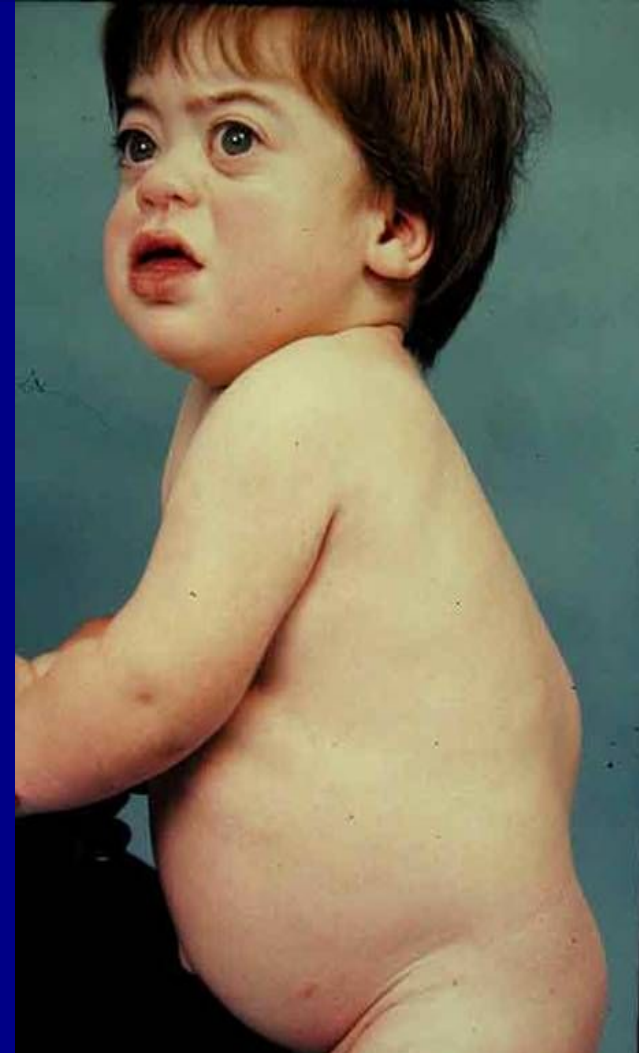


Смоленский государственный медицинский университет

Кафедра неврологии и нейрохирургии

Наследственные болезни обмена веществ

***Кислякова Е.А.
2019***



Наследственные болезни обмена веществ

Включают более 700 нозологических форм.

Большинство относится к орфанным заболеваниям, т.к. их распространенность составляет менее 10 случаев на 100.000 населения.

- Однако, суммарная частота НБО высока: 1:3000- 1:5000 живых новорожденных

Актуальность

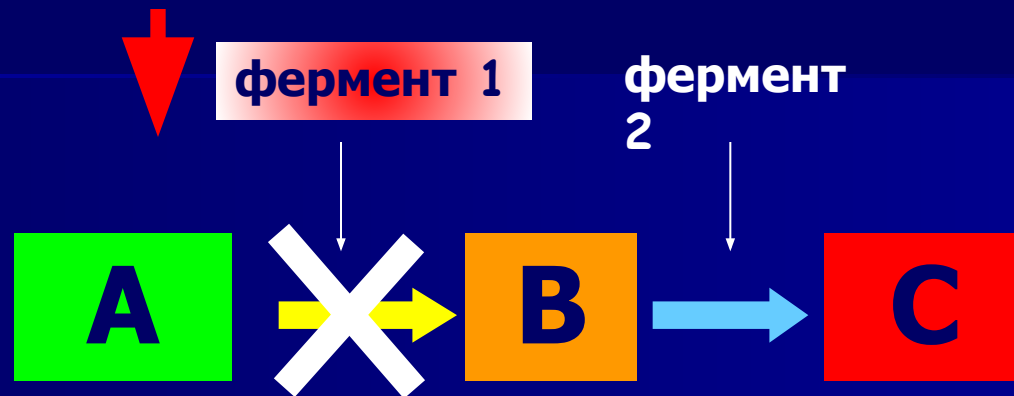
- 80% НБО манифестируют в детском возрасте.
- Эти болезни связаны с нарушением определенного метаболического пути.
- Биохимические маркеры заболевания в десятки раз отличаются от нормы.
- Характерен выраженный клинический полиморфизм.
- Клиническая диагностика очень сложна в связи с многообразием и неспецифичностью симптомов, а также редкостью заболеваний этого класса.
- Возможна метаболическая коррекция для некоторых форм

В зависимости от пораженного метаболического пути выделяют 22 подкласса

Наиболее распространены и изучены:

1. нарушение обмена аминокислот / органических кислот,
2. нарушение обмена углеводов,
3. нарушение обмена липидов.
4. лизосомные болезни накопления;
5. митохондриальные болезни;
6. пероксисомные болезни.

Патогенез



1. Увеличение количества субстрата (**A**)
2. Снижение концентрации продуктов реакции (**B** и **C**)

Патогенез



1. Субстрат или его производные в больших количествах являются токсичными веществами
2. Недостаточность концентрации продуктов реакции, которые необходимы для определенных функций клетки

Диагностика

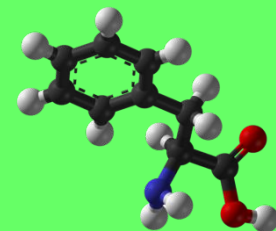
- С целью раннего выявления НБО применяют программы **массового и селективного скрининга**.
- Новая эра скрининга – использование **тандемной масс-спектрометрии**. Эта технология позволяет в небольшом количестве биоматериала анализировать сотни различных соединений и выявлять более 35 форм НБО



Наследственные болезни обмена

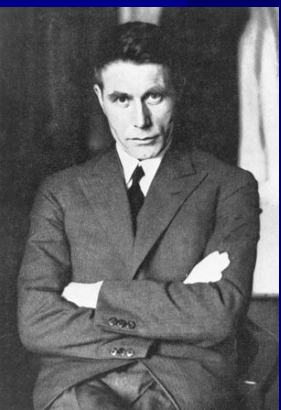
АМИНОКИСЛОТ

Фенилкетонурия (ФКУ)

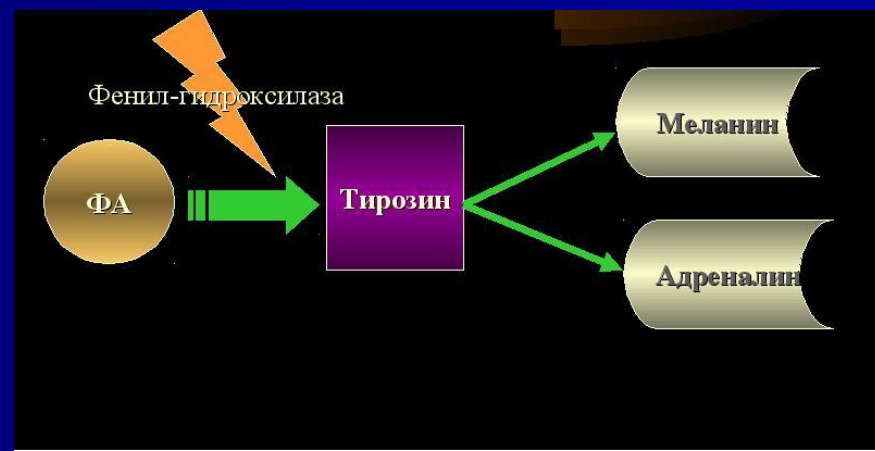


**фенилпировиноградная олигофрения,
болезнь Феллинга**

наследственное заболевание
аминокислотного обмена, в основе
которого лежит нарушение превращения
фенилаланина в тирозин, связанное с
дефицитом фенилаланингидроксилазы.



Впервые описал
И.Феллинг в 1934г.



Фенилкетонурия

- Самое частое наследственное нарушение обмена аминокислот.
- Частота ФКУ 1:8.000, у россиян 1:4.000 –6.500, при УМО- 1:100.

Ген располагается на длинном плече 12й хромосомы



Патогенез

Фенилаланин является незаменимой аминокислотой для построения белковой молекулы, являясь предшественником тироксина, адреналина и меланина



Отсутствие фенилаланин-4-гидроксилазы приводит к накоплению поступающего с пищей ФА во всех жидких средах организма.



Происходит накопление в тканях токсических продуктов его обмена и повышение экскреции последних с мочой.



Возникают вторичные нарушения обмена тирозина и триптофана, т. е. пониженное образование нейромедиаторов головного мозга (серотонина, дофамина др.)



- Избыток ФА и недоокисленных продуктов его обмена приводят к интоксикации ЦНС.

Патогенез



Фенилпировиноградная кислота является нейротропным ядом, и приводит к повышению возбудимости мышц, гиперрефлексии, тремору, судорогам, УМО, микроцефалии.

Клиника фенилкетонурии



1. Задержка психического развития.
2. Судорожный синдром.
3. Склонность к развитию дерматита (выделение аномальных метаболитов кожными железами).
4. Нарушение пигментного обмена (дефицит меланина)
5. Запах плесени или «мышинный» запах пота и мочи больного (избыток фенилуксусной кислоты)

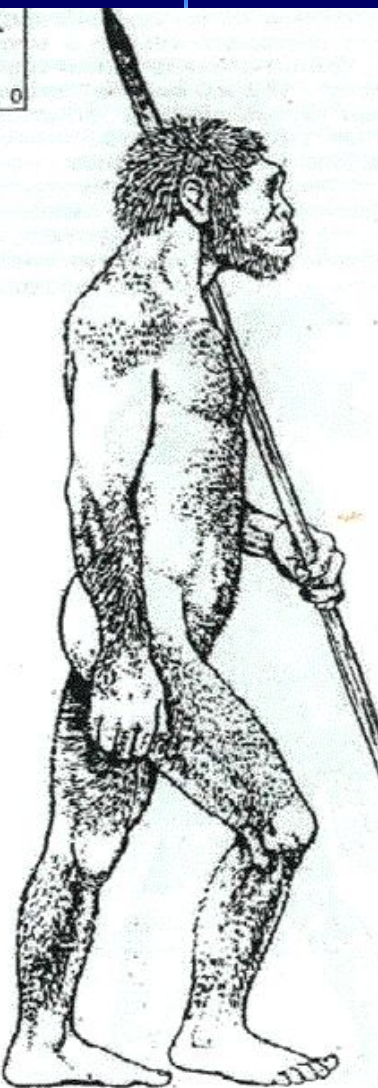
Нарушение пигментного обмена с рождения:

- светлые волосы,
- светло-голубые глаза,
- светлая кожа



Неврологический статус больных ФКУ

- ❖ Рано изменяется мышечный **тонус** — от гипотонии до ригидности;
- ❖ при стоянии и ходьбе все суставы слегка согнуты — **поза питекантропа**;
- ❖ **расстройства движений**: атаксия, гиперкинезы, центральные парезы;
- ❖ косоглазие, нистагм.



Клиника фенилкетонурии

- Первые 2-3 месяца жизни проходят без больших отклонений от нормы.
- К 4-6 месяцам появляется отставание в психомоторном развитии с исходом в умственную отсталость разной степени выраженности и задержку физического развития с малым ростом и инфантилизмом;
- У 20-50% - фармакорезистентные **судороги.**

Пациент с ФКУ



Диагностика фенилкетонурии

1. **Основной диагностический критерий - повышение концентрации ФА в крови.**

- Нормальный уровень фенилаланина в крови составляет 0-120 мкмоль/л.

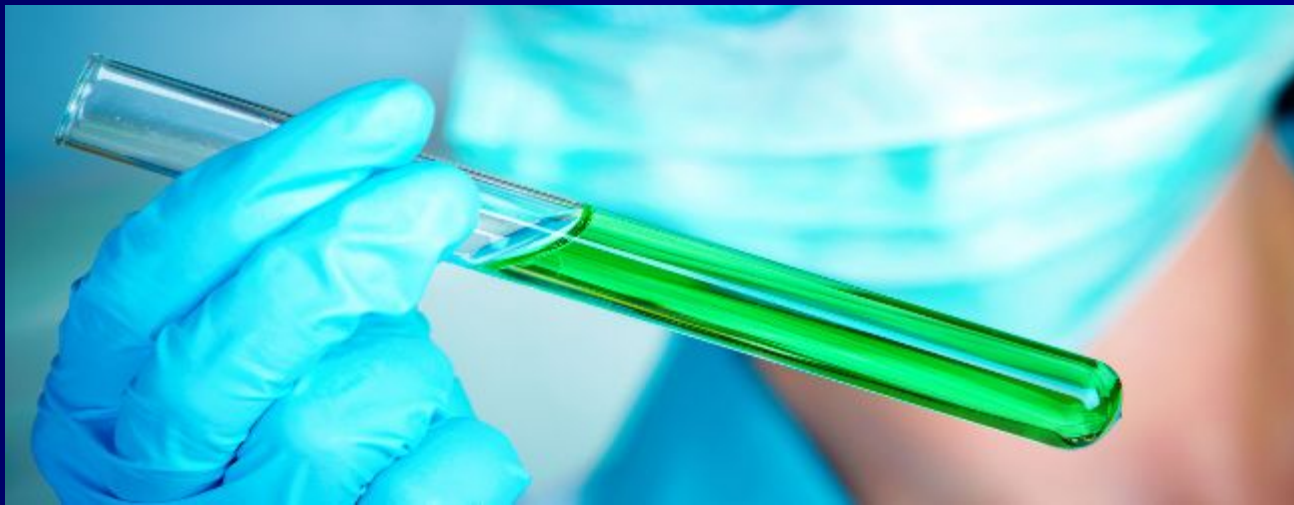
По степени тяжести ФКУ:

- Легкая – 600-900
- Среднетяжелая – 900-1200
- Тяжелая - >1200

Диагностика фенилкетонурии

2. положительная реакция Феллинга

– выделение с мочой повышенных количеств фенилпировиноградной кислоты и других кетоновых кислот, появляющихся к концу 1-й недели жизни.



Чрезвычайно важно!!

Установить диагноз в доклинической стадии, не позднее 2-го месяца жизни, когда могут проявиться первые признаки болезни.



Скрининг на ФКУ

Проводится **всем новорожденным на 4-5 день жизни**. Для определения концентрации ФА в сухом пятне крови.



Диетотерапия

**Основной принцип лечения –
ограничение поступления ФА с пищей.**



Диета обычно отменяется к 6-10-летнему возрасту.
В дальнейшем большинство больных ФКУ могут
вести нормальную жизнь.

Запрещено: мясо, колбасы, рыба, творог, сыр, яйца, соя, орехи, хлеб, крупы, мучное, шоколад, фасоль, горох, желатин

Дозировано: овощи, мед, фрукты, картофель, рис, кукуруза, молоко, макароны

Разрешено: растительное масло, сахар, ягоды, зелень, варенье, загустители, минеральная вода, чай.



Лечение ФКУ

- Если лечение ФКУ начато со 2-й недели жизни, то интеллект остается сохранным в 90% случаев,
- если с 4-й недели – интеллект сохраняется лишь у 50% больных;
- старше 8 месяцев - устраняет ряд клинических проявлений болезни, однако интеллект полностью не нормализуется;
- старше 1 года - затрудняет развитие процессов мышления уже у 60% детей

Наследственные болезни обмена

УГЛЕВОДОВ

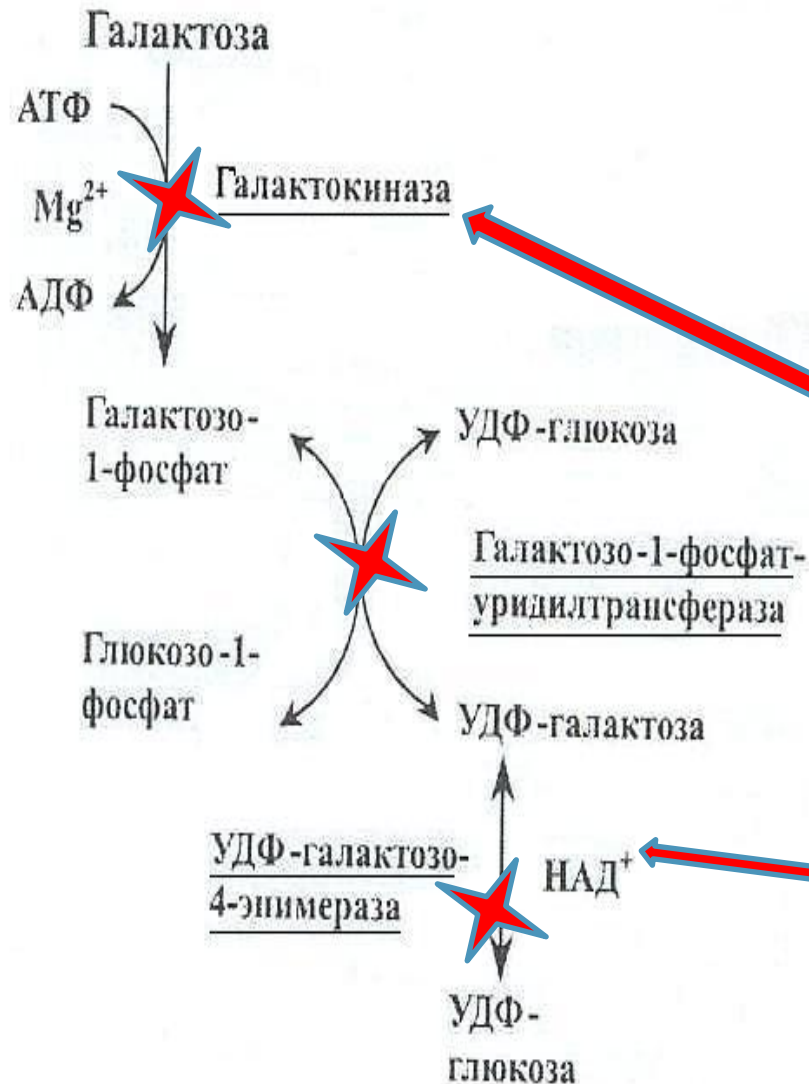
Галактоземия

Заболевание относится к нарушениям обмена простых сахаров.

Возникает при вскармливании молоком при наследственной непереносимости лактозы, расщепляющейся в кишечнике до галактозы.

- А/р заболевание с частотой 1:40.000–100.000 новорожденных

Патогенез галактоземии - накопление галактозы и галактозо-1- фосфата в крови и тканях



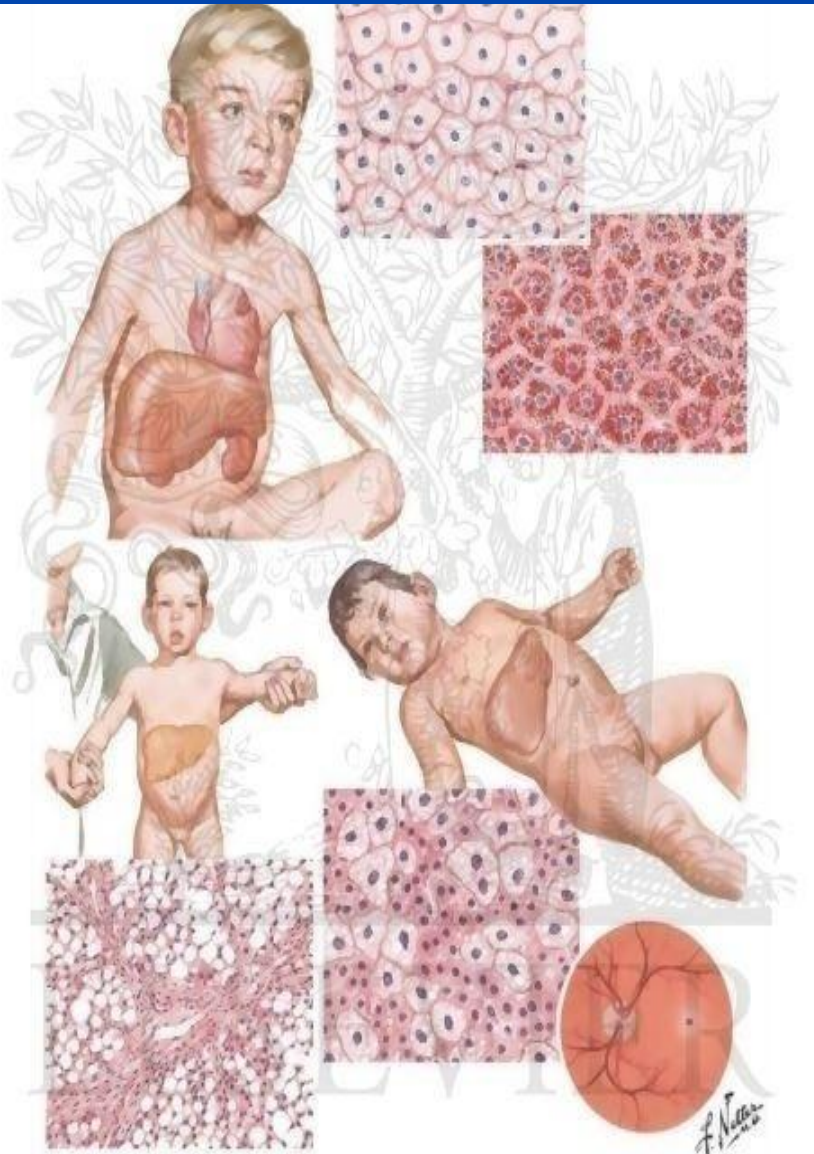
Выделяют 3 формы,
вызванных
недостаточностью
одного из трех
ферментов

1. Галактокиназы

2. галактозо-1-
фосфатуридил-
трансферазы.

3. уридилдифосфата-
галактозо-4-
эпимеразы.

Классическая форма галактоземии



Отсутствие и недостаточность фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, превращающего галактозу в глюкозу

Приводит к накоплению галактозы в крови, головном мозге, печени, почках и ЖКТ.

Клинические признаки

Острое начало на 1-м месяце жизни при кормлении молоком:

- Неукротимая рвота, понос,
- гепатоспленомегалия, желтуха;
- аминокацидурия и обезвоживание,
- мышечная гипотония,
- судороги,
- катаракта;
- умственная отсталость.

Диагностика галактоземии

Общий анализ крови -анемия.

Биохимия крови:

- **Повышение уровня:** галактозы , АСТ, АЛТ; билирубина.
- **Снижение** глюкозы, общего белка.
- **Низкая активность** галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах.

Анализ мочи: **избыточное количество**

галактозы, белка и сахара.

Лечение галактоземии

Диета с исключением галактозы.

Замена грудного и коровьего молока, молочных продуктов смесями с соевым или миндальным молоком, безлактозными молочными смесями.

Прогноз при раннем выявлении благоприятный.

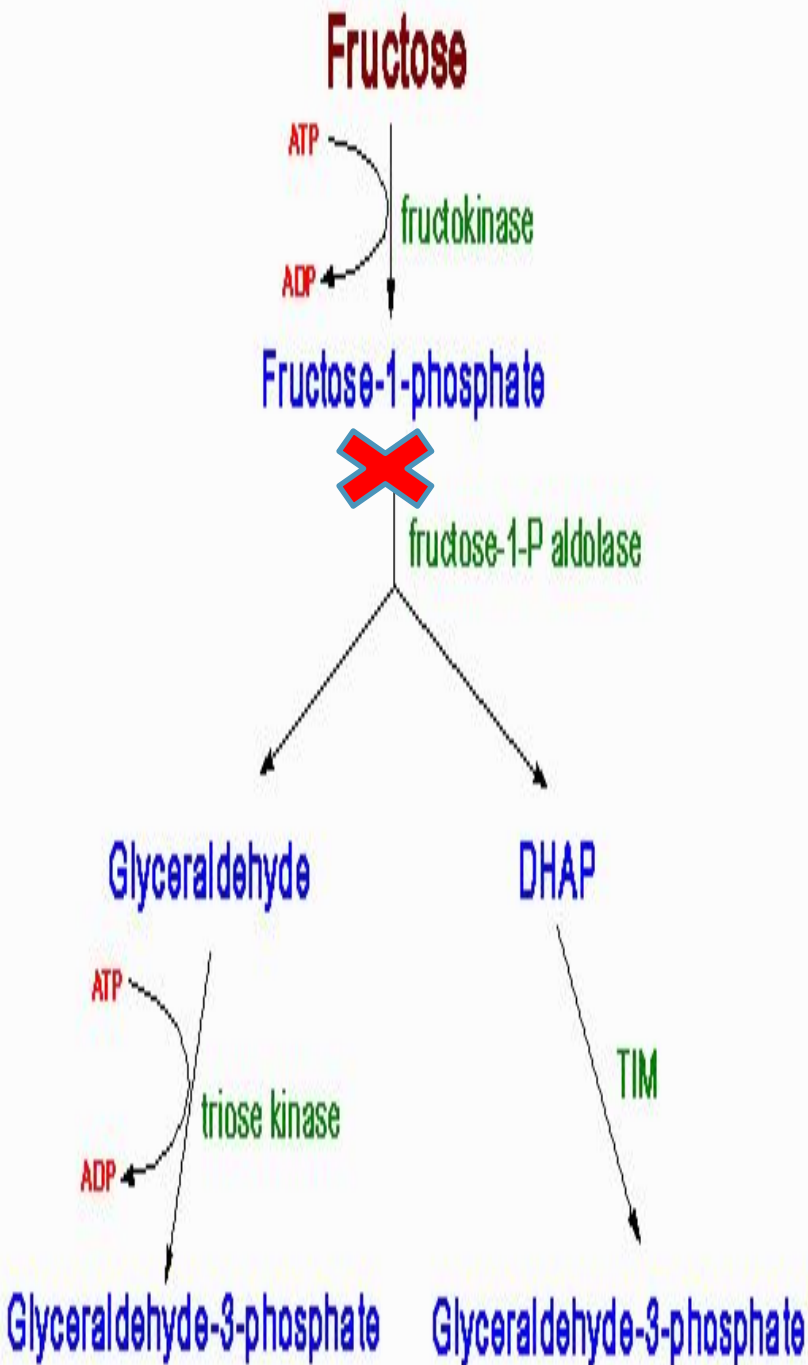
При отсутствии адекватной терапии больные умирают.

Фруктозурия

А/р заболевание с частотой 0,8:100.000.

В основе - недостаточное количество фруктозо-1-фосфат-альдозазы, который переводит фруктозу в глюкозу.

В результате этого из фруктозы синтезируется фруктозо-1-фосфат, который токсически действует на печень, почки и мозг.



Фруктозурия

В зависимости от степени недостатка ферментов выделяют легкие и тяжелые формы.

Легкие формы — симптомы незначительные, пациент иногда может употреблять небольшие порции продуктов, содержащих фруктозу.

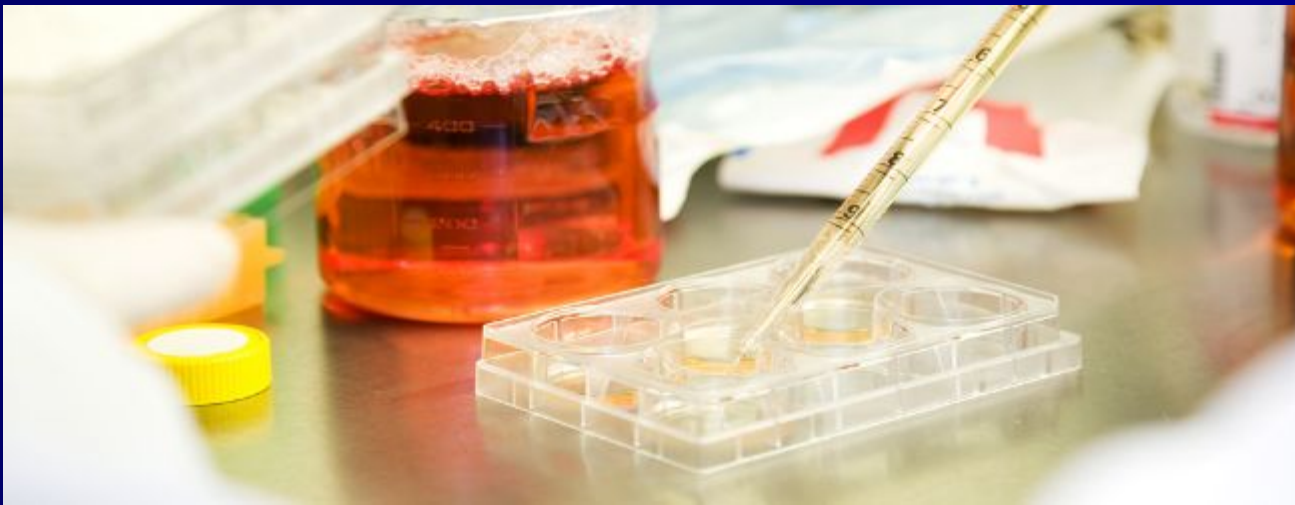
Тяжелые формы (крайняя степень непереносимости фруктозы), ее употребление вызывает острую гипогликемию, что может представлять угрозу для жизни человека).

Клиника

- **Гипогликемические состояния** после приема пищи, содержащей фруктозу;
- **увеличении печени** с биохимическими признаками **нарушения липидного обмена**, иногда повышением уровня аминотрансфераз.

Диагностика

Проба с нагрузкой фруктозой вызывает гипогликемическую реакцию. Условием ее проведения должна быть готовность к борьбе с гипогликемией (немедленное введение глюкозы внутривенно).



Лечение

Диета с исключением из рациона ребенка «вредных» продуктов питания, не менее трех лет.

Запрещенные продукты:



Наследственные болезни обмена

ЛИПИДОВ

К этим заболеваниям относятся
липидозы и лейкодистрофии

НБО липидов

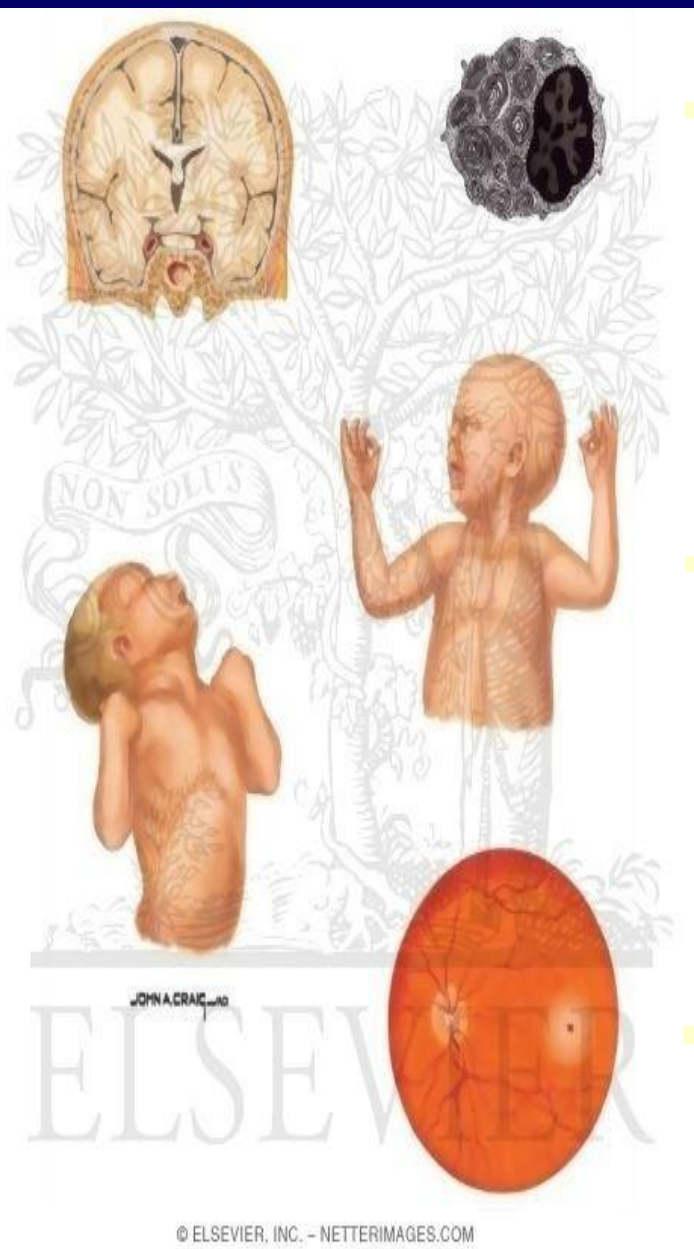
	Липидозы	Лейкодистрофии
Патогенез обусловлен	Отложением аномально количеств нерасщепленных продуктов жирового обмена в различных органах и тканях	диффузной симметричной дегенерацией белого вещества головного и спинного мозга
В основе-генетический дефект:	лизосомальных ферментов, участвующих в обмене липидов	нарушение метаболизма миелина с его последующим распадом.
Общие симптомы	прогрессирующее слабоумие, двигательные расстройства	
Клиника	поражение опорно-двигательного аппарата, кожи, сетчатки глаз и внутренних органов (почки, печень, селезенка).	нарастающие пирамидные, мозжечковые, экстрапирамидные расстройства, судороги, бульбарные и псевдобульбарные симптомы, снижение зрения и слуха,
Диагностика	Изменение уровня липидов и активности определенных ферментов в крови, ликворе и других биологических жидкостях	
Диагностика		МРТ головного мозга - тотальная демиелинизация.
Заболевания	ганглиозидозы, нейрональные цероид-липофусцинозы, сфингомиелинозы, глюкоцереброзидозы, болезнь Фабри	Метахроматическая, глобоидно-клеточная лейкодистрофия

Амавротическая идиотия

— редкое наследственное заболевание с АР типом наследования, при котором в тканях накапливаются ганглиозиды (продукты расщепления жиров), поражающие ЦНС (спинной, головной мозг и менингеальные оболочки).

Относится к группе лизосомных болезней накопления.

Названо в честь британского офтальмолога Уоррена Тея и американского невролога Бернарда Сакса, которые впервые описали это заболевание независимо друг от друга в 1881 и 1887 годах, соответственно.



- Частота встречаемости заболевания: 1:300.000 (среди евреев ашкинази— 1:3600).

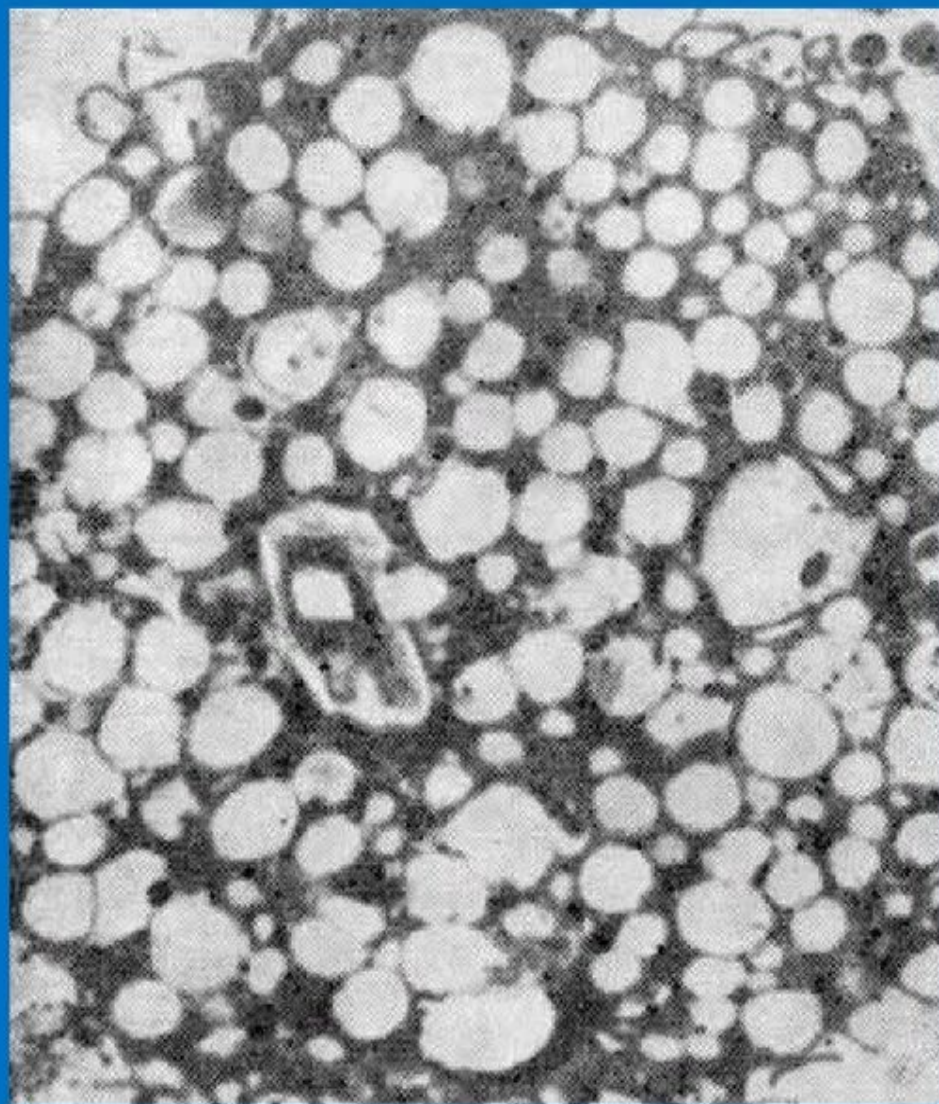
- Около 3% населения являются носителями болезни.

- **Ген локализован на 15q22-25.**

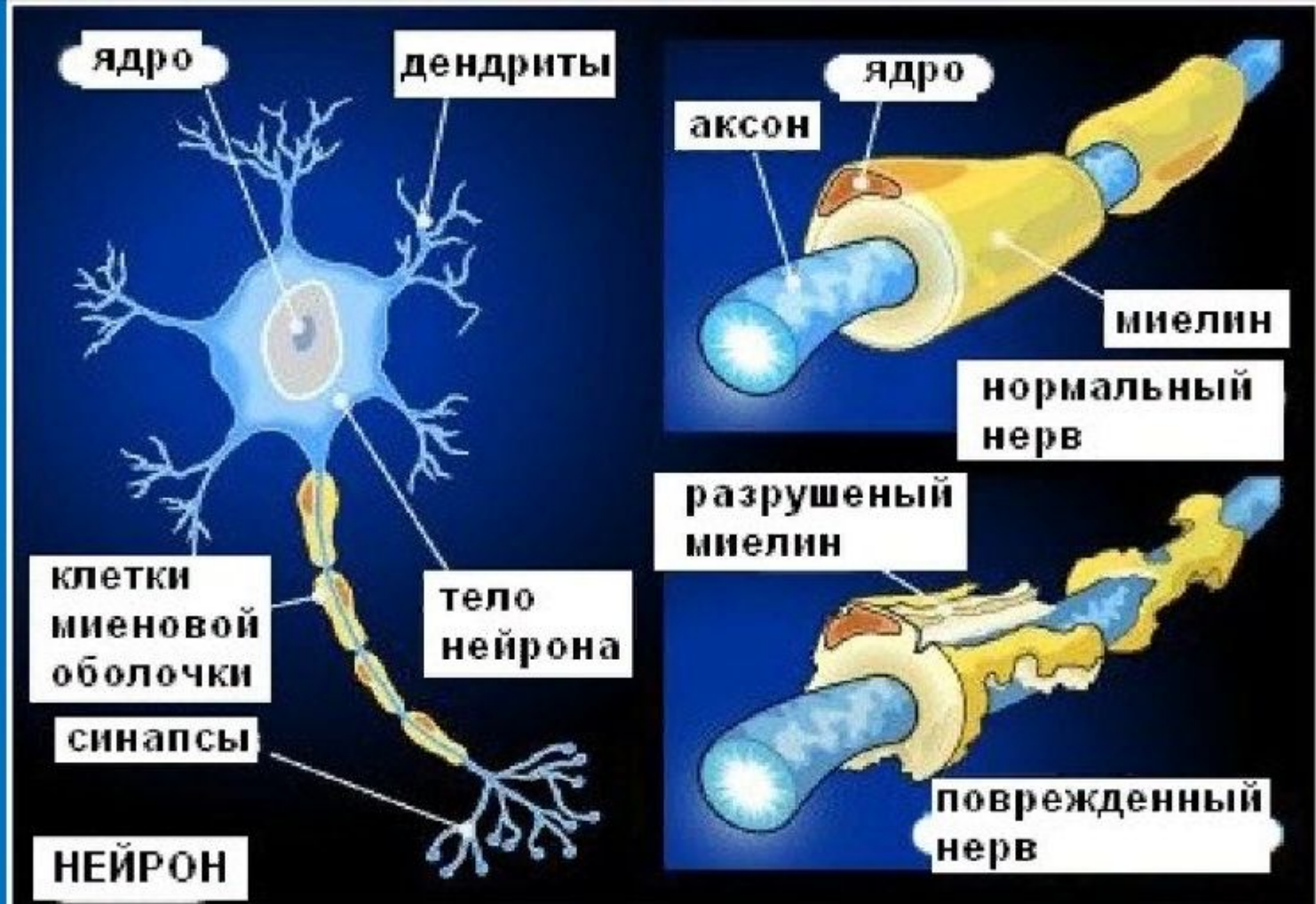
Патогенез болезни

Тея — Сакса

- генетический дефект гена, приводит к отсутствию фермента гексозаминидазы А, находящегося в лизосомах и принимающего участие в утилизации ганглиозидов в ЦНС.
- В результате, ганглиозиды накапливаются в нейронах мозга, нарушая их работу, а впоследствии и разрушая их.



*Ганглиозиды
накапливаются в
клетках в лизосомах в
огромных количествах,
образуя так
называемые «пенистые
клетки», то есть
клетки, набитые
лизосомами.*



В противоположность накоплению ганглиозидов, в белом веществе головного мозга резко уменьшается содержание липидов, происходит демиелинизация и разрушение многих аксонов

Дети с болезнью Тея-Сакса



- Выделяют 4 формы в зависимости от времени начала заболевания и клиники.
- Наиболее изучена инфантильная форма – **Болезнь Тея — Сакса** (GM_2 ганглиозидоз, ранняя детская амавротическая идиотия)

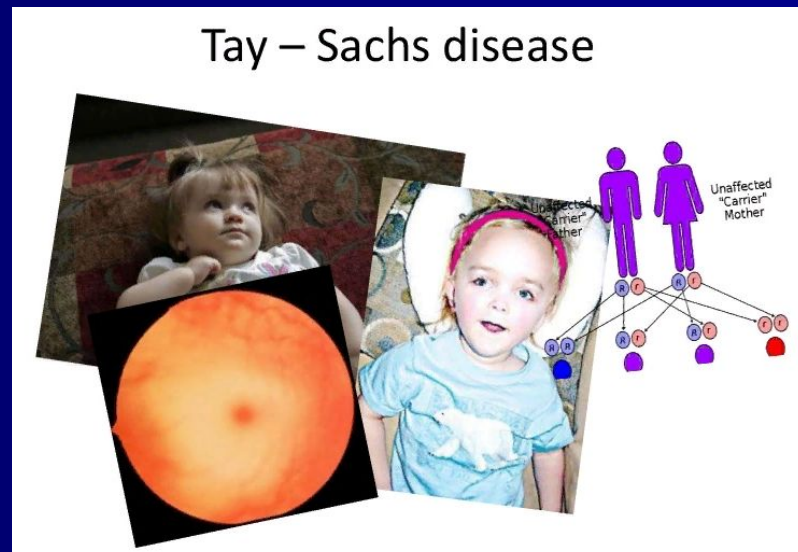


Клиника болезни Тея — Сакса

1. **Задержка, а затем регресс развития** (после инфекций, травм): утрата приобретенных навыков (перестают сидеть, держать голову, брать игрушки).
2. **Нарушение психики** — идиотия: перестают реагировать на окружающее, вялые (или раздражительные), нарушения сна, не узнает мать, близких, не следит за игрушками.
3. **Вегетативные нарушения**: паратрофики, страдают булемией, гиперсаливацией; имеют сухость кожи, гипергидроз стоп и ладоней, гирсутизм, запоры.
4. **Псевдобульбарные расстройства.**

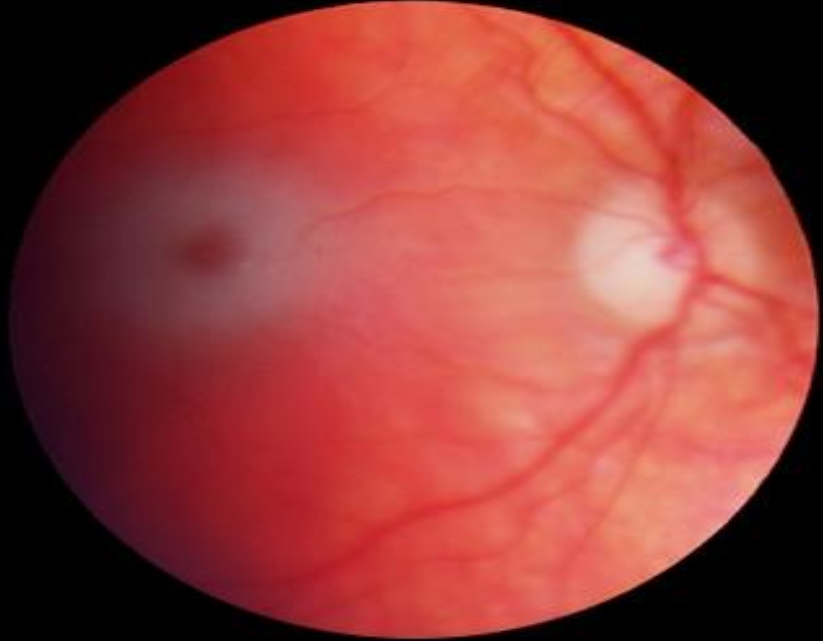
Клиника болезни Тея — Сакса

- 5. Фармакорезистентные судороги
- 6. Центральные тетрапарезы.
- 7. МРТ головного мозга: атрофия нейронов коры, клеток Пуркинье, ядер ствола и спинного мозга, демиелинизация;



Характерный диагностический признак

синдром «вишневой
косточки», возникающий
из-за атрофии ганглиозных
клеток сетчатки и
просвечивания сосудистой
оболочки



Диагностика, лечение, прогноз

В плазме крови:

1. увеличено содержание цереброзидов и сульфатидов;
2. В E_r увеличение свободного холестерина и снижение фосфолипидов, сфингомиелинов;

Специфического лечения нет.

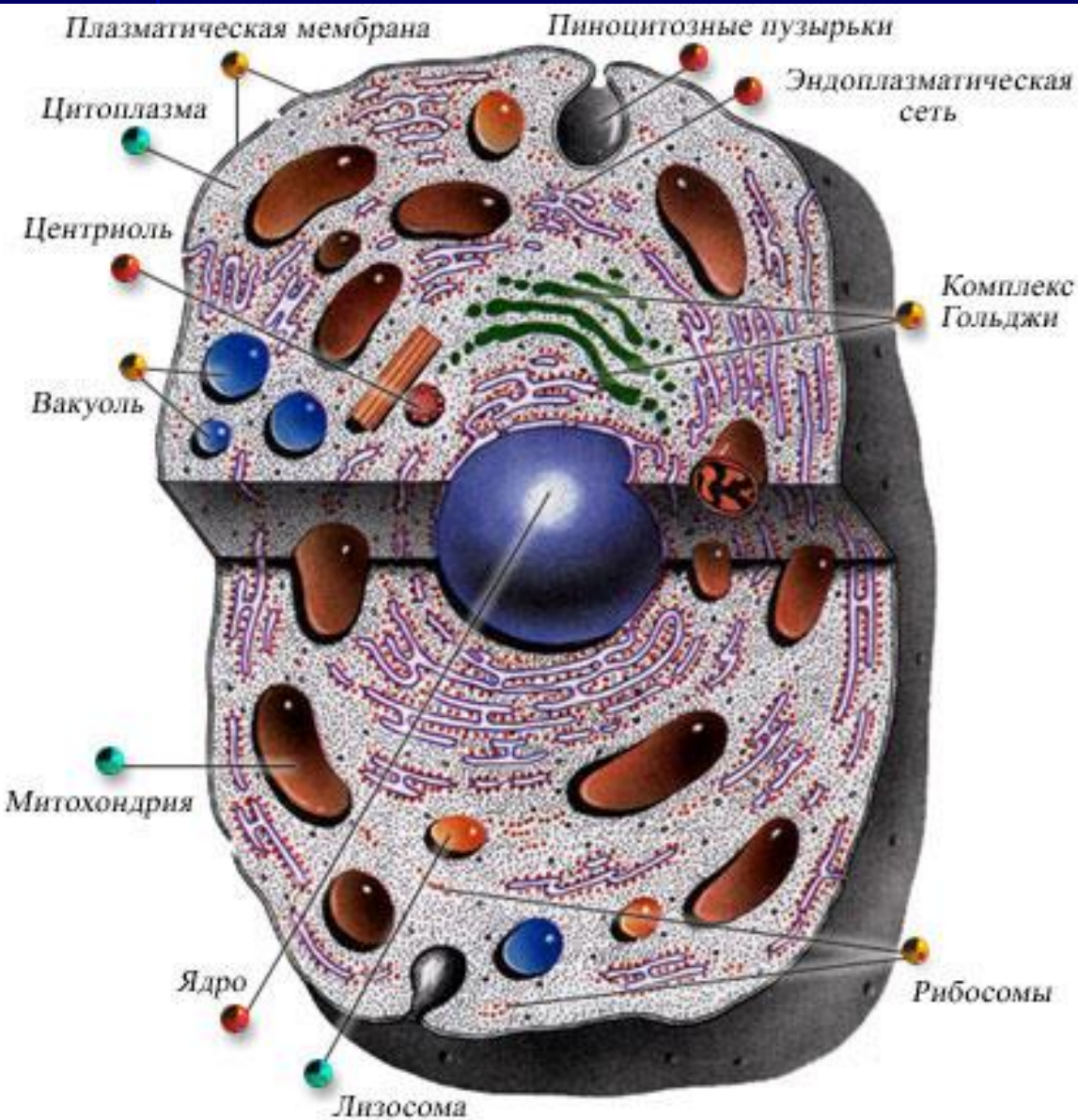
Смерть в 2-3 года

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

лизосомные болезни накопления

Лизосомы

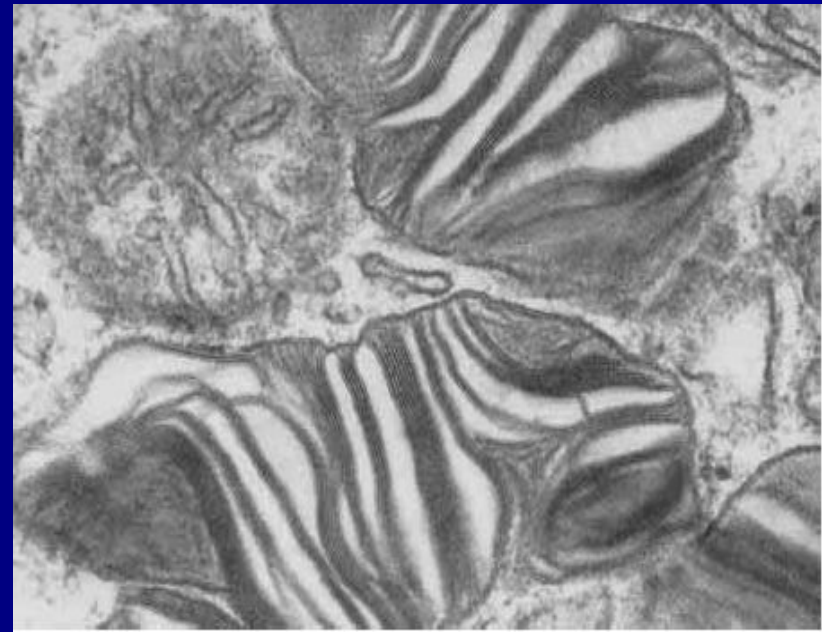
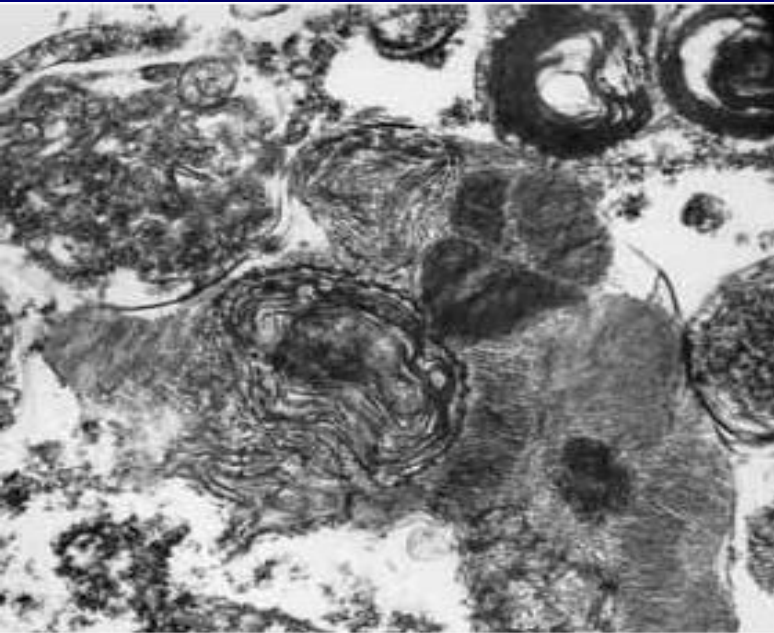
от гр. *lysis* — «разложение, растворение, распад» и *soma* — «тело»)



Это органеллы, в матриксе которых содержатся различные ферменты, которые осуществляют внутриклеточное переваривание различных химических соединений и клеточных структур.

Лизосомные болезни накопления (ЛБН)

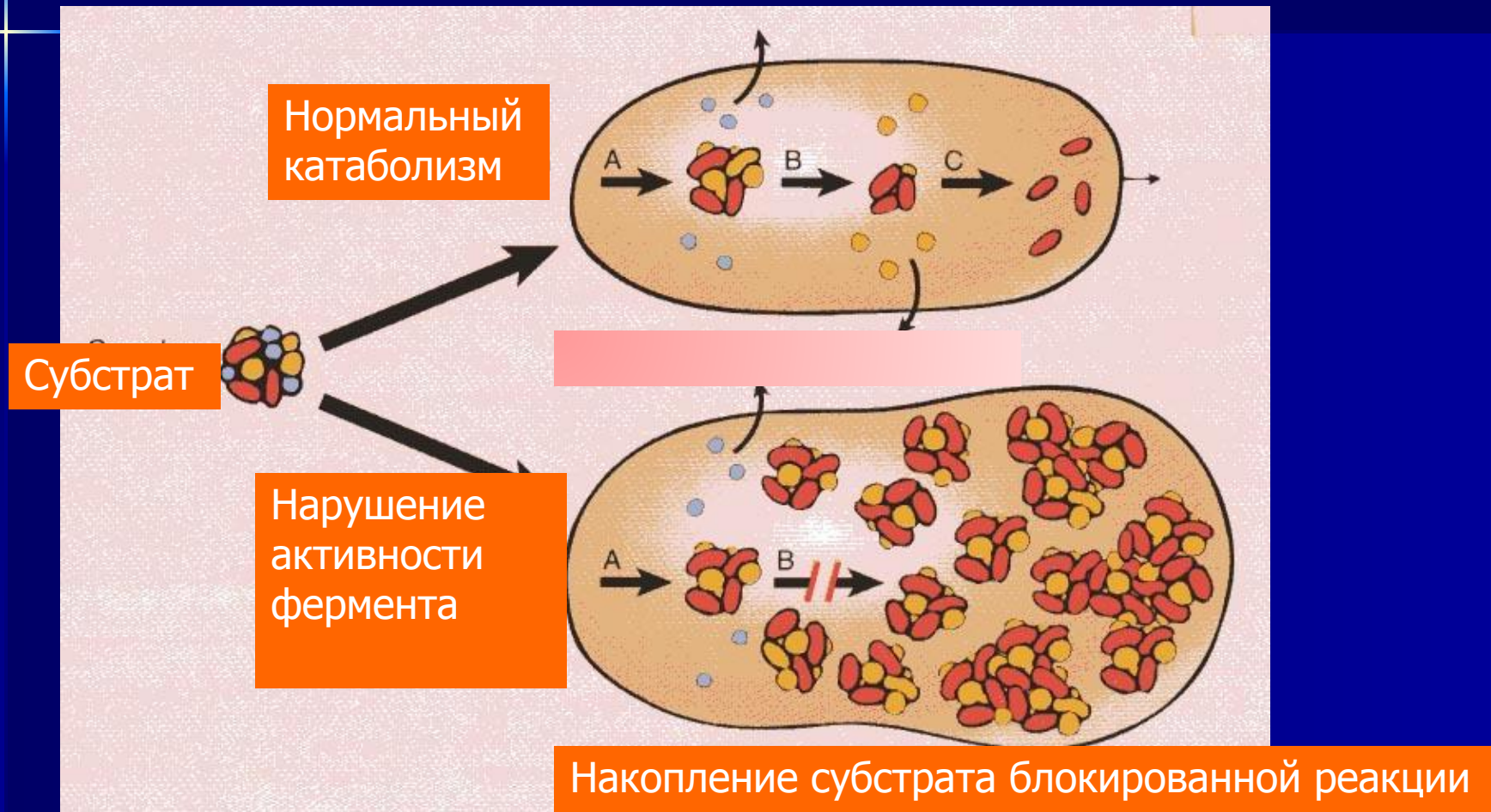
Обусловлены мутациями генов,
контролирующих процесс
внутрилизосомного гидролиза
макромолекул



Лизосомные болезни накопления (ЛБН)

- Число известных форм – около 50
- Наследуются по аутосомно-рецессивному типу (кроме болезни Фабри и болезни Хантера)
- Частота ЛБН в популяции 1:5000 – 1:8000

Патогенез ЛБН



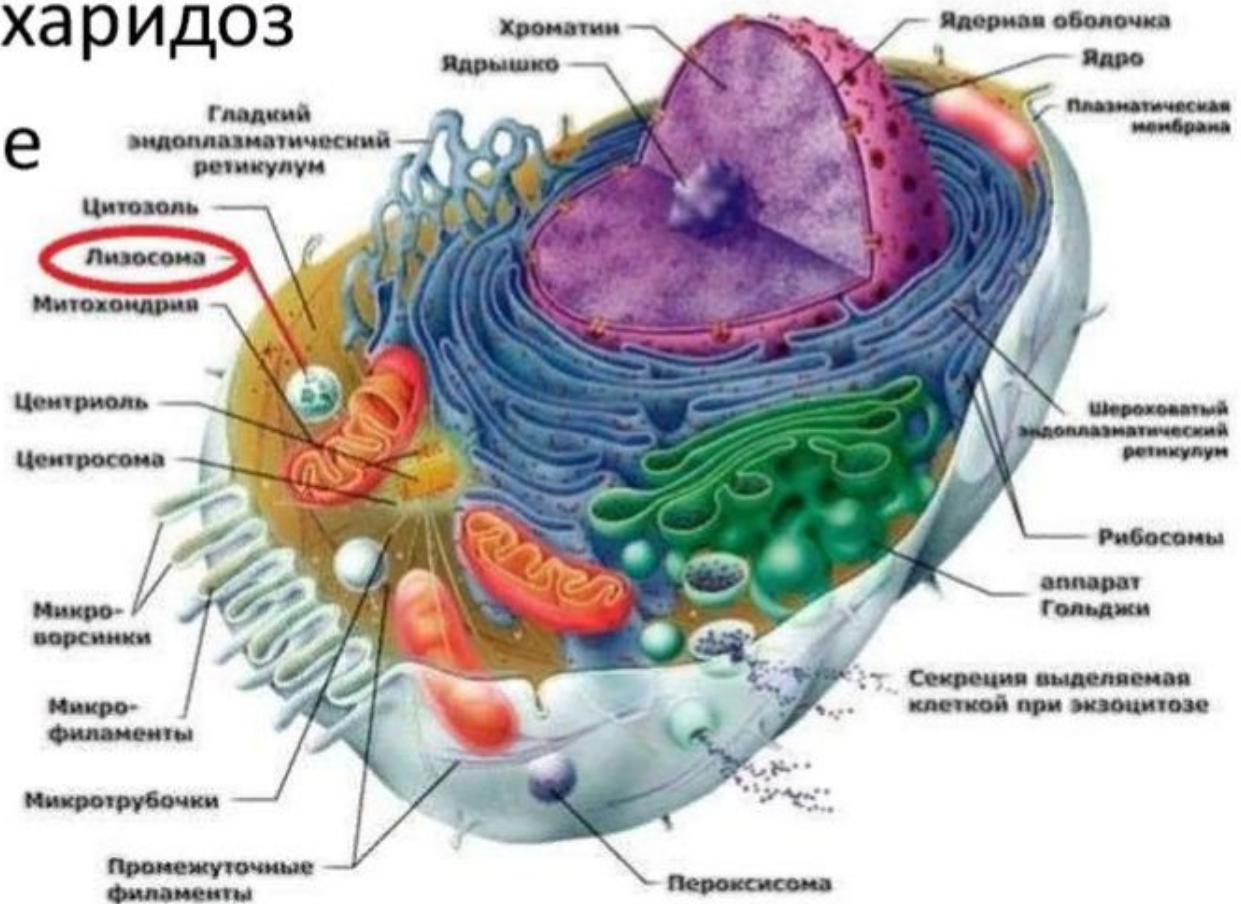
Классификация ЛБН

В зависимости от накапливаемых субстратов:

- Сфинголипидозы (болезнь Гоше, метакроматическая лейкодистрофия, болезнь Краббе)
- Ганглиозидозы (болезнь Тея-Сакса, GM1-ганглиозидоз)
- Мукополисахаридозы
- Гликопротеинозы (альфа-маннозидоз)
- Болезни лизосомного транспорта (муколипидоз)
- Нейрональные церроидные липофусцинозы

Лизосомальные болезни обмена

- Болезнь Нимана-Пика
- Мукополисахаридоз
- Болезнь Гоше



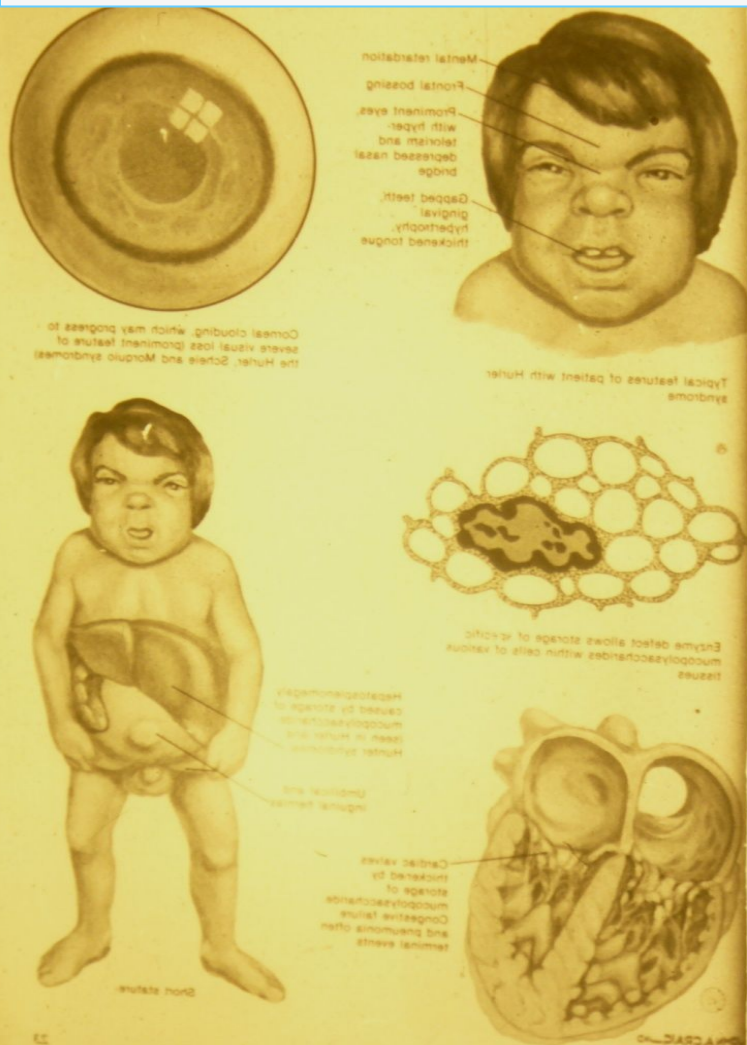
Клинические проявления ЛБН

- Прогрессирующий характер заболевания
- Наличие различного по продолжительности интервала нормального развития (от нескольких месяцев до нескольких лет)
- Признаки болезней накопления (увеличение печени и селезенки, изменения со стороны соединительной и костной ткани, вовлечение в патологический процесс многих систем и органов)
- Ранняя инвалидизация и смерть.
- Для многих форм разработано патогенетическое лечение - заместительная ферментная терапия

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Мукополисахаридозы

группа ЛБН, связанных с нарушением обмена гликозаминогликанов



- ГАГ являются важнейшими компонентами основного структурного белка волос (кератина) и структурного белка соединительной ткани (коллагена).
- Наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Мукополисахаридоз

Накопление мукополисахаридов в результате дефекта различных ферментов

МПС 1

- Гурлера
- Шейе
- Гурлер-Шейе

Дефицит альфа-L-идуронидазы

МПС 2

Хантера

Идуронат-2-
сульфатазы

МПС 3

Санфилиппо

A - N сульфоглюкозамин-
сульфогидралазы

B - N-ацетил-D-
глюкозаминидазы

C - альфа глюкозамид-N-
ацетилтрасферазы

D - N-ацетилглюкозамин
-6-сульфатазы

МПС 4

Болезнь
Моркио

Галактазамин-6-
сульфат-
сульфатазы или
b-галактозидазы

МПС 6

Марото-Лами

Патогенез МПС I типа

Недостаточность фермента α -L-идуронидазы



Нарушение отщепления терминального остатка идуроновой кислоты



Нарушение внутрилизосомной деградации ГАГ



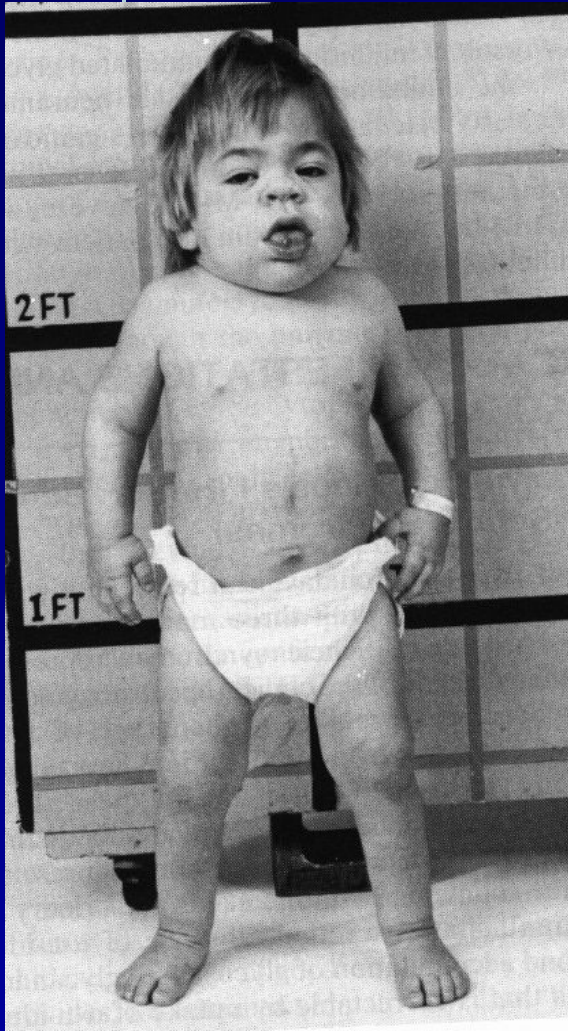
Накапление ГАГ в лизосомах

МПС, I тип.

В зависимости от клинической картины выделяют

3 клинические варианта:

Синдром



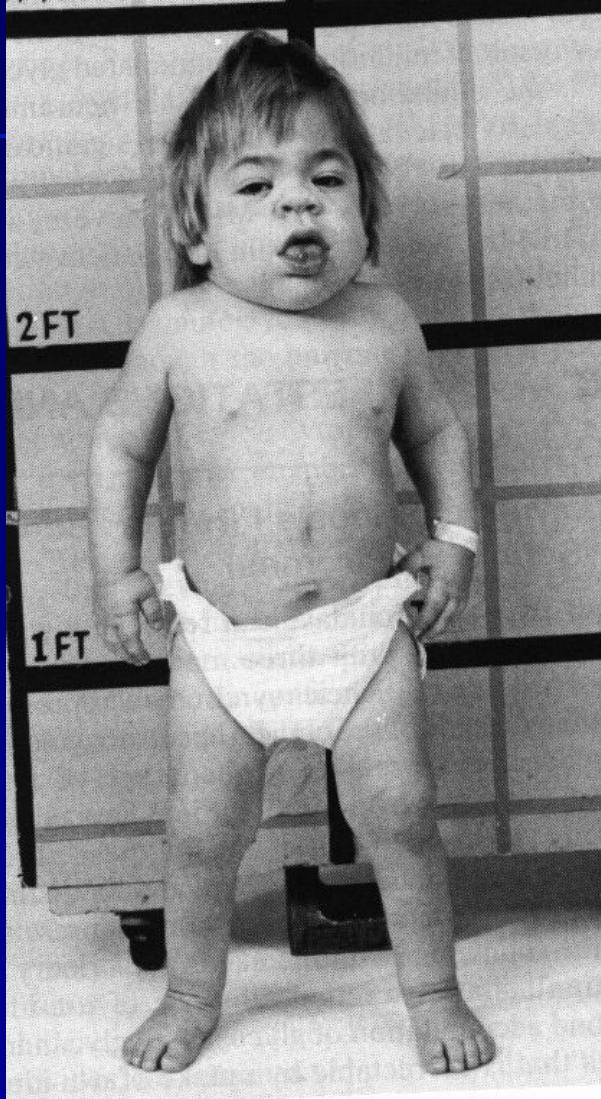
Гурлер-Шейе



Шейе



МПС тип I (синдром Гурлер)



Эта форма встречается чаще остальных и была описана ранее других синдромов.

Частота 1: 20-25.000 человек.

Характеризуется очень быстрым прогрессированием.

Впервые данная форма была описана в 1919 году немецким педиатром Гертрудой Гурлер

Гаргоилизм

**Клиническая картина наиболее яркая
и типичная из всех видов МПС**

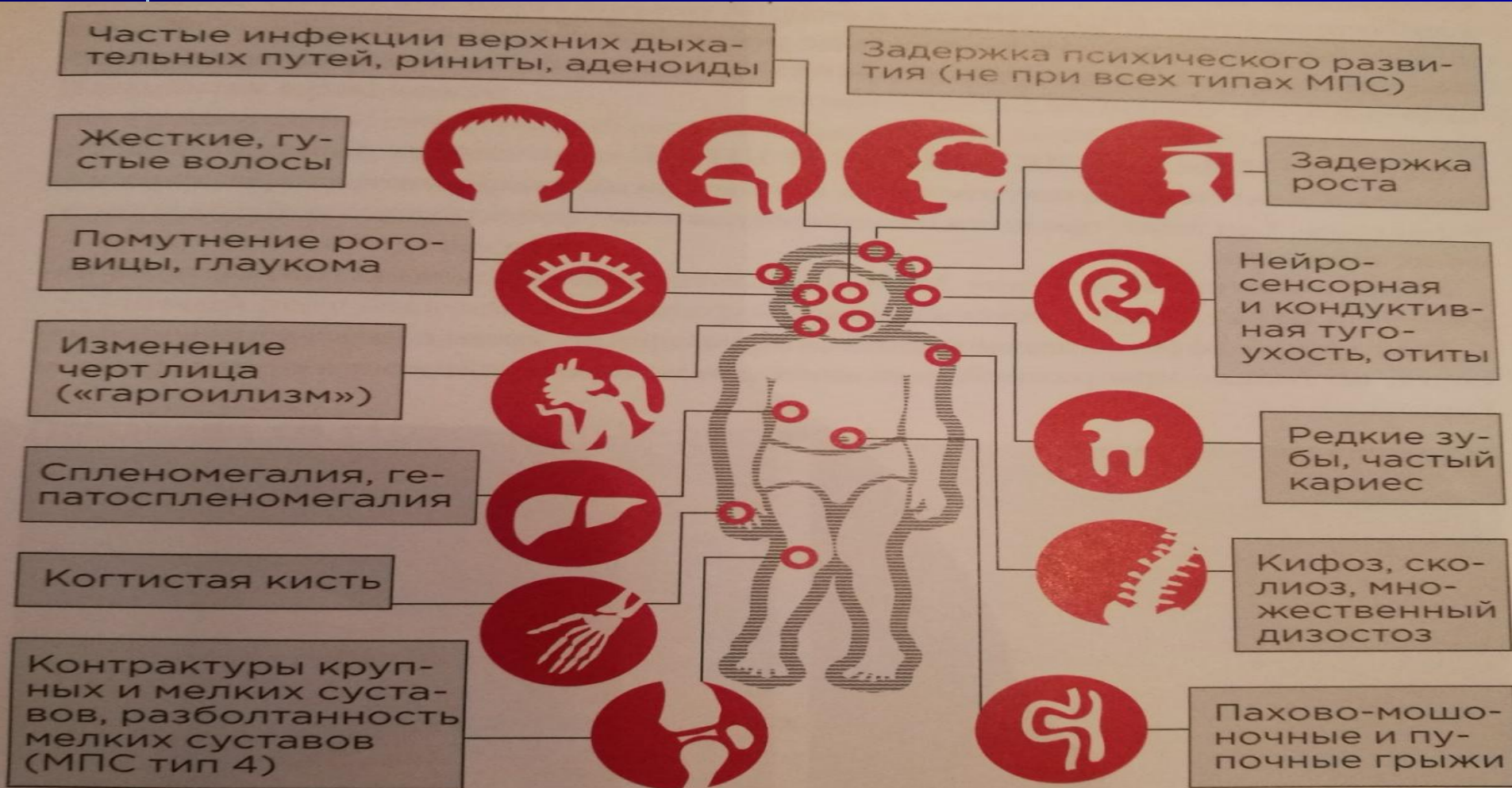


gargoyle – лепные
изображения на
фронтонах готических
соборов



МПС тип I (синдром Гурлер)

Симптомы проявляются с рождения, к 1-2 годам клиническая картина выражена полностью. Характерна мультисистемность поражения:



К концу 1 года жизни становятся очевидными изменения черт лица



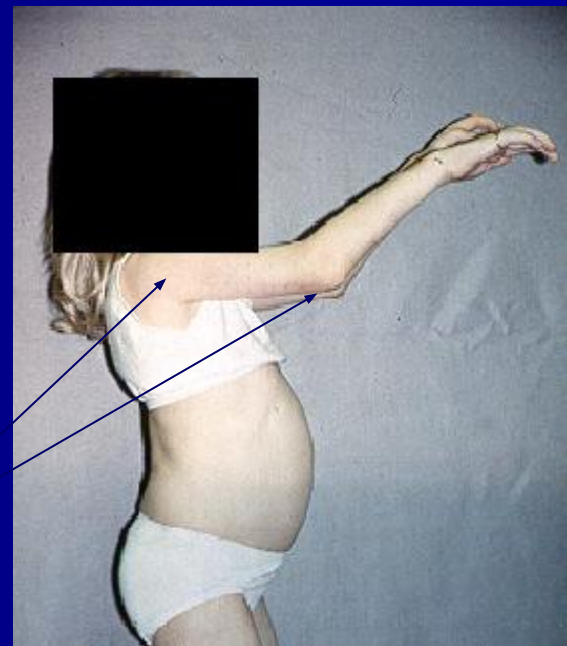
Макроцефалия,
увеличение лобных
бугров, широкий нос и
развернутые ноздри,
уплощенная переносица,
открытый рот,
утолщенные губы,
макроглоссия

Тугоподвижность суставов



Тугоподвижность
и контрактуры
тазобедренных
и коленных
суставов

Плечевых и
локтевых
суставов



Ребенок с I типом МПС – синдром Гурлер



Генотип девочки: Q70X/Q70X

Больные больше похожи друг на друга, чем на своих
здоровых братьев и сестер



Клинические формы МПС I типа

Синдром Гурлер

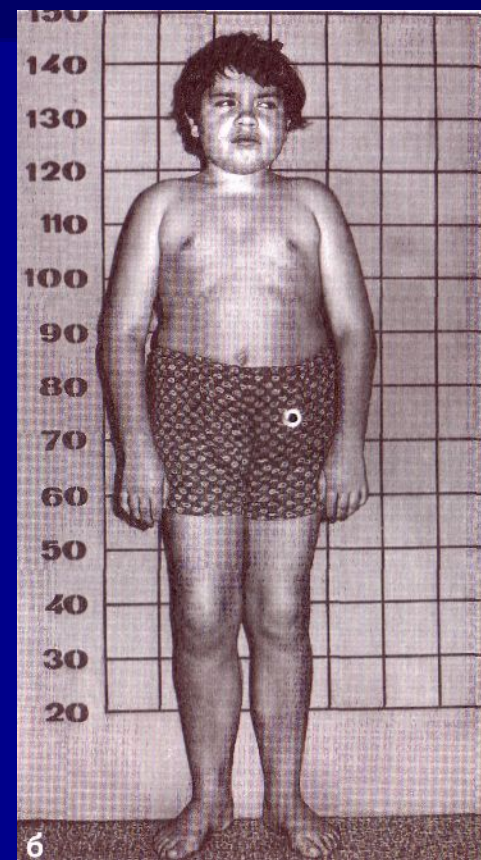
- манифестирует на 1 году жизни
- тяжелая соматическая и неврологическая патология

Синдром Гурлер—Шейе

- манифестирует в 3-8 лет
- соматическая патология
- минимальные интеллектуальные расстройства

Синдром Шейе

- Манифестирует в 7-20 лет
- мягкие проявления фенотипа
- нормальный интеллект





**Дети 3,5 и 5
лет с
синдромами
Гурлер (слева)
и Гурлер-Шейе
(справа)**

Диагностика МПС

- характерные клинические проявления,
- определении экскреции с мочой ГАГ
- пренатальная диагностика (определение активности лизосомальных ферментов в лейкоцитах крови и культуре фибробластов кожи, амниотической жидкости).

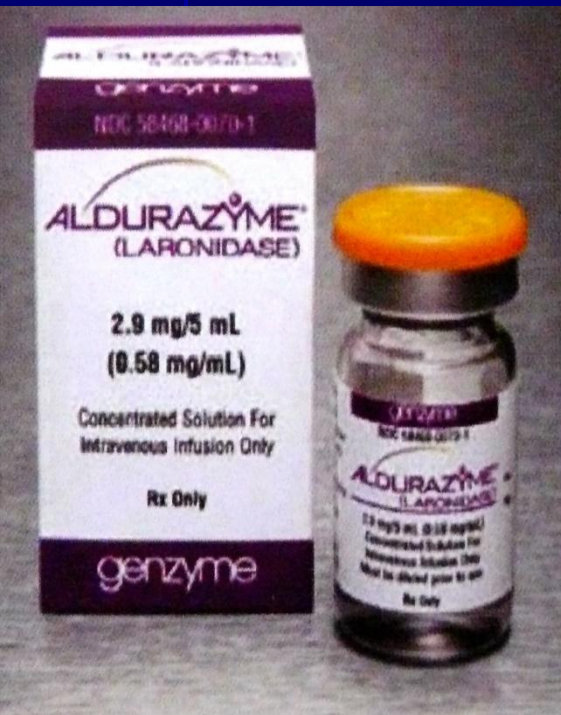
Параклинические обследования

- ЭКГ/ЭхоКГ, КТ/МРТ головного мозга
- исследование прозрачности глазных сред
- аудиометрия
- рентгенологическое исследование скелета

Лечение МПС

1. Фермент-заместительная терапия :

альдуразим при МПС 1 типа,
элапраза при МПС 2 типа,
наглазим при 6 типе.



2. Симптоматическая терапия:

- шунтирование для купирования коммуникационной гидроцефалии
- пересадка роговицы
- использование слуховых аппаратов
- терапия отитов и евстахиитов
- физиотерапия и лечебная гимнастика
- трахеостомия при ночных апноэ

3. Трансплантация костного мозга

Болезнь Ниманна-Пика

- Редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание.
- Частота 1:10.000.

Среди евреев-ашкинази 1:100

Мутации гена сфингомиелин-фосфодиэстеразы I приводит к внутриклеточному липидозу с накоплением в клетках ретикулоэндотелия – сфингомиелина.

Болезнь Нимана-Пика

- Накопление сфингомиелина в лизосомах ГМ, печени, РЭС.
- Пенистые клетки
- Симптом «вишневой косточки»



Тип А	Тип В	Тип С
Проявление сразу после рождения Гепатоспленомегалия Помутнение роговицы Утрата моторных навыков и сухожильных рефлексов	Без вовлечения нервной системы	+ накопление холестерина Патогенетическое лечение: Миглустатин
А и Б - дефицит сфингомиелиназы С – нарушение транспорта липидов		

Болезнь Ниманна-Пика А

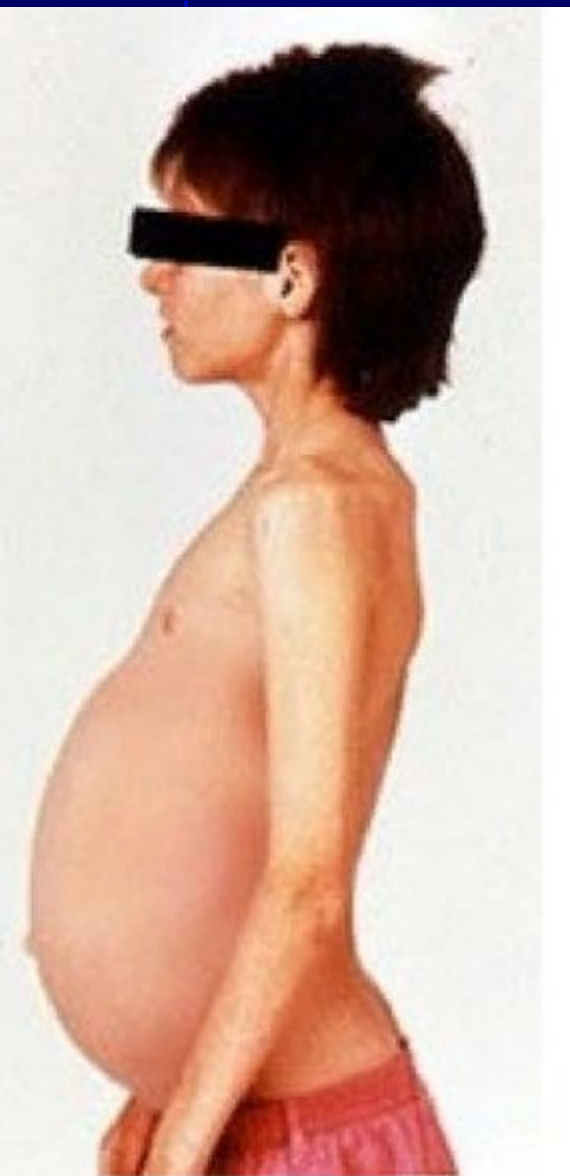
- Ранняя манифестация заболевания
- Гепатоспленомегалия
- Прогрессирующаяocerebellарная атаксия
- Снижение интеллекта.
- Вертикальный надъядерный паралич взора!!
- геластическая катаплексия (кратковременные эпизоды резкой потери мышечного тонуса, не сопровождающиеся утратой сознания)
- Симптом «вишневой косточки» на глазном дне
- Снижение активности фермента сфингомиелиназы в лейкоцитах крови
- Ранний летальный (на 2-3 годах жизни) исход



**Активность сфингомиелиназы –
0,03 нмоль/мг/час
(норма 7,5 – 60,0 нмоль/мг/час)**



Болезнь Гоше

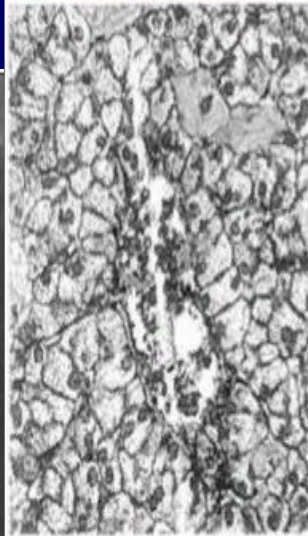


Мутация в гене **GBA** приводит к дефициту фермента-**глюкоцереброзидазы**, в результате в лизосомах органов и тканей (преимущественно в костном мозге, селезенке и печени) обнаруживают скопления крупных клеток неправильной формы, нагруженных церебролипидами (клетки Гоше)

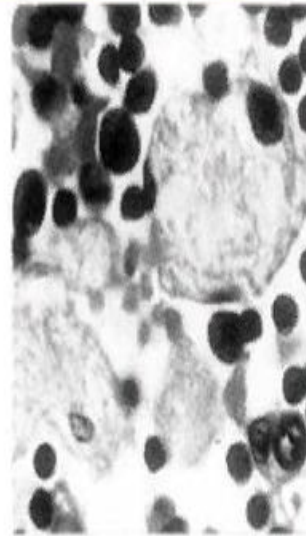
Клетки Гоше



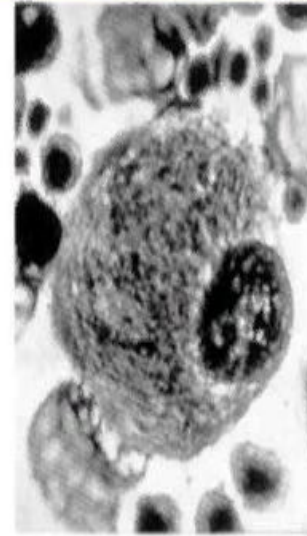
Рисунок 1. Пациент с болезнью Гоше (наблюдение проф. А.Я. Губе, грица)



Клетки Гоше в печени



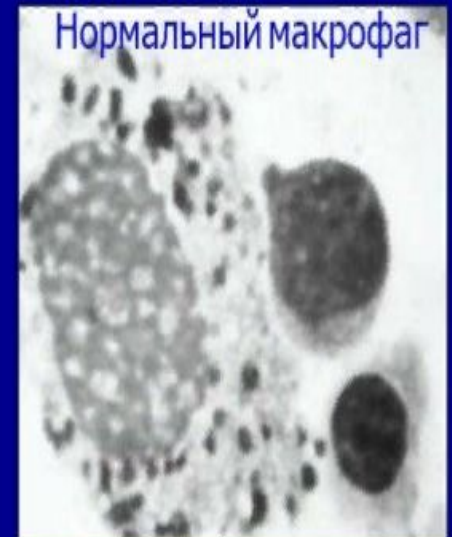
Клетки Гоше
в селезенке



Клетки Гоше в костном
мозге



В печеночных синусоидах
выявляются клетки Гоше.

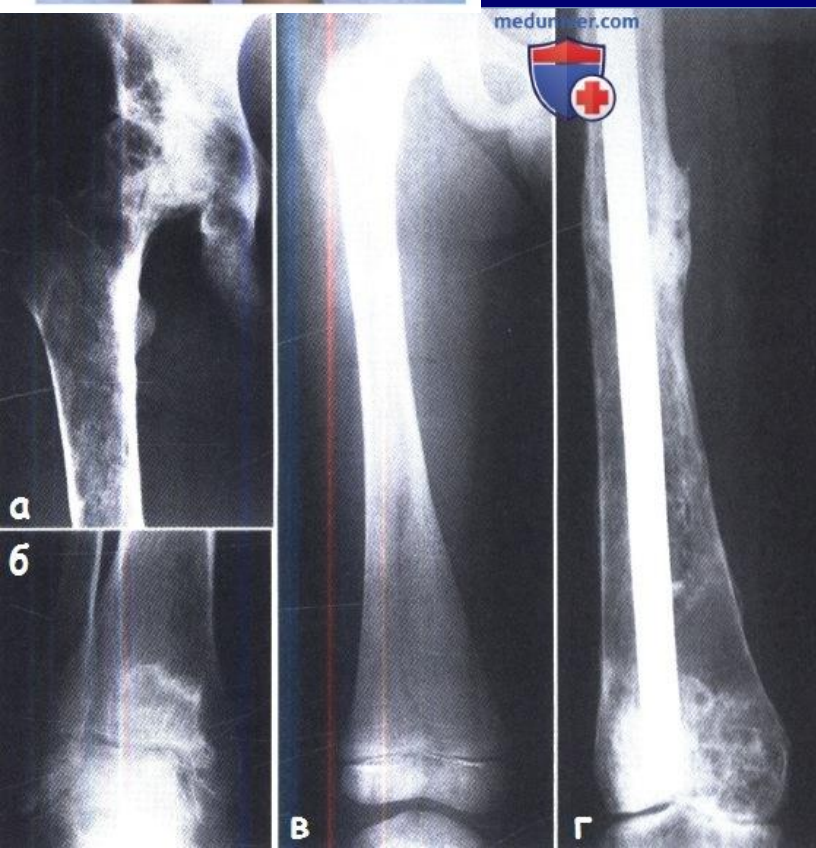


Нормальный макрофаг



Клинически это проявляется:

1. Гепатоспленомегалией
2. Вследствие гиперплазии костного мозга развивается **истончение костей**, что приводит к их деформации и патологическим переломам



- признаки остеонекроза головки бедренной кости
- типичная картина плоскодонной колбы.
- патологический перелом.

Клиника



3. Поражение костного мозга сопровождается панцитопенией.
4. Поражение ЦНС сопровождается судорогами, умственной деградацией

1 тип ненейропатический	2 тип острый нейропатический	3тип Подострый нейропатический
доброкачественная форма	поражение ЦНС приводит к младенческой смертности	промежуточная
отсутствует поражение нейронов	поражение головного мозга в младенчестве	поражение ЦНС наблюдается в 20-30 лет
глюкоцереброзиды накапливаются в фагоцитах, поражается селезенка и скелет	активность глюкоцереброзидазы в тканях практически не определяется	
Геморрагический , астенический синдром		

Для 1 и 3 типа существует заместительная терапия - Церезином



Мальчик 3 года, БГ 3 тип

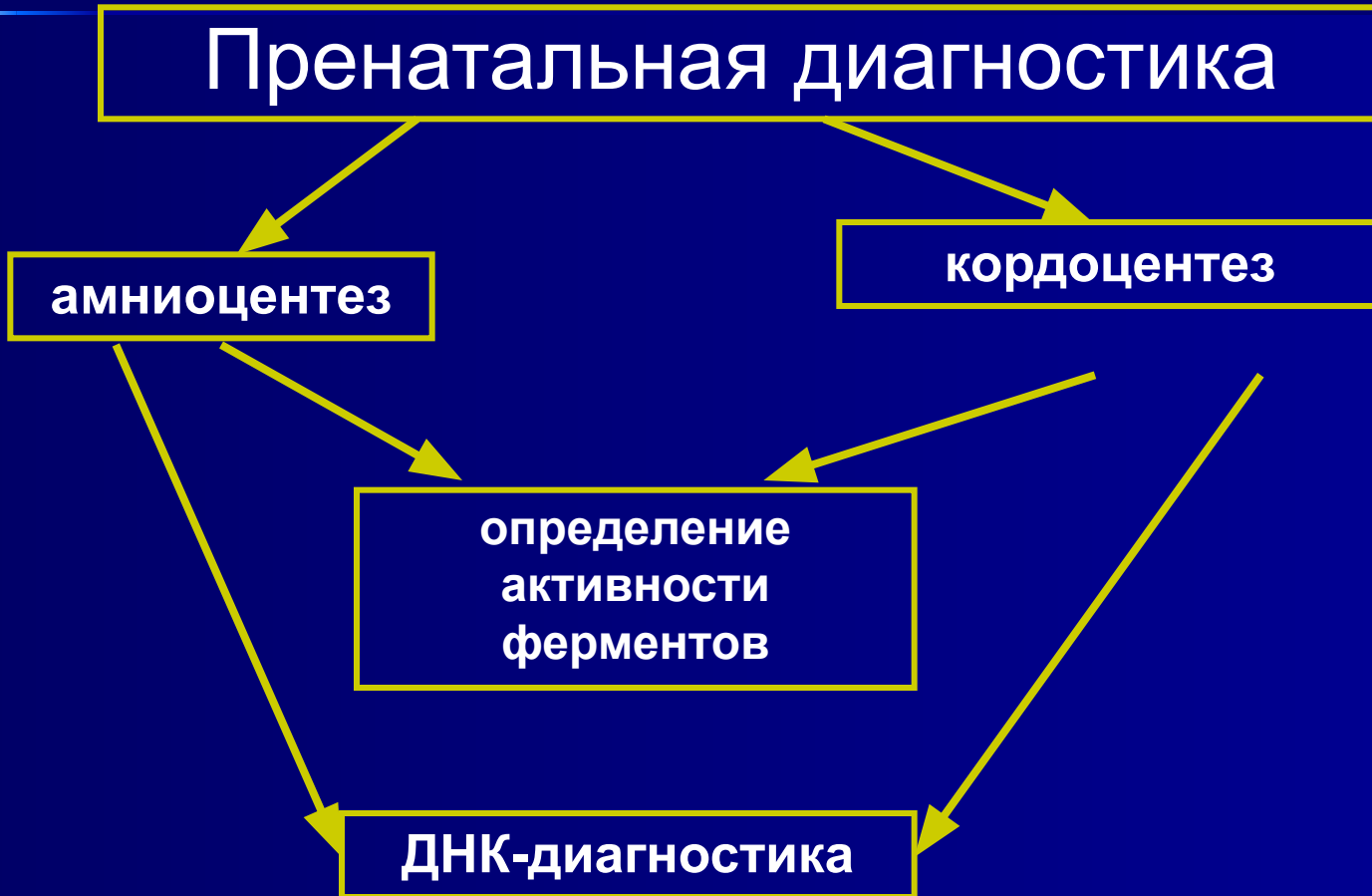


БГ тип 1 до и после
ферментзаместительной
терапии



Девочка 11 мес,
БГ тип 2

Профилактика лизосомных болезней накопления

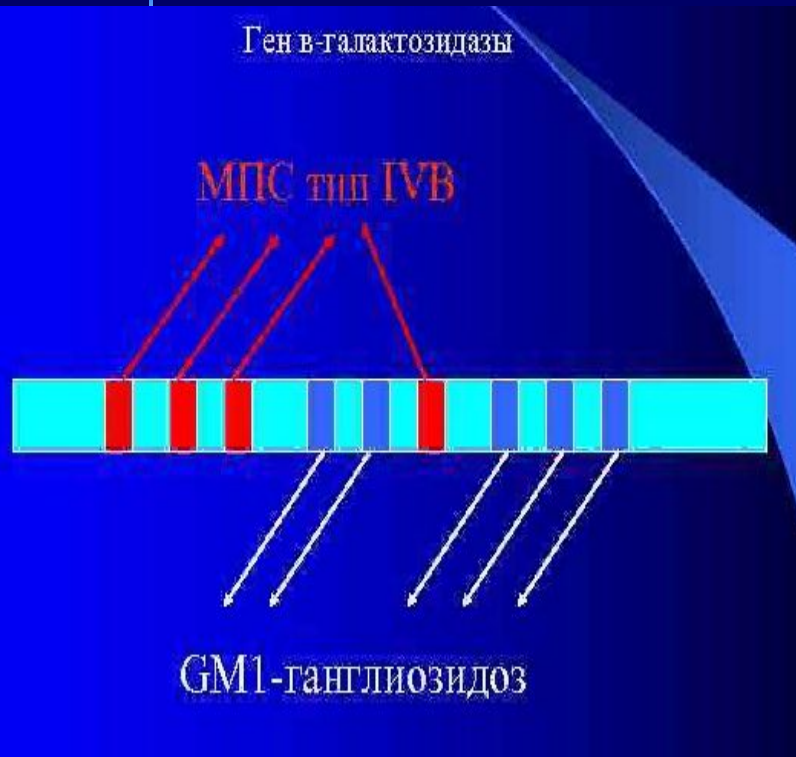




Основные термины медицинской генетики

Генетическая гетерогенность -

разнообразие генетических причин
наследственных болезней



- феномен, когда клинически единое заболевание может быть обусловлено мутациями в разных генах (локусная гетерогенность),

Или

когда мутации в одном гене обуславливают разные клинические формы одного заболевания, или разные заболевания (аллельная гетерогенность)

Причины генотипического полиморфизма:

1. различные гены контролируют различные звенья одного и того же метаболического процесса, а поражение различных звеньев клинически может проявляться одинаково.
2. Некоторые нормальные и патологические признаки обусловлены группой генов, т.е. суммарным действием.

Например: Интеллект контролируется группой генов аддитивного действия, поэтому олигофрении разнородны.

3. Колебания в выраженности мутантного гена в зависимости от внешней и генотипической среды

Генотипический полиморфизм **приводит к:**



- многообразие отдельных симптомов;
- изменчивости этих признаков;
- появлению переходных и стертых форм;
- возникновению половых и возрастных различий в частоте проявления заболевания в целом и отдельных его симптомов;
- различной тяжести и выраженности клинических, биохимических, иммунологических признаков заболевания;
- неодинаковой прогрессивности и исходу заболевания у разных людей.

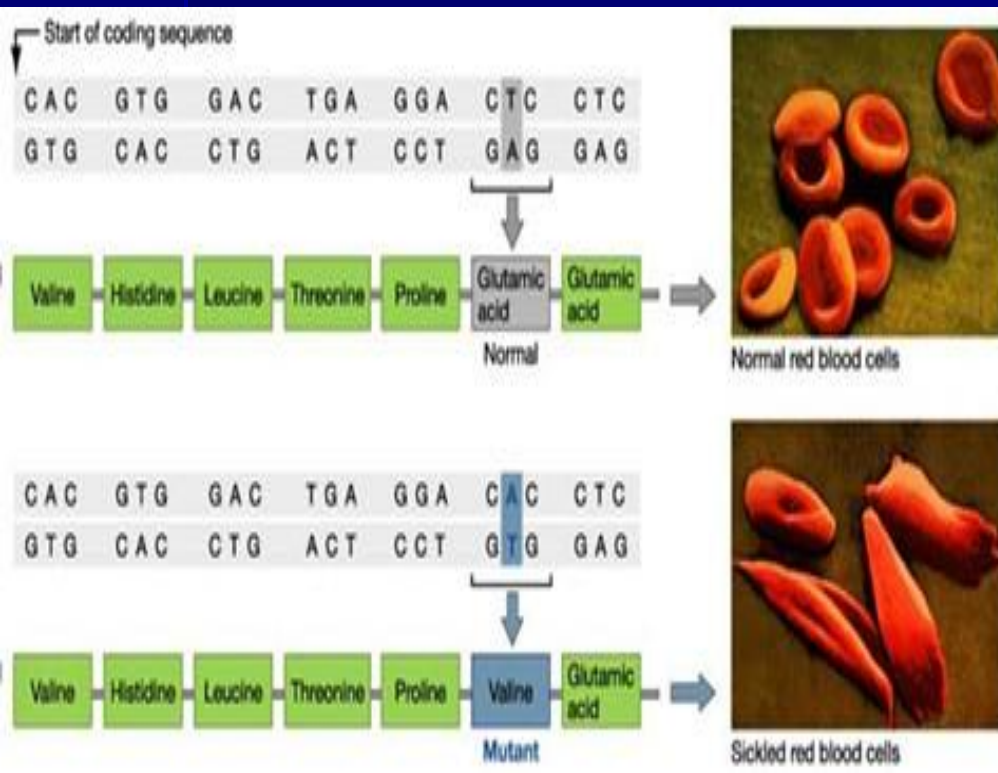
Плейотропное действие – множественное действие гена, когда один ген влияет на развитие многих признаков

- 1 белок-фермент, образующийся под контролем одного гена, определяет не только развитие данного признака, но и воздействует на вторичные реакции биосинтеза различных других признаков и свойств, вызывая их изменение.



Плейотропное действие

- Плейотропное проявление мутантного гена, обнаруживается практически при всех наследственных заболеваниях.



Серповидно-клеточная анемия.

Замена одной из аминокислот в молекуле гемоглобина, приводит к изменению формы эритроцитов.

Одновременно с этим возникают нарушения в сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, выделительной системах.

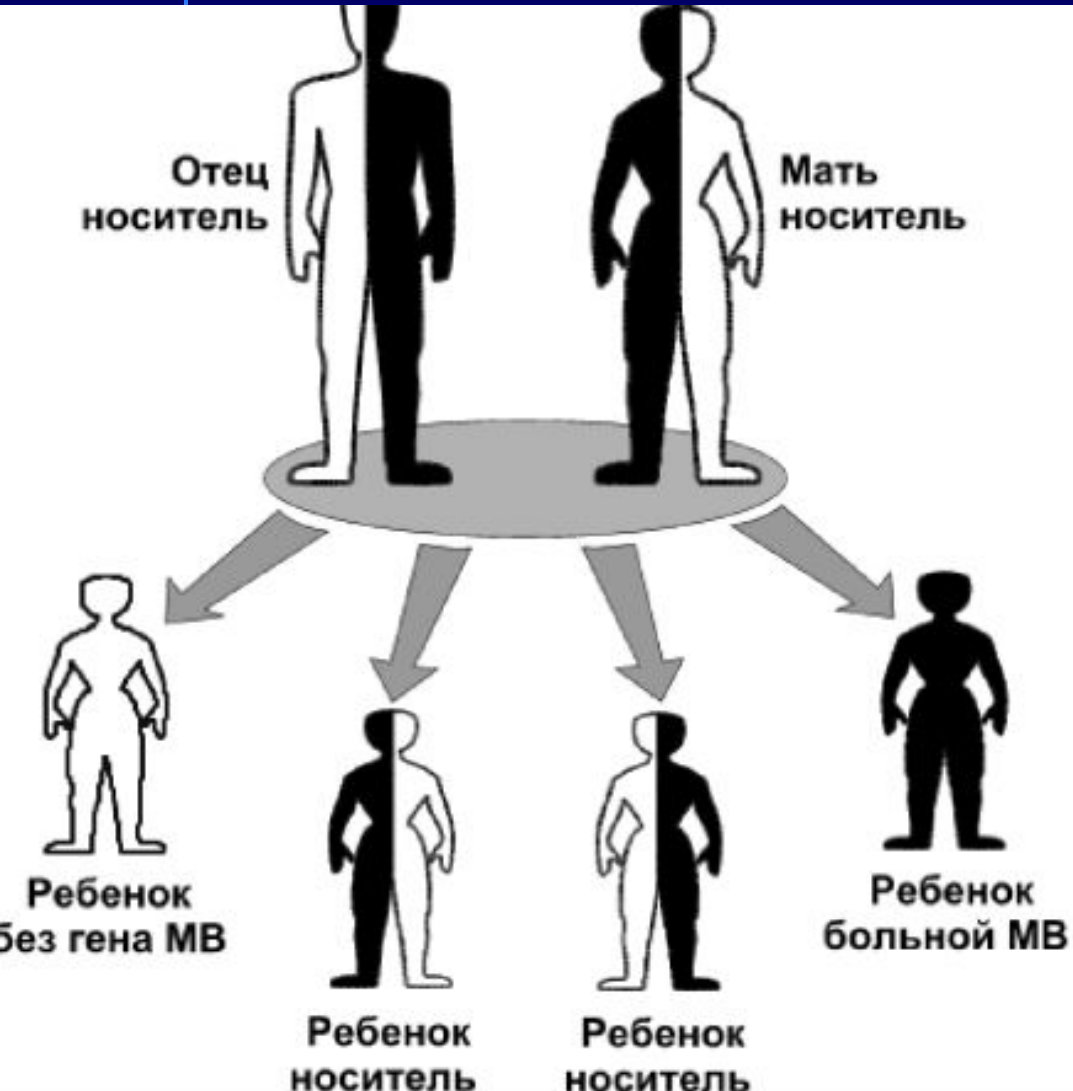
Пенетрантность генов - частота проявления того или иного гена, измеряемая частотой встречаемости признака в популяции

- Доминантный ген, контролирующий изменение цвета склеры глаз человека встречается у 90% людей. Следовательно, пенетрантность этого гена составляет 90%.
- Наследуемость групп крови у человека по системе АВ0 имеет 100% пенетрантность, наследственная эпилепсия 67%, сахарный диабет 65%, врожденный вывих бедра 20% и т. д.



Экспрессивность генов (выраженность проявления генетически детерминированного признака)

Min  **Max**



Экспрессия генотипов может зависеть от внешних условий. И выражается в изменении морфологических признаков, биохимических, иммунологических, патологических и других показателей.

Экспрессивность генов

Содержание хлора в поте у человека не более 40 ммоль/л, а при муковисцидозе (при одном и том же генотипе) колеблется от 40 до 150 ммоль/л

- Фенилкетонурия, имеет различную тяжесть проявления начиная от легкой степени умственной отсталости, до глубокой имбецильности.

Гипотеза условного тропизма дефектных генов (Давыденков С.Н.)

- Мутантный патологический ген обнаруживает собственный *плейотропизм* независимый от остального генотипа (*безусловный плейотропизм*).
- Этот же ген обладает *условным тропизмом*, который выражается в усилении степени и частоты проявления некоторых генов ("микрогенотипов"), обуславливающих наличие у индивидуума тех или иных "малых признаков".



Микропризнаки или малые аномалии развития

Голубая окраска склер



- это стойкий морфологический вариант изменения строения органа, при котором не страдает его функция.
- ▣ Обнаруживаются в 10–20 раз чаще, чем большие пороки.
- ▣ 14-20% новорожденных имеют хотя бы одну МАР.
- ▣ Не симптомы заболевания, а «симптомы» проявления генов.

малые аномалии развития

- Не имеют серьезного медицинского или косметического значения, но часто выступают как значащие симптомы наследственной патологии и тератогенных синдромов.
- Микропризнаки с разной частотой распространены в популяции в рамках нормальной вариабельности



Сандалевидная щель

Малые аномалии развития

- Диагностическая значимость микропризнаков увеличивается, если они сочетаются друг с другом.
- Любой микропризнак может варьировать по степени выраженности даже в рамках одной семьи.
- При наличии 3-5 и более микропризнаков часто выявляются большие аномалии развития или нарушения интеллекта.
- По клиническому проявлению - не носят статичный характер – с ростом и развитием ребенка часть из них могут изменяться



Кифоз,
воронкообразная
грудная клетка

Малые аномалии развития

- обладают неравноценной диагностической значимостью
- Наибольшее значение имеют такие микропризнаки, которые встречаются редко и среди больных с наследственной и врожденной патологией, и в популяции здоровых людей.
- Например, диастема (частота в популяции 15%) и гиподонтия (очень редко встречающийся признак) несут разную диагностическую нагрузку.



диастема



Гиподонтия –
отсутствие зачатков
некоторых зубов

Эпикант



Гетерохромия



Синдактилия

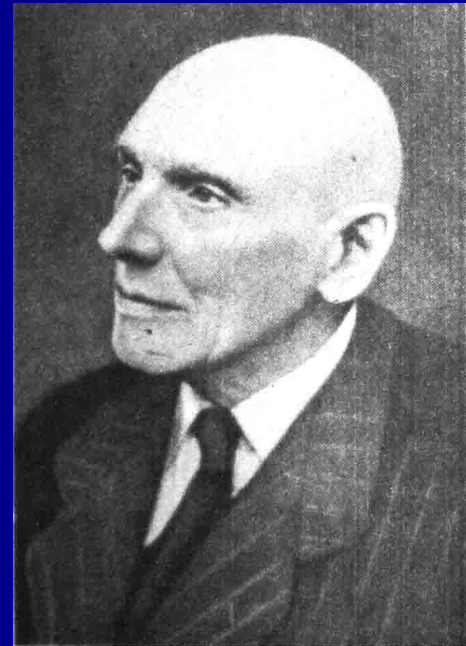


Микрогнатия



МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Одна из первых медико-генетических консультаций в мире была создана отечественным невропатологом и генетиком С.Н.Давиденковым (основоположник отечественной медицинской генетики) в начале 20-х годов сначала в Москве, а затем в Ленинграде.



Сергей Николаевич Давиденков

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

- отрасль профилактической медицины, главной целью которой является снижение количества генетически обусловленных болезней и врожденных пороков развития.



ЦЕЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ

- установление степени генетического риска;
- помощь семье в принятии правильного решения по вопросам планирования семьи, лечения и прогноза здоровья больного;
- снижение груза патологической наследственности.



Информация о генетическом риске выдается в виде вероятностей, а степень риска определяется в форме процентов или шансов;



Генетический риск определяется двумя способами:

1. Путем теоретических расчетов, основанных на генетических закономерностях;
2. С помощью эмпирических данных.



ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК:

Низкий (до 5%) – нет противопоказаний к деторождению в семье;

Средний (6% до 20%) - рекомендации зависят от тяжести медицинских и социальных последствий данного наследственного заболевания, от возможности пренатальной диагностики;

Высокий (выше 20%) – при отсутствии методов пренатальной диагностики деторождение в семье не рекомендуется

ОСНОВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ



ПОКАЗАНИЯ для медико-генетического консультирования:

1. Наследственный дефект подозревается, и для уточнения диагноза требуются генетические методы исследования.
2. Диагноз наследственной болезни поставлен, но пробанд или его родственники хотят знать прогноз для будущего или уже имеющегося потомства.
3. В семье предполагается рождение больного ребенка по тем или иным причинам (кровнородственный брак, прием лекарств во время беременности, вирусные заболевания беременной и т.д.).
4. Наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи.

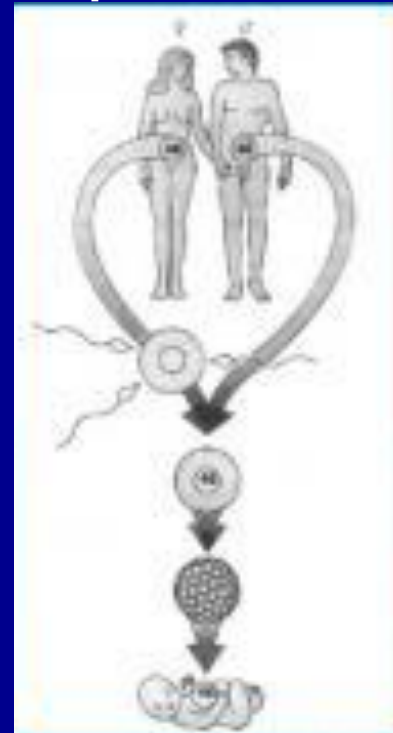
продолжение:

5. Отставание ребенка в физическом или умственном развитии.
6. Наличие МАР в сочетании с другими патологическими признаками: низкий рост, судорожный синдром и т.д.
7. Врожденные пороки развития.
8. Первичное бесплодие у супругов.
9. Первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков.
10. Привычное невынашивание беременности.
11. Непереносимость, особенно с рождения, пищевых продуктов и лекарственных препаратов.



продолжение:

12. Кровное родство родителей больного ребенка.
13. Повторные случаи мертворождения в семье при отсутствии акушерской патологии;
14. возраст матери старше 35 лет, отца – старше 40 лет;
15. конфликт по резус – фактору;
16. влияние экзогенных факторов (облучение, лекарства, яды и др.) до или во время беременности.



Этапы медико-генетического консультирования

- Диагноз
- Прогноз
- Заключение
- Совет



- ВСЕ РЕШЕНИЯ ПО ПЛАНИРОВАНИЮ СЕМЬИ ПРИНИМАЮТСЯ ТОЛЬКО СУПРУГАМИ

Первичная профилактика наследственных болезней

1. Планирование деторождения

- Оптимальный возраст для женщины 21-35 лет;
- Отказ от деторождения при высоком риске ВП;
- Отказ от деторождения в браке с кровными родственниками;

2. Улучшение среды обитания человека для предупреждения вновь возникающих мутаций;



Опасность близкородственных браков

На примере Чарльза Дарвина, который был женат на своей двоюродной сестре



У них родились 10 детей.
3 из которых умерли в возрасте до 10 лет:
первая дочь умерла, из-за туберкулёза;
вторая дочь скончалась через 23 дня после рождения;
последний ребёнок, прожил 18 месяцев и умер от скарлатины.
3 из 7 детей Дарвина, долгое время состоявших в браке, страдали бесплодием.

Вторичная профилактика

прерывание беременности при высоком риске наследственного заболевания, либо при пренатально диагностированной болезни



Третичная профилактика

коррекция проявления патологических генотипов, т.е. нормокопирование при ФКУ, галактоземии и др.



«Печальный аспект жизни сегодня в том, что наука накапливает знания быстрее, чем общество приобретает мудрость»

А. АЗИМОВ