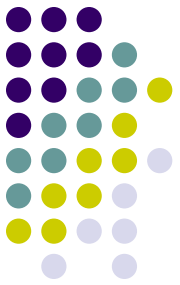
Синдром Эллерса-Данлоса



Адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия коры надпочечников)



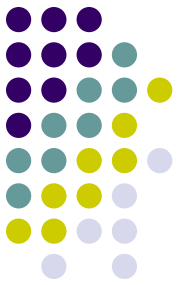
- Популяционная частота – 1:5000 новорожденных
- Аутосомно-рецессивное заболевание
- Относится к группе наследственных нарушений биосинтеза стероидных гормонов. Известно 5 разновидностей наследственных дефицитов ферментов
- Наиболее распространенная форма – дефицит 21-гидроксилазы, имеющая 4 клинических варианта:
 - Сольтеряющая
 - Простая вирильная
 - Поздняя (неклассическая)
 - Латентная (бессимптомная)



Адреногенитальный синдром

- **Сольтеряющая** – полный дефицит фермента, проявляется нарушением солевого обмена (дефицит минералокортикоидов). С первых дней – срыгивания, рвота, недостаточность периферического кровообращения, сонливость. Биохимия – гиперкалиемия, гипонатриемия, ацидоз.
- **Простая вирильная** – прогрессирующая вирилдизация, раннее соматическое развитие. У девочек – разная степень маскулинизации. Диагноз ставится на 5-7 году жизни при появлении признаков преждевременного полового развития.
- **Поздняя** (неклассическая вирилизирующая) форма – проявляется в подростковом возрасте: симптомы избытка андрогенов у девочек – ускорение костного роста, нарушение менструального цикла, гирсутизм; у мальчиков – ускорение костного роста, преждевременное оволосение
- **Латентная** форма – нет клинических проявлений, но в сыворотке – повышение уровня предшественников кортизола

Простая вирильная форма



- На фото представлена 42-летняя низкорослая (146 см) пациентка с адреногенитальным синдромом (АГС) с мужской внешностью, низким голосом, выраженной мускулатурой, широкой грудной клеткой, неполной лысиной и мужским типом оволосения (гирсутизм).
- У пациентки в возрасте 6 лет возникли признаки преждевременного полового созревания, в 8 лет прекратился рост (преждевременное закрытие эпифизов). Причиной АГС в данном случае является дефицит 21-гидроксилазы.

Нарушение аминокислотного обмена - фенилкетонурия



- Частота встречаемости – 1:10 000, частота гетерозиготного носительства – 1:50 – 1:100
- Соотношение полов – 1:1
- Тип наследования – аутосомно-рецессивный, тяжесть течения зависит от экспрессивности гена
- Патогенез – недостаточность фенилаланингидроксилазы, в результате чего ФА не превращается в тирозин. Продукты метаболизма влияют на развитие нервной системы (нарушается формирование миелиновой оболочки, синтез ГАМК и серотонина). Нарушение синтеза тирозина ведет к снижению синтеза меланина, адреналина, тироксина, дофамина
- Возможна молекулярно-генетическая пренатальная диагностика и выявление гетерозигот



Скрининг-тесты:

- выявление фенилпировиноградной кислоты в моче или плазме в роддоме;
- с трихлорным железом)



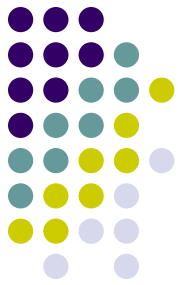


Диагностика

дети рождаются здоровыми, но с 2-х месяцев (при поступлении с молоком матери ФА)

развивается клиника:

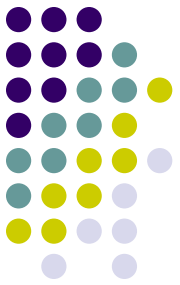
- дерматит
- осветление волос и радужки,
- генерализованные судороги
- умственная отсталость
- микроцефалия «мышиный» запах тела,
- гиперрефлексия
- повышенный тонус мышц



Лечение

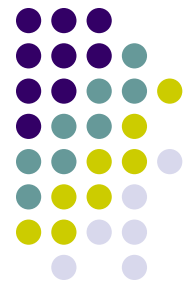


- безбелковая диета с гидролизатами белка, которые не содержат ФА до 19-ти лет под контролем ФА (в пределах 3,5 мг%)

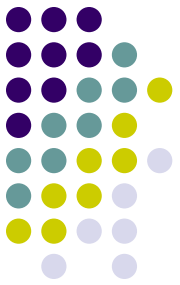


Целиакия.

- (глютеновая болезнь, болезнь Ги-Гертера-Гейбнера) – непереносимость глиадина, который содержится в клейковине
- Частота встречаемости – 1:3000
- Аутосомно-доминантный тип с неполной пенетрантностью
- Клиника появляется после введения продуктов, которые содержат глютен (хлеб, манная каша)
- Постоянная стеаторея, потеря массы тела, дефицитные состояния
- Лечение – безглютеновая диета (рисовая, соевая, гречаная мука, обезжиренное молоко)



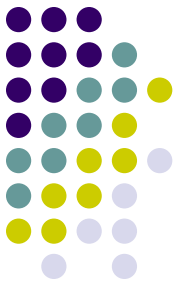
Врожденный гипотиреоз



- Частота встречаемости – 1:3500 – 1:4000
- Отношение полов – 1:1
- Причины:
 - Дисгенезия щитовидной железы
 - Аутосомно-рецессивное нарушение синтеза гормонов щитовидной железы
 - Дефицит ТТГ или тиреотропинрилизинггормона
 - Нечувствительность ЩЖ к ТТГ
 - Периферическая нечувствительность к гормонам ЩЖ вследствие действия препаратов во время беременности
 - Дефицит йода (эндемический кретинизм)
- Критерии диагностики:
 - Длительная желтуха
 - Срыгивания, запоры
 - Макроглоссия, микросомия, грубый голос
 - Увеличение живота, пупочная грыжа
 - Гипорефлексия, анемия, брадикардия
 - Повышение ТТГ и снижение уровня Т4
- Массовый скрининг – на 2-5 день жизни определение ТТГ и Т4
- Лечение – L-тироксин по 0,01мг/кг/сутки

Муковисцидоз

(особенности наследования)

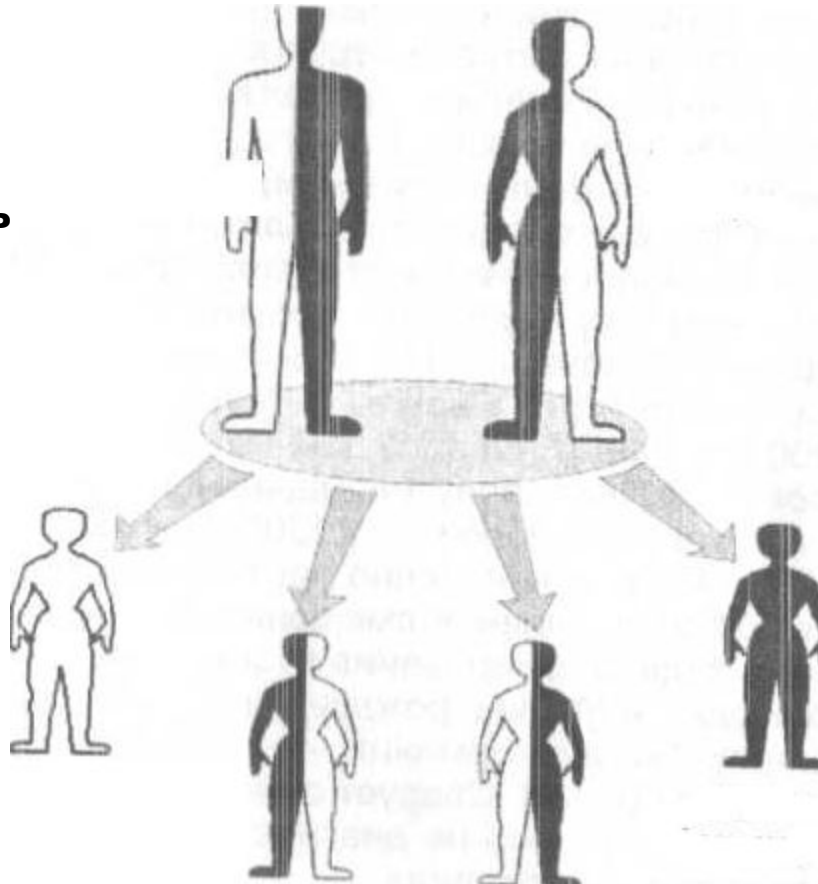


Отец
носитель

Мать
носитель

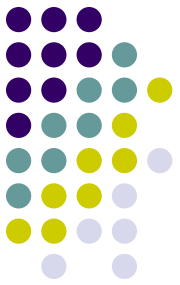
ребенок без
гена МВ

больной

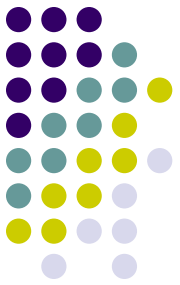


АР тип

Патогенез муковисцидоза



- Патогенез обусловлен мутациями в гене CFTR, который кодирует структуру белка - трансмембранного регулятора проводимости. Ген CFTR находится на 7-й хромосоме (7q31).
- Происходит нарушение транспорта ионов хлора и натрия через мембраны, что ведет к чрезмерному выведению хлоридов, и, как следствие, гиперсекреции густой слизи железами.



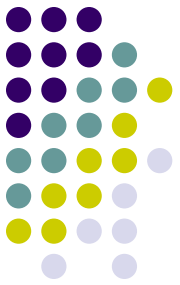
Форма муковисцидоза

1. Смешанная в 75-80%
2. Легочная 15-20%
3. Кишечная 5%
4. Редкие формы
 - Ретенционная желтуха
 - Изолированная электролитная (коллаптоидная)
 - Мекониальный илеус у новорожденных
 - Дистрофическая
 - Отечно-анемическая

Поражение органов дыхания

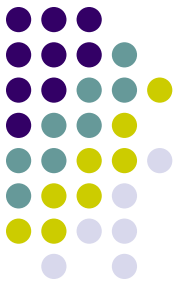


- У 1/3 больных М манифестирует на первом году жизни легочными инфекциями.
- Симптомы:
 - кашель - сухой, мучительный с трудноотделяемой мокротой, часто носит пароксизмальный характер и сопровождается рвотой (ошибочно диагностируется коклюш)
 - одышка
- У детей старшего возраста и взрослых кашель наиболее выражен утром, после физической нагрузки и массажа



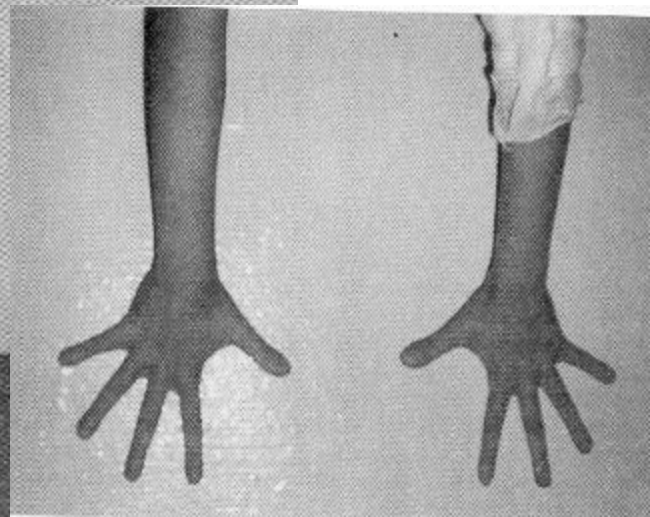
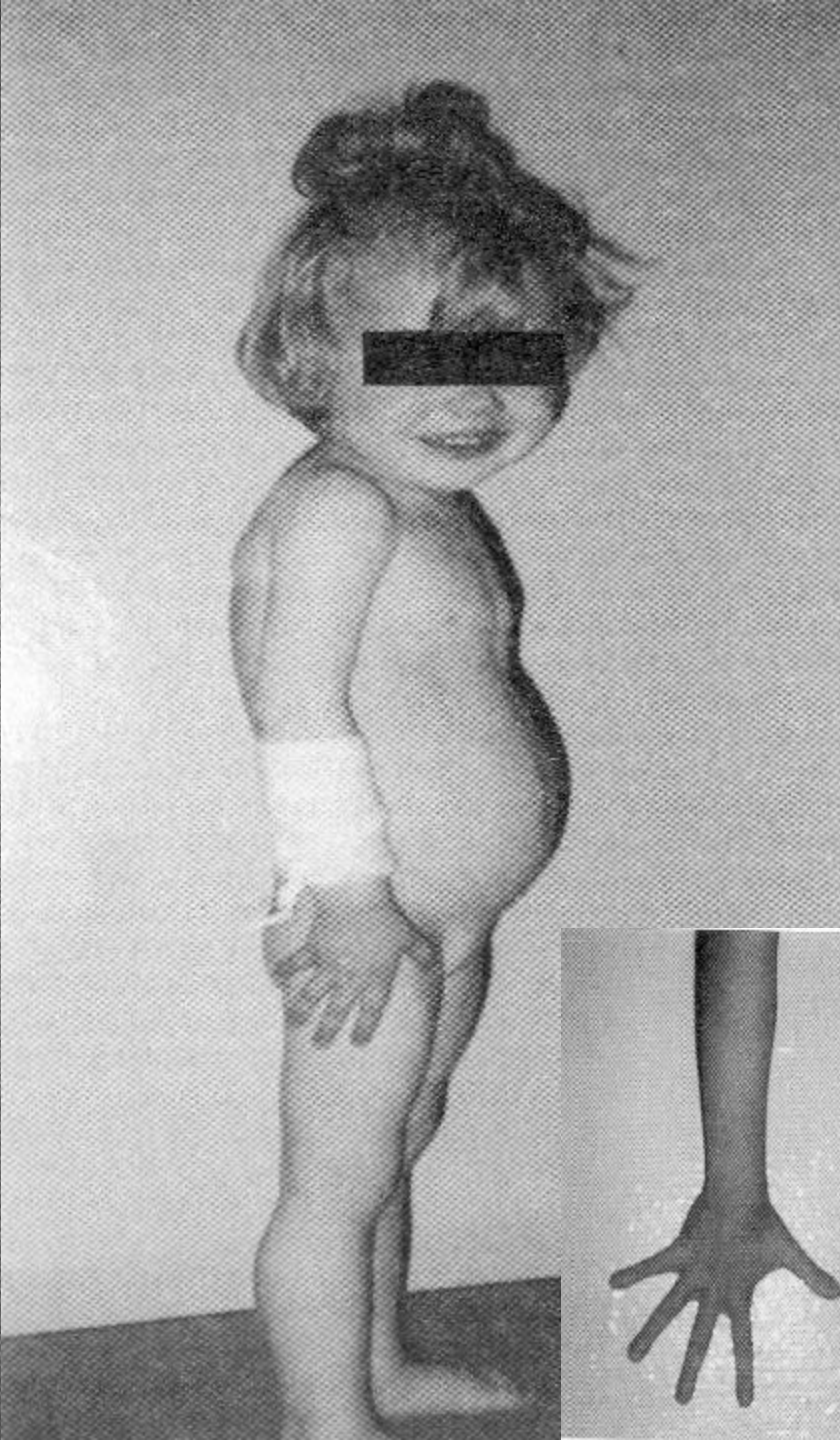
Поражение ЖКТ

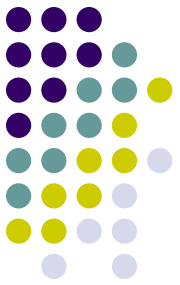
- Мекониальный илеус (период новорожденности)
- Гемолитическая анемия (в период новорожденности)
- Инвагинация
- Диарея/стеаторея
- Дефицит жирорастворимых витаминов
- Отеки (гипопротеинемия)
- Задержка физического развития
- Выпадение прямой кишки
- Дистальный интестинальный обструктивный синдром



Осложнение - бесплодие

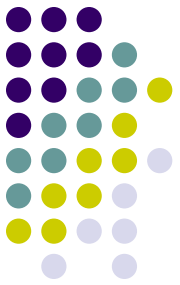
- Случаи полного бесплодия у женщин (например, полное отсутствие овуляции) крайне редки, чаще проблема в вязкой слизи, которая затрудняет движение спермы.
- 95% больных МВ мужчин страдают бесплодием. Основная причина – полная закупорка семявыводящих каналовцев.





Возможности диагностики

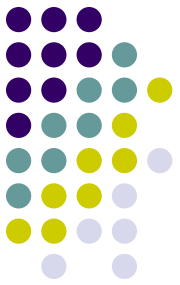
- Генетический анализ (медико-генетическое консультирование)
- Пренатальная диагностика
- Неонатальная диагностика
- **Постнатальная диагностика** –
характерные клинические симптомы, потовый тест, ФВД, копрограмма, посев мокроты, рентгенограмма ОГК, УЗИ ОБП, ЭКГ, сатурация кислородом, антропометрия 1 раз в 3 мес
- Тест на фертильность



Потовый тест

- Нужно не менее 100мг потовой жидкости, повторяется минимум трижды
- Начинать исследование целесообразно при достижении массы не менее 3кг
- Диагностический критерий – выше 60ммоль/л у детей и 70ммоль/л у подростков и взрослых
 - У здоровых лиц концентрация натрия обычно выше, чем хлора, у больных М – хлора больше, чем натрия
 - Сумма ионов натрия и хлора у здоровых меньше 140, а у больных М больше 140 ммоль/л

Лечение



Диета

Основной принцип – повышение энергетической ценности пищи на 20-25%:

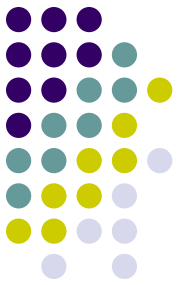
жиры - 40-45%, белки - 15% и углеводы - 45-50%;

-увеличение полиненасыщенных жиров;

-дополнительное подсаливание пищи

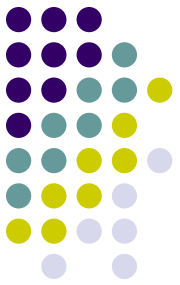
Оптимальное вскармливание – грудное,
искусственные смеси, содержащие
среднецепочечные жирные кислоты

Заместительная терапия - ферменты



- Должна быть пожизненной, непрерывной, достаточной, с физиологическим соотношением липазы, протеазы, амилазы
- Дозирование: детям раннего возраста около 4000 МЕ липазы на 100-150мл молока; старше 1 года – 2000-6000 МЕ/кг в сутки

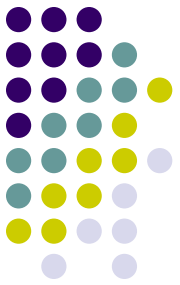
Антибактериальная терапия



- До 2 лет жизни ребенка наиболее частой бактериальной флорой являются *St.aureus*, *Haemophilus influenzae*. С возрастом частота выделения *Ps.aeruginosa* увеличивается.
- Профилактическое в/в назначение антибиотикотерапии регулярными курсами независимо от клиники с определенными интервалами (1 раз в 3-4 месяца) в/в

Наиболее широко используются:

Азлоциллин, Цефтазидим, Азтреонам , Тиенам, Гентамицин, тобрамицин



Муколитики

- Ацетилцистеин (ингаляци, сироп)
- Амбробене (ингаляци, сироп)
- Рекомбинантная ДНК-аза «Пульмозим»

Физические методы эвакуации мокроты

- Постуральный дренаж
- Аутогенный дренаж — с помощью дыхательных движений во время вдоха и выдоха
- ЛФК с активным циклом дыхания «хаффинг» - чередование спокойных циклов с форсированным выдохом в течение 10-15мин

Спасибо за внимание!



natalia.ucoz.ru