

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА: ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ (Лекция 3)

И.Ж. Семинский.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, курс медицинской генетики, зав. – проф. И.Ж. Семинский)

Резюме. В лекции излагается материал по проблеме генных (молекулярных) наследственных болезней человека. Представлена современная информация о механизмах патогенеза, симптоматике, прогнозе для больных с данной патологией.

Генные или молекулярные болезни – это группа наследственных заболеваний человека, причиной которых являются точковые мутации в молекуле ДНК, приводящие к нарушению синтеза белков.

Известно уже более 3 000 генных болезней, хотя частота их невелика. Мутации, вызывающие наследственные болезни, могут затрагивать структурные или ферментные белки и проявляться в виде четырех вариантов: отсутствие синтеза белка, синтез аномального белка, недостаточный синтез белка, избыточный синтез белка.

По генетической классификации различают аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X-хромосомой генные болезни. Клиницисты выделяют нервные, нервно-мышечные, кожные, глазные, эндокринные, психические и другие формы генных болезней.

Основным звеном патогенеза генных болезней, связанных с нарушением синтеза структурных белков, является прогрессирующая атрофия соответствующей ткани. Механизм развития генных болезней, при которых нарушается синтез белков-ферментов, связан с накоплением в организме начальных продуктов метаболизма из-за невозможности их расщепления и недостатком конечных продуктов реакции.

Фенилкетонурия – аутосомно-рецессивная болезнь аминокислотного обмена. Встречается со средней частотой 1: 10000 новорожденных. Мутантный ген расположен в длинном плече 12 хромосомы. Нарушается синтез фермента фенилаланин-гидроксилазы, катализирующей превращение фенилаланина в тирозин. Следствием этого является накопление в организме и моче фенилаланина и фенилпировиноградной кислоты.

Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые же недели после рождения в связи с токсичным действием фенилпировиноградной кислоты развиваются клинические признаки: повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, тремор, эпилептиформные припадки, характерный “мышинный” запах, диспепсия. Позже развиваются умственная отсталость, микроцефалия. Из-за снижения синтеза ме-

ланина у больных отмечается сниженная пигментация кожных покровов, волос, радужной оболочки глаз.

Ранняя диагностика фенилкетонурии проводится при помощи скрининг-теста в первые недели жизни ребенка. Существует 4 варианта теста: определение фенилпировиноградной кислоты в моче при реакции с хлоридом железа, микробиологический тест Гатри, хроматография и флюориметрия. В случае положительного результата проводят многоэтапную уточняющую биохимическую диагностику.

После установления диагноза ребенок сразу же переводится на бесфенилаланиновую диету, основанную на замене фенилаланина на тирозин (гидролизат молочного казеина, растительная пища и т.д.). Адекватная диетотерапия с регулярным биохимическим контролем уровня фенилаланина приводит к полной коррекции состояния ребенка и с 10-13 лет дети уже не нуждаются в диетическом лечении, а переводятся на обычный рацион питания.

Галактоземия – аутосомно-рецессивное заболевание углеводного обмена. Встречается со средней частотой 1:30 000 новорожденных. Мутирует ген фермента галактозо-1-фосфат уридил-трансферазы, который располагается в коротком плече 9 хромосомы. В результате этого дефекта в тканях организма накапливается галактоза и галактозо-1-фосфат и, кроме того, возникает дефицит глюкозы.

Симптомы заболевания проявляются у новорожденных после приема молока. Основные клинические проявления: желтуха, понос, рвота, приводящие к обезвоживанию организма, уменьшение массы тела, асцит, гепатомегалия, катаракта, отставание в умственном развитии. При тяжелой форме возможен летальный исход.

Диагноз заболевания ставится на основании определения стойкого снижения концентрации глюкозы в крови (нагрузочная проба), галактозурии, галактоземии, снижения активности галактозо-1-фосфат уридилтрансферазы в эритроцитах.

При соответствующей диетокоррекции, в которой предусмотрено исключение молочного сахара и дополнительное введение глюкозы, ребенок поправляется, так как в дальнейшем активизируется альтернативный путь превращения галактозы в глюкозу с участием гексозо-1-фосфат уридилтрансферазы.

Адреногенитальный синдром – аутосомно-рецессивное заболевание обмена стероидных гормонов, встречающееся с частотой 1: 5 000 новорожденных. Различают по меньшей мере 5 разновидностей наследственных дефицитов ферментов, обеспечивающих синтез стероидов (21-гидроксилаза, холестеролдесмолаза, 3-β-гидроксистероиддегидрогеназа, 11-β-гидроксилаза, 17-α-гидроксилаза). Чаще всего (90% всех случаев) адреногенитальный синдром связан с мутацией гена 21-гидроксилазы, который локализован в коротком плече 6 хромосомы.

Общий для большинства форм патологический механизм включает задержку продукции кортизола в надпочечниках, что стимулирует выработку гипофизом адренокортикотропного гормона. АКТГ стимулирует синтез 17-гидроксипрогестерона, что ведет к гиперпродукции андрогенов, сопровождающейся гиперплазией надпочечников.

Фенотипические проявления адреногенитального синдрома связаны с нарушением половой дифференцировки (мужской или женский псевдогермафродитизм), расстройством минерального обмена и развитием артериальной гипертензии.

Различают две основные клинические формы адреногенитального синдрома, связанного с дефицитом 21-гидроксилазы. Сольтерияющая форма связана с тотальным дефицитом фермента, недостатком минералокортикоидов и резким нарушением солевого обмена. В патологический процесс вовлекается ренин-альдостероновая система. Симптоматика проявляется у новорожденных: срыгивание, рвота, тахикардия, сонливость, потеря массы тела, дегидратация. Диагностически значимы гиперкалиемия, гипонатриемия, ацидоз, повышение в моче уровня 17-кетостероидов и pregnetriol. Простая вирильная форма характеризуется неполным дефицитом 21-гидроксилазы, что приводит к избыточной продукции андрогенов у девочек и проявляется в виде различной степени маскулинизации. У новорожденных девочек отмечается гипертрофия клитора, гиперпигментация околососковой и генитальных областей, может формироваться мошонка и пенис. В дальнейшем развивается клиника псевдогермафродитизма. Общепринятых эффективных способов лечения адреногенитального синдрома на сегодняшний день не существует.

Муковисцидоз – аутосомно-рецессивное заболевание, причиной развития которого является мутация в гене CFTR, локализованного в длинном плече 7 хромосомы. Популяционная частота муковисцидоза составляет 1:2 500 новорожденных. Ген муковисцидоза детерминирует синтез белка – трансмембранного регулятора проводимости для хлора и натрия. В результате отсутствия данного

генопродукта нарушается транспорт хлоридов в эпителиальных клетках. Происходит избыточное выведение хлоридов и образование густой вязкой слизи в протоках экзокринных желез, бронхах, кишечнике, в канальцах семенников.

Выделяют 4 основные клинические формы заболевания.

1. Меконияльный илеус новорожденных – к моменту рождения кишечник ребенка заполнен густым меконием. Возникает полная кишечная непроходимость, требующая оперативного лечения. Возможен меконияльный перитонит.
2. Кишечная форма – выявляется в раннем детском возрасте. Кишечные проявления связаны с нарушением активности ферментов поджелудочной железы вследствие закупорки ее протоков слизью и образования фиброзных кист. Гнилостные процессы в кишечнике приводят к вздутию живота, появлению обильного жирного стула с резким запахом, у некоторых больных отмечается выпадение прямой кишки, билиарный цирроз печени. Характерна выраженная гипотрофия, несмотря на хороший аппетит.
3. Бронхо-легочная форма – выявляется в раннем детском возрасте после перенесенной острой респираторной инфекции и обусловлена гиперпродукцией вязкого секрета в бронхах. Обструктивный синдром осложняется присоединением вторичной инфекции. Заболевание протекает в форме гнойно-обструктивных бронхитов, тяжелых пневмоний, наблюдаются бронхоэктазы, эмфизема, абсцессы, формируется легочное сердце. Дети погибают от дыхательной и сердечной недостаточности.
4. Смешанная (легочно-кишечная) форма – встречается чаще других, сочетает в себе симптомы со стороны легких и кишечника, дает полиморфную клиническую картину – от стертых до тяжелых форм.

Диагностика муковисцидоза основана на клинических симптомах, результатах биохимических показателей (ионы натрия и хлора в поте, активность трипсинагена в крови, протеолитическая активность кала), ДНК-диагностике. Своевременная диагностика муковисцидоза существенно улучшает прогноз, так как дает возможность раннего проведения диетотерапии, лечения муколитиками, антибактериальными препаратами и др.

Синдром Марфана – аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией в гене белка соединительной ткани фибриллина, локализованного в длинном плече 15 хромосомы. Популяционная частота – 1:10-15 тысяч новорожденных. Дефицит фибриллина приводит к гиперрастяжимости плотной соединительной ткани. Поэтому при синдроме Марфана наблюдается клинический полиморфизм и по тяжести поражения, и по степени вовлеченности в процесс систем организма. Минимальными диагностическими признаками считаются: высокий рост, арахнодактилия (“паучьи пальцы”), гиперподвижность суставов, подвывих хрусталика, аневризма аорты. Часто встречаются удлинённые конечности, деформация

грудной клетки. Нередко имеются бедренные, паховые и диафрагмальные грыжи, гипоплазия мышц и подкожной клетчатки, мышечная гипотония, нефроптоз, эмфизема легких.

Диагностика синдрома Марфана при стертых формах затруднена. Имеет значение семейный анамнез и поражение по меньшей мере двух систем. Окончательный диагноз устанавливается при ДНК-диагностике.

Миодистрофия Дюшенна-Беккера – X-сцепленное рецессивное заболевание, встречающееся с частотой 1:3500 мальчиков (Дюшенна) и 1:30000 мальчиков (Беккера). Мутирует ген белка сарколеммы дистрофина, который локализован в коротком плече X-хромосомы. Выделяют два типа псевдогипертрофической мышечной дистрофии: тип Дюшенна с тяжелым течением (синтез дистрофина полностью блокирован) и доброкачественный тип Беккера (дистрофин синтезируется в небольших количествах).

Миодистрофия Дюшенна клинически манифестирует с 2-4-х летнего возраста. Дети поздно начинают ходить, формируется неуверенная “утиная” походка, характерна псевдогипертрофия икроножных мышц. Заболевание неуклонно прогрессирует и атрофические изменения мышц приобретают восходящее направление: голень – бедро – таз – спина – плечо – руки – кардиомиопатия – диафрагма – глотка – лицо. Интеллект у больных детей снижен. К 10-11 годам дети уже прикованы к постели. Смерть наступает на 2-3 десятилетия жизни. Непосредственной причиной смерти становится паралич диафрагмы, дыхательных межреберных мышц, либо осложнения кардиомиопатии. Зачастую на терминальную симптоматику наслаиваются вторичные инфекционные заболевания легких.

При миодистрофии Беккера заболевание начинается проявляться в возрасте 20-30 лет. Слабость развивается преимущественно в проксимальных мышцах, захватывая тазовый пояс, мускулатуру бедер и в меньшей степени – мускулатуру верхних конечностей. Наблюдается прогрессирующий поясничный лордоз, появляется “утиная” походка, затруднения при подъеме с пола, беге, в поздних стадиях – при ходьбе. Витальный прогноз для больных миодистрофией Беккера благоприятный.

Диагностическую ценность при миодистрофии Дюшенна-Беккера имеет биопсия мышц, повышенный уровень креатинфосфокиназы в сыворотке крови и ДНК-диагностика.

Несмотря на значительный клинический полиморфизм для большинства генных болезней можно выделить определенные особенности семиотики.

1. Вовлеченность в патологический процесс нескольких систем и органов (полисистемность поражения).
2. Накопление (сегрегация) симптомов в семье.
3. Диагностическое значение микроаномалий и нормальных вариантов фенотипа.
4. Недоразвитие или чрезмерное развитие отдельных частей тела.
5. Определенный возраст манифестации заболевания.
6. Прогрессирующий характер болезни и отсутствие эффекта при обычной терапии.

На современном этапе развития медицинской генетики для профилактики генных болезней человека широко применяют методы медико-генетического консультирования, массовый скрининг, пренатальную ДНК-диагностику. Проводится клиническая апробация способов генотерапии.

THE MEDICAL GENETICS: GENIC DISEASES (Lecture 2)

I.J. Seminsky

(Irkutsk State Medical University)

In this lecture the students are inform about etiology, pathogenesis, clinics, diagnostics and treatment of the genic diseases. There are molecular mutation in the genes of structure and ferment proteins. Pathogenes of the genic diseases are based on deficit specific proteins. The clinics of the genic diseases are characterized to heterogeneity and polymorphism.

Литература

1. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. М.: Медицина, 1984. – 366с.
2. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. М.: Медицина, 1984. – 366с.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
4. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 415с.
5. Кулешов Н.П. Современные методы в клинической цитогенетике: Учебно-методическое пособие. – М., 1991. – 95с.
6. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. М., БЭБиМ. – 1998. – 200с.
7. Приходченко Н.Н., Шкурят Т.П. Основы генетики человека: Уч. пособие, Ростов-на-Дону. – Феникс, 1997. – 368с.
8. Тератология человека. Изд. 2-е / Под ред. Г.И. Лаэюка. – М.: Медицина, 1991.
9. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека, Т.1: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 312с.