



# Причини моногенних захворювань та спадкові захворювання крові

ЛЕКЦІЯ 10



**План:**

**1. Причини моногенних захворювань**

**2. Структура спадкових захворювань крові**



**Нині існує три типи класифікації моногенних захворювань:**

**1. Генетична класифікація враховує типи успадкування: аутосомно-домінантні, аутосомно-рецесивні, Х-зчеплені доміантні, Х-зчеплені рецесивні, Y-зчеплені.**

**2. Клінічна класифікація враховує, який орган або система органів ушкоджені. Наприклад: спадкові захворювання опорно-рухової системи, захворювання крові тощо.**

**3. Патогенетична класифікація враховує головну патогенетичну ланку. Наприклад: вроджена вада розвитку, ферментопатія, комбінований стан.**



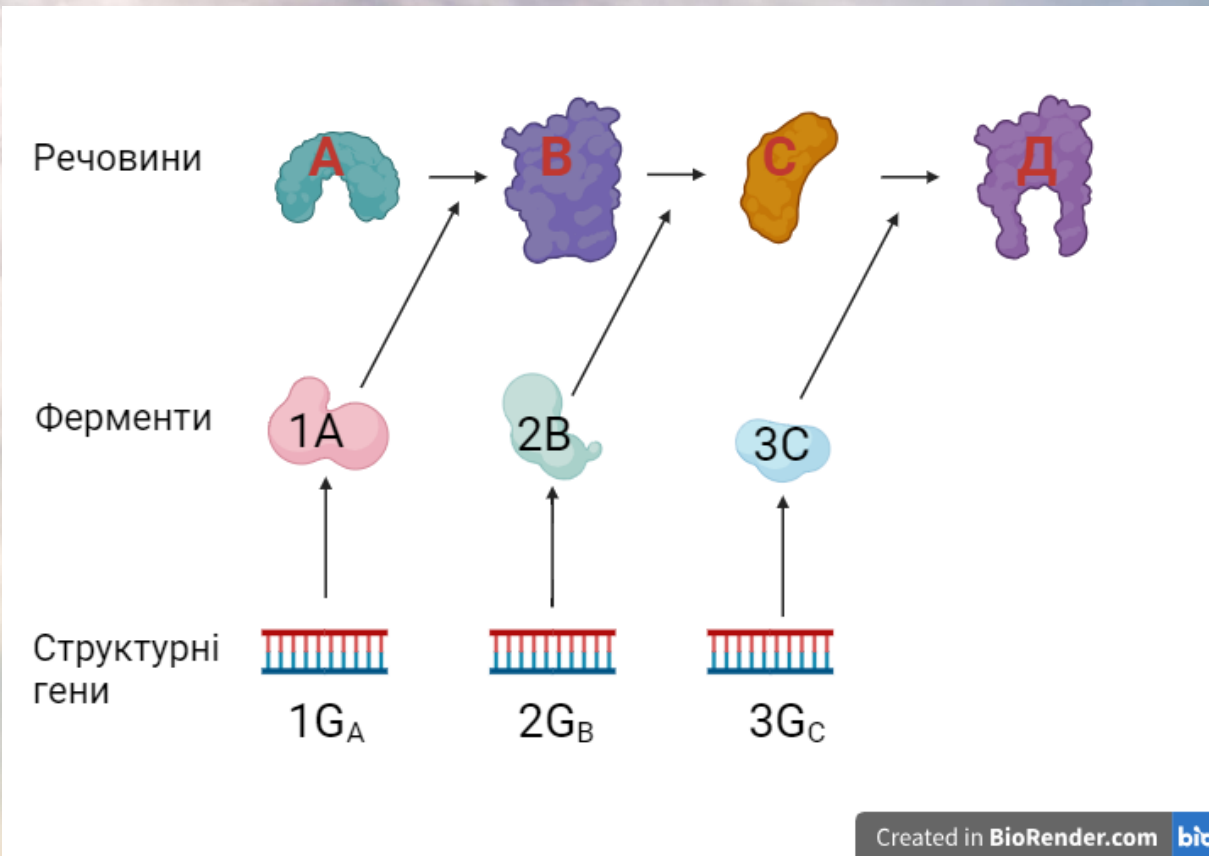
**Причина генних захворювань – порушення (мутація) хімічної структури гена. Тому ці хвороби називають ще молекулярними.**

**Генні мутації можуть з'являтися в структурних (більшість захворювань) і регуляторних генах.**

**Більшість генних захворювань призводить до порушення обміну речовин (метаболізму). Послідовність патогенезу цих захворювань відбувається за схемою ген-фермент-біохімічна реакція-ознака захворювання. Мутація гена спричиняє такі наслідки: змінюється або зникає фермент, унаслідок цього не відбувається певна метаболічна реакція, що призводить до зміни або порушення розвитку окремих ознак організму.**



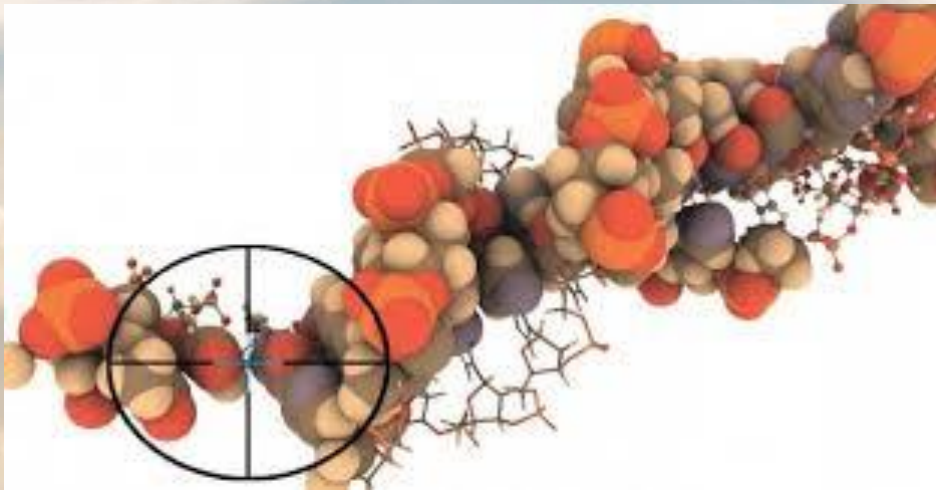
# Загальна схема метаболічного процесу виглядає так:



Структурний ген А містить інформацію про білок-фермент 1А, який перетворюватиме речовину А на речовину В. Для того щоб речовина В перетворилась на речовину С необхідний фермент 2В, інформацію про який закладено в гені В. Відповідно, щоб субстрат С перетворився на кінцевий продукт метаболічного ланцюга Д, потрібен фермент С, інформація про який міститься в структурному гені 3С.



**Мутація будь-якого з генів спричинює інактивацію відповідного ферменту, перериває (блокує) хід метаболічних реакцій. Отже, в організмі відбувається накопичення проміжних (недоокиснених) продуктів метаболізму, які й спричинюють патологічний процес. Інший наслідок мутації гена полягає в тому, що в разі блокади метаболічного шляху в організмі не відбувається синтез речовини Д, і її дефіцит також спричиняє захворювання.**

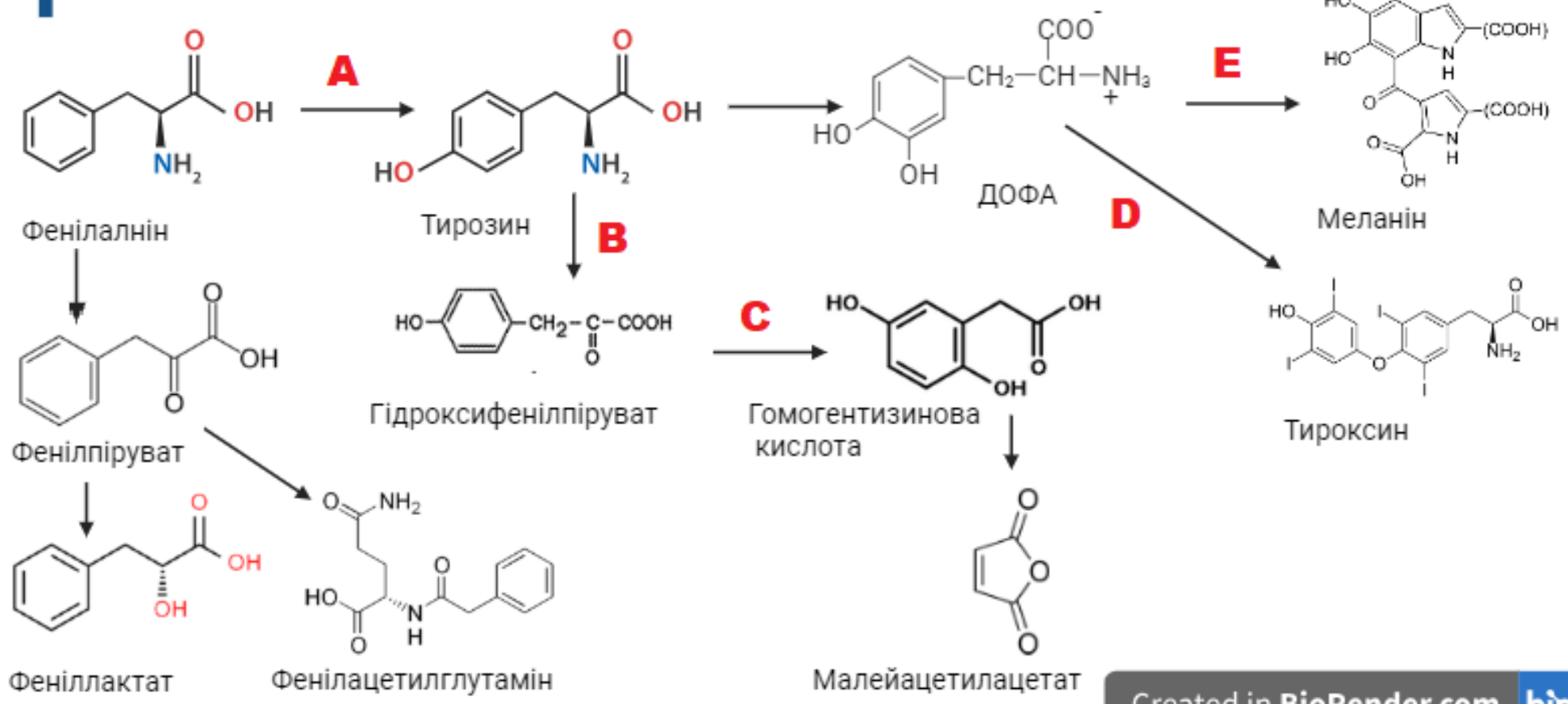


**Розглянемо це на прикладі метаболічного ланцюга обміну амінокислоти фенілаланіну.**

**У нормі фенілаланін розщеплюється за схемою поданою нижче. У разі блокади на стадії А з'являється генне захворювання – фенілкетонурія, під час якої в крові буде накопичуватися фенілаланін. Його вміст може досягати 0,012108 і навіть 0,024216 при нормі 0,006054. У разі блокади на стадії В накопичується оксифенілпіруват (гідроксифенілпіруват), на стадії С – гомогентизинова кислота, що спричинює алкаптонурію. У разі блокади на стадії D розвивається кретинизм, на стадії Е ДОФА не може перетворюватися на пігмент меланін – у цьому разі розвивається альбінізм.**



# Схема метаболізму фенілаланіну



Created in [BioRender.com](https://BioRender.com)





**Кожна генна мутація зумовлює зміну активності або відсутність білка. Від первинного аномального продукту починається порушений ланцюг біохімічних реакцій, який і призводить до клінічних проявів хвороби. На тлі порушення обміну речовин розгортаються всі патологічні реакції, симптоми, синдроми. Окрім того, на відміну від набутих захворювань, під час спадкових захворювань етіологічний чинник (причина – функціонування мутантного гену) діє постійно. І через це спадкові захворювання переважно тривають безперервно і прогресують.**



**Спричинюють спадкові захворювання патологічна спадковість від батьків та поява нових мутацій.**

**Найчастіше хворі зі спадковими патологіями народжуються у фенотипово здорових батьків, які є гетерозиготними носіями патологічного гену.**

**Імовірність прояву хвороби двох гетерозиготних носіїв патологічного гену зростає в разі близькостпоріднених шлюбів. Саме тому такі шлюби небажані, а в деяких країнах навіть заборонені законом.**

**Спадкова патологія виявляється в різному віці. Багато захворювань та вад розвитку з'являються в ембріональний період, інші – в постнатальний, частіше у дитинстві, але нерідко в зрілому і навіть похилому віці.**



**Більшості спадкових захворювань притаманні множинні порушення скелета, психіки, нервової системи, надмірна клінічна варіабельність від легких до тяжких ступенів, зниження генеративної функції, висока смертність.**

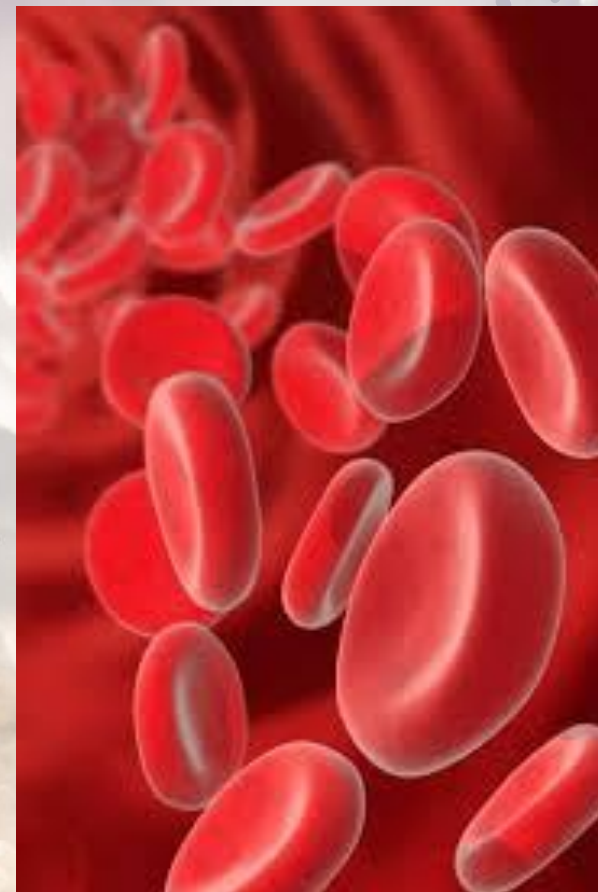
**Інтелект у разі аутосомних синдромів порушується частіше, ніж за умов синдромів, спричинених аномаліями статевих хромосом.**

**Захворювання не лікують антибактеріальною терапією.**

**Захворювання спричинені порушенням генетичного апарату – це головна причина викиднів, мертвонароджень, зниження життєздатності та дитячої смертності**



**За даними ВООЗ на земній кулі налічується понад 100 млн осіб з аномаліями будови гемоглобіну, близько 300 тисяч – із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дигідрогенази еритроцитів. У структурі гематологічної патології серед дітей спадкові захворювання посідають перше місце. Прикладами спадкових захворювань крові є гіпоапластичні та гемолітичні анемії, спадкові порушення синтезу гемоглобіну, спадкові тромбоцитопенії тощо.**



## **Серед них:**

- **Гемолітична хвороба новонароджених, спричинена несумісністю крові матері й плода;**
- **Захворювання, зумовлені дефіцитом ферментних систем еритроцитів (спадкові еритропатії);**
- **Спадковий мікросфероцитоз (родинна гемолітична анемія Мінковського-Шоффара);**
- **Гемоглобінопатії (серпоподібно-клітинна анемія, таласемія, природжена гіпопластична анемія Раймонда-Блекфена, анемія Фаншоні);**
- **Спадкова патологія лейкоцитів (нейтрофілопенії, лейкози тощо);**
- **Спадкові захворювання обміну білків крові (спадкові імунодефіцитні стани, анальбумінемія, коагулопатія);**
- **Спадковий дефіцит факторів згортання крові.**



**Прикладом спадкового захворювання крові, яке зчеплене зі статтю, є гемофілія. Клінічно гемофілія може виявлятися по-різному від незначних крововиливів до сильних кровотеч. Це можна пояснити різними мутаціями одного гена, які призводять до дефіциту різних факторів згортання крові.**

**Розрізняють гемофілію А, В і С, які характеризуються відсутністю в плазмі крові хворих різних антигемофільних глобулінів.**

**Залежно від дефіциту факторів згортання виділяють гемофілію А, яка зумовлена дефіцитом VIII фактору - антигемофільного глобуліну, гемофілію В, зумовлену дефіцитом фактору IX та гемофілію С – дефіцит XI фактору. Частота з якою трапляються захворювання в середньому 1 : 5000 новонароджених хлопчиків. Гемофілія А трапляється в 5 разів частіше.**



# Фактори згортання крові

№	Название	Активная форма	Место синтеза	Локализация гена, хромосомы	Период полураспада в плазме, час	Концентрация в плазме, мг/л
I	Фибриноген	Фибрин-мономер	Гепатоцит	4	90	3000
II	Протромбин	Серин-протеаза	Гепатоцит	11	65	100
III	Тканевой фактор	Рецептор-ко-фактор	Клетки эндотелия			
V	Проакцелерин	Кофактор	Гепатоцит	1	12-15	10
VII	Проконвертин	Серин-протеаза	Эндотел. кл., тромбоциты	13	5	0,5
VIII	Антигемофильный глобулин А	Кофактор	Гепатоцит	X	10	0,1
IX	Кристалла (В)	Серин-протеаза	Гепатоцит	X	25	5
X	Стюарта-Прауэра	Серин-протеаза	Гепатоцит	13	40	10
XI	Розенталя)	Серин-протеаза	Гепатоцит	4	45	5
XII	Хагемана	Серин-протеаза	Гепатоцит	5	50	30
XIII	Фибринстабилизирующий	Трансглутаминаза	Гепатоцит	6.1	192	3-5
-	Прекалликреин (Флетчера)	Серин-протеаза	Гепатоцит	4	-	-
-	Высокомолекулярный кининоген (Фитцджеральда)	Кофактор	Гепатоцит	3	-	-



# Каскадний механізм згортання





**Поранення навіть подряпини або удар можуть стати причиною сильних зовнішніх або внутрішніх кровотеч, які досить часто закінчуються смертю. Захворювання розпізнається, як правило, на 2-3 році життя, коли дитина починає ходити. Для захворювання характерний гематомний тип кровотеч. Переважають крововиливи у великі суглоби кінцівок (частіше кровотечі під час травм, видалення зубів, хірургічних втручань). За наявності гемофілії рецесивний ген лежить у негомологічній ділянці X хромосоми, тому на гемофілію частіше хворіють чоловіки, а передають її жінки. Захворювання передається від діда до онука через майже здорову дочку-носія.**



**Гемофілія є класичним прикладом Х-зчепленого рецесивного аномального гену, що фенотипово проявляється переважно у чоловіків.**

**Якщо здорова жінка вийде заміж за хворого на гемофілію чоловіка, то всі діти такого шлюбу будуть здорові, проте всі дівчата будуть носіями мутантного гену. У шлюбі дочок-носіїв мутантного гена з здоровим чоловіком в другому поколінні 50% синів можуть бути хворими на гемофілію.**

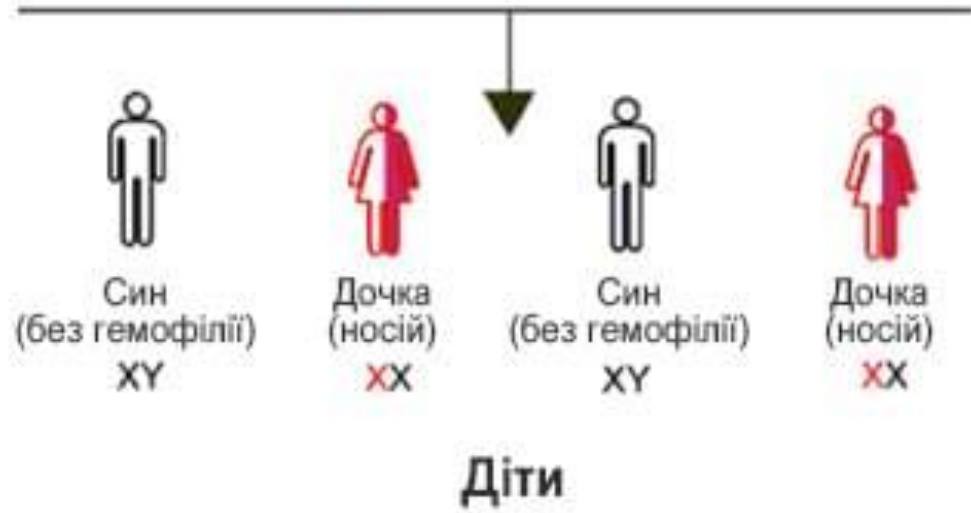
**Хвора на гемофілію дівчинка може народитись в шлюбі хворого чоловіка та жінки-носія мутантного гена. Але такі шлюби майже не трапляються. Відомо лише кілька випадків гемофілії у жінок. Гемофілія в жінок буває порівняно рідко і тому, що переважно відбувається елімінація ембріонів жіночої статі з обома мутантними за цим геном Х хромосомами.**



### Батьки



### Батьки

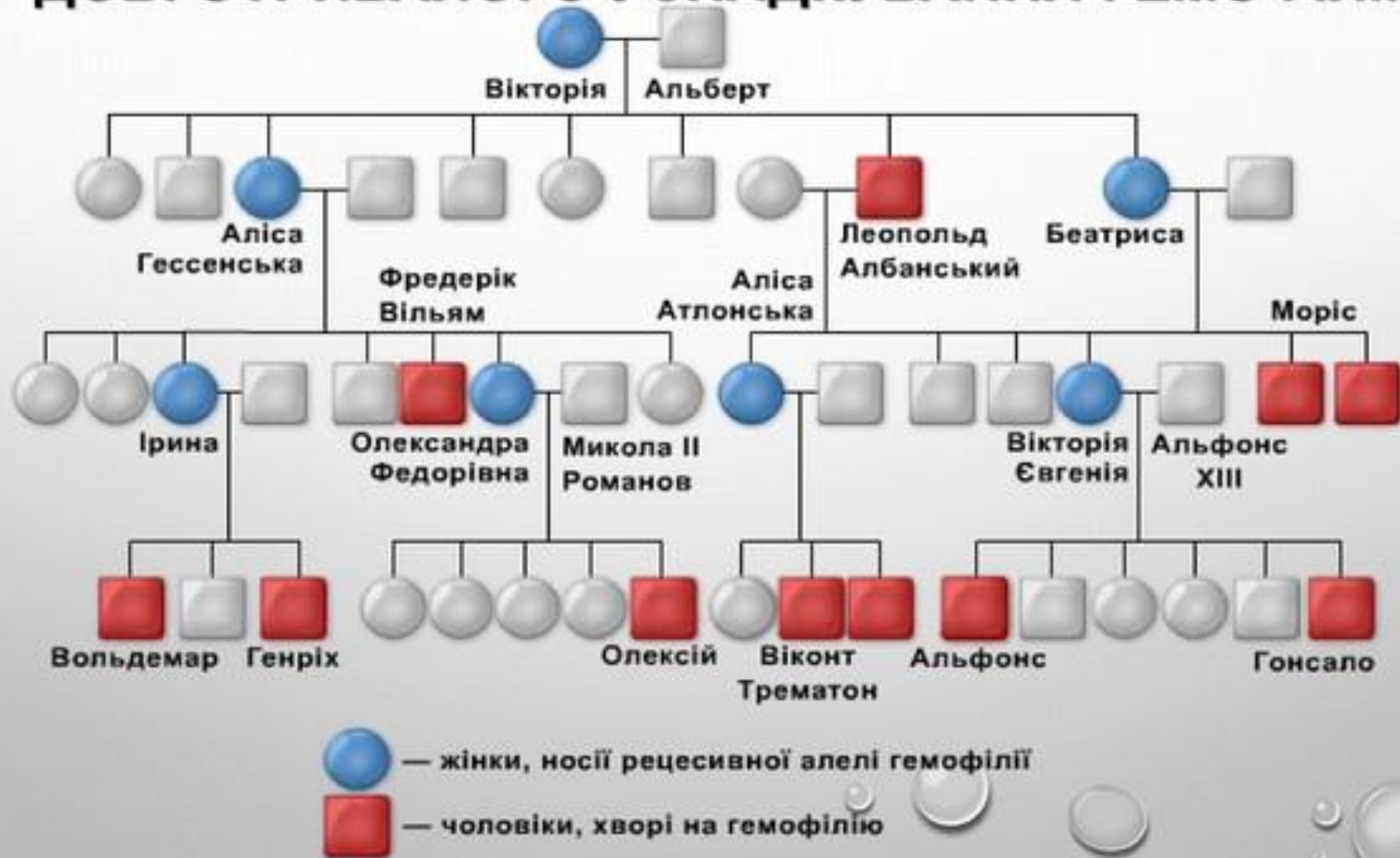


**Незважаючи на те, що в кожному поколінні відбувається відсіювання гену гемофілії, частота його в популяції не зменшується. Це пояснює поява нових мутацій.**

**Лікування хворих на гемофілію проводять шляхом замісної терапії – введенням суцільної донорської крові або її окремих компонентів. Профілактика гемофілії полягає у виявленні жінок-носіїв та інформуванні їх про можливість виникнення захворювання у їхніх дітей.**



# РОДОВІД КОРОЛЕВИ ВІКТОРІЇ ТА ЇЇ НАЩАДКІВ — ПРИКЛАД ДОВГОТРИВАЛОГО УСПАДКУВАННЯ ГЕМОФІЛІЇ



## **Використані джерела:**

- 1. Запорожан В. М. Та ін. Медична генетика: Підручник для вузів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с. ISBN 966-7733-66-1**
- 2. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. Київ : Здоров'я, 2001. 136 с. ISBN 5-311-01204-8**
- 3. Помогайбо В.М. Генетика людини : навч. посіб. Київ : ВЦ «Академія», 2014. 280 с.**
- 4. Рубан Э.Д. Генетика человека с основами медицинской генетики : учебник. Ростов-на-Дону : Феникс, 2015. 319 с.**
- 5. Korf, Bruce R. Human Genetics and Genomics. 4-th edition. Wiley-Blackwell, 2013. 281 p.**



Дякую за увагу!

