

Спадкові хвороби людини.

Спадкові хвороби людини, їх класифікація.

1. Молекулярні спадкові хвороби.
2. Хромосомні хвороби.
3. Мультифакторіальні хвороби. Хвороби із спадковою схильністю.
4. Принципи діагностики спадкової патології.

Класифікація спадкових хвороб

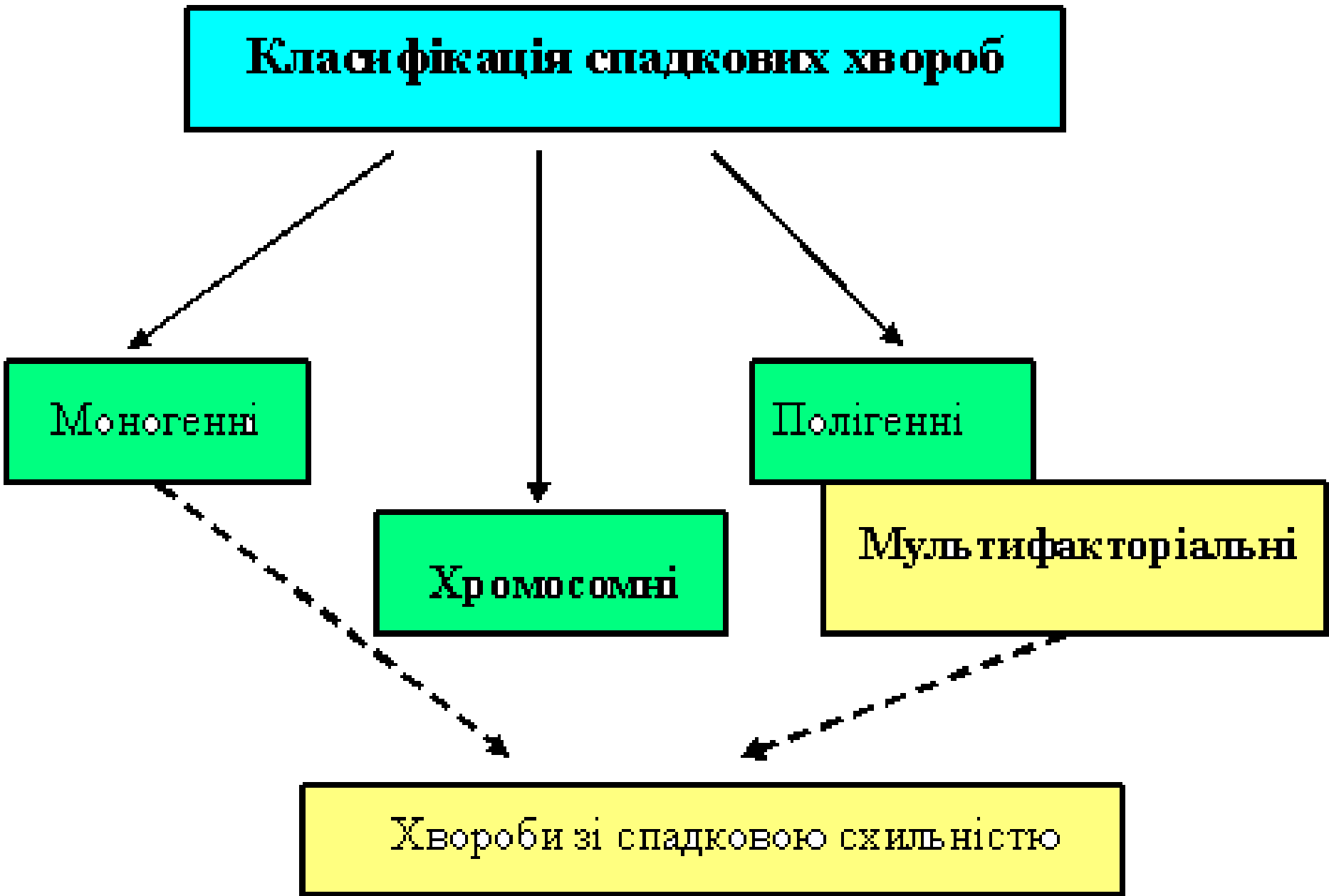
Моногенні

Полігенні

Хромосомні

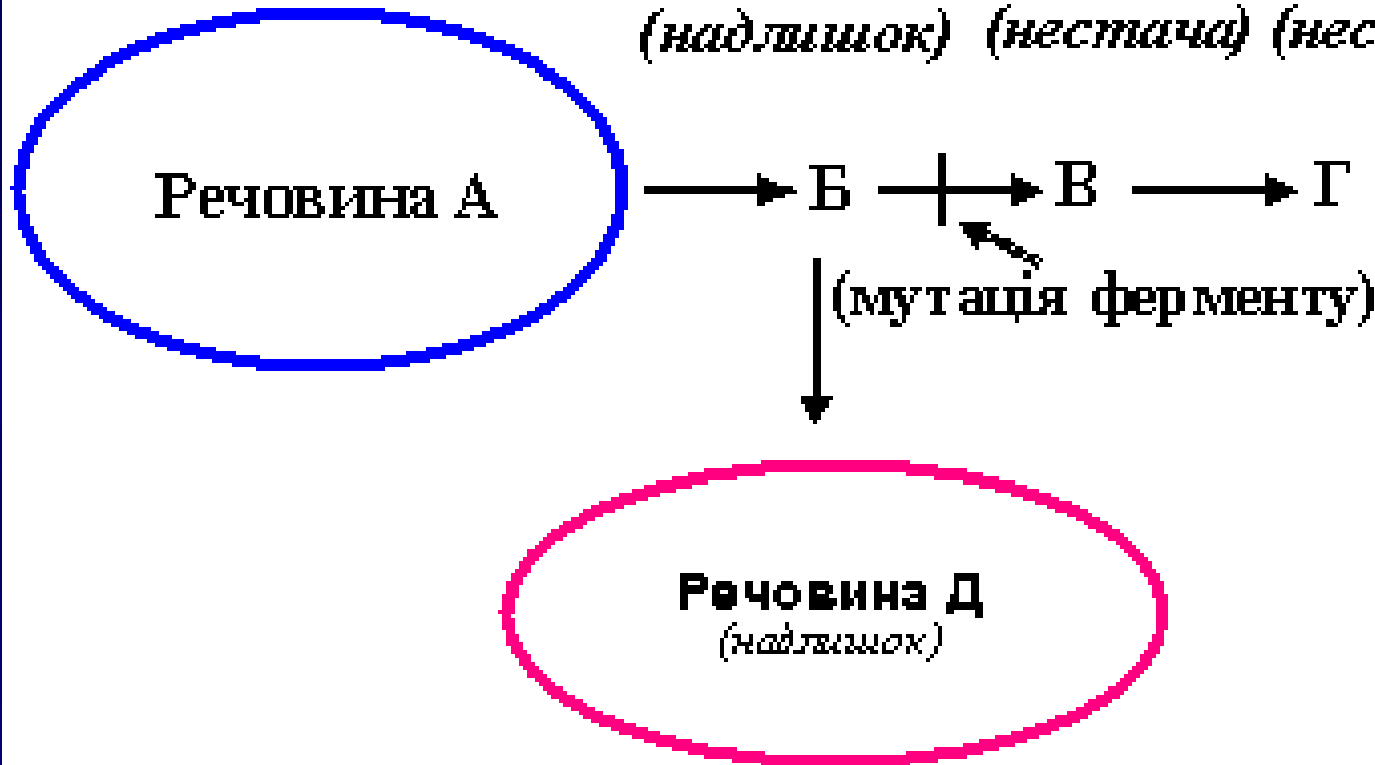
Мультифакторіальні

Хвороби зі спадковою схильністю



Метаболичні зміни при моногенних хворобах

(надлишок) (нестача) (нестача)

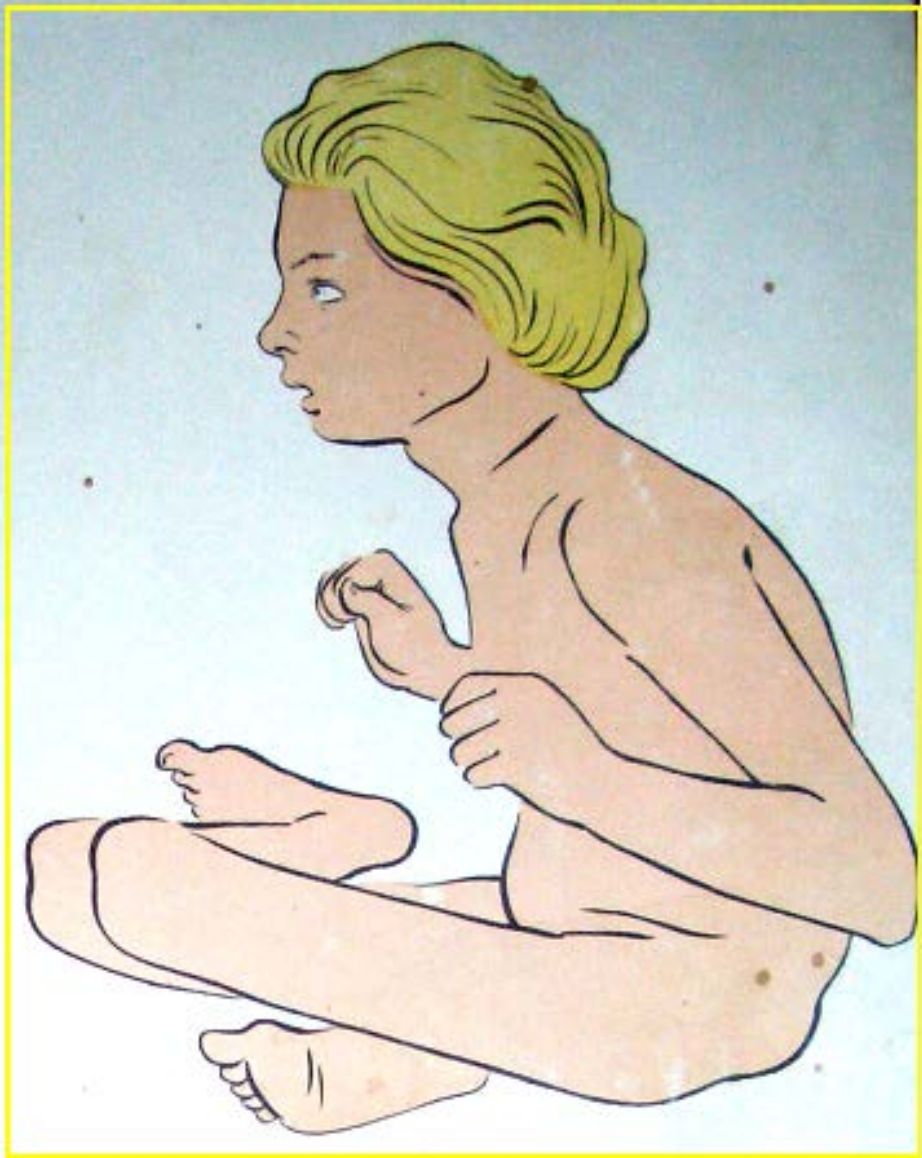


Моногенні хвороби поділяються на групи залежно від характеру порушень:

- ензимопатії (ферментації);
- дефекти структурних білків і транспортних;
- порушення циркулюючих білків крові;
- генні хвороби з невідомим первинним біохімічним дефектом.

Моногенні хвороби – порушення обміну амінокислот

- фенілкетонурія
- Тирозиноз
- Альбінізм
- Алькаптонурія
- Лейцинози
- Гістидинемія
- Гомоцистинурія



■ Фенілкетонурія

A-P

1 : 30 000

1: 6 000

МХ порушення амінокислотного обміну (аміноцидопатії)

■ Фенілкетонурія

Описана в 1934р., висока частота захворюваності (1:10000...40000)

- Гетерогенність
- Дієторезистентні форми (генокопії)
- Варіабельна експресивність
- Дефект фенілаланін – 4 – гідроксилази

Клінічні прояви неврологічного характеру:

- підвищена збудливість,
- гіперрефлексія та підвищений тонус м'язів, тремор,
- судомні епілептоїдні напади,
- пізніше розвивається мікроцефалія, розумова відсталість,
- зменшена пігментація шкірних покривів, волосся, райдужної оболонки очей.

Тирозиноз (тирозиномія):

- Дефект тирозин–амінотрансферази або оксидази p –гідроксипіровиноградної кислоти
- Накопичення в крові та виділення з сечею тирозина. Порушення гомеостазу. В гострій формі захворювання характеризується затримкою розвитку малюка, появою гепатоспленомегалії, геморагії, змінами в нирках. Без лікування діти гинуть в грудному віці від печінкової або дихальної недостатності.
- Для хронічного перебігу хвороби притаманні цироз печінки, рахітоподібні зміни кісток, ураження канальцевої системи нирок.

Альбінізм (А-Р)

- Частота в популяції від 1:5000 до 1:25 000
- Гетерогенність
- Тирозиназа, каталізує синтез меланіну з тирозину через 3, 4 – дигідро– ксифенілаланін.
- Відсутність меланіну в клітинах шкіри, волосся та райдужної оболонки очей та підвищення чутливості до УФ – випромінення.

Лейциноз (генокопії)

- Мутації трьох різних ферментів (декарбоксилази, трансацилази, флавінового ферменту), порушується окислювальне декарбоксилювання 3-х кетокислот, в які перетворюється лейцин, ізолейцин і валін.
- Клінічно розрізняють декілька форм цієї хвороби — класичну, проміжну, м'яку, тіамінзалежну.
- Основні симптоми пов'язані з ураженням нервової системи: судоми, порушення дихання, в сечі надлишок кетокислот надає їй запаху кленового сиропу.

Алкаптонурія (А-Р)

- Дефект оксидази, яка каталізує перетворення гомогентенинової кислоти в малеїнацетооцтову.
- **Клінічні прояви:** починаються після 40 років, патологія суглобів, кінцівок та хребта, інших збагачених сполучною тканиною частин тіла. Відкладання гомогентенинової кислоти в сполучній тканині (пігментація кольору охри). Велика кількість кислоти виводиться з сечею (потемніння на повітрі).

Моногенні хвороби – порушення обміну вуглеводів

- Галактоземія,
- Фруктоземія,
- Глікогенози,
- Мукополісахаридози.

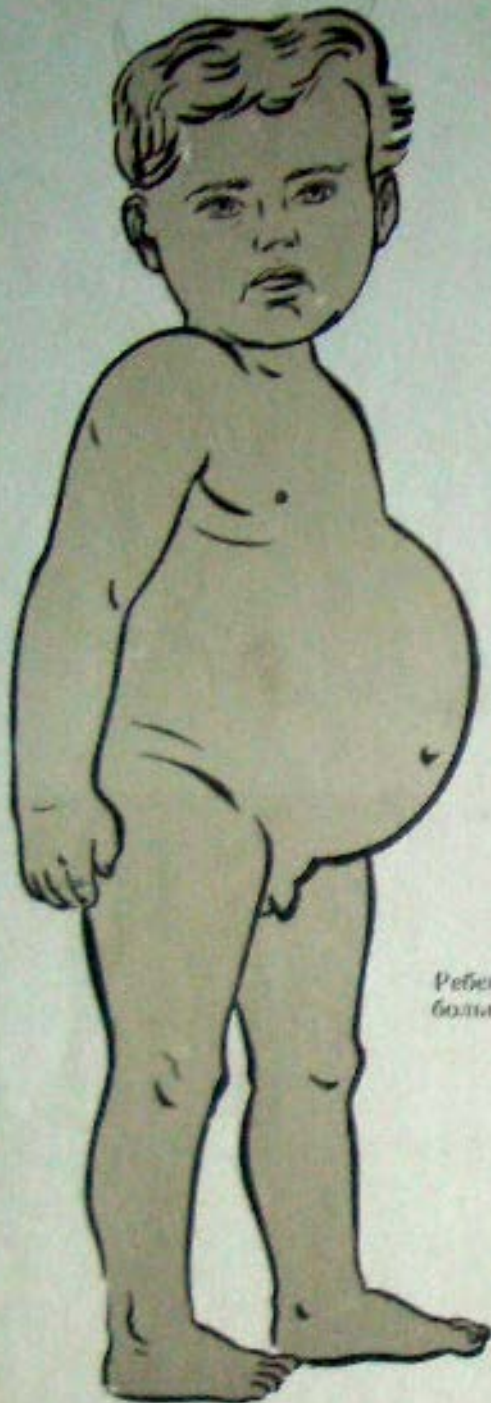
Галактоземія (А – Р)

- — порушення обміну галактози, яка надходить з їжею та утворюється при гідролізі лактози.
- у гомозигот активність ферменту 3–12 % від норми, у гетерозигот — 50 %. Частота 1:35...150 тис. народжень.
- характеризується гетерогенністю. Н., з частотою 1:100...200 тис. зустрічається галактоземія з м'якою клінічною картиною.

- Фенотипово (клінічно) проявляється **ЖОВТЯНИЦЯ** новонароджених, блювання, пронос, розвиток розумової відсталості, враження печінки, дистрофія.
- При ранній діагностиці дитині призначають спеціальну дієту — виключення молока матері та інших продуктів, які містять лактозу або галактозу. Розвиток нормалізується.

Глікогенози

A-P (1 : 40 000)



Форми:

1. Печінкова
2. М'язова
3. Генералізована

Мукополісахаридози – хвороби накопичення

- – спадкові хвороби – порушення метаболізму глікозамінгліканів (ГАГ), накопичення ГАГ внаслідок мутацій ферментів лізосом (гідролаз).
- Генетична гетерогенність визначається мутаціями різних генів, які кодують різні ферменти.
- Тип успадкування А – Р, Х – Р.

- Фенотипово (клінічно) проявляються в порушенні розвитку: карликовість, особливі риси обличчя, малорухомість суглобів, зменшення мозку.
- Рання смертність – 12–20 років.
- З сечею виділяється багато мукополісахаридів.
- Найчастіше зустрічається синдром Гурлера (гарголізм), синдром Хантера (мукополісахаридоз, тип II).



Линейный рисунок ребенка с акромегалией. Видны увеличенные размеры и контуры головы, носа, губ и тела ребенка.



Гаргоїлізм хвороба Гурлера

Спадкові дефекти обміну ліпідів — *сфинголіпідози*

- — порушення розщеплення ліпідів та обміну ліпідів плазми крові.
- Тип успадкування А – Р, Х – Р.
- Частота різних форм від $\approx 1:4000$ новонароджених до $1:300\,000$, частота в різних популяціях може значно відрізнятися.



Хвороба Німанна-Піка

Накопичення ліпідів у
внутрішніх органах.

Початкові симптоми: відказ
від їжі, блювання, в
подальшому зниження
ваги, гіпертрофія
внутрішніх оргнів,
затримка психічного
розвитку.

Напівлетальна мутація
(смерть до 5 років)

Ураження внутрішніх
органів при
генералізованій
формі хвороби



Хвороба Тея- Сакса (А-Р)

- Починається в 4-6 місяців;
- Порушення зору: зниження зору, симптом “вишневої кісточки”, атрофія зорових нервів, сліпота;
- Зникають орієнтувальні та захисні реакції, підвищені реакції на звукові сигнали;
- Смертність через 1-2 роки після початку.

Спадкові хвороби пуринів і піримидинів.

- Приклад **синдром Леша – Найяна**. Частота 1 : 300000. Тип успадкування може бути X – P, A – P.
- Нестача ферменту, необхідного для синтезу ДНК (гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази).
- В сечі хворих накопичується сечова кислота.

Фенотипові порушення:

- розумова відсталість, симпатичні паралічі, підвищена збудливість,
- порушення пуринового обміну,
- агресивна поведінка,
- нирковокам'яна хвороба (накопичення уратів).

Гемоглобінопатії

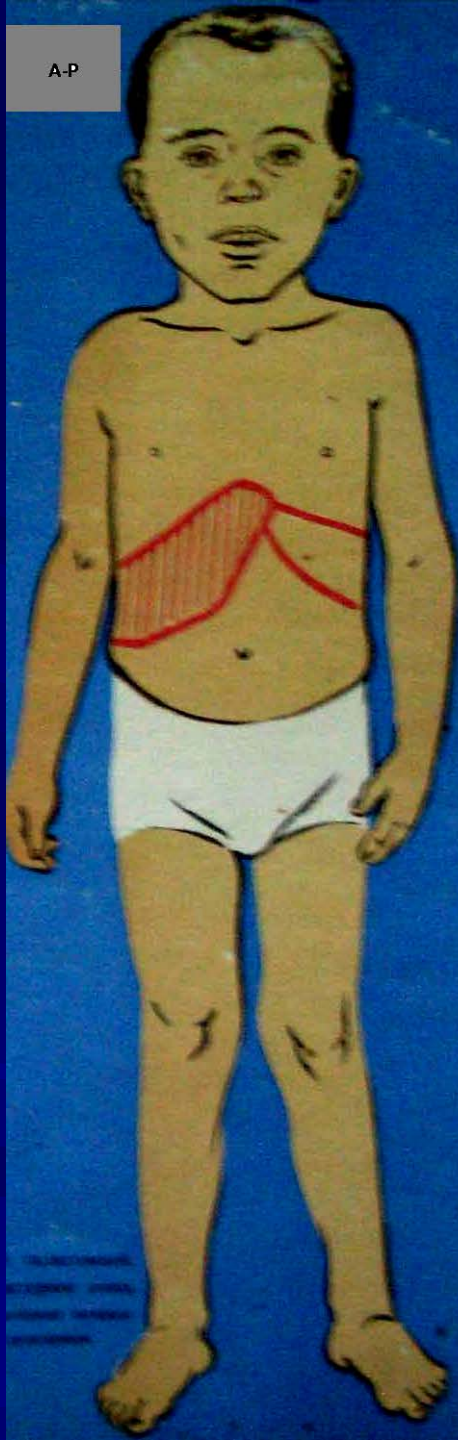
- **Гемоглобінопатії** — група спадкових хвороб, при яких порушуються білкові ланцюги гемоглобіну (Hb), що призводить до змін їх функцій і властивостей. До таких хвороб відносяться: метгемоглобінемія, еритроцитози, серпоподібно–клітинна анемія, таласемія.

Серпоклітинна анемія

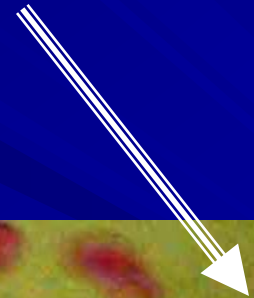
- З високою частотою зустрічається в регіонах розповсюдження малярії.
- Тип успадкування — аутосомний, неповністю домінантний.
- Мутантний ген (S) викликає синтез гемоглобіну S, який змінює форму еритроцитів та слабо приєднує кисень, в наслідок чого розвивається анемія та гіпоксія.
- У гетерозигот — одночасно є нормальний Hb та мутантний HbS, але вони не хворіють на малярію.

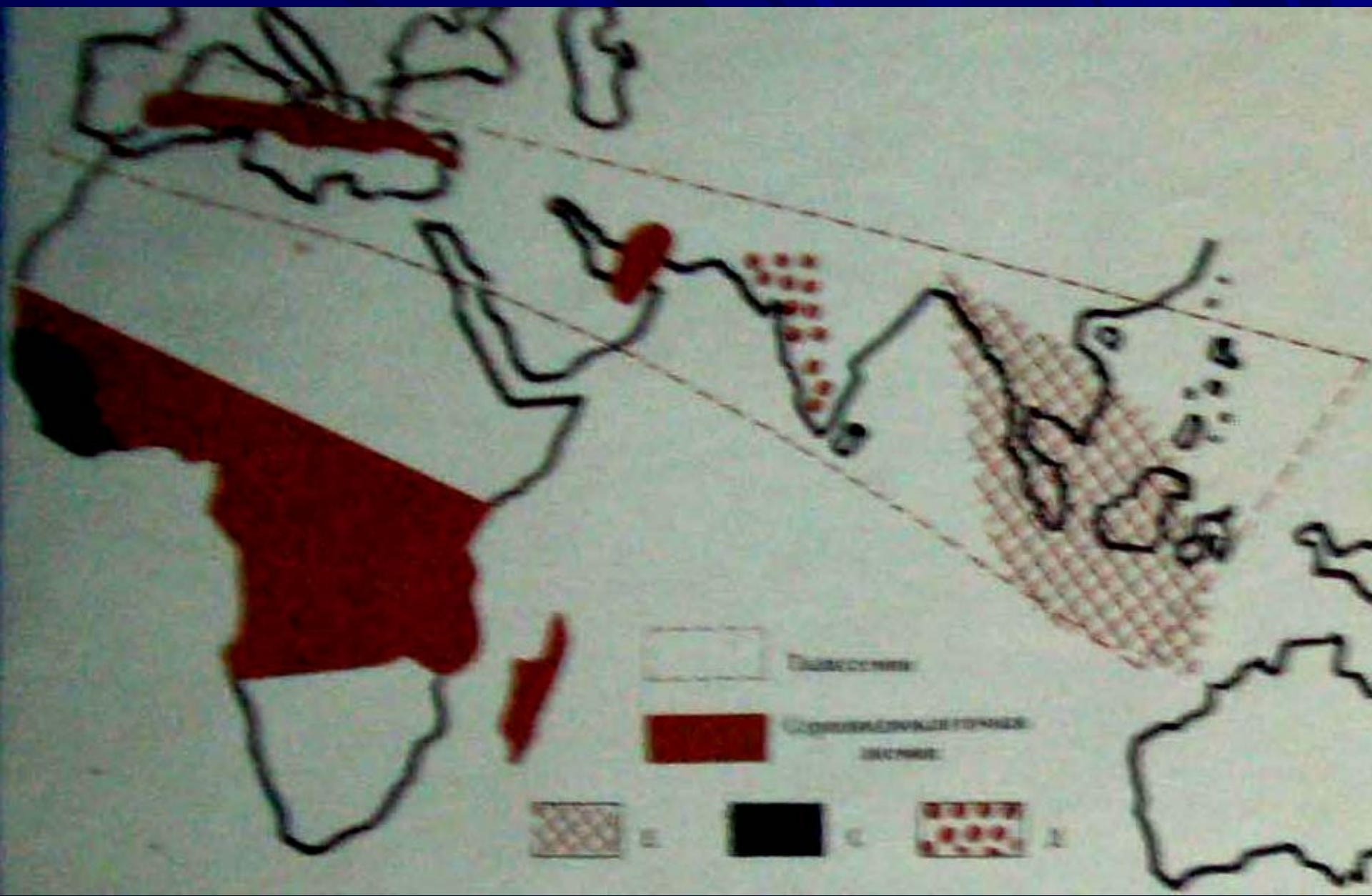
- **Таласемії** — хвороби, при яких зменшується вміст білку – глобіну в молекулі гемоглобіну (Hb).
- Тип успадкування А – Р, або внаслідок делецій.
- Для діагностики виду таласемій використовують молекулярно–генетичний метод, електрофорез.

Серпоклітинна анемія



Таласемія





Колагенові хвороби.

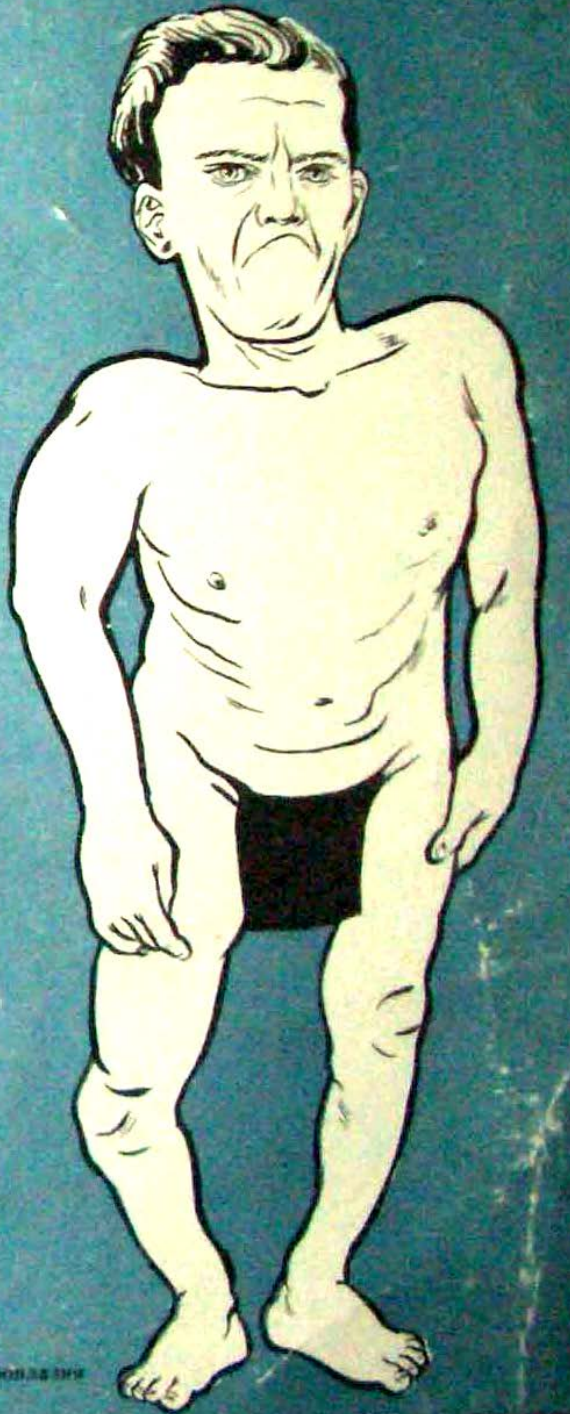
- В основі цих хвороб генетичні дефекти біосинтезу та розпаду колагену (структурний компонент сполучної тканини).
- До цієї групи відноситься хвороба Елерса – Данлоса, для якої характерний генетичний поліморфізм, тип успадкування А – Д, А – Р;
- хвороба Марфана (А – Д тип успадкування).

- Фенотипово плейотропна дія мутантних генів проявляється:
 - гіпермобільним синдромом, збільшеною еластичністю шкіри,
 - внутрішніми кровотечами, змінами в суглобах,
 - блакитними склерами.
- Первинні дефекти — порушення біосинтезу колагену або процесингу фібрил і колагену.

Синдром Марфана – арахнодактилія



Ахондроплазія А-Д



А–Д тип успадкування, частота
1:100 000;

виникає внаслідок мутації
(de novo).

Фенотипово проявляється
порушеннями скелету
(порушення утворення хрящової
тканини

в епіфізах трубчастих кісток,
кісток черепа).

Муковісцидоз

- (А – Д або А – Р тип успадкування, частота 1:2500 новонароджених).
- В основі патогенезу усіх форм — ураження ендокринних залоз (секретуючих клітин бронхів, підшлункової залози, кишечнику, потових залоз, печінки) відбувається виділення густого секрету, запальним та склеротичним змінам в органах.
- Основні форми — печінкова, легенева та кишкова. Діагностика — спеціальні комплексні тести — визначення вмісту Na^+ в секретах, визначення активності травних ферментів.



Видляг грудної
ка і різко по
увеличене м'як

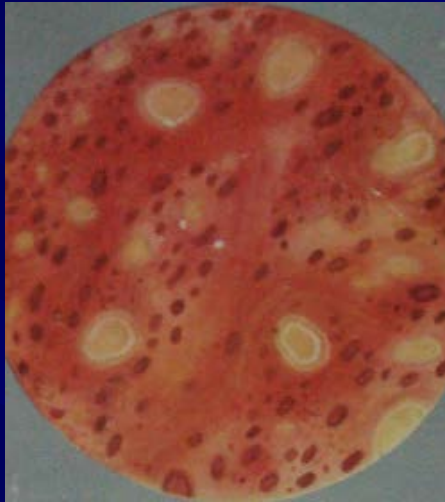


Рис. 1

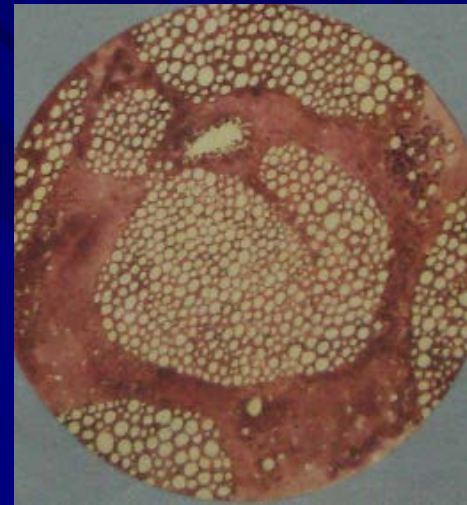
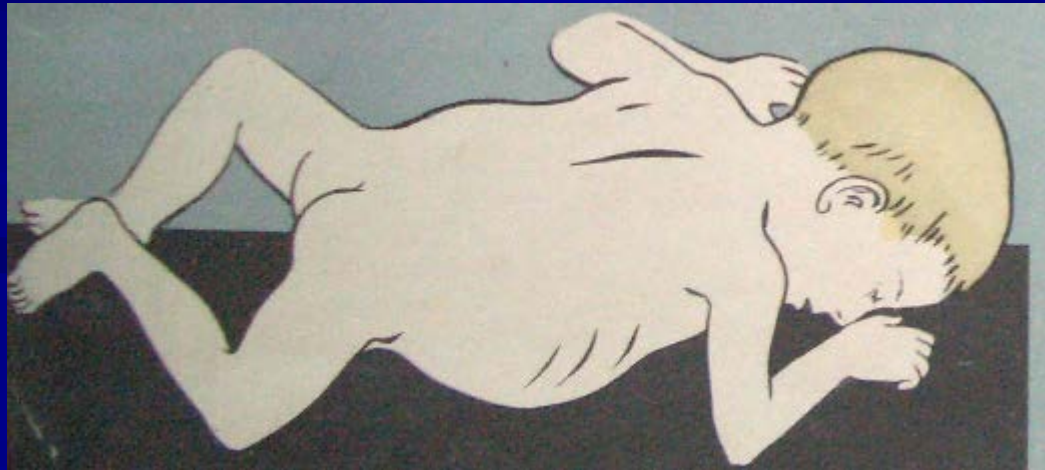


Рис. 2

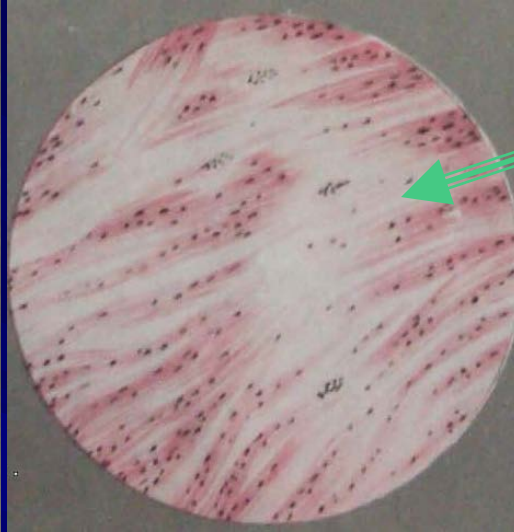
Зміни структури
піджлункової залози (1) и печінки (2)



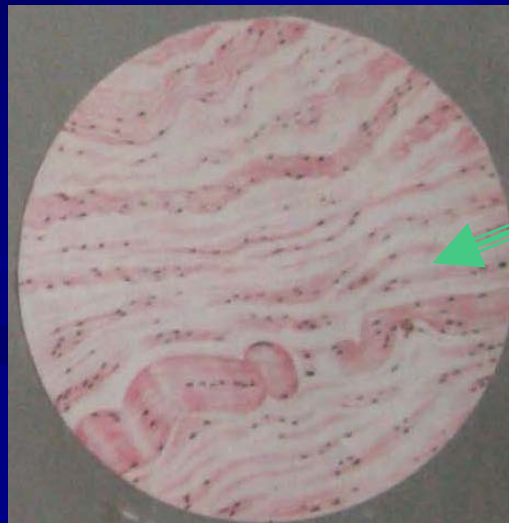
Міопатії (м'язові дистрофії)

- — група спадкових хвороб, при яких уражаються посмуговані та гладенькі м'язи.
- Тип успадкування може бути Х – Р, А – Д, А – Р.
- Для міопатій характерне ураження м'язів, яке з віком прогресує,
- клінічний поліморфізм.

Ювінільна форма міопатії



■ Атрофія м'язових волокон та кордіосклероз



Межреберні м'язи – некроз и атрофія

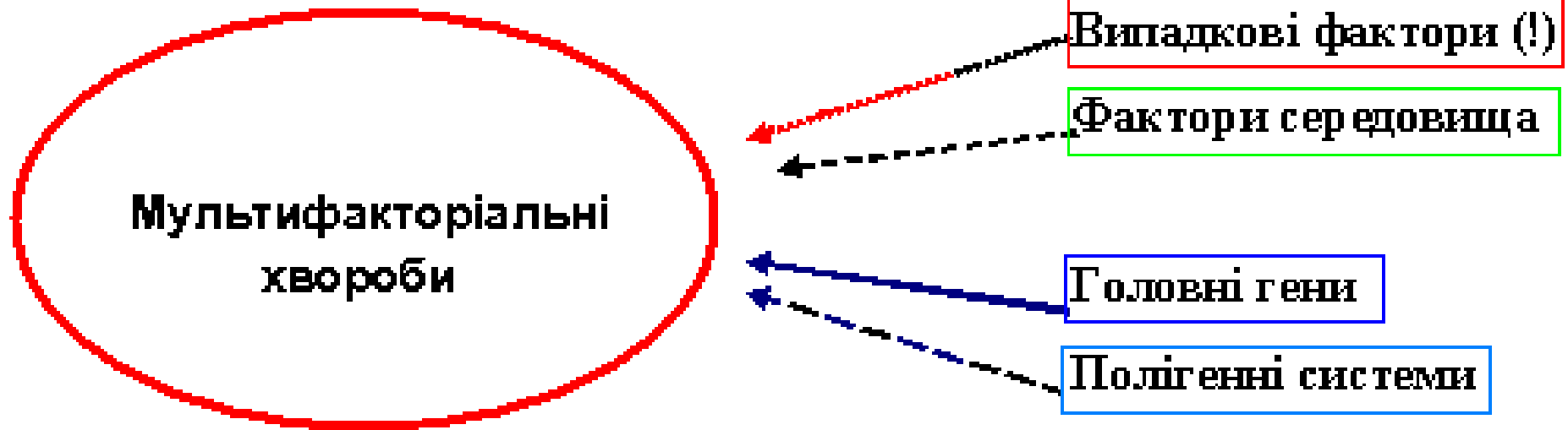




Ф—фосфор
Т₁—первая
Т₂—вторая
А—адипоциты
КФК—креатинфосфат

Синдром вставания "лесенкой"
Диффузные псевдогипертрофии
мышц и распространенные
мышечные атрофии

Мультифакторіальні хвороби (МХ)



- Характеризуються безперервним рядом фенотипових змін від субклінічних до чітко виражених клінічних симптомів.
- Велике значення в етіології, розвитку, прояву МХ має вплив середовищних факторів,
- особливе значення при цьому відіграють випадкові фактори, які значно стимулюють експресивність ознак при МХ та стимулюють ранню маніфестацію та швидкий прогрес патології.

При клініко–генеалогічному аналізі МХ враховують:

- частоту захворювання у родичів, сибсів, яка може бути значно більшою ніж загальнопопуляційна;
- залежність частоти захворювання від статі, а також від лінії, якою передається (частіше за материнською).

Хвороби із спадковою схильністю можуть бути моногенними.

- Наприклад, існує спадкова патологія — нездатність переносити лактозу. Дані гени широко розповсюджені серед населення Азії (95 – 100%) та в деяких інших популяціях;
- підвищена чутливість до сульфаніламідних препаратів, яка призводить до гемолізу еритроцитів, підвищенню температури.

- До мультифакторіальних хвороб відносяться такі хвороби, як псоріаз, цукровий діабет, шизофренія, гіпертонічна хвороба.
- Часто схильність до ряду хвороб спостерігається у людей з певними генотипами за полігенними системами груп крові, HLA (хела) та іншими.

Хромосомні хвороби

- хвороба Дауна (1866), синдром Клайнфельтера (1942), синдром Шерешевського – Тернера (1925, 1938).
- Встановлення зв'язку між хворобами і змінами кількості хромосом було доведено тільки у 1959 р.
- 500 хромосомних хвороб — порушень кількості та структури хромосом.

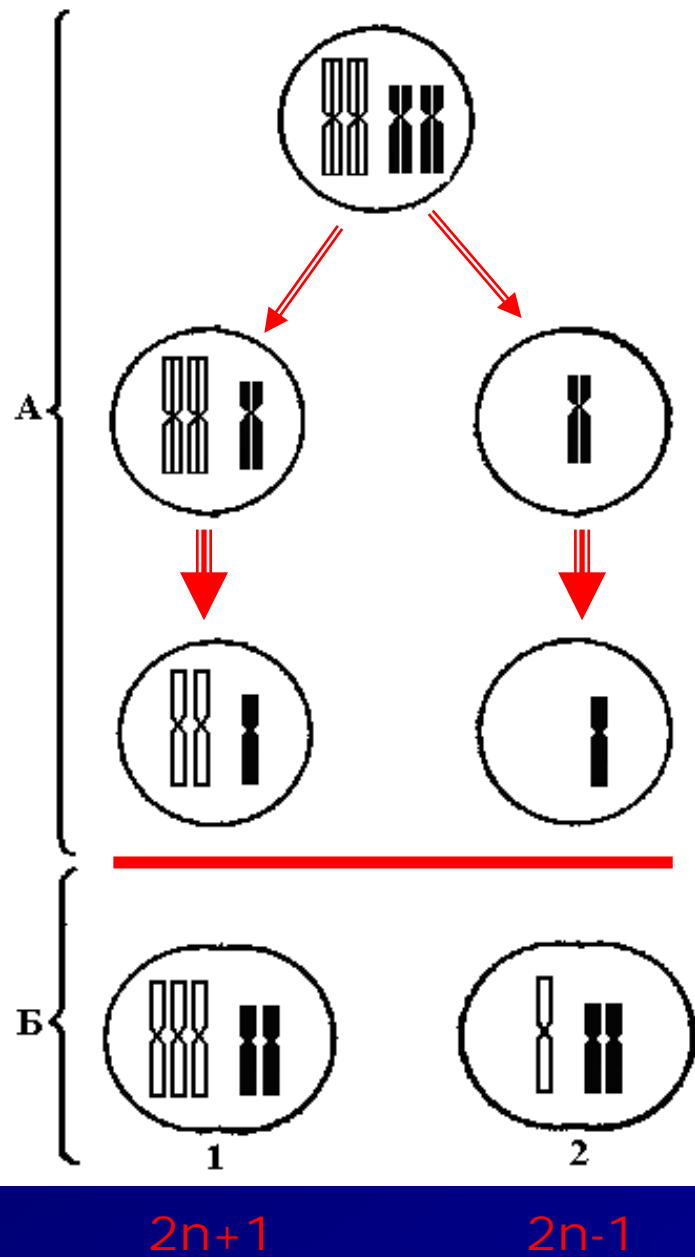


Схема нерозходження однієї пари хромосом у 1-му мейотичному поділі. Внаслідок злиття аномальної гамети з нормальною гаметою утворюються зиготи з трисомією (1) або моносомією (2). А – перший і другий мейотичний поділ; Б - зиготи: 1 – з трисомією; 2 - з моносомією.

Синдром Патау (Patau, 1960),



трисомія D,
синдром трисомії 13
– 15 хромосоми,
частіше 13
хромосоми. Частота
1: 5000...7000
народжень.

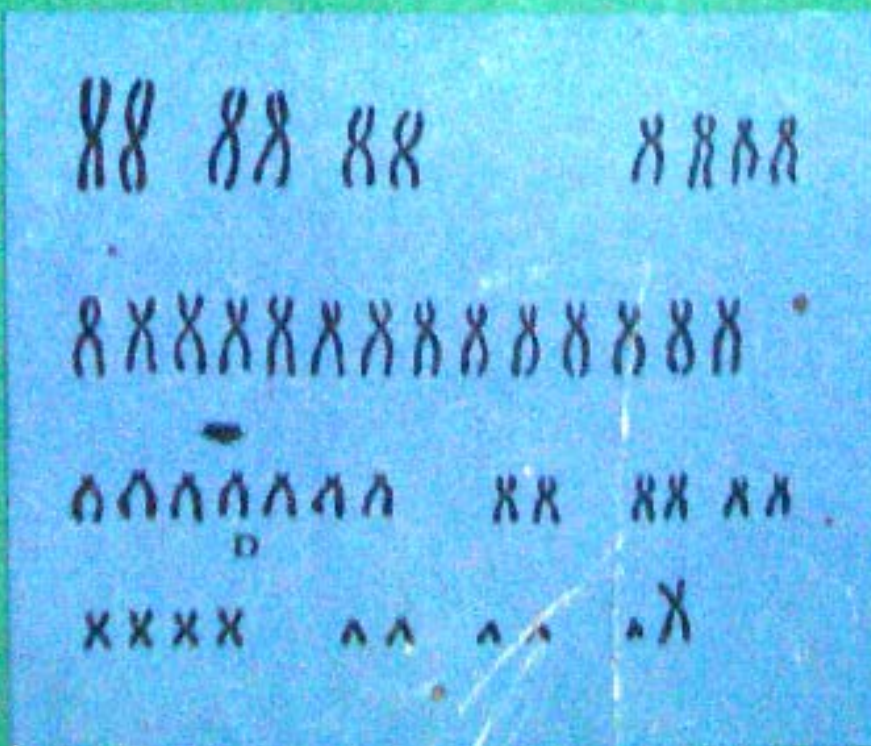
Пороки развития при синдроме Патау



Незаращение верхней губы



Пороки сердца



Кариотип при синдроме Патау



Расщелина твердого неба



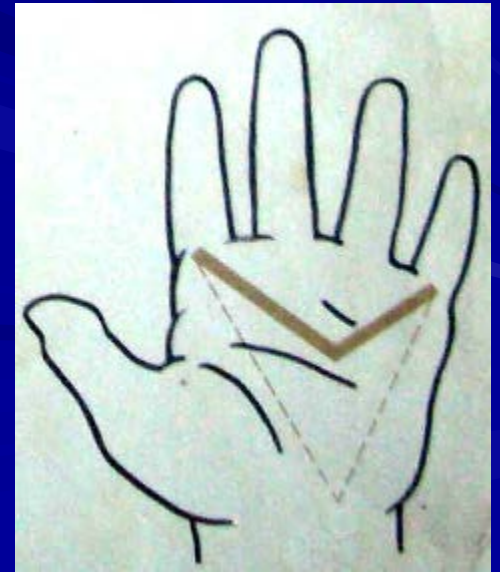
Полидактилия

- Фенотипові (клінічні) прояви: мікрокранія, аномалії мозку, анофтальм, заяча губа, вовча паща, полідактилія, гемангіоми (аномалії внутрішніх органів) багаточисельні, вроджені вади серця.
- Зміни дерматогліфіки (тупий кут atd), поперечна долонна складка. S-подібна фабулярна дуга в ділянці великого пальця стопи.
- Висока дитяча смертність (90% протягом року).

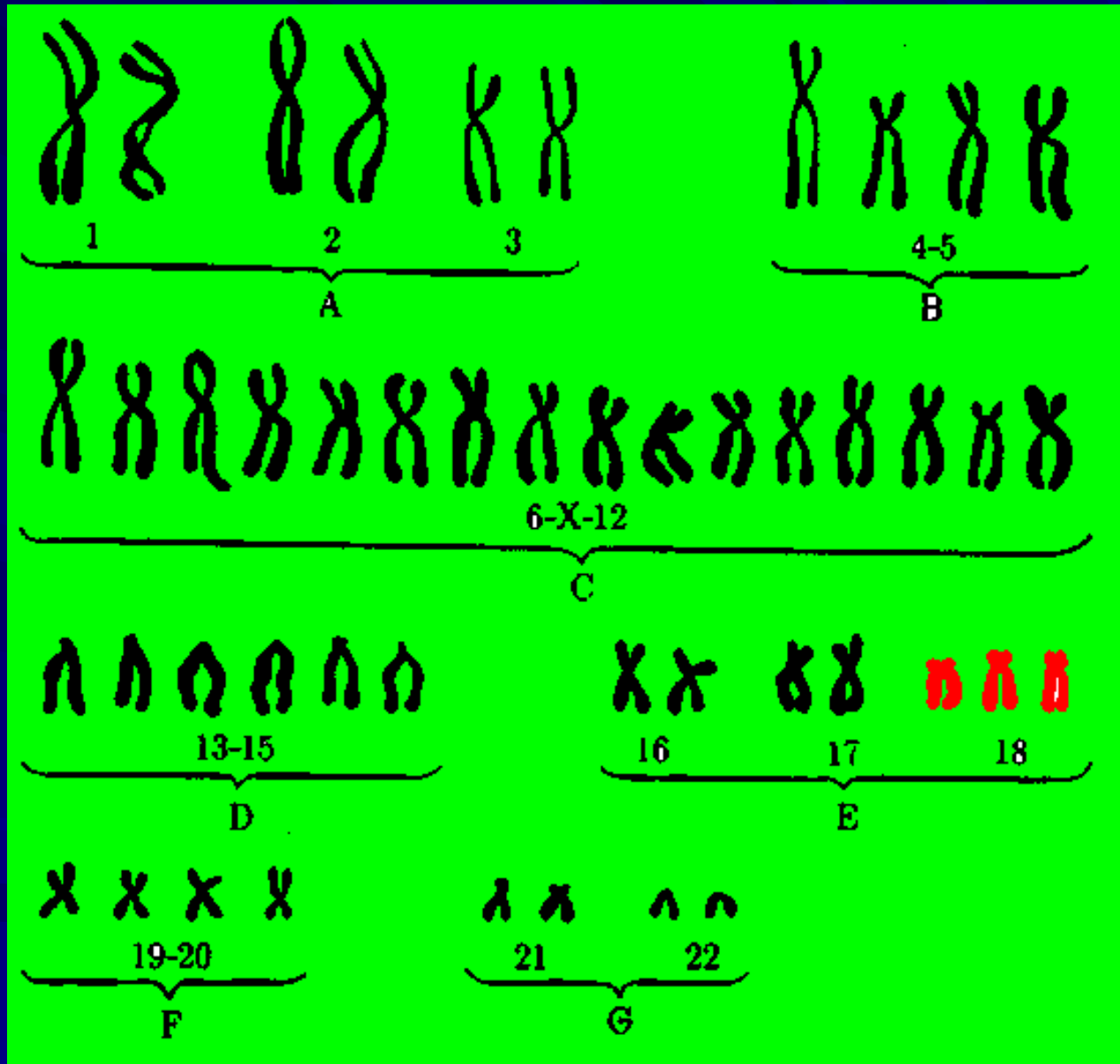
Синдром Едварса



Трисомія 18



Кариотип при синдромі Едварса



Синдром Едвардса (Edwards, 1960)

- трисомія 18, трисомія Е (по 17...18 хромосомам).
Частота $\approx 1: 7000$ народжень.
- Фенотипово проявляється комплексом варіабельних вад розвитку.
- Недостатній фізичний та психічний розвиток.
М'язові атрофії, глибоке розташування та дисплазія вушних раковин.
- Порушення розвитку очей: мікрофтальм, аномалії райдужної оболонки, епікант.
- Аномалії скелету, крилоподібна шкіра шиї, щитоподібна форма грудної клітки, дисплазія грудини, таза, аномалії ребер, сколіоз, множинні вади розвитку внутрішніх органів (серця, легень, нирок), гіпоспадія.
- Діти гинуть протягом 1-го — 2-х років.

Синдром Дауна (Down, 1866)

- трисомія 21. Каріотип 47 хромосом.
- Частота 1: 700...800 новонароджених, частота зростає з віком матері (після 36 – 40 років становить 1: 50).
- Результат трисомії 21 хромосоми, транслокації або мозаїцизму.

Синдром Дауна



Каріотип 47,21+



Синдром Дауна Вади розвитку



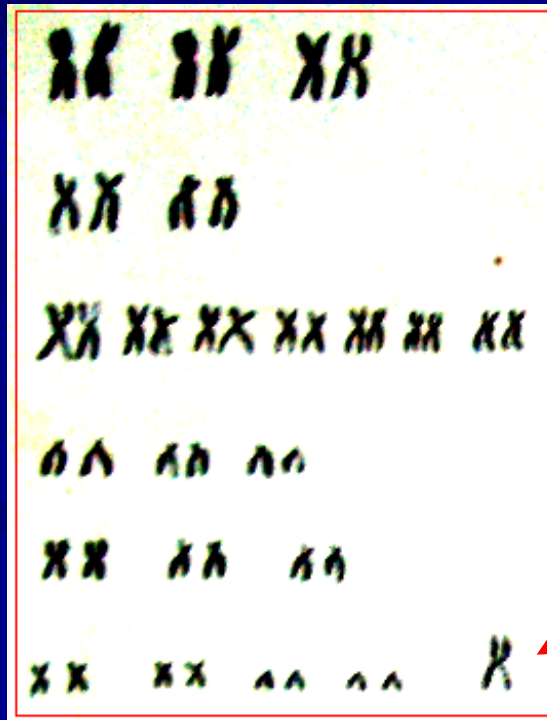
Синдром “котячого крику” (синдром „cri – du – chat”; 1963),

- делеція короткого плеча 5 хромосоми (5p–).
Частота серед новонароджених 1: 40000...50 000.
- Характеризується поліморфізмом в залежності від розміру делеції.
- Фенотипово спостерігається недостатній фізичний та розумовий розвиток, аномалій внутрішніх органів, мікроцефалія.
- Під час народження характерний котячий крик.

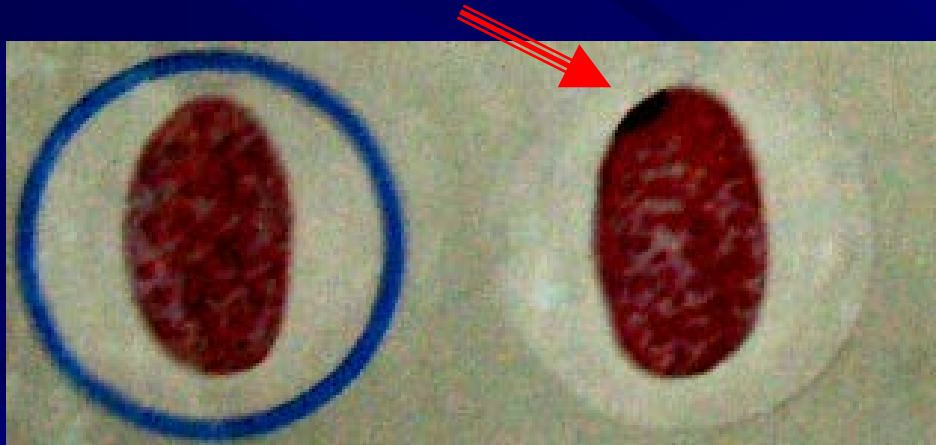
Гоносомії

Синдром Шерешевського – Тернера (Шерешевський, 1925; Turner, 1938),

- кариотип 45, XO (моносомія X).
- Частота 0,7 : 1000 дівчаток.



Діагностика

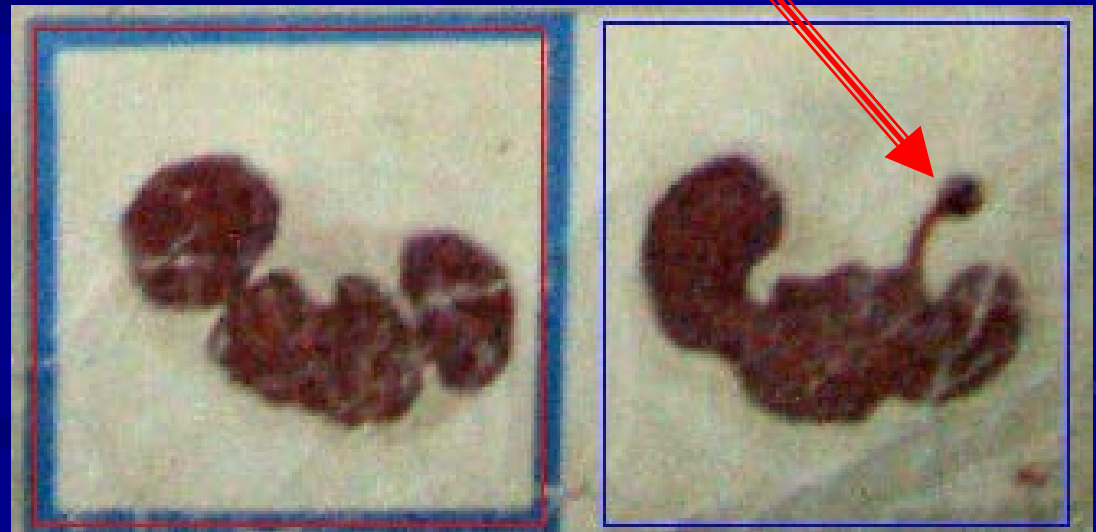


Тільця Барра

**Барабанні
палички**

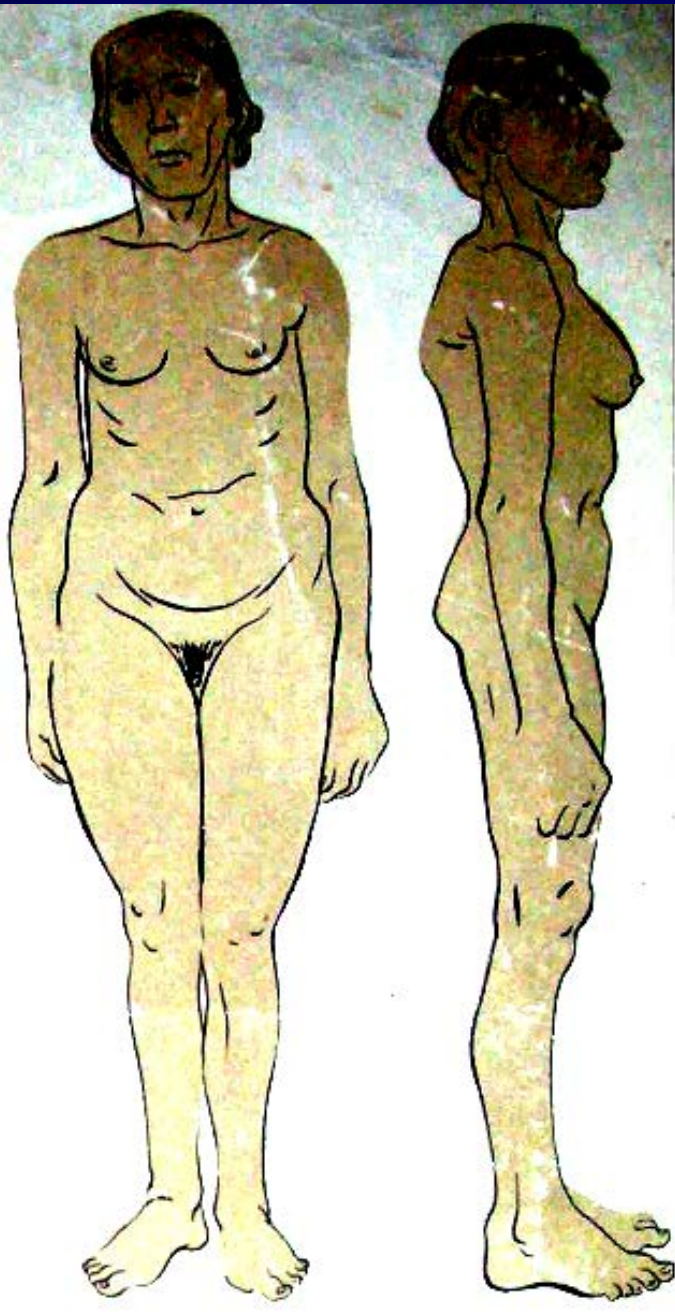


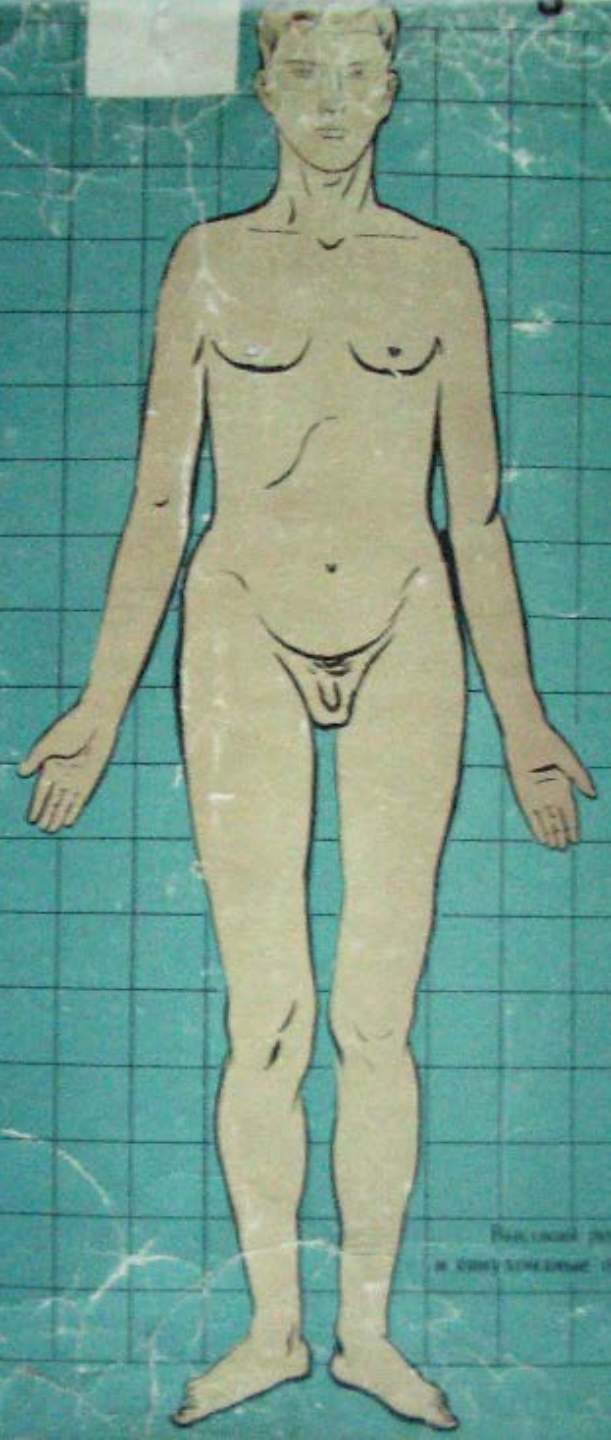
Зміни дерматогліфіки



Синдром трипло-Х

- **Х – полісомія**
зустрічається у жінок.
Каріотип 47, ХХХ або
випадки мозаїцизму на
46, ХХ/ 47, ХХХ.
- Частота 1: 1000
народжень.

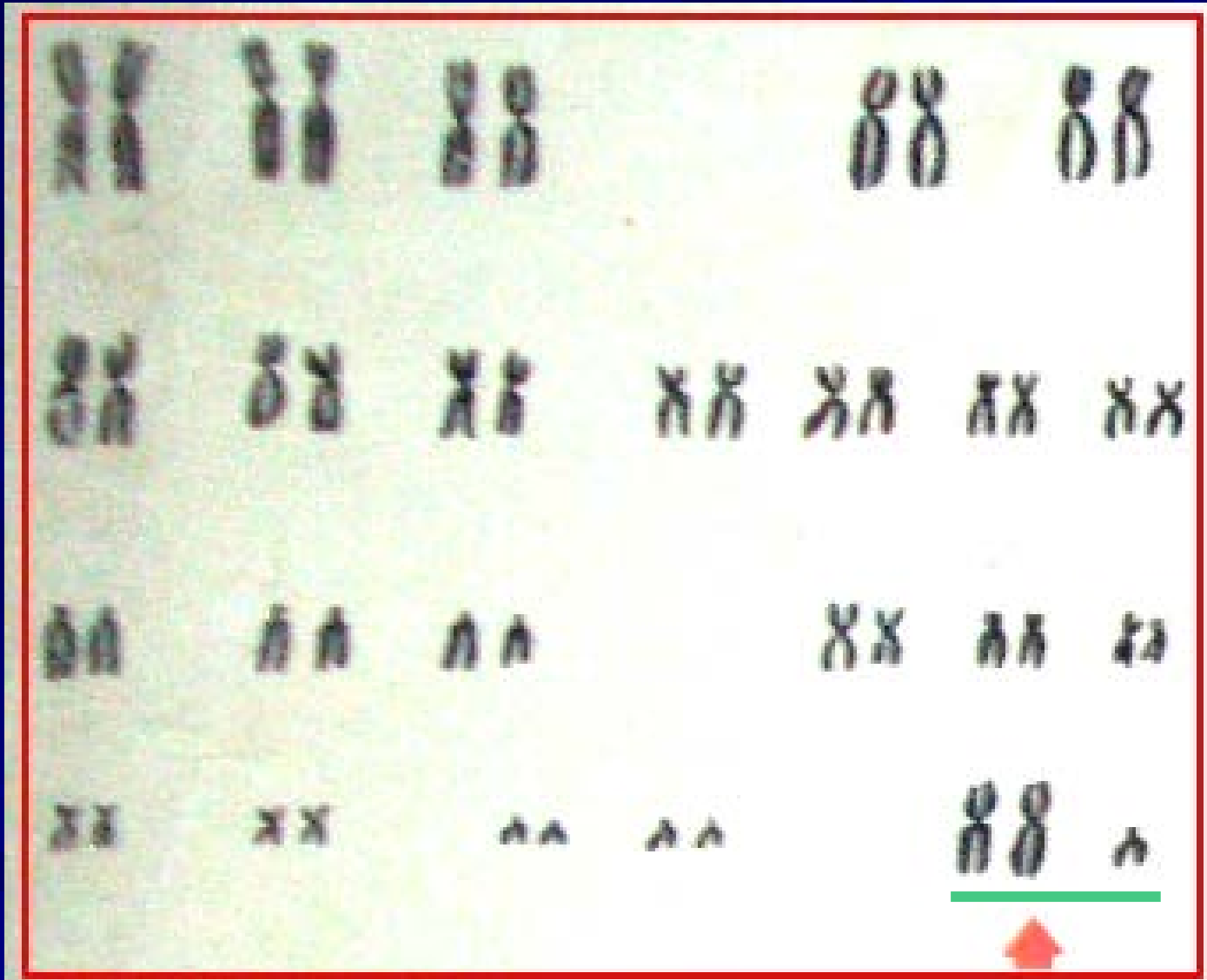




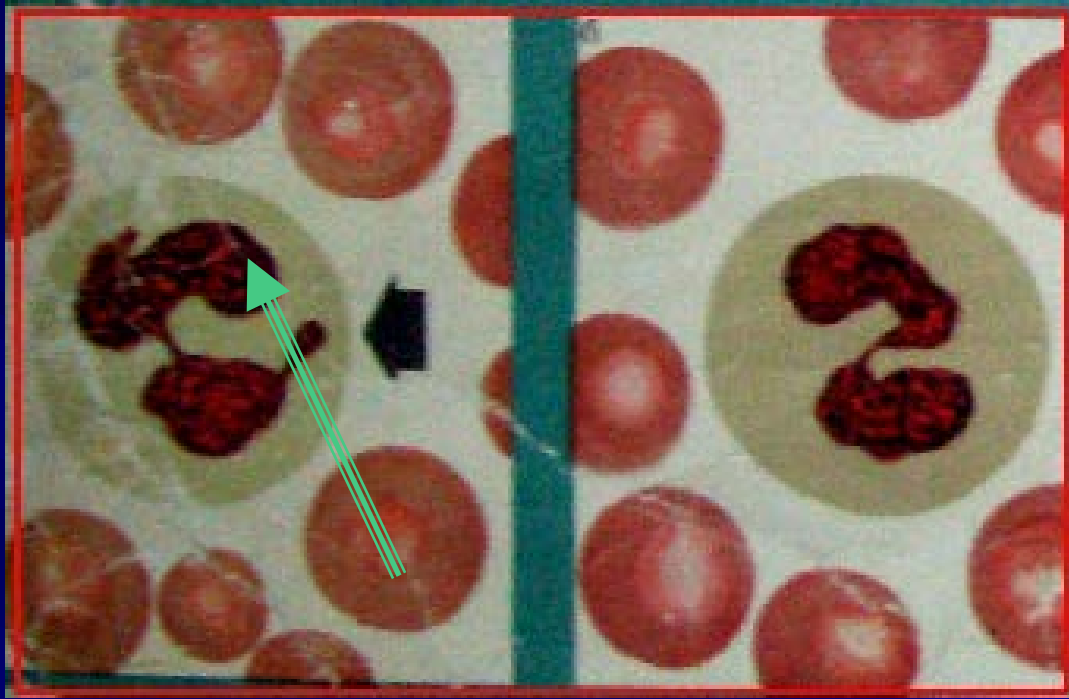
Синдром Клайнфельтера
(Altmann, 1895, каріотип 47, ХХУ;
48, ХХХУ; 49, ХХХХУ. Kleinfelter і
співавтори, 1942).

Частота 1,5 : 1000 народжених хлопців,
інші варіанти — рідко

Каріотип



Діагностика



Барабанні палички

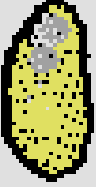
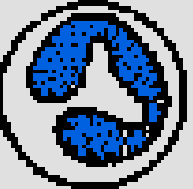
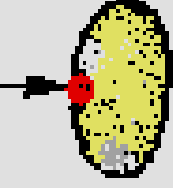
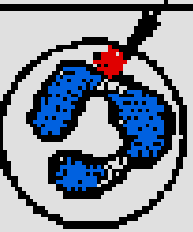

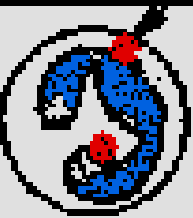
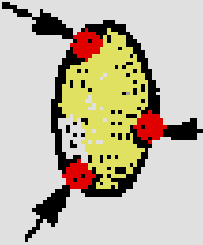
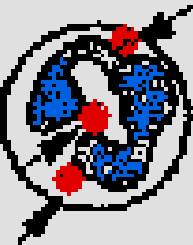


Тельца Барра – Х-хроматин

Фенотиповий прояв.

- Юнаки високого росту, з непропорційно довгими кінцівками, генікомастією, із зниженням лібідо. Порушується статевий розвиток, гіоплазія яєчок (гістологічно – звуження або повна облітерація сім'яних каналців). Безплідність.
- Психічні порушення, при збільшенні кількості X-хромосом — олігофренія різного ступеня.
- Зміни дерматогліфіки – дистальне зміщення аксіального трирадіуса і збільшення кута **atd**. На пальцях переважають дуги.

Діагностичне значення статевих хроматинів

Кількість X хромосом	А	Б	Каріотип
Одна X - хромосома			Чоловік - 46, XY Жінка - 45, XO (синдром Тернера Шершевського)
Дві X - хромосоми			Жінка - 46, XX Чоловік - 47, XXY (синдром Клайнфельтера)
Три X - хромосоми			Жінка - 47, XXX (трисомія X) Чоловік - 48, XXXY (синдром Клайнфельтера)
Чотири X хромосоми			Жінка - 48, XXXX (полісомія X) Чоловік - 49, XXXXY (синдром Клайнфельтера)