

Лекция 8. Хромосомные болезни. Генные болезни. Наследственное предрасположение к болезням

План:

1. Наследственные болезни и их классификация.
2. Хромосомные болезни.
3. Причины генных заболеваний.
4. Особенности болезней с наследственной предрасположенностью.
5. Изолированные врожденные пороки развития.

1 Наследственные болезни и их классификация – записать особенности и группы наследственной патологии

Наследственные факторы, определяющие постоянство внутренней среды организма, могут принимать непосредственное участие в формировании любого заболевания. Возникновение, течение и исход различных заболеваний зависит от иммунологических, биохимических, физиологических, психических, анатомических, поведенческих особенностей каждого человека, наследуемых от родителей.

В настоящее время известно более 6000 наследственных заболеваний, 1000 из них могут быть выявлены еще до рождения ребенка.

Любые заболевания (глазные, эндокринные, кожные и др.) имеют свои характерные черты. Точно также и для наследственных болезней имеются свои особенности, каждую из которых нельзя рассматривать как нечто абсолютное. Однако при сборе анамнеза, осмотре, лечении наличие этих характерных черт в целом позволяет подозревать наследственную патологию у пациента. **Следующие особенности характерны для наследственной патологии:**

1. *Ранняя манифестация.* Около 25% наследственных заболеваний проявляются непосредственно после рождения ребенка (*врожденные*); около 70% - к трем годам жизни, а к концу пубертатного периода - 90%.

2. *Хроническое прогрессирующее течение.* Прогрессирующим называется течение заболевания с постоянным ухудшением общего состояния и с нарастанием негативных симптомов у пациента. Хронический характер течения наследственных болезней определяется постоянным функционированием мутантного гена. Степень хронизации и прогрессирующей для одного и того же заболевания может различаться.

3. *Относительная резистентность к терапии.* Об абсолютной резистентности к терапии наследственных заболеваний в настоящее время говорить уже не приходится. Хорошие результаты достигнуты в лечении определенных форм наследственной патологии. Яркий тому пример фенилкетонурия, адреногенитальный синдром и др.

4. *Множественность поражения.* Известно, что более чем при 60% наследственных заболеваний в патологический процесс вовлекается более одной системы органов. Например, при синдроме Марфана поражаются опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система и органы зрения. У больных с синдромом Дауна выявляются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, нервной, дыхательной и иммунной систем.

5. *Семейный характер заболевания.* Если при сборе анамнеза выясняются сходные случаи заболевания в семье, то это служит прямым указанием на наследственный характер болезни. В то же время наличие заболевания только у одного из членов родословной не исключает наследственного характера этой болезни, поскольку заболевание может быть результатом новой доминантной мутации у одного из родителей или гетерозиготности обоих родителей по рецессивному заболеванию.

6. *Клинический полиморфизм.* Многоплановость клинических и лабораторных проявлений любого заболевания охватывается этим понятием. Например, у части больных

с синдромом Марфана можно диагностировать со стороны сердечно-сосудистой системы пролапс митрального клапана, а у других - аневризму аорты. Со стороны органов зрения может отмечаться подвывих хрусталика, а может быть миопия слабой степени и т.д.

Всю наследственную патологию можно разделить на пять групп.

1. Генные болезни - это заболевания, вызываемые генными мутациями. Они передаются из поколения в поколение и наследуются по законам Менделя.

2. Хромосомные болезни - это заболевания, возникающие в результате хромосомных и геномных мутаций.

3. Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные болезни) - это заболевания, возникающие в результате соответствующей генетической конституции и наличия определенных факторов внешней среды. При воздействии средовых факторов реализуется наследственная предрасположенность.

4. Группа генетических болезней, возникающих в результате мутаций в соматических клетках (генетические соматические болезни). К ней относятся некоторые опухоли, отдельные пороки развития, аутоиммунные заболевания.

5. Болезни генетической несовместимости матери и плода. Они развиваются в результате иммунологической реакции матери на антиген плода.

6. Другие формы генетической патологии (митохондриальные, пероксисомные, лизосомные болезни и др.).

2 Хромосомные болезни – записать причины болезней, группы, последствия, частоту встречаемости.

Среди хромосомных нарушений принято выделять геномные и хромосомные нарушения. У человека найдены все формы хромосомных и геномных мутаций. К геномным мутациям относятся аномалии, характеризующиеся увеличением полного набора хромосом (полиплоидии) или изменением количества хромосом по одной из пар (анеуплоидии). К структурным хромосомным мутациям относятся все типы перестроек, которые обнаружены у человека - делеция (нехватка), дупликация (удвоение), инверсия (перевертывание), инсерция (вставка), транслокация (перемещение).

В основу классификации хромосомных болезней положены тип хромосомной аномалии и характер дисбаланса хромосомного материала соответствующего кариотипа. Исходя из этих принципов, хромосомные аномалии делятся на три группы:

- численные нарушения по отдельным хромосомам (количественные аномалии аутомосом: синдромы Дауна, Патау, Эдвардса; Количественные аномалии половых хромосом: Синдромы Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, синдром ХУУ, трисомия X).

- нарушение кратности полного гаплоидного набора хромосом;

- структурные перестройки хромосом (синдром кошачьего крика).

Первые две группы относятся к геномным мутациям, а третья группа - к хромосомным мутациям. Кроме этого, необходимо учитывать тип клеток, в которых произошла мутация (в гаметах или зиготе); а также иметь в виду - была ли мутация унаследована или она возникла заново.

Хромосомные аномалии имеют широкий спектр клинических проявлений. Они могут быть причиной врожденных пороков развития, повторных самопроизвольных аборт, случаев мертворождения, неонатальной смертности и бесплодия.

Главными эффектами хромосомных аномалий являются летальность и врожденные пороки развития. Патологическая роль хромосомных аномалий начинает проявляться уже со стадии зиготы. Их летальный эффект является одним из главных факторов внутриутробной гибели.

Суммарный вклад хромосомных аномалий во внутриутробную гибель (после имплантации) у человека составляет 45%. У двух четырех недельных абортусов хромосомные аномалии обнаруживаются в 60-70%. В первом триместре беременности хромосомные

аномалии встречаются у 50% абортусов, во втором триместре такие аномалии находят в 25-30% случаев, а у плодов, погибших после 20-й недели внутриутробного развития, - в 7% случаев.

Частота хромосомных болезней среди новорожденных составляет 5:1000-7:1000; среди мертворожденных и детей, умерших до года - 22:1000.

Окончательный диагноз хромосомной патологии возможен только после проведения цитогенетического анализа (кариотипирования).

ДОМАШНЕЕ ЗАДАНИЕ: РАБОТА С УЧЕБНИКОМ (стр. 85-90) И ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЛИТЕРАТУРОЙ И ЗАПОЛНЕНИЕ ТАБЛИЦЫ «ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ».

Название болезни, популяционная частота	Формула кариотипа	Изменения хромосом	Клинические проявления	Прогноз
синдром Дауна				
синдром Эдвардса				
синдром Патау				
синдром Шерешевского-Тернера				
синдром Клайнфельтера				
синдром трисомии X				
синдром дисомии по Y-хромосоме				
Синдром «кошачьего крика»				

3 Причины генных заболеваний – записать частоту встречаемости, причину, классификации болезней

Генные болезни - это разнообразная по клинической картине группа заболеваний, обусловленная мутациями единичных генов.

Количество известных в настоящее время моногенных наследственных заболеваний составляет около 4000-5000 нозологических форм. Встречаются эти заболевания с частотой 1:500-1:100 000 и реже.

Особенности наследования генных заболеваний определяются законами Г. Менделя, поэтому они получили название моногенных заболеваний.

Классификация заболеваний возможна по определенным критериям, используемым врачами различных специальностей при работе с моногенными болезнями.

Врачам-генетикам удобно положить в основу классификации моногенных болезней тип наследования. Согласно ей, моногенные болезни можно подразделять по типам наследования - аутосомно-доминантные (синдром Марфана, нейрофиброматоз), аутосомно-рецессивные (муковисцидоз, фенилкетонурия, галактоземия), X-сцепленные доминантные (Витамин Д-резистентный рахит), X-сцепленные рецессивные (гемофилия, дальтонизм), Y-сцепленные (голландрические) и митохондриальные. Эта классификация наиболее удобна, так как сразу позволяет ориентироваться относительно ситуации в семье и прогноза потомства.

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

- Аутосомно-доминантные
- Аутосомно-рецессивные
- X-сцепленные
- X-доминантные
- Y – сцепленные

Врачам-клиницистам удобна так называемая клиническая классификация, то есть по преимущественному поражению какого-либо органа или системы. Например, моногенные болезни нервно-мышечной системы, опорно-двигательного аппарата, зубочелюстной области, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, глаз, онкологические, гематологические, психические, иммунные, эндокринопатии, патология слуха и др.

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

- болезни нервно-мышечной системы;
- болезни опорно-двигательного аппарата;
- болезни зубочелюстной области;
- болезни ССС,
- болезни ЖКТ,
- болезни глаз,
- онкологические болезни и др.

Для врачей биохимиков-генетиков удобна «биохимическая» классификация, которая, в первую очередь, делит все моногенные болезни на две неравные группы заболеваний с выявленным и невыявленным первичным биохимическим дефектом. Несмотря на все успехи современной биохимической генетики, заболеваний с невыявленным биохимическим дефектом во много раз больше, чем заболеваний с выявленным биохимическим дефектом. В зависимости от первичного биохимического дефекта все наследственные болезни обмена (НБО) веществ можно делить на нарушения обмена белков (структурных, транспортных, каналов и рецепторов, иммунной защиты и т. д.), жиров, углеводов, аминокислот, ферментов, минералов, витаминов, пигментов, пуринов-пиримидинов, гормонов и т. д.

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

- болезни с выявленным первичным биохимическим дефектом (болезни обмена веществ)

- ✓ Нарушения обмена белков,
- ✓ Нарушения обмена жиров
- ✓ Нарушения обмена углеводов
- ✓ Нарушения обмена аминокислот
- ✓ Нарушения обмена ферментов
- ✓ Нарушение обмена минералов
- ✓ Нарушение обмена витаминов,
- ✓ Нарушение обмена пигментов и др.

- болезни с невыявленным первичным биохимическим дефектом

Патогенетическая классификация моногенных болезней подразделяет их на группы в

зависимости от основного патогенетического звена: нарушение обмена веществ, нарушение морфогенеза, комбинация этих компонентов.

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

- нарушения обмена веществ
- нарушение морфогенеза (синдромы множественных врожденных пороков развития)
- комбинированные нарушения

Впервые о «врожденных ошибках метаболизма» в начале XX в. заявил английский врач А. Гаррод при исследовании «болезни черных пеленок» - алкаптонурии. Он связал эту патологию, а также альбинизм и цистинурию, с положениями теории Г. Менделя о рецессивном наследовании признаков. Выявление нарушения обмена гомогентизиновой кислоты при алкаптонурии явилось первым шагом в выявлении других биохимических нарушений при различных моногенных болезнях. В 1934 г. Феллингом впервые была установлена еще одна «поломка» метаболизма у умственно отсталых детей со специфическим «мышинным» запахом. Феллинг предположил, что наличие резкого запаха связано с выделением больными кетоновых тел. Он проделал качественную реакцию на кетоновые тела - добавил в мочу больных подкисленное треххлорное железо. Во всех пробах моча меняла свой цвет на различные оттенки зеленого. Таким образом, его гениальная догадка подтвердилась, а заболевание было названо фенилпировиноградной олигофренией.

ДОМАШНЕЕ ЗАДАНИЕ: РАБОТА С УЧЕБНИКОМ (стр. 95-90) И ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ЛИТЕРАТУРОЙ И ЗАПОЛНЕНИЕ ТАБЛИЦЫ «ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ».

Название болезни	Причина болезни	Тип наследования	Клинические проявления	Прогноз
Синдром Марфана				
Фенилкетонурия				
Гипофосфатемия				
Гемофилия				

4 Особенности болезней с наследственной предрасположенностью – записать определение, особенности, формы

Рассмотренные в предыдущих разделах генные и хромосомные болезни полностью определяются патологической наследственностью, т.е. мутациями. Вместе с тем известен широкий круг заболеваний, таких как, например, гипертоническая болезнь, некоторые формы сахарного диабета, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка, атеросклероз, шизофрения, врожденные пороки развития и многие другие, возникновение которых во многом зависит от факторов внешней среды (средовые, поведенческие, социальные и др.). Эти болезни составляют более 90 % от общего числа наследственных болезней человека.

Возникновение широко распространенных заболеваний, которые вносят наибольший вклад в заболеваемость, инвалидизацию и смертность населения, определяется взаимодействием *наследственных факторов* и *разнообразных факторов внешней среды*. Эту многообразную группу патологий называют болезнями с наследственным предрасположением или мультифакториальной патологией. В основе наследственной предрасположенности к болезням лежит большое генетическое разнообразие (генетический полиморфизм) популяций человека по ферментам, структурным, транспортным белкам и антигенным системам.

Наследственная предрасположенность может определяться:

- одним геном (моногенная предрасположенность). Для развития заболевания необходимо действие специфического фактора среды. Без него болезнь не проявится даже

при наличии дефектного гена.

- совместным действием нескольких генов (полигенная предрасположенность).
Необходимо сочетание комплекса дефектных генов и факторов внешней среды.

Особенности:

- Высокая частота в популяции. Около 1 % населения страдает шизофренией, 5 % - сахарным диабетом, около 30 % - гипертонией и т.д.
- Наследование заболевания не подчиняется менделевским законам.
- Степень проявления заболевания варьирует в широких пределах – от ярко выраженной клинической картины до скрытых форм.
- Проявление болезни зависит от возраста и пола человека, действия факторов внешней среды и т.д.

5 Изолированные врожденные пороки развития – записать определение тератогенеза, тератогенов (с примерами), критические периоды формирования органов, бластопатии, гаметопатии, эмбриопатии, фетопатии, частоту встречаемости ВПР.

Тератогенез – появление аномалий у плода. Его причиной могут быть как внешние воздействия, так и спонтанные нарушения эмбриогенеза.

Врожденные пороки развития (ВПР) известны с глубокой древности. Об этом свидетельствуют сделанные много тысячелетий назад на скальных рисунки сросшихся близнецов (Австралия), изображение больного с ахондроплазией (Египет), врожденная косолапость у египетских фараонов и другие примеры.

В России начало тератологии было положено Указом Петра 1 от 13.02.1718 г. о создании «кабинета редкостей» в Санкт – Петербурге (Кунсткамера), где с музейными экспонатами работали эмбриологи Вольф и Бэр (**рисунок учебника**).

Врожденная патология чрезвычайно разнообразна, количество пороков и аномалий исчисляется сотнями, при этом они выявляются во всех системах организма. Ежегодно на Земле рождается около 3 млн. детей; от 100 тыс. до 200 тыс. – носители врожденных уродств. Лишь малая часть их (около 10 тыс.) вызвана мутациями в половых клетках родителей. Подавляющее большинство врожденных аномалий связано с последствиями вредного воздействия разных факторов на беременность.

В структуре общей смертности детей на долю ВПР приходится до 15-20 %, а перинатальной смертности – от 4-7,7 до 26-29 %.

Пороки различаются по последовательности возникновения в организме (первичные и вторичные дефекты), времени воздействия вызвавшего их тератогенного фактора, локализации и другим параметрам, что серьезно затрудняет их диагностику.

ВПР могут быть изолированными и множественными (пороки развития, выявляемые в двух и более системах организма).

На первом месте по частоте встречаемости находятся изолированные пороки развития:

- пороки невральнoй трубки – 8,4 – 22,3 %,
- пороки сердца – 10,9-21,0 %,
- пороки конечностей – 7,4-24,5 %,
- пороки гениталий – 2,4-7,5 %.

Частота множественных пороков развития составляет 7,9-18,2 %.

Факторы, которые действуют во время беременности и приводящие к возникновению врожденных пороков развития у детей, называются тератогенами. Так же, как и мутагены, тератогены могут быть вирусной, химической и радиационной природы.

Тератогенами могут быть:

- вирусы,
- лекарственные препараты,
- алкоголь,
- курение,

- наркотики,
- недостаток или избыток витаминов,
- стрессы и др.

На практике достаточно сложно решить, является ли наблюдаемый дефект результатом тератогенного воздействия либо он обусловлен наследственными факторами, мутациями.

Тератогенный фактор приводит к возникновению порока в том случае, если он воздействует до окончания формирования органа; если орган уже сформирован, повреждающее действие не приводит к его дефекту.

В связи с этим в тератогенезе выделяют критические периоды интенсивного формирования органов и систем организма:

- 1 критический период – конец первой – начало второй недели беременности.

Частота гибелей зародышей в первые 15 дней беременности достигает 35-50 % от всех оплодотворенных яйцеклеток.

Аномалии развития, возникшие в этот период, называются бластопатиями.

- 2 критический период – с 3-ю по 8-ю неделю беременности. Нарушения развития эмбриона называют эмбриопатиями.

- более поздние сроки беременности. Возникающие повреждения плода называют фетопатиями. В это время пороки возникают в том случае, если орган не закончил своего развития (мозг, легкие, зубы, половые органы). Могут развиваться и вторичные пороки уже сформировавшихся органов.

Наследственно обусловленные врожденные пороки развития, в основе которых лежат мутации в половых клетках родителей, называют гамеопатиями. К ним относят, например, трисомии, все вновь возникшие мутации.