

# МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



ГБОУ ВПО НИЖ ГМА  
КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ, НЕЙРОХИРУРГИИ И МЕД. ГЕНЕТИКИ  
доцент К.М.Н. Авдонина Ю.Д.

# Моногенные болезни

- ◎ подчиняются менделевскому наследованию, в их основе лежат единичные генные или точковые мутации
- ◎ по типу наследования:
  1. аутосомные (доминантные и рецессивные)
  2. X-сцепленные (аутосомные и доминантные)
  3. Y-сцепленные
  4. митохондриальные (цитоплазматические)

# Моногенные болезни

## ◎ по преимущественному поражению вида обмена:

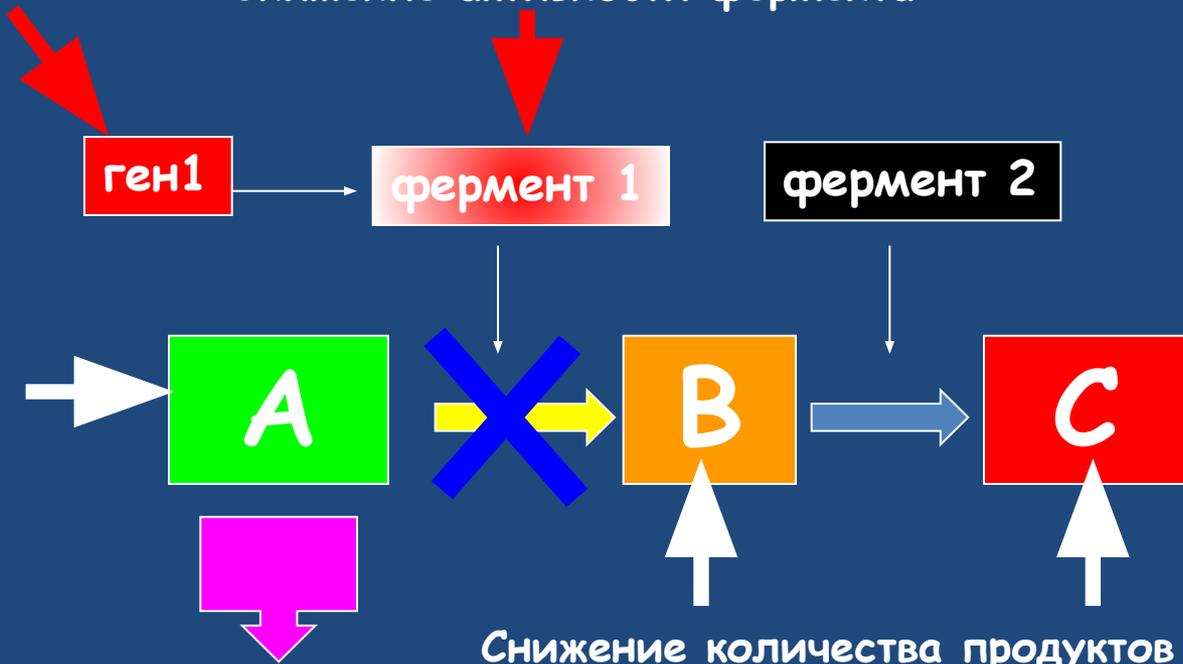
- болезни аминокислотного обмена;
- болезни углеводного обмена;
- болезни липидного;
- болезни биосинтеза кортикостероидов;
- болезни пуринового и пирамидинового обмена;
- болезни порфиринового и билирубинового обмена;
- болезни эритрона;
- болезни металлов;
- болезни транспорта систем почек;
- болезни лимфоцитов и лейкоцитов.

В результате мутации гена на молекулярном уровне возможны следующие варианты:

- 1) синтез аномального белка;
- 2) выработка избыточного количества белка;
- 3) отсутствие выработки первичного продукта;
- 4) выработка уменьшенного количества нормального белка.

Мутации в гене

Снижение активности фермента



Снижение количества продуктов реакции

A1, A2

Увеличение содержания производных субстрата  
в биологических жидкостях или тканях

Клинические проявления генных болезней, тяжесть и скорость их развития зависят от

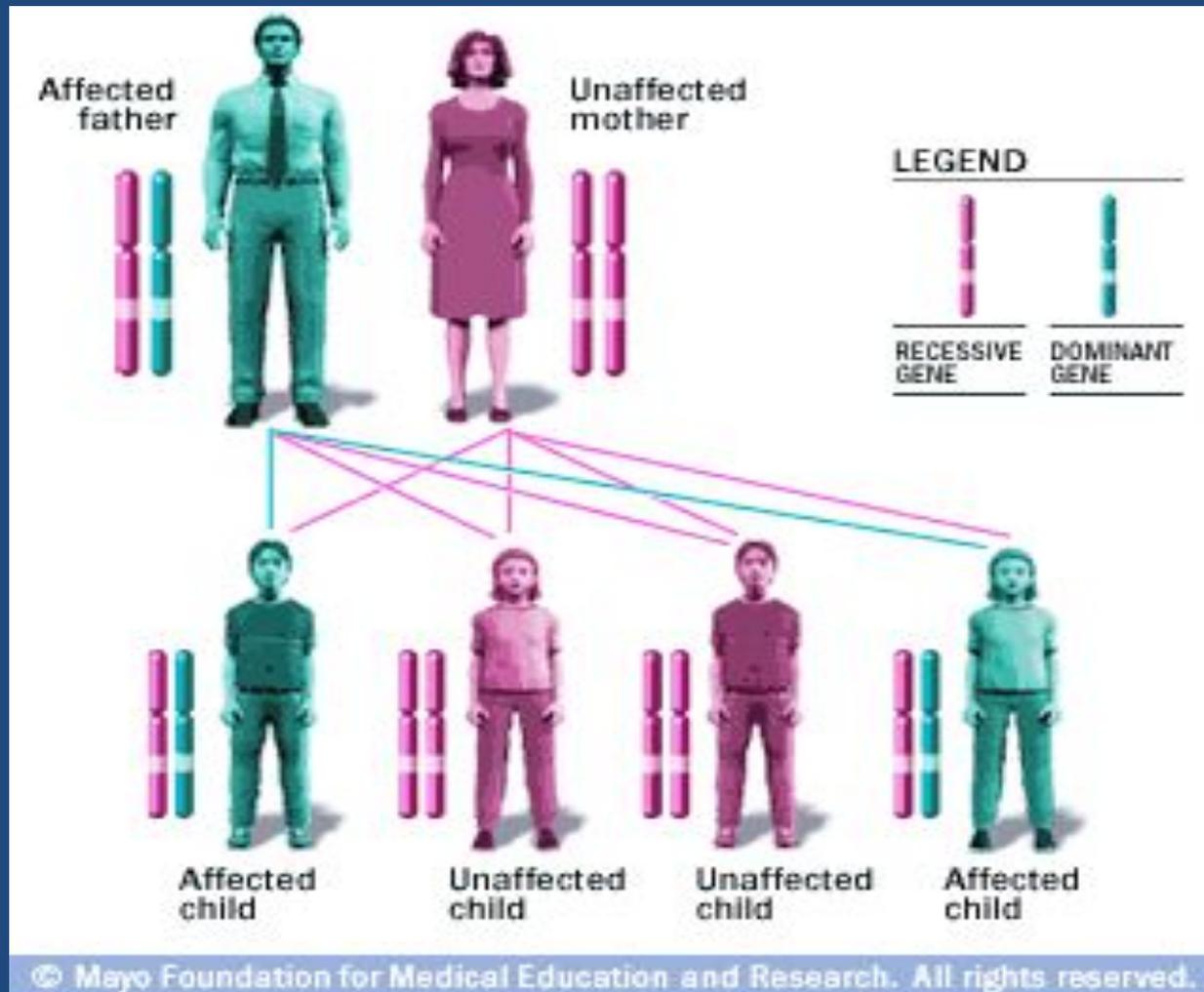
- особенностей генотипа организма (*гены-модификаторы, доза генов, время действия мутантного гена, гомо- и гетерозиготность и др.*),
- возраста больного,
- условий внешней среды (питание, охлаждение, стрессы, переутомление) и других факторов.

- 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.

# Диагностика наследственных болезней обмена веществ



# Аутосомно-доминантный тип наследования

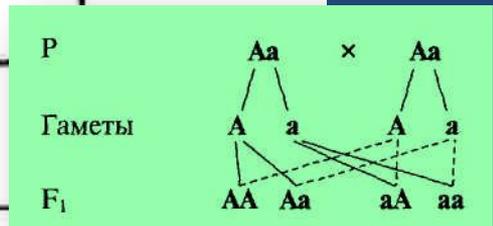
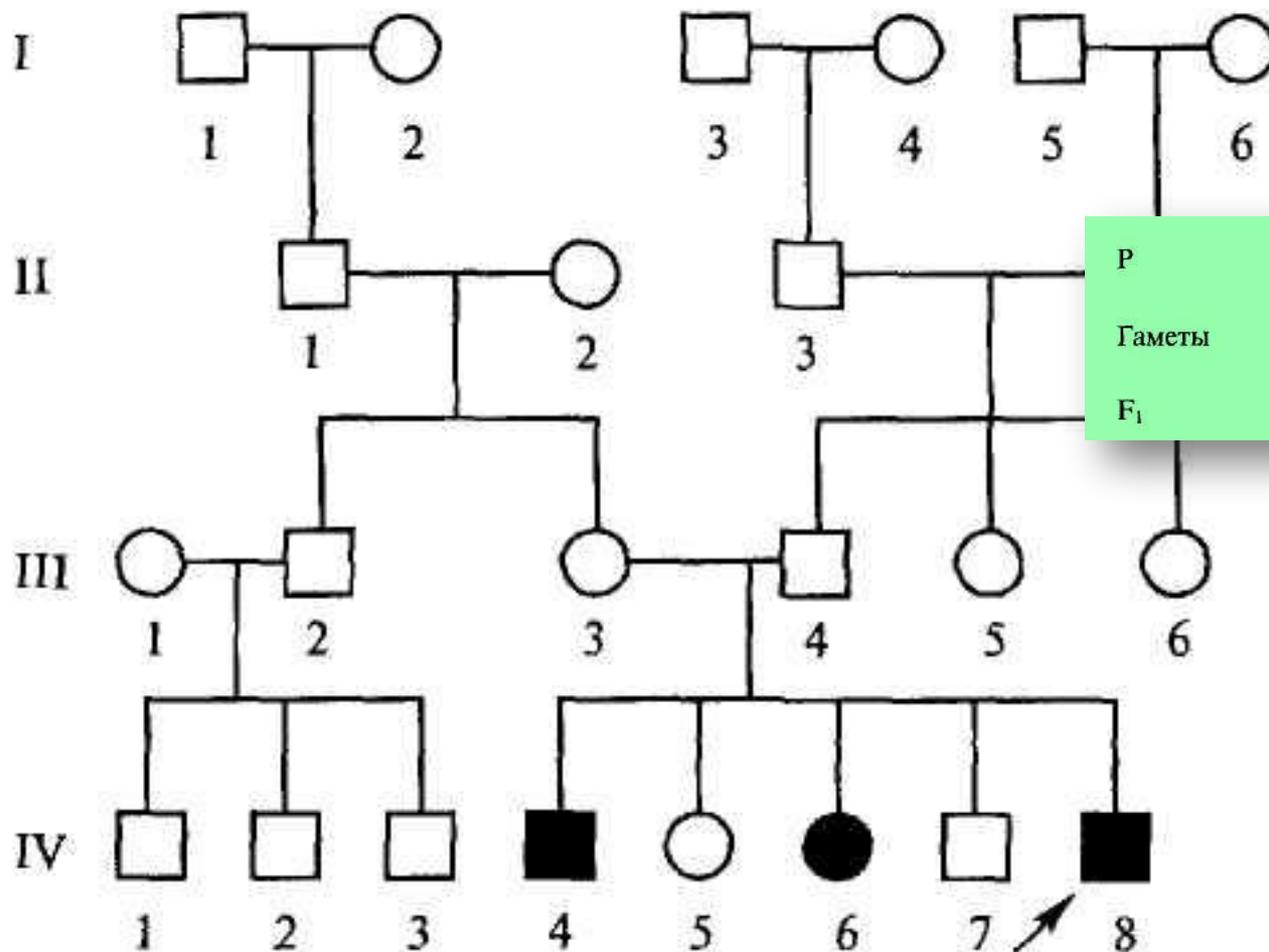


- При аутосомно-доминантном типе наследования гетерозиготное носительство мутации оказывается достаточным для проявления заболевания.
- При этом мальчики и девочки поражаются одинаково.
- В количественном отношении доминантных заболеваний больше, чем рецессивных.
- В отличие от рецессивных, доминантные мутации не приводят к инактивации функции кодируемого белка. Их эффект обусловлен либо снижением дозы нормального аллеля (так называемая гаплонедостаточность), либо появлением у мутантного белка нового агрессивного свойства.
- Вероятность рождения больных детей в браке гетерозиготного носителя доминантной мутации со здоровым супругом (супругой) составляет 50%.
- Аутосомно-доминантные заболевания часто носят семейный характер и передаются из поколения в поколение или, как говорят, «по вертикали», причем среди родственников только со стороны одного из родителей больного

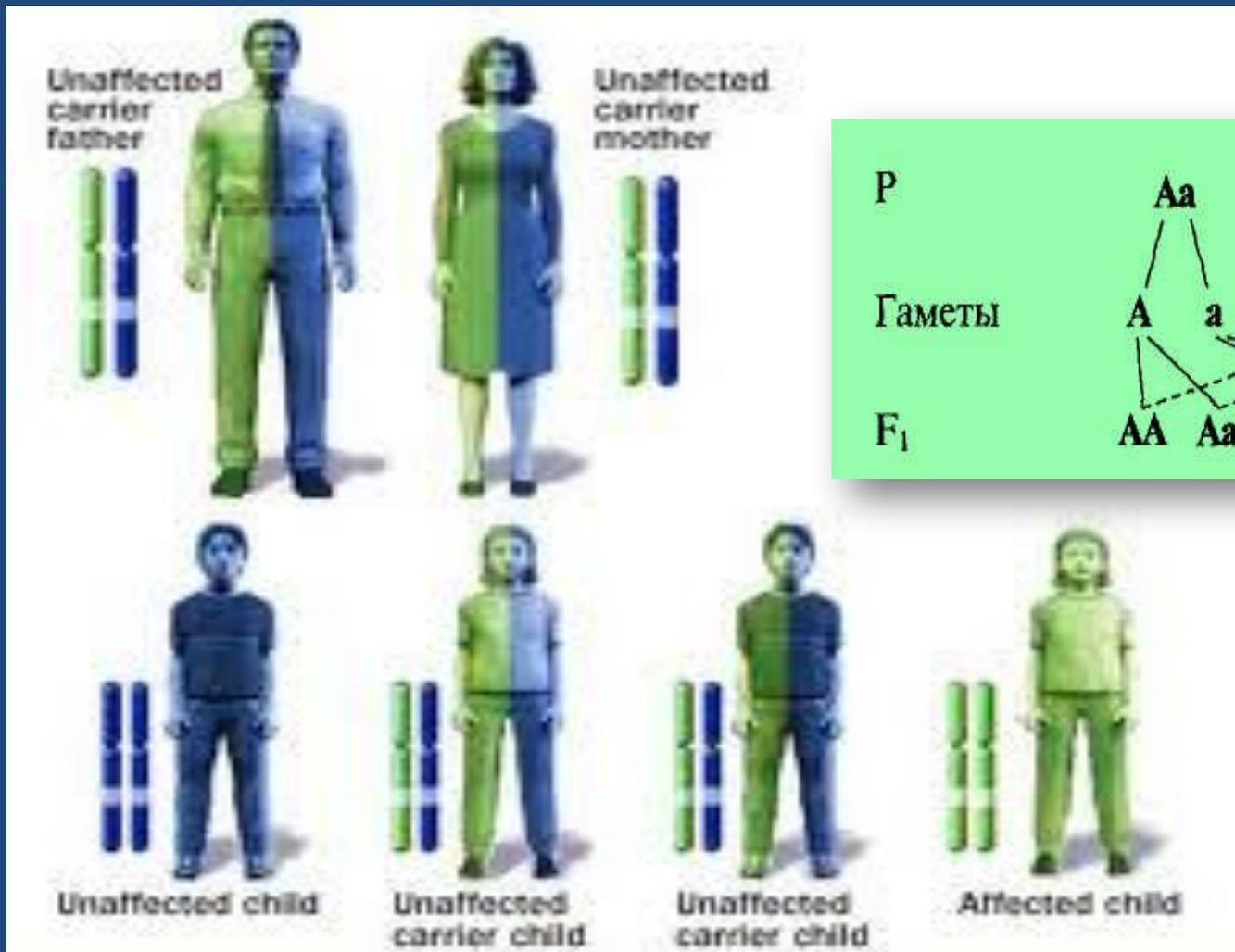
# Частота некоторых аутосомно-доминантных заболеваний и % новых случаев

| Заболевание                        | Частота в популяции | Процент случаев в результате мутации de novo |
|------------------------------------|---------------------|--|
| Ахондроплазия                      | 1/100 000           | 80   |
| Гентингтона болезнь                | 1/14 000            | 4  |
| Марфана синдром                    | 1/10 000            | 30   |
| Миотоническая дистрофия            | 1/10 000            | 25   |
| Нейрофиброматоз 1-го типа          | 1/4000              | 40   |
| Несовершенный остеогенез           | 1/5000              | ?  |
| Оссифицирующий миозит              | 1/1 500 000         | 99   |
| Элерса — Данло синдром (все формы) | 1/5000              | ?  |

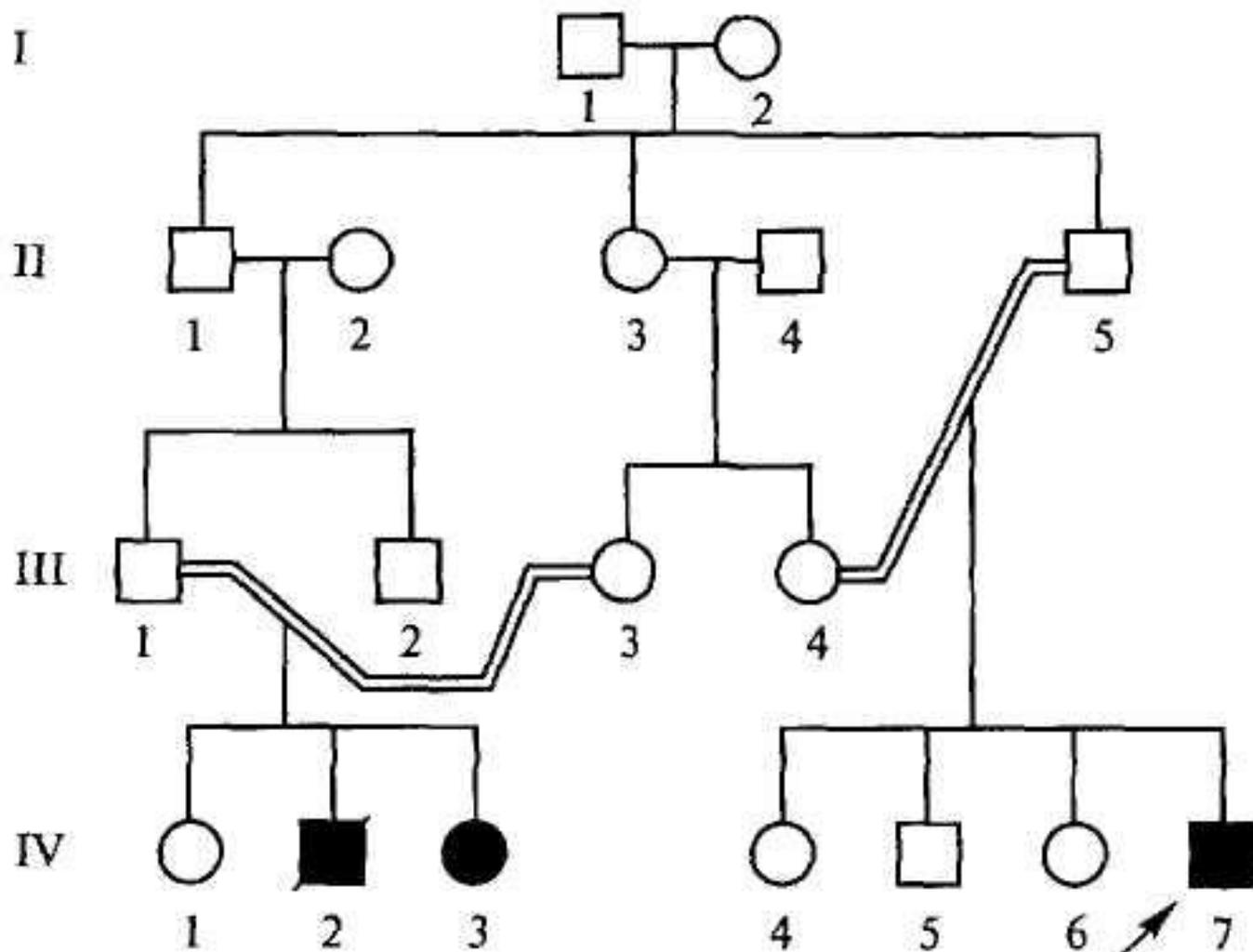
# 2.2 Аутосомно-рецессивный тип наследования



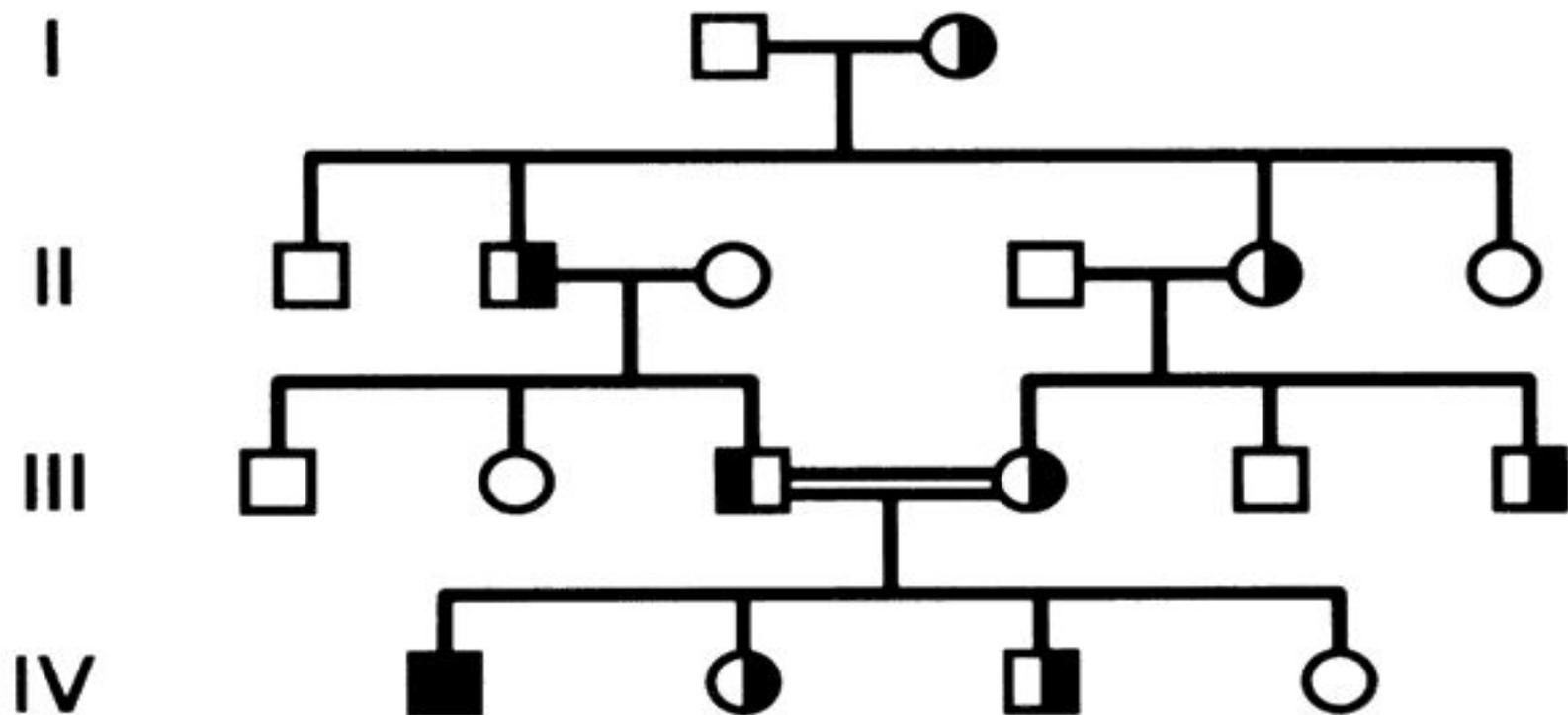
# 2.2 Аутосомно-рецессивный тип наследования



# Аутосомно-рецессивный тип наследования с кровнородственными браками



# Аутосомно-рецессивный тип наследования с кровнородственными браками



◐ heterozygous male  
◑ heterozygous female

■ homozygous male  
● homozygous female

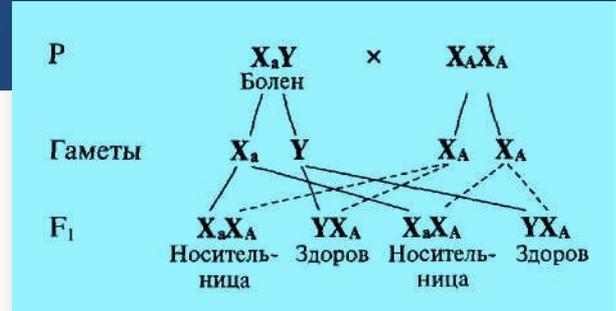
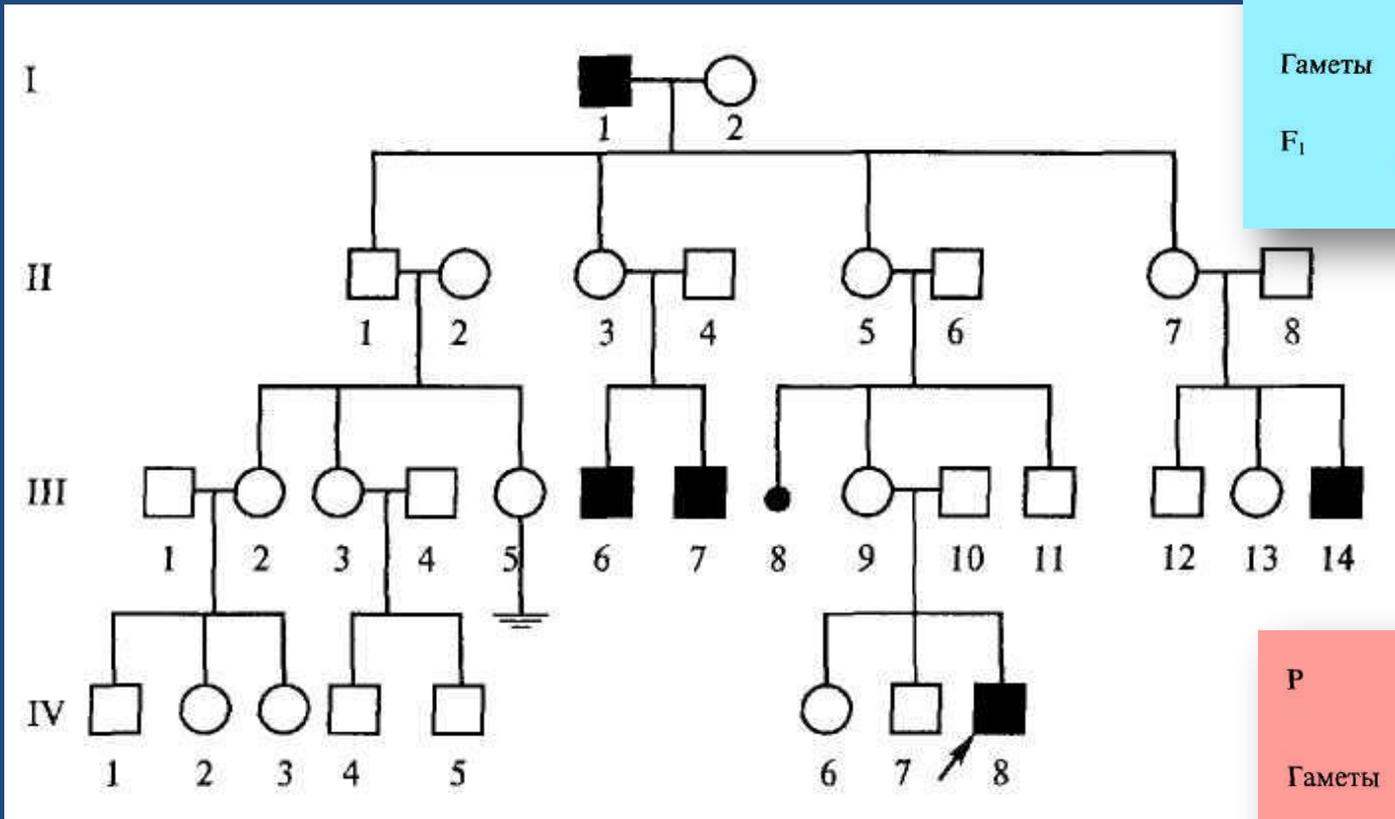
# Аутосомно-рецессивные

- ⊙ при браке двух гетерозиготных носителей одного и того же мутантного рецессивного гена в среднем 50% детей фенотипически могут быть здоровы, но являются носителями мутантного рецессивного гена;
- ⊙ - 25% детей получают мутантный рецессивный ген от обоих родителей и будут поражены наследственным рецессивным заболеванием (гомозиготы);
- ⊙ - 25% будут здоровы фенотипически и генотипически;
- ⊙ - оба пола поражаются одинаково;
- ⊙ - в родословной при таком наследовании заболевание может прослеживаться по горизонтали, повторяться через одно или несколько поколений;
- ⊙ - у больного родителя рождаются здоровые дети;
- ⊙ - в случае кровно-родственных браков между родителями пробанда наблюдается увеличения числа больных в родословной

# Частота некоторых рецессивных заболеваний и частота гетерозиготного носительства

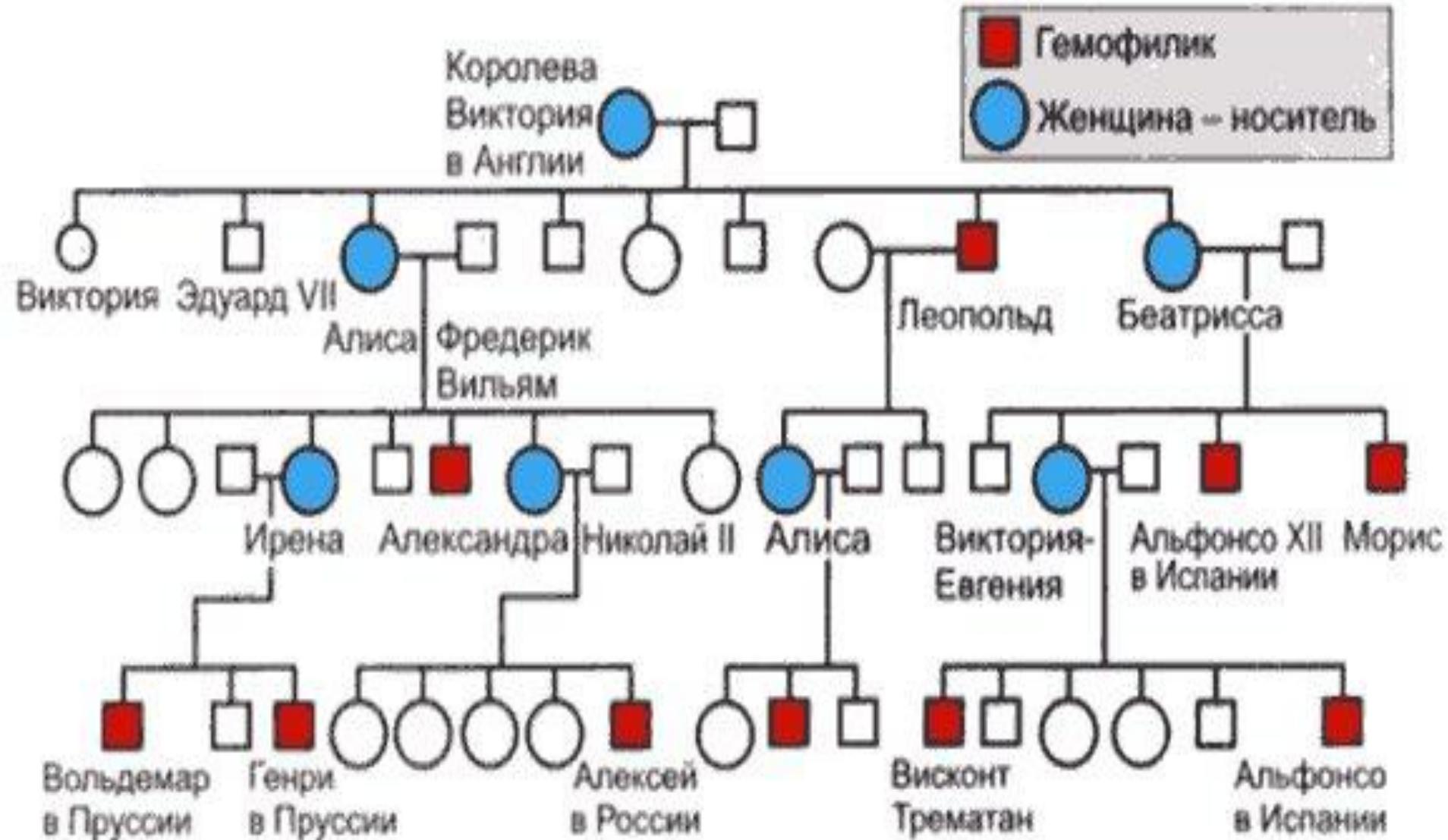
| Заболевание                                | Частота среди новорожденных | Частоты гетерозигот |
|--|-----------------------------|---------------------|
| Муковисцидоз                               | $1/1600 - 1/3000$           | $1/20 - 1/28$       |
| Адреногенитальный синдром                  | $1/5000$                    | $1/33$              |
| Фенилкетонурия                             | $1/10\ 000$                 | $1/50$              |
| Галактоземия                               | $1/28\ 000$                 | $1/77$              |
| Альбинизм глазокожный тиразиназонегативный | $1/40\ 000$                 | $1/100$             |
| Алкаптонурия                               | $1/100\ 000$                | $1/160$             |
| Гомоцистинурия                             | $1/150\ 000$                | $1/195$             |

# 2.3 X-сцепленный



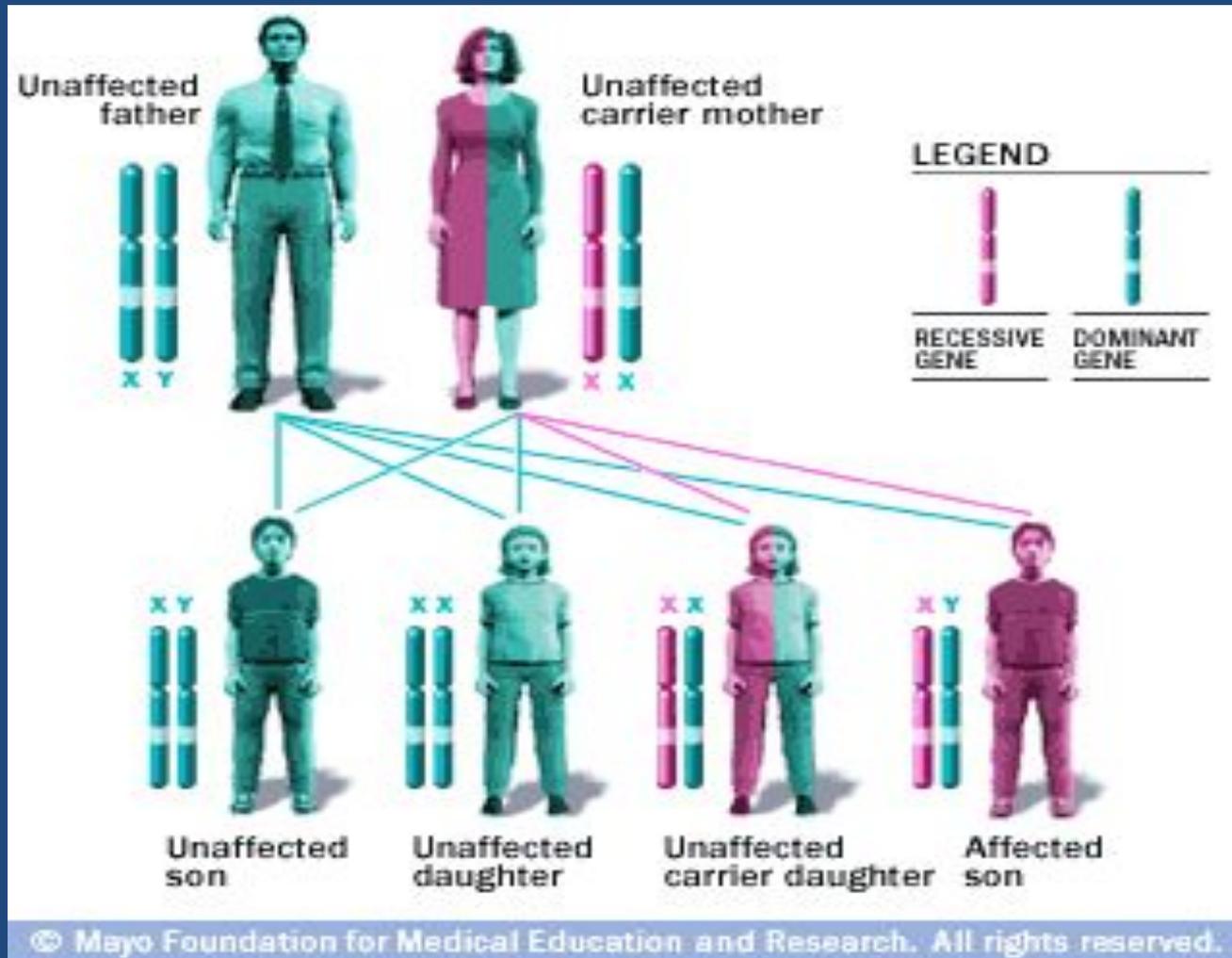


# Родословная Царской семьи





# X-сцепленный рецессивный



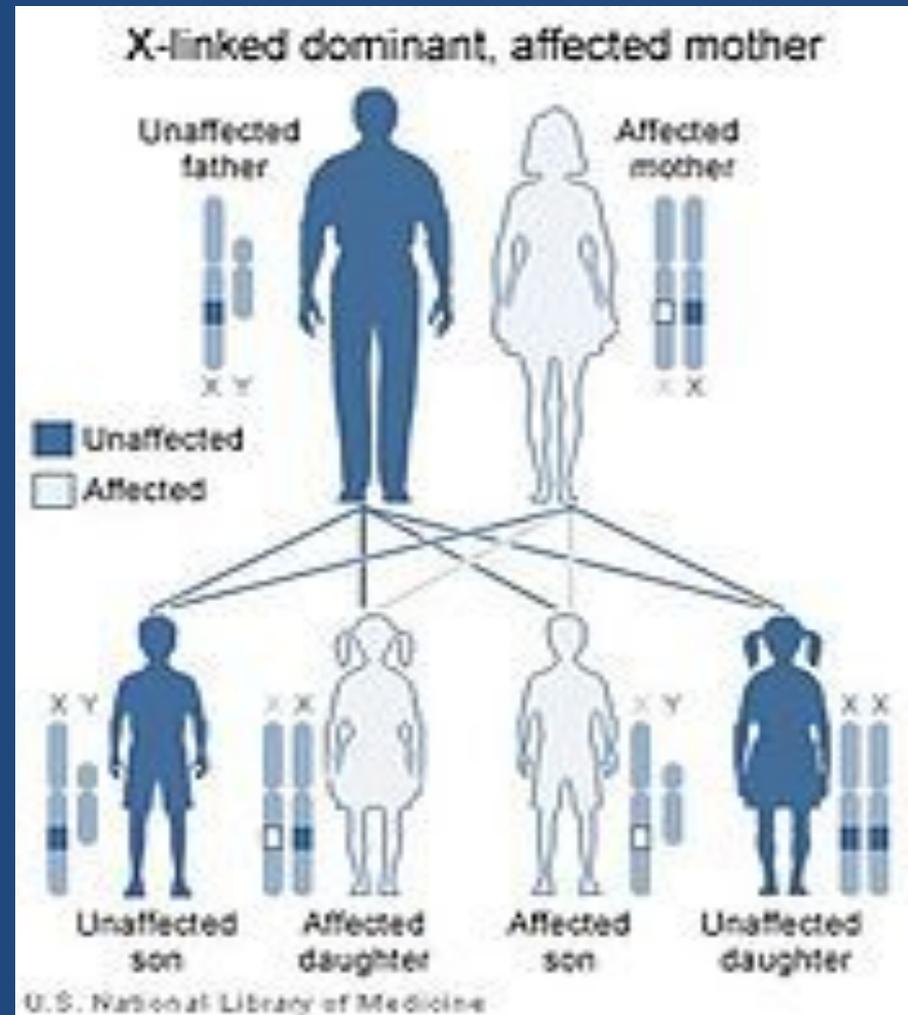
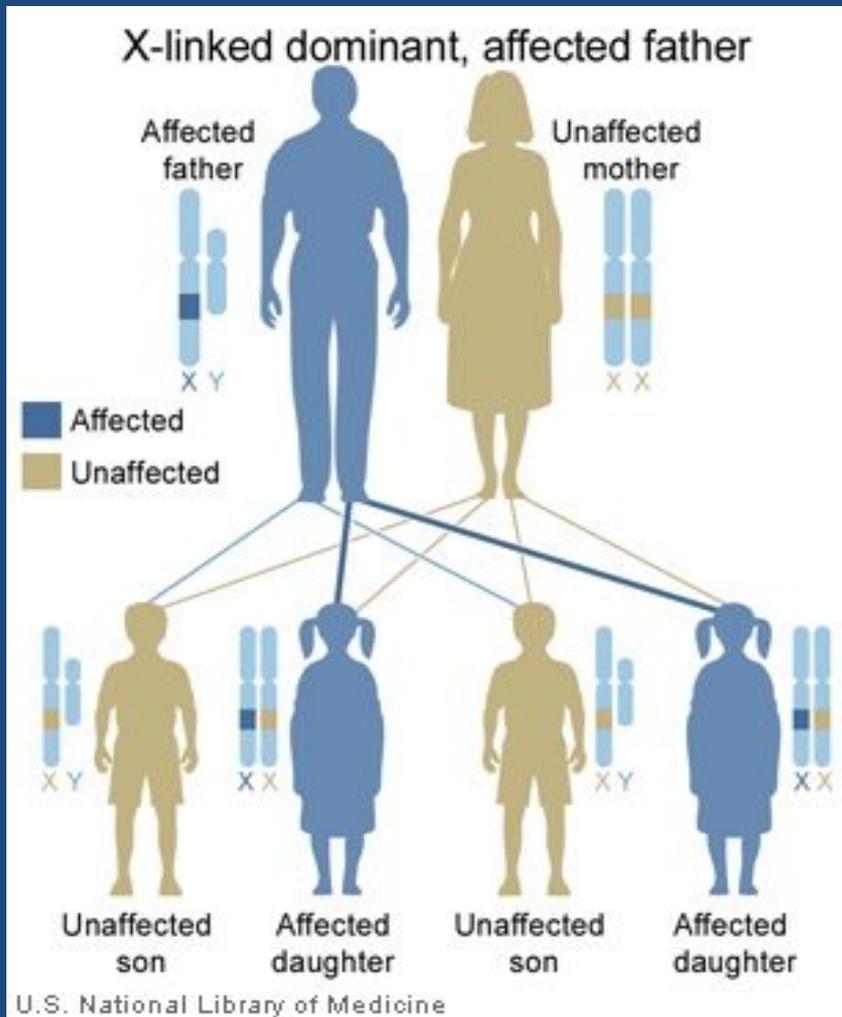
# X-сцепленный рецессивный

- ◎ заболевание наблюдается у мужчин-родственников пробанда по материнской линии;
- ◎ сыновья никогда не наследуют заболевание отца;
- ◎ у больного отца все его дочери здоровы и являются гетерозиготными носителями патологического гена;
- ◎ если женщина является гетерозиготным носителем патологического гена, то половина ее сыновей больны, а все дочери здоровы, причем половина дочерей - гетерозиготные носители патологического гена.

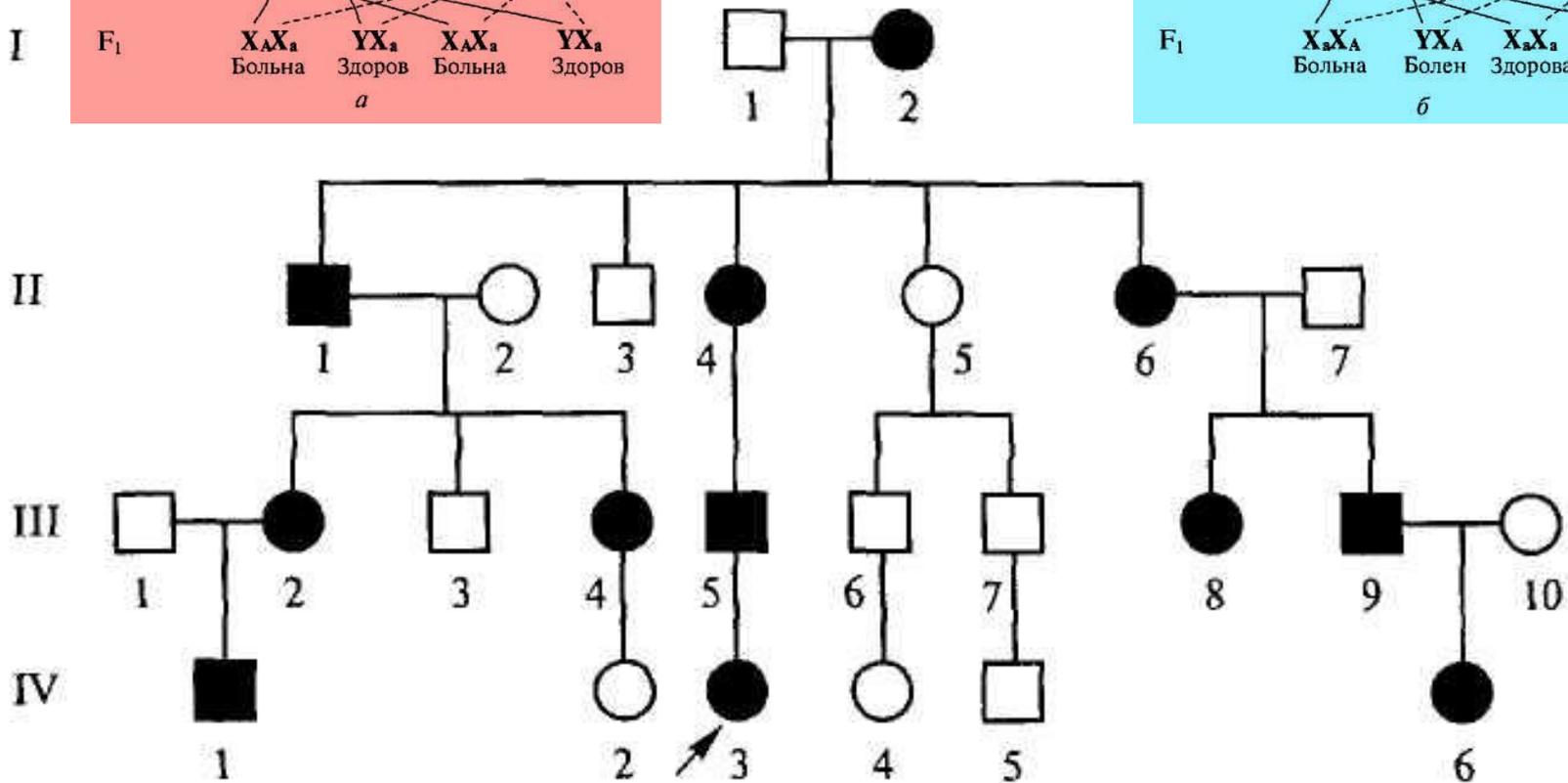
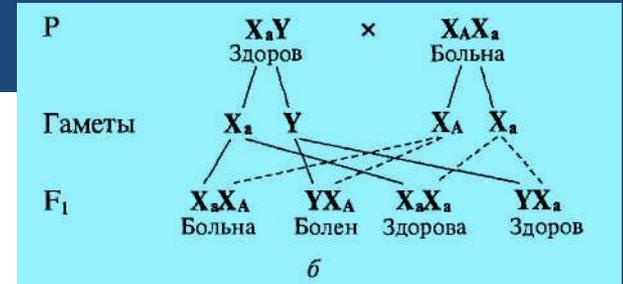
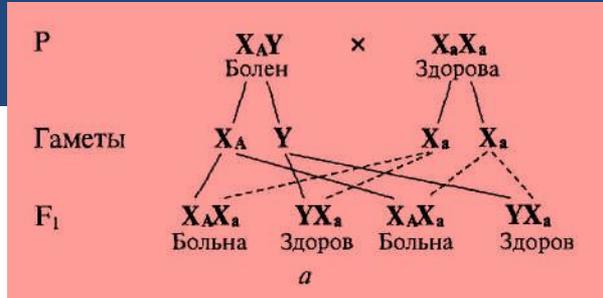
# X-сцепленный рецессивный

- несахарный диабет
- дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы
- мышечная дистрофия Дюшена
- гемофилия А, В
- ихтиоз
- синдром Аарскога

# 2.4 X-сцепленный ДОМИНАНТНЫЙ



# 2.4 X-сцепленный доминантный



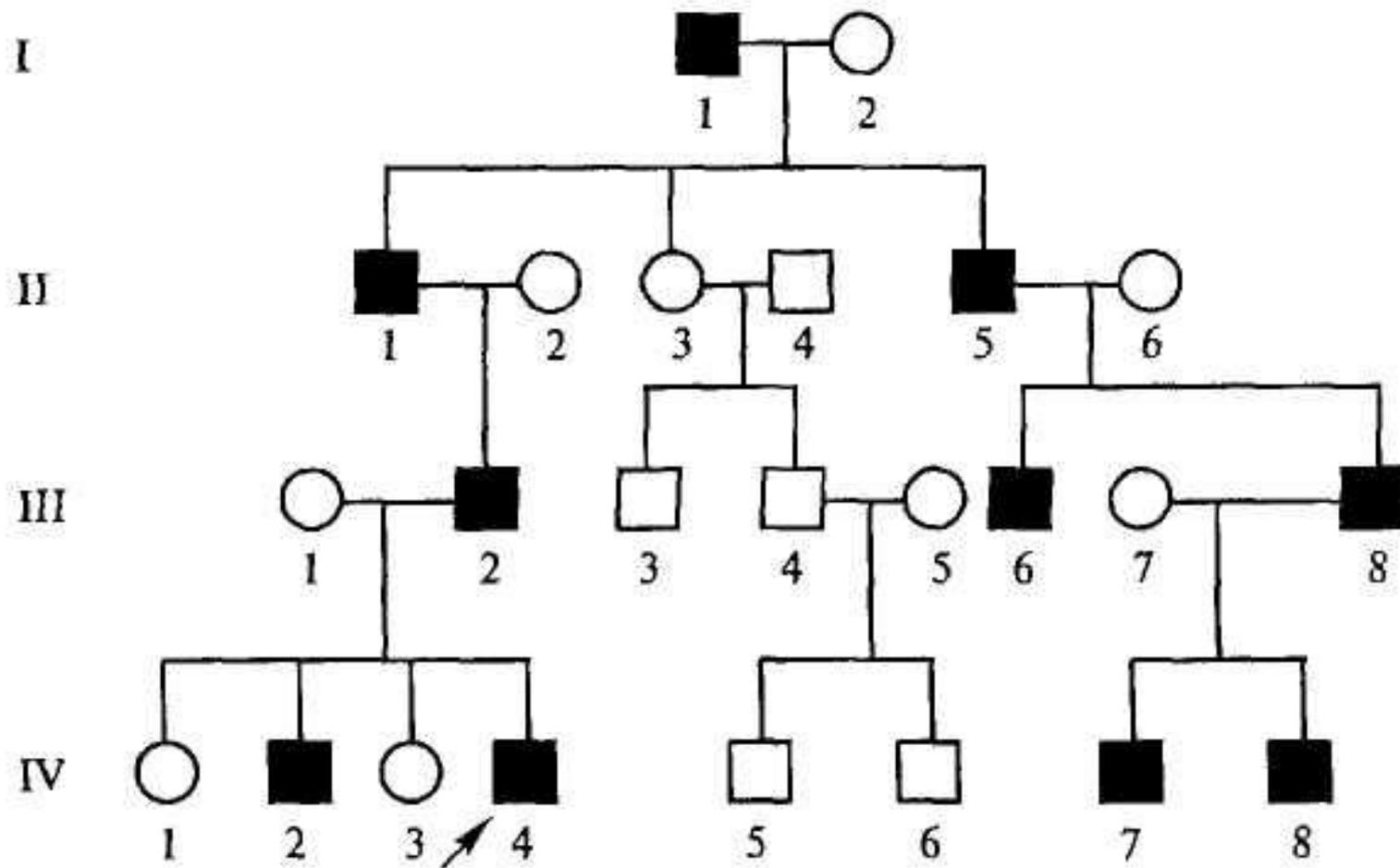
# X-сцепленный доминантный

- ◎ у больного пробанда обязательно болен один из родителей;
- ◎ у больного отца все дочери больны, а сыновья здоровы;
- ◎ у больной матери равно вероятно рождение больной дочери и больного сына;
- ◎ у здоровых родителей все дети будут здоровы;
- ◎ больных женщин в 2 раза больше, чем больных мужчин

# X-сцепленный доминантный

- фосфатдиабет
- синдром Ретта
- синдром Коффина-Лоури
- синдром Гольца
- и др.

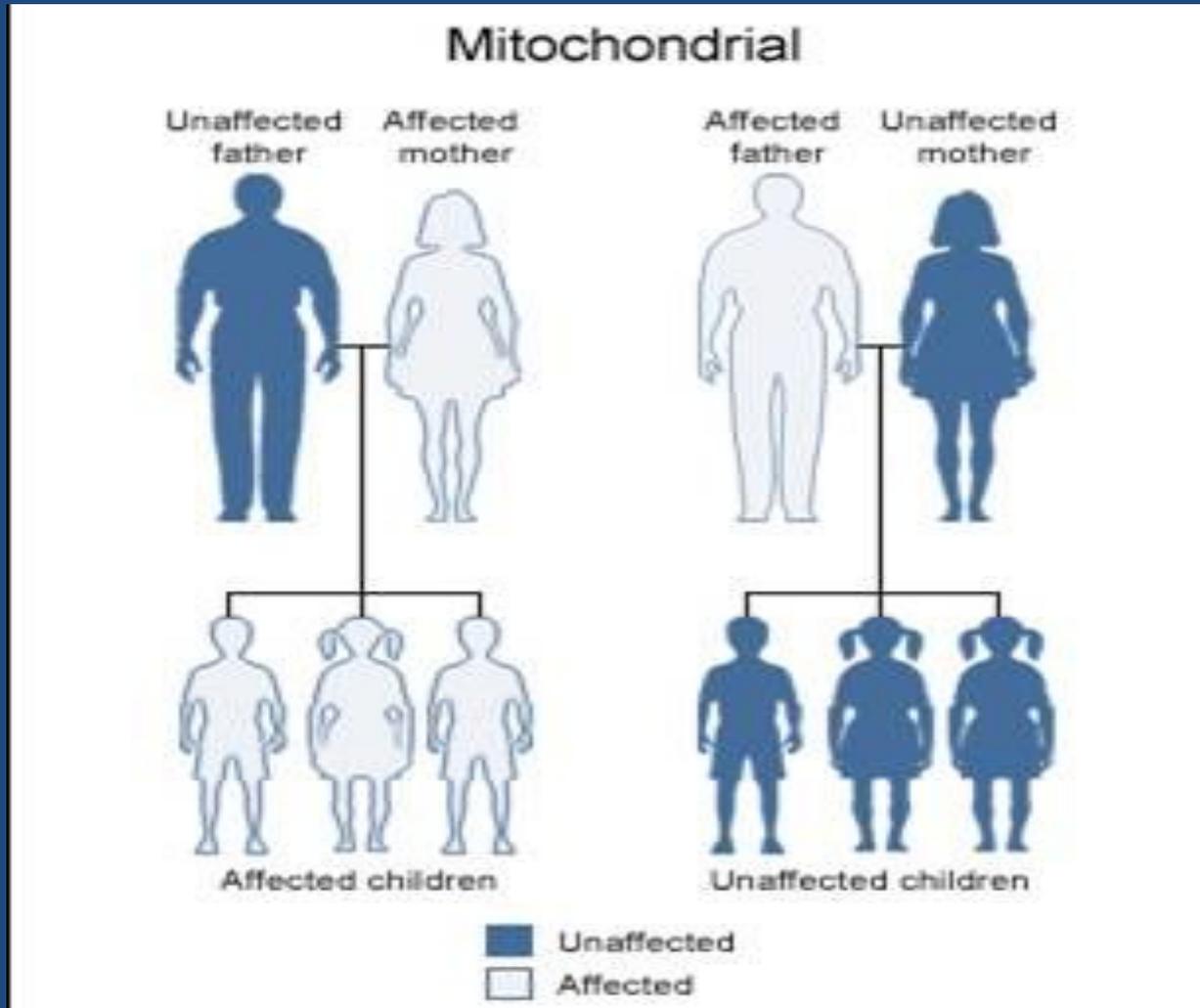
## 2.5 Y-сцепленный тип



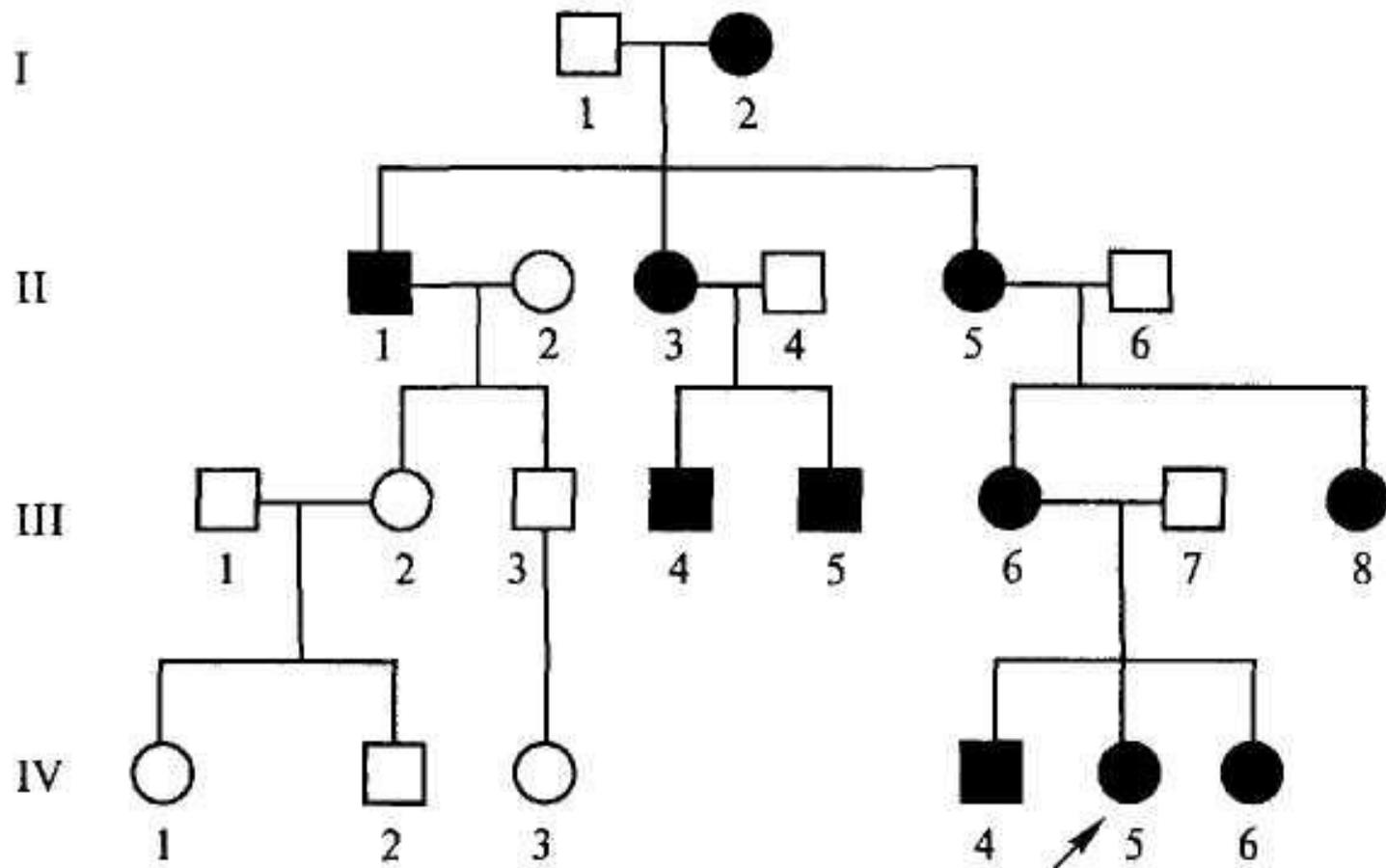
# Y-сцепленное наследование

- ◎ в Y-хромосоме находятся гены: детерминирующий развитие семенников, отвечающий за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины.
- ◎ признак передается всем мальчикам;
- ◎ признак проявляется только у лиц мужского пола;
- ◎ патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, наследоваться не могут, такие индивиды стерильны

## 2.6 Митохондриальная наследственность



## 2.6 Митохондриальная наследственность

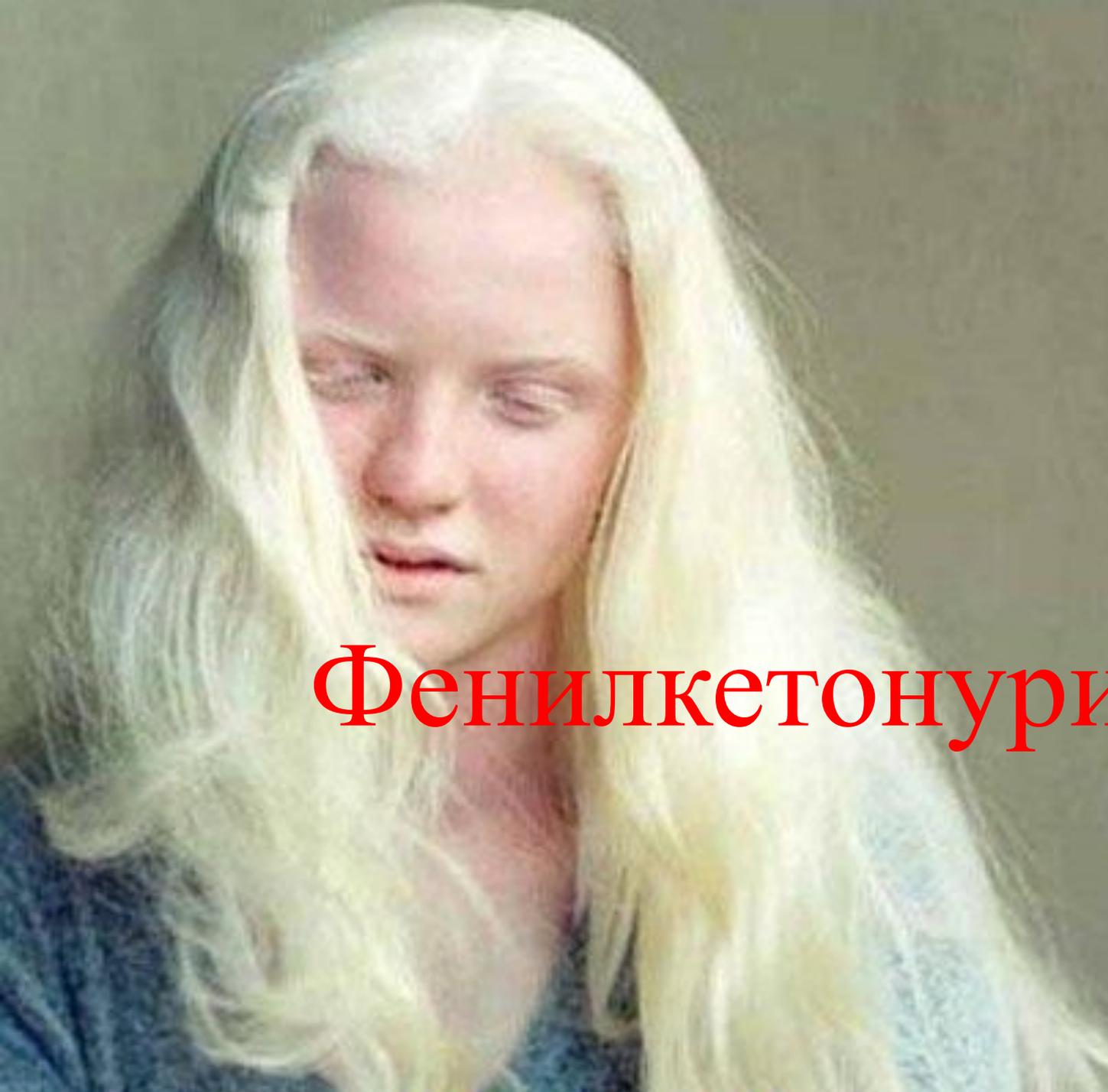


# Цитоплазматическая наследственность

- ◎ атрофия зрительного нерва Лебера;
- ◎ митохондриальная миоэнцефалопатия;
- ◎ синдром Лея;
- ◎ болезнь Кернса—Сейра

*Т.к. изменения митохондриального генома приводят к нарушениям пируватдегидрогеназного комплекса, дефектам ферментов дыхательной цепи, бета-окисления и цикла Кребса, в клинической картине митохондриальных заболеваний ведущими являются тяжелые поражения ЦНС, органов зрения, сердца и мышц.*

Наследственные  
болезни  
аминокислотного  
обмена



# Фенилкетонурия

- У больных нарушено превращение аминокислоты *фенилаланина* в *тирозин* из-за резкого снижения активности фермента *фенилаланингидроксилазы*. В результате содержание фенилаланина в крови и моче больных значительно возрастает. Далее фенилаланин превращается в *фенилпировиноградную кислоту*, которая является *нейротропным ядом* и нарушает формирование миелиновой оболочки вокруг аксонов центральной нервной системы.

- *Фенилкетонурия* встречается в среднем в мировом масштабе с частотой 1 на 1000 новорожденных.
- Лocus (фенилгидроксилазы) расположен в длинном плече *12-й хромосомы*. В настоящее время возможна молекулярно-генетическая диагностика и выявление гетерозиготного носительства.
- Болезнь наследуется по *аутосомно-рецессивному типу*.
- Известно несколько форм фенилкетонурии, которые различаются по тяжести протекания болезни. Это связано с наличием 4-х аллелей гена и их комбинациями.

Ребенок с фенилкетонурией рождается здоровым, но в первые же недели в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развивается

- повышенная возбудимость,
- судорожный синдром,
- склонность к дерматитам,
- моча и пот больных имеют характерный «мышинный» запах,
- в последующем без лечения происходит задержка психомоторного развития и олигофрения.

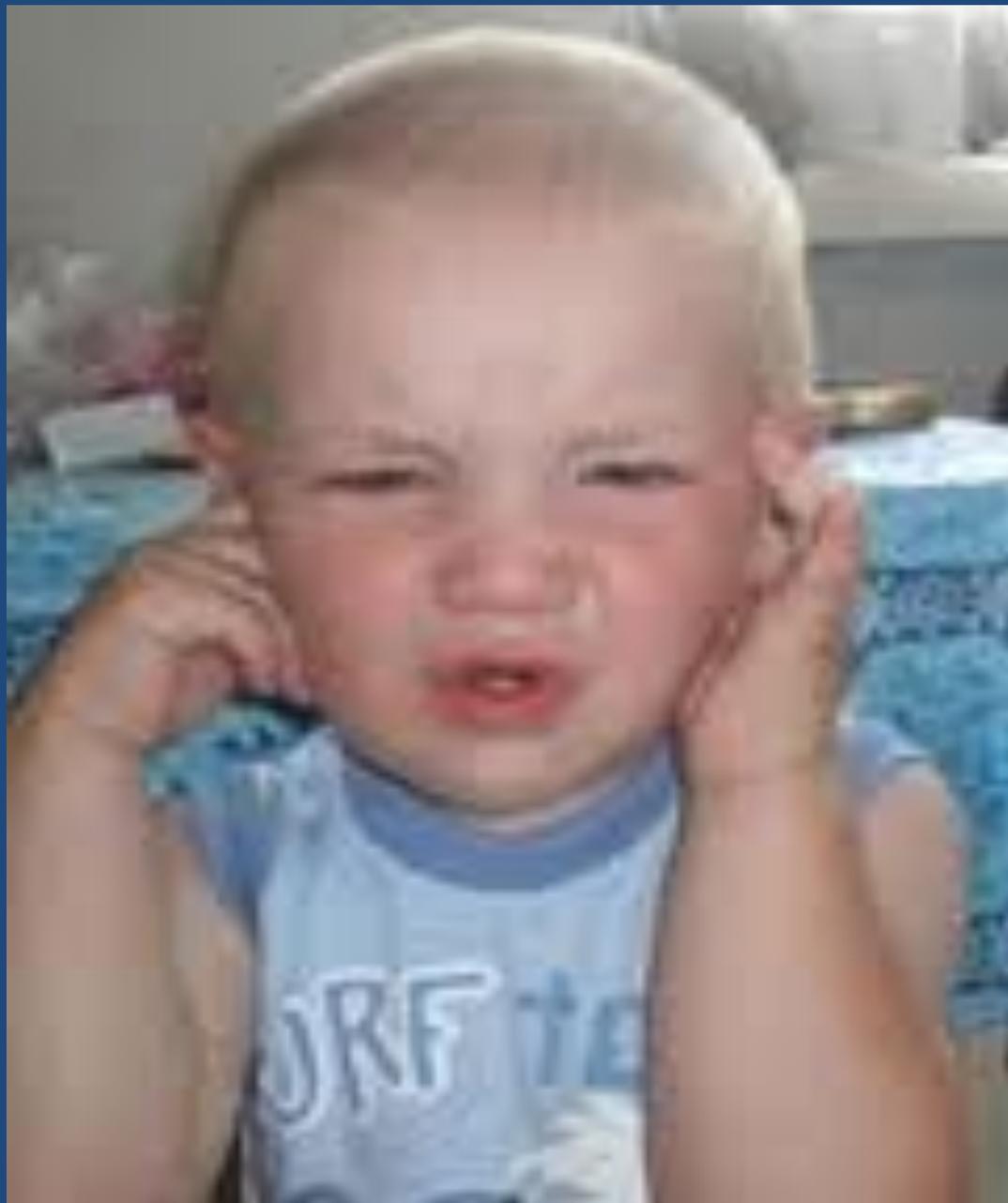


Рис. 5. Мальчик, 3,5 мес. Метаболическое нарушение: фенилкетонурия. Яркие кожные прыщики АД на щеках



Рис. 6. Мальчик, 5 лет. Аминоацидурия (нарушение обмена с повышением уровней аминокислот – серина, пролина, лизина). Типичные элементы сыпи на коже лица

Большинство  
больных -  
блондины со  
светлой кожей  
и голубыми  
глазами, что  
определяется  
недостаточны  
м синтезом  
пигмента  
меланина



# Диагностика

- Производится полуколичественным тестом или количественным определением фенилаланина в крови.
- При нелеченных 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 и профилактика

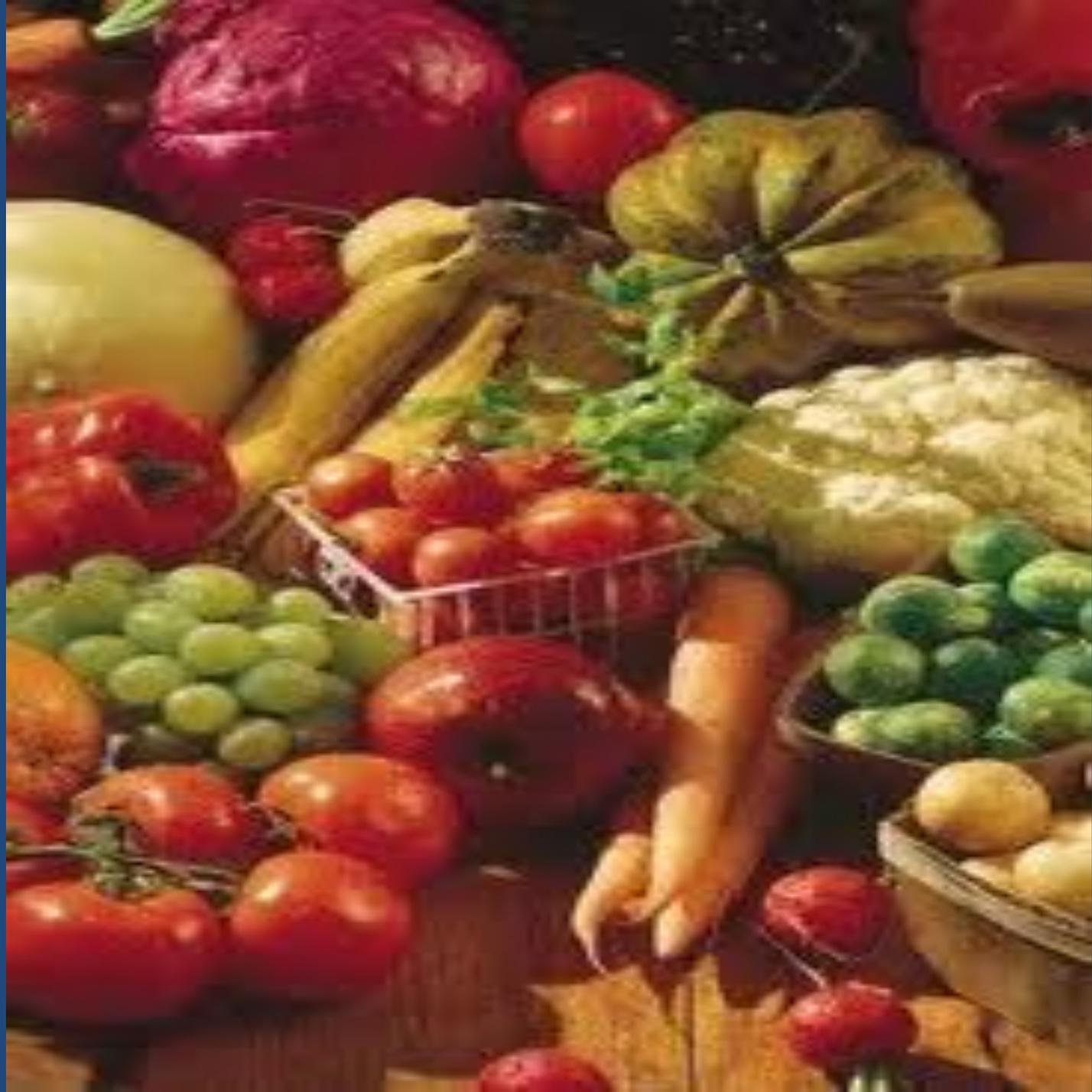
- При своевременной диагностике патологических изменений можно полностью избежать, если с рождения и до полового созревания ограничить поступление в организм фенилаланина с пищей.
- Позднее начало лечения хотя и даёт определённый эффект, но не устраняет развившихся ранее необратимых изменений ткани мозга.

# Лечение и профилактика

- При рождении ребёнка в роддомах на 3-4 сутки берут анализ крови и проводят неонатальный скрининг для обнаружения врожденных заболеваний обмена веществ. На этом этапе возможно обнаружение фенилкетонурии, и, как следствие, возможно раннее начало лечения для предотвращения необратимых последствий.

# Лечение и профилактика

- Лечение проводится в виде строгой диеты от обнаружения заболевания как минимум до полового созревания, многие авторы придерживаются мнения о необходимости пожизненной диеты.
- Диета исключает мясные, рыбные, молочные продукты и другие продукты, содержащие животный и, частично, растительный белок.
- Дефицит белка восполняется аминокислотными смесями без фенилаланина. Кормление грудью детей, больных фенилкетонурией, возможно и может быть успешным при соблюдении некоторых ограничений.



- Некоторые (мягкие) формы заболевания поддаются лечению кофактором (тетрагидробиоптерином) пораженного фермента (фенилаланингидроксилазы).
- Разрабатываются новые подходы к лечению фенилкетонурии — использование заместительной терапии фенилаланинлиазой (PAL) — растительным ферментом, превращающим фенилаланин в безвредные метаболиты, и генотерапия на основе введения в организм вирусного вектора, содержащего ген фенилаланингидроксилазы. Эти методы пока не вышли из стен лабораторий. Атипичные формы не поддаются диетотерапии и лечатся только введением препаратов тетрагидробиоптерина или его синтетических аналогов (сапроптерин).

Наследственные  
болезни  
соединительной  
ткани



# Синдром Марфана

# Синдром Марфана (Болезнь Марфана, Marfan syndrome) —

аутосомно-доминантное заболевание из группы наследственных патологий соединительной ткани.

Синдром вызван мутациями генов, кодирующих синтез гликопротеина фибриллина-1, и является плеiotропным.

Заболевание характеризуется различной пенетрантностью и экспрессивностью.

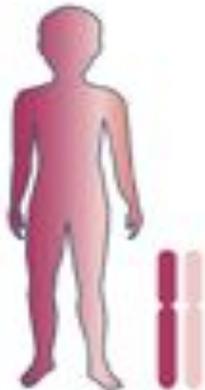
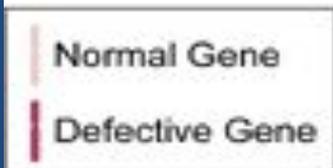
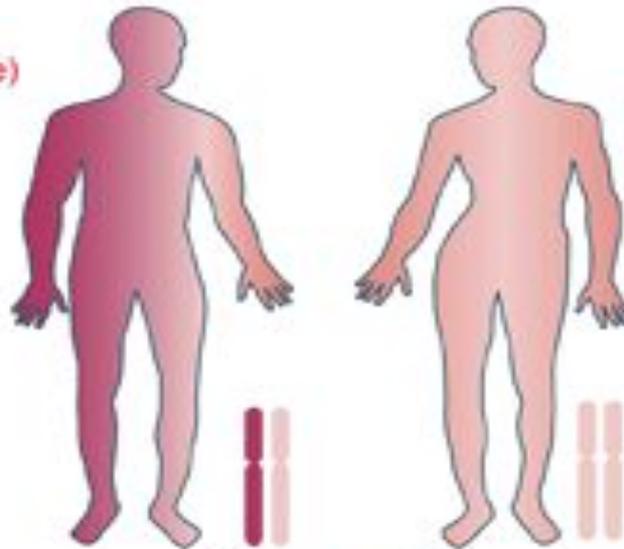
- Причина болезни -- мутация в гене, ответственном за синтез белка соединительнотканых волокон фибриллина.

Блокирование его синтеза приводит к повышенной растяжимости соединительной ткани.

# Inheritance of Marfan Syndrome

Father  
(With Marfan Syndrome)

Mother  
(Without Marfan Syndrome)



Child  
(With Marfan Syndrome)



Child  
(Without  
Marfan Syndrome)



Child  
(Without  
Marfan Syndrome)



Child  
(With Marfan Syndrome)

# В классических случаях лица с синдромом Марфана

- **ВЫСОКИ** (долихостено-мелия),
- имеют **удлиненные конечности,**
- **вытянутые пальцы** (арахнодактилия) и
- **недоразвитие жировой клетчатки.**



# Арахнодактилия





# Тест запястья

Normal hands



Marfan Syndrome



Elongated finger and arm bones

b



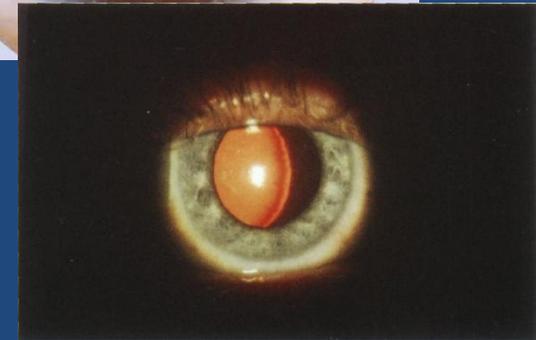
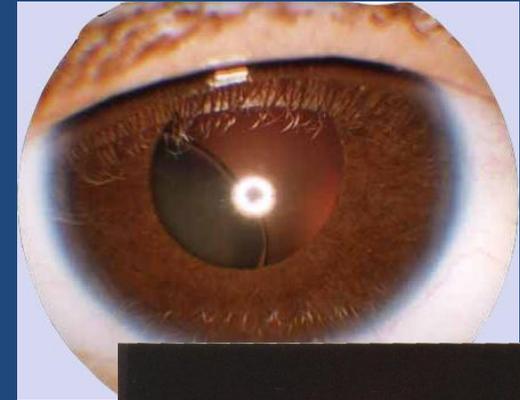
# Тест большого пальца



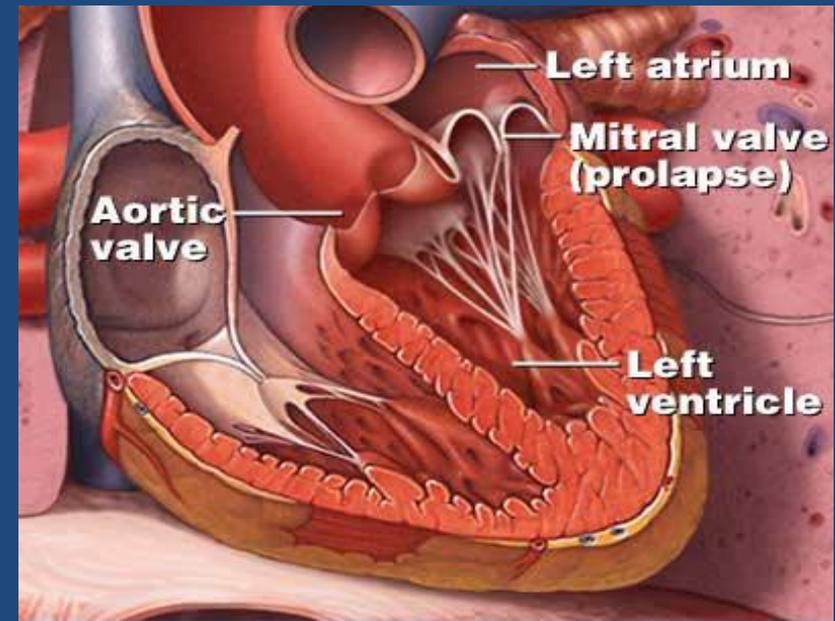
Больных с синдромом Марфана отличают высокий рост, длинные паукообразные пальцы, деформация грудной клетки (воронкообразная, килевидная, уплощенная), плоскостопие.



Нередко имеют место ухудшение зрения, изменение формы и размера хрусталика, значительная миопия вплоть до отслойки сетчатки, гетерохромия (разное окрашивание участков радужки); подвывих хрусталика, катаракта, косоглазие.



- Помимо перечисленного, при синдроме Марфана характерны врожденные пороки сердца, расширение аорты с развитием аневризмы.

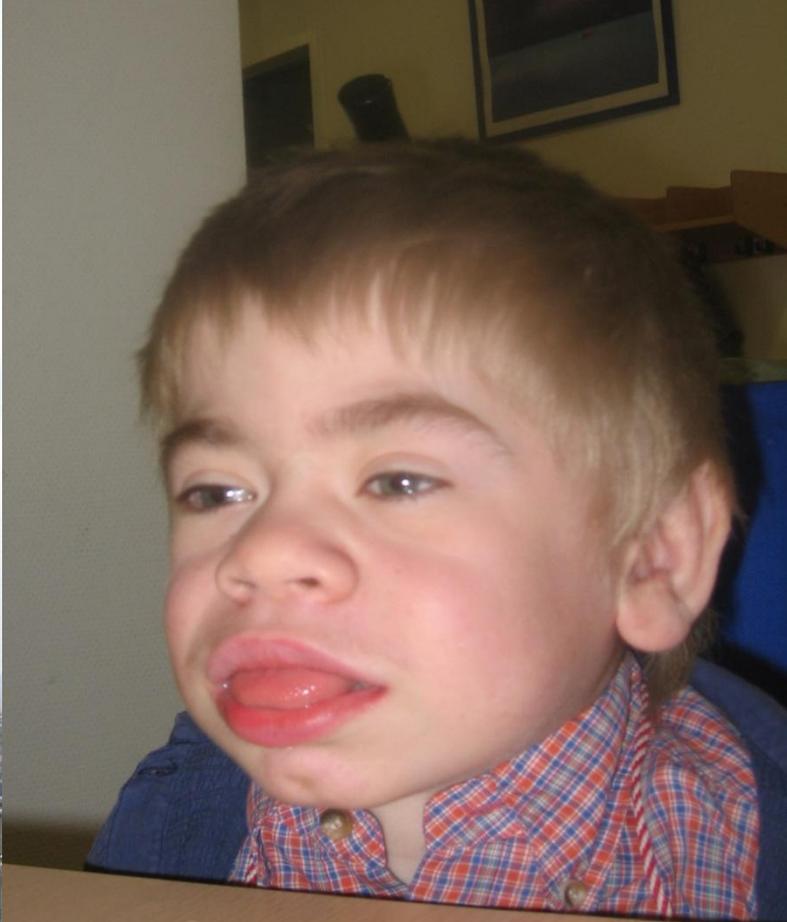


- Лечение в основном симптоматическое. Положительное действие оказывают массаж, лечебная физкультура, а в ряде случаев оперативное вмешательство. Большое значение имеет ранняя диагностика заболевания.
- Частота синдрома Марфана в популяции равна 1:10.0(1:15.000).



# *МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ*





# Мукополисахаридозы

Группа наследственных (генетических) болезней, вызванных аномалиями обмена мукополисахаридов и проявляющихся различными дефектами костной, хрящевой, соединительной тканей

Мукополисахаридозы относят к лизосомным болезням накопления

# ЭТИОЛОГИЯ

генетический дефект ферментного расщепления углеводной части молекулы мукополисахаридов (гликозоаминогликанов), в тканях (преимущественно в фибробластах и мезенхимальных клетках) накапливаются *хондроитинсульфат В* и/или *гепаранмоносульфат*, что ведет к неполноценному строению соединительной ткани

# СИМПТОМОКОМПЛЕКСЫ

Нарушается функциональное состояние различных органов и систем, а поскольку гликозаминогликаны входят в состав соединительной ткани, то ведущими проявлениями мукополисахаридоза являются

- системное поражение скелета (аномалии развития)
- поражение ОДА (контрактуры)
- задержка физического развития
- поражением нервной системы (приводящее к тяжелому слабоумию – деменции)
- поражение глаз
- поражение внутренних органов (гепатоспленомегалия, сердечно-сосудистая недостаточность)

# ТИПЫ

- ◆ **1** ТИП- СИНДРОМ ГУРЛЕР
- ◆ **2** ТИП- СИНДРОМ ХАНТЕРА
- ◆ **3** ТИП- СИНДРОМ САНФИЛИППО
- ◆ **4** ТИП- СИНДРОМ МОРКИО
- ◆ **6** ТИП- СИНДРОМ МАРОТО-ЛАМИ
- ◆ **7** ТИП- СИНДРОМ СЛАЯ

# 1 ТИП- СИНДРОМ ГУРЛЕР



- Голова увеличена
- Выражены лобные бугры
- Шея почти отсутствует
- Рост резко уменьшен
- Язык увеличен, зубы мелкие
- Характерно строение лица
  - запавшая переносица
  - густые брови
  - «вывернутые ноздри»
  - толстые губы и язык
  - низко посаженные уши

# 1 ТИП- СИНДРОМ ГУРЛЕР



- Грудная клетка укорочена
- Ограничена подвижность в суставах, контрактуры
- Гепатоспленомегалия
- Пупочная и паховая грыжи
- Склонность к хроническим ринитам
- Шумное дыхание, одышка
- Возможно апноэ во сне



8 weeks



7 months



2 1/4 years



3 3/4 years



5 years



8 years

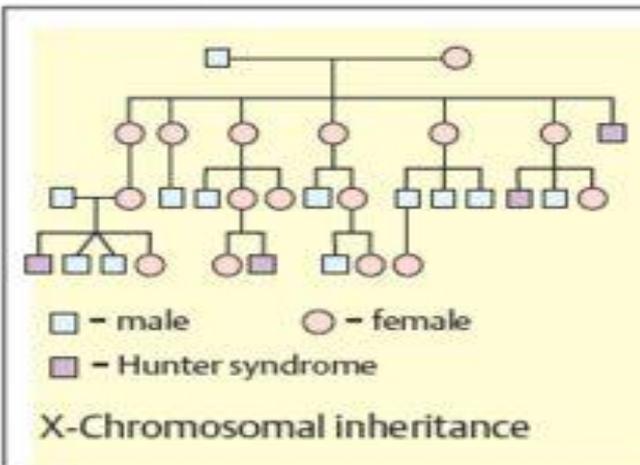


Dysostosis multiplex



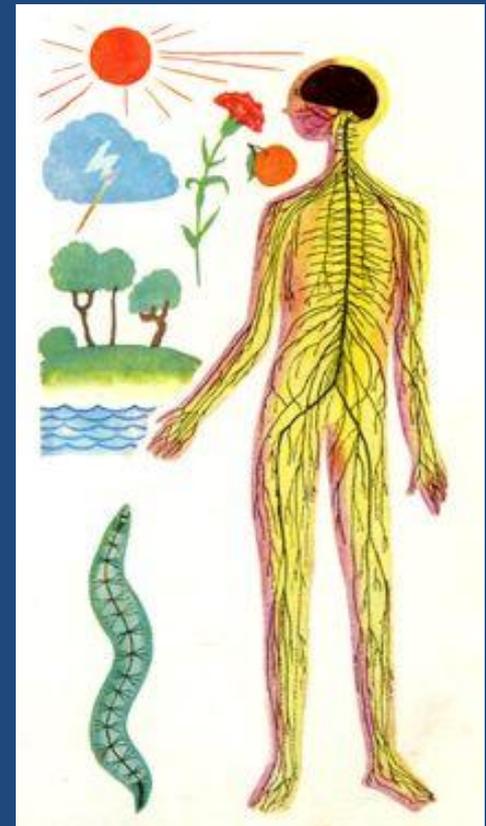
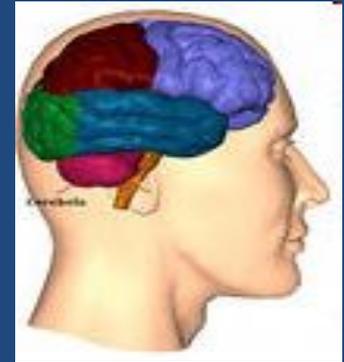
Joint contractures

**A. Mucopolysaccharide storage disease type I (Hurler)**



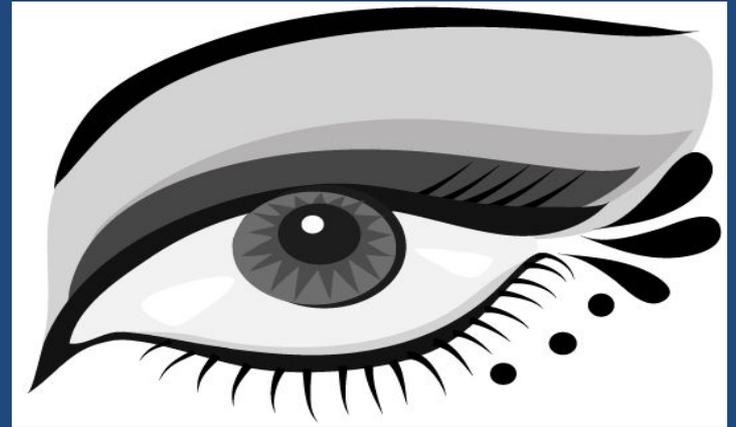
# НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

- ❖ гипертензионно-гидроцефальный синдром
- ❖ диффузная мышечная гипотония
- ❖ повышение сухожильных рефлексов
- ❖ общая двигательная заторможенность
- ❖ снижение интеллекта и ослабление слуха



# ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

- Гипертелоризм
- Густые ресницы
- Пастозные веки
- Макрокорнеа
- Конъюнктивит век и глазного яблока цианотична, отечна
- Утолщение и помутнение глубоких слоев роговицы
- Часто выявляется застойный диск зрительного нерва

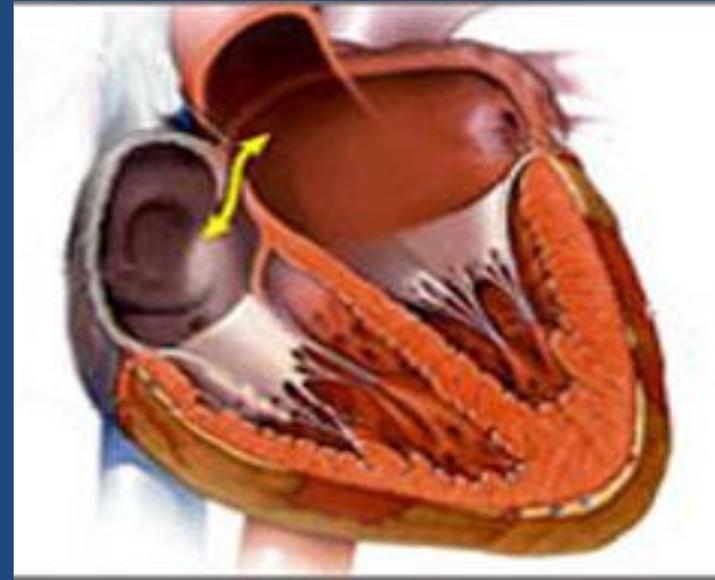


# СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Характерны изменения со стороны

- клапанов сердца
- миокарда
- эндокарда
- крупных артерий в том числе коронарных сосудов

систолический шум,  
приглушенные тоны,  
расширение границ сердца, на  
ЭКГ — диффузное поражение  
миокарда



# МПС 2 ТИПА - СИНДРОМ ХАНТЕРА

ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ – Х-сцепленный  
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ - 1:70000



# МПС 2 ТИПА - СИНДРОМ ХАНТЕРА

недостаточность сульфогидуронат сульфатазы

• Подтип 2А –  
тяжёлое течение

• Подтип 2В –  
умеренное течение

Клинически

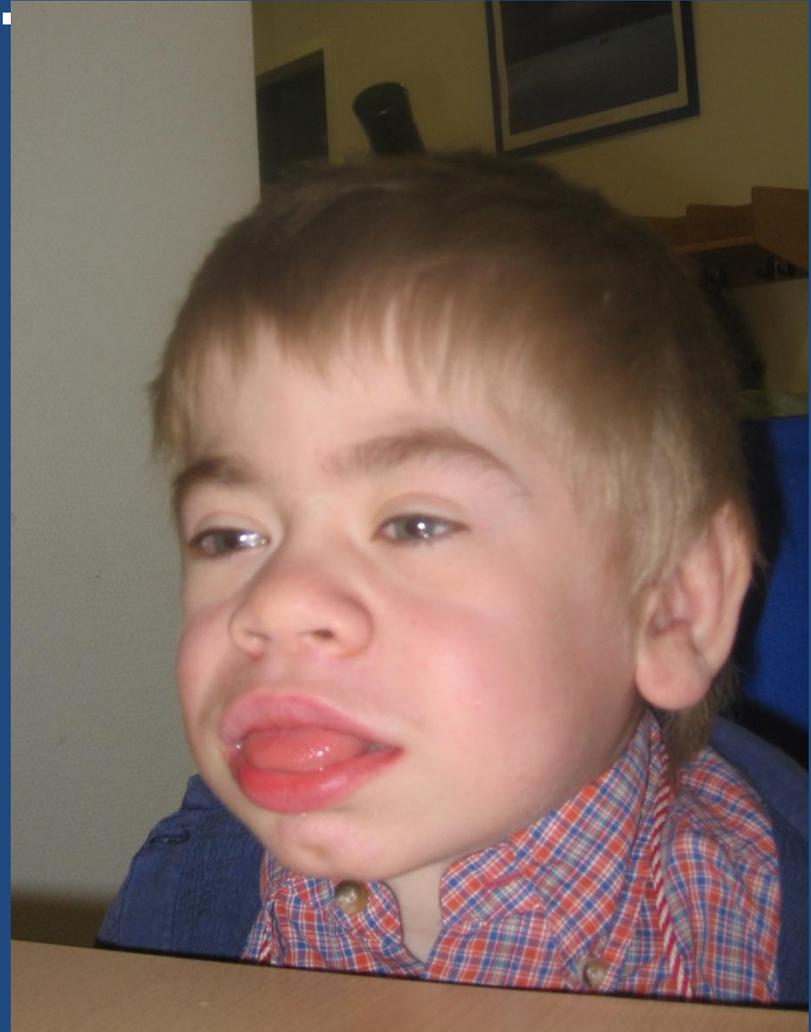
-низкий рост

-грубые черты лица

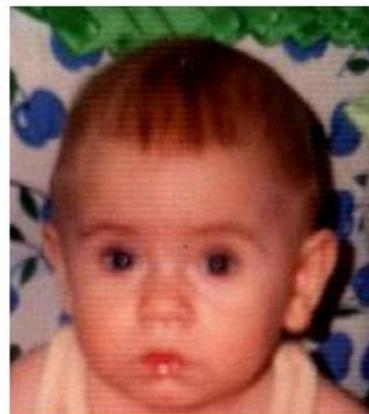
-макроглоссия

-короткая шея

-когтеобразные кисти

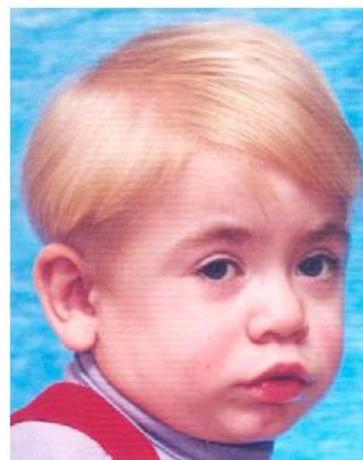


6 месяцев



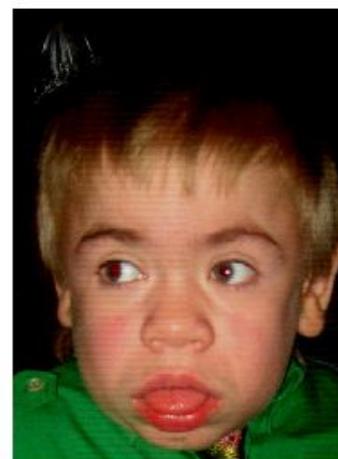
год

1,5 года



2 года

4 года



6 лет

# ПРОГРАММА ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С МПС

- ❖ Генеалогический метод
- ❖ Метод клинического анализа
- ❖ Рентгено-функциональные методы
- ❖ Биохимические методы
- ❖ Морфологические методы
- ❖ Цитохимический анализ
- ❖ Молекулярно-генетический анализ

# КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Выделение главных симптомов и признаков, присущих каждому типу МПС



# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- ❑ Скрининг- тесты (суточная моча на ГАГ – проводится в лаборатории Медико-генетической консультации НОДКБ)
- ❑ Определение активности лизосомальных ферментов в плазме, лейкоцитах крови и/или фибробластах
- ❑ ДНК- анализ (выявление мутации генов различных типов МПС и верификации диагноза заболевания)

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ  
ГАГ  
МОЧИ

ГЕПАРАН  
СУЛЬФАТА

МПС 3 ТИПА

ГЕПАРАН И  
ДЕРМАТАН  
СУЛЬФАТОВ

МПС 1,  
МПС 2,  
МПС 7

ДЕРМАТАН  
СУЛЬФАТА

МПС 6

КЕРАТАН  
СУЛЬФАТА

МПС 4

# ЛЕЧЕНИЕ

## 1. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ

- ХИРУРГИЧЕСКАЯ

- ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ

## 2. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- АЛЬДУРАЗИМ

- ЭЛАПРАЗА

- НАГЛАЗИМ

## 3. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

## 4. ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

# ИСХОДЫ

- ◆ Имеются данные, о том что при легких формах МПС больные могут дожить до **50-60** лет, сохраняя интеллектуальные способности
- ◆ Летальный исход при тяжелых формах МПС наступает в возрасте до **10** лет при картине очень тяжелой физической и психической деградации

# ПРОФИЛАКТИКА МПС

- Медико-генетическое консультирование семей
- Выявление гетерозиготных носителей
- Пренатальная диагностика: определение активности лизосомных ферментов в биоптатах хориона (пуповинная кровь плода)



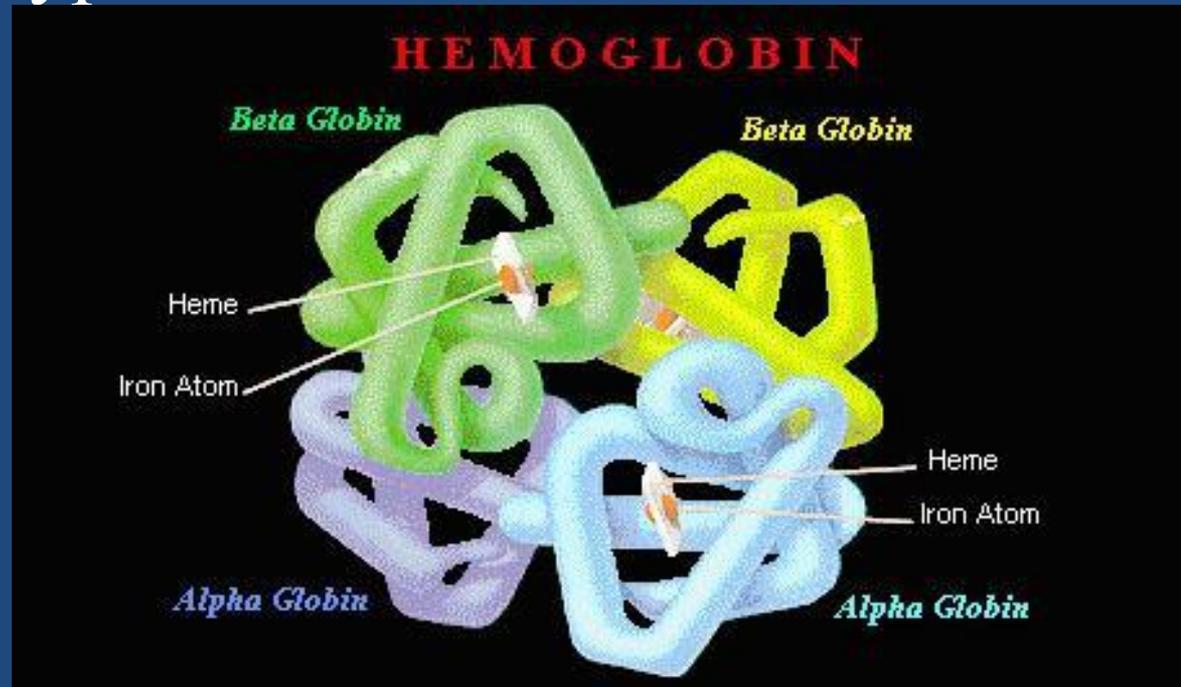
# Наследственные нарушения обмена в эритроцитах

- К этой группе относятся болезни, связанные чаще всего с укорочением срока жизни эритроцитов, а также со снижением их уровня в крови.



*Гемоглобин* -- основной белок эритроцитов. В настоящее время хорошо изучена аминокислотная последовательность и структура его молекулы. Изучение гемоглобина началось с открытия наследственного заболевания - серповидноклеточной анемии. Было показано, что молекулярная структура

серповидно-клеточного гемоглобина отличается от нормального.



В результате мутаций в эритроцитах и гемоглобине возникают наследственные болезни человека :

- гемолитические анемии и
- гемоглобинопатии.

# Гемолитические анемии

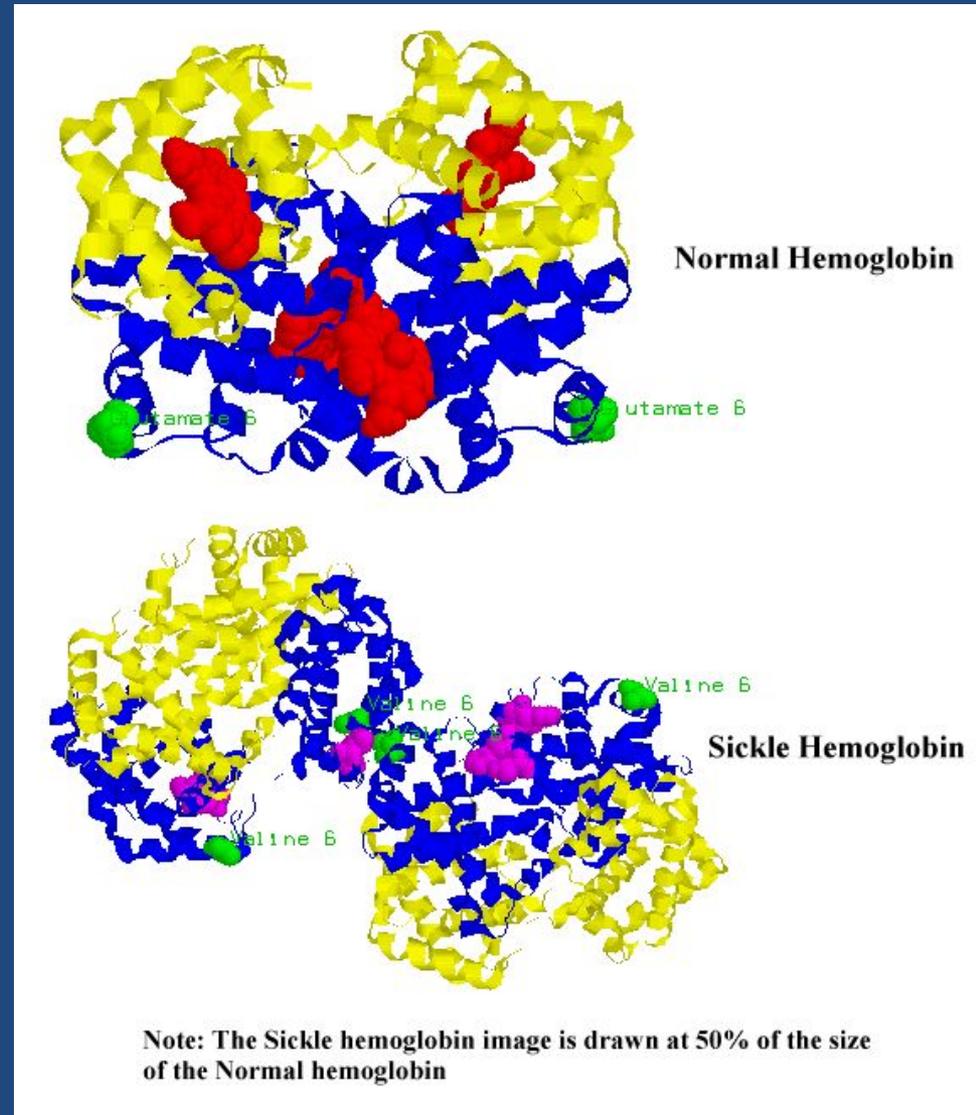
включают заболевания, обусловленные снижением уровня гемоглобина и укорочением срока жизни эритроцитов.

Кроме того, причиной болезни могут быть:

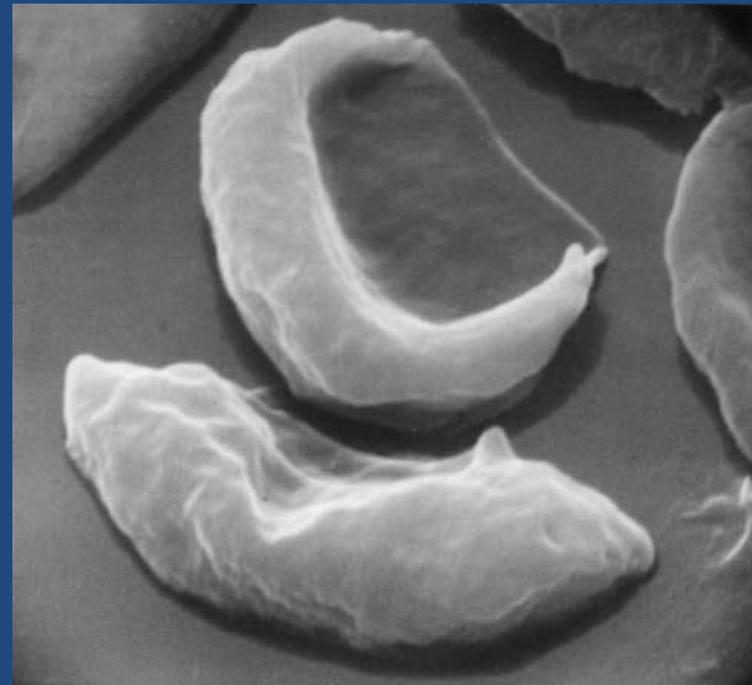
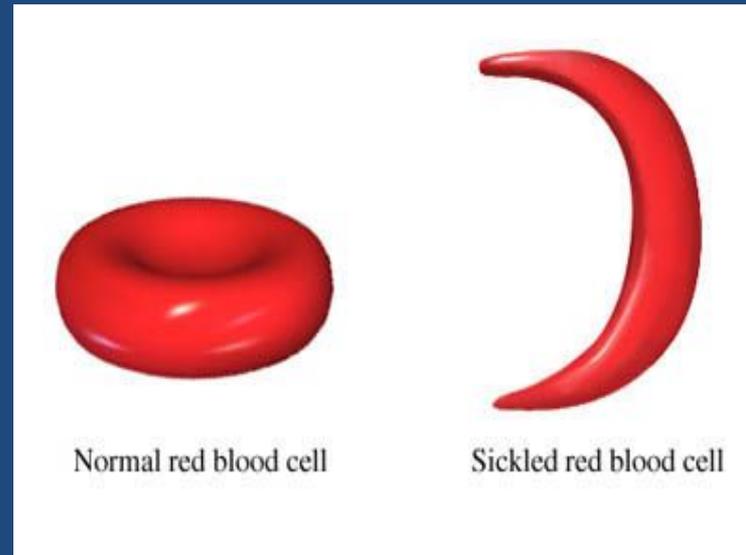
- 1) Нарушение мембраны эритроцитов.
- 2) Нарушение активности ферментов эритроцитов (ферментов, гликолиза пентозофосфатного цикла и др.).
- 3) Нарушение структуры или синтеза гемоглобина.

# Серповидноклеточная анемия

- ЭТО наследственная гемоглинопатия, связанная с таким нарушением строения белка гемоглобина, при котором он приобретает особое кристаллическое строение — так называемый гемоглобин S.

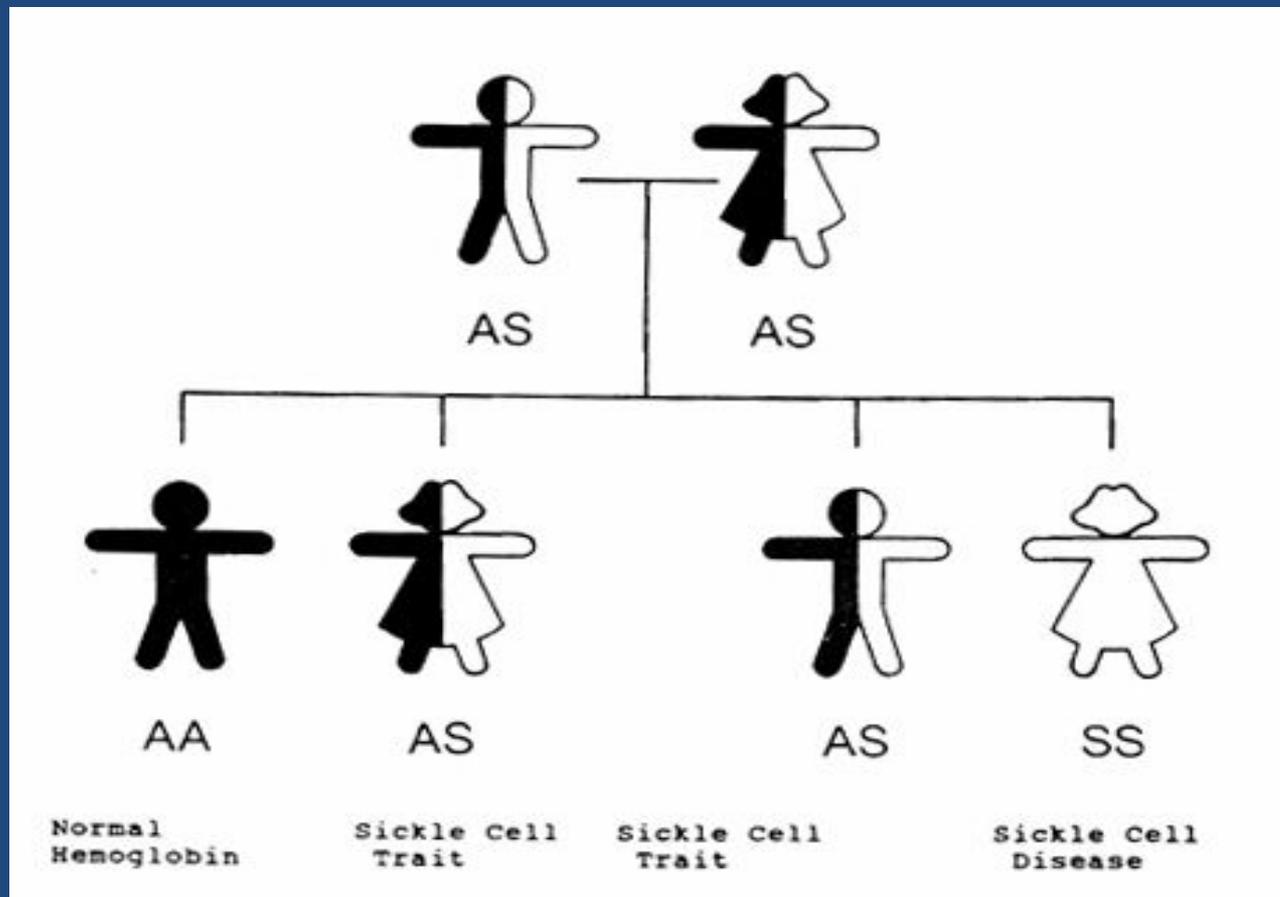


- Эритроциты, несущие гемоглобин S вместо нормального гемоглобина А, под микроскопом имеют характерную серпообразную форму (форму серпа), за что эта форма гемоглобинопатии и получила название серповидноклеточной анемии.

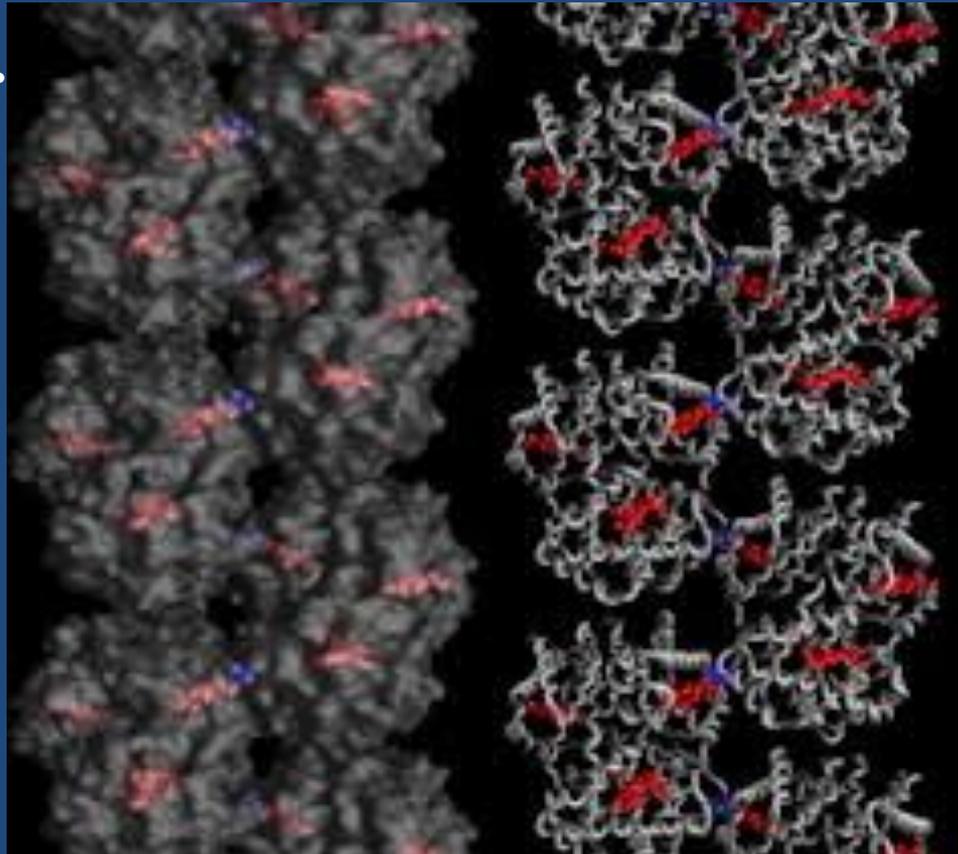


- Эритроциты, несущие *гемоглобин S*, обладают пониженной стойкостью и пониженной кислород-транспортирующей способностью, поэтому у больных с серповидноклеточной анемией повышено разрушение эритроцитов в селезенке, укорочен срок их жизни, повышен гемолиз и часто имеются признаки хронической гипоксии (кислородной недостаточности) или хронического «перераздражения» эритроцитарного ростка костного мозга

# Серповидноклеточная анемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу (с неполным доминированием)



- У носителей, гетерозиготных по гену серповидноклеточной анемии, в эритроцитах присутствуют примерно в равных количествах гемоглобин S и гемоглобин А.



- При этом в нормальных условиях у носителей симптомы практически никогда не возникают, и серповидные эритроциты выявляются случайно при лабораторном исследовании крови.



- Симптомы у носителей могут появиться при гипоксии (например, при подъеме в горы) или тяжелой дегидратации организма.
- У гомозигот по гену серповидноклеточной анемии в крови имеются только серповидные эритроциты, несущие гемоглобин S, и болезнь протекает тяжело.

- Серповидноклеточная анемия весьма распространена в регионах мира, эндемичных по малярии, причем больные серповидноклеточной анемией обладают повышенной (хотя и не абсолютной) врожденной устойчивостью к заражению различными штаммами малярийного плазмодия. Серповидные эритроциты этих больных также не поддаются заражению малярийным плазмодием в пробирке.

- Повышенной устойчивостью к малярии обладают и гетерозиготы-носители, которые анемией не болеют (преимущество гетерозигот), что объясняет высокую частоту этого вредного аллеля в африканских странах.

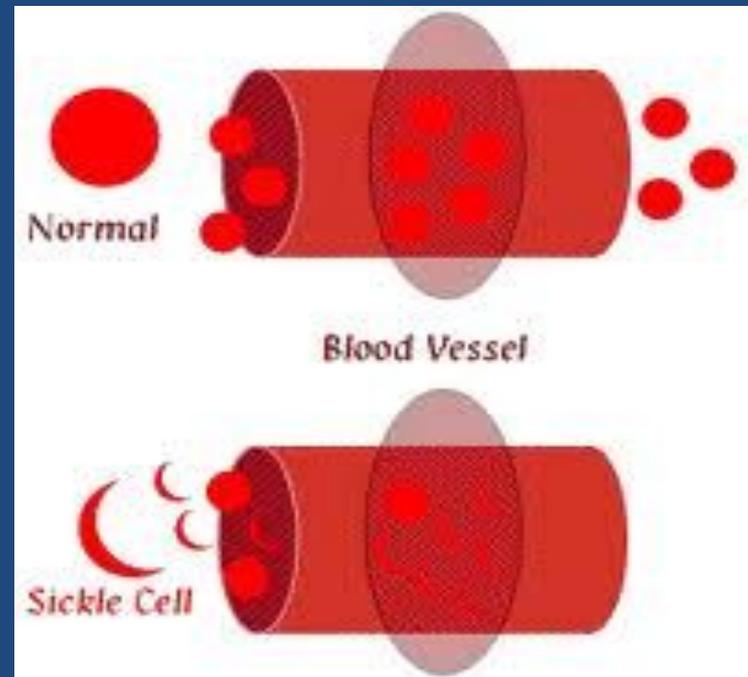
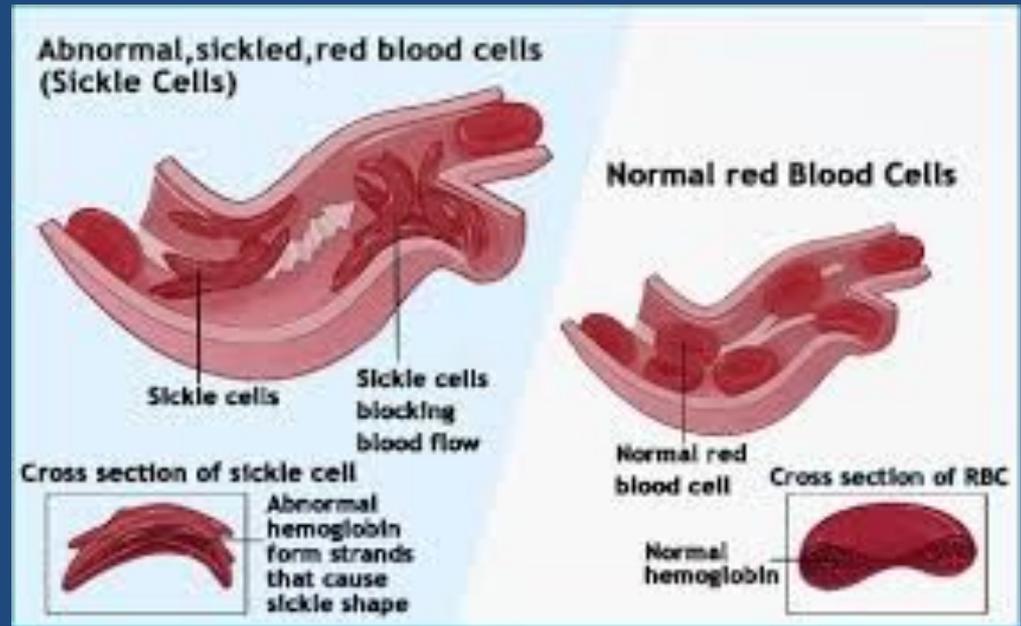


# СИМПТОМЫ

- Усталость и анемия
- Приступы боли
- Отек и воспаление пальцев рук и/или ног и артрит
- Бактериальные инфекции
- Тромбоз крови в селезенке и печени
- Легочные и сердечные травмы
- Язвы на ногах
- Асептический некроз
- Повреждение глаз

- Симптомы серповидноклеточной анемии делятся на две основные категории.
- Из-за хрупкости красных клеток крови всегда наблюдается анемия, которая может привести к потере сознания, делает больного физически менее выносливым и может вызвать желтуху (связанную с чрезмерным распадом гемоглобина).

- Кроме этого, периодическая закупорка мелких капилляров в любой части тела может привести к широкому спектру различных СИМПТОМОВ.



- Обычно никаких симптомов не проявляется до 3-месячного возраста. Первыми признаками серповидноклеточной анемии у младенца обычно являются опухание и болезненность кистей рук или стоп, слабость и искривление конечностей и иногда, несколько позднее, отказ от ходьбы.



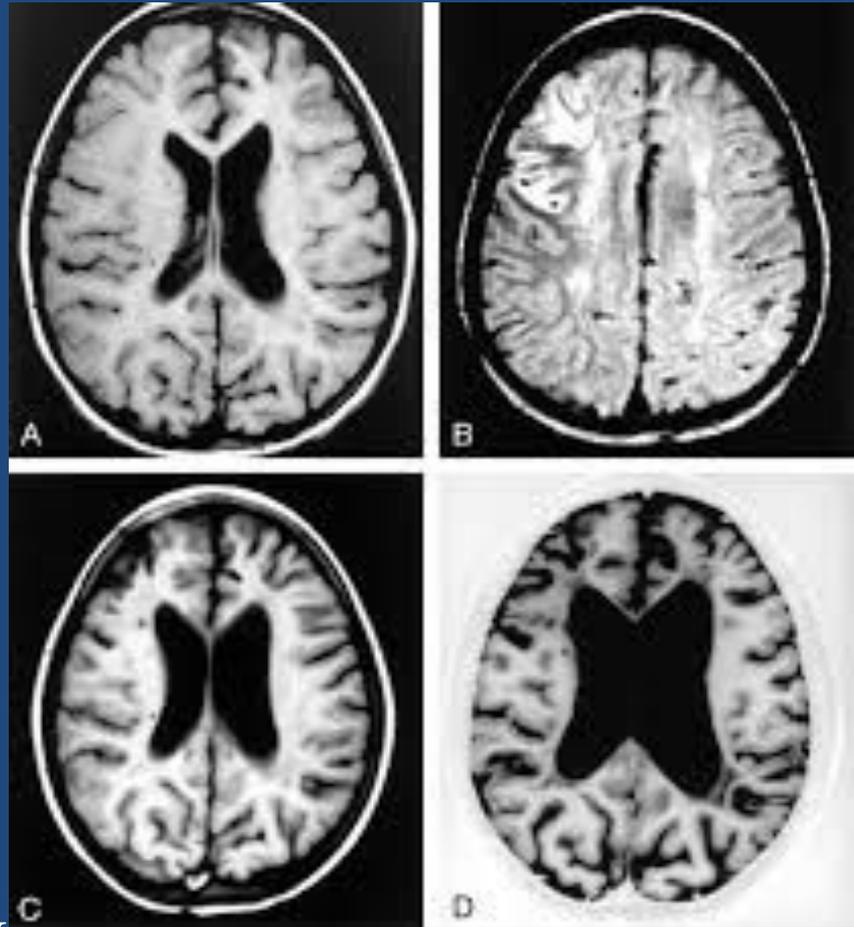
- Единственным очень серьёзным осложнением серповидноклеточной анемии у ребенка до 5-летнего возраста является инфекция. Скопление эритроцитов и закупорка капилляров в селезенке, органе, который в норме отфильтровывает бактерии из кровотока, происходит в течение первых лет жизни, что делает ребенка особенно восприимчивым к смертельному заражению крови — *сепсису*.



Проблемой детей школьного возраста с серповидноклеточной анемией обычно является эпизодическая закупорка эритроцитами капилляров больших костей. В большинстве случаев эти эпизоды протекают относительно легко, наблюдаются лишь слабые ноющие боли в к



- С возрастом процесс закупорки капилляров может затрагивать и другие органы. Если это произойдет, например, в легких, развивается серьёзное респираторное заболевание. Очень редкое осложнение, которое бывает меньше чем у 10% больных с серповидноклеточной анемией — закупорка сосудов мозга, приводящая к инсульту.



У взрослых с серповидноклеточной анемией могут обнаруживаться симптомы хронической (постоянной или длительной) закупорки капилляров легких и почек, и может развиваться хроническая легочная или почечная недостаточность.

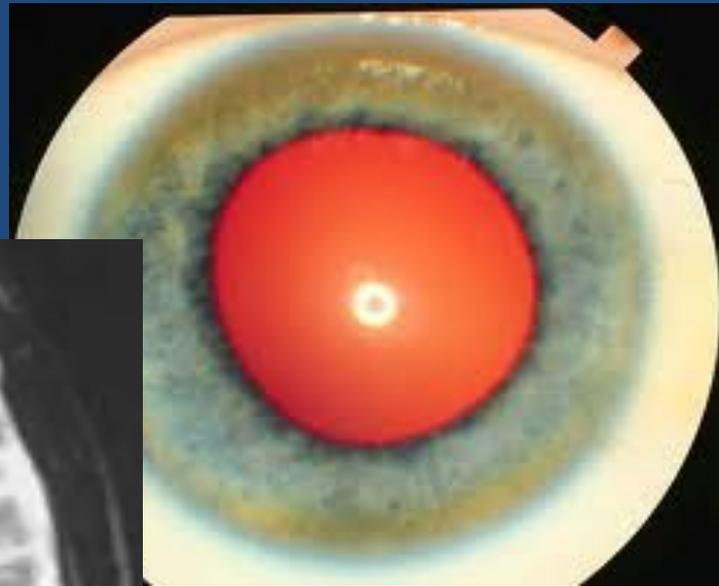
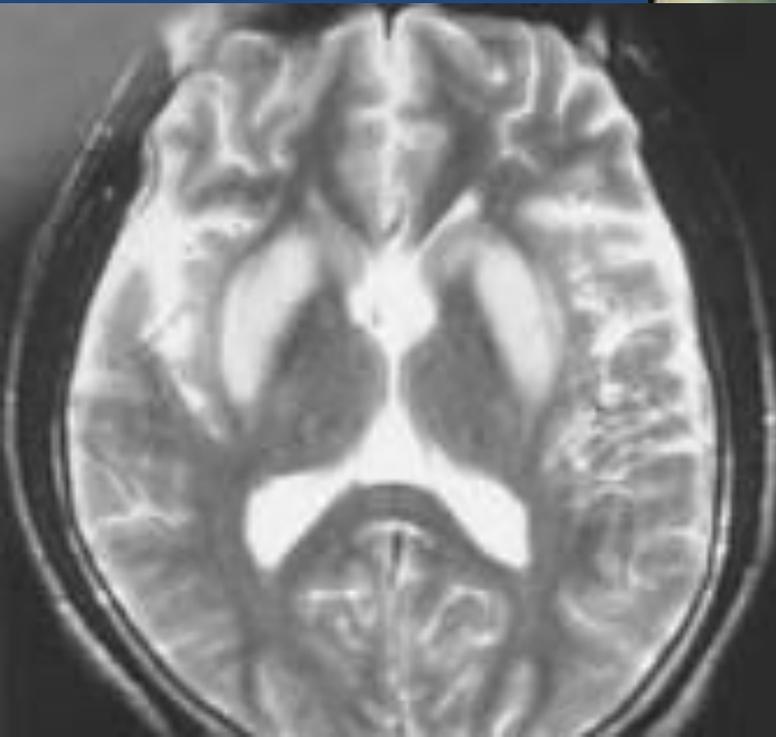
Эти два осложнения приводят к ранней смерти некоторых пациентов с серповидноклеточной анемией.

- У других больных может происходить закупорка капилляров сетчатки глаза, что в конечном итоге может привести к слепоте.

- Специальных методов лечения нет. Важное значение имеет предохранение больного от воздействия факторов, провоцирующих развитие болезни (гипоксия, обезвоживание, холод и др.).

В период гемолитического криза больных госпитализируют, согревают (так как при низкой температуре симптомы выражены сильнее). Назначают ацетилсалициловую кислоту в дозе 0,5 г 2 раза в день; препараты, улучшающие микроциркуляцию; при развитии инфекционных осложнений - антибиотики. Обеспечивают достаточным количеством жидкости. При тяжёлой анемии переливают эритроцитную массу. При развитии тромбозов вводят гепарин в дозе 1000 ЕД/ч в/в капельно круглосуточно. Трансплантация костного мозга редко даёт хорошие результаты.

**Болезнь Вильсона — Коновалова**  
(гепатоцеребральная дистрофия,  
гепатолентикулярная дегенерация, болезнь  
Вестфаля — Вильсона — Коновалова)



# Болезнь Вильсона — Коновалова

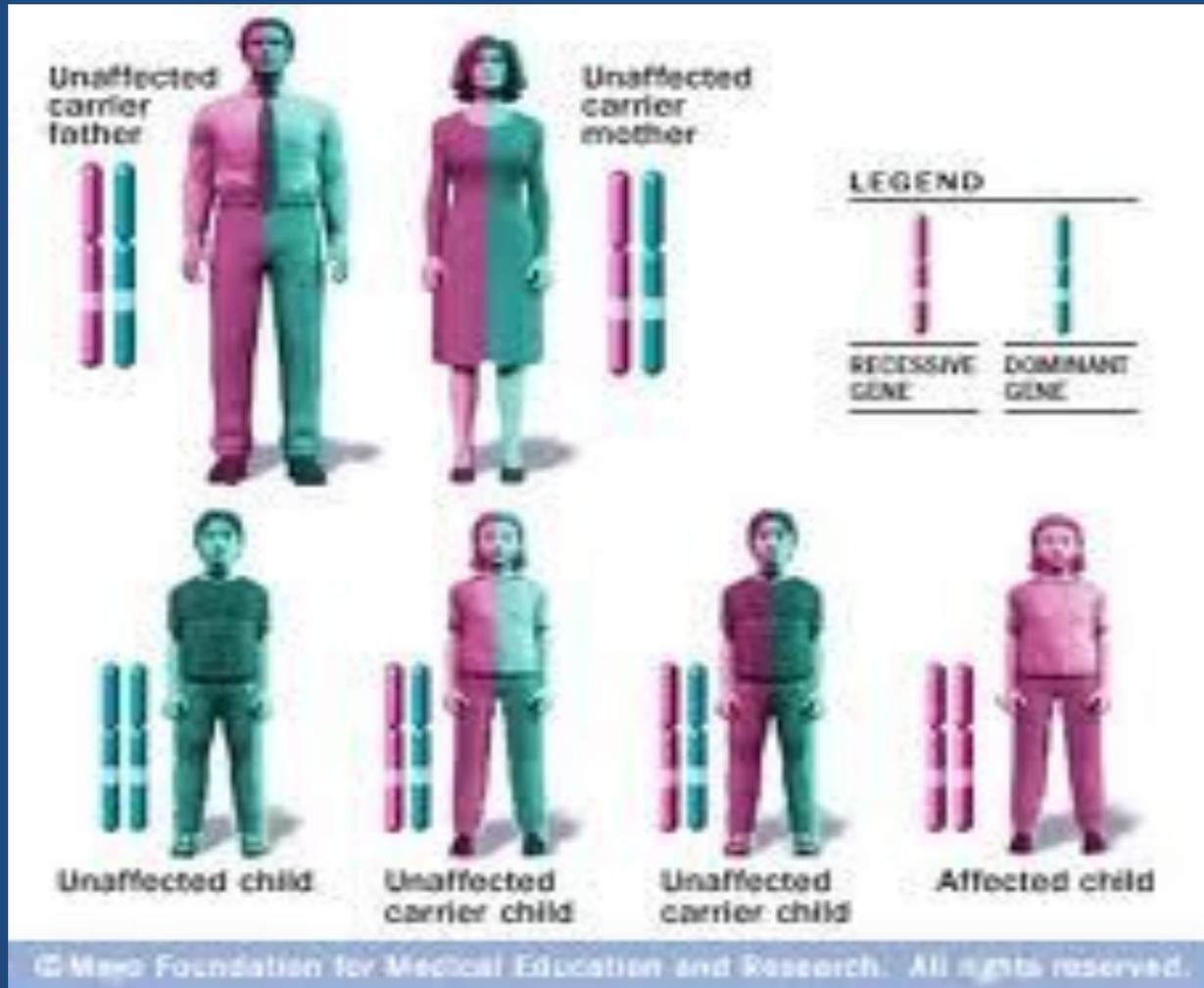
- врождённое нарушение метаболизма меди, приводящее к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов.

- Диагностируется у 5-10 % больных циррозом печени дошкольного и школьного возраста.



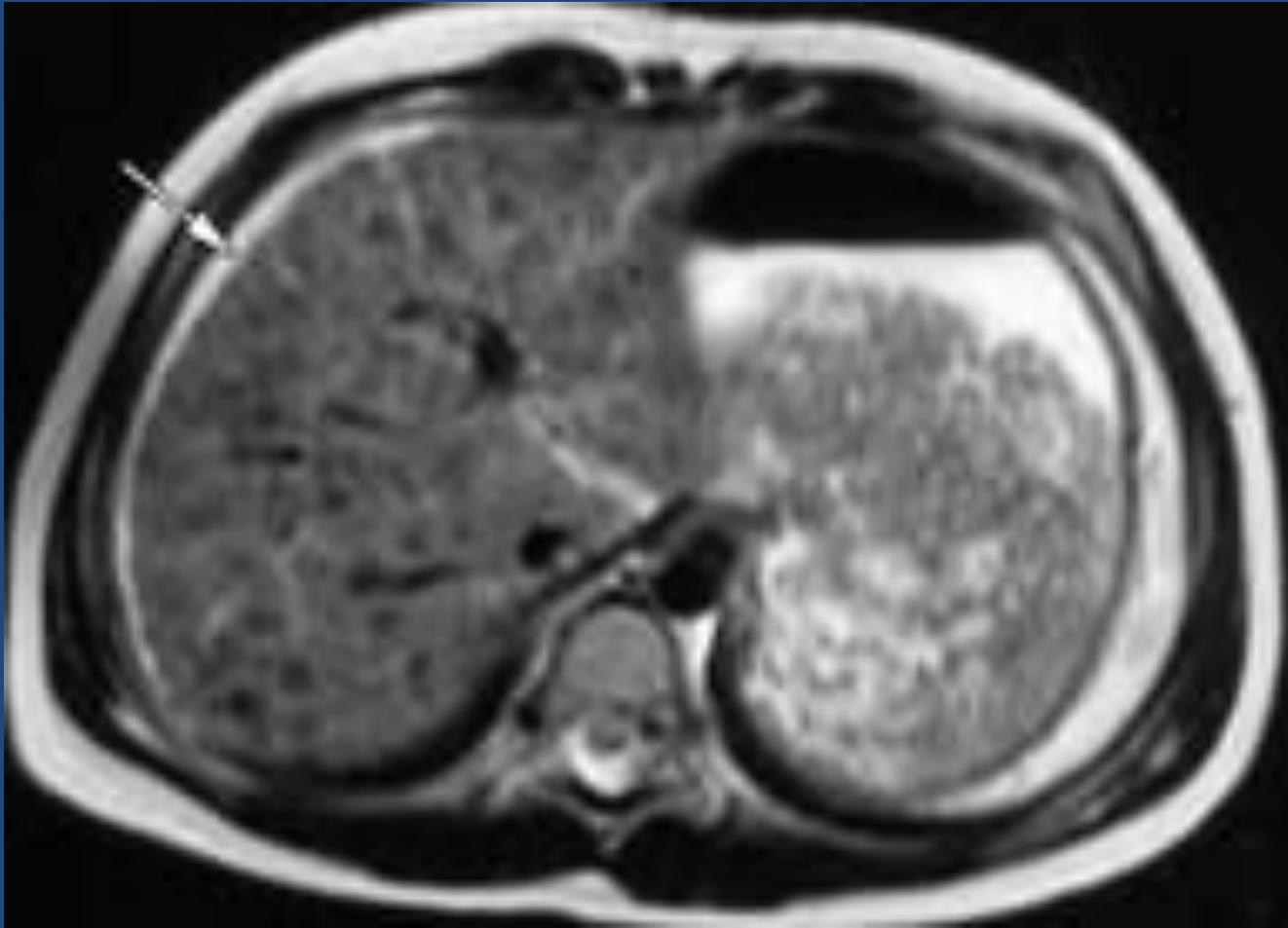
Ген ATP7B, мутации которого вызывают заболевание, расположен на 13-й хромосоме (участок 13q14-q21).

# Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу.

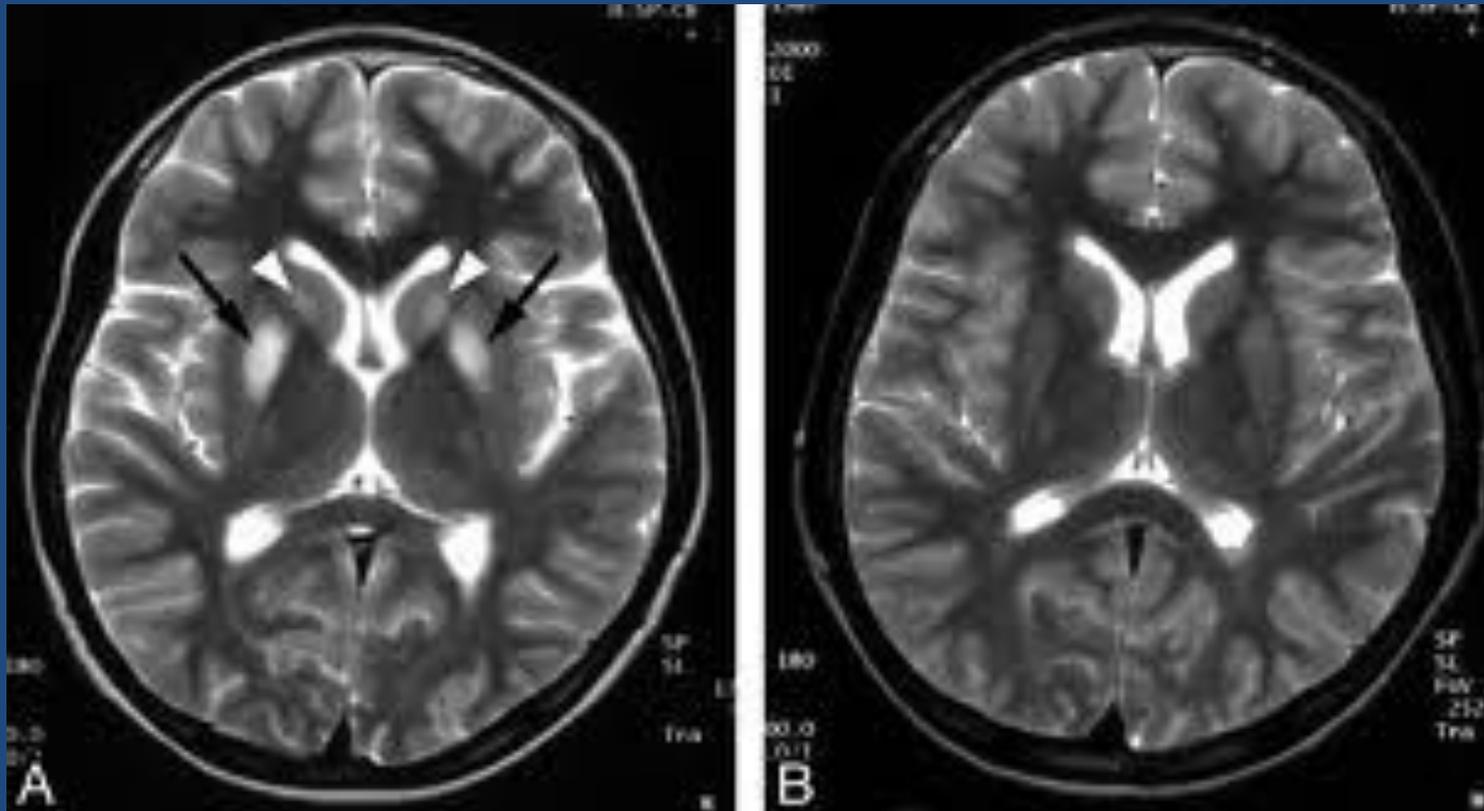


- Основную роль в патогенезе играет нарушение обмена меди, её накопление в нервной (особенно поражены базальные ганглии), почечной, печёночной ткани и роговице, а также токсическое повреждение медью данных органов. Нарушение метаболизма выражается в нарушении синтеза и снижении в крови концентрации церулоплазмينا. Церулоплазмин участвует в процессе выведения меди из организма

- В печени формируется крупноузловой или смешанный цирроз. В почках в первую очередь страдают проксимальные канальцы.



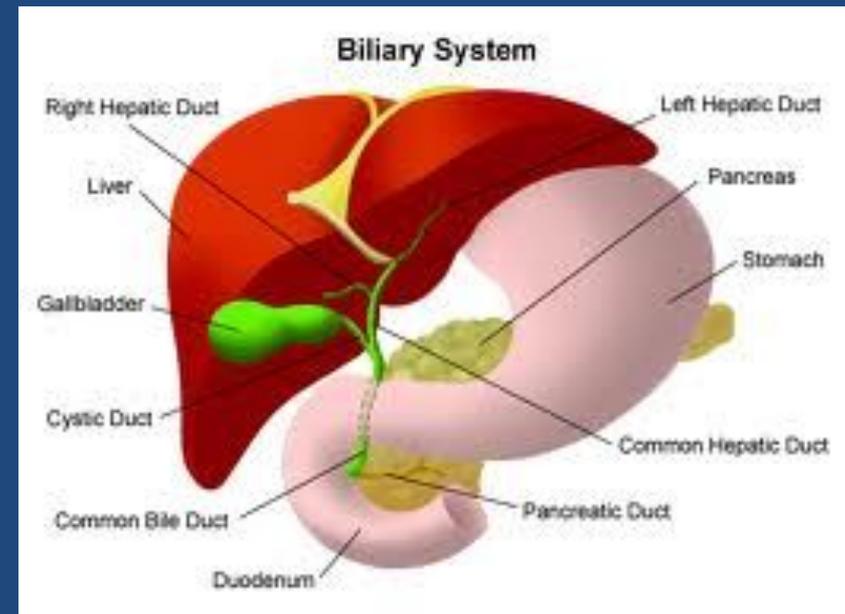
- В головном мозге поражаются в большей степени базальные ганглии, зубчатое вещество и черная субстанция.



- Отложение меди в десцементовой мембране глаза приводит к формированию кольца Кайзера-Флейшера.



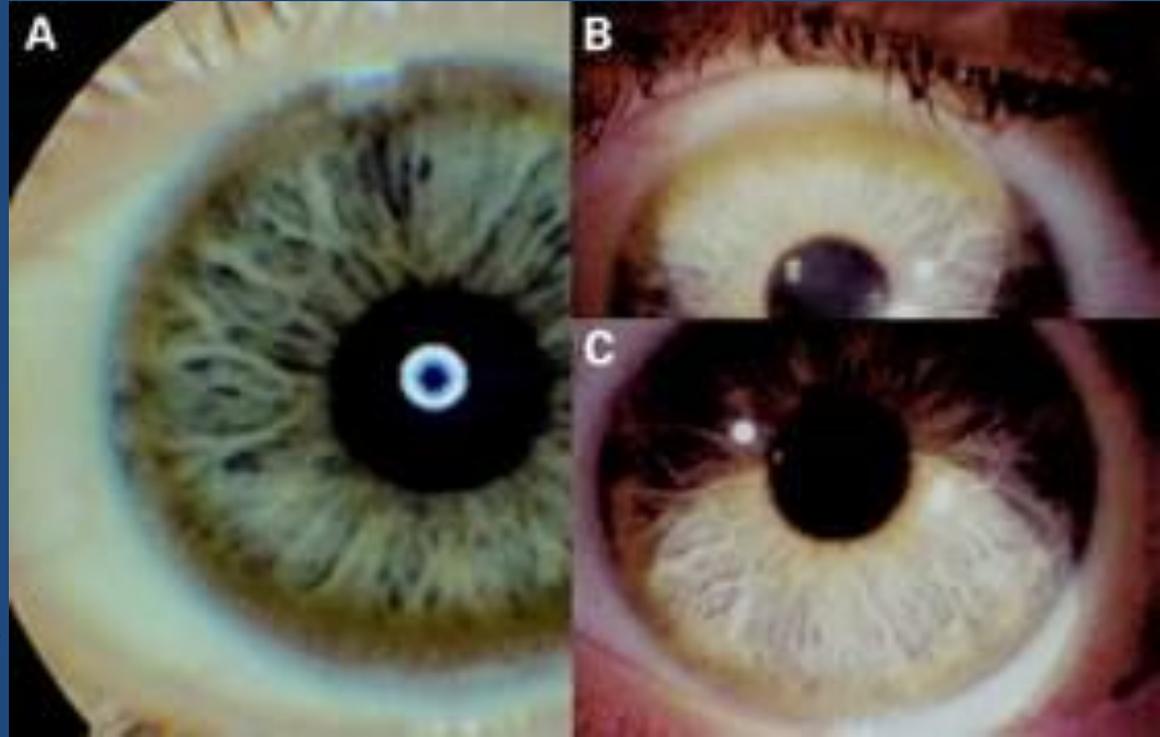
Гепато-церебральная дистрофия начинается в детском или молодом возрасте и имеет хроническое прогрессирующее течение. Во многих случаях появлению симптомов поражения нервной системы предшествуют висцеральные расстройства в виде нарушения деятельности печени и желудочно-кишечных расстройств (желтуха, боли в правом подреберье, диспептические явления). Порой развивается выраженный гепато-лиенальный синдром.



- Со стороны нервной системы на первый план выступают экстрапирамидные симптомы в виде мышечной ригидности, гиперкинезов и расстройств психики. Пирамидные симптомы могут быть, но чаще отсутствуют. Чувствительность обычно не расстроена.



Типичным симптомом болезни является кольцо Кайзера-Флейшера — отложение по периферии роговой оболочки содержащего медь зеленовато-бурого пигмента; оно более выражено при поздних формах заболевания



Иногда отмечается  
желтовато-коричневая  
пигментация кожи  
туловища и лица.  
Часты  
геморрагические  
явления  
(кровооточивость дёсен,  
носовые кровотечения,  
положительная  
проба жгута),  
мраморность кожи,  
акроцианоз



# Лечение

- Патогенетическое лечение при гепатолентикулярной дегенерации направлено на увеличение выведения меди из организма. Для этого применяются комплексоны (тиоловые соединения). Наиболее эффективным оказался пеницилламин. Его следует принимать постоянно по 1,5-2 г внутрь ежедневно.
- Лечение пеницилламином сопровождается заметным улучшением состояния больных или даже приводит к полной ликвидации симптомов. Вполне удовлетворительные результаты получены и при применении унитиола.



# ГЕМОФИЛИЯ

**Гемофи́лия** — наследственное заболевание, связанное с нарушением коагуляции ; при этом заболевании возникают кровоизлияния в суставы, мышцы и внутренние органы, как спонтанные, так и в результате травмы или хирургического вмешательства.

- При гемофилии резко возрастает опасность гибели пациента от кровоизлияния в мозг и другие жизненно важные органы, даже при незначительной травме. Больные с тяжёлой формой гемофилии подвергаются инвалидизации вследствие частых кровоизлияний в суставы (гемартрозы) и мышечные ткани (гематомы). Гемофилия относится к геморрагическим диатезам, обусловленным нарушением плазменного звена гемостаза (коагулопатия).

Гемофилия появляется из-за изменения одного гена в хромосоме X.

Различают три типа гемофилии (А, В, С).

- Гемофилия А (рецессивная мутация в X-хромосоме)
- Гемофилия В (рецессивная мутация в X-хромосоме)
- Гемофилия С (аутосомный рецессивный, либо доминантный (с неполной пенетрантностью) тип наследования

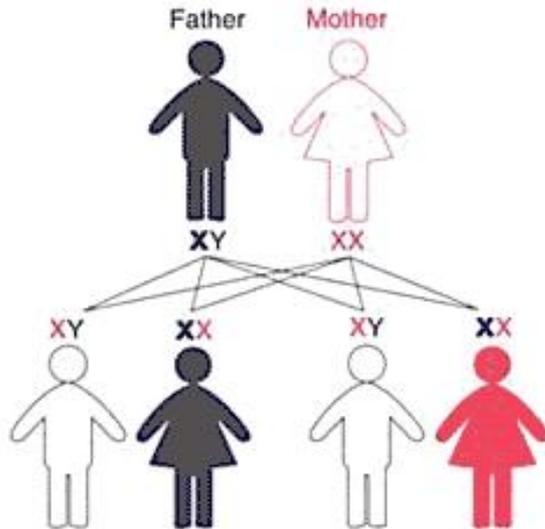
- Гемофилия А (рецессивная мутация в X-хромосоме) вызывает недостаточность в крови необходимого белка — так называемого фактора VIII (антигемофильного глобулина). Такая гемофилия считается классической, она встречается наиболее часто, у 80—85 % больных гемофилией. Тяжёлые кровотечения при травмах и операциях наблюдаются при уровне VIII фактора — 5—20 %.

# ГЕМОФИЛИЯ А

|   |          |           |           |
|---|----------|-----------|-----------|
|   |          | ♀         |           |
|   |          | X         | X         |
| ♂ | <u>X</u> | <u>XX</u> | <u>XX</u> |
|   | Y        | XY        | XY        |

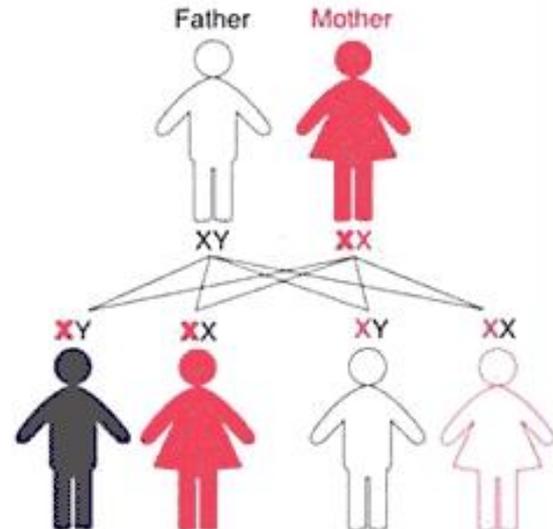
|   |   |    |           |
|---|---|----|-----------|
|   |   | ♀  |           |
|   |   | X  | <u>X</u>  |
| ♂ | X | XX | <u>XX</u> |
|   | Y | XY | <u>XY</u> |

When the father has haemophilia and the mother is unaffected



None of the sons will have haemophilia.  
All of the daughters will carry the haemophilia gene.

When the mother carries the haemophilia gene and the father is unaffected



There is a 50% chance at each birth that a son will have haemophilia.  
There is a 50% chance at each birth that a daughter will carry the haemophilia gene.

- Обычно болезнью страдают мужчины (наследование, сцепленное с полом), женщины же обычно выступают как носительницы гемофилии и могут родить больных сыновей или дочерей-носительниц.

- Общеизвестным является мнение, что женщины не болеют гемофилией, однако это мнение ошибочно. Такое событие крайне маловероятно, но оно может случиться с вероятностью 50 % в случае, если отец девочки страдает гемофилией, а мать является носителем. В данном случае возникают серьезные проблемы в момент полового созревания, когда у девочек начинаются менструации.

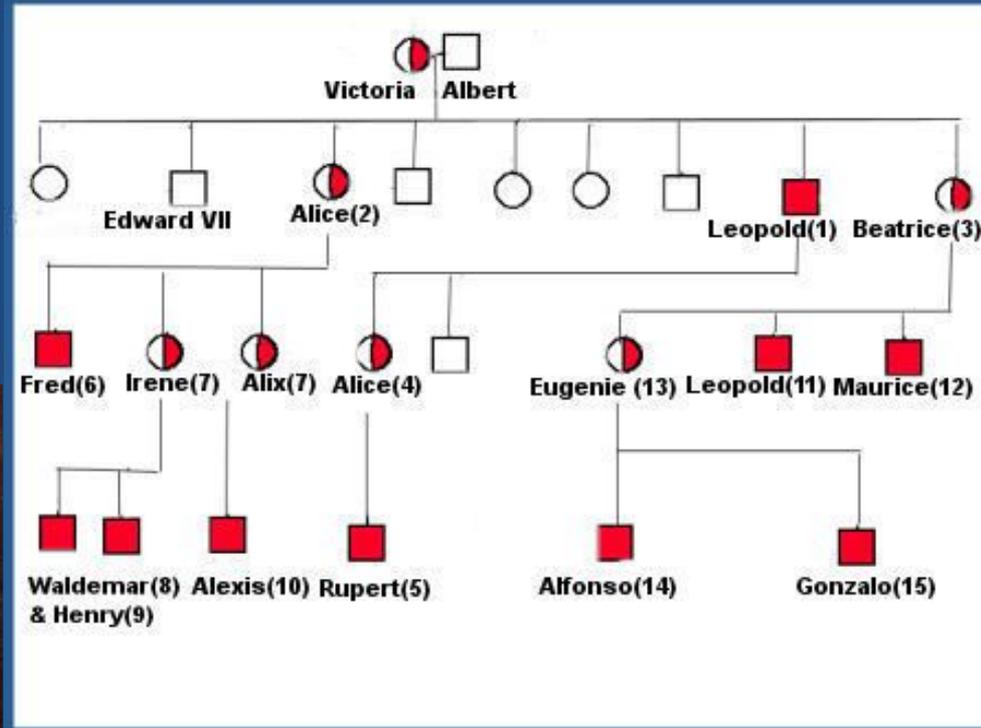
- Кроме того, примерно в 15-25 % случаев обследование матерей мальчиков, страдающих гемофилией, не выявляет указанных мутаций генов, что означает появление мутации в момент формирования родительской половой клетки. Таким образом, данный факт может быть дополнительной причиной гемофилии у девочек, даже при здоровом отце. На данный момент в России зарегистрирован один такой случай.



Victoria and Albert with Alfred, Bertie, Alice, Vicky and Helena

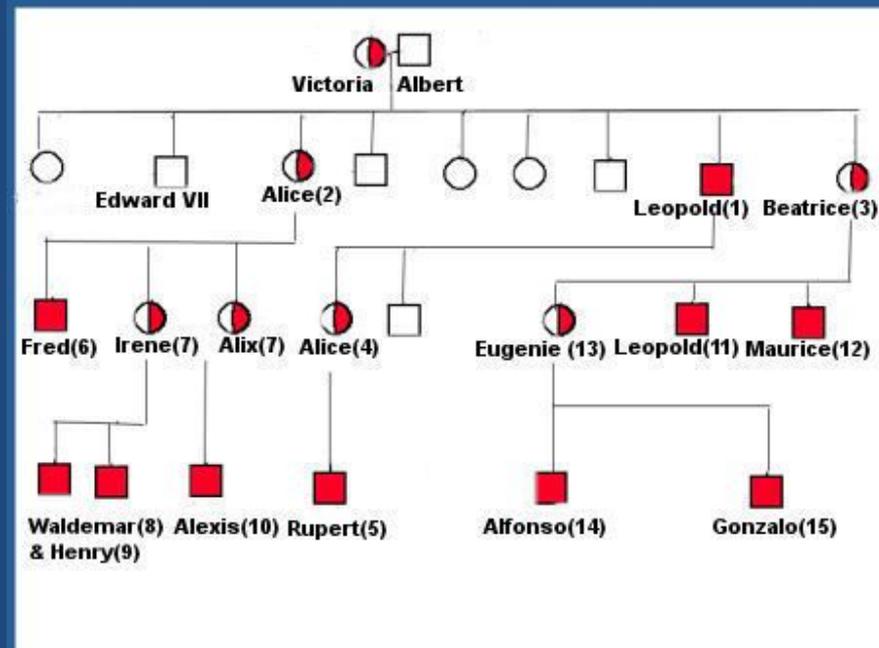


## Queen Victoria



Самой известной носительницей гемофилии в истории была королева [Виктория](#); по-видимому, эта мутация произошла в её генотипе de novo, поскольку в семьях её родителей страдающие гемофилией не зарегистрированы. Теоретически, это могло бы произойти и в том случае, если бы отцом Викторией являлся в действительности не [Эдуард Август, герцог Кентский](#), а какой-либо другой мужчина (больной гемофилией), однако никаких исторических свидетельств в пользу этого не существует.

Гемофилией страдал один из сыновей Виктории (Леопольд, герцог Олбани), а также ряд внуков и правнуков (родившихся от дочерей или внучек), включая русского царевича Алексея Николаевича. По этой причине данное заболевание получило такие названия: «викторианская болезнь» и «царская болезнь». Так же иногда в царских фамилиях для сохранения титула допускались браки между близкими родственниками, отчего частота встречаемости гемофилии была выше.

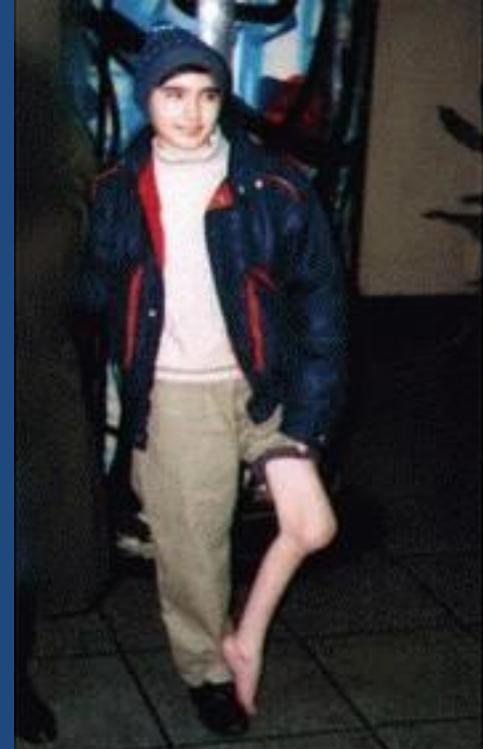


- Ведущими симптомами гемофилии А и В являются повышенная кровоточивость с первых месяцев жизни; подкожные, межмышечные, субфасциальные, забрюшинные гематомы, обусловленные ушибами, порезами, различными хирургическими вмешательствами; гематурия;



- обильные посттравматические кровотечения; гемартрозы крупных суставов, с вторичными воспалительными изменениями, которые приводят к формированию контрактур и анкилозов





- Наиболее распространенное заблуждение о гемофилии — это то, что больной гемофилии может истечь кровью от малейшей царапины, что неверно.

Проблему составляют крупные ранения и хирургические операции, удаление зубов, а также спонтанные внутренние кровоизлияния в мышцы и суставы, обусловленные, по-видимому, уязвимостью стенок сосудов у больных гемофилией.

- Для диагностики гемофилии применяется: коагулограмма, определение времени свёртываемости, добавление образцов плазмы с отсутствием одного из факторов свёртывания.

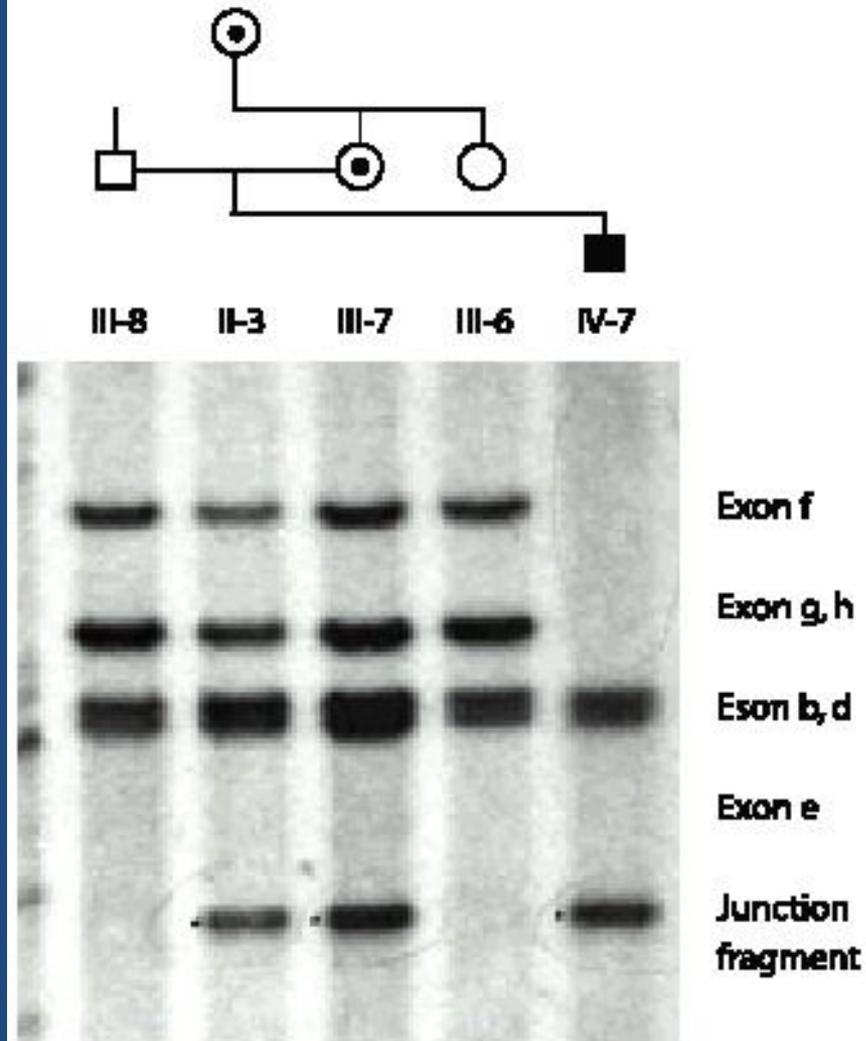


Fig. 8. Southern blot after restriction with EcoR I and hybridization with FIX cDNA, (the arrow indicates the aberrant fragment). Lane 1: normal male; (III-8) Lane 2: heterozygous carrier; (II-3) Lane 3: heterozygous carrier; (III-7) Lane 4: female, no-carrier (III-6) Lane 5: patient (IV-7), deletion of the fragments containing exons g-h ; an aberrant fragment (arrow) contains exon f (Junction fragment).

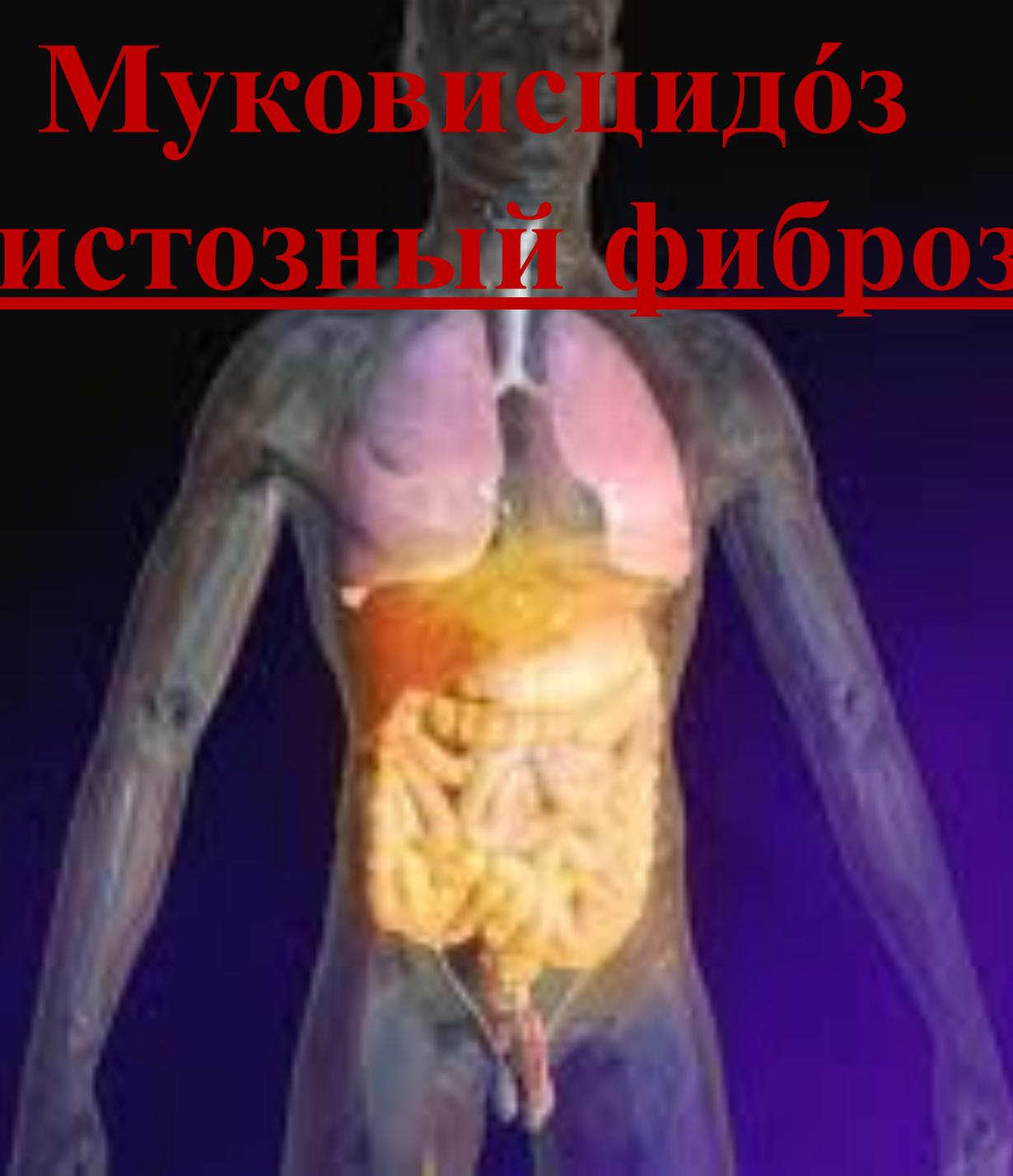
# ЛЕЧЕНИЕ

- Хотя болезнь на сегодняшний день неизлечима, её течение контролируется с помощью инъекций недостающего фактора свёртываемости крови, чаще всего выделенного из донорской крови. Некоторые гемофилики вырабатывают антитела против замещающего белка, что приводит к увеличению необходимой дозы фактора или применению заменителей, таких как свиной фактор VIII. В целом современные гемофилики при правильном лечении живут столько же, сколько и здоровые люди.

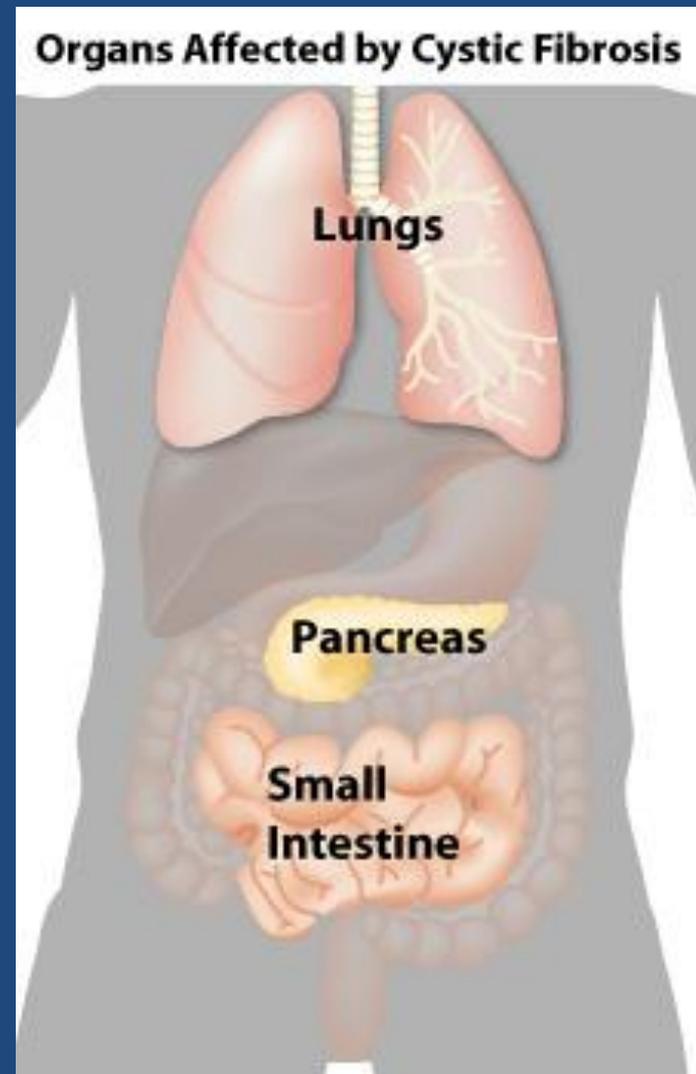
- На настоящий момент для лечения используются концентраты факторов свертывания как полученные из донорской крови, так и рекомбинантные (выращенные искусственным путем у животных).
- Носительницы гена гемофилии на сегодня практически не имеют возможности заранее спланировать рождение больного или здорового ребенка, за исключением, возможно, процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при соблюдении определенного ряда условий. Также, при соблюдении определенных условий, возможно диагностировать наличие гемофилии у плода с 8 недели беременности.

- Гемофилия В (рецессивная мутация в X-хромосоме) недостаточность фактора крови IX (Кристмаса). Нарушено образование вторичной коагуляционной пробки.
- Гемофилия С (аутосомный рецессивный, либо доминантный (с неполной пенетрантностью) тип наследования, то есть встречается как у мужчин так и у женщин) недостаточность фактора крови XI, известна в основном у евреев-ашкеназов. В настоящее время гемофилия С исключена из классификации, так как её клинические проявления значительно отличаются от А и В.

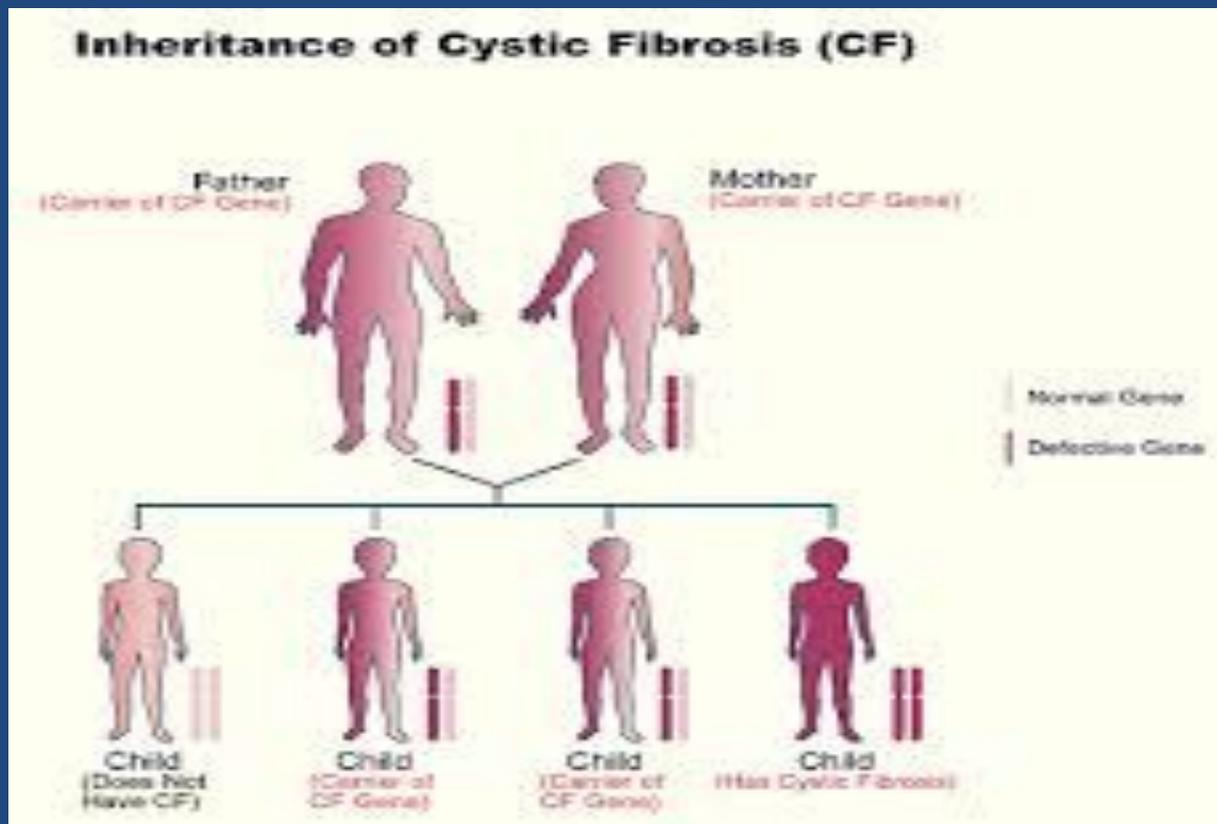
# Муковисцидоз (кистозный фиброз)



- **Муковисцидоз** (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.



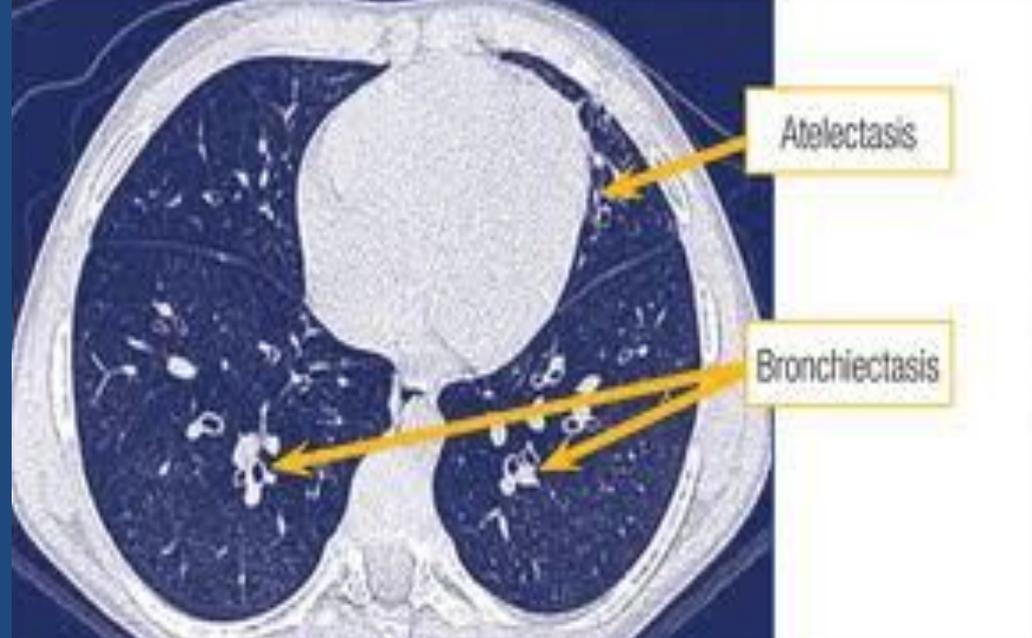
Патологический ген локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу и регистрируется в большинстве стран Европы с частотой 1:2000 — 1:2500 новорождённых.



# Различают следующие клинические формы муковисцидоза:

- преимущественно лёгочная форма (респираторная, бронхолёгочная);
- преимущественно кишечная форма;
- смешанная форма с одновременным поражением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания;
- мекониевая непроходимость кишечника;
- атипичные и стертые формы (отечно-анемическая, цирротическая и др.).

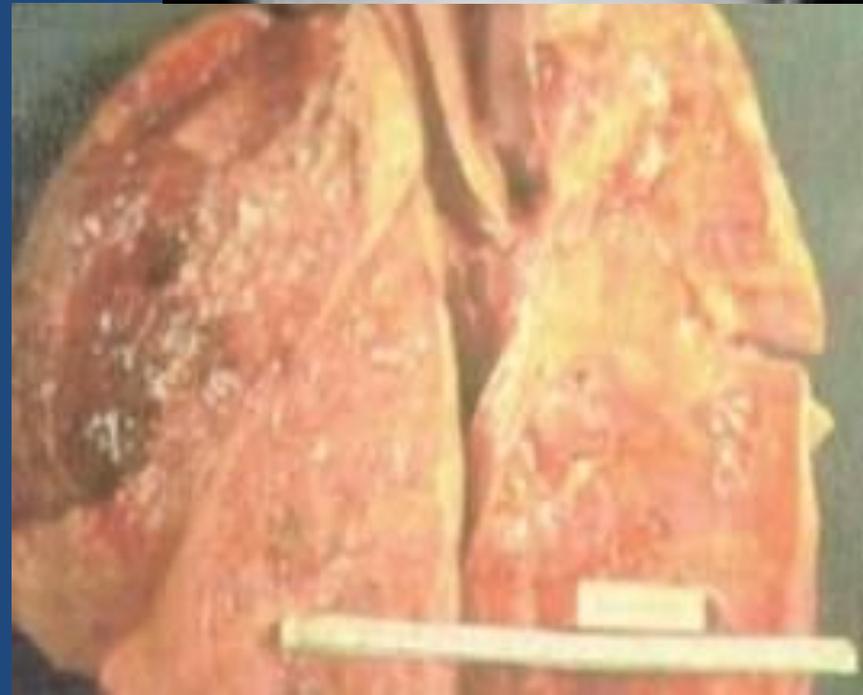
Патологические изменения в лёгких характеризуются признаками хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза.



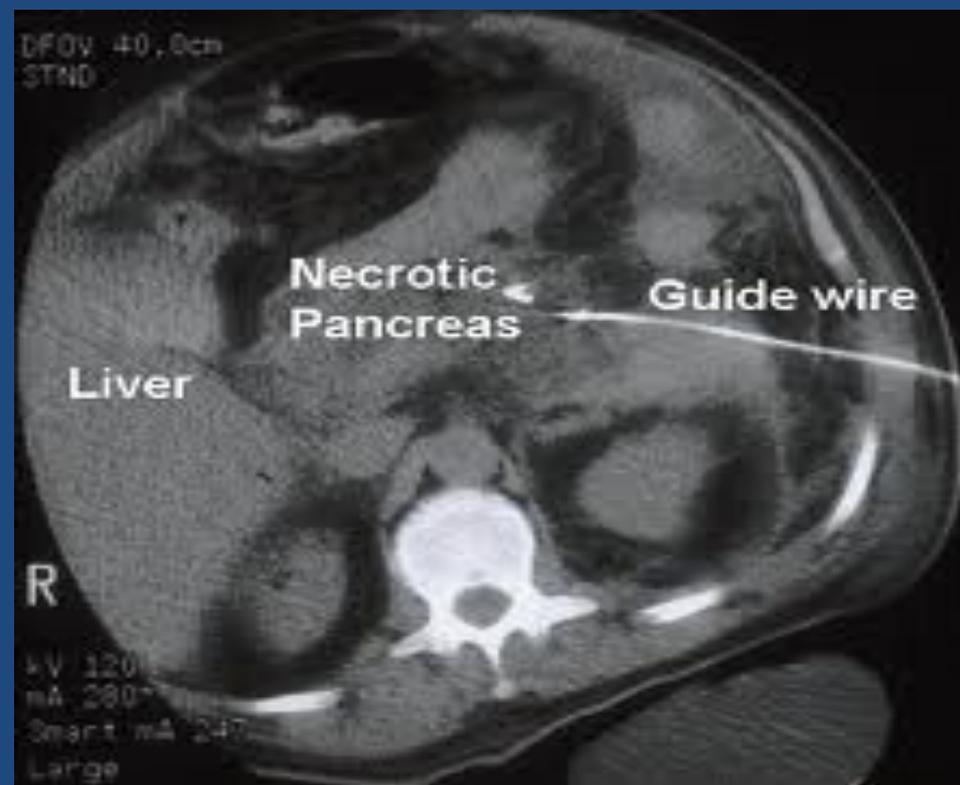
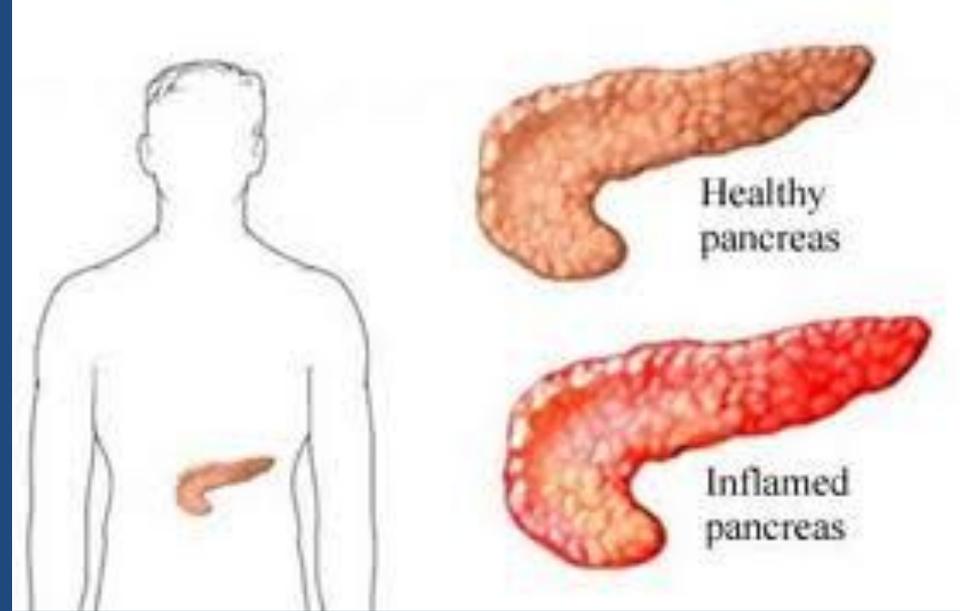
В просвете бронхов  
находится вязкое  
содержимое слизисто-  
гнойного характера.  
Нередкой находкой  
являются ателектазы и  
участки эмфиземы.



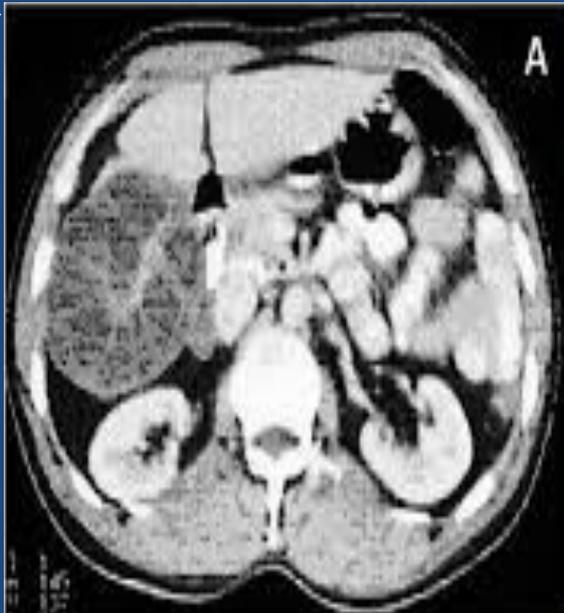
У многих больных течение патологического процесса в лёгких осложняется наслоением бактериальной инфекции (патогенный [золотистый стафилококк](#), [гемофильная](#) и [синегнойная палочка](#)) и формированием деструкции.



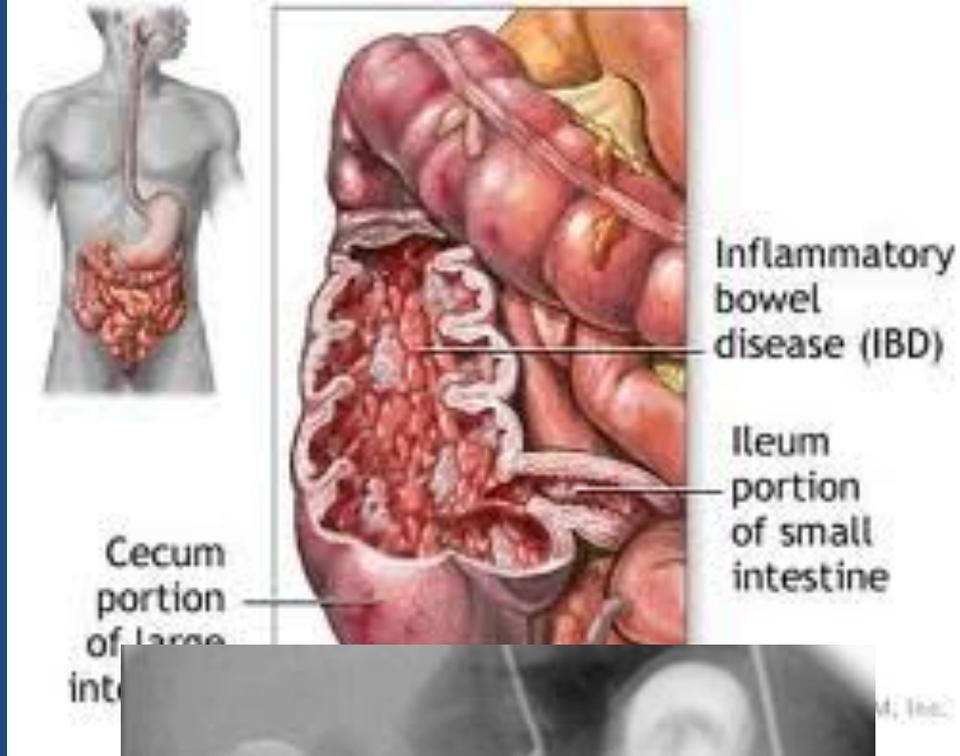
В поджелудочной железе выявляется диффузный фиброз, утолщение междольковых соединительнотканых прослоек, кистозные изменения мелких и средних протоков.



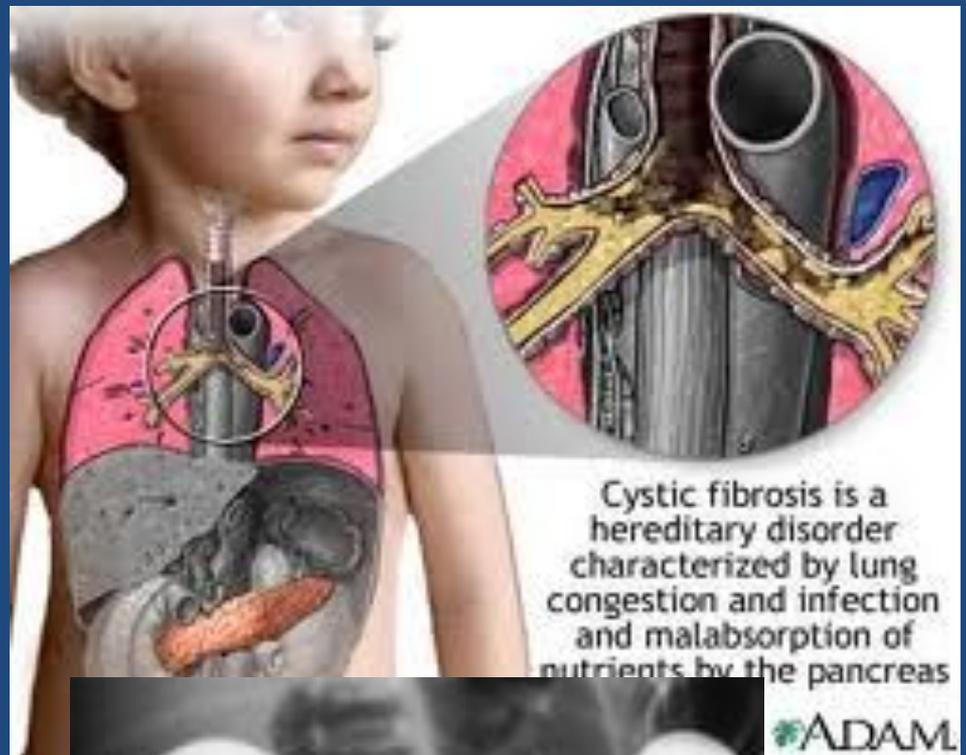
- В печени отмечается очаговая или диффузная жировая и белковая дистрофия клеток печени, желчные стазы в междольковых желчных протоках, лимфогистиоцитарные инфильтраты в междольковых прослойках,
- фиброзная трансформация и развитие цирроза.



При мекониевой непроходимости выражена атрофия слизистого слоя, просвет слизистых желез кишечника расширен, заполнен эозинофильными массами секрета, местами имеет место отёк подслизистого слоя, расширение лимфатических щелей..

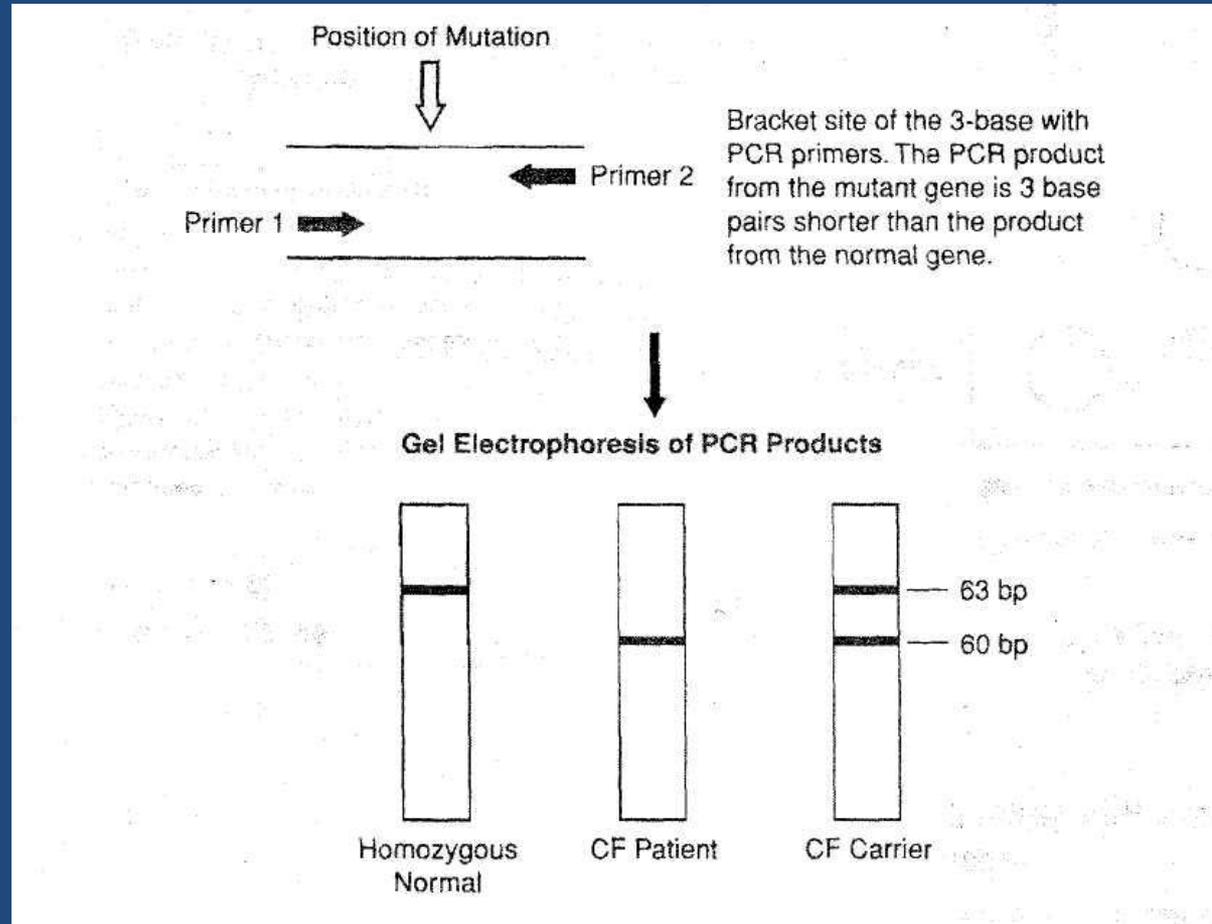


- Нередко муковисцидоз сочетается с различными пороками развития желудочно-кишечного тракта



# Диагностика муковисцидоза

- ДНК-диагностика наиболее чувствительная и специфическая. Ложные результаты получают в 0,5—3 % случаев.



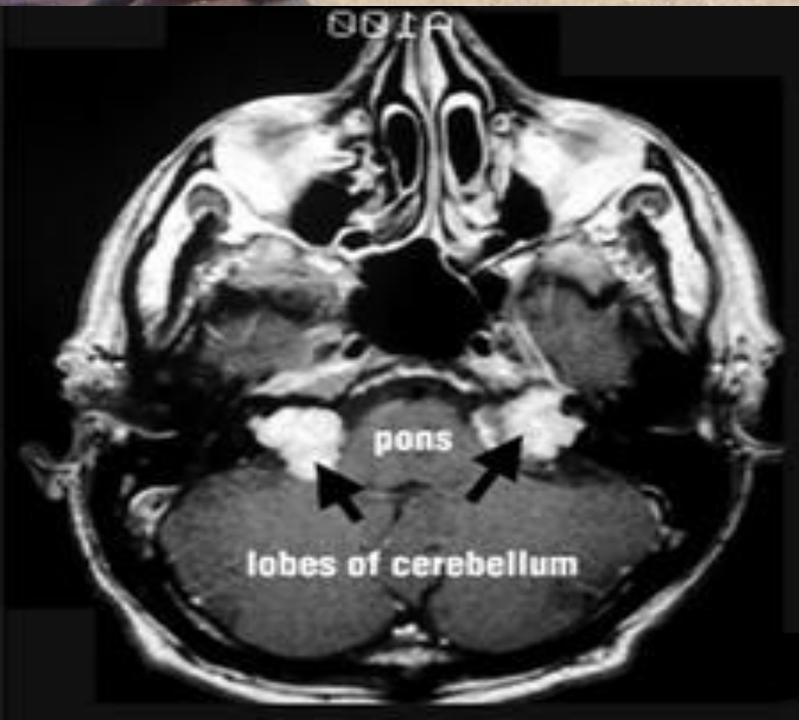
# Лечение муковисцидоза

## *симптоматическое.*

- коррекция нарушенной функции поджелудочной железы путём применения [панкреатина](#) или комбинированных препаратов, содержащих наряду с панкреатином другие кишечные ферменты и липотропные вещества (полизим, панзинорм, [мексаза](#) и др)
- Лечение лёгочного синдрома включает комплекс мероприятий, направленных на разжижение мокроты и удаление её из бронхов. С этой целью применяют физические, химические и инструментальные методы. Муколитическая терапия проводится ежедневно в течение всей жизни пациента

- Критерием качества диагностики и лечения муковисцидоза является средняя продолжительность жизни больных. В европейских странах этот показатель достигает 40 лет, в Канаде и США — 48 лет, а в России — 22—29 лет.

# Нейрофиброматоз



Нейрофиброматоз — заболевание из группы факоматозов. Существует 7 типов нейрофиброматоза.

## Нейрофиброматоз I типа (НФ1)

Основными симптомами НФ1 являются:

- наличие множества светло-коричневых пятен на коже (от 5 до 15 мм);
- наличие нескольких нейрофибром;
- гиперпигментация;
- наличие глиомы зрительных нервов;
- гамартома радужки (узелки Лиша);
- костные аномалии
- наличие родственника с НФ1.

# Нейрофиброматоз II типа (НФ2)

Основными симптомами НФ2 являются:

- двусторонняя невринома VIII нерва;
- наличие родственника, поражённого НФ2 или невриномой VIII нерва;
- сочетание двух нижеуказанных признаков:
- наличие нейрофибром
- менингиом;
- глиом;
- шванном

- III тип — редкая форма нейрофиброматоза, характеризуется ладонными нейрофибромами, бледноватыми относительно большими пятнами цвета кофе с молоком, двусторонними невромами слухового нерва, менингиомами задней ямки и верхнешейного отдела, спинальными и параспинальными нейрофибромами, отсутствием узелков Лиша (гамартом радужки) и опухолями ЦНС, быстро развивающимися на втором или третьем десятилетии жизни.
- IV тип — редкая форма нейрофиброматоза. Клинически нейрофиброматоз I типа, но без узелков Лиша.

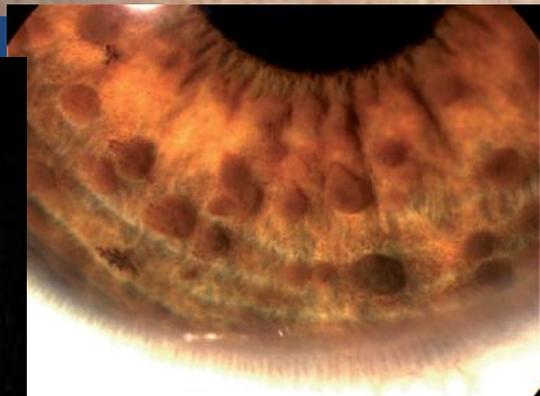
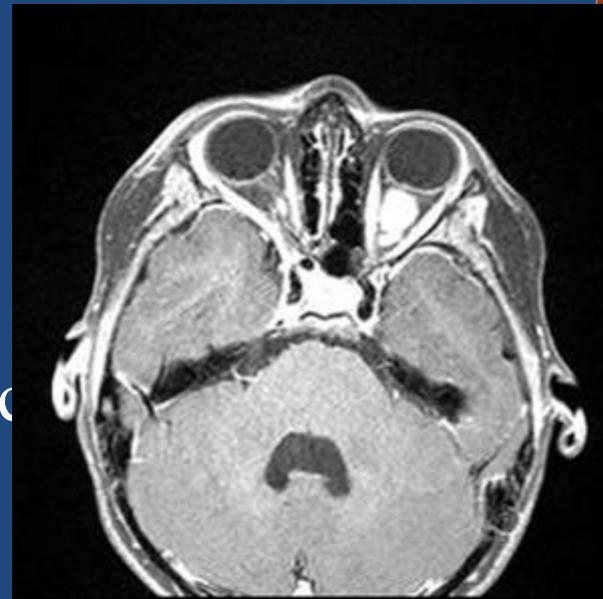
# Нейрофиброматоз I (первого) типа (болезнь фон Реклингхаузена, синдром Реклингхаузена, NF-1)

- самое распространённое наследственное заболевание, предрасполагающее к возникновению опухолей у человека.
- Является аутосомно-доминантным, встречается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, у 1 из 3500 новорождённых

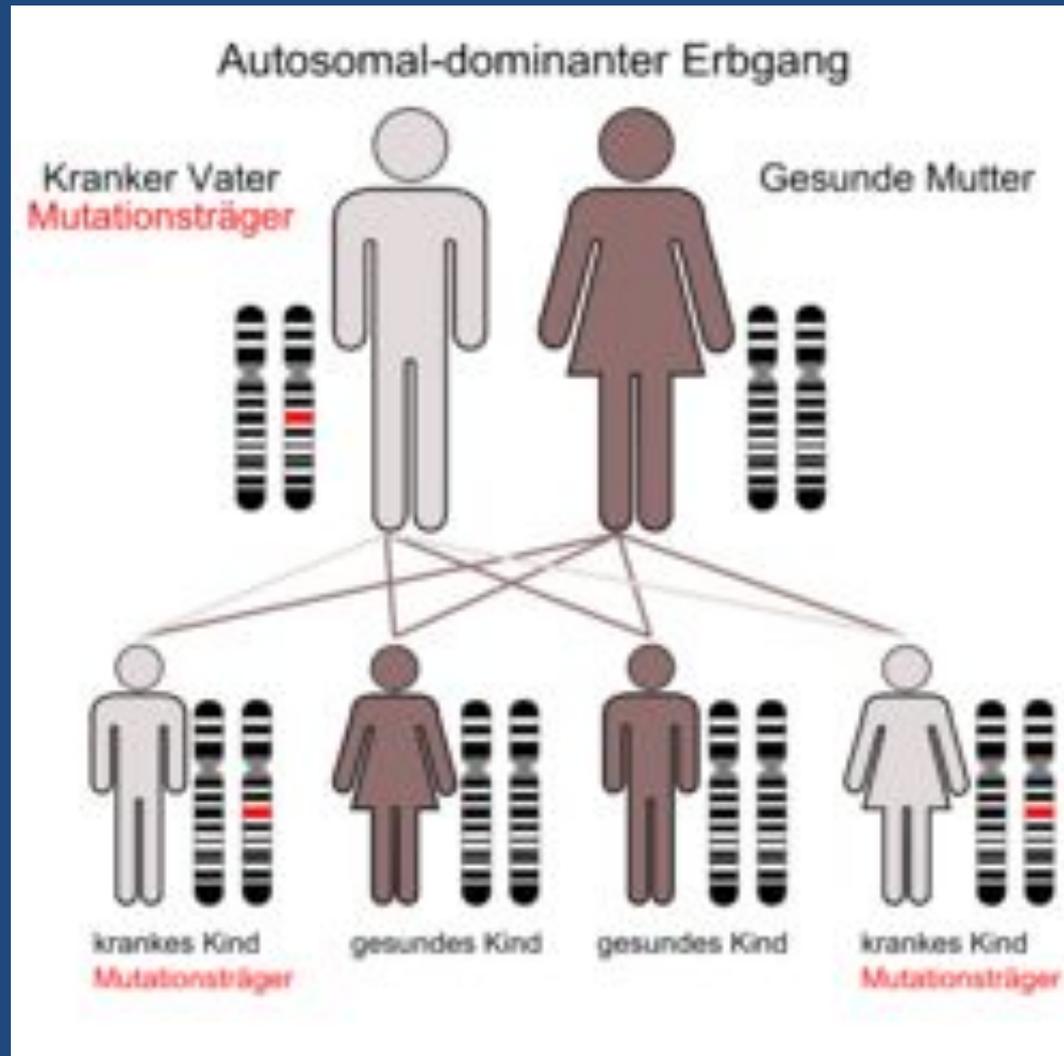


# Основными симптомами НФ1 являются:

- наличие множества светло-коричневых пятен на коже (от 5 до 15 мм);
- наличие нескольких нейрофибром;
- гиперпигментация;
- наличие глиомы зрительных нервов;
- гамартома радужки (узелки Лиша);
- костные аномалии
- наличие родственника с НФ1.



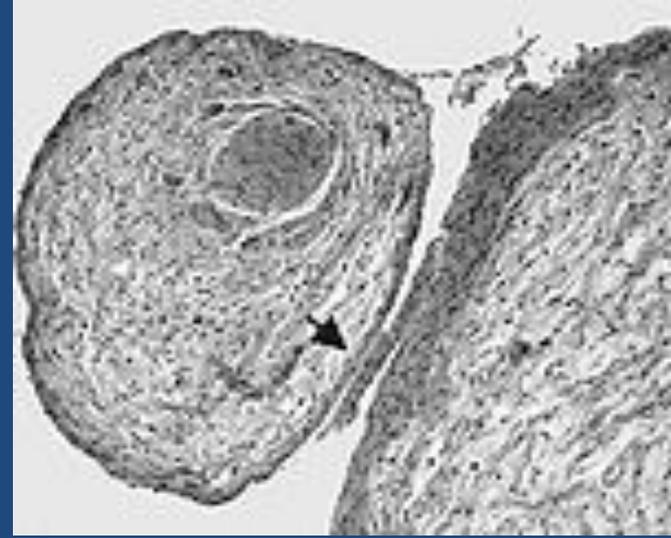
# Тип наследования



# Клиническая картина

- наличие пигментных пятен на коже цвета «кофе с молоком», нейрофибром, большинство из которых располагаются поверхностно на коже,
- узелки Лиша — гамартомы радужной оболочки глаза.
- сколиоз (искривления позвоночника), затем возникают трудности в обучении, проблемы со зрением и эпилепсия.

• **Нейрофибромы** чаще локализируются по ходу периферических нервов. Однако может поражаться спинной и головной мозг, находят нейрофибромы на веках, конъюнктиве, в средостении, брюшной полости. В зависимости от расположения нейрофибромы могут вызвать различную клиническую симптоматику: судороги, нарушение функции черепных нервов и сегментов спинного мозга, паралич глазных мышц, птоз, сдавление органов средостения.



# Нейрофибромы

- Для данного заболевания характерно появление большого количества нейрофибром, как кожных, так и плексиформных. Кожные нейрофибромы представлены небольшими доброкачественными и ограниченными новообразованиями. Они располагаются подкожно, растут на оболочках мелких нервов кожи.



# Плексиформные нейрофибромы

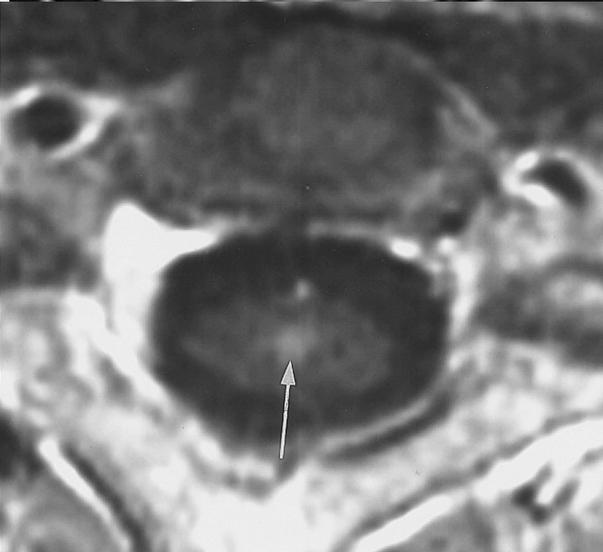
развиваются на крупных нервах и приводят к нарушению их функций. Также плексиформные нейрофибромы характеризуются своими большими размерами. Встречаются у 30 % больных нейрофиброматозом I типа.

Клинически повреждение нерва проявляется хроническими болями, онемением и/или параличами мышц.



# Опухоли центральной нервной системы

Наиболее часто возникающими при данном заболевании опухолями ЦНС являются глиомы зрительных нервов, астроцитомы, эпендимомы, невриномы слухового нерва, менингиомы и нейрофибромы.



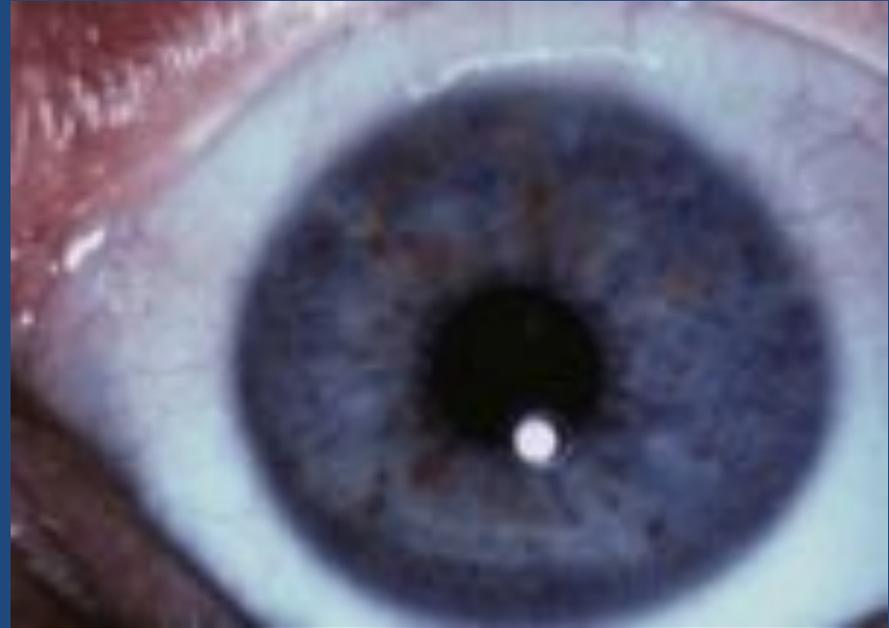
# Пигментные нарушения

- пигментные пятна носят характер пятен цвета «кофе с молоком» (фр. *café-au-lait*, англ. *milk coffee*) и «веснушчатых гроздьев». В некоторых случаях пятна имеют синий или фиолетовый цвет, реже встречается



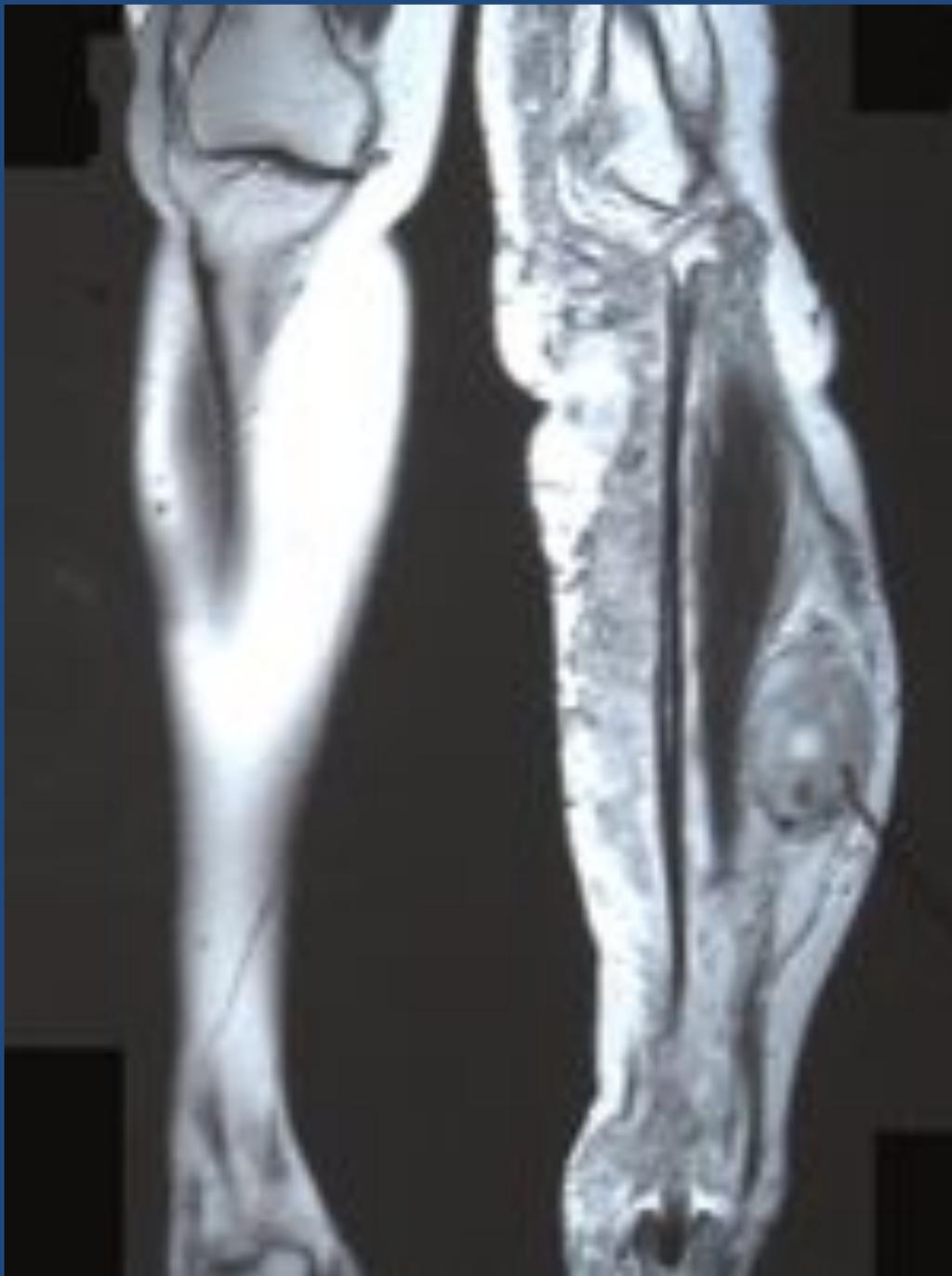
# Узелки Лиша

- Узелки Лиша встречаются практически у всех больных нейрофиброматозом I типа старше 20 лет. Они представляют небольшие белесоватые пятна (гамартомы) на радужке глаза.



# Костные изменения





МРТ левой голени:  
злокачественная  
опухоль оболочки  
большеберцового  
нерва при  
синдроме  
Реклингхаузена  
(NF-1).

# Лечение

- Лечение оперативное. Показаниями для него являются резкая болезненность или изъязвление опухоли, затруднение движений, сдавление или смещение жизненно важных органов. В некоторых случаях к операции прибегают с косметической целью

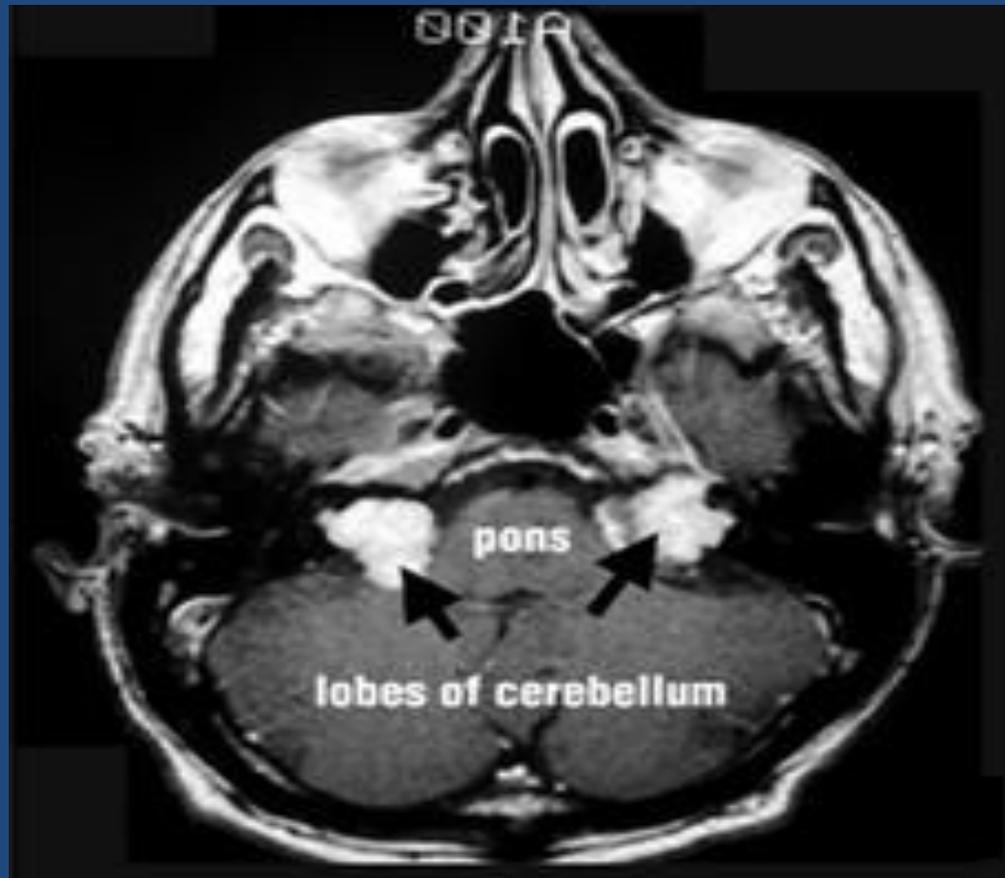


# Нейрофиброматоз II типа

- Возникающие при нейрофиброматозе II типа опухоли — доброкачественные, но более биологически агрессивные по сравнению с новообразованиями при нейрофиброматозе I типа. Вероятность развития ассоциированных злокачественных опухолей у больных с НФ2 увеличивается незначительно.

# Основными симптомами НФ2 являются:

- двусторонняя невринома VIII нерва;



# Интрамедуллярные и экстрамедуллярные спинальные опухоли у пациентов с НФ II



# Лечение

- Хирургическое.
- При двусторонних невриномах и сохранном слухе, лечение рекомендуется начинать с опухоли меньшего размера, при снижении слуха – со стороны лучше слышащего уха. Если после полного удаления опухоли слух с этой стороны сохраняется удовлетворительным, то следует удалять другую опухоль. Если слух сохранить не удалось, в отношении остающейся невриномы рекомендуется выжидательная тактика, при нарастании симптоматики – частичное удаление опухоли (в связи с высоким риском развития глухоты).

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

