

МОНОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

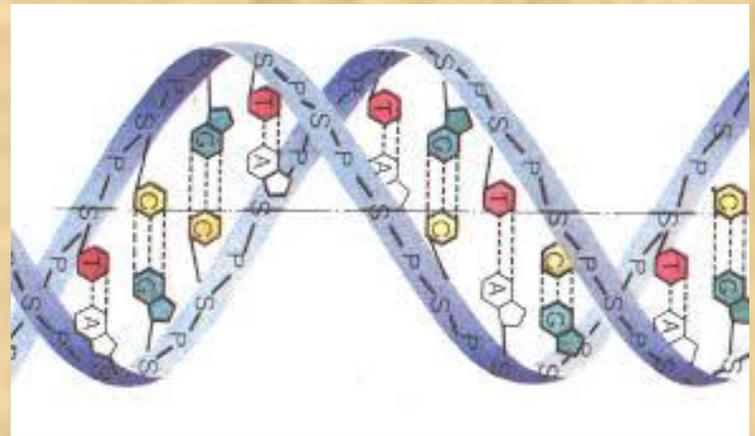


Моногенные болезни (МБ) — это заболевания, в основе которых лежит мутация одного гена, в результате чего нарушается или выключается полностью функция соответствующего белка.

Известно > 7 тыс. МБ

У 2,4 % населения

Частота **10:1000**



В настоящее время известно более **6000** нозологических единиц МБ.

На 1000 новорожденных МБ выявляются у 42 — 65 детей (4,2 — 6,5%).

В структуре общей смертности детей до 5 лет на долю МБ приходится 8 — 10%.

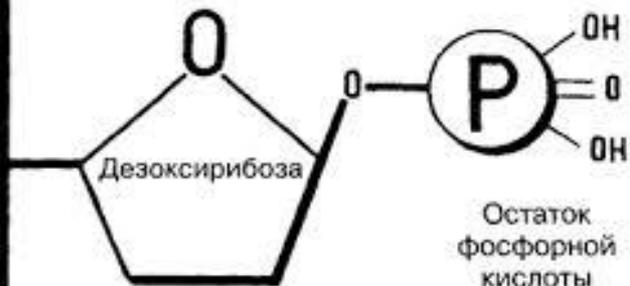
Ген – участок молекулы ДНК, выполняющий определенную функцию

Геном – совокупность всех генов организма (всей ДНК соматической клетки)

Генотип – совокупность генов соматической клетки (организма), которая проявляется фенотипически

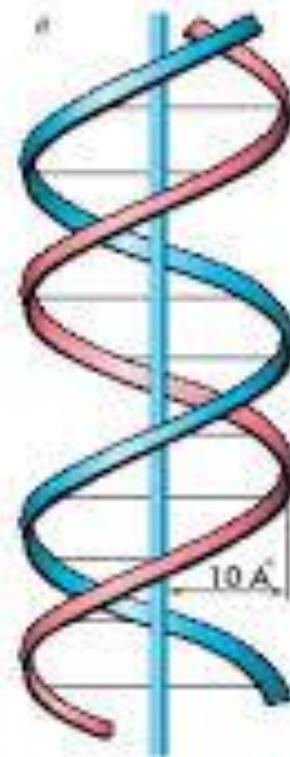
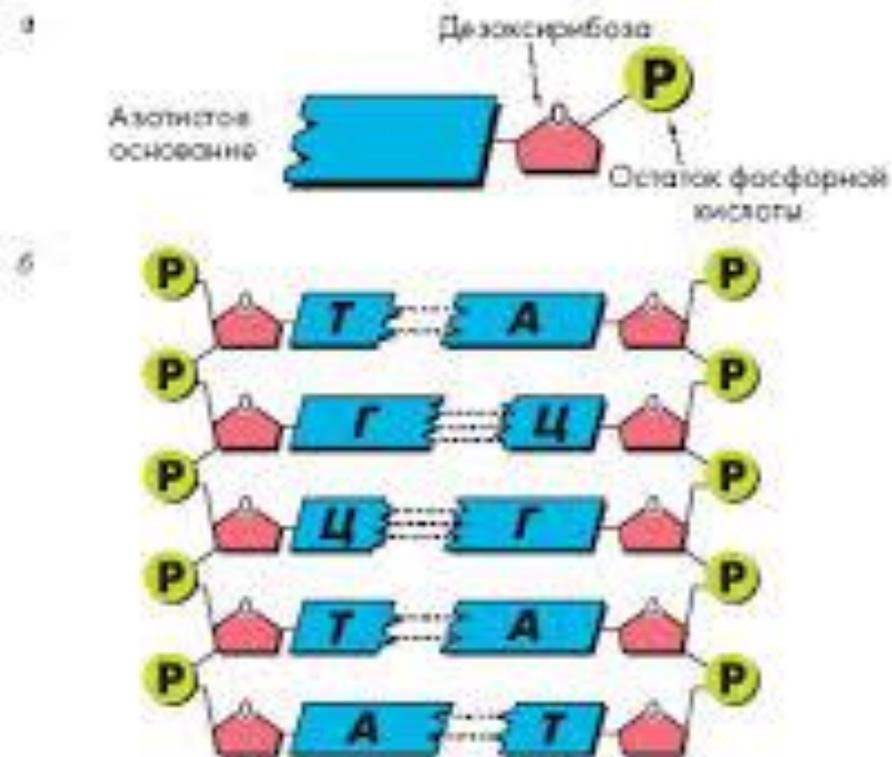
Фенотип – совокупность всех свойств и признаков организма, которая формируется под влиянием генотипа и факторов внешней среды

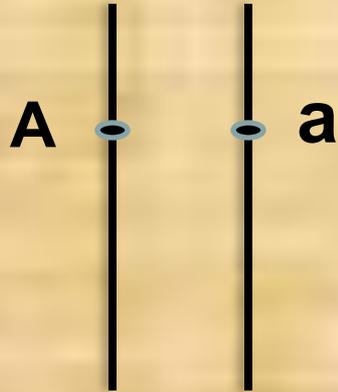
Азотистое
основание
аденин, или
гуанин, или
цитозин, или
тимин



НУКЛЕОТИД

ДНК





Аллельные гены –

гены, расположенные в
гомологичных локусах
гомологичных хромосом
и отвечающие за
развитие
альтернативных свойств
одного признака

Генотип м.б. гомо- или
гетерозиготным

Классификация МБ

I. По частоте встречаемости:

1. Часто встречающиеся

1 : 10 тыс. новорожденных и чаще
(ФКУ, муковисцидоз, синдром Мартина-Бэлл)

2. Редко встречающиеся

1 : 100 тыс. и реже

3. Со средней частотой встречаемости

1 : 10 - 100 тыс. новорожденных

II. Основная патогенетическая классификация

1. НБО (НДО) – наследственные болезни обмена (ферментопатии)

НБО аминокислот (фенилкетонурия)

НБО углеводов (галактоземия)

НБО липидов (гиперлипидемия, гиперхолестеринемия)

НБО пуринов и пиримидинов (подагра)

НБ биосинтеза кортикостероидов (адреногенитальный с-м)

НБ порфиринового и билирубинового обмена (порфирии)

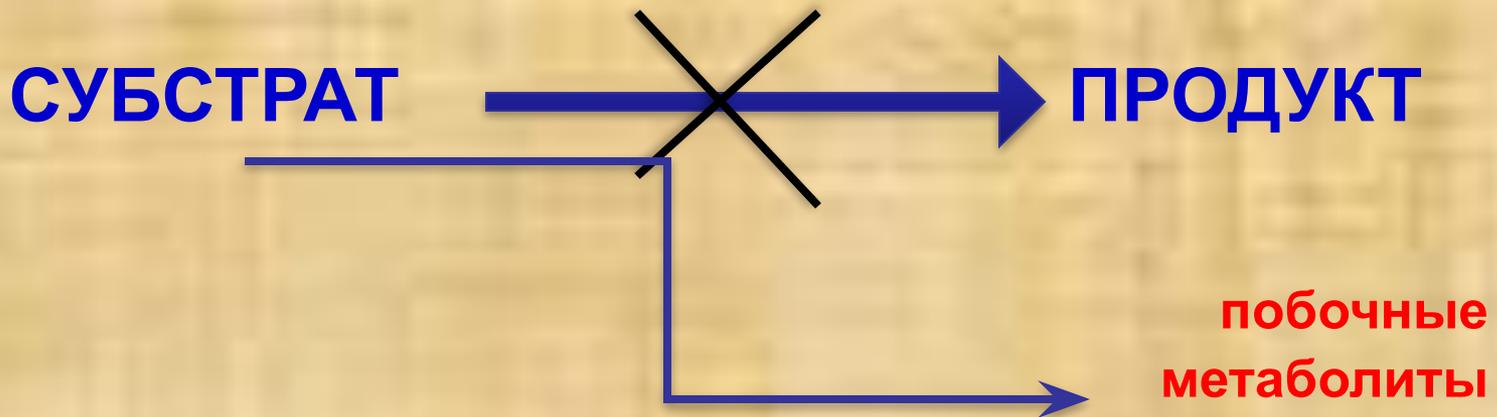
НБО металлов (болезни Вильсона-Коновалова)

НБ эритрона (гемолитические анемии)

НБ лимфоцитов и лейкоцитов (септический грануломатоз)

НБ транспорта систем почек (вит. D-резистентный рахит)

Дефект **гена** определяет дефект **белка-фермента** в результате блокируется б/х реакция, количество субстрата в клетке увеличивается, количество продуктов реакции уменьшается
Избыток субстрата перерабатывается в побочные продукты метаболизма



ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ (ФКУ)



фенилаланингидроксилаза

↑
ГЕН



фенилпировиноградная кислота

фенилмолочная кислота

фенилуксусная кислота

ФКУ



Болезнь манифестирует в возрасте 2-6 месяцев.

Характерно:

- вялость ребенка, отсутствие интереса к окружающему;
- иногда повышенная раздражительность, беспокойство, срыгивание;
- нарушение мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония);
- **судороги**, признаки аллергического дерматита;
- «мышинный» запах;

Постепенно формируется

- задержка психомоторного развития;
- микроцефалия;
- эпилептические приступы;
- **умственная отсталость глубокой степени**
(IQ - около 20 ед. при норме 85 - 115)

2. Моногенные

синдромы ВПР -

синдромы врожденных пороков,

развитие которых

обусловлено мутацией

одного гена

Синдром МАРФАНА –

наследственное заболевание, связанное с нарушениями обмена соединительной ткани. Болезнь описана В. Марфаном в 1896 году.

Частота встречаемости 1: 10 000 – 15 000.

Развитие заболевания обусловлено мутацией в гене **фибрилина**, который локализован в длинном плече хромосомы **15** (локус 15q21).

Выявлено несколько типов мутаций гена (в основном миссенс).

Тип наследования – **аутосомно-доминантный** с высокой пенетрантностью гена.

С-м Марфана

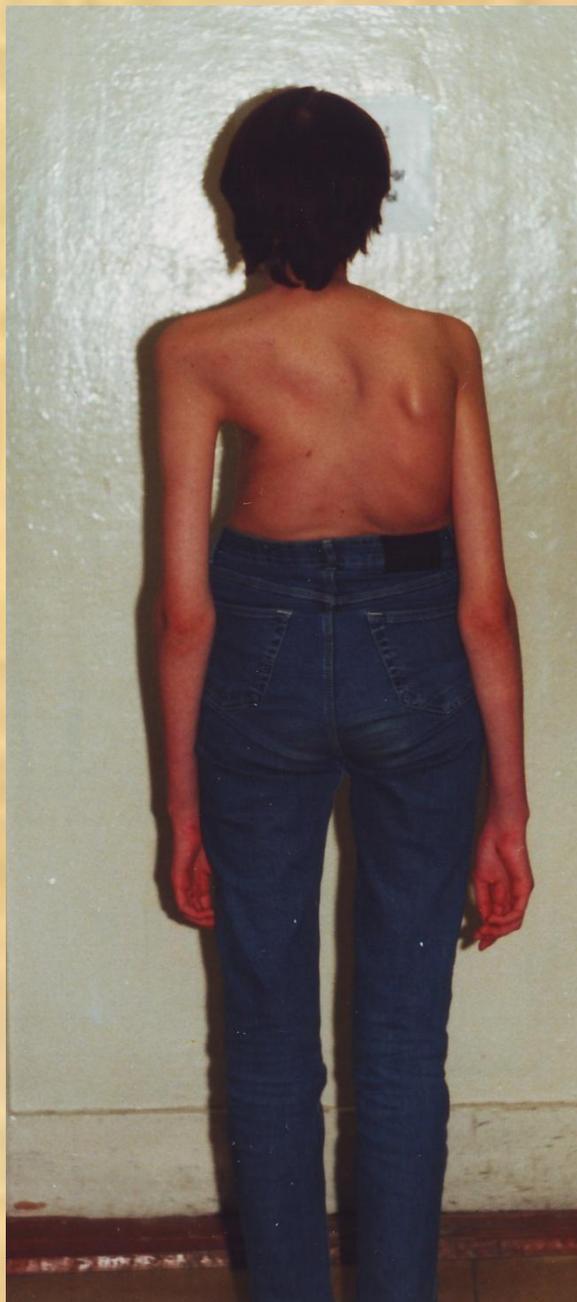
**Нарушение
опорно- двигательного аппарата**

**Нарушение органа зрения -
подвывих хрусталика**

**Изменение сердечно- сосудистой
системы-
нарушение проводимости, формирование
аневризмы аорты.**



- астенический тип телосложения;
- дефицит массы тела;
- долихостеномелия;
- арахнодактилия;
- искривление позвоночника;
- деформация грудной клетки



С-м
Марфана
у девочки
14 лет

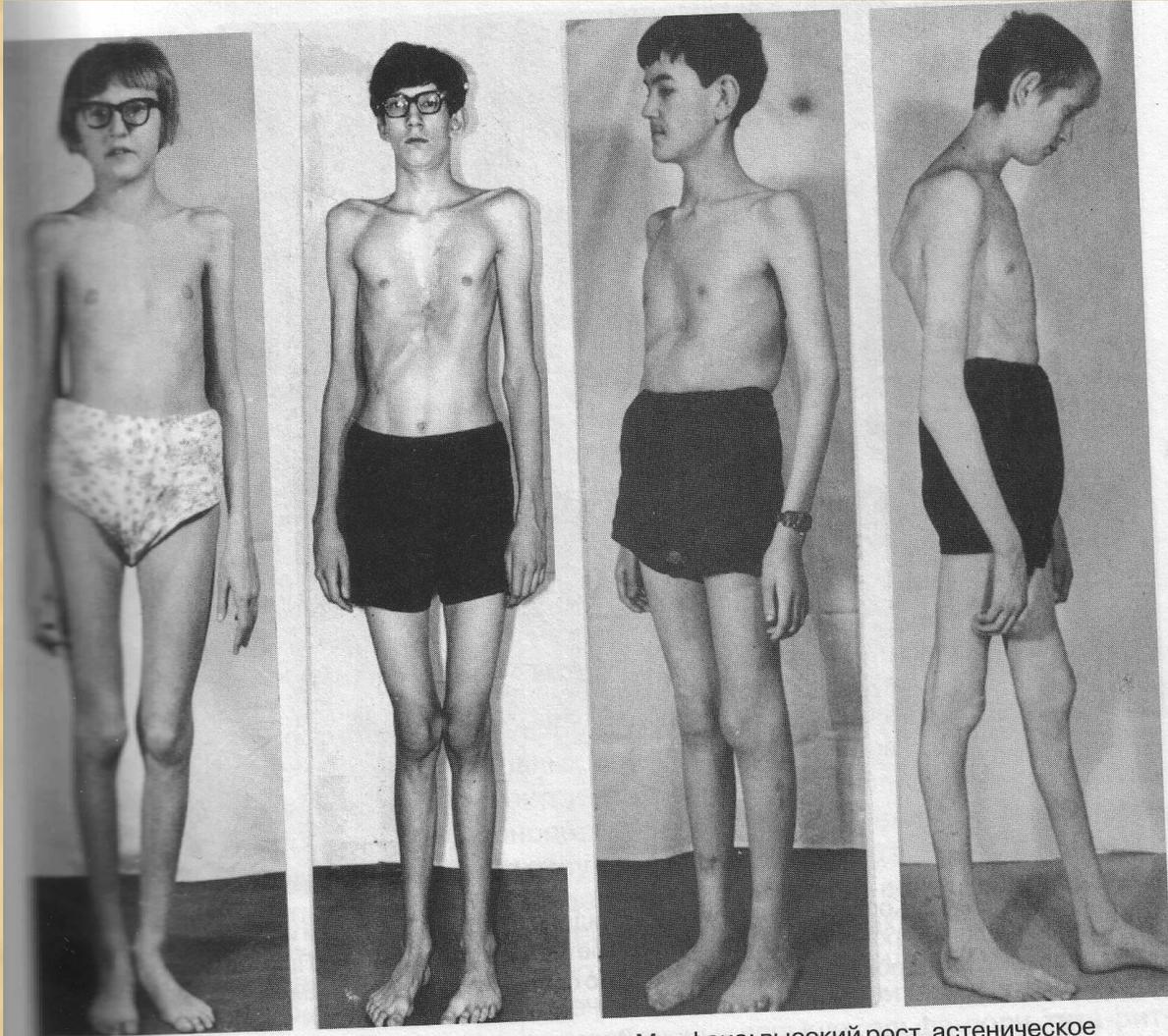


Рис. 5.41. Внешний вид детей с синдромом Марфана: высокий рост, астеническое телосложение, воронкообразная грудная клетка, сутулость, арахнодактилия, плоскостопие, длинные тонкие конечности, вальгусная деформация нижних конечностей.

С-м Марфана арахнодактилия



С-м Марфана арахнодактилия



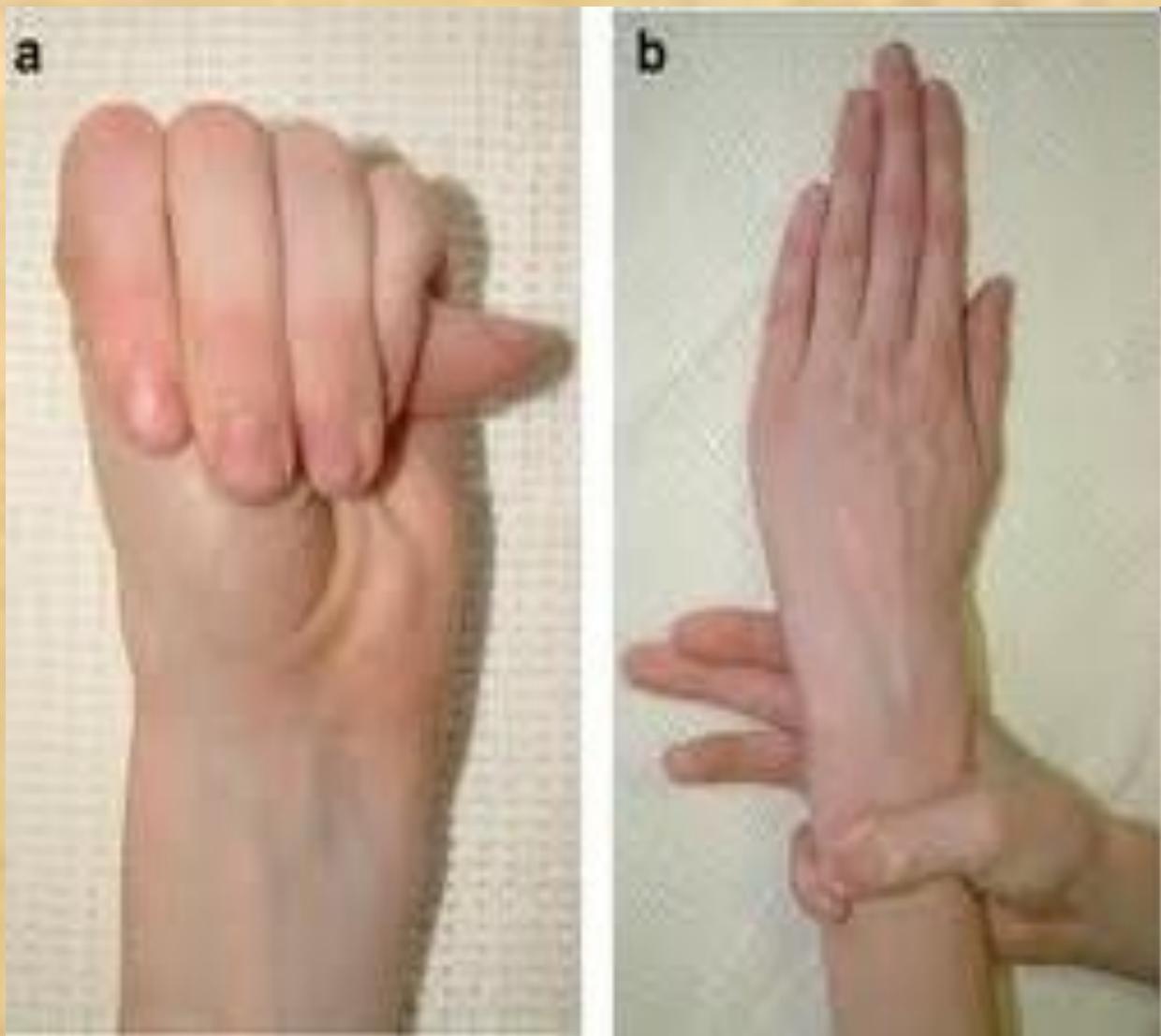


**Долихостеномелия. Арахнодактилия.
Положительный симптом запястья.**

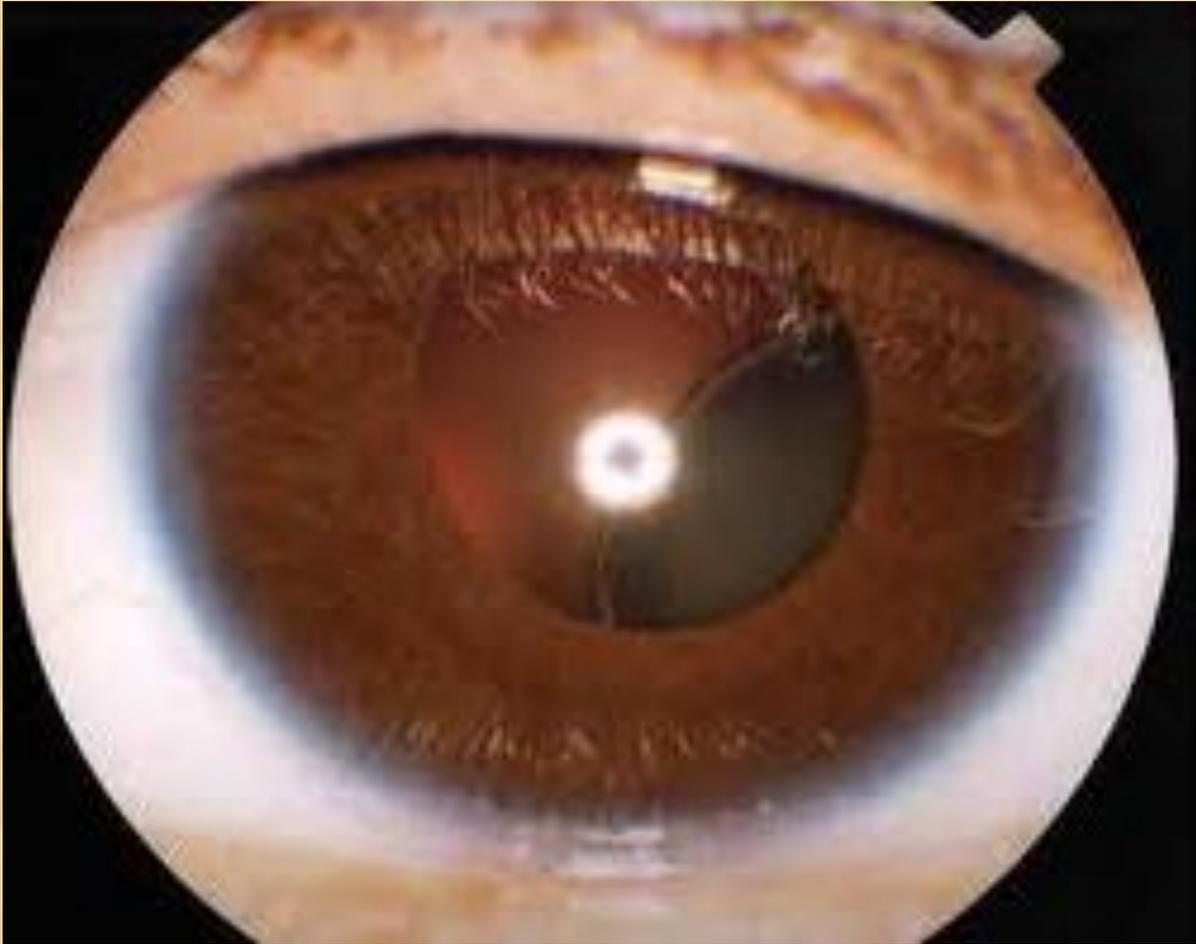


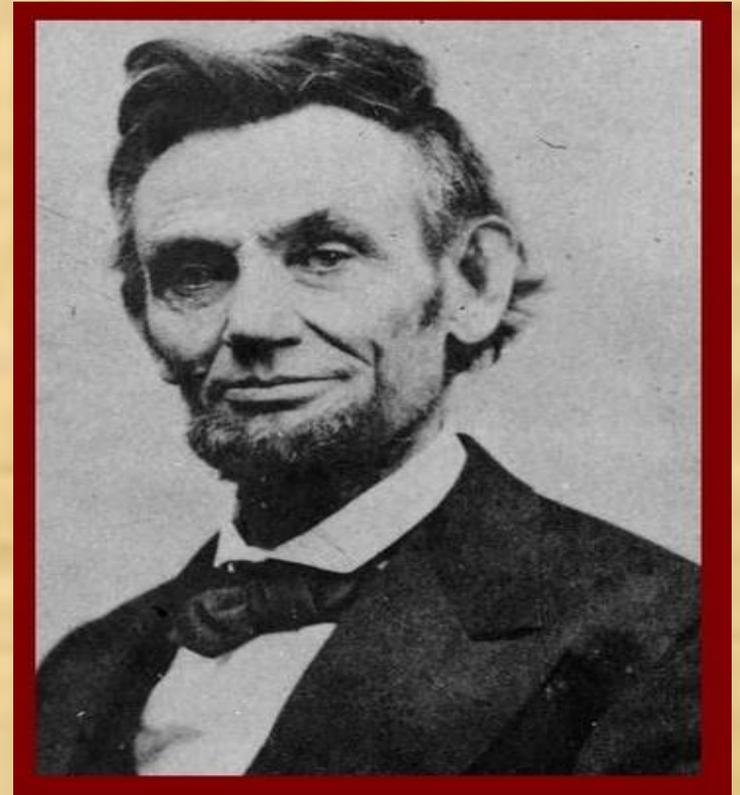
Симптом «большого пальца» при арахнодактилии.

С-мы большого пальца и запястья



Марфана с-м – подвывих хрусталика





IQ - N

III. По типу мутации:

Миссенс – замена одного нуклеотида на другой.

Нонсенс – замена нуклеотидов, в результате которой происходит формирование стоп-кодона.

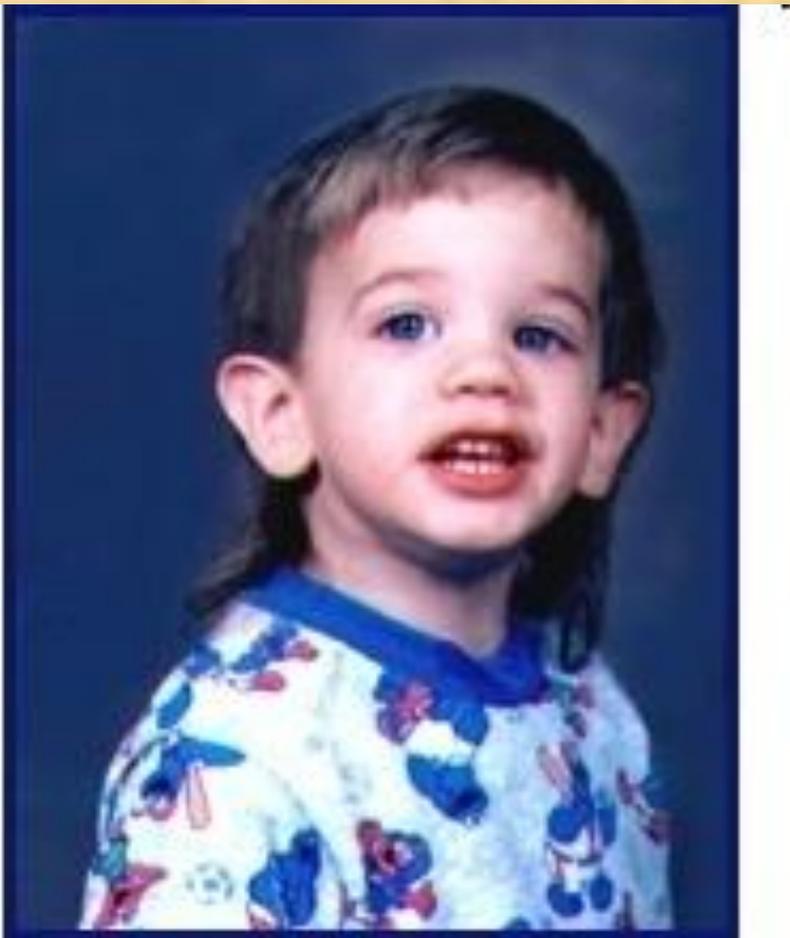
«Сдвиг рамки считывания» - при выпадении или вставке (инсерции) нуклеотида, что вследствие неперекрываемости генетического кода приводит к формированию новых триплетов.

Сплайсинговая мутация.

Экспансия тринуклеотидных повторов

С-М МАРТИН-БЭЛЛ-

СИНДРОМ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ С ЛОМКОЙ X ХРОМОСОМОЙ



Ген FMR1 локализован в X хромосоме

В гене есть **вариабельная область**, в которой триплет **ГЦЦ** в норме повторяется от 6 до 42;

При увеличении числа триплетов (**экспансии**) до 200 – состояние премутации;

При увеличении числа триплетов свыше 200 – **мутация**, при которой развивается клиника заболевания



Характерный фенотип:

- прямоугольное лицо;
- большие оттопыренные ушные раковины;
- выступающий лоб;
- массивный подбородок;
- макроорхизм;
- умственная отсталость умеренная или глубокая;
- аутизм

**Тяжесть течения
заболевания
коррелирует с
количеством повторов**

IV. По типу наследования:

- 1. Аутосомно-доминантный**
- 2. Аутосомно-рецессивный**
- 3. X-сцепленный доминантный**
- 4. X-сцепленный рецессивный**
- 5. Y-сцепленный**
- 6. Митохондриальный**

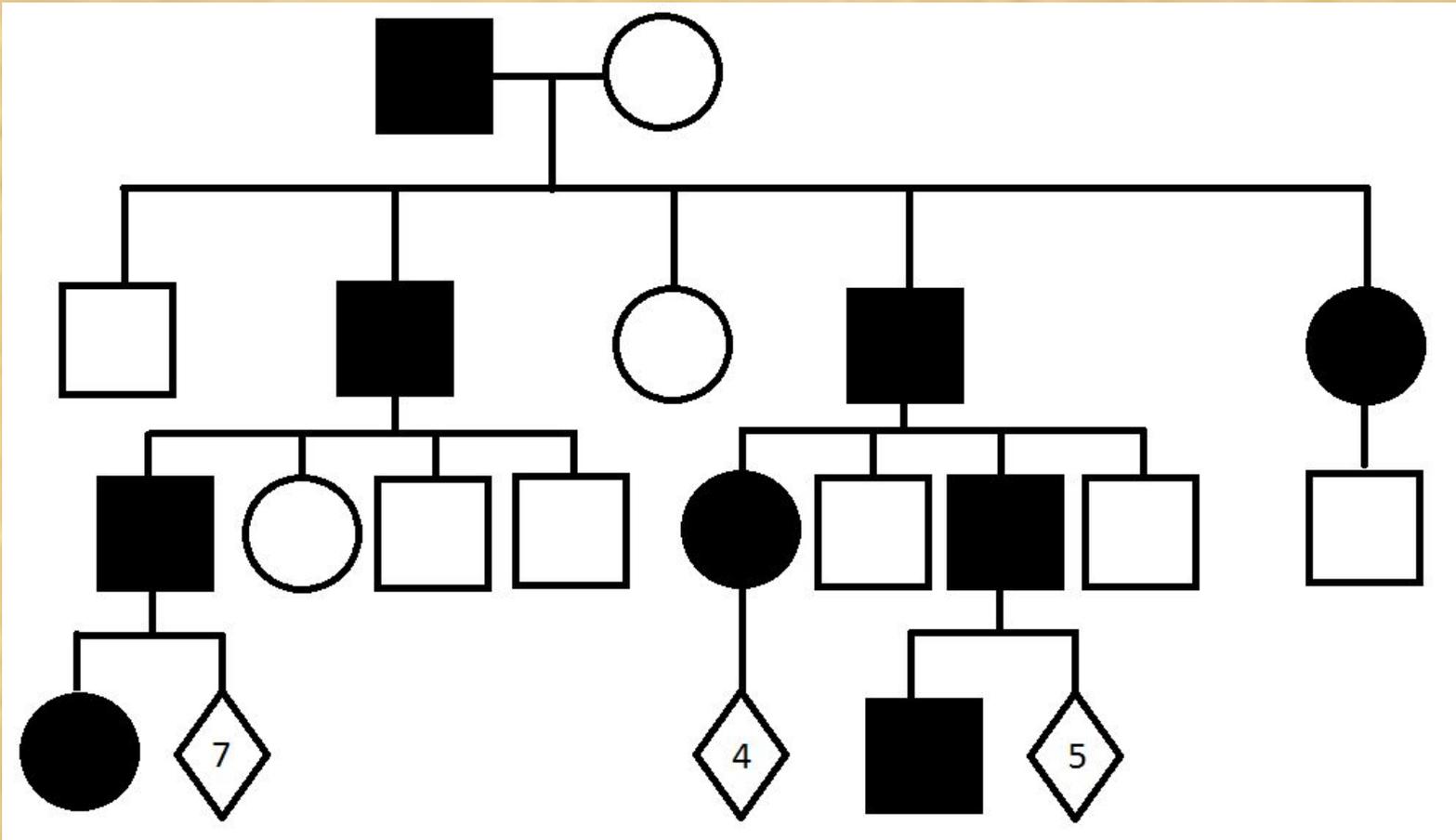
Аутосомно-доминантный тип наследования

Аутосомно-доминантным называется заболевание, развитие которого обусловлено **доминантным** геном, который локализован в **аутосоме**

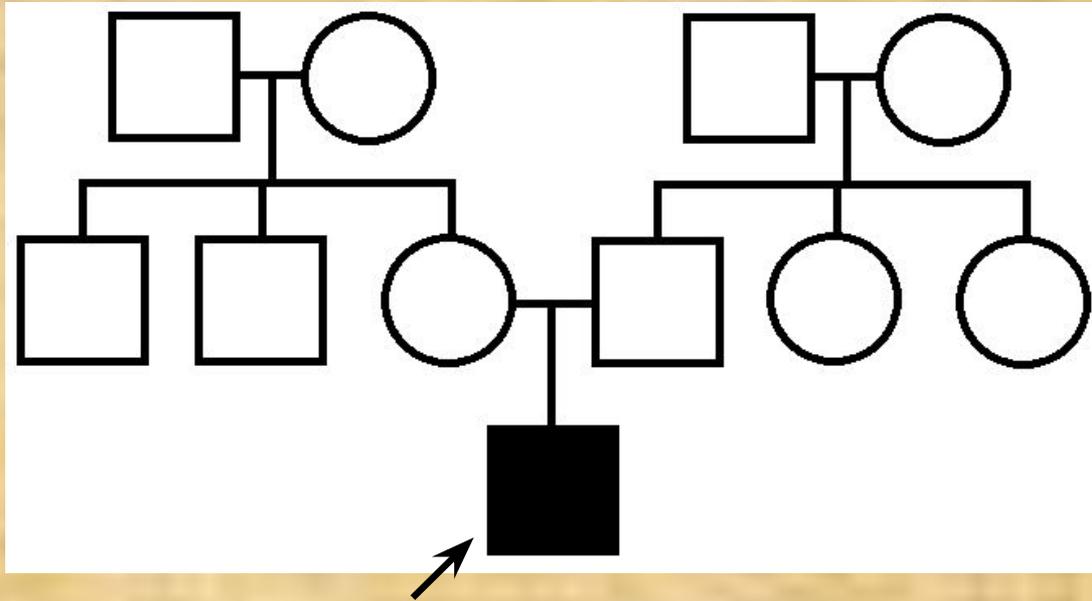
Больной имеет генотип **АА** или **Аа**

Характерны два типа родословных:

- при заболеваниях, при которых больной доживает до репродуктивного возраста, вступает в брак и сохраняет фертильность;
- при тяжелейших заболеваниях, когда продолжительность жизни больного значительно сокращена и(или) больной бесплоден

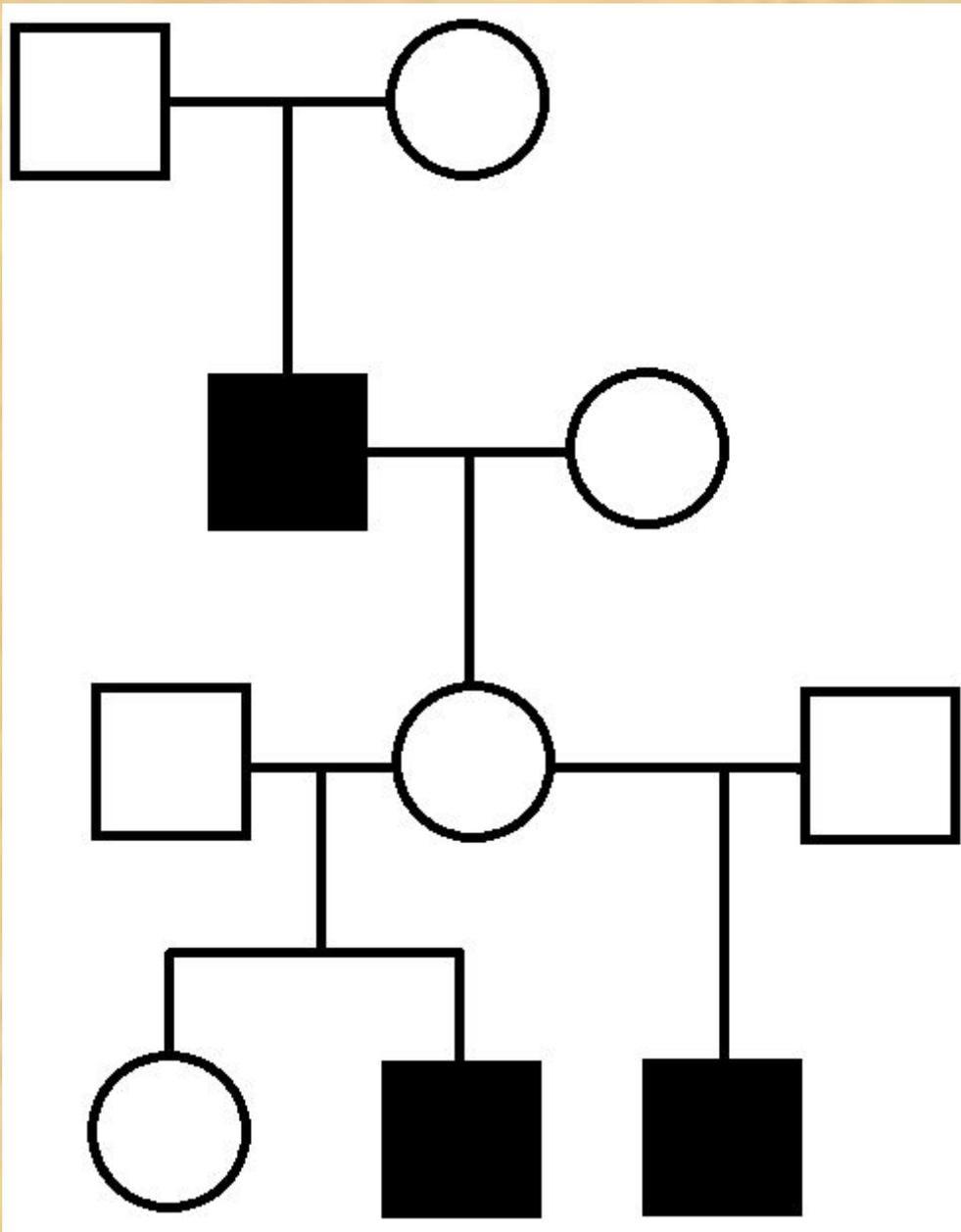


- Вертикальный тип наследования
- Поражение лиц обоих полов



**Единичный случай рождения
больного ребенка в здоровой семье
– следствие генеративной генной
доминантной мутации**

Последующий риск – около 0%

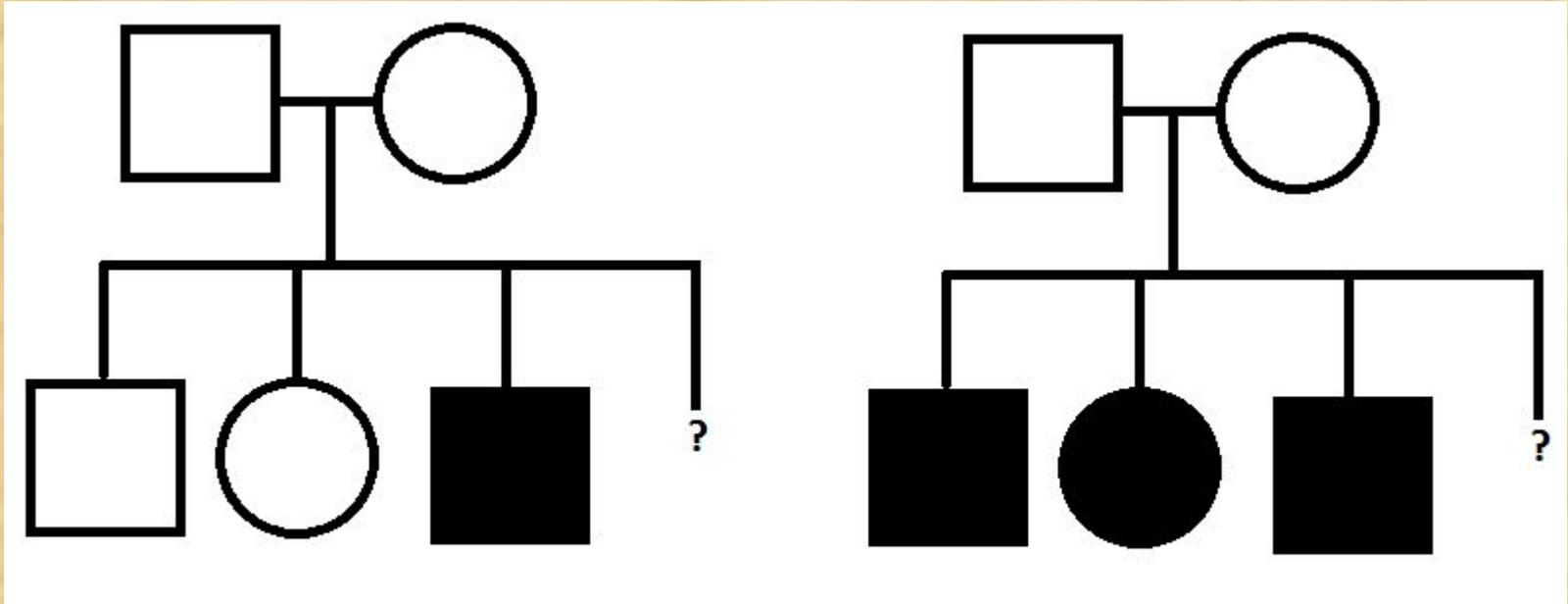


При неполной
пенетрантности
гена –
в родословной
имеются
«проскакивающие»
поколения

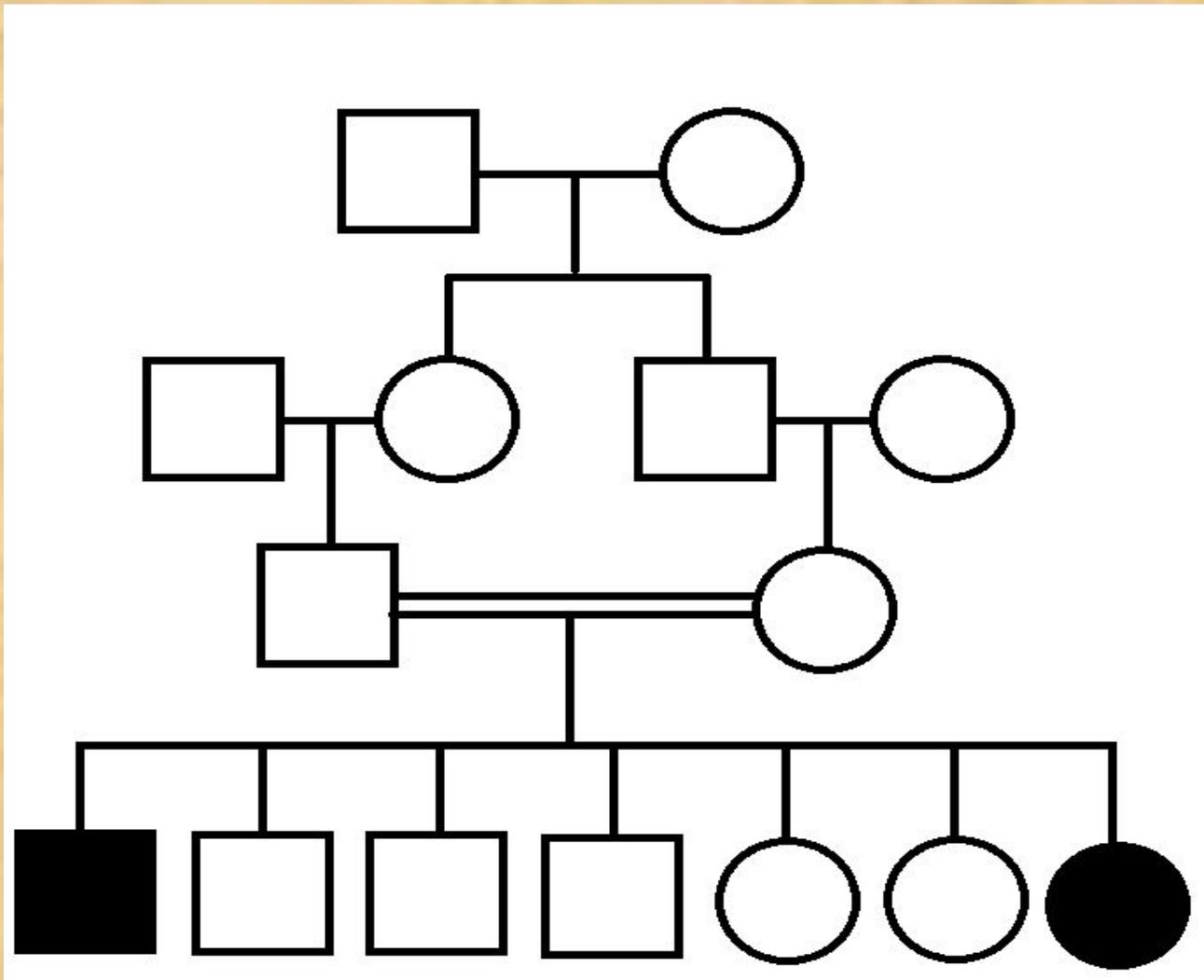
Аутосомно-рецессивный тип наследования

Аутосомно-рецессивным
называется заболевание,
развитие которого
обусловлено рецессивным
геном, локализованным в
аутосоме.

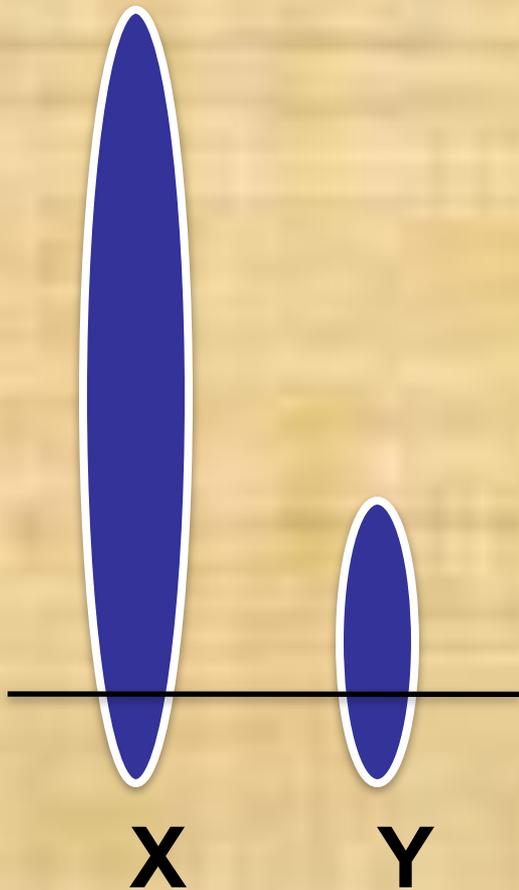
Генотип пациента - ***aa***



- Горизонтальный тип наследования
- Поражение лиц обоих полов
- Последующий риск – 25%



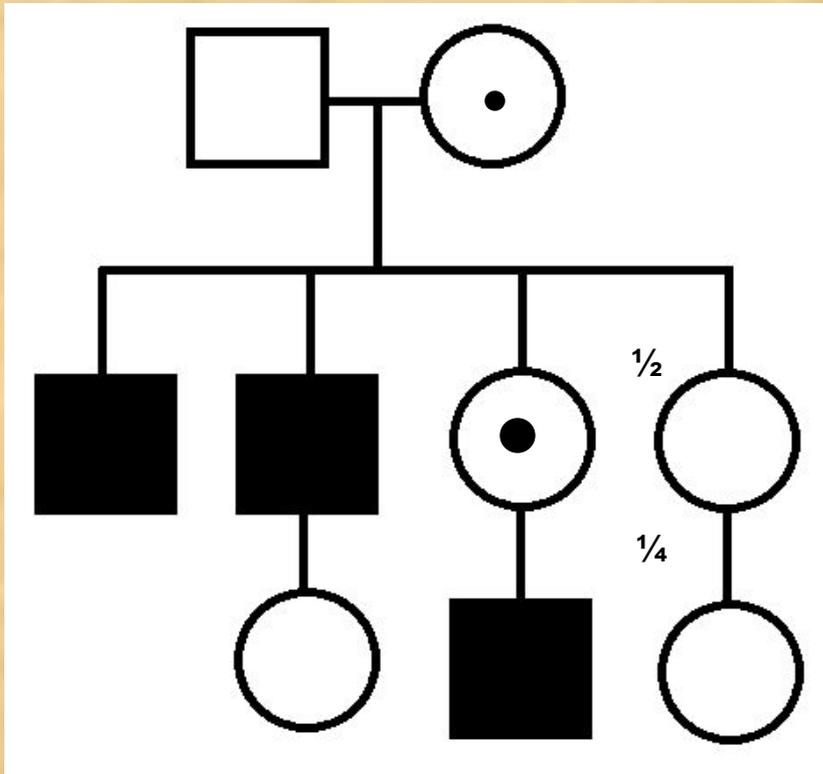
«Выщеплению» гомозигот способствует **инбридинг** - кровнородственный брак



Сцепленными с полом
называются заболевания,
гены которых
расположены
в негомологичных
участках половых хромосом

X-сцепленный рецессивный тип наследования

(заболевание вызывается
рецессивным ген, локализованным в
негомологичном участке X
хромосомы)



Поражение лиц
мужского пола

Матери –
носительницы
патологического
гена (X*)

Особенности клиники МБ

I. Широкий клинический полиморфизм,

генетическими причинами которого являются:

- полиаллелизм;
- полилокусность;
- различная комбинация генов-модификаторов;
- различная доза патологического гена;
- явление геномного импринтинга

ПОЛИАЛЛЕЛИЗМ

(множественный аллелизм)

явление, при котором в генофонде популяции существует более двух аллелей

Например, при ФКУ:

A – аллель, определяющий > **70%** активности ф-та;

a₁ – аллель, определяющий **30%** активности ф-та;

a₂ – аллель, определяющий **10%** активности ф-та;

a₃ – аллель, определяющий **0%** активности ф-та

У пациента с генотипом **a₃a₃** заболевание протекает

более тяжело, чем у больного с генотипом **a₁a₁**

В настоящее время различают:

- **Классическую** ФКУ (I типа) - **ген 12q22-q24.2**
- **Атипичные** формы (ФКУ I – VII типов)

Атипичные формы ФКУ обусловлены недостаточностью **тетрагидробиоптерина** – **кофактора гидролаз фенилаланина, тирозина и триптофана**

гены 11q22.3-q23.3

14q22.1-q22.2

4p15.31

- различная комбинация генов-модификаторов
- различная доза патологического гена (AA или Aa)
- явление геномного импринтинга – различная активность гена в зависимости от родительского происхождения хромосомы, в которой локализован этот ген.

ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ – с-м Прадера-Вилли



Причина заболевания –
инактивация генов q11-13
хромосомы 15
ОТЦОВСКОГО
происхождения

- ожирение
- олигофрения
- гипогонадизм

ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ – с-м Ангельмана



- Причина заболевания
инактивация генов
хромосомы 15
материнского
происхождения
- олигофрения
 - приступы судорог,
резкие движения
(особенно
рукоплескания)
 - частый беспричинный
смех или улыбка

2. Варьирующий возраст начала заболевания

- Внутриутробно реализуется 25% генных мутаций;
- До начала пубертата – 45%;
- В течение пубертатного периода – 20%;
- После 20 лет – 10%.

3. Неодновременность проявления признаков

Например, при синдроме Марфана:

- при рождении диагностируется арахнодактилия
- к 3 годам – патология зрения
- к 7 – 8 годам - патология ССС.

4. Наличие у больного редко встречающихся специфических симптомов.

Например,

вертикальные насечки на мочке уха
при синдроме Беквита-Видеманна

С-м Беквита-Видемана



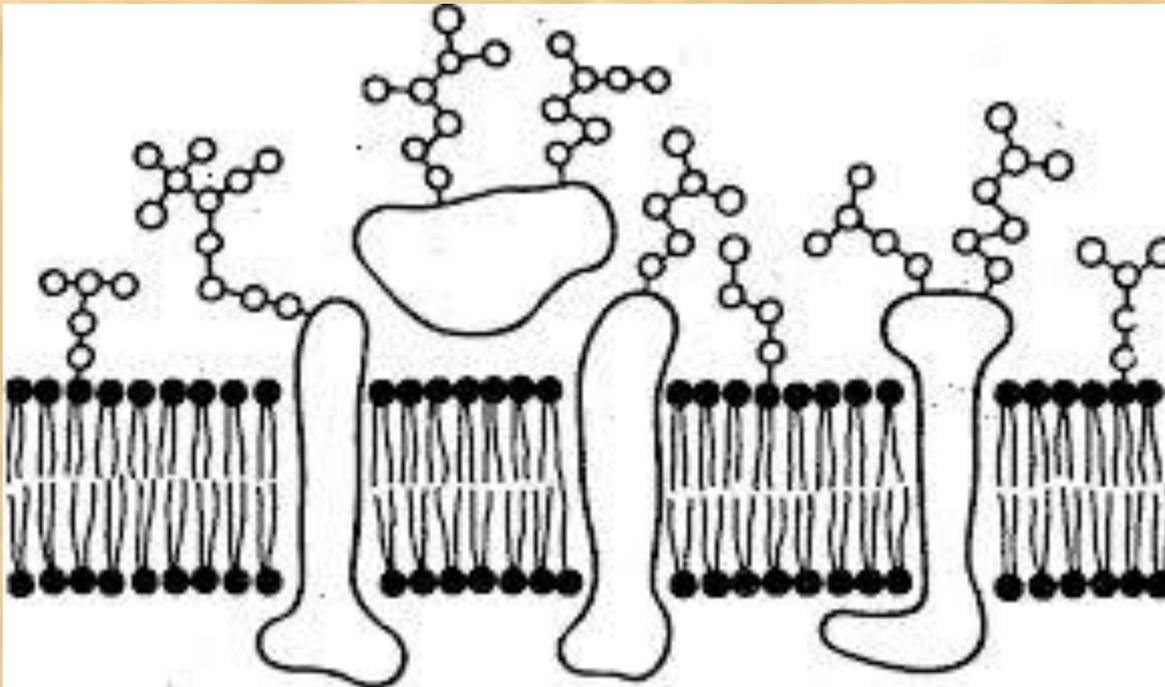
- Макросомия
- Макроглоссия
- Пупочная грыжа
- **Насечки на мочке уха**



МУКОВИСЦИДОЗ

Муковисцидоз или кистофиброз — это патология **экзокринных желез** (бронхиальных, потовых, слезных, слюнных), а также поджелудочной железы и печени, проявляющаяся **выделением секрета повышенной вязкости** и сопровождающаяся вторичными изменениями в легких, поджелудочной железе и кишечнике

Ген болезни локализован в 7q31.1-32 и кодирует **белок-регулятор трансмембранной проводимости для ионов хлора** (**CFTR** — кистофиброзный трансмембранный регулятор) **А-Р тип наследования**



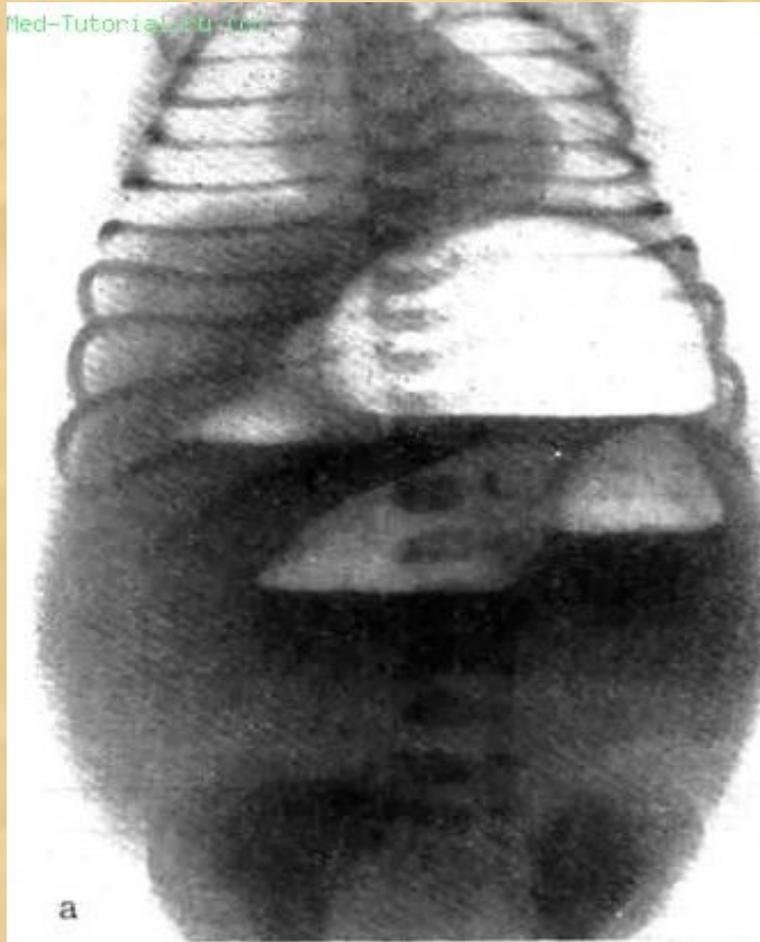
Основной патогенетический механизм

болезни – увеличение **вязкости** секрета, выделяемого слизеобразующими железами бронхов, кишечника, поджелудочной железы, семенников и придаточных пазух носа, что приводит к их закупорке.

Клинические формы:

- Меконеальный илеус (3%)
- Легочная (15-20%)
- Кишечная (10%)
- Смешанная (75-80%)

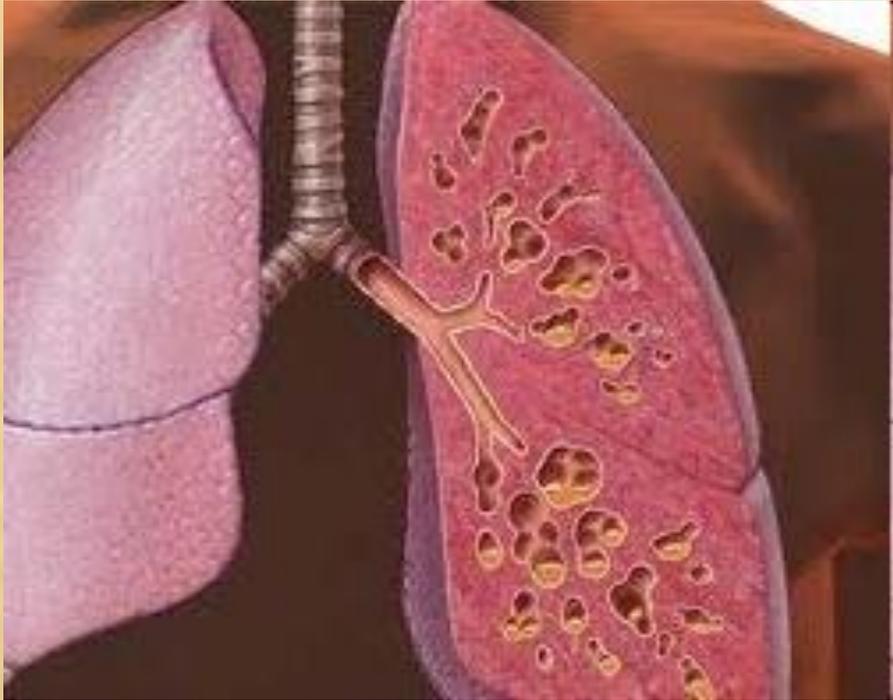
Меконеальный илеус



Кишечная непроходимость у новорожденного

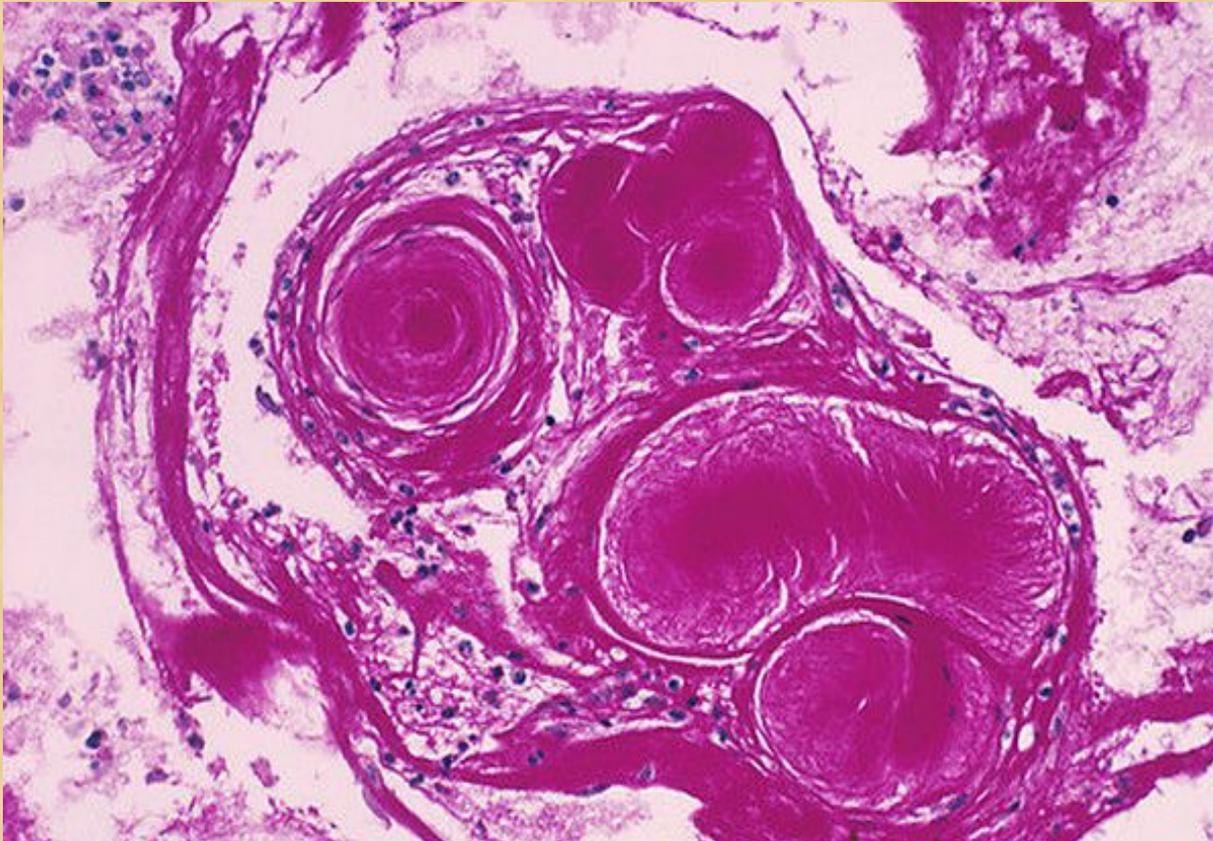
Рентгенологическое обследование новорожденного с мекониальной непроходимостью.

Легочная форма



- Закупорка просвета мелких респираторных путей
- Присоединение вторичной инфекции
- Хронический воспалительный процесс в бронхо-легочной системе: бронхиты, пневмонии, абсцессы, бронхоэктазы

Бронхи человека, больного муковисцидозом.
Гиперпродукция слизи приводит к тому, что
заполненные ею бронхи затрудняют дыхание и служат
пристанищем для многих болезнетворных бактерий.
(Фото CNRI.)



Кишечная форма МВ

Изменение водно-электролитного состава панкреатического сока, его сгущение и затруднение выделения в просвет кишечника

Нарушение функции кишечника, нарушение формирования каловых масс, непроходимость кишечника

Кистозно-фиброзное изменение ткани поджелудочной железы

Клиническая картина кишечной формы

муковисцидоза обусловлена **недостаточностью ферментативной активности** желудочно-кишечного тракта, которая особенно ярко проявляется после перевода ребенка на искусственное вскармливание или прикорм. Расщепление и всасывание питательных веществ снижено, в кишечнике преобладают гнилостные процессы, сопровождающиеся накоплением газов. Очень частый стул, суточный объём каловых масс в 28 раз может превышать возрастную норму. Вздутие живота становится причиной схваткообразных болей животе.

Смешанная форма МВ



Неонатальный скрининг –

обследование **всех** новорожденных с целью раннего (**доклинического**) выявления МБ

Показания для проведения скрининга:

- Высокая частота встречаемости МБ
- Принципиальная необходимость раннего начала лечения
- Разработанные методы лечения

Неонатальный скрининг

Забор крови на 5 – 7 сутки жизни



- ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ
- ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ
- ГАЛАКТОЗЕМИЯ
- АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ
- МУКОВИЗЦИДОЗ

Спасибо за внимание!

