

# **ИЗМЕНЧИВОСТЬ КАК ОСНОВА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА**

- Наследственное многообразие человека это результат длительной эволюции живой материи
- При этом надо иметь в виду особенности эволюции человека как биологического и социального существа
- ***Факторы эволюции длительное время влияли не только на нормальные характеристики организма, но и на его патологические реакции, обуславливая значительно большее многообразие нозологических форм болезней у человека по сравнению с таковыми у животных***

- **У человека как социального существа естественный отбор со временем протекал всё в более специфических формах: сохранялось то, что могло «отметаться» у животных, или, наоборот, утрачивалось то, что нужно животным, что расширяло наследственное разнообразие популяций и часто приводило к наследственным болезням**

• Например,

благодаря более полноценного обеспечения себя пищей, удовлетворяющей потребности **В витамине С**, человек в процессе эволюции **«утратил» ген L-гулонолактонооксидазы**, катализирующей синтез витамина.

Наличие этого гена у животных является страховкой от развития цинги, а человек из-за такой утраты, **«всеобщей врождённой ошибки метаболизма»**, подвержен **авитаминозу С**

- Таким образом, в процессе эволюции человек **«приобретал» и нежелательные признаки**, имеющие прямое отношение к патологии человека.

Пример:

- большинство видов животных невосприимчиво **к дифтерийному токсину и вирусу полиомиелита**, потому что у животных отсутствуют соответствующие рецепторы мембран клеток, а у человека эти рецепторы есть.
- Детерминирующие их гены уже идентифицированы. Например, для восприятия дифтерийного токсина такой ген локализован **в 5-й**, для вируса полиомиелита - **в 19-й хромосоме**



# **ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ**

# ПОСЛЕДСТВИЯ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ЧЕЛОВЕКА

<b>ГРУППЫ</b>	<b>ЧАСТОТА ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ</b>
<b>Ранние доимплантационные потери</b>	<b>около 50%</b>
<b>Спонтанные выкидыши</b>	<b>В среднем около 30%</b>
<b>Младенческая и детская смертность</b>	<b>5-7%</b>
<b>Врожденные пороки развития</b>	<b>4-8%</b>
<b>Врожденные пороки сердца</b>	<b>13%</b>
<b>Умственная отсталость средней и тяжелой степени</b>	<b>15-20%</b>
<b>Мужское бесплодие</b>	<b>2% (до 15% в группе с азооспермией)</b>
<b>Привычное невынашивание беременности</b>	<b>2-5%</b>

# КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- По типу клеток, в которых возникла мутация:

- \* *гаметические*

- \* *соматические*

- По типу хромосом, в которых возникла мутация:

- \* *аутосомные*

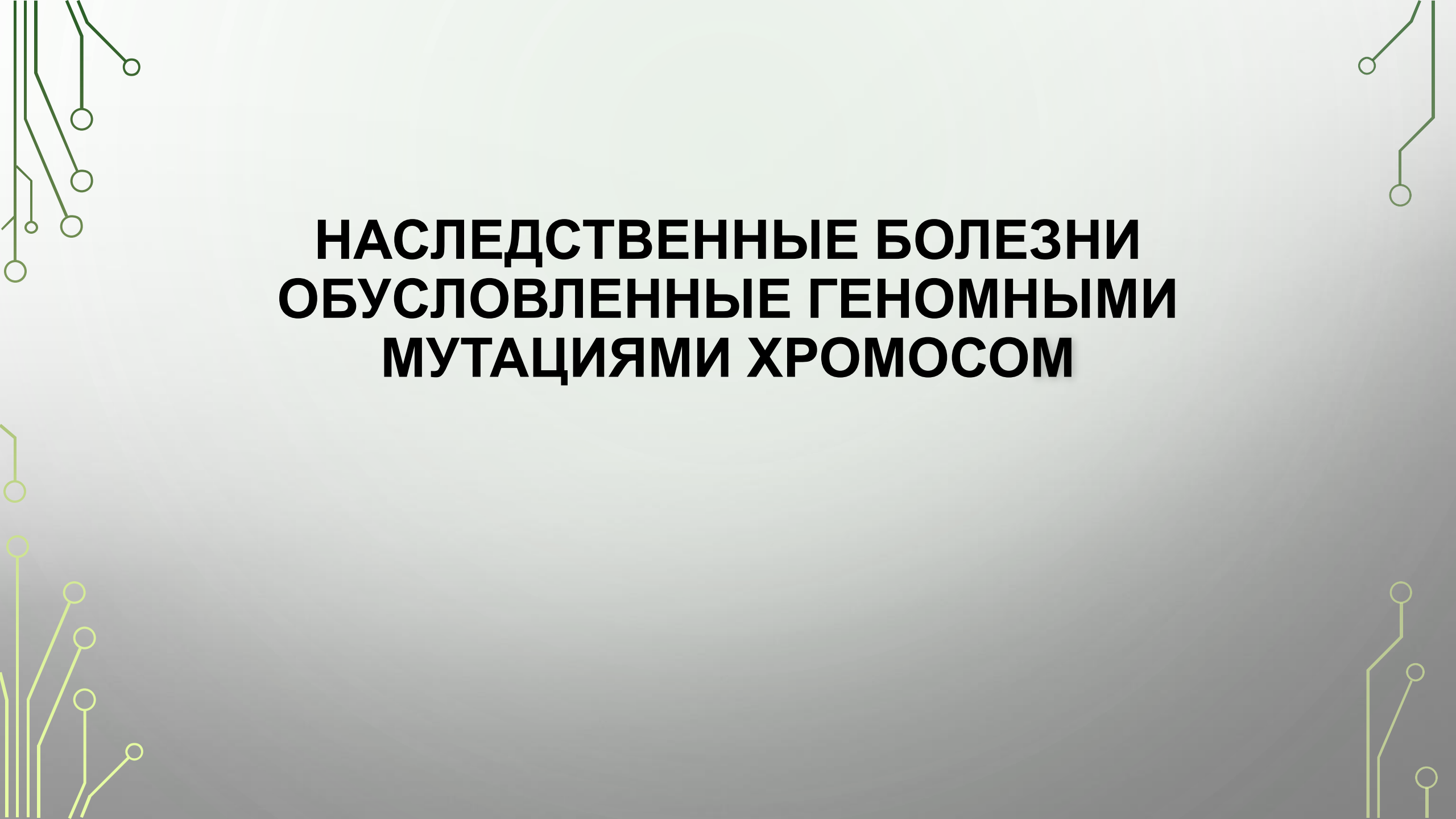
- \* *половые хромосомы*

- По поколению, в котором возникла мутация :

- \* *унаследованные*

- \* *спорадические случаи (de novo)*



The image features a light gray background with a subtle gradient. In the corners, there are decorative elements consisting of thin, light green lines that resemble circuit traces or a stylized tree structure, ending in small circles. The main text is centered and reads:

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ  
ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ГЕНОМНЫМИ  
МУТАЦИЯМИ ХРОМОСОМ**

# ГЕНОМНЫЕ МУТАЦИИ

Геномные мутации являются причинами возникновения хромосомных болезней человека.

**К геномным мутациям** относятся **анеуплоидии** и изменение ploидности структурно неизмененных хромосом.

**Анеуплоидия** — изменение (уменьшение — моносомия, увеличение — трисомия) числа хромосом в диплоидном наборе, не кратное гаплоидному ( $2n + 1$ ,  $2n - 1$  и т.д.).

**Полиплоидия** — увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному ( $3n$ ,  $4n$ ,  $5n$  и т.д.).

**У человека полиплоидия, а также большинство анеуплоидий являются летальными мутациями.**

Выявляются цитогенетическими методами: кариотипирования, полового хроматина

**К наиболее частым геномным мутациям относятся:**

**трисомия** — наличие трех гомологичных хромосом в кариотипе (например, по **21-й паре**, при синдроме **Дауна**, по 18-й паре при синдроме **Эдвардса**, по 13-й паре при синдроме **Патау**; по половым хромосомам: XXX, XXУ, ХУУ);

**МОНОСОМИЯ** - наличие только одной из двух гомологичных хромосом. При моносомии по любой из аутосом нормальное развитие эмбриона невозможно.

Единственная моносомия у человека, совместимая с жизнью, - моносомия по X-хромосоме - приводит (к **синдрому Шерешевского-Тернера (45, Х0)**).

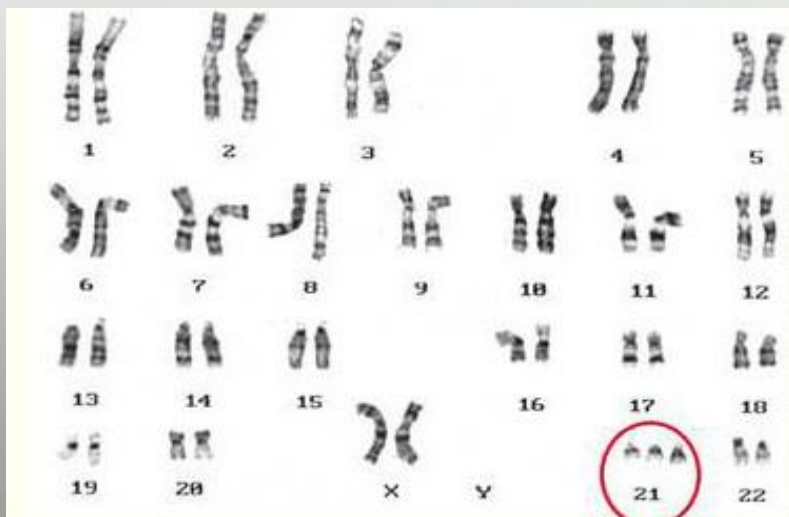
# ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК РЕЗУЛЬТАТ ХРОМОСОМНЫХ МУТАЦИЙ В АУТОСОМАХ

## СИНДРОМ ДАУНА (ТРИСОМИЯ 21)

популяционная частота - 1:600-700 новорожденных

Регулярная  
трисомия 47,XX,+21

Транслокационная  
форма трисомии 21



46,der  
(D;21)(q10;q10),+21

46,der  
(G;21)(q10;q10),+21

Критический район – 21q22

# ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

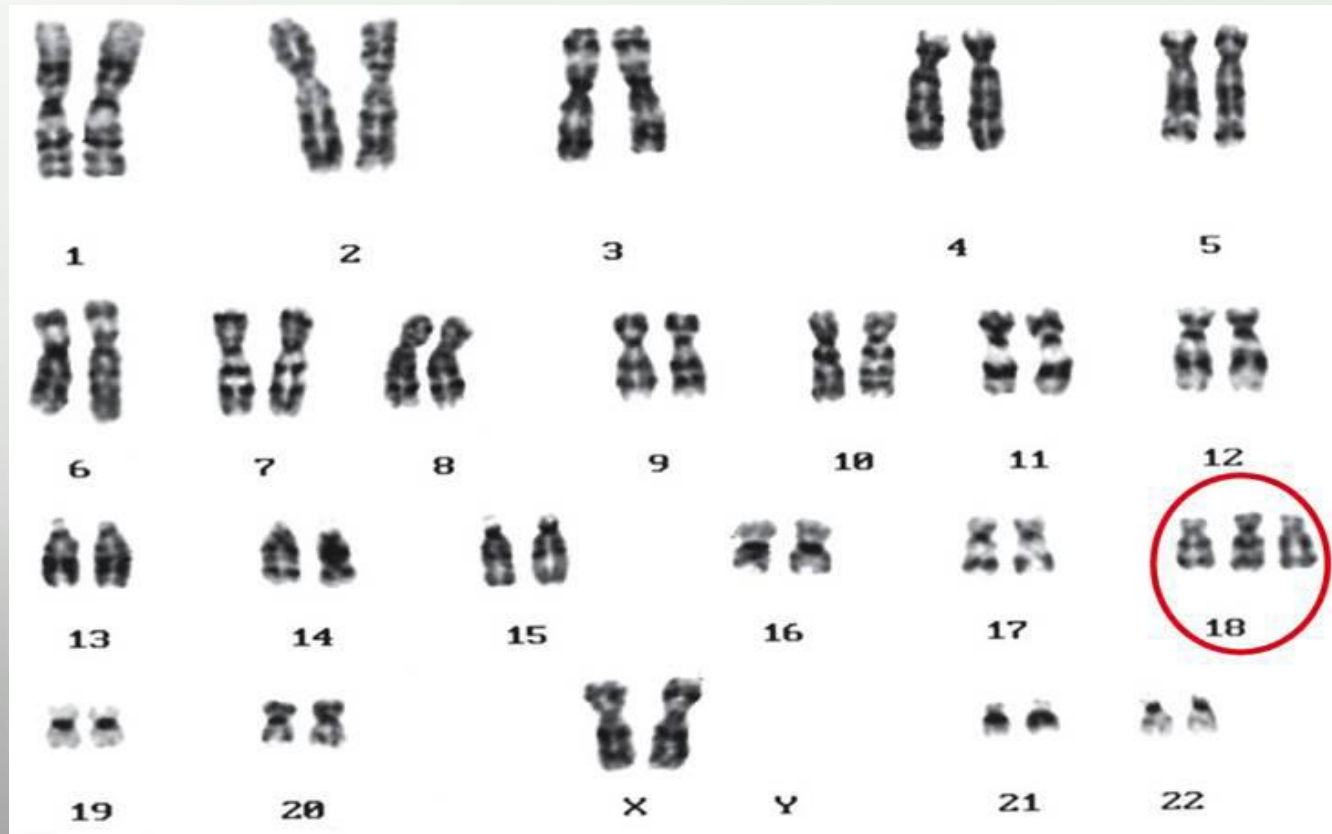
Типичное плоское лицо, брахицефалия, аномалии глаз (монголоидный разрез глаз), эпикант, ранняя катаракта, (миопия), открытый рот, аномалии зубов, короткий нос и плоская переносица, избыток кожи на шее, короткие конечности, поперечная четырех-пальцевая ладонная складка, широкий промежуток между первым и вторым пальцами стоп.

Пороки внутренних органов: часто отмечаются ВПС (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток и пороки желудочно-кишечного тракта. Большинство больных имеет умеренную или тяжелую степень умственной отсталости



# СИНДРОМ ЭДВАРДСА (ТРИСОМИЯ 18)

Популяционная частота - 1:6000-8000



**47,XX,+18**

**Критический район  
18q11**

# В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ХРОМОСОМНОГО ДЕФЕКТА В 18 ПАРЕ РАЗЛИЧАЮТ ТРИ ОСНОВНЫХ ВИДА СИНДРОМА ЭДВАРДСА.

- **I. Полная трисомия 18.** Наиболее тяжелый вид проявления синдрома и, к сожалению, самый часто встречающийся (90% случаев).  
Этот тип подразумевает, что все клетки организма имеют хромосому-копию.
- **II. Частичная трисомия 18.** Синдром данного вида встречается крайне редко. Заключается такая трисомия в том, что в клетках организма содержится лишь некоторая часть хромосомы. Это может произойти ввиду неправильного деления клетки. Случается так, что этот фрагмент хромосомы встраивается в структуру другой хромосомы. В этом случае количество проявлений заболевания будет гораздо меньше по количеству.
- **III. Мозаичная трисомия 18.** Тоже довольно редкая форма синдрома Эдвардса, но проявляется совсем не так, как предыдущие формы заболевания. В данном случае сбой происходит уже позже слияния мужской и женской половых клеток, в процессе деления. После этого сбоя в 18 паре хромосом возникает копия-хромосома, которая становится причиной дальнейшего развития синдрома Эдвардса.

## ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Внешние пороки развития: низкая масса тела у новорожденных.

Долихоцефалия, гипертелоризм, низко посаженные уши аномальной формы, микрогнатия, микростомия, скошенный подбородок. Имеются аномалии развития конечностей, отсутствие дистальной складки на мизинце, гипоплазия ногтей.

Пороки внутренних органов: комбинированные пороки сердечно-сосудистой системы, незавершенный поворот кишечника, пороки развития почек, крипторхизм. Отмечаются задержки психомоторного развития, идиотия, имбецильность.

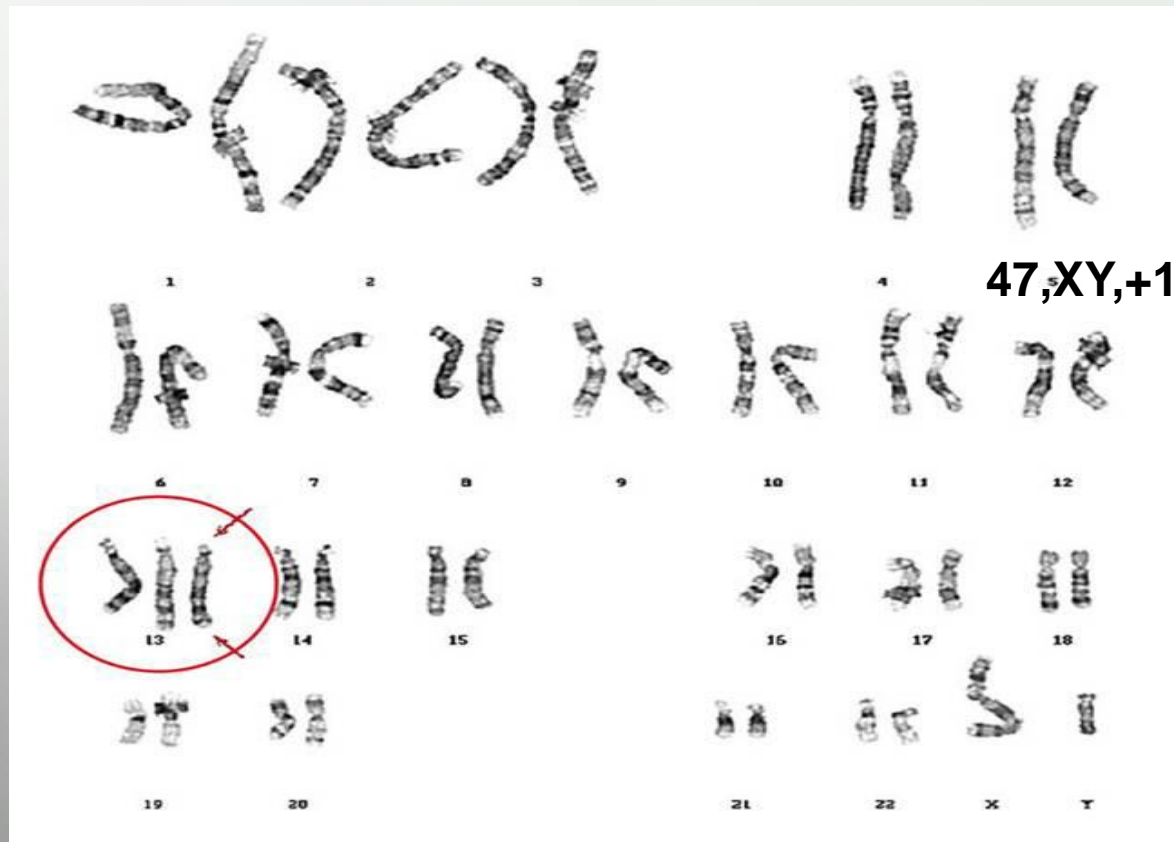




# СИНДРОМ ПАТАУ (ТРИСОМИЯ 13)

популяционная частота - 1:7800 – 14000

## Регулярная трисомия



47,XY,+13

Транслокационная  
форма трисомии 13

46,der (13;D)(q10;q10),+13

46,der (13;G)(q10;q10),+13

# ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Микроцефалия, расщелины верхней губы и неба, низко посаженные деформированные ушные раковины, микрогения, гипотелоризм, дисплазия сетчатки, полидактилия, поперечная ладонная складка.

Множественные пороки внутренних органов :

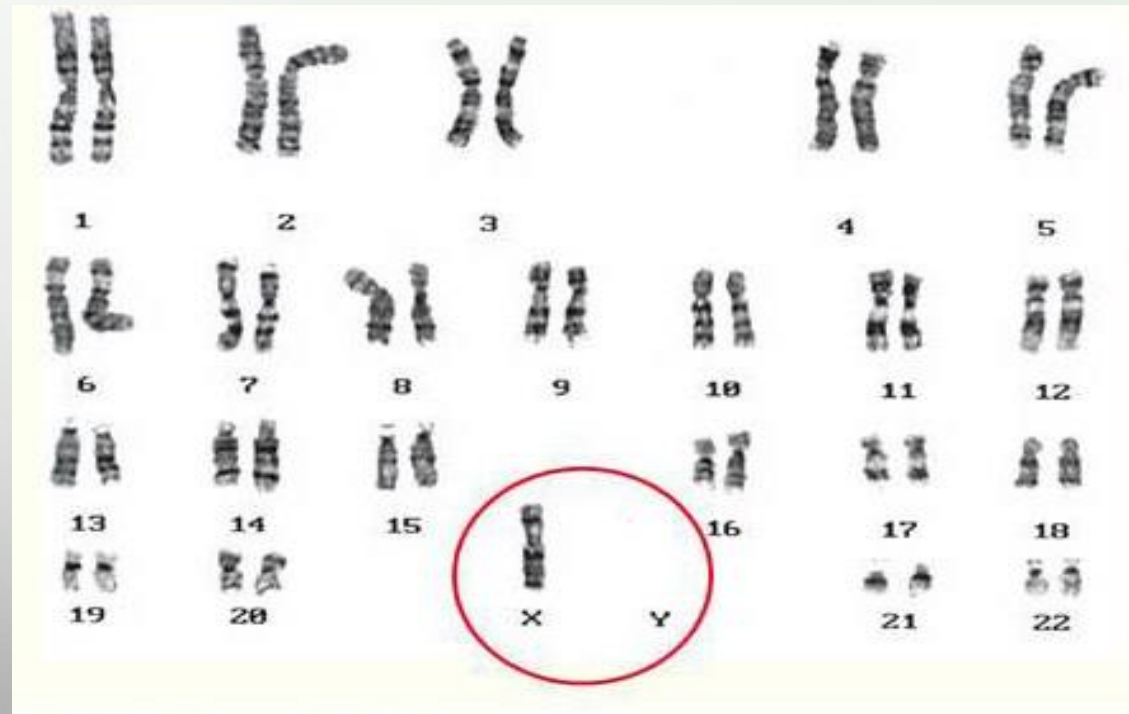
ВПС – дефекты перегородок и крупных сосудов, незавершенный поворот кишечника, поликистоз почек, удвоение мочеточника.

Глубокая идиотия. Продолжительность жизни составляет, как правило, 2-3 месяца и редко достигает до одного года.



# СИНДРОМ ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА (МОНОСОМИЯ X)

популяционная частота - 1:3000-5000 новорожденных



45,X0

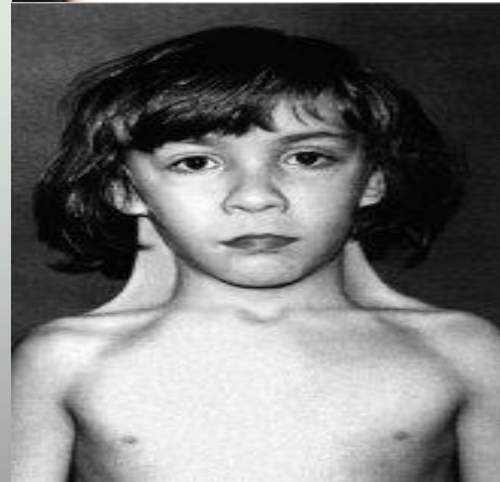


# СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО - ТЕРНЕРА

это генетическая патология, которая обусловлена отсутствием в кариотипе индивида одной из половых хромосом (ХО). **Характерным отличием болезни является то, что она поражает только девочек.** Частота распространённости недуга составляет один случай на пять тысяч новорождённых девочек. Нередко при таком заболевании наблюдается самопроизвольное прерывание периода вынашивания ребёнка (на ранних сроках). По этой причине невозможно с точностью определить частоту, с которой встречается болезнь. Особенностью заболевания считается то, что оно имеет вполне благоприятный исход.

# Синдором Шерешевского-Тернера 45хо

Это единственное генетическое заболевание, при котором представительницы женского пола живут с 45 хромосомами, вместо нормального кариотипа в 46 хромосом.



# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРИРОДА

**Основная причина формирования синдрома Шерешевского-Тернера** — это нарушение нормального кариотипа, при котором наблюдается отсутствие второй половой хромосомы XО.

Механизм передачи заболевания до конца не выяснен. В медицинской сфере существует множество споров о его наследственности.

**Предрасполагающими факторами возникновения болезни являются:**

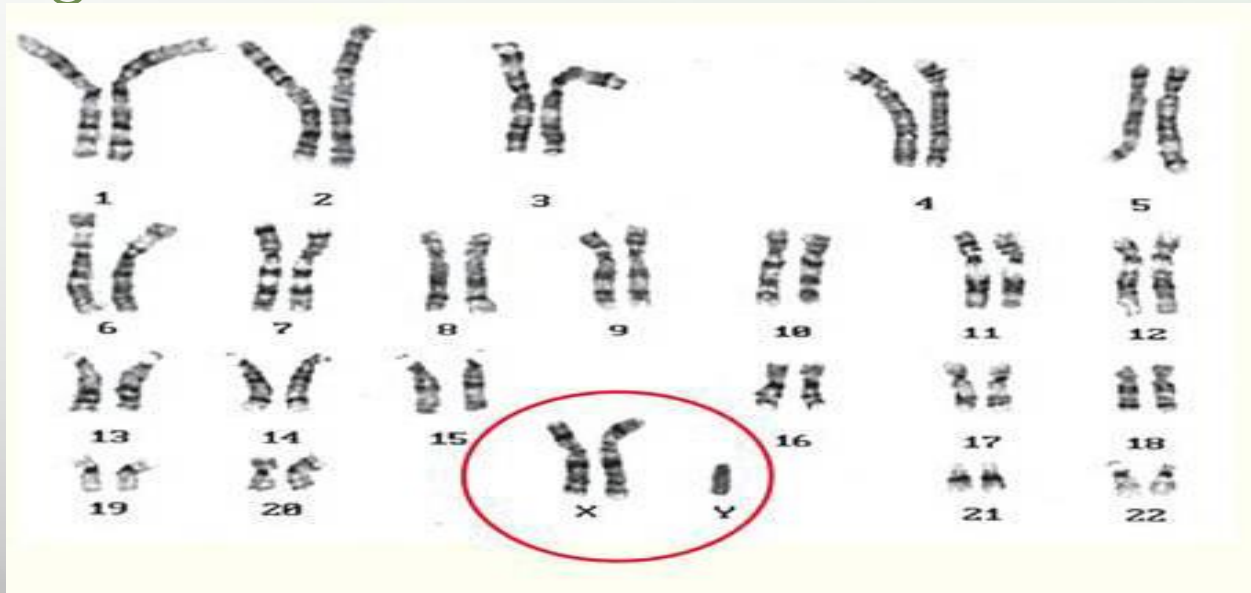
- различные инфекции половой системы, перенесённые ранее будущей матерью;
- неблагоприятные условия окружающей среды, загазованность, загрязнённость;
- употребление женщиной в больших количествах спиртных напитков во время беременности;
- сильное излучение электромагнитного или ионизирующего характера;
- голодание или любое другое истощение организма, например, при тяжёлой болезни (зачастую в период перед зачатием).

# Клинические проявления:

- **Со стороны половой системы** отмечаются отсутствие гонад (агенезия гонад), гипоплазия матки и маточных труб, первичная аменорея, скудное оволосение лобка и подмышечных впадин, недоразвитие молочных желез, недостаточность эстрогенов, избыток гипофизарных гонадотропинов. **Внешний вид больных достаточно своеобразен.** У новорожденных и детей грудного возраста короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками, лимфатический отек стоп, голеней, кистей рук и предплечий.
- **В школьном и особенно в подростковом возрасте** выявляется отставание в росте, в развитии вторичных половых признаков.
- **У взрослых** отмечают нарушения скелета, черепно-лицевые дисморфии, вальгусную девиацию коленных и локтевых суставов, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, остеопороз, бочкообразную грудную клетку, низкий рост волос на шее, антимонголоидный разрез глазных щелей, птоз, эпикант, ретрогению, низкое расположение ушных раковин.
- Рост взрослых больных на 20-30 см ниже среднего

# СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА(полисомия X у мужчин)

популяционная частота - 1:1000 новорожденных мальчиков



**47,XXY**

**48,XXYY,**

**48,XXX,Y,**

**49,XXXXY**

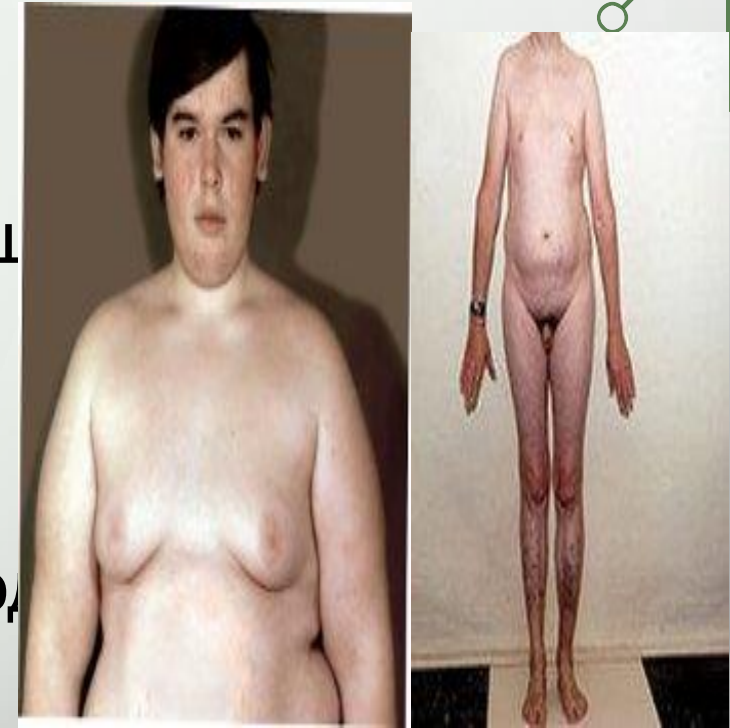


# Клинические признаки:

До периода полового созревания мальчики развиваются почти нормально, лишь с небольшим отставанием в психическом развитии.

Генетический дисбаланс в связи с добавочной X-хромосомой клинически проявляется в период полового созревания.

Больные имеют высокий рост, женский тип телосложения, гинекомастию, слабое оволосение лица, подмышечных впадин и лобка. Яички уменьшены, гистологически обнаруживаются дегенерация герминативного эпителия и гиалиноз семенных канатиков. Больные бесплодны



## **трисомия по X хромосоме**

**Синдром трисомии по X-хромосоме (47,XXX)**

**Синдром тетрасомия X** – редкая хромосомная аномалия, при которой у лиц женского пола имеется две дополнительные хромосомы X (48, XXXX).

**Синдром пентасомия X** – редкое хромосомное расстройство, при котором у лиц женского пола имеется три дополнительные хромосомы X (49, XXXXX).

популяционная частота - 1:1000 новорожденных девочек

# ТРИСОМИЯ ПО X ХРОМОСОМЕ, СИМПТОМЫ И ПРОЯВЛЕНИЯ, КАРИОТИП 47,XXX

- Симптомы и физические особенности связанные с трисомией по X хромосоме существенно отличаются у разных женщин. Некоторые девочки вообще могут не иметь никаких симптомов и проявлений или только очень слабые проявления, в то время как другие могут иметь широкий спектр различных патологий.
- Часто Трисомии по X хромосоме связаны с различными речевыми задержками и задержками в развитии. Интеллект, как правило, в пределах нормы. **IQ** может быть на **10-15 пунктов** ниже нормы. Девочки начинают разговаривать в возрасте около **12-18 месяцев**. При чтении, родители могут обратить свое внимание на следующие недостатки: дислексия, беглое чтение, разговорные отклонения. Очень часто, девочки имеют **диспраксию** (болезнь является генетическим нарушением, предполагается, что это связано с мутацией гена FOXP2, который играет решающую роль в развитии вербальных навыков. К примеру, подобное нарушение свойственно лицам с диагностированным аутизмом, у которых также наблюдаются проблемы с вербальной функцией). Фонематическая **дислексия** – это нарушение произношения звуков, их замена похожими звуками, перестановка слогов в слове. Возможно их добавление либо пропуски.

Также, они могут иметь более высокий рост по сравнению с другими девочками их возраста

- В некоторых случаях, у детей с трисомией по X хромосоме могут иметься **лицевые аномалии**: вертикальные складки кожи охватывающие внутренние углы глаз, широко расставленные глаза (гипертелоризм) и маленькая окружность головы. Большинство младенцев также имеют сниженный мышечный тонус (гипотония) и клинодактилию.
- Лица с трисомией по X хромосоме могут часто проявлять тревогу, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). В некоторых случаях, такие нарушения улучшаются с возрастом, а потому раннее выявление и лечение таких нарушений является очень полезными для таких детей.
- В большинстве случаев, половое развитие и плодородие в норме, однако у некоторых девочек может фиксироваться неправильное развитие яичников (дисгенезия) и / или матки, задержка или наоборот, преждевременное половое созревание.
- **Опыт показывает**, что дети с этим синдромом очень хорошо реагируют на раннее вмешательство (логопедия, трудотерапия, физиотерапия и другие методы), а потому рекомендуется ранняя диагностика и лечение для всех методов и детей с этим синдромом.

# Синдром дисомии по Y-хромосоме (47,XY<sup>Y</sup>)

**популяционная частота - 1:1000 новорожденных мальчиков**

Большинство мужчин с таким набором хромосом слегка отличаются от лиц с нормальным хромосомным набором по физическому и умственному развитию. Ростом они немного выше среднего, умственно развиты, не дисморфичны.

Заметных отклонений ни в половом развитии, ни в гормональном статусе, ни в плодовитости у большинства XY<sup>Y</sup>- индивидов нет.

Повышенного риска иметь хромосомно аномальных детей у XY<sup>Y</sup>-индивидов нет.

Почти для половины мальчиков 47, XY<sup>Y</sup> требуется дополнительная педагогическая помощь в связи с задержкой речевого развития, затруднений в чтении и произношении. Коэффициент умственного развития (IQ) в среднем ниже на 10-15 пунктов.

Из поведенческих особенностей отмечаются дефицит внимания, гиперактивность и импульсивность, но без выраженной агрессии или психопатологического поведения.



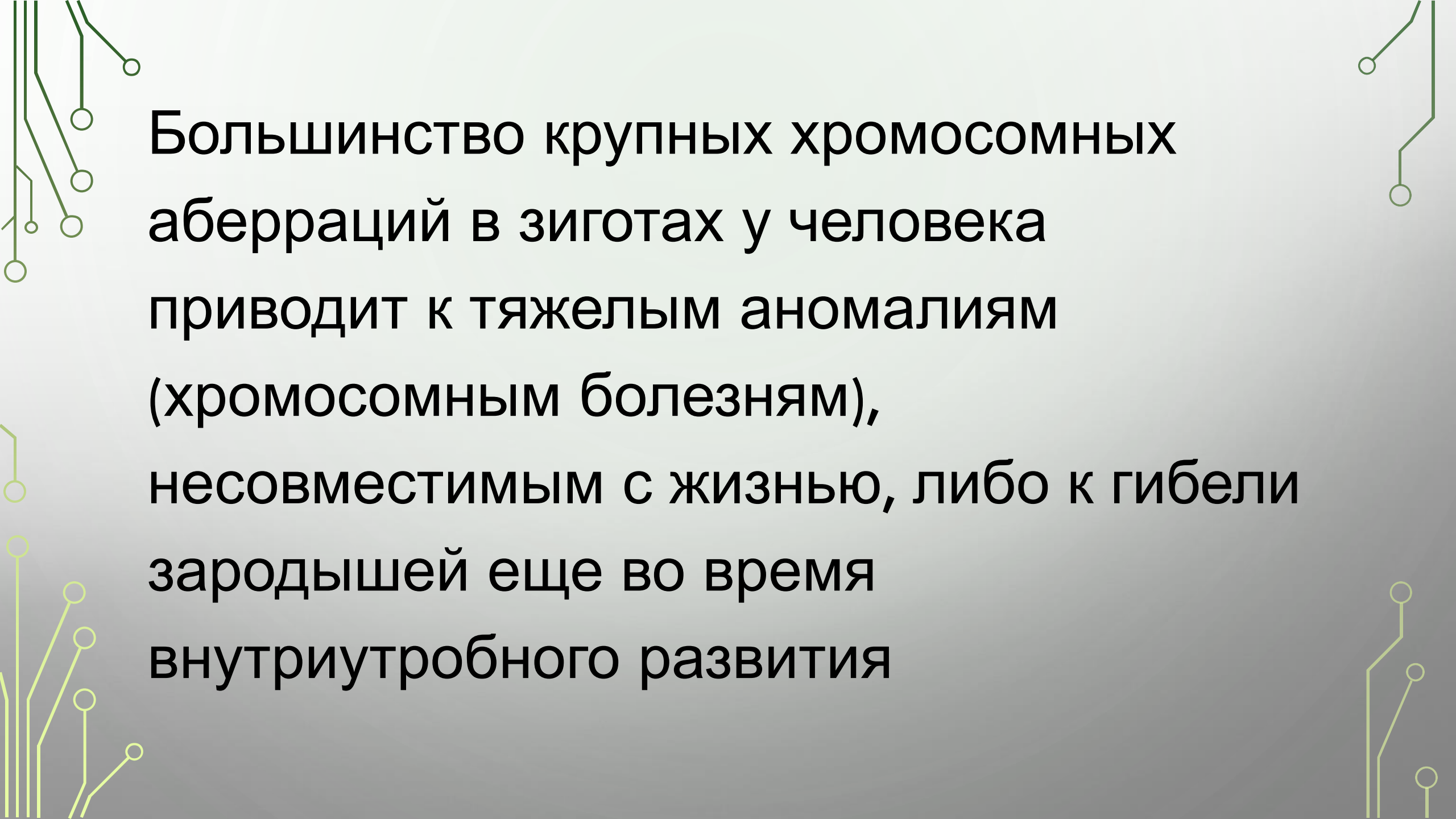
# **ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ- АБЕРРАЦИИ**

# ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ ИЛИ ПЕРЕСТРОЙКИ ХРОМОСОМ

В результате перестроек могут получаться **аномальные хромосомы**:

**Известны хромосомные aberrации разных типов:**

- **нехватки** — это потеря концевых участков хромосомы
- **делеции (del)** — выпадение участка хромосомы в средней ее части
- **дупликации (dup)** — двух- или многократное повторение набора генов, локализованных в определенном участке хромосомы
- **инверсии (inv)** — поворот участка хромосомы на  $180^\circ$ , в результате чего в этом участке гены расположены в последовательности, обратной по сравнению с обычной
- **транслокации (t)** — перенос участка к другому концу той же хромосомы либо к другой, негомологичной хромосоме

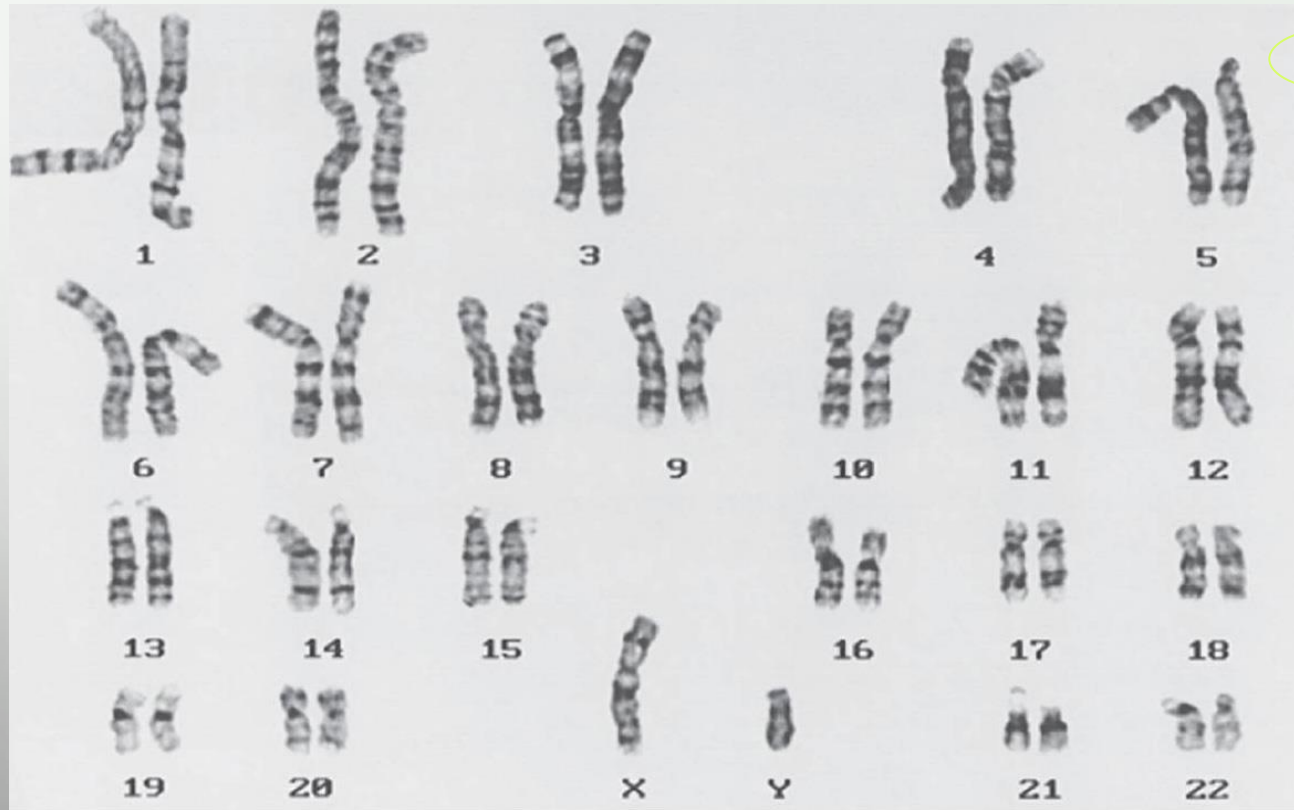
The image features decorative elements in the corners consisting of thin, light green lines that resemble circuit traces or neural pathways, ending in small circles. These elements are positioned in the top-left, top-right, bottom-left, and bottom-right corners of the page.

Большинство крупных хромосомных  
аббераций в зиготах у человека  
приводит к тяжелым аномалиям  
(хромосомным болезням),  
несовместимым с жизнью, либо к гибели  
зародышей еще во время  
внутриутробного развития



# СИНДРОМ «КОШАЧЬЕГО КРИКА» – ДЕЛЕЦИЯ КОРТКОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 5 (5P-)

Популяционная частота - 1:20000 – 1:50000 новорожденных



Критический район -  
5p15.2

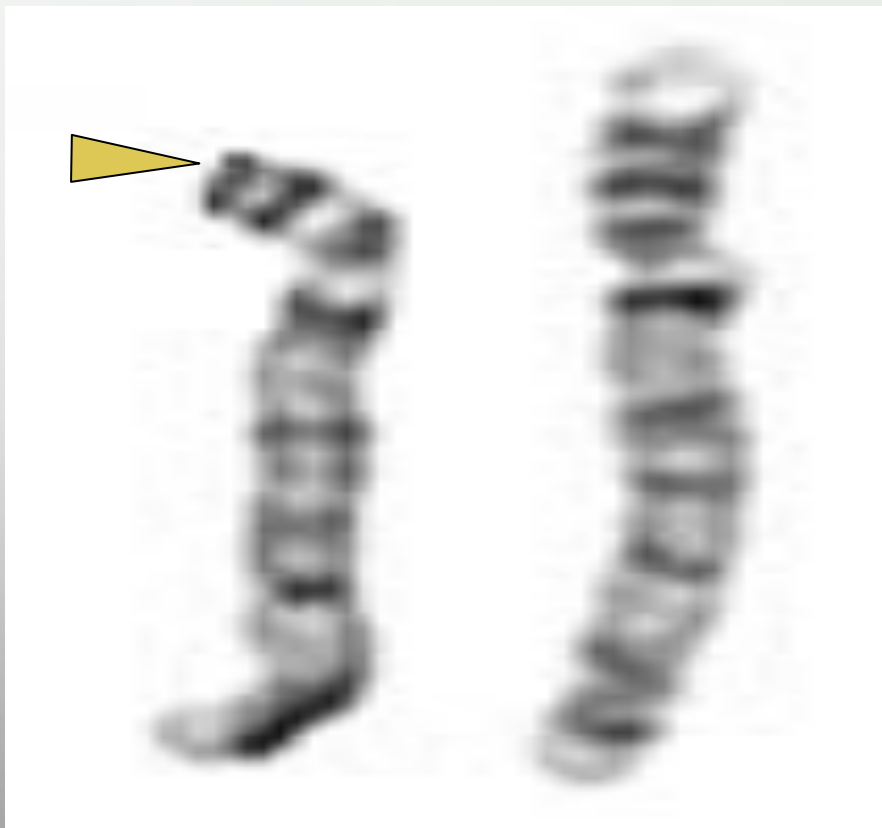
# ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Необычный крик или плач, напоминающий мяуканье кошки, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, лунообразное лицо, гипертелоризм, широкая переносица, низко посаженные деформированные ушные раковины. На ладонях имеется поперечная складка, также характерны клинодактилия или синдактилия. Умственная отсталость сильной степени.



# СИНДРОМ ВОЛЬФА-ХИРШОРНА – ДЕЛЕЦИЯ КОРОТКОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 4 (4P-)

Популяционная частота - 1:20000 – 1:50000 новорожденных



**Критический район  
- 4p16.3**

# ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Задержка пре- и постнатального роста, низкая масса тела при рождении. Характерные черты лица и черепа: высокий лоб микроцефалия, высокое надпереносье, клювовидный нос, гипертелоризм, выступающие глаза, микрогнатия, маленький рот с опущенными уголками рта, крупные оттопыренные уши. Расщелины губы и неба. Пороки сердечно-сосудистой системы. Задержка психомоторного развития.

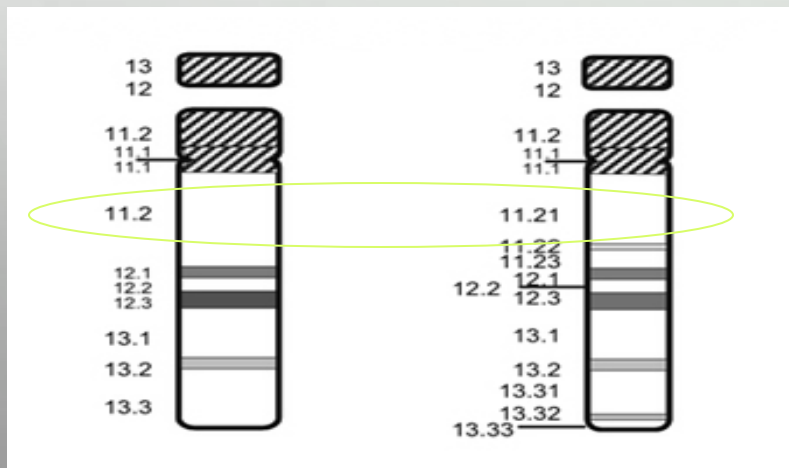


# СИНДРОМЫ DEL 22Q11.2

## ЧАСТОТА 1:4000

Синдром Ди Джорджи  
Вело-кардио-фасциальный  
синдром  
Синдром конотрункальных  
и лицевых аномалий

~~CATCH 22  
(Cardiac defects, Abnormal facies, Thymic  
hypoplasia,  
Cleft palate, Hypocalcemia, del 22)~~



# ОСНОВНЫЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Отставание в физическом развитии, снижение показателей массы и роста
- частые поперхивания (вело-фарингеальная недостаточность), носовой голос и накопление отделяемого в носовых ходах ввиду их узости
- Наличие ВПС (конотрункального): транспозиция магистральных артерий, общий артериальный ствол, атрезия легочной артерии, тетрада Фалло, двойное отхождение сосудов от правого желудочка
- Часто болеющий ребенок, наличие хронической инфекции
- Судороги в анамнезе
- Нарушения слуха, асимметрия лица

# Микроделеционные синдромы

■ Вольфа-Хиршхорна	4p16.3
■ «кошачьего крика»	5p15.1-p15.3
■ Вильямса	7q11.23
■ Прадера-Вилли	15q11-q13
■ Энжельмена	15q11-q13
■ Смит-Магенис	17p11.2
■ Миллера-Дикера	17p13.3
■ Каллманна	Xp22.3
■ del 1p36	1p36

The image features a light green background with a subtle, large-scale pattern of overlapping circles. In the corners, there are decorative elements consisting of thin green lines that branch out and terminate in small circles, resembling a circuit board or a network diagram. The main text is centered in a bold, black, sans-serif font.

# БОЛЕЗНИ – СЛЕДСТВИЕ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ



# СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ

Одним из примеров точковых мутаций служит серповидноклеточная анемия - заболевание, вызываемое у человека заменой нуклеотида в одном из генов, ответственных за синтез гемоглобина. Молекула дыхательного пигмента гемоглобина у взрослого человека кодируют гены, под контролем которых синтезируются четыре полипептидные цепи из 146 аминокислот (двух + двух цепей), к которым присоединены четыре группы **гема**. От структуры этих полипептидных цепей зависит способность молекулы гемоглобина переносить кислород. В результате мутации этих генов происходит изменение состава аминокислот, а это приводит к синтезу аномального **гемоглобина (HbS)** вместо нормального **HbA** и **HbB**. В аномальном **S** гемоглобине *в одной точке глутаминовая кислота замещена валином*. В результате такого незначительного изменения нормальный гемоглобин превращается в гемоглобин S, который кристаллизуется при низких концентрациях кислорода, а это приводит к тому, что в венозной крови **эритроциты с таким гемоглобином деформируются, быстро разрушаются и из округлых становятся серповидными**. Развивается острая анемия, снижается количество кислорода, переносимого кровью, может нарушаться деятельность сердца и почек и ранняя смертность людей, гомозиготных по мутантному аллелю.

# Серповидноклеточная анемия



В гетерозиготном состоянии этот аллель вызывает значительно меньший эффект: эритроциты выглядят нормальными, а аномальный гемоглобин составляет только около 40%. У гетерозигот развивается анемия лишь в слабой форме, но в тех областях, где широко распространена малярия, особенно в Африке и Азии, носители аллеля серповидноклеточности невосприимчивы к малярии. Это объясняется тем, что ее возбудитель - малярийный плазмодий - не может жить в эритроцитах, содержащих аномальный гемоглобин.

# ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ И АЛЬБИНИЗМ

Фенилкетонурия и альбинизм - болезни, связанные с нарушением аминокислотного обмена.

В норме аминокислота фенилаланин (ФА) с помощью фермента **фенилаланингидроксилазы ( работа гена А)** превращается в аминокислоту **тирозин**, которая в свою очередь под действием фермента **тирозины ( работа гена В)** может превращаться в **пигмент меланин**.

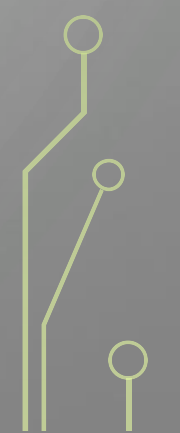
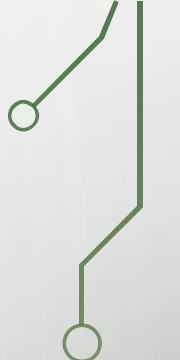
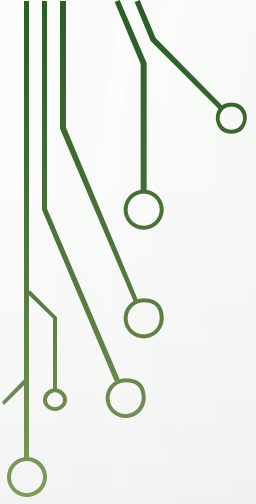
При нарушении активности (  **в результате мутации генов )** этих ферментов развиваются наследственные заболевания человека **фенилкетонурия и альбинизм**.

Фенилкетонурия (ФКУ) встречается в различных популяциях людей с частотой 1:6000-1:10 000, в Беларуси - 1:6000. Она наследуется по аутосомно-рецессивному типу; **больные - рецессивные гомозиготы (аа)**. Мутантный ген, который отвечает за синтез фермента фенилаланингидроксилазы, **картирован (12q22-q24),**

**Аминокислота фенилаланин принадлежит к числу незаменимых аминокислот.** Только часть ФА используется для синтеза белков; основное количество этой аминокислоты окисляется до тирозина. Если фермент фенилаланингидроксилаза не активен, то ФА не превращается в тирозин, а накапливается в сыворотке крови в больших количествах в виде фенилпировиноградной кислоты (ФПВК), которая выделяется с мочой, вследствие чего от больных исходит "мышинный" запах. Высокая концентрация ФПВК приводит к нарушению формирования миелиновой оболочки вокруг аксонов в ЦНС..

Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые же недели жизни у них развиваются клинические проявления заболевания. **ФПВК является нейротропным ядом,** в результате чего повышаются возбудимость, тонус мышц, развиваются гиперрефлексия, тремор, судорожные эпилептиформные припадки. Позже присоединяются нарушения высшей нервной деятельности, умственная отсталость, микроцефалия. Это опасное заболевание вызывает интоксикацию мозга у детей, необратимо влияя на их интеллектуальные способности. У больных наблюдается слабая пигментация из-за нарушения синтеза меланина и отмечается альбинизм.

- Когда человек принимает пищу, то вместе с ней получает аминокислоты, в том числе фенилаланин. Обычно организм их перерабатывает, но при ФКУ этот процесс нарушен. Поэтому поступающий в организм фенилаланин накапливается и становится настоящим ядом: происходит интоксикация мозга, из-за чего страдает интеллект, причем непоправимо.
- **Этот процесс начинается с первых дней жизни,** вместе с материнским молоком, которое тоже содержит фенилаланин. Снижается уровень IQ, ребенок не может обучаться в школе, а при самом плохом сценарии — даже не обслуживает себя в быту. Так что это крайне опасная болезнь.





*MedicalPlanet.su*  
— медицина для вас



## Как быстро наступают такие последствия?

чем раньше диагностировано заболевание, тем больше шансов, что ребенок проживет нормальную жизнь

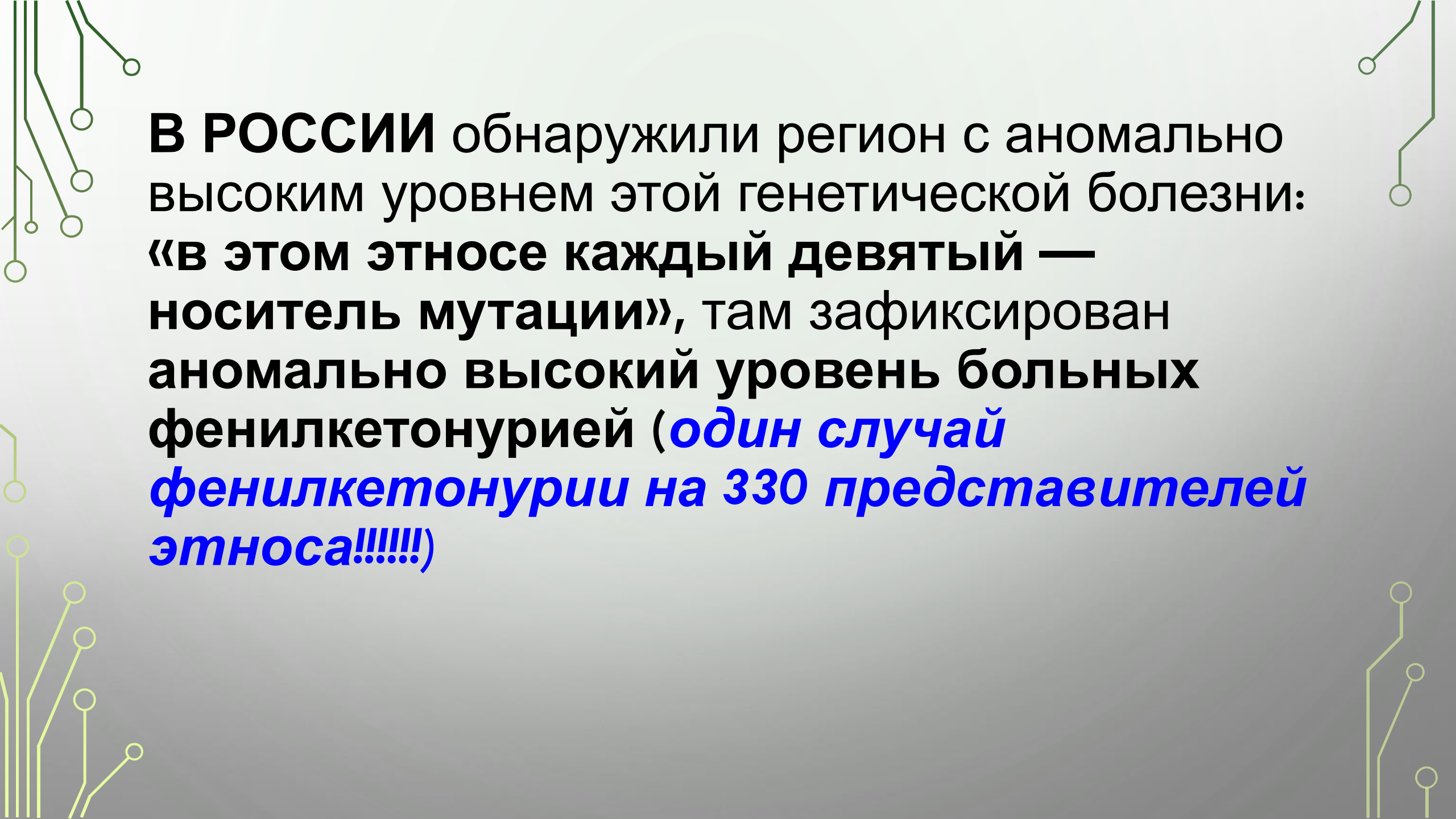
**Фенилкетонурия — первое генетическое заболевание, для которого придумано эффективное терапевтическое лечение, позволяющее минимизировать последствия.**

### Что это за лечение?


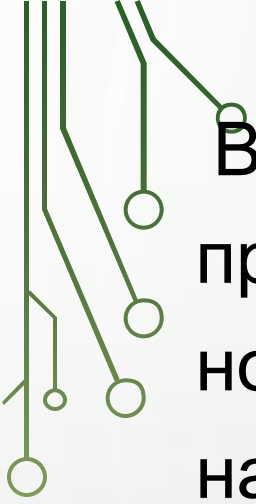
Это строгая диета: фактически, люди вынуждены стать вегетарианцами. Мы не можем убрать фенилаланин из куска мяса, поэтому изымаем из питания мясо в принципе. И вообще весь белок животного происхождения, включая молоко и масло и начать диету нужно как можно раньше. Уже в первый месяц надо отказаться от грудного кормления и перейти на искусственные смеси. И дальше эти люди должны наблюдаться у врача, каждые три недели сдавать анализы на уровень фенилаланина.

Раньше считалось, что диету нужно соблюдать только до пубертатного периода, до 16–18 лет. С 1998 года это положение пересмотрено: медицина приходит к выводу, что лучше поститься всю жизнь, может, с некоторыми послаблениями.

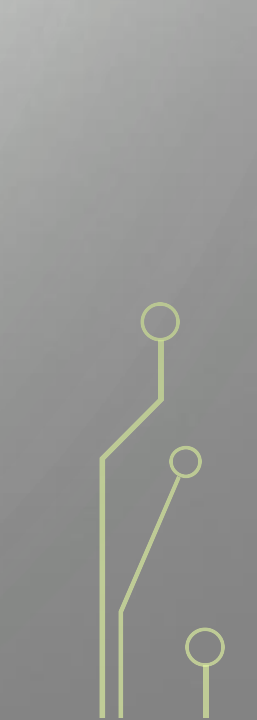

А беременные женщины обязательно должны соблюдать диету, чтобы плод не получил интоксикацию от материнского организма.

The image features decorative circuit-like lines in the corners, consisting of thin lines and small circles, resembling a network or data flow diagram. The lines are colored in shades of green and yellow.

**В РОССИИ** обнаружили регион с аномально высоким уровнем этой генетической болезни: **«в этом этносе каждый девятый — носитель мутации»**, там зафиксирован аномально высокий уровень больных фенилкетонурией (***один случай фенилкетонурии на 330 представителей этноса!!!!!!***)



В большинстве развитых стран мира, в России также, есть программа по биохимическому скринингу новорожденных: давно делается скрининг на пять тяжелых наследственных заболеваний, в том числе и на фенилкетонурию. Поэтому вполне реально поставить диагноз в течение первых недель и своевременно начать терапию.

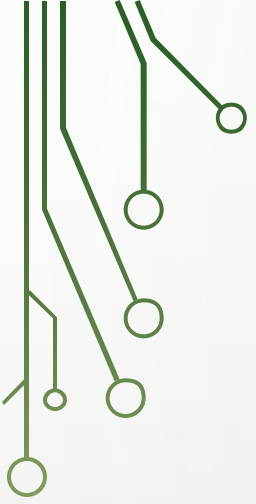
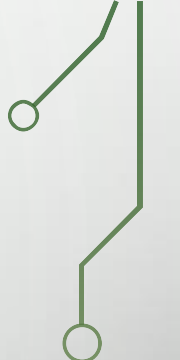

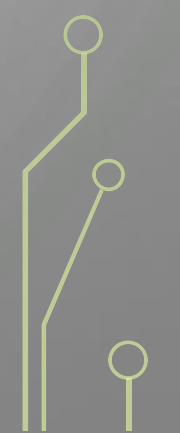


К сожалению, многие родители отказываются от такого обследования своего ребенка. Просто не желают в этом участвовать, таков менталитет. И как раз на Юге России эта проблема сильно распространена.

- **почему именно в этом южном регионе такой всплеск ФКУ? Может быть, есть какие-то внешние причины?**

— Давайте сразу проясним: фенилкетонурия распространена там не из-за радиации, озоновой дыры, плохой воды или других подобных факторов. Как правило, накопление мутаций в популяции происходит за счет чисто случайных событий. **Мы называем это «эффект бутылочного горлышка»:** когда-то этнос столкнулся с резким сокращением численности — война, эпидемия, неурожай, все что угодно. И среди выживших случайно остались несколько носителей той или иной мутации. А потом один из этих носителей случайно дал больше потомков, чем остальные. А потомки тоже активно размножаются и передают мутацию дальше. И через пятьдесят поколений в популяции накапливается заметное число носителей мутации. Это называется **«эффект основателя».**

- И, кстати, получается, что все носители ФКУ в данном этносе — дальние родственники.

- 
- 
- Достоверно подсчитано, что в этом регионе последнее «бутылочное горлышко» было около 270 лет. То есть это совсем недавно по генетическим меркам, 10–12 поколений. Обычно мы встречаем болезни, которые начали накапливаться в этносе 1 000–2 000–5 000 лет назад. А так, чтобы сотни лет, — это очень редко.
- 
- 

- Очень много есть и **славянских мутаций** — славяне активно расходились по Европе и несли с собой наследственные болезни.
- **408-я мутация ФКУ** довольно часто встречается в странах Балтии — есть предположение, что она принесена как раз славянами.
- **Есть болезнь Шарко—Мари—Тута (медленно прогрессирующая мышечная атрофия)**, это чисто славянские мутации. Чаще всего эти болезни встречаются в Центральной России.
- Очень интересные факты установлены при наблюдениях в Якутии: среди якутов имеется накопление довольно большого числа заболеваний: **окулофарингеальная мышечная дистрофия, миотоническая дистрофия первого типа, метгемоглобинемия.**

**По глухоте у них тоже своя мутация.**

Вспомните, как якуты жили: постоянно пожары, моры, эпидемии. Это первый фактор. Второе — пришли русские и принесли какие-то инфекционные заболевания, которые могли резко сократить численность. Поэтому в Якутии последнее «бутылочное горлышко» тоже было несколько сот лет назад, а не тысячи.

# ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧУВАШИИ

- Чувашия тоже очень интересный регион для генетиков, там есть **три этнические болячки**. **Гипотрихоз** — в общем-то, ничего опасного, просто особенность роста волос. **Чувацкий эритроцитоз** — довольно легкая болезнь, но неприятная.
- А вот **чувацкий остеопетроз** — это очень тяжелое, летальное заболевание, когда дети умирают в возрасте до двух-трех лет.
- Впервые идентифицировали причину заболевания в 2005 году. После этого разработали с региональным

- Как правило, сначала смотрят будущих мам. Если **мама** оказывается **носителем**, то смотрят будущего папу. Если и будущий **папа носитель**, то мы им говорим: «женитесь, но у вас **риск 25%**».
- Вы из школьного курса биологии должны помнить: если мама и папа носители, то **половина** детей тоже **будут носители**, **четверть абсолютно здоровые**, а **четверть — больные**. «Поэтому если вы хотите здорового ребенка, то вам есть смысл подумать о дородовой диагностике». **И семьи действительно идут, проверяют плод — и таким образом мы снижаем количество заболеваний. Чувашский остеопетроз** — настолько жуткая вещь, что семья даже не будет задумываться и прервет беременность. Все чувашки отлично знают эту болезнь, и их уговаривать не надо.



# ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ОСТЕОПЕТРОЗ (БОЛЕЗНЬ АЛЬБЕРС-ШЁНБЕРГА) ЧУВАШСКИЙ ОСТЕОПЕТРОЗ

- Генерализованный остеопетроз (болезнь Альберс-Шёнберга), мраморная болезнь, врожденный злокачественный остеопетроз, генерализованный остеосклероз) – редко встречающееся наследственное заболевание, **характеризующееся системным склерозированием костей всего скелета**, резким снижением плацдарма медуллярного кроветворения и, как следствие, развитием очагов экстрамедуллярного кроветворения в различных паренхиматозных органах.

# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

ВСТРЕЧАЕТСЯ С ЧАСТОТОЙ 1: 100000

- **Остеопетроз** (ОП) относится к группе генетически заболеваний и встречается как с аутосомно-доминантным, так и с аутосомно-рецессивным типом наследования.
- **НО** среди наследственных заболеваний, регистрируемых на территории Чувашской Республики, генерализованный остеопетроз занимает особое место.
- **Во-первых**, это обусловлено тем, что патология, хотя и относится к редким врожденным заболеваниям, но эпидемиологический анализ показал, что частота ОП среди чувашей – 1 больной на 3879 новорожденных. Каждый тысячный брак между чувашами – это брак гетерозиготоднако на территории Чувашии встречается значительно чаще, чем в среднем по России.
- **Во-вторых**, заболевание наблюдается исключительно среди детей, родители которых относятся к коренной, чувашской, национальности.
- **В-третьих**, прогноз заболевания до настоящего времени остается

# КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОПЕТРОЗОМ

- Средняя продолжительность жизни больных ОП детей составляет примерно 2,1 года, а средняя выживаемость – примерно 1,8 года. Ежегодно в Чувашской Республике погибает от 2 до 5 детей, больных ОП, и примерно в таком же количестве выявляются новые больные.
- **К (4-6 мес.)** у всех больных формируется своеобразный внешний вид, который рассматривается как отдельный симптомокомплекс, характерный для ОП. Формируется большая, «тяжелая» на вид голова, брахицефалической формы череп, лоб «нависает» за счет сильно развитых надбровных дуг и седловидного носа. Прогрессируют гидроцефалия и гиперостозы черепа, нарастает диспропорция между лицевым и мозговым черепом с развитой венозной сетью и полнокровием подкожных вен головы, выраженными становятся такие симптомы, как экзофтальм, косоглазие, нистагм горизонтальный и реже – вертикальный, симптом «плавающих» глазных яблок. У больных прогрессирует гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром гипервозбудимости, синдром вегето-висцеральной дисфункции, миотонический синдром.

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОП У ПАЦИЕНТОВ 7 – 12 МЕСЯЦЕВ

- Клиническая картина ОП у пациентов 7 – 12 мес. больше схожа с симптоматикой заболевания в III эпикризном сроке. У всех больных ОП с рождения в том или ином сочетании присутствовали стигмы дисэмбриогенеза: «короткая» шея, гипертелоризм глаз и сосков, седловидный нос, низко расположенное пупочное кольцо, «готическое» небо; низко расположенные деформированные ушные раковины, «кукольное» лицо, клинодактилия, микрогнатия.

# ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА У ПАЦИЕНТОВ

## С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ОСТЕОПЕТРОЗОМ

У всех больных ОП с рождения в том или ином сочетании присутствовали стигмы дисэмбриогенеза: «короткая» шея, гипертелоризм глаз и сосков, седловидный нос, низко расположенное пупочное кольцо, «готическое» небо; низко расположенные деформированные ушные раковины, «кукольное» лицо, клинодактилия, микрогнатия.

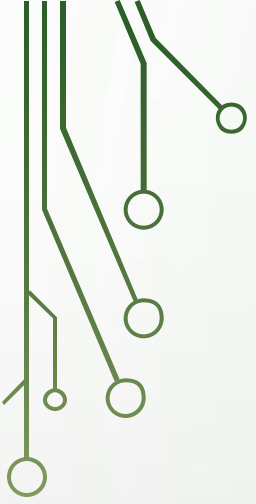
У всех больных оп с рождения в том или ином сочетании присутствовали стигмы дисэмбриогенеза: «короткая» шея, гипертелоризм глаз и сосков, седловидный нос, низко расположенное пупочное кольцо, «готическое» небо; низко расположенные деформированные ушные раковины, «кукольное» лицо, клинодактилия, микрогнатия.

**ВИД БОЛЬНОГО В ВОЗРАСТЕ 6 МЕС.**




**ВИД БОЛЬНОГО В ВОЗРАСТЕ 2 ЛЕТ 3 МЕС.**





**Ранняя диагностика(скрининг) наиболее тяжелых заболеваний,основная задача медицины!**

**Каждая страна определяет свой перечень заболеваний, по которым проводят скрининг:**

- в США каждый штат определяет, что искать — и у них там разброс по стране от семи до 28 заболеваний.
  - **в России пять** и конечно, определенное расширение требуется — насколько известно, над этим в Минздраве работают.
  - Критерии, по которым выбирают заболевания для скрининга, известны — это во многом чисто экономическое обоснование. Ищут такие заболевания, которые относительно часто встречаются в масштабах страны — и при этом поддаются эффективному лечению. Иначе просто стоимость скрининга не оправдывается.
- 



# 1. ГИПОТИРЕОЗ ВРОЖДЕННОГО ТИПА

- Это заболевание, при котором нарушается выработка гормонов щитовидной железы, она начинает вырабатывать меньшее количество гормонов, а это, в свою очередь, ведет к нарушению обмена веществ в организме, что приводит к отставанию умственного и физического развития.
- Также при этом могут отмечаться нарушения в функционировании некоторых важных органов и систем в организме малыша. Такой вид заболевания можно лечить гормональными препаратами. Если начать проводить лечение еще до того, как будут проявляться клинические симптомы, то так можно предотвратить или свести к минимуму развитие заболевания в дальнейшем.



## 2. АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

- . При такой патологии **отмечается недостаточность гормонов коры надпочечников, то есть кортизола(произошла мутация гена,контролирующего его синтез)**. Это бывает при чрезмерной выработке андрогенов. Такое заболевание может проявиться в том, что возникает нарушение полового развития малышей, ввиду чего они часто страдают низкорослостью. Помимо этого, могут присутствовать проблемы с таким органом, как почки. Бывают даже очень серьезные нарушения работы этого органа, которые могут привести к смерти.

### 3. ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ.

- Заболевание, характеризующееся дефицитом ферментов, которые занимаются расщеплением аминокислоты — фенилаланин. А она содержится в большинстве белковых продуктов. Если в организме она не будет расщепляться, то это приведет к тому, что она начнет накапливаться и начнет оказывать токсическое воздействие на нервные клетки и клетки головного мозга. Ввиду такого воздействия у ребенка отмечается умственная отсталость. Однако своевременное лечение позволяет исключить серьезные виды осложнений. Однако, как правило, полностью оно не излечивается, а остается на всю жизнь. Терапию проводят при помощи соблюдения специальной диеты и приема необходимых лекарственных средств.

## 4. ГАЛАКТОЗЕМИЯ

- это нарушение обмена веществ, при котором произошло мутирование гена, который в ответе за преобразование галактозы. Ввиду этого она не имеет возможности ферментировать и начинает накапливаться в организме, отравляя его. При этом отмечается поражение центральной нервной системы, печени, а также начинает ухудшаться зрение. Надо отметить, что галактоза содержится в молоке. Поэтому при подобном заболевании молоко необходимо полностью исключить из питания ребенка.

## 5. Муковисцидоз

- Это вид заболевания, которое имеет связь с нарушением работы всех тех органов, которые занимаются выработкой слизи и секрета. То есть сюда относят кишечник, легкие, поджелудочную железу, бронхи, потовые, сальные железы. Слизь и секрет, которые они вырабатывают становятся более густыми и вязкими, а это приводит к тому, что органам становится значительно труднее выполнять свои функции. Тогда у больного вследствие муковисцидоза появляется нарушение пищеварения и дыхания.
- Раньше считалось, что у нас в России один случай **муковисцидоза** встречается на 8 тыс. человек, так показывал скрининг новорожденных, но последние данные свидетельствуют о том, что **реальная частота — один на 5,6 тыс.**

## Но что делать с тяжелыми болезнями, для которых лечения нет и не предвидится?

Для этого существует дородовая диагностика. Когда больные эмбрионы тем или иным способом не рождаются. По решению семьи, естественно, мы не можем дать никаких рекомендаций. Семья решает сама.

**!!!!!!**Надо понимать, что если больные эмбрионы элиминируются из популяции, то уменьшается и количество хромосом с мутацией в популяциях. И таким образом мы реально снижаем вероятность наследственных заболеваний — такое в России уже произошло с **миодистрофией дюшенна**.

## Пример результатов внедрения в практическое здравоохранение ранней диагностики:

- 25 лет назад у нас в стране больные с муковисцидозом жили максимум 12 лет. Теперь они живут около 30 лет, даже больше. И мы можем предложить, что пациент с муковисцидозом, который родился в 2017 году, проживет уже 68–69 лет. Об этих людях заботится общество и недалек тот момент, когда они будут жить дольше, чем обычные, здоровые граждане.
- В Европе они уже практически сравнялись.