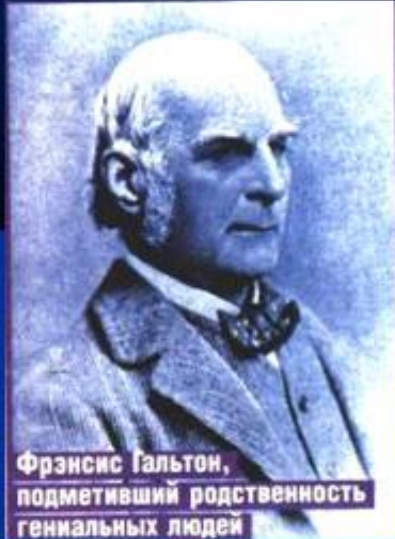


Медицинская генетика

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА



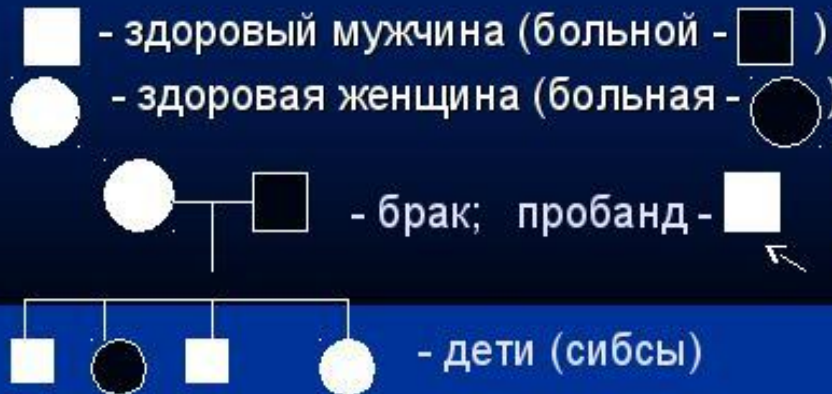
МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА



Фрэнсис Гальтон,
подметивший родственность
гениальных людей

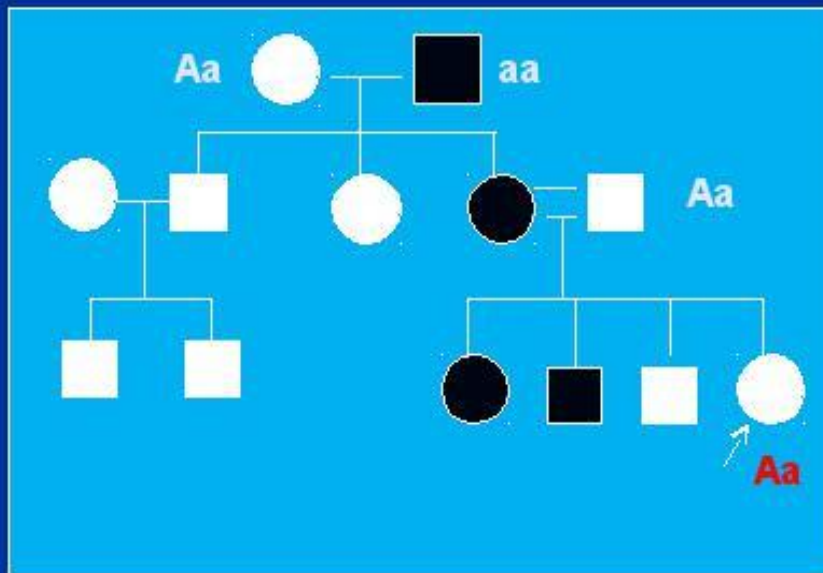
- ❖ 1. Клинико-генеалогический метод (составление родословных, предложил в 1865 г. Ф.Гальтон).
- ❖ 2. Близнецовый метод (предложил в 1875 г. Ф.Гальтон).
- ❖ 3. Дерматоглифический метод (предложил в 1892 г. Ф.Гальтон).
- ❖ 4. Популяционно статистический метод (предложили в 1908 г. Г.Харди и В.Вайнберг).
- ❖ 5. Цитогенетический метод (предложили в 1956 г. Д.Тийо и А.Левин).
- ❖ 6. Биохимический метод.
- ❖ 7. Молекулярно-генетический метод

Клинико-генеалогический метод



■ **Метод состоит из 3-х этапов:**

- 1. Сбор сведений о семье.
- 2. Составление родословной
- 3. Генеалогический и генетический анализ.

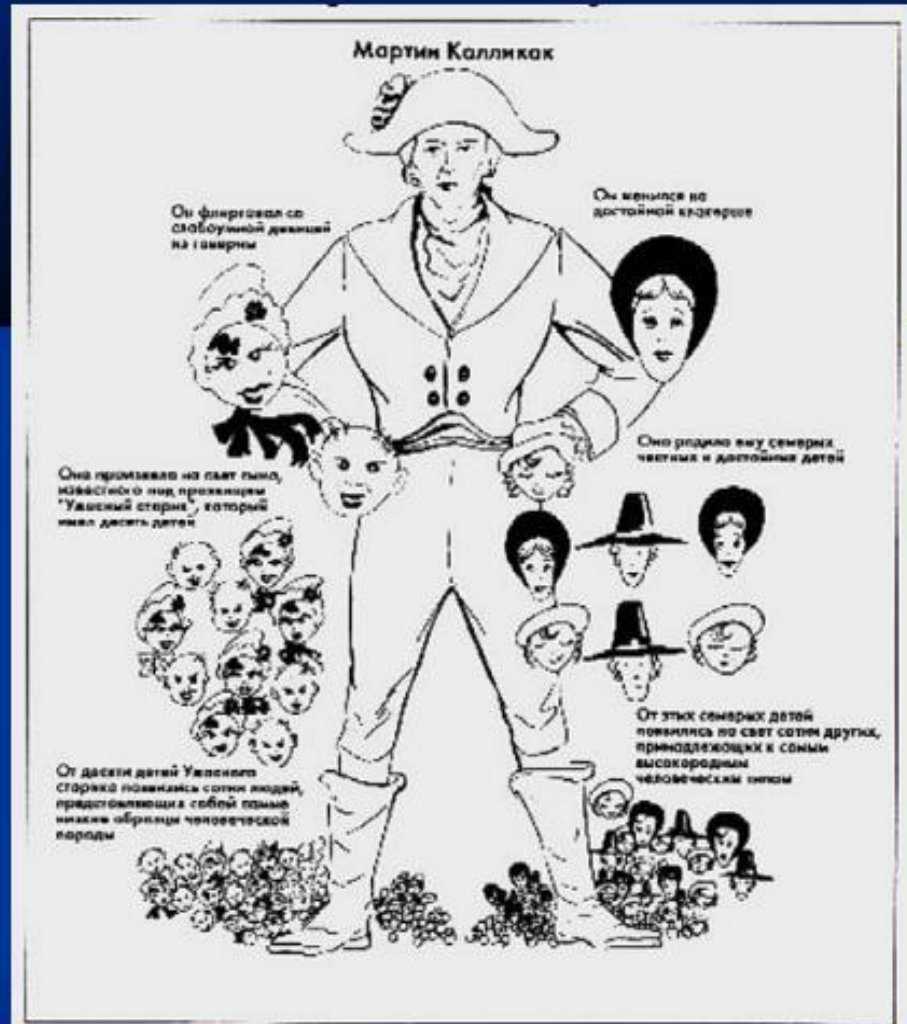
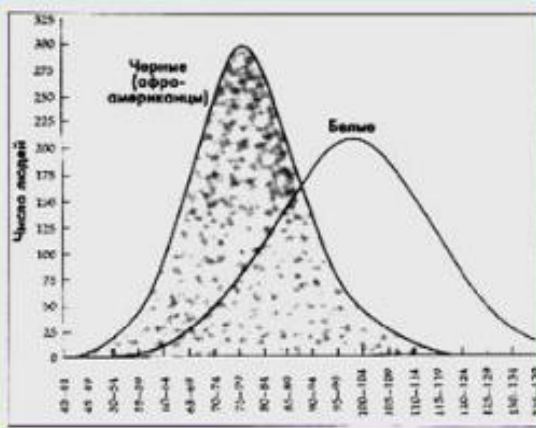


- Сбор данных начинается с **пробанда** - человека, родословную которого нужно составить. Братья и сестра его называются **сибсы**.
- Для составления родословной применяют условные обозначения и делают графические изображения.

Коэффициент интеллекта, или IQ, позволяет количественно измерить генетически обусловленные умственные способности людей (у дизиготных близнецов слабоумие : $H = 0,25$, а у монозиготных – $0,95$)

Классификация людей по значению IQ (Из: Вилли, 1966, стр. 536).

баллы IQ	Группа
140 и выше	Одаренные
120-140	Очень способные
110-120	Способные
90-110	Нормальные
80-90	Неспособные
70-80	Пограничный класс
Слабоумные	
50-70	Дебилы
25-50	Имбецилы
0-25	Идиоты

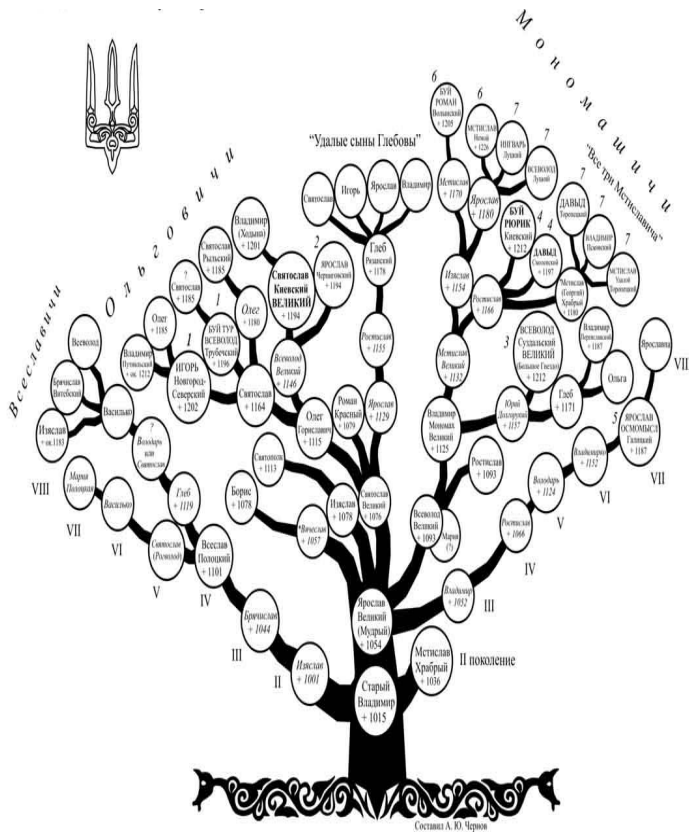


Генеалогический метод

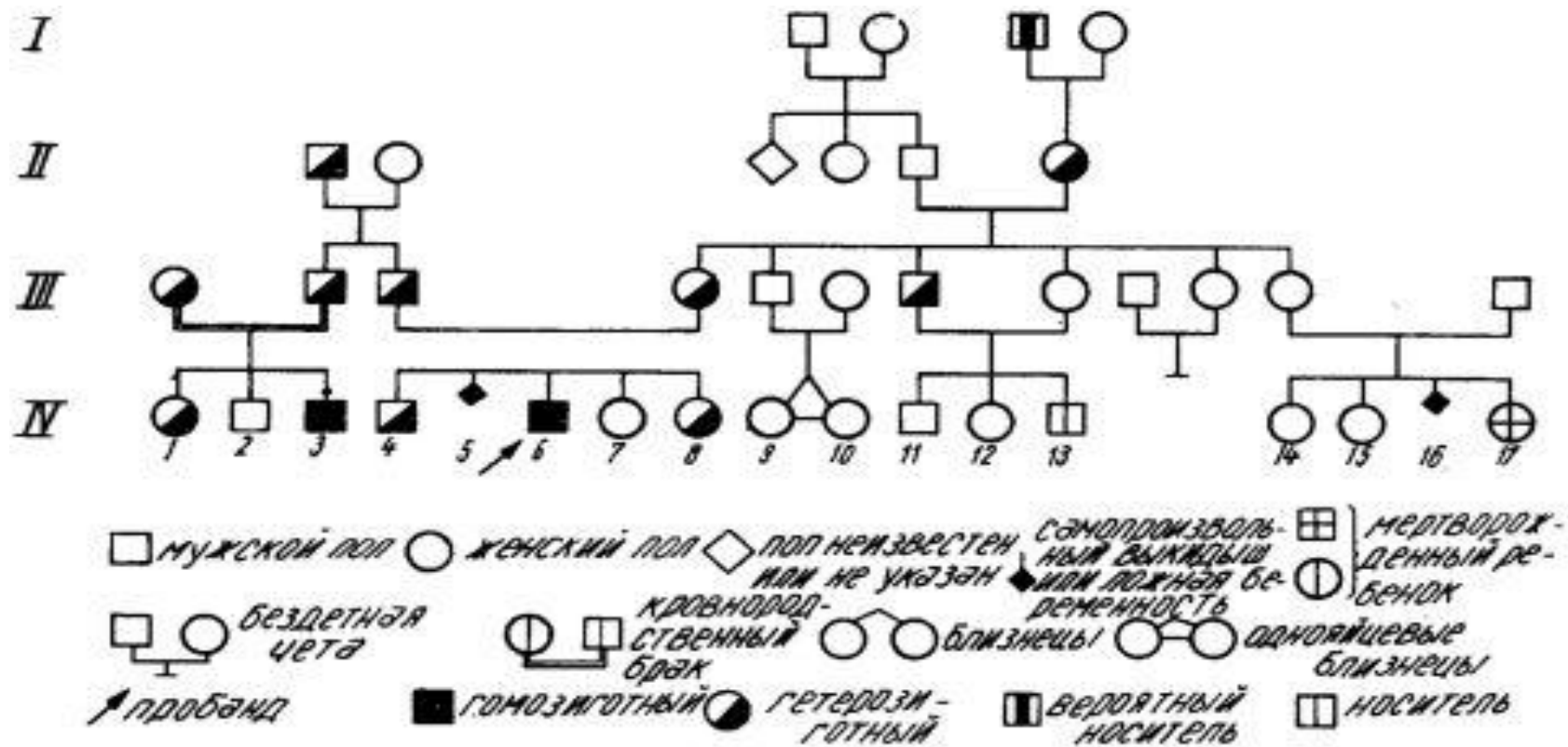
Генеалогия – наука о родословных.

Технически клинико-генеалогический метод складывается из 2 этапов:

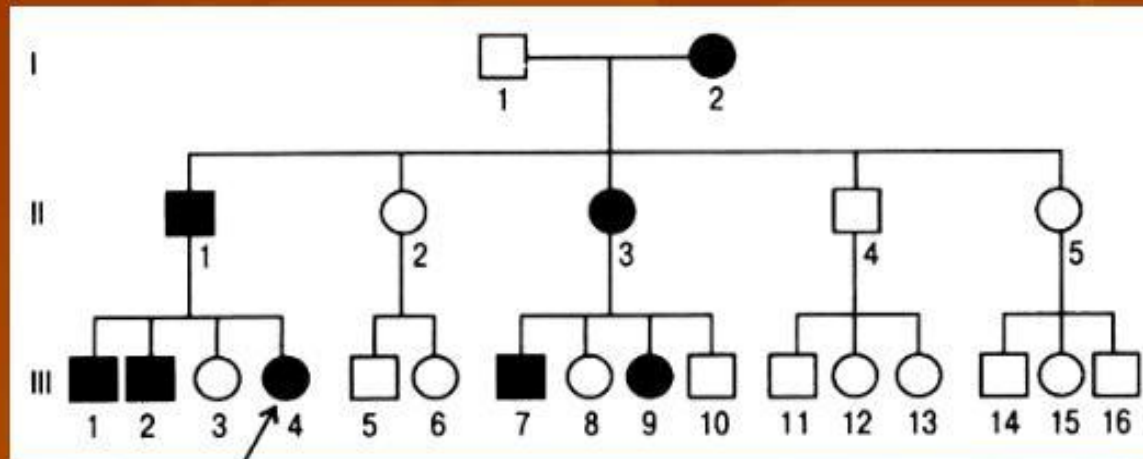
- Составление родословной схемы (древа)
- Собственно генеалогический анализ
- Родословная составляется по отношению к отдельной болезни.
- Включают 3-5 поколений.



Символика



Аутосомно-доминирующий тип наследования



- 1. Болезнь встречается в каждом поколении родословной.
- 2. Соотношение больных мальчиков и девочек равное.
- 3. Болезнь у гомозигот протекает тяжелее, чем у гетерозигот.
- 4. Вероятность рождения больного ребенка, если болен один из родителей, равна 50%.
- 5. Возможны случаи, когда болезнь носит стертый характер (неполная пенетрантность гена).

Аутосомно-доминантный тип наследования:

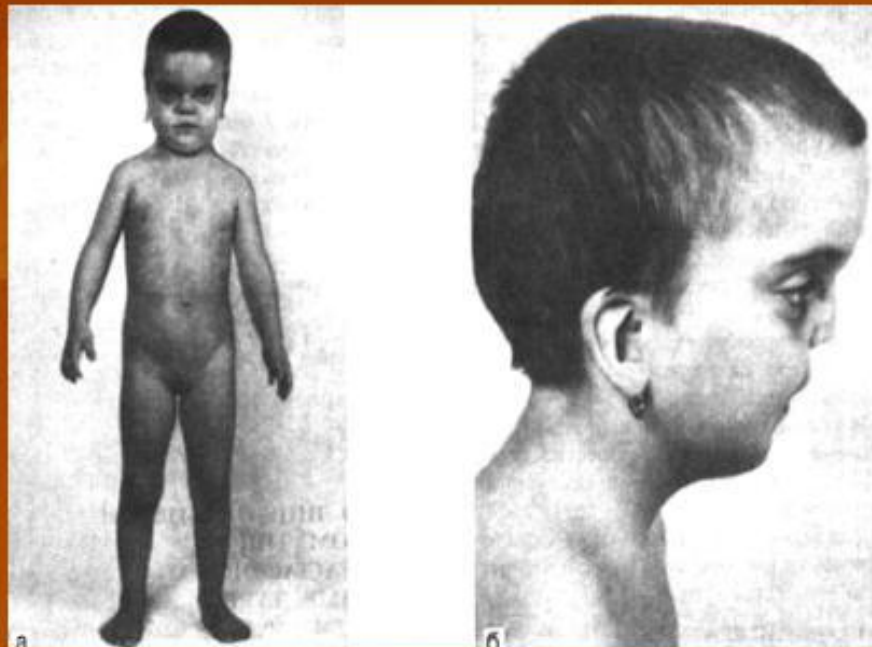
- Экспрессивность – это степень выраженности действия гена у отдельной особи. Понятие экспрессивности аналогично понятию тяжести заболевания.
- Пенетрантность – это частота или вероятность проявления аналогичного гена.

МИКРОСОМИЯ

- Синдром первой жаберной дуги.
- **Клинические признаки:** односторонняя аномалия ушной раковины и гипоплазия нижней челюсти; аномалии глаз; лицо асимметрично, нарушение прикуса.
- **Тип наследования: АД**
- **Популяционная частота неизвестна**



РОБИНОВА СИНДРОМ



- Впервые описан в 1969 г.
- **Клинические признаки:** необычное строение лица, умеренная карликовость, гипоплазия половых органов, макроцефалия, эпикант,
- короткий нос, брахидактилия, вывих бедра, аномалии ребер.
- **Тип наследования – АД**
- **Популяционная частота неизвестна**

ВИЛЛЬЯМСА СИНДРОМ

- Впервые описан в 1961 г.
- **Клинические признаки:**
- Необычное лицо, низкий рост, короткий нос, полные щеки, маленькая нижняя челюсть, умственная отсталость.
- **Тип наследования – АД**
- **Популяционная частота** неизвестна.



ПОЛИДАКТИЛИЯ



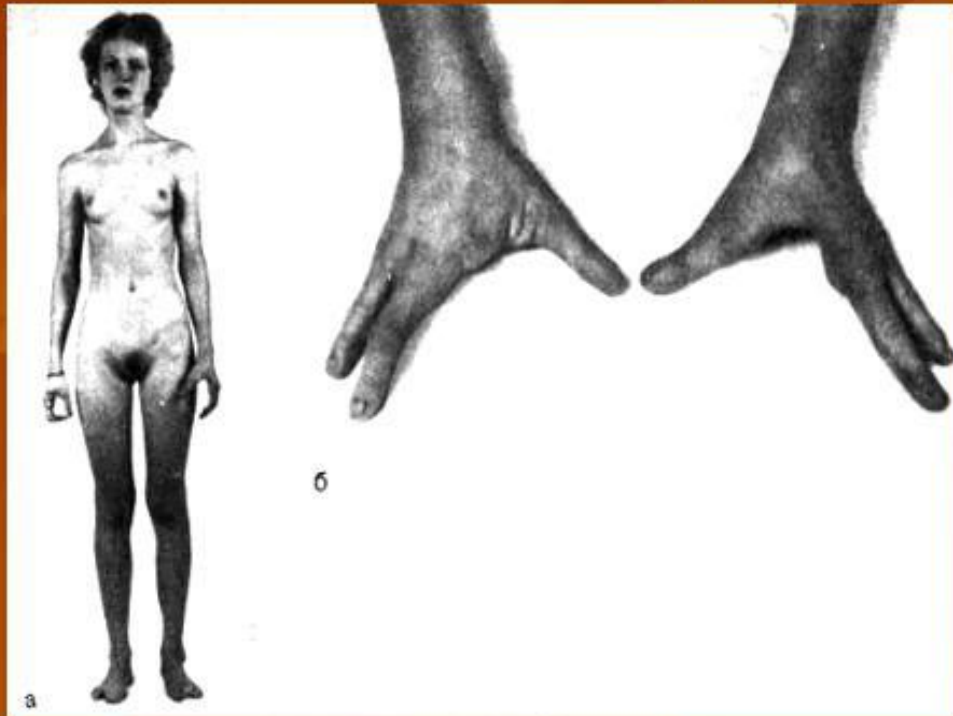
- ◆ **Клинические признаки:** существует два варианта:
- ◆ **тип А**, при котором дополнительный палец функционален, и **тип В**, когда дополнительный палец недоразвит и представляет собой кожный вырост.
- ◆ **Тип наследования: АД**
- ◆ **Популяционная частота** – от 1:3000 до 1:650

СИНДАКТИЛИЯ

- **Клинические признаки:** синдактилия – это сращение различных пальцев кистей и стоп. На кистях чаще всего встречается между 3 – 4 пальцами, а на стопах - между 2 – 3.
- **Тип наследования: АД**
- **Популяционная частота – 1:2500 -3000**



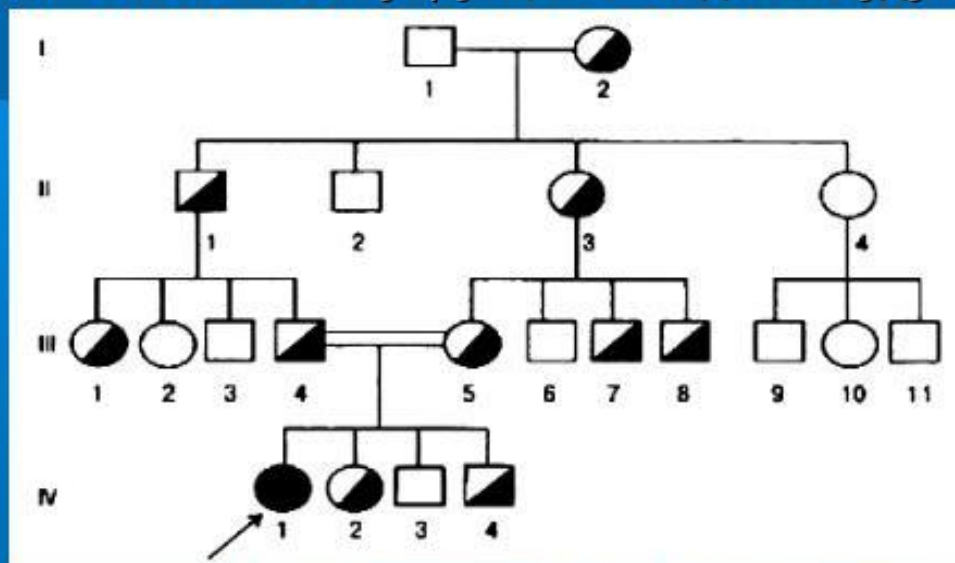
ЭКТРОДАКТИЛИЯ



- Впервые описан в 1970 г.
- **Клинические признаки:** недоразвитие или отсутствие одного или нескольких пальцев кистей или стоп. Возможна расщелина губы и неба, умеренная гипоплазия ногтей, неправильная форма зубов, множественный кариес.
- **Тип наследования - АД**
- **Популяционная частота** – 1 : 90 000 -160 000

Аутосомно-рецессивный тип наследования

- 1. Больной ребенок рождается у клинически здоровых родителей.
- 2. Болеют сибсы, т.е. братья и сестра.
- 3. Оба пола поражаются одинаково.
- 4. Чаще встречается при кровно-родственных браках.
- 5. Если больны оба супруга, то все дети будут больными.



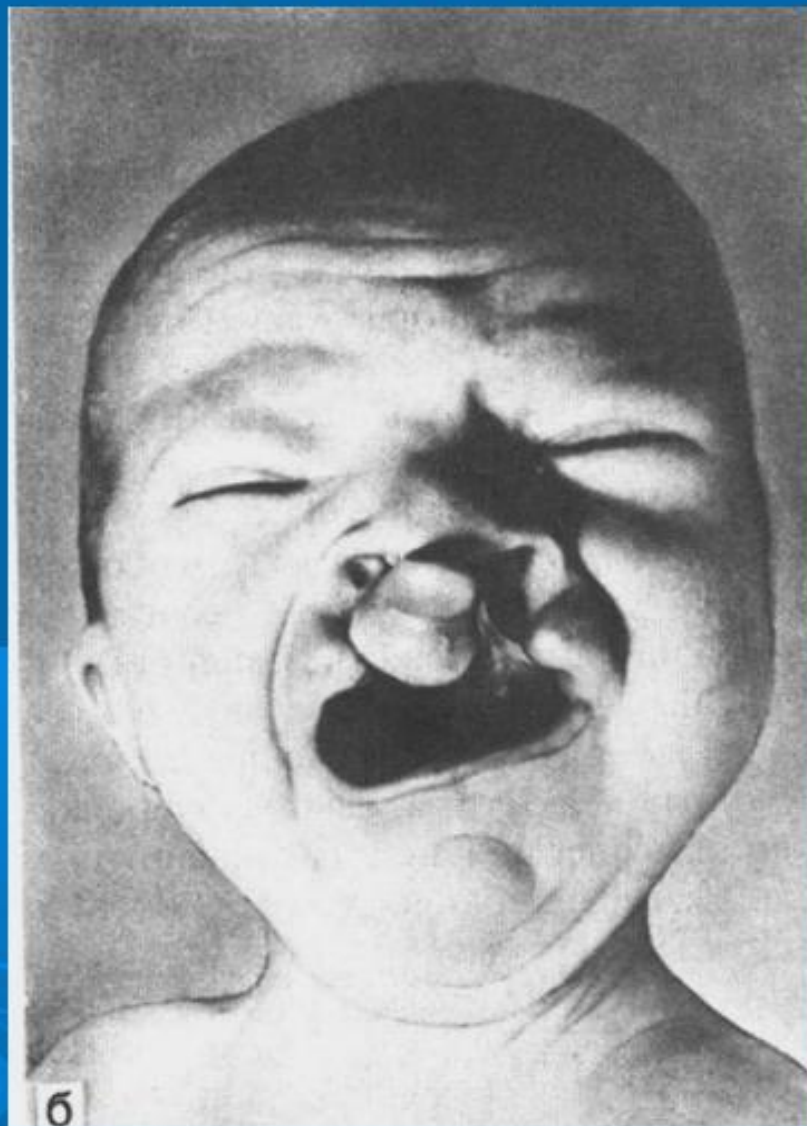
АХОНДРОГЕНЕЗ



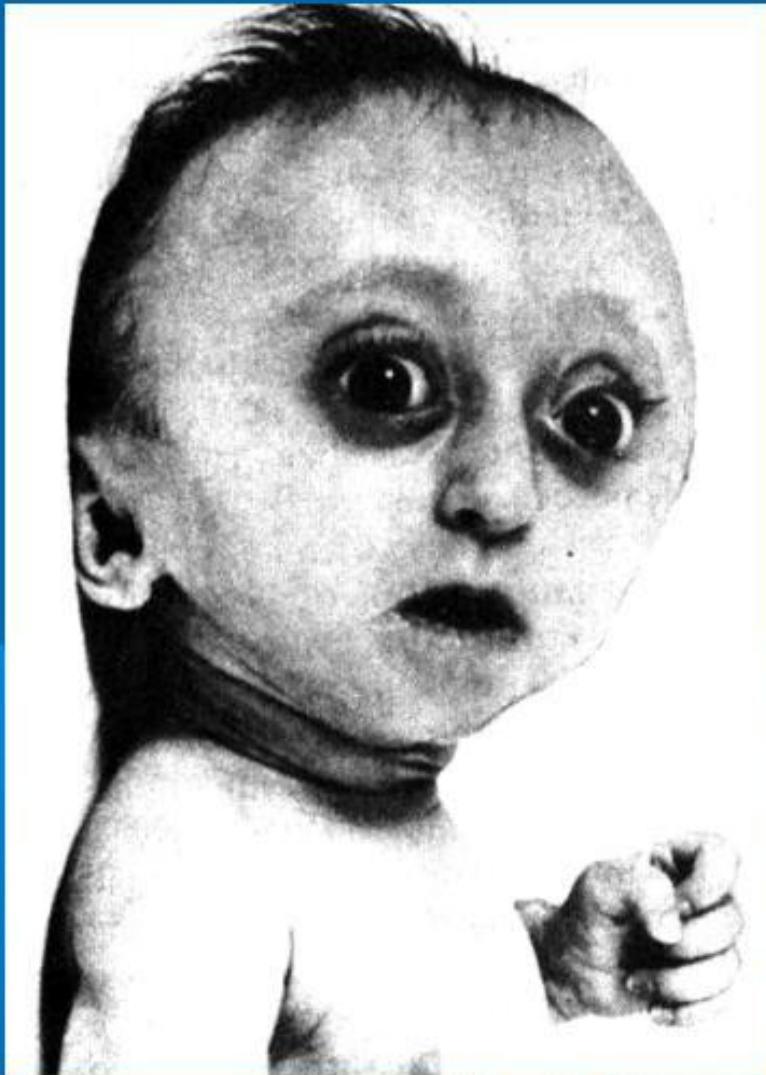
- **Клинические признаки:** водянка плода, резкое укорочение конечностей, шеи и туловища, большие размеры черепа. Рентгенологически выявляется укорочение ребер и отсутствие кальцификации тазовых костей и поясничных позвонков.
- **Тип наследования: АР**
- **Популяционная частота неизвестна**

РАСЩЕЛИНА ГУБЫ

- **Клинические признаки:** расщелина губы/неба, микроцефалия, широкая переносица, часто эпикант и телоризм, деформации первых пальцев кистей, искривление носовой перегородки и аномалии зубов.
- **Тип наследования: АР**
- **Популяционная частота – 1 : 1000**

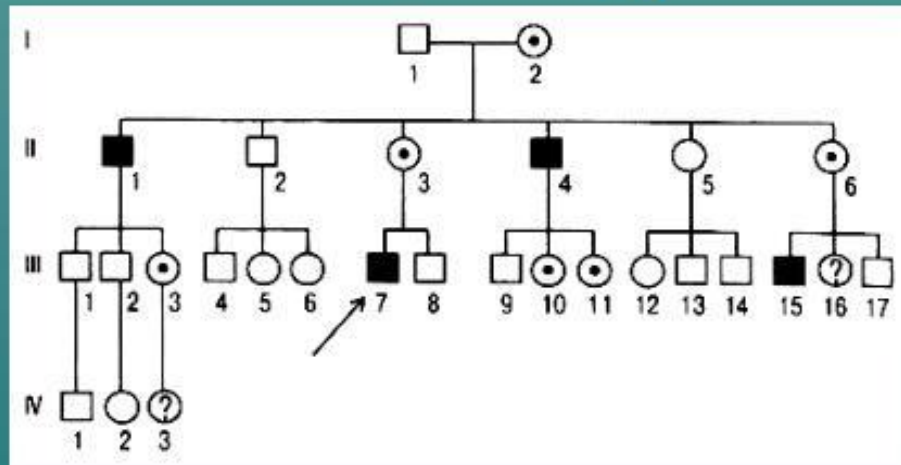


ЧЕРЕП В ФОРМЕ ТРИЛИСТНИКА



- **Клинические признаки:** характерная форма черепа (возникает вследствие внутриутробного зарастания швов) и лица, высокий лоб, птоз, клювовидный нос, антимонголоидный разрез глаз. Часто встречается в сочетании с другими аномалиями.
- **Тип наследования: АР**
- **Популяционная частота неизвестна**

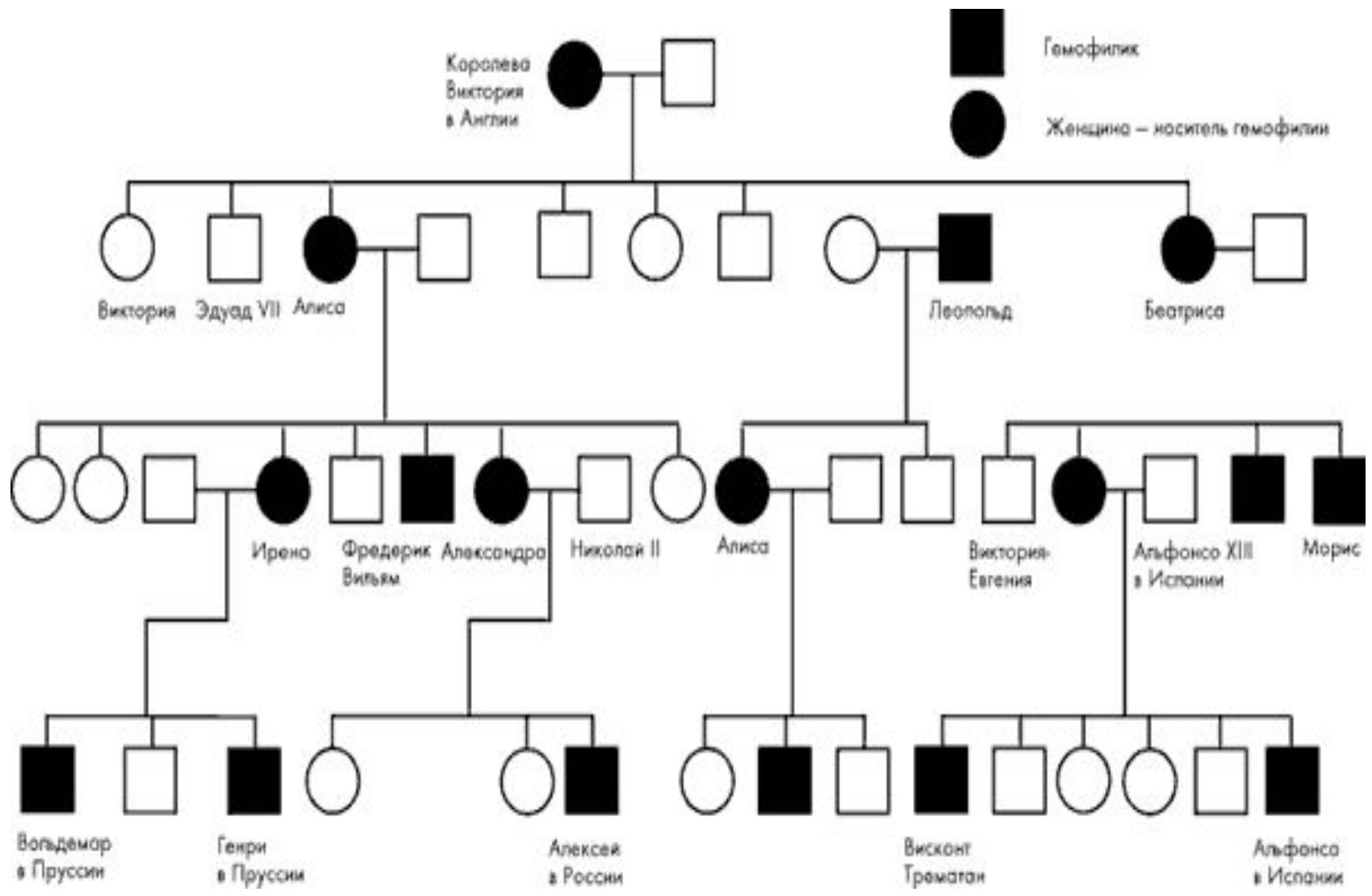
РОДОСЛОВНАЯ С X-СЦЕПЛЕННЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ



- ◆ 1. Болеют только мальчики по линии матери.
- ◆ 2. Родители пробанда здоровы.
- ◆ 3. Больной мужчина не передает заболевание, но все его дочери являются носительницами.
- ◆ В браке женщины-носительницы с больным мужчиной 50% дочерей и 50% сыновей больны.

Тип наследования, сцепленный с полом:

- Гемофилия – Виктория.
- Королева Англии, родив сына, страдающего гемофилией, через своих дочерей и внучек передала гемофилию Вальдемару и Генриху Прусским, Фридриху Гессенскому, царевичу Алексею Романову, двум баттенбергским и двум испанским принцам



СИНДРОМ ААРСКОГО



- ◆ Синдром Аарского, или лице-пальце-генитальный синдром подобно описан в 1970 г.
- ◆ **Клинические признаки:** отставание в росте, **гипертелоризм**, круглое лицо, короткий нос с вывернутыми ноздрями, антимонголоидный разрез глаз, птоз, гипоплазия верхней челюсти, **аномалии ушной раковины**, **брахидактилия** и разболтанность суставов, перепонки у основания пальцев, **шелевидная мошонка**, крипторхизм, фимоз, умеренная умственная отсталость.



Брахидактилия



Тип наследования: Х-сцепленный рецессивный

Популяционная частота – неизвестна

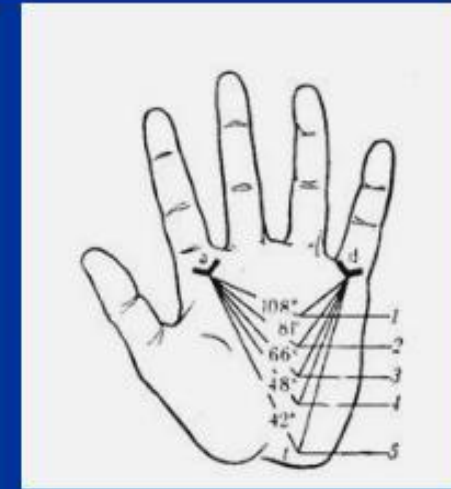
Соотношение полов – М1 : Ж0

Больные с синдромом Аарского: гипертелоризм, птоз, деформированные уши, открытые вперед ноздри, антимонголоидный разрез глаз, широкая переносица, шелевидная мошонка.

Дерматоглифический метод



W L A



Болезнь Дауна: лицо больного и ладонь (б)

- В генетике используются разделы: **дактилоскопия** (рис. на подушечках пальцев), **пальмоскопия** (рис. на ладонях) и **плантоскопия** (рис. на подошве).
- Различают 4 типа узоров:
A – дуги (6%), L – петли (60%), W - завитки (30%), S - рисунок (4%)
- Если провести линии от **a** и **d** к **t**, то образуется ладонный угол (**трирадиус**), который в норме не должен превышать 57° .
У Даунов угол равен 89° и выше, а 2 ладонные поперечные линии сливаются в одну.
- По линиям рук можно установить более 100 наследственных болезней.

Близнецовый метод

Коэффициент наследственности:

$$H = \frac{MB - DB}{100 - DB}, \text{ где}$$

MB – % сходства у монозиготных близнецов

DB – % сходства у дизиготных близнецов



Близнецы с глазо-кожным альбинизмом

- Двойни встречаются 1/84 новорожденных, 1/3 из них – **монозиготные** (однойцовые – близнецы), остальные – **дизиготные** (двуйцовые – двойняшки).
- Сходные признаки у близнецов называются – **конкордантными**.
- Метод используется для оценки степени влияния наследственности и среды на развитие признаков. Поскольку у монозиготных близнецов генотип одинаков, то различия появляются в результате влияния среды обитания (H – менее 0,5). Этот метод позволил установить наследственно-предрасположенные болезни: туберкулез, шизофрению, умственную отсталость, сахарный диабет и др.

Близнецовый метод

- Коркордантность – процент сходства по изучаемому признаку.
- Дискордантность – отсутствие признака у одного из близнецов.
- Для оценки роли наследственности в развитии того или иного признака производят расчет по формуле Хольцингера:

$$H = \frac{\% \text{сходства ОБ} - \% \text{сходства ДБ}}{100 - \% \text{сходства ДБ}}$$

Биохимические методы

- Методы, позволяющие обнаружить целый ряд наследственных заболеваний, причиной которых являются нарушения обмена веществ (энзимопатии), являющихся следствием проявления мутантных генов.
- Тест-системы для экспресс диагностики (ФКУ, галактоземия, муковисцидоз, нарушения обмена билирубина).

Популяционно-статистический метод

- Популяционная генетика изучает взаимодействие факторов, влияющих на распределение наследственных признаков в популяции.
- Популяция – группа людей, занимающая одну территорию и свободно вступающих в брак.
- Малые популяции, демы – численность 1500-4000 человек.
- Изоляты – популяции с численность не более 1500 человек.
- 1908 год – закон Харди-Вайнберга = насыщенность популяции определенным геном, расчет частоты гетерозиготного носительства.

Цитологический метод

- Основан на микроскопическом исследовании хромосом, определение специфичности кариотипа.

Исследование полового хроматина

- Половой хроматин – это небольшое дисковидное тельце, интенсивно окрашивающееся основными красителями, спиралевидная X-хромосома, которая претерпевает инактивацию еще в раннем эмбриогенезе у женщин до развития половых желез.

Цитогенетический метод

КАРИОТИП ЧЕЛОВЕКА ♀

A	крупные	XX XX XX
B		XX XX
C		XX XX XX XXXX XX XX
D	средние	AA AA AA
E		XX XX XX
F	мелкие	XX XX
G		AA XX
Половые хромосомы		XX

- В 1956 г. швед. ученые Д. Тийо и А Левин разработали метод культивирования человеческих лейкоцитов и останавливать их деление в стадии метафазы с помощью колхицина. Это позволило точно изучить кариотип человека. У человека 23 пары хромосом и 24 группы сцепления (22 в аутосомах и две в половых – XX и XY). Аутосомные хромосомы делятся на 7 групп (номера идут от крупных к мелким): А, В, С – крупные; D, E – средние и F, G – мелкие.

Половые хромосомы самые крупные. Многие гены в X-хромосоме не имеют гомологичного участка в Y-хромосоме

Цитогенетический метод позволяет установить хромосомные болезни человека (моносомии, трисомии, делеции и др.)



Методы генетики соматических клеток

- Культивирование отдельных соматических клеток и получение клонов, а также их гибридизацию и селекции.

Задачи метода:

- Изучение метаболических процессов на клеточном уровне
- Локализация генов в хромосоме
- Исследование генных мутаций
- Применение в тестировании новых химических веществ на их иммуногенную и канцерогенную активность.

Молекулярно-генетические методы

- В середине 80-х годов были разработаны методы ДНК-зондовой диагностики, которые позволяют распознать заболевание по дефектному гену путем анализа с помощью полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Методы выявления гетерозиготного носительства у женщин

- Если отец поражен наследственной болезнью
- Если женщина родила 2-х и более пораженных сыновей
- Если поражен брат, и женщина имеет пораженного сына или внука от дочери
- Если имеет 2-х дочерей, причем у каждой из них родился пораженный сын
- Если у здоровых супругов родился один больной сын, но при этом у матери есть в родословной больные мужчины

Выявление состояния гетерозиготного носительства

- Клиническое изучение микросимптомов заболевания с выявлением аномалий развития
- Использование нагрузочных тестов
- Микроскопическое исследование клеток крови и тканей
- Биологическое определение активности того или иного фермента, пострадавшего в результате мутации

Методы пренатальной диагностики

Инвазивные методы

- Амниоцентез – исследование клеток, белков, гормонов. Химического состава амниотической жидкости
- Биопсия ворсин хориона
- Кордоцентез – пункция сосудов пуповины
- Везикоцентез – пункция мочевого пузыря плода и исследование мочи

Лабораторные методы оценки состояния плода (сыворотка крови беременной)

- Уровень альфафетопротеина
- Содержание хорионического гонадотропина
- Содержание свободного эстриола


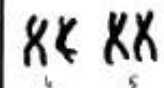


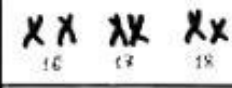
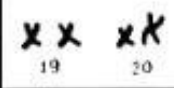


Хромосомными болезнями

называются комплексы множественных врожденных пороков развития, вызываемых числовыми

(геномные мутации) или структурными (хромосомные аберрации) изменениями хромосом, видимыми в световой микроскоп.

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

КАРИОТИП ЧЕЛОВЕКА ♀

A	крупные	 1 2 3
B		 4 5
C		 6 7 8 9 10 11 12
D	средние	 13 14 15
E		 16 17 18
F		 19 20
G	мелкие	 21 22
половые хромосомы		 23

- ◆ Хромосомные заболевания связаны с аномалиями числа или структуры хромосом.
- ◆ Для них характерно: малый рост и вес при рождении; черепно-лицевые дисморфии; умственная отсталость; многосистемные поражения.
- ◆ Только 3-5% наследуются.

Аномалии аутосом

- Наиболее часто у человека встречаются трисомии по 21-й, 13-й и 18-й паре хромосом.

Синдром (болезнь) Дауна

- синдром трисомии 21 - самая частая форма хромосомной патологии у человека (1:750). Цитогенетически синдром Дауна представлен простой трисомией (94% случаев), транслокационной формой (4%) или мозаицизмом (2% случаев). У мальчиков и девочек патология встречается одинаково часто.

Факторы риска

- Возраст матери 35-46 лет (вероятность рождения больного ребенка возрастает до 4,1%).
- Возможность возникновения повторного случая заболевания в семье с трисомией хромосомы 21 составляет 1-2% (с возрастом матери риск увеличивается).
- Три четверти всех случаев транслокаций при болезни Дауна обусловлены мутацией *de novo*.
- 25% случаев транслокации носят семейный характер, при этом возвратный риск гораздо выше (до 15%) и во многом зависит от того, кто из родителей несет симметричную транслокацию и какая из хромосом вовлечена.

Клинические проявления

Для больных характерны округлой формы голова с уплощенным затылком, узкий лоб, широкое, плоское лицо.

Типичны эпикант, запавшая спинка носа, косой (монголоидный) разрез глазных щелей, пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), толстые губы, утолщенный язык с глубокими бороздами, выступающий изо рта, маленькие, округлой формы, низко расположенные ушные раковины со свисающим завитком, недоразвитая верхняя челюсть, высокое нёбо, неправильный рост зубов, короткая шея.

Клинические проявления



Для больных характерны округлой формы голова с уплощенным затылком, узкий лоб, широкое, плоское лицо.



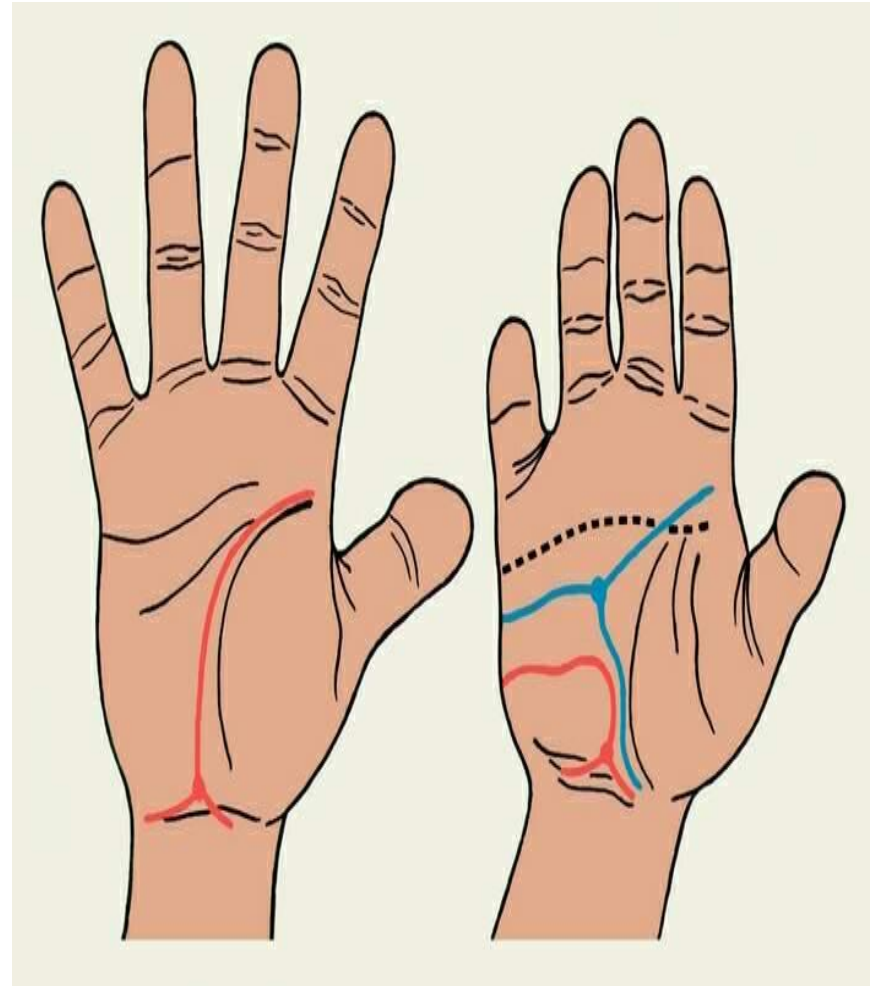


flattened nose and face, upward slanting eyes,



single palmar crease, short fifth finger that curves inward

widely separated first and second toes and increased skin creases



Синдром Патау

Синдром трисомии 13 - встречается с частотой 1:6000.

Между частотой возникновения синдрома Патау и возрастом матери прослеживается зависимость.

Синдром Патау



Синдром Эдвардса

- синдром трисомии 18 - встречается с частотой примерно 1:7000.
- Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей.
- Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребенка составляет 0,7%.
- Цитогенетически синдром Эдвардса представлен простой трисомией 18 (90%), в 10% случаев наблюдается мозаицизм.
- У девочек встречается значительно чаще, чем у мальчиков.

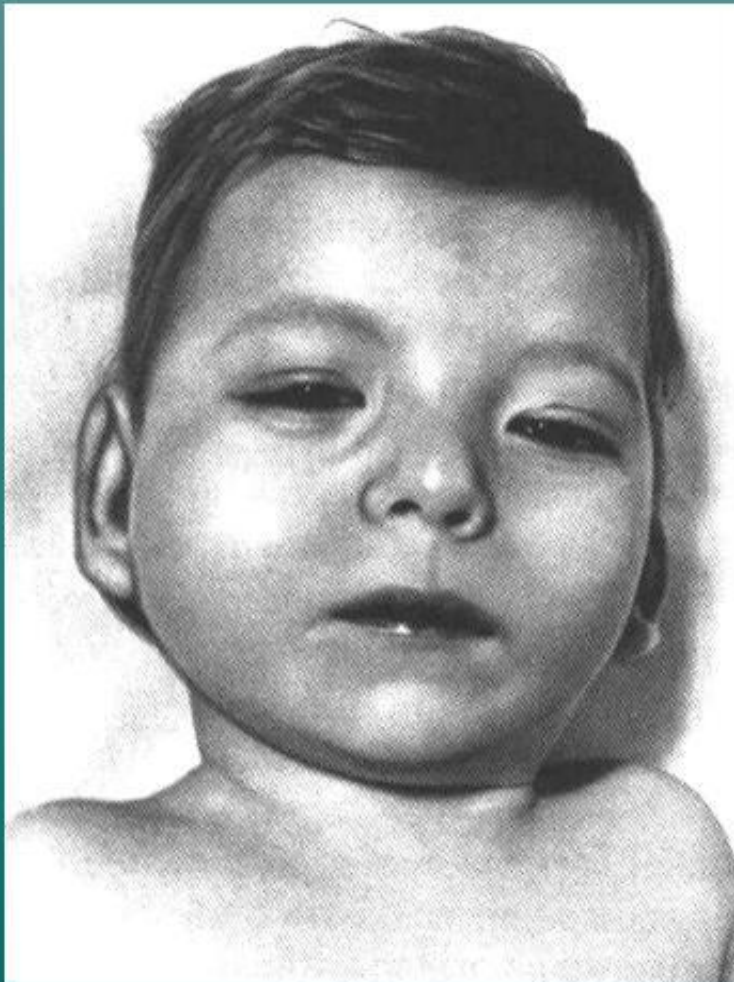
Синдром Эдвардса – трисомия 18



Гипогениализм у мальчика
(крипторхизм, гипоспадия)

- ◆ **Клинические признаки:** задержка пренатального развития, множественные пороки развития черепа (маленькая нижняя челюсть, узкие глаза), сердца, половой и пищеварительной системы, спинномозговая грыжа, расщелина губы, сращение или кисты почек.
- ◆ **Тип наследования – трисомия 18.**
- ◆ **Популяционная частота: 1 : 5000**

СИНДРОМ КОШАЧЬЕГО КРИКА (МОНОСОМИЯ 5p)



- ◆ Описан в 1963 г.
- ◆ **Клинические признаки:** необычный плач, напоминающий кошачье мяуканье, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, умственная отсталость, лунопообразное лицо, эпикант, гипертелоризм, аномалии внутренних органов. Умирают чаще до 10 летнего возраста.
- ◆ **Тип наследования:** моносомия 5 р
- ◆ **Популяционная частота**
– 1 : 45 000

Синдром трисомии 9p



Женщина 21 года

- ◆ **Клинические признаки:** умственная отсталость, задержка роста, микробрахицефалия, антимонголоидный разрез глаз, глубоко посаженные глаза (энофтальм), гипертелоризм, косоглазие, гипоплазия ногтей, синдактилия, врожденные пороки внутренних органов.
- ◆ **Тип наследования** – частичная трисомия 9 p.
- ◆ **Популяционная частота** – неизвестна.

АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

- Пол будущего ребенка определяется в момент оплодотворения в зависимости от сочетания половых хромосом (XX - женский организм, XY - мужской).
- У человека могут быть разные случаи мозаицизма: XX/XXX, XY/XXY, XO/XXX, XO/XXY и др. Степень клинического проявления зависит от количества мозаичных клеток - чем их больше, тем сильнее проявление.
- При нормальном течении мейоза у женского организма образуется один тип гамет, содержащих X-хромосому. Однако при нерасхождении половых хромосом могут образовываться еще два типа гамет - XX и 0 (не содержащая половых хромосом). У мужского организма в норме образуется два типа гамет, содержащих X- и Y-хромосомы. При нерасхождении половых хромосом возможны варианты гамет XY и 0. Рассмотрим возможные комбинации половых хромосом в зиготе у человека (их 12) и проанализируем каждый вариант.

XX- нормальный женский организм.

XXX- синдром трисомии X. Частота встречаемости 1:1000. Кариотип 47,XXX. В настоящее время имеются описания тетра-и пентосомий X. Трисомия по X-хромосоме возникает в результате нерасхождения половых хромосом в мейозе или при первом делении зиготы.

- **Синдрому полисемии X** присущ значительный полиморфизм. Женский организм с мужеподобным телосложением. Могут быть недоразвиты первичные и вторичные половые признаки. В 75% случаев у больных наблюдается умеренная степень умственной отсталости. У некоторых из них нарушена функция яичников (вторичная аменорея, дисменорея, ранняя менопауза). Иногда такие женщины могут иметь детей. Повышен риск заболевания шизофренией. С увеличением числа дополнительных X-хромосом нарастает степень отклонения от нормы.

ХО - синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X)

- Частота встречаемости 1:2000-1:3000.
Кариотип 45,X. У 55% девочек с этим синдромом обнаруживается кариотип 45,X, у 25% - изменение структуры одной из X-хромосом. Риск наследования синдрома составляет 1 случай на 5000 новорожденных. Фенотип женский.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА (XO –СИНДРОМ)



- ◆ **Клинические признаки:** низкий рост, первичная аменорея, бесплодие, стертые вторичные половые признаки, крыловидные кожные складки на шее, врожденные пороки сердца, гипоплазия ногтей, снижение остроты зрения и слуха, поперечная ладонная складка, незначительное снижение умственного развития.
- ◆ **Тип наследования:** моносомия X-хромосомы.
- ◆ **Популяционная частота** – 2 : 10 000

XY- нормальный мужской организм.

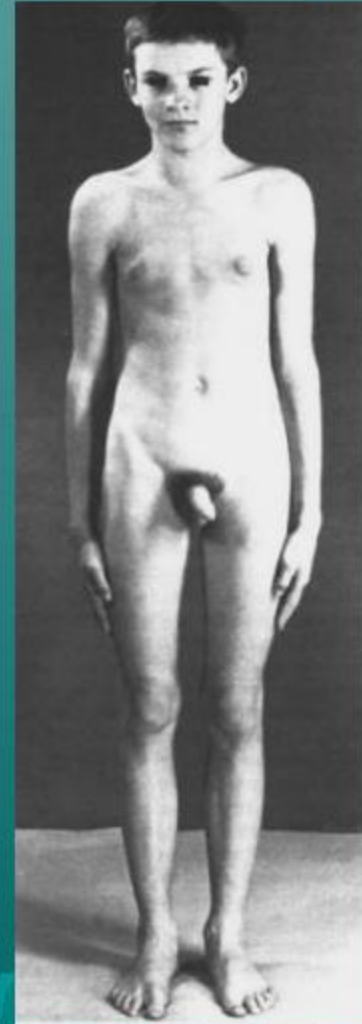
XXY и XXXY- синдром Клайнфелтера

- Частота встречаемости 1:500. Кариотип 47,XXY у 80% мальчиков с синдромом Клайнфелтера, в 20% случаев обнаруживается мозаицизм, при котором одна из клеточных линий имеет кариотип 47,XXY. Возвратный риск для синдрома Клайнфелтера не превышает общепопуляционные показатели и составляет 1 случай на 2000 живорожденных детей.

- Фенотип мужской. Клиника отличается широким разнообразием и неспецифичностью проявлений. У мальчиков рост превышает средние показатели, характерные для данной семьи, у них длинные конечности, женский тип телосложения, гинекомастия. Слабо развит волосяной покров, снижен интеллект. Вследствие недоразвития семенников слабо выражены первичные и вторичные половые признаки, нарушено течение сперматогенеза. Половые рефлексы сохранены.

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА (47, XXУ)

- ◆ Описан в 1942 г.
- ◆ **Клинические признаки:** высокий рост, хрупкое телосложение, гипоплазия яичек, импотенция и бесплодие, набухание молочных желез, широкий таз, поперечная ладонная складка, у взрослых наблюдается ожирение и склонность к алкоголизму, незначительное снижение умственного развития.
- ◆ **Тип наследования:** XXУ синдром
- ◆ **Популяционная частота** – 1 : 1000 мальчиков



XXY и XXXY- синдром Клайнфелтера

- Иногда эффективно раннее лечение мужскими половыми гормонами.
- Чем больше в наборе X-хромосом, тем значительнее снижен интеллект.
- Инфантильность и поведенческие проблемы при синдроме Клайнфелтера создают трудности социальной адаптации.



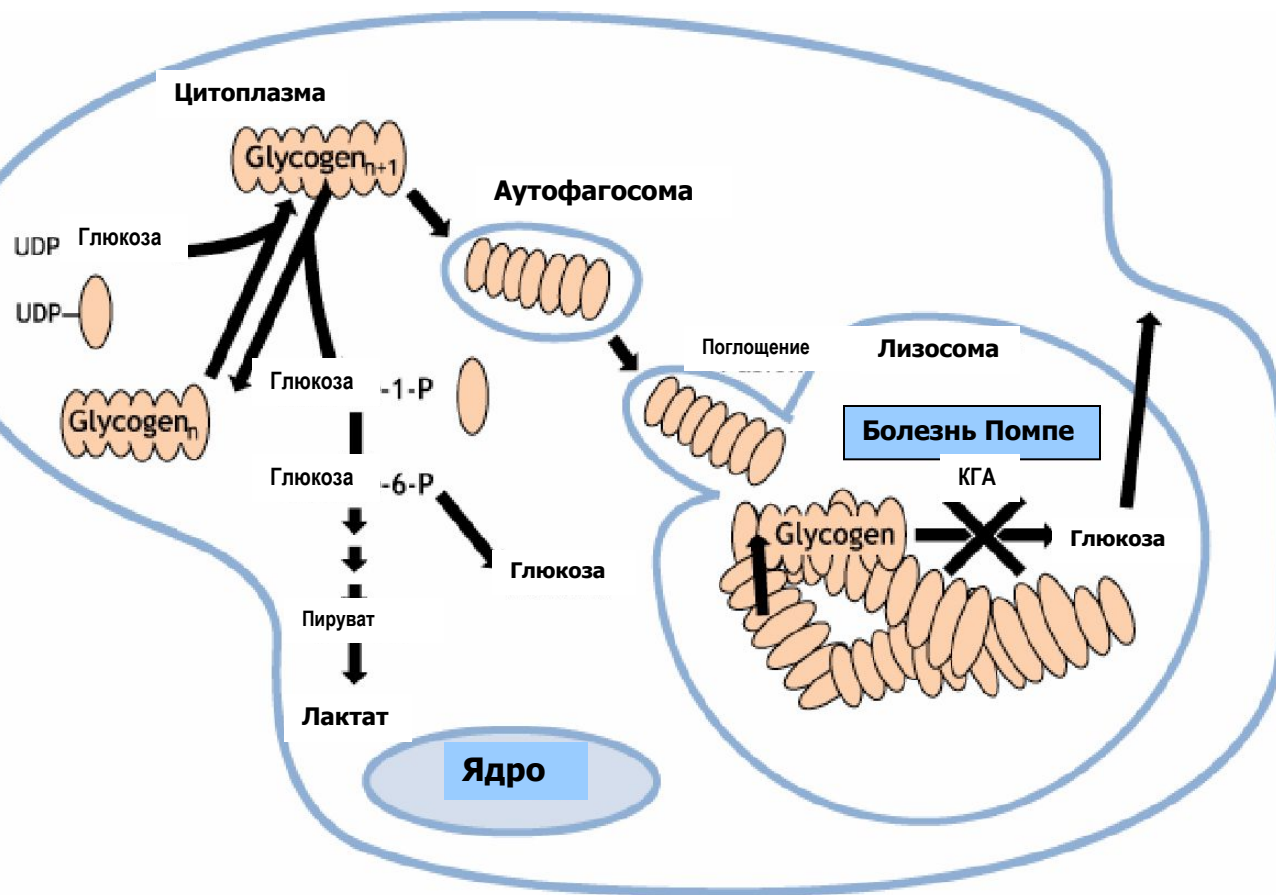
Болезнь Помпе

:

Болезнь Помпе

- Прогрессирующее полисистемное , инвалидизирующее, нередко, фатальное нервно-мышечное заболевание
- Болезнь накопления гликогена (гликогеноз) II типа (GSD-II)
- Впервые описано в 1932 году датским патологом Иоганессом Помпе (J.C. Pompe)
- Имеется несколько вариантов заболевания с различной скоростью прогрессирования, но единым патогенетическим механизмом

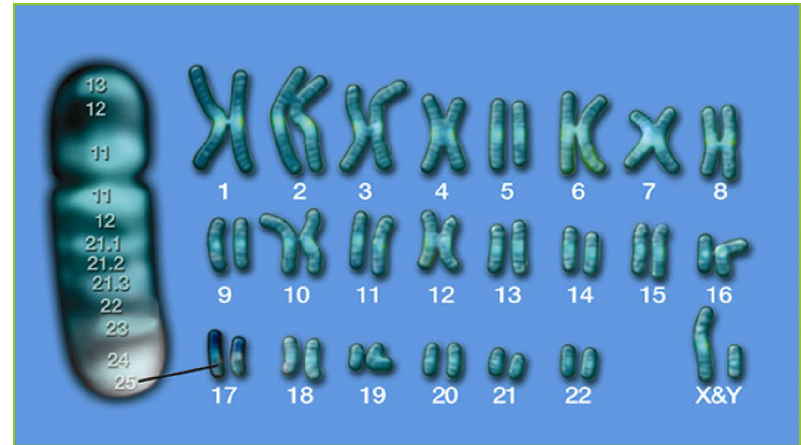
Патогенез болезни Помпе



- Лизосомный фермент GAA (кислой альфа-глюкозидазы) необходим для разрушения лизосомного гликогена
- Врожденный дефицит фермента приводит к накоплению гликогена в лизосомах

Генетика и частота

- Болезнь Помпе моногенное заболевание
- Ген GAA локализован в длинном плече 17 хромосомы (17q25)
- В настоящее время идентифицировано более 200 мутаций гена GAA
- Отмечена слабая корреляция между генотипом и фенотипом
- Частота заболевания 1:40 000

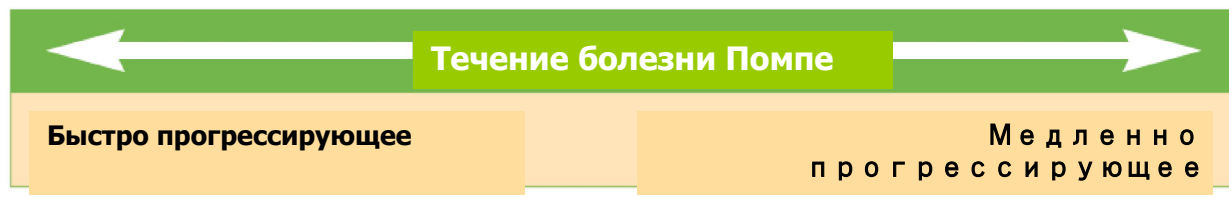


Болезнь Помпе



- Характеризуется дефицитом лизосомального фермента **кислой альфа-мальтазы (гликозидазы) (GAA)**
- Как следствие, происходит прогрессирующее внутриклеточное накопление гликогена, в основном в мышечных клетках
- Распознавание болезни Помпе затруднено из-за неспецифичности симптомов
- Они могут впервые выявляться в любом возрасте, от младенческого до взрослого
- Так как в настоящее время существует специфическое лечение, крайне важна ранняя диагностика заболевания

Различная скорость прогрессирования болезни



ПАТОЛОГИЯ МЫШЦ



- **Скелетные мышцы**
 - **Глубокая и быстро прогрессирующая мышечная слабость**
 - Мышечная гипотония
 - Амиотония
 - Запрокидывание головы
 - **Значительно повышенная сывороточная креатинфосфокиназа (КФК)**
 - **Повышенные аланиновая и аспарагиновая трансаминазы сыворотки (АЛТ и АСТ)**
 - **Задержка физического развития**

Инфантильная форма



a



с



b



d

Ювенильная форма



БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Дыхательная система

- Дыхательная недостаточность/дистресс синдром
- Слабость диафрагмы
- Нарушения дыхания во сне/ночная гиповентиляция
- Одышка при нагрузке
- Респираторные инфекции
- Периодическая потребность в искусственной вентиляции

Желудочно-кишечный тракт

- Трудности в питании и глотании
- Трудности при жевании, слабость жевательных мышц
- Срыгивание
- Медленный набор веса



ДИАГНОСТИКА

- Сердце

- Рентгенограмма грудной клетки
- Электрокардиография (ЭКГ)
- Эхокардиография (Эхо-КГ)



- Легкие

- Спирометрия (оценка ЖЕЛ сидя, лежа)
- Рентгенограмма грудной клетки
- Пульс-оксиметрия и капнография
- Исследования сна (полисомнография)



ДИАГНОСТИКА

- Мышцы
 - Электромиография (ЭМГ)/исследования нервной проводимости
 - Тестирование мышечной силы
- Лабораторные исследования
 - Сывороточная креатинкиназа (КК)
 - Аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы (АЛТ/АСТ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ) - мышечные фракции
 - Определение тетрасахаридов гексоз в моче (Hex_4)
 - Капиллярный электрофорез
 - Время-пролетная масс-спектрометрия

ДИАГНОСТИКА

- Инвазивные методы:
 - биопсия кожи
 - биопсия мышцы
- В настоящее время анализ сухих пятен крови позволяет с точностью определить количественную активность КГА (кислой альфа-глюкозидазы): норма 13,3 мкмоль/ч.л , болезнь Помпе – менее 2 мкмоль/ч.л.
 - Сухие пятна крови
 - Смешанные лейкоциты
 - Лимфоциты
- Молекулярно-генетический анализ
 - Важен для выявления носителей мутации (семейное тестирование/сибсы)
 - Потенциально прогностическое значение

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ



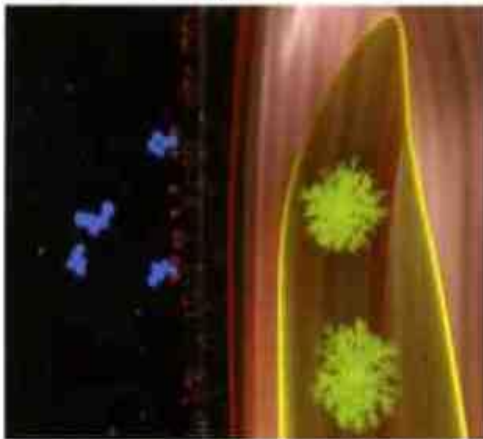
- Здоровые миофибриллы замещаются гликогеном, что постепенно нарушает мышечную функцию
- Изменения структуры мышц могут предшествовать развитию симптомов
- Накопление гликогена начинается до появления признаков слабости, в связи с этим раннее повреждение мышц может быть не выявлено

Электронная микроскопия скелетной мышцы больного младенца. Увеличение 6500x. Изображение предоставлено Genzyme Pathology.

ЛЕЧЕНИЕ

- Ферментозамещающая терапия – рекомбинантной человеческой альфа – глюкозидазой (МИОЗИМ) - 20 / 40 мг/кг еженедельно внутривенно

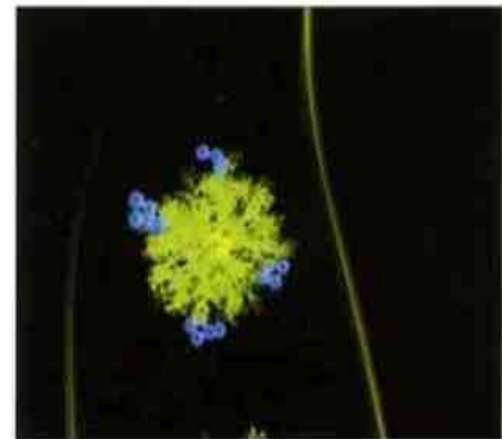
Механизм действия



Рекомбинантный фермент распознается рецептором на поверхности клетки



Внутри клетки: рекомбинантный фермент и рецептор диссоциируют, и рецептор вновь возвращается на клеточную поверхность



Внутри лизосомы: рекомбинантный фермент метаболизирует гликоген

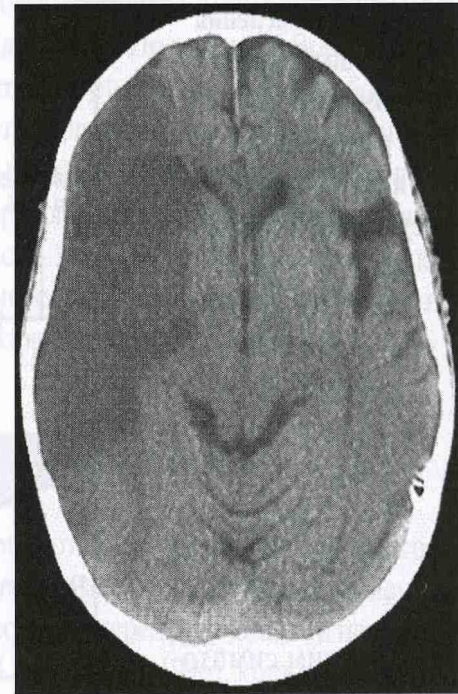
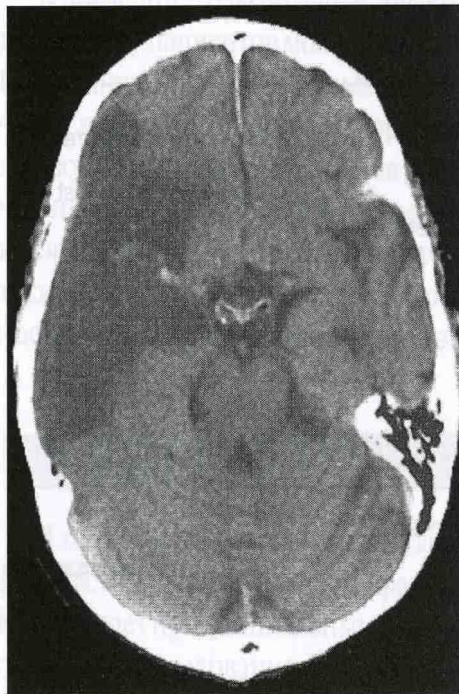
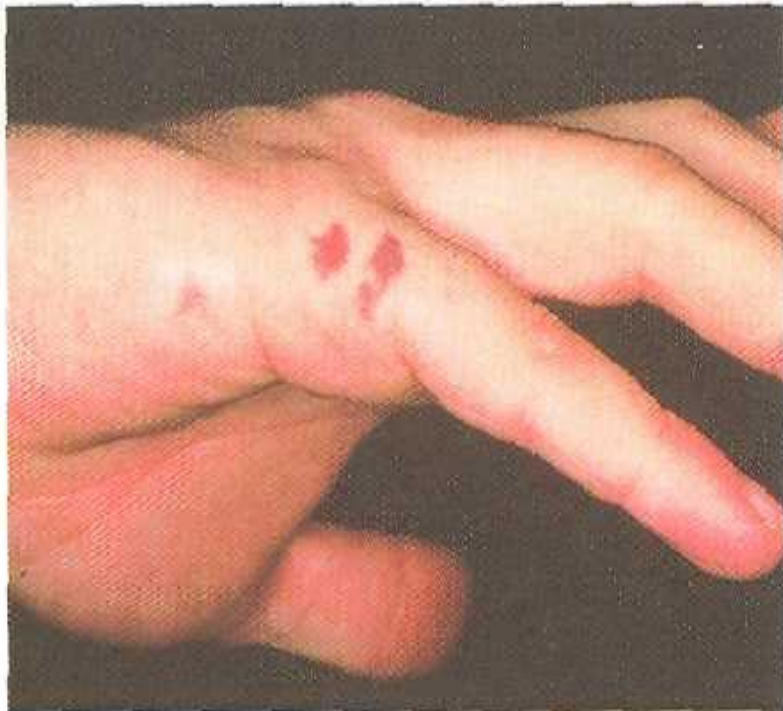
Результаты лечения



РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Уменьшение потребности в ИВЛ
- Увеличение ЖЕЛ, возрастание мобильности и способности передвигаться
- Обретение утраченных двигательных навыков
- Увеличение массы тела в соответствии с возрастной нормой
- Улучшение качества жизни

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ



Болезнь Фабри

Наследственный дефект фермента α -галактозидазы А, приводящий к прогрессирующему накоплению гликосфинголипидов, в основном, в лизосомах эндотелия кровеносных сосудов

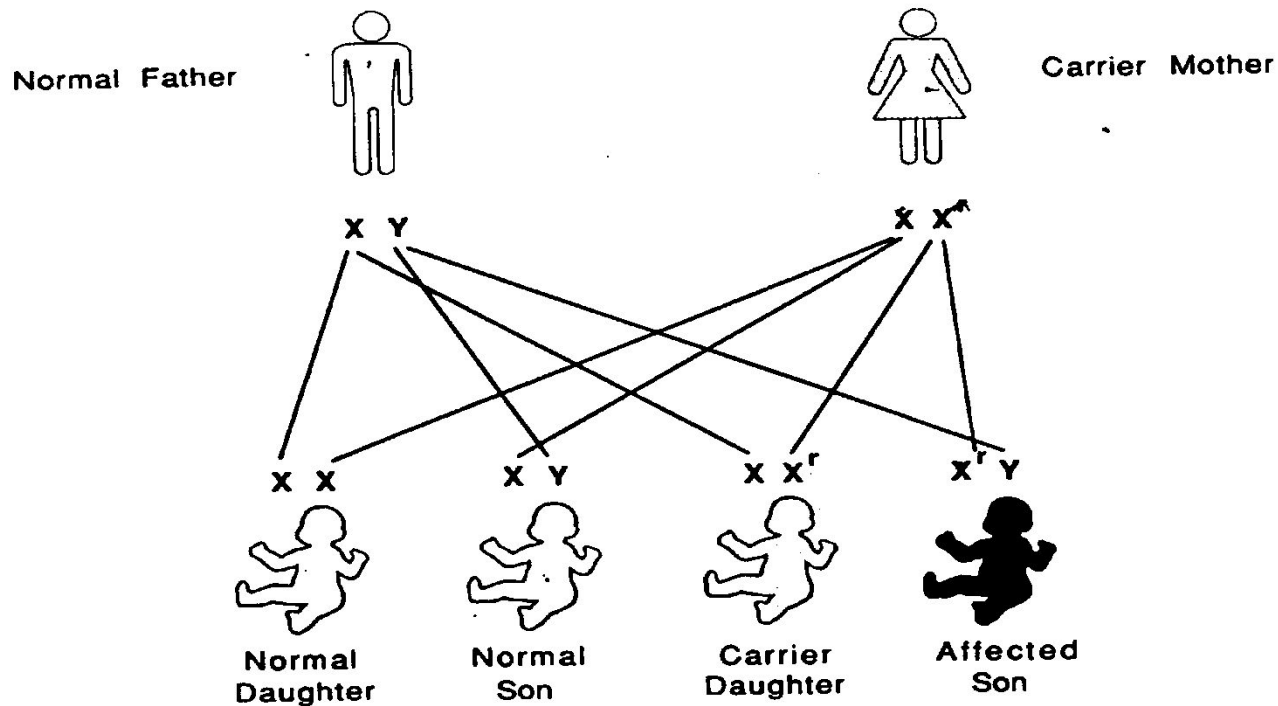
Фенотип пациентов с БФ



ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ

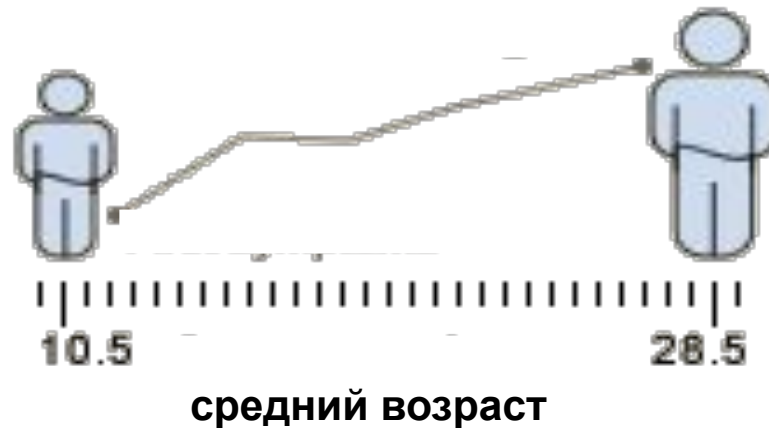
- Увеличены нос, уши, язык, слюнные железы
- Диспропорциональный рост костей черепа (увеличение скуловых костей, надбровных дуг, затылочных бугров, прогнатия)
- Увеличение размеров позвонков, расширение грудной клетки, кифоз, лопатообразное увеличение кистей и стоп

Тип наследования— Х-сцепленный рецессивный



первые симптомы

диагноз



По данным регистра пациентов с БФ между временем появления первых симптомов и датой установления диагноза БФ проходит в среднем

18 лет

ОРГАНЫ - МИШЕНИ

Накопление гликофосфолипидов в эндотелии кровеносных сосудов	Клинические проявления заболевания
Кожа	Ангиокератома
Периферическая нервная система	Кризисы Фабри, акропарестезии, гипогидроз
Сердце	Гипертрофия левого желудочка, стенокардия, острый инфаркт миокарда
Головной мозг	Транзиторная ишемия, инсульт
Почки	Протеинурия, почечная недостаточность



Патология кожных покровов:

– **Ангиокератома
(71%)**

– **Гипогидроз**



Ангиокератома



(a)



(b)



(c)

Патология периферической нервной системы

- кризы Фабри –жгучие боли в ладонях и стопах (77%)
- акропарестезии

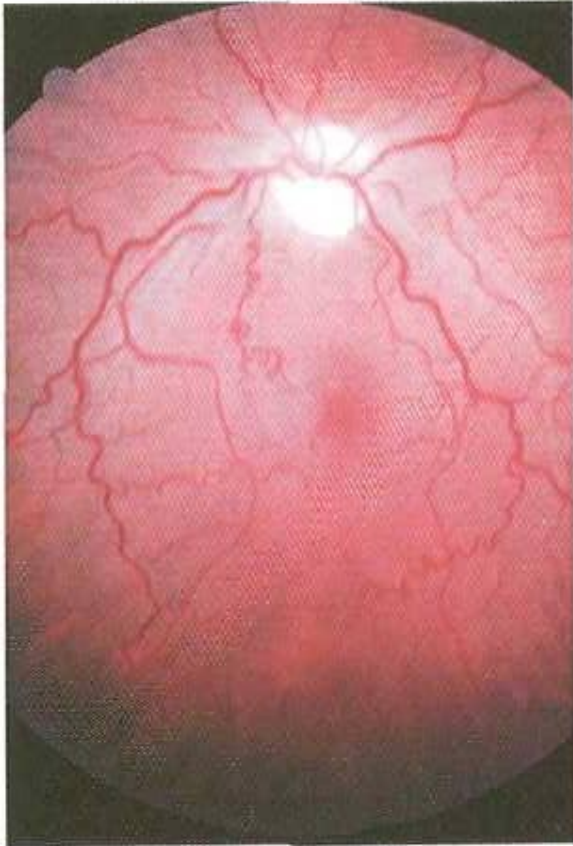


Патология глаз:

– Помутнение роговицы



– Катаракта Фабри



Патология глаз:

- **Извитость и аневризмы сосудов сетчатки**
- **Ретинопатия**
- **слепота**



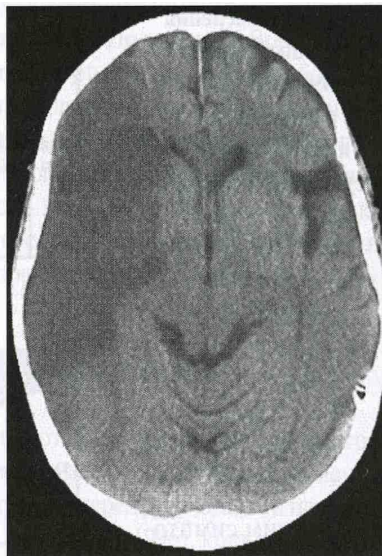
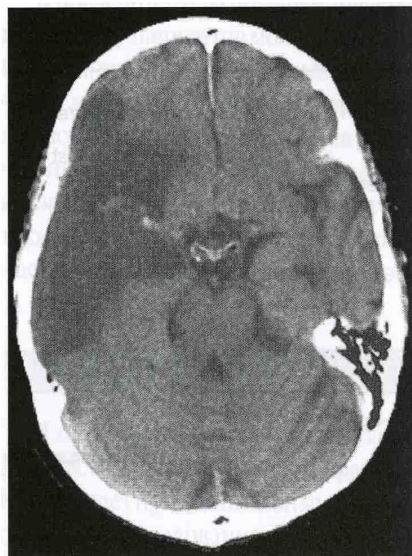
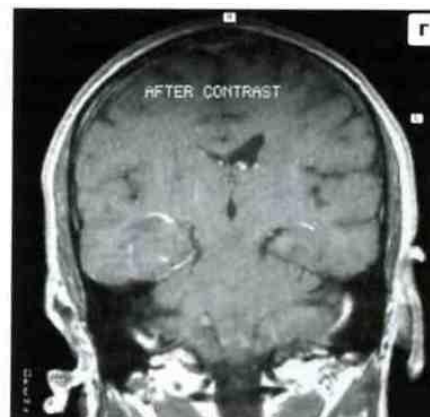
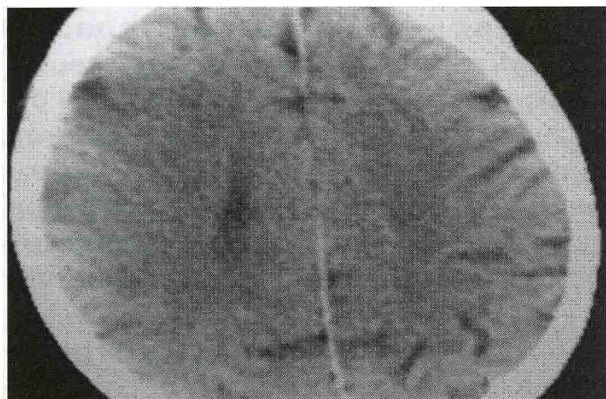
Патология сердца:

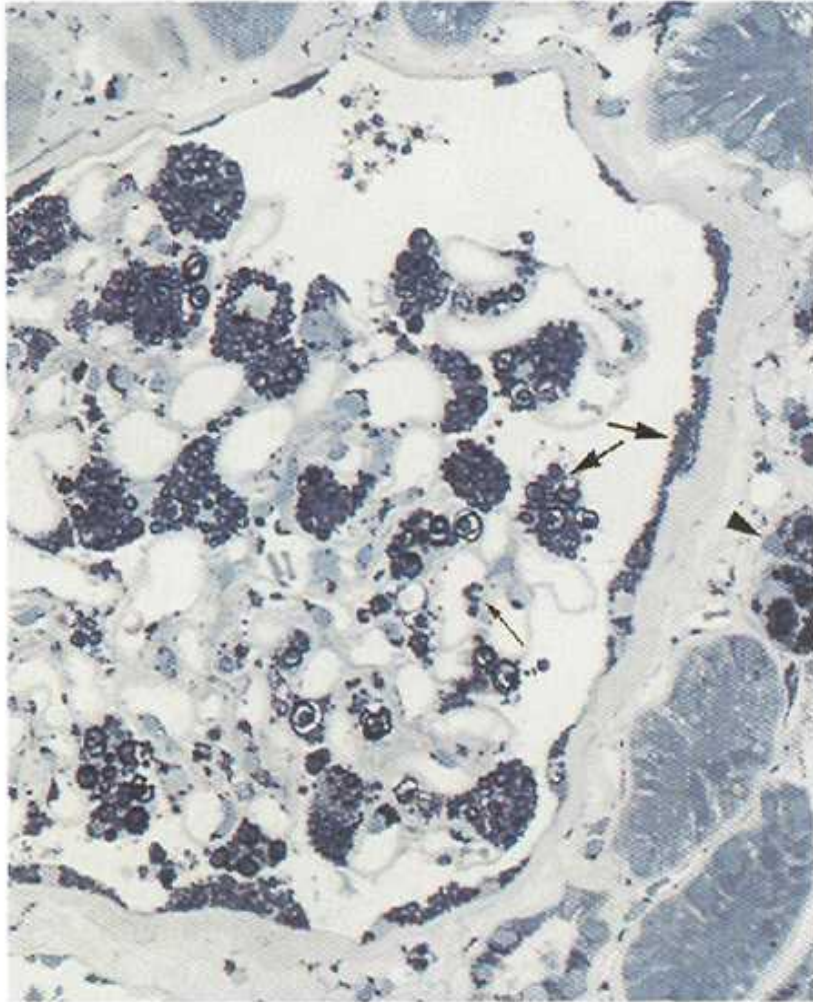
- Гипертрофия левого желудочка (88%)**
- Недостаточность митрального клапана**
- Нарушения ритма и проводимости**
- Стенокардия**
- Инфаркт миокарда**

Цереброваскулярная недостаточность

- Транзиторные ишемические атаки (гемиплегия, гемианестезия, афазия, судороги)
- Инсульты с характерными изменениями КТ/МРТ
- На поздних стадиях – деменция

Ишемический инсульт





Патология почек:

- Протеинурия (84%)
- Тубулярная дисфункция
- Высокий уровень креатинина
- Почечная недостаточность (47%)

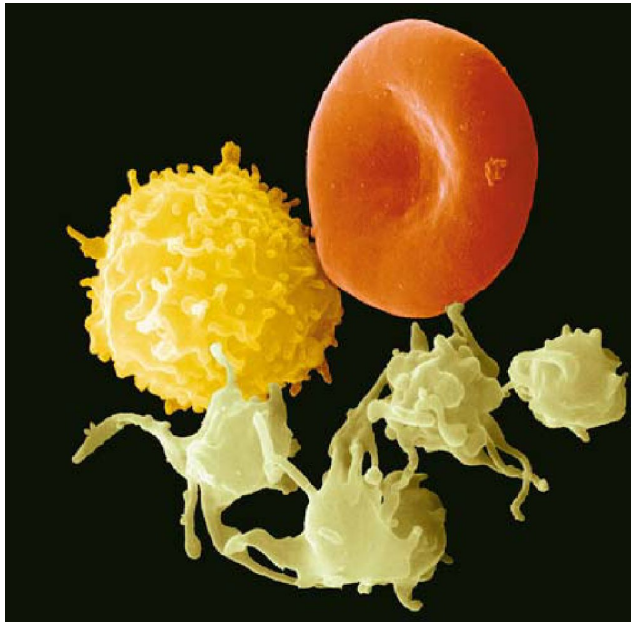
Неспецифические проявления БФ

- Нейросенсорная тугоухость
- Хронические обструктивные заболевания бронхов
- Патология ЖКТ: тошнота, рвота, абдоминальные боли
- Варикозное расширение вен и геморрой
- Слабость, утомляемость

Лабораторные данные

- **Анализ мочи:** протеинурия, гематурия, цилиндрурия, эпителий почечных канальцев, липидные глобулы в виде “мальтийского креста”
- **Анализ крови:** анемия, ретикулоцитоз,
- **Костный мозг:** макрофаги с “пенистой цитоплазмой”

Традиционная диагностика ЛБН



Измерение активности ферментов в:

- Лейкоцитах, изолированных из крови с ЭДТА
- Лимфоцитах, изолированных из крови с ЭДТА
- Фибробластах, полученных в результате биопсии кожи

- **Проблемы:**

- Быстрое разрушение ферментов
- Необходимость процедуры изолирования клеток

Преимущества метода DBS

- Позволяет осуществлять пересылку образцов крови
- Небольшой объем крови для исследования
- Высушенные пятна крови не требуют специальной упаковки
- Меньше опасность инфицирования персонала HIV , VHB, VHC etc.
- Удобство хранения образцов крови в лаборатории
- Образцы не требуют соблюдения температурного режима
- Метод позволяет проводить селективный скрининг

Патогенетическая терапия при болезни Фабри

- Трансплантация стволовых
кроветворных клеток
- Трансплантация печени плода
- Генноterapia
- Энзимо-заместительная терапия
(фабризим)

Фермент-заместительная терапия болезни Фабри



Fabrazyme®
agalsidase beta

For intravenous infusion

- **Фабразим** (агалзидаза бета) –
человеческая рекомбинантная альфа-
галактозидаза А полностью идентичная
нативному ферменту. Специфическая
активность – 70 Ед/мг

Фабразим (агалзидаза бета)

- Флаконы – 35мг и 5 мг
- Назначается в дозе 1 мг/кг веса
- Вводится в/в капельно 15 мг/ час
- Инфузии 1 раз в 2 недели

Симптоматическая терапия при болезни Фабри

Боль	Противосудорожные средства (карбамазепин, финитоин), при хронической болезни НПВС, опиаты при острых приступах. Редукция факторов риска (физические нагрузки, жара, стресс...)
Почки	Ранняя стадия заболевания: ингибиторы АТС. Полное нарушение функции почек: гемодиализ или трансплантация.
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Антиаритмики, электростимулятор. Антикоагулянтная терапия.
Ангиокератомы	Удаление лазером.