

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Лекція 11

Тема: Моногенні захворювання

План:

1. Аутосомно-рецесивні захворювання
2. Аутосомно-домінантні захворювання

1. АУТОСОМНО-РЕЦЕСИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Ензимопатії (ферментопатії) – хвороби обміну речовин, зумовлені дефектами ферментів – це найбільш поширена і вивчена група молекулярних (моногенних) захворювань.

Багато спадкових ферментопатій закінчуються летально або тяжкою розумовою і фізичною інвалідизацією, що пов'язано насамперед з труднощами в діагностиці й недосконалістю профілактики та лікування.

Серед захворювань, пов'язаних з порушенням обміну речовин, найбільшу групу становлять захворювання амінокислотного обміну. Відомо близько 60 таких захворювань. Майже всі вони успадковуються за аутосомно-рецесивним типом.

Клініка аномалій обміну амінокислот різноманітна, але має ряд спільних рис:

1. У новонароджених здоровий вигляд, але ранні ознаки проявляються в перші години та перші дні після народження;
2. Сильне блювання;
3. Майже всі вони успадковуються за аутосомно-рецесивним типом, тому хвора дитина народжується у фенотипово здорових батьків, які є носіями мутантних генів;
4. Діти відстають у психомоторному розвитку;
5. У більшості хворих спостерігається гепатомегалія;
6. Незвичний запах поту, сечі.

Фенілкетонурія (ФКУ) – найпоширеніша серед аутосомно-рецесивних захворювань. Частота її виникнення в світі варіює від 1: 2000 до 1: 25000. Середня частота в Європі 1: 7800, а в АР Крим – 1: 5000 – 1: 6000. Уперше описав фенілкетонурію в Японії та Фінляндії лікар І. Феллінг (1934 рік). Понад 1% людей слов'янського походження є носіями мутантного гену. Це захворювання майже не трапляється серед євреїв-ашкеназі та негрів.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Фенілкетонурія – захворювання, зумовлене природженим дефектом фенілаланінгідроксилази, внаслідок чого амінокислота фенілаланін не може пройти процес перетворення в тирозин, тироксин, меланін та адреналін. Фенілаланін накопичується в рідинах організму, в яких утворюються кетокислоти. Вони накопичуються в організмі і стають токсичними продуктами для нервової системи, особливо для клітин мозку та його кори. Усе це спричинює затримку розвитку головного мозку, а також руйнування його клітин. У дитини розвивається тяжкий ступінь розумової відсталості.

Недостаток тирозину призводить до зменшення утворення адреналіну та меланіну, тому в разі такого захворювання спостерігається депігментація волосся, райдужки. У людей з ФКУ світла шкіра, світле волосся, блакитні очі. Захворювання розвивається повільно й підступно. Дігностика ФКУ – проведення тесту Гатрі в половоному будинку. Єдиним патогенетичним і досить успішним методом лікування ФКУ є дієтотерапія. В харчовому раціоні хворих різко обмежують фенілаланін, що надходить з їжею. Дитину переводять на меню вегетаріанського типу та щоденне вживання спеціального білкового гідролізату, збагаченого на тирозин, триптофан, мінеральні солі та вітаміни, жири та вуглеводи. Однак фенілаланін належить до незамінних амінокислот і має надходити в організм людини у такій кількості, яка необхідна для порівняно нормального розвитку дитини.

Алкаптонурія. Це захворювання також виникає внаслідок мутації гена, що призводить до порушення обміну амінокислоти фенілаланіну. При цьому в організмі накопичується оксифенілпіруват. Оскільки внаслідок мутації гена В в організмі відсутній фермент оксидаза гомогентизинової кислоти, то вона також накопичується в організмі, що призводить до захворювання на алкаптонурію.

Алкаптонурію описав К. Бредекер у 1859 році, але біохімічно дослідив і вивчив Н. Геррод у 1908 році. Алкаптонурія успадковується тільки за аутосомно-рецесивним типом, тому вона трапляється в окремих родинах. Захворювання виявляється хронічним артритом унаслідок відкладання в суглобах, хрящах та сполучних тканинах меланіноїдних речовин. Потім ці речовини забарвлюються в колір охри (охроноз). Забарвлення набувають також ендокард, великі судини, нирки, легені. Алкаптонурія може супроводжуватись хворобами серця і судин, атеросклерозом, нирковокам'яною хворобою. Гомогентизинова кислота накопичується в організмі й частково виводиться з сечею.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Лікують алкаптонурию великими дозами аскорбінової кислоти, що значно пом'якшує симптоми захворювання.

Муковісцидоз, або фіброз кістозний – одне із спадкових захворювань, має моногенну природу та аутосомно-рецесивний тип успадкування. Уперше це захворювання описав Фаншоні у 1936 році. Частота хворих на муковісцидоз в Україні та в Європі 1 : 2 000, серед негрів 1 : 7 000, а серед представників монголоїдної раси це захворювання зустрічається з частотою 1 : 30 000 новонароджених. Найпоширенішою його причиною є мутація (делеція) гена, яка призводить до порушення транспорту іонів Cl^- і Na^+ .

Патогенез ґрунтується на порушенні провідності іонів хлору мембранами клітин епітелію. Це, в свою чергу, спричинює зміну фізико-хімічних властивостей слизу ендокринних залоз і призводить до утворення густого, в'язкого секрету, обтурації, застійних явищ, фіброзу і склерозу в різних органах і тканинах організму дитини. За цих умов різко порушується сольовий обмін унаслідок надмірного потовиділення через підвищення концентрації натрію та хлору в поті, нігтях, волоссі.

Розрізняють три форми муковісцидозу: 80% мають змішану (легенево-кишкову) форму, 15% мають респіраторну (легеневу) форму і лише 5% випадків складає кишкова форма. Основне завдання в лікуванні хворих полягає в очищенні дихальних шляхів від секрету і запобіганні розвитку інфекцій. Для лікування муковісцидозу базисна терапія використовує муколітики, панкреатичні ферменти, антибактеріальні препарати, ЛФК, позиційний дренаж з масажем, метаболічну терапію. У разі кишкової форми захворювання лікування проводять ферментними препаратами. Практично всі хворі потребують харчової корекції.

Прогноз у разі муковісцидозу досить несприятливий. Останніми роками муковісцидоз закінчується летально у 50% випадків. Практично всі діти, хворі на муковісцидоз, є інвалідами. Кожна друга дитина не доживає до шкільного віку, проте зараз вже вдається продовжити термін життя хворих навіть до 30 років.

Галактоземія. Це досить рідкісне захворювання. Його частота 1: 30 000 – 1: 180 000. Галактоземія пов'язана з непереносимістю новонародженим грудного молока. Внаслідок мутації гена в дитини спостерігається недостатність ферменту задіяного в обміні молочного цукру галактози, що зумовлює накопичення надмірної кількості галактозо-1-фосфату

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



та інших продуктів неповного розкладу лактози, які є токсичними для організму. Лікують галактоземію спеціальною, без галактозною, дієтою.

Целакія. Моногенне спадкове захворювання, що трапляється з частотою 1: 3 000. Воно пов'язане з деформацією ферментів, які розщеплюють гліадин – частину білка глютену, який входить до складу всіх зернових. Лікування – спеціальна дієта без глютену.

Хвороба Гоше (глюкоцеребронний ліпідоз). Це моногенне захворювання пов'язане з порушенням ліпідного обміну. Перетворення одного ліпиду на інший відбувається за допомогою ферментів, порушення структури будь-якого ферменту внаслідок мутації призводить до накопичення в клітинах певних ліпідів. У разі наявності цього захворювання в клітинах головного мозку і внутрішніх органах накопичується глюкоцереброзид (сполука цераміду з глюкозою). Розпізнають три форми хвороби: гостру, підгостру і хронічну.

У разі гострої форми симптоми захворювання з'являються в перші 2-3 місяці життя. У дітей спостерігається м'язова ригідність, порушення зору, косоокість, утруднення ковтання, спазм гортані, психічна деградація, остеопороз кісток, деформація стегон за типом колб Ерленгастера. Часті переломи кісток. Зменшення кісткового мозку спричинює гіпохромну анемію, тромбопенію, або супроводжуються носовими та іншими кровотечами. Кардинальними ознаками є помітне збільшення печінки та селезінки. Можливі бронхопневмонії внаслідок аспірації. На очному дні з'являється вишнево-червона пляма. Лікування (гормональна терапія, опромінення селезінки, спленектомія) не завжди ефективно, проте іноді діти можуть дожити до 6-12 років. Як правило, смерть настає внаслідок дихальних розладів на першому році життя.

У разі підгострої форми також переважають неврологічні симптоми: змінюється поведінка, спостерігаються судоми, мозочкові зміни, недоумство, збільшується живіт внаслідок гепатоспленомегалії, з'являються біль у кістках, патологічні переломи, асептичний некроз стегна, анемія, тромбоцитопенія. Проявляється аномальна пігментація обличчя, шиї, гомілок, буває остеопороз. Усі ці симптоми в підгострій формі виражені м'якше, ніж у гострій.

У разі хронічної форми ушкоджуються лише внутрішні органи, без залучення до процесу головного мозку, без затримки

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



розумового розвитку. Проявляється у підлітків або в дорослому віці. Прогноз в цьому разі відносно сприятливий.

Хвороба Тея-Сакса. Це моногенне захворювання, одна з форм амавротичної ідіотії (рання, дитяча). Характеризується клінічно прогресуючим зниженням гостроти зору, прогресуючою деградацією інтелекту, судомою та іншими неврологічними синдромами. Ознаки захворювання з'являються у віці 4-6 місяців, воно швидко прогресує, і через 1,5-2 роки від початку захворювання дитина помирає. Первинний біохімічний дефект – зниження активності фруктозо-1-фосфатальдолазигексозамінідази А. Ефективної терапії немає. Лікування симптоматичне.

2. АУТОСОМНО-ДОМІНАНТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Це захворювання, що викликані домінантними мутаціями в аутосомах. Принаймні один з батьків хворої дитини також хворий. Захворювання трапляється в кожному поколінні. Патологічний ген проявляється як в гомозиготному, так і в гетерозиготному стані. У гомозигот перебіг захворювання тяжчий.

Спадкові захворювання м'язового і нервово-м'язового апарату. Прогресуючі м'язові дистрофії, або міопатії, з'являються через генетичні порушення самих м'язів. Одне з найімовірніших пояснень цієї аномалії – теорія генного ушкодження мембран м'язових клітин, унаслідок чого клітини не утримують в цитоплазмі ферменти та амінокислоти необхідні для синтезу білка (у міофібрилах).

За наявності таких захворювань м'язи поступово атрофуються, у них зникають рефлексії.

Розрізняють декілька клінічних форм спадкових м'язових хвороб: тазово-плечова (юнацька), Ерба-Рота (з'являється у віці 10-20 років), псевдогіпертрофічна міопатія Дюшенна (з'являється у віці 4-6 років), унаслідок якої гіпертрофуються литкові м'язи (успадковується зчеплене з Х-хромосою).

Міотонія Томсона – порушення рухів. Для захворювання характерно, що після скорочення м'язів їх розслаблення значно утруднено внаслідок порушення синтезу ацетилхоліну.

Міотонія Опейннгейма – головний симптом – гостра гіпотонія м'язів без атрофії. Розвивається одразу після народження.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Міастенія – нервово-м'язове захворювання. Характеризується м'язовою слабкістю і підвищеною стомлюваністю.

Спадково-дегенеративні захворювання нервової системи: хорея Гентінгтона, мозочкова атоксія тощо.

Спадкові захворювання опорно-рухового апарату.

Полідактилія. Ступінь вираженість ознаки може варіювати від наявності 6 пальців на одній кінцівки, до наявності 6 пальців на всіх кінцівках.

Хондродистрофія (ахондропластична карликовість) – загальне захворювання кісткової системи: порушення росту епіфізарних хрящів трубчастих кісток, деформація основи черепа і носової кістки. Ця патологія призводить до формування непропорційно коротких кінцівок за нормальних розмірів тулуба й непропорційно великої голови. В окремих випадках голова і тулуб можуть бути нормальними. Кістки стають товстими та часто викривлені.

Іншим прикладом спадкових захворювань, за яких вражається опорно-руховий апарат є **остеогенез**. Ріст трубчастих кісток у довжину за рахунок епіфізарних хрящів залишається нормальним, а в товщину за рахунок періосту і кісткового мозку – різко обмежений. Кістки тонкі, й навіть незначні травми призводять до переломів. Недостатнє відкладання солей у кістковій тканині призводить до того, що кістки стають м'якими, і це спричинює викривлення кінцівок, особливо ніг.

Опорно-руховий апарат уражається у багатьох захворюваннях, і одночасно з них уражаються й інші органи та системи.

Хондродистрофія й незакінчений остеогенез належать до захворювань, які уражають переважно опорно-руховий апарат, а не інші органи. Крім перелічених найчастіше трапляються такі захворювання: хвороба Пертеса, або юнацький асептичний некроз головки стегнової кістки; хвороба Келера I; асептичний некроз човноподібної кістки; хвороба Келера II, або остеохондроз головки другої плесневої кістки; хвороба Кінбека, або асептичний некроз кістки зап'ястка; хвороба Осгуда-Шлаттера; природжена клишоногість; природжений вивіх стегна; природжена кривошия; плоскостопість тощо.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Використані джерела:

1. Путинцева Г.Й. Медична генетика : підручник. 2-е вид., перероб. та доп. Київ : Медицина, 2008. 392 с.
2. Запорожан В. М. та ін. Медична генетика: Підручник для вузів. Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
3. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. Київ : Здоров'я, 2001. 136 с. ISBN 5-311-01204-8
4. Коджебаш В. Ф. Методичні рекомендації до практичних занять з дисципліни «Медична генетика» для здобувачів вищої освіти спеціальності 222 Медицина / укладач: В. Ф. Коджебаш. Одеса : Університет Ушинського, 2022. 63 с.