

# Наследственные заболевания



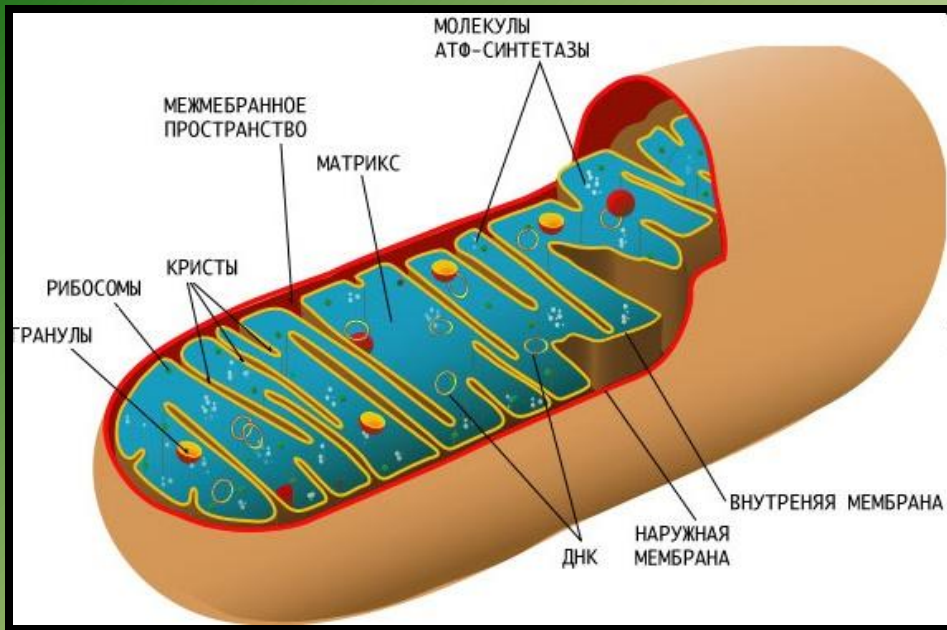
**Наследственное заболевание** — заболевания, возникновение и развитие которых связано с дефектами в программном аппарате клеток, передаваемыми по наследству через гаметы.

В основе наследственных заболеваний лежат нарушения (мутации) наследственной информации - хромосомные, генные и митохондриальные. Отсюда - классификация наследственных заболеваний

*Митохондриальные заболевания* — группа наследственных заболеваний, связанных с дефектами в функционировании митохондрий, приводящими к нарушениям энергетических функций в клетках эукариотов, в частности — человека.



Митохондриальные заболевания обусловлены генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, приводящими к нарушениям тканевого дыхания. Они передаются только по женской линии, к детям обоих полов, так как сперматозоиды переносят половину геномной информации, а яйцеклетка — предоставляет и вторую половину генома, и митохондрии. Патологические нарушения клеточного энергетического обмена могут проявляться в виде дефектов различных звеньев в цикле Кребса, в дыхательной цепи, процессах бета-окисления и т. д.



Не все ферменты и другие регуляторы, необходимые для эффективного функционирования митохондрий кодируются митохондриальной ДНК. Большая часть митохондриальных функций контролируется ядерной ДНК. Можно выделить 2 группы митохондриальных заболеваний:

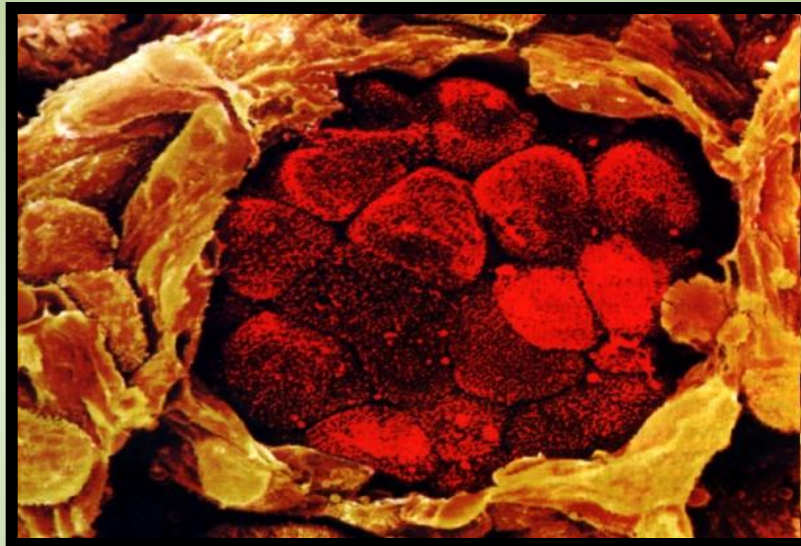
1. Ярко выраженные наследственные синдромы, обусловленные мутациями генов, ответственных за митохондриальные белки (синдром Барта, синдром Кернса-Сейра, синдром Пирсона и другие).
2. «Вторичные митохондриальные заболевания», включающие нарушение клеточного энергообмена как важное звено формирования патогенеза (болезни соединительной ткани, синдром хронической усталости, гликогеноз, кардиомиопатия, мигрень, печеночная недостаточность, панцитопения, а также гипопаратиреоз, диабет, рахит и другие

**Генные болезни** - это большая группа заболеваний, возникающих в результате повреждения ДНК на уровне гена. Термин употребляется в отношении моногенных заболеваний.

Большинство генных патологий обусловлено мутациями в структурных генах, осуществляющих свою функцию через синтез полипептидов — белков. Любая мутация гена ведет к изменению структуры или количества белка.

Начало любой генной болезни связано с первичным эффектом мутантного аллеля.

Основная схема генных болезней включает ряд звеньев:  
**мутантный аллель → измененный первичный продукт → цепь биохимических процессов в клетке → органы → организм**



В результате мутации гена на молекулярном уровне возможны следующие варианты:

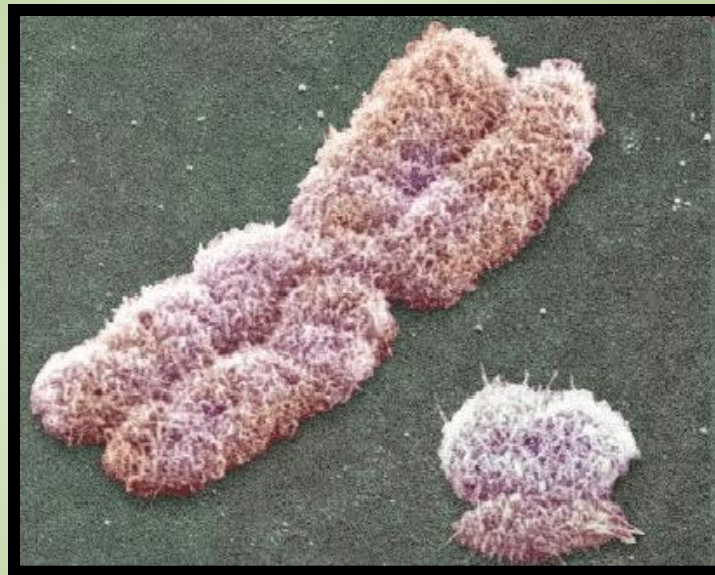
- синтез аномального белка;
- выработка избыточного количества генного продукта;
- отсутствие выработки первичного продукта;
- выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта.



Особенностью генных (как и вообще всех наследственных) болезней является их гетерогенность. Это означает, что одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена. Впервые гетерогенность наследственных болезней была выявлена С. Н. Давиденковым в 1934 г.

Общая частота генных болезней в популяции составляет 1-2%. Условно частоту генных болезней считают высокой, если она встречается с частотой 1 случай на 10000 новорожденных, средней – 1 на 10000 - 40000 и далее – низкой.

Моногенные формы генных заболеваний наследуются в соответствии с законами Г. Менделя. По типу наследования они делятся на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X- или Y-хромосомами.



К генетическим заболеваниям относят группы заболеваний:

- Болезни аминокислотного обмена
  - Нарушения обмена углеводов
- Болезни, связанные с нарушением липидного обмена (болезнь Гоше)
  - Наследственные болезни пуринового и пиримидинового обмена (подагра)
- Болезни нарушения обмена соединительной ткани
- Наследственные нарушения циркулирующих белков (серповидноклеточная анемия)
  - Болезни, связанные с нарушением обмена в эритроцитах (гемолитические анемии)
- Наследственные болезни обмена металлов (болезнь Коновалова-Вильсона )
- Синдромы нарушения всасывания в пищеварительном тракте (муковисцидоз)



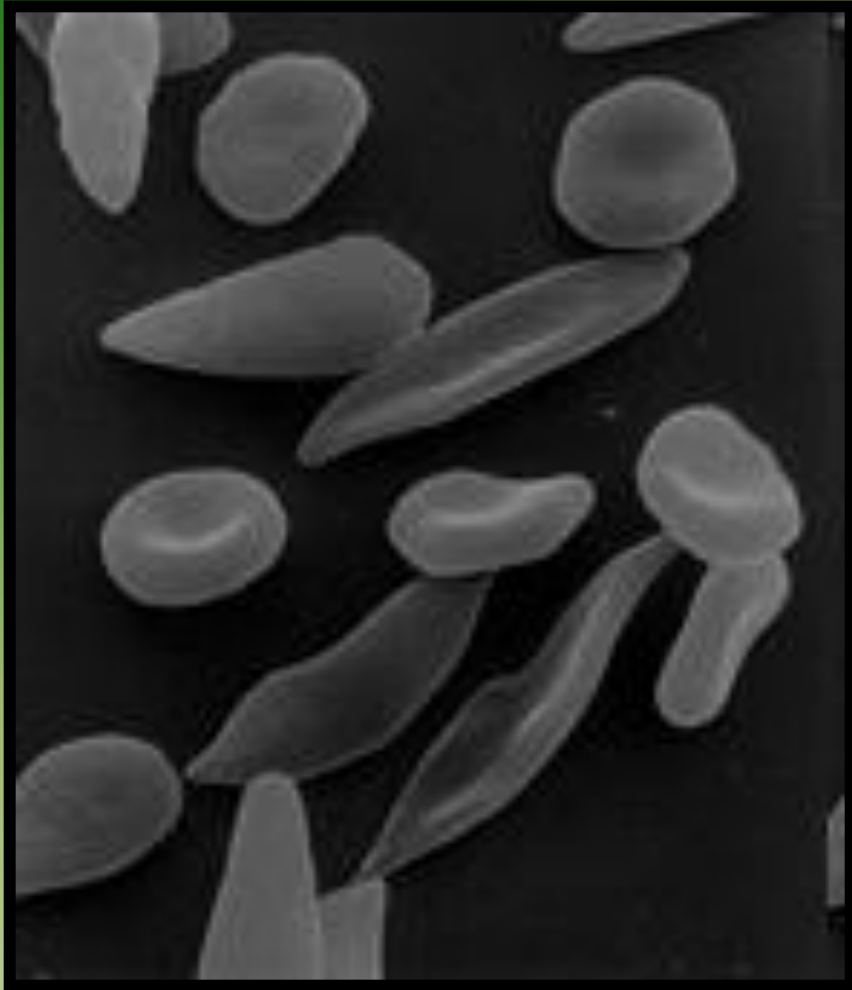
**Муковисцидоз** (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.



**Болезнь Вильсона — Коновалова** — гепато-лентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия, болезнь Вестфала — Вильсона — Коновалова) — врожденное нарушение метаболизма меди, приводящее к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов. Диагностируется у 5-10% больных циррозом печени дошкольного и школьного возраста. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу, обусловлено низким или аномальным синтезом церулоплазмينا - белка, транспортирующего медь. Ген идентифицирован на 13 хромосоме



Кольцо Кайзера — Флейшера у пациента с симптомами Болезни Вильсона — Коновалова



**Серповидно-клеточная анемия** — это наследственная гемоглобинопатия, связанная с таким нарушением строения белка гемоглобина, при котором он приобретает особое кристаллическое строение — так называемый гемоглобин S. Эритроциты, несущие гемоглобин S вместо нормального гемоглобина A, под микроскопом имеют характерную серповидную форму (форму серпа), за что эта форма гемоглобинопатии и получила название серповидно-клеточной анемии.

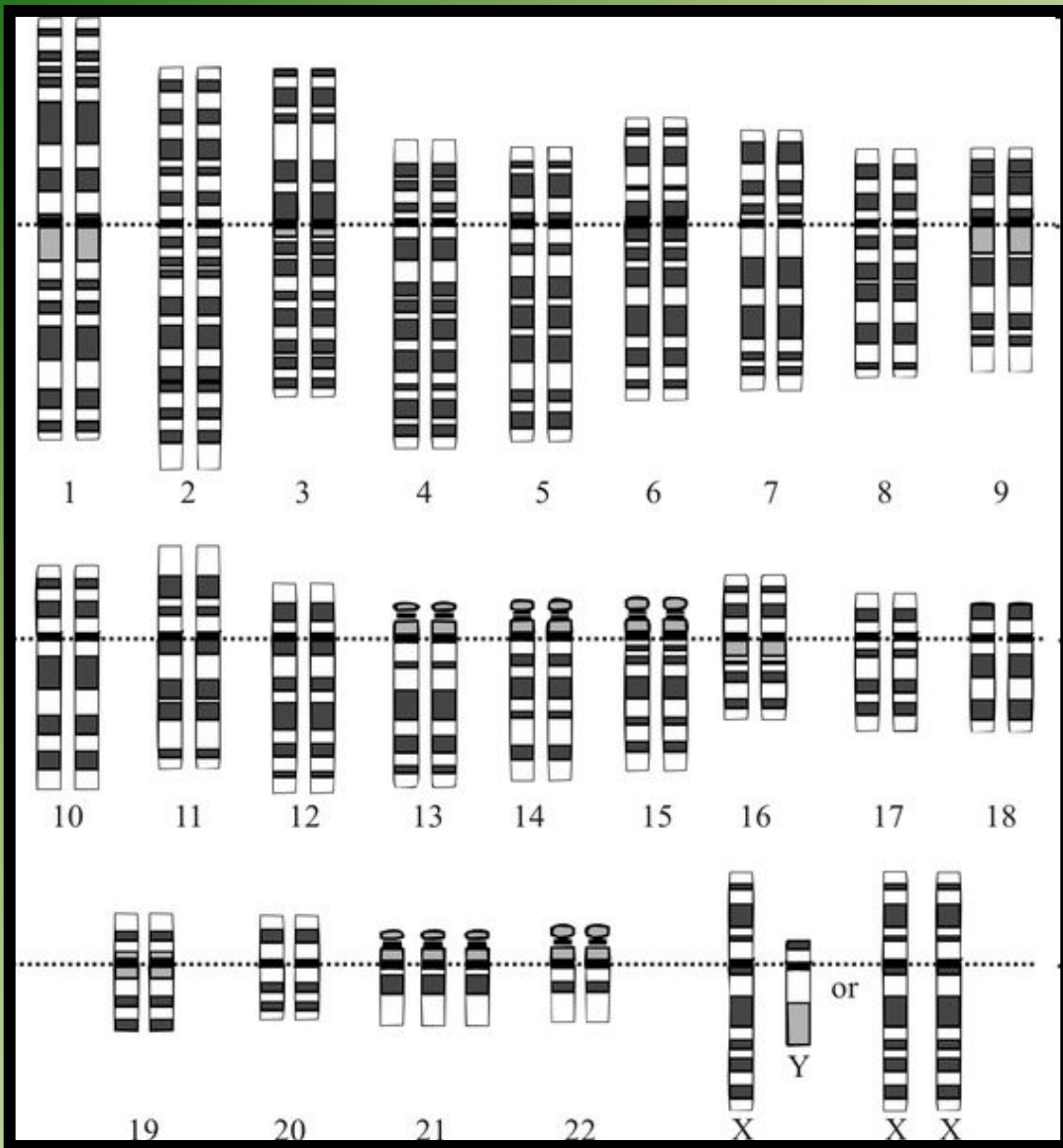
К хромосомным относятся болезни, обусловленные геномными мутациями или структурными изменениями отдельных хромосом. Хромосомные болезни возникают в результате мутаций в половых клетках одного из родителей. Из поколения в поколение передаются не более 3-5 % из них. Хромосомными нарушениями обусловлены примерно 50 % спонтанных аборт и 7 % всех мертворождений.

Все хромосомные болезни принято делить на две группы:

1. аномалии числа хромосом
2. нарушения структуры хромосом

## Болезни, обусловленные нарушением числа аутосом (неполовых) хромосом

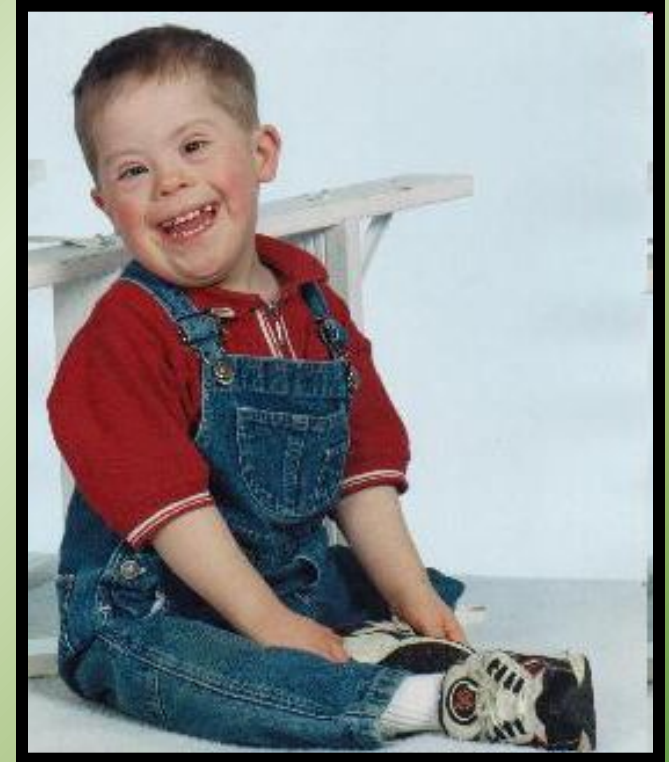
1. синдром Дауна - трисомия по 21 хромосоме, к признакам относится слабоумие, задержка роста, характерная внешность, изменения дерматоглифики;
2. синдром Патау - трисомия по 13 хромосоме, характеризуется множественными пороками развития, идиотией, часто - полидактилия, нарушения строения половых органов, глухота; практически все больные не доживают до одного года;
3. синдром Эдвардса - трисомия по 18 хромосоме.



**Синдром Дауна** — одна из форм геномной патологии, при которой чаще всего кариотип представлен 47 хромосомами вместо нормальных 46, поскольку хромосомы 21-й пары, вместо нормальных двух, представлены тремя копиями. Существует еще две формы данного синдрома: транслокация хромосомы 21 на другие хромосомы (чаще на 15, реже на 14, ещё реже на 21, 22 и Y-хромосому) — 4 % случаев, и мозаичный вариант синдрома — 1 %.

## Характерные признаки Синдрома Дауна:

- «плоское лицо» — 90 %
- монголоидный разрез глаз — 80 %
- вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели — 80 %
- гиперподвижность суставов — 80 %
- мышечная гипотония — 80 %
- короткие конечности — 70 %
- брахимезофалангия (укорочение всех пальцев за счет недоразвития средних фаланг) — 70 %
- открытый рот (в связи с низким тонусом мышц и особым строением нёба) — 65 %
- плоская переносица — 52 %
- короткая широкая шея — 45 %
- ВПС (врожденный порок сердца) — 40 %
- короткий нос — 40 %
- косоглазие — 29 %



**Болезни, связанные с нарушением числа половых хромосом**

- 1. синдром Шерешевского-Тернера** - отсутствие одной X-хромосомы у женщин (45 XO) вследствие нарушения расхождения половых хромосом; к признакам относится низкорослость, половой инфантилизм и бесплодие, различные соматические нарушения (микрогнатия, короткая шея и др.);
- 2. полисомия по X-хромосоме** - включает трисомию (кариотипи 47, XXX), тетрасомию (48, XXXX), пентасомию (49, XXXXX), отмечается незначительное снижение интеллекта, повышенная вероятность развития психозов и шизофрении с неблагоприятным типом течения;
- 3. синдром Кляйнфельтера** - полисомия по X- и Y-хромосомам у мальчиков (47, XXY; 47, XYY, 48, XXYY и др.), признаки: евнухоидный тип сложения, гинекомастия, слабый рост волос на лице, в подмышечных впадинах и на лобке, половой инфантилизм, бесплодие; умственное развитие отстает, однако иногда интеллект нормальный.





Болезни, причиной которых является полиплоидия триплоидии, тетраплоидии и т. д.; причина - нарушение процесса мейоза вследствие мутации, в результате чего дочерняя половая клетка получает вместо гаплоидного (23) диплоидный (46) набор хромосом, т.е. 69 хромосом (у мужчин кариотип 69, ХУУ, у женщин - 69, ХХХ); почти всегда летальны до рождения.