

Уважаемые студенты!  
Вам предоставляется наглядная презентация  
основных наследственных синдромов по  
дисциплине «Медицинская генетика». Данный  
материал необходим для более углубленного  
изучения темы. **ВНИМАТЕЛЬНОГО ПРОСМОТРА».**

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

# Словарик

- **Хромосомные болезни** — наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом. Частота Хромосомных болезней среди новорождённых детей около 1%. Многие изменения хромосом несовместимы с жизнью и являются частой причиной спонтанных аборт и мертворождений. При спонтанных абортах обнаружено около 20% эмбрионов с аномальными кариотипами (хромосомными наборами). Изменение числа хромосом происходит в результате нерасхождения их в мейозе или при делении клеток на ранней стадии развития оплодотворённого яйца. Нерасхождению хромосом при первых делениях оплодотворённого яйца способствует, например, высокий возраст матери. Хромосомные aberrации обуславливаются физическими (ионизирующее излучение) и химическими (например, лекарственные препараты с мутагенным эффектом) факторами; вирусами (краснухи, вирусного гепатита, ветряной оспы и др.), антителами и различными расстройствами метаболизма. Хромосомные болезни могут быть связаны с избытком генетического материала (полисемия - наличие одной или нескольких добавочных хромосом; полиплоидия; дупликация); с утратой части генетического материала (нуллисомия, моносомия, делеция); с хромосомными перестройками (транслокация; различные перестановки участков хромосом). Различают также группы X. б., обусловленных изменениями половых и неполовых хромосом.
- **Трисомия** (от греч. tri-, в сложных словах - три и soma - тело) — наличие в хромосомном наборе диплоидного организма одной или нескольких лишних хромосом, не гомологичных друг другу. Организмы (или клетки), у которых одна, две или большее число хромосом представлены тремя гомологами, называются простыми, двойными и т.д. трисомиками. Т. - результат нерасхождения хромосом при делении клетки. Т. по отдельным хромосомам приводит к тяжёлым заболеваниям.

- **Моносомия** - отсутствие в хромосомном наборе диплоидного организма одной хромосомы. Клетку или организм, у которых та или иная гомологичная хромосома представлена в единственном числе, называют моносомиком. Моносомия - результат нарушений при расхождении гомологичных хромосом, что чаще происходит в половых клетках (при мейозе), но возможно и в клетках тела - соматических (при митозе). Например, больные синдромом Шерешевского-Тернера - моносомики по половой X-хромосоме.
- **Делеция** (от лат. *deletio* - уничтожение) – потеря участка хромосомы. Делеция может быть следствием разрыва хромосомы или результатом неравного кроссинговера. Делеции подразделяются на интерстициальные (потеря внутреннего участка) и терминальные (потеря концевой участка).
- **Нуллисомия** (от лат. *nullus* - никакой, несуществующий и греч. *sōma* - тело) – тип геномной мутации, заключающийся в отсутствии в клетках организма какой-либо пары хромосом, в норме присущей данному виду. Организмы с нуллисомией называются нуллисомиками. Нуллисомия, в особенности у высших животных, обычно ведёт к гибели организма.
- **Транслокация** – в генетике тип хромосомной перестройки (мутации), заключающейся в обмене участками хромосом; часто приводит к снижению плодовитости животных и растений.
- **Полиплоидия** - наследственное изменение, связанное с кратным увеличением основного числа хромосом в клетках организма. Полиплодия широко распространена у растений. Обычно у полиплоидных растений более крупные размеры, повышенное содержание ряда веществ, лучшая устойчивость к неблагоприятным условиям внешней среды и т.п. Различают два типа полиплоидов: аутополиплоиды и аллополиплоиды.
- **Дупликация** - разновидность хромосомных перестроек, при которых какой-либо участок хромосомы в гаплоидном наборе оказывается представленным два раза. Гетерозиготные по дупликации особи несут две дозы дуплицированных генов, гомозиготные - четыре. Различают внутрихромосомную и межхромосомную дупликацию.

# Типы наследственности

- **1. Аутосомно-доминантный тип наследования:**
  - а. При достаточном числе потомков признак обнаруживается в каждом поколении
  - б. Редкий признак наследуется примерно половиной детей
  - в. Потомки мужского и женского пола наследуют этот признак одинаково
  - г. Оба родителя в равной мере передают этот признак детям
- **2. Аутосомно-рецессивный тип наследования:**
  - а. Признак может передаваться через поколение даже при достаточном числе потомков
  - б. Признак может проявиться у детей в отсутствие его у родителей. Обнаруживается тогда в 25% случаев у детей
  - в. Признак наследуется всеми детьми, если оба родителя больны
  - г. Признак в 50% развивается у детей, если один из родителей болен
  - д. Потомки мужского и женского пола наследуют этот признак одинаково
- **3. Наследование, сцепленное с X хромосомой, если ген, контролирующий проявления признака, - рецессивный:**
  - а. Мужчины наследуют чаще, чем женщины
  - б. Наследуют такой признак девочки только от отца
  - в. В браках, где оба супруга здоровы, могут родиться дети, имеющие его, при этом он наследуется 50% сыновей и 100% здоровых дочерей
  - г. Прослеживается чередование больных мужчин в поколениях: где их больше, где - меньше
- **4. Наследование, сцепленное с X хромосомой, если ген, контролирующий проявления признака, - доминантный:**
  - а. Мужчины наследуют реже, чем женщины
  - б. Если признак только у супруги, то наследуют его все дети (мать гомозиготная), или половина детей (мать гетерозиготная)
  - в. Если только у супруга, то наследуют все лица женского пола
- **5. Наследование, сцепленное с Y хромосомой:**
  - а. Страдают только сыновья, в каждом поколении проявляется, если отец болен.

# Наследственные заболевания:

- Хромосомные болезни
- Болезни обмена веществ
- Нарушения иммунитета
- Болезни с преимущественным поражением эндокринной системы
- Болезни крови
- Нарушение функций почек
- Болезни нервной системы
- Поражения глаз
- Болезни пищеварительной системы

# Хромосомные болезни:

- Синдром Патау
- Синдром Дауна
- Синдром Эдвардса
- Синдром Шершевского-Тернера

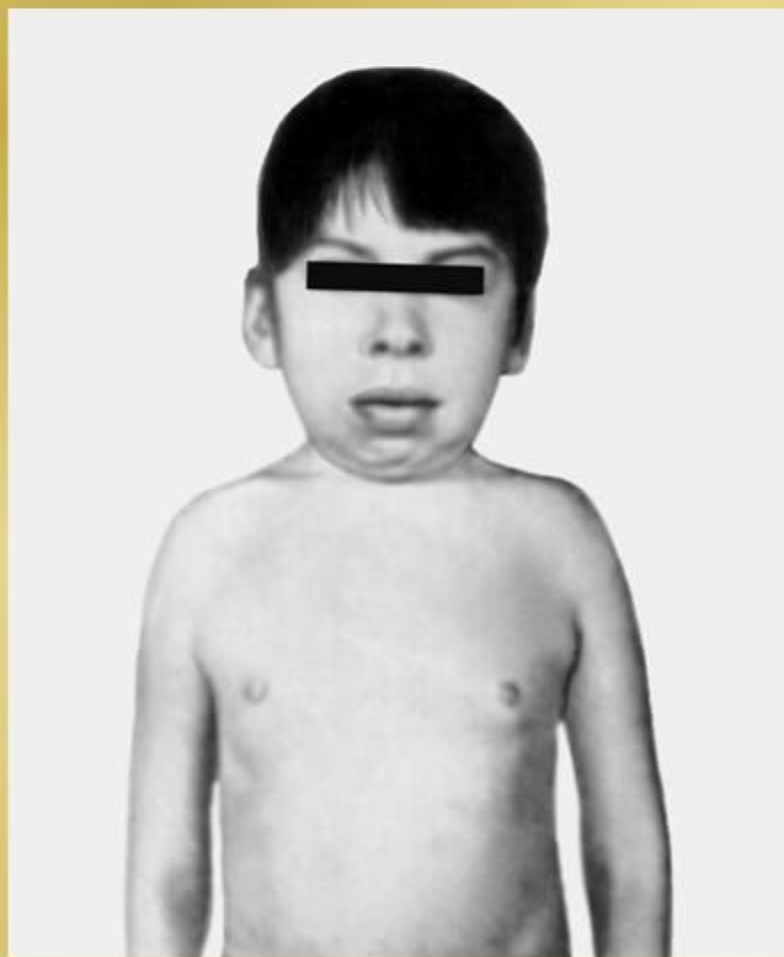
- Синдром «кошачьего крика»
- Синдром Клайнфельтера
- Синдром дубль-У
- Трисомия X



# Синдром Шершевского-Тернера

- Известно, что пол женщины и мужчины определяется наличием двух половых хромосом: у женщины - XX, у мужчины - XY хромосом. Половая мужская Y-хромосома наиболее чувствительна к влияниям окружающей среды, являясь «проводником экологической информации в геном». Воздействие рентгеновских и ультрафиолетовых лучей вызывают мутации и делеции (удаления) генов. По данным ряда исследователей у современных мужчин Y-хромосома значительно меньше X-хромосомы и похожа на маленькую букву “v”. Если X-хромосома содержит около 3000-4000 генов, то мужская половая Y-хромосома состоит всего из 26-33 генов (изначально она содержала более 1500 генов). Продолжающееся уменьшение Y-хромосомы, а затем и ее полное разрушение может привести к сильной модификации мужского пола и появлению сначала в большом количестве гомосексуалистов, бесплодных мужчин и мужчин с женским типом поведения, в связи с доминированием X-хромосомы, а затем недоразвитых женоподобных существ, которые не способны к родам, т.е. людей с одной X-хромосомой (XO). Дегенерация Y-хромосомы была выявлена у 5-15% бесплодных мужчин. Поэтому даже микроструктурные изменения в половых хромосомах могут привести к бесплодию. Люди с одной X-хромосомой уже есть: это люди с синдромом Шершевского-Тернера, который встречается как у мужчин, так и у женщин. У людей с этим синдромом верхняя часть туловища такая же, как у мужчин, нижняя – как у женщин. в настоящее время этот синдром встречается у 1 из 3000 мужчин. Также есть опасения, что из-за постепенного разрушения Y-хромосомы и нарушения сперматогенеза, резко снизится процент рождения мальчиков. А в конечном счете мальчики и вовсе перестанут рождаться.
- Изменения в половых хромосомах наблюдается и у женщин. Неблагоприятные антропогенные факторы могут привести к быстрому разрушению, а потом и исчезновению одной из X-хромосом к появлению сначала в большом количестве лесбиянок, бесплодных и мужеподобных женщин как результат разрушения генов в X-хромосоме, а затем все тех же недоразвитых женщин, т.е. людей с одной X-хромосомой (синдром Шершевского-Тернера: XO). Процесс разрушения генов в половых хромосомах у женщин идет медленнее, чем у мужчин. количество мутаций генов у женских особей как человека, так и животных происходит в 4-6 раз меньше, чем у мужских. Одна из причин более медленной дегенерации, возможно, связана с наличием двух X-хромосом, которые дублируют друг друга. У мужчин любые изменения в Y-хромосоме проявляются в следующем поколении мальчиков.

# Синдром Шершевского-Тернера





# *Синдром Патау*

## *(синдром 13-трисомии)*

- Встречается примерно в одном случае на 25 тыс. живорожденных детей. Риск увеличивается пропорционально возрасту беременной женщины. В 75% случаев синдром Патау возникает, когда плод получает три 13-е хромосомы вместо двух. Около 20% случаев связаны с транслокацией избыточной хромосомы. Унаследованная транслокация увеличивает вероятность повторения синдрома в следующем поколении. Хромосомы обоих родителей необходимо исследовать, чтобы установить, является ли транслокация унаследованной.
- СИМПТОМЫ. Дети с синдромом Патау имеют сходные физические особенности: маленькая голова, покаты́й профиль, маленькие глаза, поражения кожи или лысины на голове, ненормальные уши, расщепленные верхняя губа и нёбо, лишние пальцы на руках или ногах (полидактилия). Многие дети с синдромом Патау имеют врожденные пороки сердца и мочеполовой системы.
- Большинство детей умирает в течение первого года жизни, некоторые доживают до двух лет. Выжившие отстают в умственном и физическом развитии и часто страдают эпилептическими расстройствами.
- ЛЕЧЕНИЕ. Исправить хромосомные нарушения невозможно. Комплексная работа группы различных специалистов заключается в постоянном контроле за состоянием здоровья больного и поддержке семьи.

# *Синдром Патау*

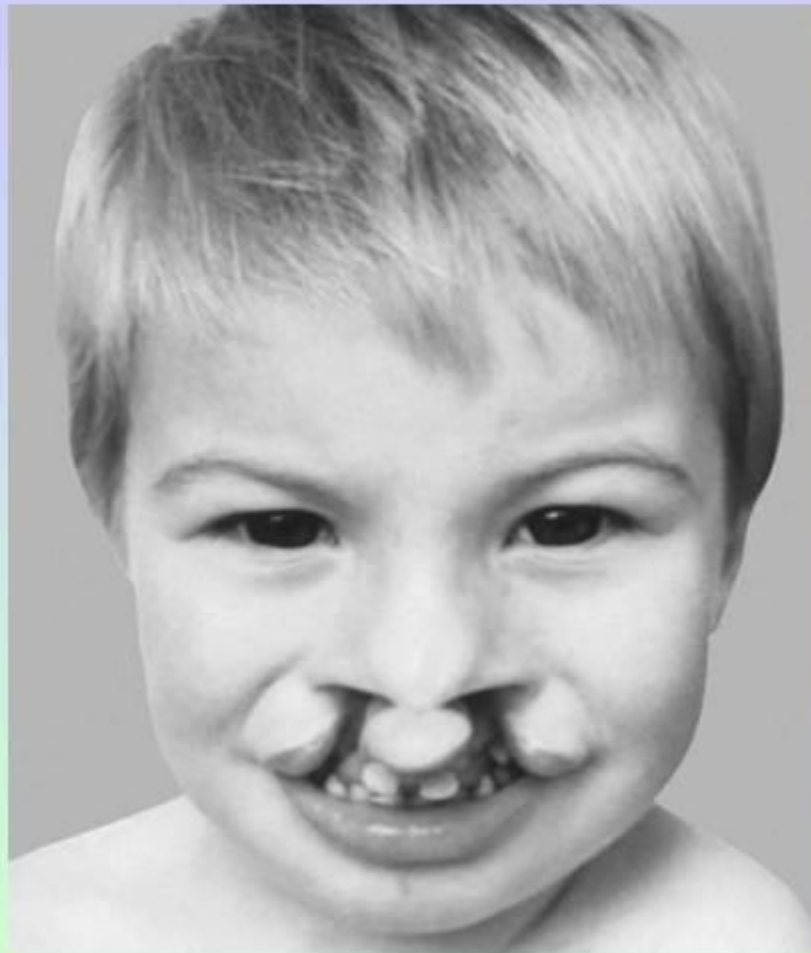


# *Синдром Эдвардса*

## *(синдром 18-трисомии)*

- Встречается в одном случае на 6600 живорожденных, почти 80% пораженных — девочки. Риск его появления увеличивается пропорционально возрасту беременной женщины. В 95% случаев синдром Эдвардса появляется, если вместо двух 18-х хромосом ребенком унаследовано три. В остальных 5% случаев синдром Эдвардса вызван транслокацией, в которой избыточная 18-я хромосома присоединяется к другой хромосоме. В случае унаследованной транслокации риск повторения синдрома Эдвардса в следующем поколении достаточно велик. Для того чтобы определить, является ли транслокация унаследованной, необходимо исследовать хромосомы обоих родителей.
- СИМПТОМЫ. Дети с синдромом Эдвардса обычно рождаются переносными, но с значительным отставанием в развитии и маленькими относительно возраста плода. Физические проявления синдрома Эдвардса включают удлиненную голову со значительным выпячиванием черепа у основания, маленькие широко расставленные глаза, маленькие рот и подбородок, низко расположенные и деформированные уши, короткую грудину. Наиболее характерная черта — сжатый кулак с указательным пальцем, перекрывающим другие пальцы; большой палец часто недоразвит или отсутствует, ногти на руках и ногах также бывают недоразвитыми. При синдроме Эдвардса нередко встречаются пороки сердца и почек, легких и диафрагмы, а также грыжи.
- Обычно сильная умственная отсталость. Значительное число детей живет не более нескольких месяцев, а большинство — не больше года. Немногие доживают до подросткового возраста.
- ЛЕЧЕНИЕ. Способа исправить хромосомные нарушения нет. Работа группы различных специалистов направлена на то, чтобы обеспечить постоянный контроль за состоянием здоровья ребенка и поддержку семьи.

# *Синдром Эдвардса*



# Синдром Дауна (синдром 21-трисомии)

- Встречается в одном случае на 7—10 тыс. живорожденных детей обоих полов во всем мире. Вероятность его появления увеличивается в зависимости от возраста беременной-женщины, а иногда и отца. Синдром Дауна — наиболее распространенное генетическое заболевание, вызывающее умственную отсталость. При синдроме Дауна плод наследует три 21-е хромосомы вместо двух. Это называется трисомией-21. 95% всех людей с синдромом Дауна имеют классическую трисомию, т. е. каждая клетка тела содержит три 21-е хромосомы. Примерно 4% всех людей с синдромом Дауна имеют транслокацию. Это означает, что избыточная 21-я хромосома присоединена к какой-либо другой хромосоме. Некоторые люди с синдромом Дауна имеют мозаичный набор хромосом, т. е. часть клеток содержит нормальное число хромосом — 46, а другие — 47. Если транслоцированная хромосома или комбинация хромосом унаследована от одного из родителей, вероятность повторного появления транслокации в следующем поколении колеблется от 3 до 15%. Для определения унаследованной транслокации необходимо исследовать хромосомы обоих родителей. Вероятность повторения классической трисомии составляет 1—2%.
- **СИМПТОМЫ:** Плоское лицо, монголоидный разрез глаз, открытый рот, короткий нос, плоская переносица, косоглазие, пигментные пятна по краю радужки; увеличение поперечного размера головы при относительном уменьшении продольного размера; плоский затылок; деформированные низко посаженные уши; аркообразное небо, зубные аномалии, бороздчатый язык; короткая широкая шея, кожная складка на шее у новорожденных; короткие конечности, повышенная подвижность суставов; деформация грудной клетки (килевидная или воронкообразная; мышечная слабость; врожденные пороки сердца; поперечная ладонная складка; умственная отсталость.
- Умственная отсталость может быть выражена в разной степени. Поведение и психическое развитие также варьируют. Люди с синдромом Дауна склонны к болезням органов слуха и дыхательных путей. Кроме того, у них в 20 раз чаще, чем обычно, развивается лейкемия.
- **ЛЕЧЕНИЕ.** Хромосомные нарушения устранить невозможно. Наблюдение группы специалистов, хирургическое вмешательство с целью исправить врожденные пороки и антибиотики с целью лечения инфекционных заболеваний могут существенно продлить жизнь людей с синдромом Дауна. Раннее вмешательство и постоянная забота о здоровье, а также специальное воспитание очень важны, чтобы помочь больным людям наиболее полно развить свои способности.

# *Синдром Дауна*



Напротив, доля наследственности в возникновении косолапости очень невелика.

Таким образом, признаки, отличающиеся высоким уровнем конкордантности, в значительной или преобладающей степени детерминируются генетическими факторами и мало подвержены влиянию условий среды. Признаки, характеризующиеся высокой дискордантностью, напротив, в основном определяются влиянием среды.

Не следует думать, что монозиготные близнецы всегда должны быть абсолютно подобны друг другу по качественным признакам. Причины отличий могут быть мутации соматических клеток и вариации в экспрессии генов на всех этапах развития, включая самые ранние. В качестве примера можно привести монозиготных сестер с каринотипом, одна из которых была гемофилией, а другая была носителем гена гемофилии.

## § 52. Лечение некоторых наследственных болезней

Генетическая характеристика человека — это совокупность его генетических особенностей. Резус-фактор — это один из признаков наследственности человека. Резус-фактор — это белок, который содержится в эритроцитах человека. Резус-фактор — это белок, который содержится в эритроцитах человека.

Интерес, вызванный успехами современной медицины, учеными всего мира к наследственности человека, не случаен. В последние десятилетия человечество тесно соприкасается с чуждыми для него химическими веществами. Число таких веществ, применяемых в быту, сельском хозяйстве, пищевой, фармакологической,

ли без проявления признаков болезни. Дискордантность между сестрами возникла, вероятно, в связи с тем, что на ранней стадии развития произошла инактивация Х-хромосомы у них протекала по-разному.

Использование нового метода подтверждает вывод, что любой организм имеет свой генетический код, который определяет его развитие.

определить среду в формирующейся среде?

ведется наблюдение близнецами близнецами между странами? трудности в применении метода в генетике человека? примеры признаков или определенных близнецовым методом?

Что такое конкордантность? Когда используется этот показатель в генетике человека?

А теперь немного о мало известных хромосомных заболеваниях человека...

## Лечение некоторых наследственных болезней

косметической промышленности и в других областях деятельности людей, в настоящее время огромно. Среди этих веществ есть и такие, которые вызывают мутации.

Благодаря развитию медицины человек научился бороться с очень многими заболеваниями. Он успешно защищает себя от большинства очень опасных инфекционных заболеваний: оспы, чумы, холеры, малярии и др.

**Характеристика мутационного процесса у человека.** Частота хромосомных мутаций у человека велика и является причиной нарушений (до 40%) у новорожденных. Кроме упоминавшихся хромосомных болезней

# Синдром «кошачьего крика»

- Синдром кошачьего крика (5p-) обусловлен делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Популяционная частота синдрома -примерно 1:45 000.
- Для данного синдрома наиболее характерны специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье, лунообразное лицо, мышечная гипотония, умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия, низко расположенные, иногда деформированные ушные раковины, эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, косоглазие. Иногда наблюдаются атрофия зрительного нерва и очаги депигментации сетчатки. Как правило, выявляются пороки сердца. Наиболее постоянный признак синдрома - "кошачий крик" - обусловлен изменениями гортани: сужением, мягкостью хрящей, отечностью или необычной складчатостью слизистой оболочки, уменьшением надгортанника. Изменения других органов и систем неспецифичны.
- Продолжительность жизни у больных с этим синдромом значительно снижена, только около 14% из них переживают возраст 10 лет.



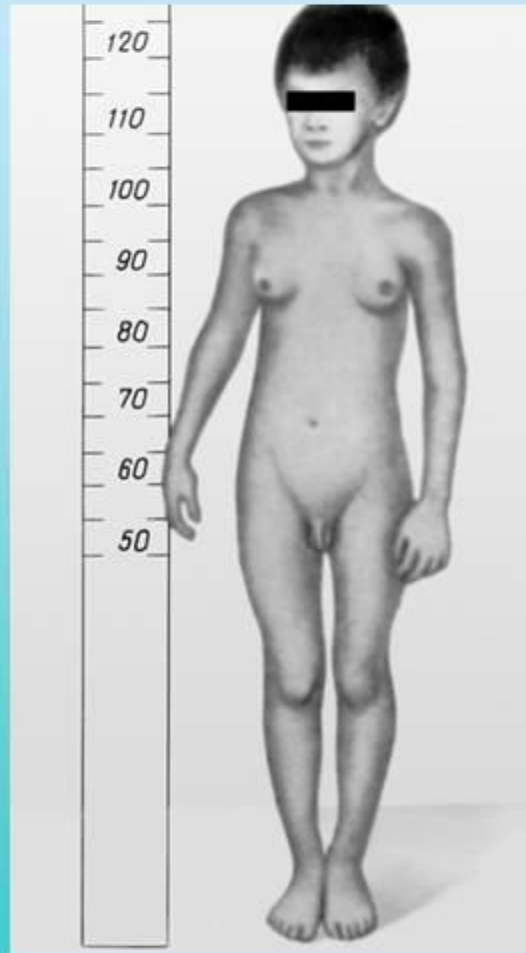
# Синдром «кошачьего крика»



# Синдром Клайнфельтера

- Синдром Клайнфельтера включает случаи полисомии по половым хромосомам, при которых имеется не менее двух X-хромосом и не менее одной Y-хромосомы. Наиболее часто встречающийся и типичный по клинической картине синдром – это синдром Клайнфельтера с набором 47,XXY. Этот синдром встречается с частотой 1:500 – 1:750 новорождённых мальчиков. Варианты полисомии с большим числом X- и Y-хромосом встречаются редко. Клинически они также относятся к синдрому Клайнфельтера. Присутствие Y-хромосомы определяет формирование мужского пола. 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 в виде недоразвития яичек и вторичных мужских половых признаков. Семенные каналы часто атрофируются, а сперматозонды не вырабатываются, что является причиной стерильности. У мужчин с синдромом Клайнфельтера регистрируется повышенный уровень характерного для женщин фолликулостимулирующего гормона, который выделяется с мочой; молочные железы увеличены, однако к лактации они не способны, так как состоят из плотной соединительной ткани. В процессе возмужания у больных с этим синдромом складывается евнухоидный тип строения тела: узкие плечи и грудная клетка, широкий таз, слабо развитые мускулатура и волосяной покров на лобке, подмышками, слабое оволосение лица. Больные обычно имеют высокий рост. Люди с синдромом Клайнфельтера обычно безынициативны и редко способны к творческой деятельности. Они легко поддаются внушению и эмоционально неустойчивы. Интеллект нередко при этом не страдает, хотя в некоторых случаях отмечается задержка умственного развития, порой приводящая к дебильности. Почти всегда умственная отсталость выявляется у больных с хромосомным набором XXXY или даже с XXXXY. Внешне таких людей можно четко идентифицировать как мужчин, однако они стерильны и обладают внешностью евнухов. Несколько сгладить проявление синдрома Клайнфельтера можно с помощью инъекций аналога мужского полового гормона метилтестостерона, которые врачи рекомендуют начинать делать в возрасте 10 – 11 лет. Поэтому очень важно вовремя идентифицировать таких больных, что можно сделать в результате анализа их клеток.

# Синдром Клайнфельтера



# Синдром дубль-Y

- Синдром ХУУ характеризуется кариотипом 47, ХУУ. Он впервые описан в 1960 г. Частота синдрома по среднестатистическим данным составляет среди новорожденных около 1:1000. Иногда приводятся значительно более высокие данные — 1:250.
- Наиболее частым признаком является высокий рост, который у взрослых больных составляет в среднем 186 см. Однако этот признак не является абсолютным, так как в литературе имеются описания мужчин с кариотипом 47, ХУУ среднего роста. У части больных отмечаются нерезко выраженные евнухоидные черты телосложения и диспластические признаки: неправильное строение зубов, увеличение нижней челюсти, аномальный прикус, девиация коленных и локтевых суставов, радиоульнарный синостоз. У некоторых больных обнаруживается повышение уровня андрогенов и лютеинизирующего гормона. Половая функция не нарушена. Наличие добавочной Y-хромосомы может и не сопровождаться клинической патологией, но, несомненно, оно коррелирует как с интеллектуальным недоразвитием, так и с эмоционально-волевыми нарушениями.
- При цитогенетическом исследовании с помощью люминесцентной микроскопии в буккальных мазках обнаруживается Y-хроматин. При анализе кариотипа выявляется дополнительная Y-хромосома.

# Трисомия X

- Частота трисомии-X составляет среди новорожденных девочек и женщин 1:1000, среди умственно отсталых — 0,59 %. Большинство девочек и женщин с трисомией-X выявлены среди больных психиатрических больниц.
- Трисомию-X иногда называют синдромом трипло-X, однако это не является обоснованным: трисомия-X не обуславливает четкого постоянного симптомокомплекса.
- Клинические проявления весьма полиморфны, а у части пациентов с трисомией-X вообще не обнаруживается каких-либо отклонений в физическом и психическом развитии. Вместе с тем одним из частых проявлений трисомии-X является неглубокая умственная отсталость, которая отмечается у 75 % больных. Особое внимание привлекает частота заболевания шизофренией. У многих больных с трисомией-X наблюдаются задержка физического развития, негрубые диспластические признаки: эпикант, высокое твердое небо, клинодактилия мизинцев. Реже встречаются больные высокого роста. У некоторых пациентов отмечается бесплодие, обусловленное недоразвитием фолликулов.
- Диагноз ставят только при цитогенетическом исследовании: выявляют 47 хромосом и двойной половой хроматин. Описано также много случаев так называемой полисомии-X: тетрасомия (XXXX) и пентасомия (XXXXX) с соответствующим увеличением количества телец полового хроматина. В этих случаях степень психического недоразвития выражена грубее и коррелирует с количеством дополнительных X-хромосом.

# Болезни обмена веществ:

Ядро клетки

Гены

• Глюкоцереброзидозы

• Фенилкетонурия

Хромосома

• Гомоцистинурия

• Гистидинемия

• Нарушения обмена триптофана

Основания

ДНК



# Глюкоцереброзидозы

- **Болезнь Гоше** – это наиболее часто встречающаяся наследственная болезнь нарушения накопления, при которой имеется дефицит лизосомного фермента, расщепляющего церамидглюкозу, что приводит к образованию так называемых клеток Гоше.
- **Клиническая картина болезни:** отмечается преобладающее увеличение паренхиматозных органов, особенно селезенки. При этом спленомегалия сопровождается гипоспленизмом с тромбоцитопенией, анемией и лейкопенией. Наиболее часто поражаются дистальные части трубчатых костей, 75% больных имеют остеопороз. Костные кризы могут протекать с острой болью.
- **Болезнь Фабри** – наследуется сцепленно с X-хромосомой. Причиной заболевания является дефект фермента  $\alpha$ -галактозидазы А.
- Образующиеся в результате дефекта фермента продукты (тригексозил- и дигалактозилцерамид) накапливаются в почечных канальцах, в сердечной мышце, в скелетных мышцах, в нейронах головного мозга, в эндотелии всех сосудов. В пораженных тканях обнаруживают пенистые клетки и суданофильные гранулы.
- Накопление гликолипида вызывает характерные симптомы: быструю утомляемость, снижение остроты зрения, повышение артериального давления. У детей возникают приступы лихорадки, боли в руках и ногах, протеинурия, ангиокератомы. Продолжающееся накопление липидов приводит к почечной и сердечной недостаточности в возрасте 30-40 лет.

# Фенилкетонурия

- **Фенилкетонурия (ФКУ)** - тяжелое наследственное заболевание, наступающее вследствие врожденного дефекта фермента, отвечающего в организме человека за нормальный обмен фенилаланина (одной из незаменимых аминокислот, входящих в состав белка).
- При заболевании нарушаются обменные процессы, особенно важные для развивающегося мозга ребенка. В крови и других жидкостях организма накапливается в большом количестве фенилаланин и повышено образуются такие вещества как фенилпировиноградная, фенилмолочная и фенилуксусная кислоты, которые выделяются в повышенных количествах с мочой. Следствием нарушенного обмена в мозге является тяжелое психическое недоразвитие. Если не предпринято своевременное лечение, то больные на всю жизнь остаются глубокими инвалидами.
- Поступающий в организм фенилаланин идет на построение белковой цепи или превращается в тирозин. Отсутствие в печени фермента фенилаланингидроксидазы препятствует нормальному превращению фенилаланина пищи в тирозин. Поэтому фенилаланин используется лишь при синтезе белка, а избыток накапливается в клетках печени и попадает в кровоток, где количество фенилаланина является токсичным для клеток мозга. Почки не справляются с его реабсорбцией, в результате чего он выводится с мочой. Именно наличие этого фенилкетона в моче дало основание назвать соответствующее патологическое состояние фенилкетонурией.



# Гомоцистинурия

- Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота гомоцистинурии составляет 1:200 000 новорожденных. В основе заболевания лежит отсутствие или снижение активности фермента цистатионинсинтетазы, что ведет к нарушению обмена метионина. Кофактором цистатионсинтетазы является витамин B6. Поэтому наблюдается пиридоксинчувствительная и пиридоксинрезистентная формы. У родителей и родственников больных часто обнаруживают шизофрению. Рядом авторов отмечается фенотипическое сходство с болезнью Марфана. Однако, при гомоцистинурии в отличие от болезни Марфана более выражены изменения нервной системы, снижение интеллекта и судорожный синдром.
- **Формы заболевания:** классическая; связанная с дефицитом утилизации витамина B<sub>6</sub>; обусловленная нарушением метаболизма фолиевой кислоты.
- Клинически дети, больные классической формой, при рождении выглядят здоровыми. Возможны лишь задержка роста и развития. Диагноз обычно устанавливается после 3-х лет, когда выявляется под-вывих хрусталика. Основной рентгенологический признак - генерализованный остеопороз. При гомоцистинурии наблюдается клинический полиморфизм.

# Гистидинемия

- Заболевание возникает в результате отсутствия или недостаточности активности фермента гистидазы. Наследуется аутосомно-рецессивно. Для детей первого года жизни гистидин – незаменимая аминокислота. При недостатке гистидина в этом возрасте отмечается нарушение ретенции азота, выявляется дефицит массы тела, появляются шелушение кожи и экзематозные высыпания. При гистидинемии происходит нарушение самого эффективного активного пути катаболизма – превращение гистидина в уроканиновую кислоту (этим путем в норме катаболируется большая часть гистидина). В результате метаболического блока происходит накопление в крови и моче гистидина. Увеличение активности трансаминирования и усиленный перевод гистидина в имидазолпировиноградную, имидозолмолочную и имидозолуксусную кислоты является компенсаторно-приспособительной реакцией организма.
- **Симптомы:** от тяжелой умственной отсталости до полного отсутствия каких-либо симптомов. Снижение интеллекта выявляется лишь у 50% больных детей. Больные гистидинемией имеют светлый цвет волос, голубые глаза. На первый план у таких детей выступает поражение нервной системы: снижение интеллекта, нарушение речи, судороги. А у детей с нормальным интеллектом можно выявить особенности психики при гистидинемии: эмоциональную лабильность, агрессивность.

# Нарушения обмена триптофана

- **Болезнь Гартнепа.** Аутосомно-рецессивный тип наследования. При данном заболевании наблюдается генетическое изменение транспортной функции клеток слизистой оболочки кишечника и проксимальных отделов почечных канальцев. Для болезни Гартнепа характерны кожная фоточувствительность, пеллагроподобный дерматит, мозжечковая атаксия с вовлечением в процесс пирамидных путей, нарушение функции желудочно-кишечного тракта. У некоторых детей выявляется умственная отсталость.
- **Индиканурия.** В основе заболевания лежит нарушение всасывания триптофана в кишечнике с образованием избыточного количества индола, который всасывается, окисляется, сульфатируется и выделяется в виде индикана. Последний окисляется под влиянием воздуха до голубого индикана, окрашивающего пеленки в синий цвет (болезнь "голубых пеленок"). При индиканурии наблюдается гиперкальциемия, нефрокальциноз, периодическая гипертермия.
- **Синдром Тада.** Аутосомно-рецессивный тип наследования. При синдроме Тада наблюдается недостаток фермента триптофанпирролазы, катализирующего превращение триптофана в кинуренин. Нарушения связаны с эндогенным дефицитом никотиновой кислоты и избытком индольных соединений. При синдроме Тада отмечается глубокая умственная отсталость, нанизм, мозжечковая атаксия.
- **Синдром Прайса.** Генетический дефект кинуренингидроксилазы. Наблюдается избыточное выделение с мочой кинуренина за счет блока фермента. Основное проявление синдрома Прайса – склеродермия.

# Нарушения иммунитета

- Агаммаглобулинемия



# Агаммаглобулинемия

- **АГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ** (греч. отриц. приставка а- + гамма-глобулин + греч. haima кровь; син.: пангипогамма-глобулинемия, болезнь Брутона) - наследственное заболевание, характеризующееся отсутствием или резким снижением содержания в крови гамма-глобулинов. При этом снижается или становится невозможной выработка антител, в связи с чем больные с агаммаглобулинемией чрезвычайно подвержены инфекционным болезням.
- Агаммаглобулинемия - редкое заболевание (частота 1:1 000 000). Тип наследования - рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Встречается только у мальчиков, обычно в возрасте до 6 лет. Начинается заболевание обычно со 2-го года жизни, но первые его признаки могут появиться уже в конце 1-го года. Клинически агаммаглобулинемия характеризуется рецидивирующими бактериальными инфекциями, в то время как вирусные переносятся обычно удовлетворительно. Инфекционные болезни при агаммаглобулинемии протекают длительно, с частыми обострениями и тяжелыми осложнениями. Отмечаются повторные пневмонии, отиты, пиодермии, сепсис.

# Болезни с преимущественным поражением эндокринной системы

- Синдром Бёрьесона
- Муковисцидоз
- Кретинизм
- Лепречаунизм

# Синдром Бёрьесона

- **Бёрьесона-Форсмана-Лемана синдром** – наследственная форма слабоумия с ожирением. Психика характеризуется умственным недоразвитием степени идиотии и наличием эпилептиформных припадков, агрессивными тенденциями, аффективными вспышками. Соматически - малый или карликовый рост, genu valgum, гипотиреоз, диспластические черты в строении лица и черепа (башенный череп, узкие глазные щели, кожа и подкожная основа в области лба и щек отечны, ушные раковины увеличены). Ожирение равномерное, несколько больше выраженное в области молочных желез. Гипогенитализм. Чаще болеют мужчины. Заболевание наследственное, тип наследования рецессивный, сцепленный с полом.

# Муковисцидоз

- **Муковисцидоз** - (от латинского *mucus* - слизь, *viscidus* - вязкий) самое распространенное наследственное заболевание, при котором поражаются все органы, которые выделяют секреты. Это бронхолегочная система, поджелудочная железа, печень, потовые железы, слюнные железы, железы кишечника, половые железы. Из-за дефекта (мутации) гена секреты во всех органах вязкие, густые, поэтому их выделение затруднено. В легких из-за вязкого, часто гнойного секрета, трудноотделяемого и скапливающегося в бронхах, довольно быстро (иногда уже в первые месяцы жизни) развиваются воспалительные процессы - повторные бронхиты и/или пневмонии с постепенным формированием хронического бронхолегочного процесса. У детей отмечаются постоянный раздражающий (иногда коклюшеподобный) кашель, одышка. Из-за недостатка ферментов поджелудочной железы у больных муковисцидозом плохо переваривается пища, поэтому такие дети, несмотря на повышенный аппетит, отстают в весе, у них обильный, жирный, зловонный стул. Из-за застоя желчи у некоторых детей развивается цирроз печени, могут сформироваться камни в желчном пузыре.
- Муковисцидоз заложен в генах и передается по наследству. Каждый 20-й житель планеты является носителем дефектного гена. Муковисцидоз возникает у ребенка в том случае, если он от обоих родителей (и от мамы, и от папы) получил по гену с мутацией. Никакие природные катаклизмы, болезни родителей, их курение или прием алкогольных напитков, стрессовые ситуации значения не имеют. Муковисцидоз одинаково часто встречается как у мальчиков, так и у девочек.



# Кретинизм

- **КРЕТИНИЗМ** - (от франц. cretin - слабоумный, кретин), эндокринное заболевание - недостаточная функция щитовидной железы, задержка физического и психического развития; главным образом в горных районах с недостатком йода в воде или как наследственная патология. Причины развития кретинизма связаны с природным (экзогенным) дефицитом йода в воде и пище или эндогенной недостаточностью его. Средний рост взрослых больных кретинизмом: мужчин 146,7см, женщин 140см. У страдающих кретинизмом короткие конечности, кривые ноги, широкие кисти с короткими пальцами; череп круглый, лицо с низким лбом, одутловатое, нос седловидный, глазные впадины глубокие, уши большие, язык широкий, не помещающийся во рту, короткие редкие зубы. Кожа бледная, сухая, оволосение бедное. Часты пупочные и паховые грыжи, увеличение щитовидной железы; половые органы недоразвиты. Существенно нарушен обмен веществ; температура тела снижена. Постоянным и выраженным расстройством является снижение слуха (нередко глухонемота). Психическая отсталость при выраженном кретинизме достигает степени идиотии. Больные медлительны, сонливы, речь их задержана; усвоение знаний и трудовых навыков затруднено и замедлено. Лечение - компенсирующие недостаточность щитовидной железы препараты. При лечении с раннего детства многие больные кретинизмом приобретают навыки к самообслуживанию и способны выполнять несложные однотипные работы. Профилактика - йодирование воды и пищи.

# Лепречаунизм

- **Лепречаунизм** (leprechaunismus; ирланд. leprechaun гном; син. Донохью синдром) - наследственная болезнь женщин, обусловленная нарушениями развития и дисфункцией эндокринной системы; характеризуется гипотрофией, малыми размерами лица, гирсутизмом, увеличением молочных желез, клитора и малых половых губ, гиперплазией яичников и островкового аппарата поджелудочной железы, накоплением гликогена и железа в печени, кальцинозом почек; наследуется по аутосомно-рецессивному типу, ограниченному полом.

# Болезни крови



- Гемоглобинопатии
  - Серповидноклеточная анемия
  - Талассемия
- Гемофилия
- Тромбофилии

# Гемоглобинопатии

- **Гемоглобинопатии** (от гемоглобина и греч. páthos - страдание, болезнь), **гемоглобинозы** – состояния, обусловленные присутствием в красных кровяных тельцах (эритроцитах) одного или нескольких аномальных (патологических) гемоглобинов. Выделено свыше 50 патологических разновидностей гемоглобина, возникших в результате врождённого, передаваемого по наследству дефекта образования белковой части гемоглобина - глобина. При аномалиях гемоглобина нарушаются физико-химические свойства эритроцитов, обменные процессы в них; эритроциты становятся менее устойчивыми к различным гемолизирующим факторам. При передаче гемоглобинопатии от одного из родителей (гетерозиготный тип наследования) носители патологического гемоглобина могут быть практически здоровыми людьми; при передаче гемоглобинопатии от обоих родителей (гомозиготный тип наследования) у детей возникает картина тяжёлого гемолиза. Наиболее распространены и отличаются тяжестью проявлений серповидноклеточная (дрепаноцитарная) анемия и талассемия.

# Серповидноклеточная анемия

- **Серповидноклеточная анемия (HbS)** связана с наличием в эритроцитах патологического гемоглобина S. При этой форме гемоглобинопатии эритроциты в условиях снижения парциального давления кислорода в окружающей среде приобретают форму серпа. При увеличении в крови количества серповидных эритроцитов нарастает вязкость крови, замедляется кровоток, происходит разрушение серповидных эритроцитов, развиваются тромбозы в различных органах. У практически здоровых носителей HbS серповидность эритроцитов и появление признаков заболевания могут наступить лишь в условиях гипоксии. Поэтому всем носителям HbS противопоказаны служба в авиации, а также полёты на самолётах без достаточного кислородного обеспечения.

# Талассемия

- **Талассемия** - заболевание, распространённое в средиземноморских странах. Характеризуется значительным повышением содержания HbF в крови. Полагают, что при этом образование нормального гемоглобина HbA подавлено. Нарушено также образование железосодержащей части гемоглобина (гема). Различают большую, малую и минимальную талассемию. При гетерозиготном наследовании развиваются малая, или минимальная, талассемия, при гомозиготном - большая. Для всех форм талассемии характерно наличие в крови "мишеневидных" эритроцитов, в которых гемоглобин расположен в центре клетки в виде мишени.
- Признаки серповидноклеточной анемии и талассемии (задержка общего развития, анемия, желтушность, увеличение печени, селезёнки, изменения костей скелета) появляются с раннего детства. Осложнением серповидноклеточной анемии являются тромбозы сосудов кишечника, пигментные камни в жёлчных путях.

# Гемофилия

- **Гемофилия** – Рецессивно наследуемое заболевание, сцепленное с X- хромосомой. Гемофилия А - нарушение синтеза фактора VIII (антигемофильного глобулина А). Гемофилия В, или болезнь Кристмаса, - Нарушение синтеза фактора IX (антигемофильного глобулина В). Гемофилия С – аутосомно-рецессивно наследуемая болезнь, обусловленная нарушением синтеза фактора XI (антигемофильного глобулина С). Гемофилия А и В встречается у мужчин, женщины являются кондукторами болезни, гемофилия С поражает оба пола. Среди больных с наследственными коагулопатиями на гемофилию А приходится 68-79 %, на гемофилию В – 6-13 %, гемофилию С – 1-2 %. Дефицит факторов приводит к замедлению образования кровяного сгустка (тромба), который должен выполнить защитную роль, останавливая кровотечение из микрососудов (Диаметром более 100мкм).
- **Клиническая картина.** Кровотечение и кровоточивость проявляются с детства (длительное кровотечение и плохое заживление пупочной ранки, подкожные, межмышечные, внутрисуставные гематомы, кровотечения после травм и операций, при смене молочных зубов, желудочно-кишечные и почечные кровотечения). Геморрагии особенно часты и выражены у больных с тяжелой формой болезни (уровень антигемофильного фактора – от 0,5 до 2%); у больных со средними и легкими формами (антигемофильный фактор – от 2,5 до 30%), а также у больных с гемофилией С спонтанная кровоточивость менее характерна. Для таких больных опасны любые оперативные вмешательства, осложняющиеся обильными и длительными кровотечениями. Повторяющиеся кровоизлияния в локтевые, голеностопные суставы, межмышечные и внутримышечные гематомы ( гематомный тип кровоточивости) ведут к хроническим артрозам, контрактурам, атрофии мышц, псевдоопухольям брюшной полости, суставах, мышцах бедра. Последствия кровотечений и частых трансфузий приводят к аутоиммунным синдромам: появление антител к VIII и IX факторам (ангибиторная форма гемофилии), развитие вторичного ревматоидного синдрома, амилоидоз почек, аутоиммунная анемия.

# Тромбофилии

- **ТРОМБОФИЛИИ ГЕМАТОГЕННЫЕ** – состояния, характеризующиеся склонностью к развитию рецидивирующих тромбозов кровеносных сосудов (преимущественно вен) разной локализации вследствие нарушений состава и свойств крови.  
Этиология, патогенез. Различают две основные группы гематогенных тромбофилий:
  - связанные преимущественно с изменениями реологических свойств и клеточного состава крови;
  - обусловленные первичными нарушениями в системе гемостаза.
- В первой группе выделяют формы, связанные с избытком клеток крови и ее сгущением (полицитемия, эритроцитозы, тромбоцитемии и др.), с нарушениями формы и деформабельности эритроцитов (например, множественные тромбозы и инфаркты при серповидноклеточной анемии), с повышением вязкости плазмы.
- Во второй группе выделяют формы:
  - связанные с повышением афегационной функции тромбоцитов (в том числе вследствие нарушения равновесия между стимуляторами и ингибиторами афегации в плазме крови);
  - связанные с гиперпродукцией и гиперактивностью фактора Виллебранда;
  - связанные с дефицитом или аномалиями основных физиологических антикоагулянтов – антитромбина III, белков C и S;
  - связанные с дефицитом или аномалиями факторов свертывания крови и компонентов фибринолитической и калликреинкиназной системы (дефицит фактора XII, плазменного прекалликреина, высокомолекулярного кининогена, активатора плазминогена, ряд молекулярных аномалий фибриногена и др.).
- Все эти нарушения могут быть наследственными, т. е. генетически обусловленными, и приобретенными (симптоматическими).



# Нарушение функций почек

- Фосфат-диабет
- Наследственный нефрит

СФН

# Фосфат-диабет

- **ФОСФАТ-ДИАБЕТ** – доминантно сцепленное с X-хромосомой заболевание с глубокими нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, которые не удается восстановить обычными дозами витамина D. В связи с этим появилось другое название болезни - рахит, резистентный к витамину D; однако в действительности речь идет не о рахите, но о рахитоподобном заболевании.
- **Этиология, патогенез.** Предполагают, что при фосфат-диабете нарушены ферментативные процессы преобразования витамина D в активные гормоноподобные субстанции или снижена чувствительность рецепторов эпителия кишечника к действию этих метаболитов. Характерными биохимическими признаками являются фосфатурия, гипофосфатемия, повышение активности паращитовидных желез, высокая активность щелочной фосфатазы крови. Реабсорбция кальция в кишечнике снижена.
- **Клиническая картина.** Фосфат-диабет имеет сходные черты с обычным D-дефицитным рахитом, но и отличается от него тем, что при данном заболевании отсутствуют признаки общей интоксикации, общее состояние остается удовлетворительным. В отличие от рахита процессы остеомалации и остеонидной гиперплазии выражены преимущественно в костях нижних конечностей (искривление длинных трубчатых костей или деформация коленных и голеностопных суставов). Клинически фосфат-диабет проявляется не в первые месяцы жизни, а во втором полугодии жизни, после того как дети начинают вставать на ножки.
- Содержание фосфора в крови больных снижено до 15-20 мг/л, уровень кальция не изменен. Значительное повышение экскреции фосфатов с мочой (в 4-5 раз выше нормы) наблюдается непостоянно и зависит от активности патологического процесса.

# Наследственный нефрит

- **НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕФРИТ.** Этиология, патогенез не изучены. Предполагается, что заболевание связано с мутацией гена, контролирующего синтез структурных белков почечной ткани, а также других органов. Существует два варианта наследственного нефрита - синдром Альпорта и гематурический нефрит. Более тяжелое течение болезни наблюдается у лиц мужского пола, что свидетельствует о возможности наследования по доминантному типу, частично сцепленному с полом.
- **Клиническая картина.** Гематурический вариант начинается незаметно, мочевого синдром выявляется случайно. Отеки и артериальная гипертензия отсутствуют, но появляются при развитии почечной недостаточности, как правило, в подростковом возрасте или у взрослых. Мочевой синдром характеризуется эритроцитурией различной степени - от незначительного увеличения количества эритроцитов до макрогематурии. Обнаруживают также умеренную протеинурию и у некоторых детей - переходящую лейкоцитурию. Бактериурии, как правило, не бывает. Биохимическое исследование крови не выявляет выраженных сдвигов, у некоторых детей может наблюдаться нерезкая диспротеинемия и гиперлипидемия. Парциальные функции почек в течение длительного периода остаются ненарушенными, иногда выявляется гипераминоацидурия перегрузочного или ренального типа. Более тяжелые проявления характеризуют синдром Альпорта, при котором имеется сочетание поражения почек, глаз и тугоухости. В связи с тем что тугоухость развивается в поздних стадиях болезни, раннее дифференцирование синдрома Альпорта может оказаться затруднительным. Поражение слуха обусловлено поражением слухового нерва или кохлеарного аппарата и у некоторых больных выявляется только при аудиометрическом исследовании. У большинства детей с наследственным нефритом обнаруживаются стигмы дизэмбриогенеза в виде анатомических аномалий строения мочевой системы, а также внешние стигмы (гипертелоризм, аномалии строения ушных раковин, пальцев рук и ног). Для тяжелых форм наследственного нефрита характерно прогрессивное течение с постепенным развитием хронической почечной недостаточности.