

Лекция 8.

Тема: Классификация наследственных заболеваний.

ЭЛЕМЕНТЫ ПРОГРАММЫ

Наследственные болезни и их классификация

Генные болезни. Причины генных заболеваний.

Аутосомно-доминантные заболевания. Аутосомно-рецессивные заболевания.

X - сцепленные рецессивные и доминантные заболевания. У- сцепленные заболевания.

Моногенные болезни с наследственной предрасположенностью.

Полигенные болезни с наследственной предрасположенностью.

Виды мультифакториальных признаков.

Методы изучения мультифакториальных заболеваний

Особенности наследования прерывистых мультифакториальных заболеваний.

Гипертоническая болезнь. Ревматоидный артрит. Язвенная болезнь. Бронхиальная астма и др.

Особенности болезней с наследственной предрасположенностью.

Хромосомные болезни. Количественные и структурные аномалии аутосом: синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау. Клиника, цитогенетические варианты.

Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом: синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера, синдром трисомии X, синдром дисомии по Y-хромосоме.

Структурные аномалии хромосом.

Изолированные врожденные пороки развития.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Общее представление о медицинской генетике.
2. Понятие «наследственные болезни».
3. Классификация болезней человека.
4. Классификация наследственных болезней.
5. Генные болезни. Классификация. Причины генных заболеваний.
6. Типы наследования признаков у человека. Заболевания.
7. Полигенные болезни (мультифакториальные).
8. Хромосомные болезни.
9. Структурные аномалии хромосом.
10. Врожденные пороки развития.

1. Общее представление о медицинской генетике. Цели и задачи медицинской генетики.

Генетика - наука о наследственности и изменчивости.

Медицинская генетика - раздел генетики, изучающий наследственность и изменчивость человека под углом зрения патологии.

Медицинская генетика - это раздел генетики человека, который изучает роль наследственности в возникновении болезней у человека. Наследственными называются болезни, которые обусловлены различными нарушениями генотипа. При этом принцип наследуемости (передачи потомкам) не является абсолютным: одни заболевания могут передаваться потомкам, другие же являются спорадическими (впервые возникшими) и не передаются последующим поколениям.

Задачи:

1. Изучение наследственных форм патологии: этиологии, патогенеза характера течения совершенствования диагностики разработка методов лечения и профилактики
2. Изучение наследственной предрасположенности и резистентности к наследственным заболеваниям.
3. Изучение мутаций и антимутагенеза.
4. Изучение роли наследственности в процессах компенсации и декомпенсации.
5. Изучение общебиологических и теоретических вопросов медицины: малигнизация, тканевая несовместимость и др.

2. Понятие наследственные болезни

Наследственные болезни — заболевания человека, обусловленные хромосомными и генными мутациями.

Во всех случаях говоря о наследственных заболеваниях, мы подразумеваем нарушение строения ДНК в клетках (как первопричина - нарушение строения ДНК в половой клетке).

- "Пока не существует общепринятой классификации наследственных болезней. До сих пор окончательно она не разработана. В последние годы в связи со значительными успехами, достигнутыми при изучении природы большого числа наследственных заболеваний, возникли все предпосылки для создания генетической классификации. В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, а именно тип мутаций и характер взаимодействия со средой".

Нередко ошибочно термины «*наследственная болезнь*» и «*врожденная болезнь*» употребляются как синонимы, однако **врожденными болезнями** называют те заболевания, которые имеются уже при рождении ребенка и могут быть обусловлены как наследственными, так и экзогенными факторами. Таковы, например, пороки развития, связанные с воздействием на эмбрион и плод ионизирующего излучения, химических соединений, лекарственных средств, принимаемых матерью, а также внутриутробных инфекций.

Однако далеко не все наследственные болезни относят к врожденным, поскольку многие из них проявляются уже после периода новорожденности (например, хорea Гентингтона клинически обнаруживается после 40 лет).

Наследственные и врожденные болезни являются причиной госпитализации детей почти в 30% случаев и даже больше (с учетом болезней неизвестной природы, которые в значительной степени могут быть вызваны генетическими факторами).

В качестве синонима термина «наследственные болезни» не следует также рассматривать термин «*семейные болезни*», т.к. **семейные заболевания** могут быть обусловлены не только наследственными факторами, но и условиями жизни, национальными либо профессиональными традициями семьи.

3. Классификация болезней человека.

В зависимости от соотношения роли наследственных и экзогенных факторов в этиологии и патогенезе различных заболеваний

ВСЕ болезни человека условно можно разделить на три группы.

Первая группа — **собственно наследственные болезни**, т.е. болезни, при которых проявление патологической мутации как этиологического фактора практически не зависит от влияния окружающей среды, которая в этом случае определяет лишь степень выраженности симптомов болезни. К болезням первой группы относятся все **хромосомные и генные** наследственные болезни с полным проявлением, например болезнь Дауна, гемофилия.

К болезням второй группы относят так называемые **мультифакториальные болезни**, в основе которых лежит взаимодействие генетических и средовых факторов. К болезням этой группы относятся гипертоническая болезнь, атеросклероз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, аллергические заболевания, многие пороки развития, определенные формы ожирения.

Генетические факторы, представленные определенной полигенной системой, обуславливают генетическую предрасположенность, которая может быть реализована при воздействии неблагоприятных или вредных факторов окружающей среды (физического или умственного переутомления, нарушения режима и сбалансированности питания и т.п.). Для одних из них влияние окружающей среды имеет большее, для других — меньшее значение.

К мультифакториальным болезням относят также состояния, при которых роль генетического фактора может играть один единственный мутантный ген, но проявляется это состояние также только при определенных условиях. Примером такого состояния может служить дефицит глюкозо-6-фосфат — дегидрогеназы.

Болезни третьей группы связаны исключительно с воздействием неблагоприятных или вредных факторов окружающей среды, наследственность в их возникновении практически не играет никакой роли. К этой группе относят травмы, ожоги, острые инфекционные болезни. Однако генетические факторы могут оказывать определенное влияние на течение патологического процесса, т. е. на темпы выздоровления, переход острых процессов в хронические, развитие декомпенсации функций пораженных органов.

4. Классификация наследственных болезней человека.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА:

1. ГЕННЫЕ –

1. МОНОГЕННЫЕ

- Аутосомно-доминантные
- Аутосомно-рецессивные
- X – сцепленные
- Y - сцепленные

2. ПОЛИГЕННЫЕ

3. МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ

2. ХРОМОСОМНЫЕ -

ИЗМЕНЕНИЕ ЧИСЛА ХРОМОСОМ

- Моносомия
- Трисомия
- Хромосомные перестройки.

Клинический принцип классификации наследственных болезней основывается на отнесении болезней к той или иной группе в зависимости от системы или органа, наиболее вовлеченных в патологический процесс. Так, различают наследственные болезни:

- Нервные
- Нервно-мышечные ⇒ **нейрогенетика**
- Эндокринные
- Кожные
- Глазные ⇒ **офтальмогенетика**
- Опорно-двигательного аппарата
- Дыхательной
- Сердечно-сосудистой системы ⇒ **кардиогенетика**
- Печени
- Желудочно-кишечного тракта
- Почек
- Крови
- Психические
- Мочеполовой системы
- Легких

Классификация по принципу соотношения наследственности и среды в развитии заболевания:

1. Собственно наследственные болезни.

а) Моногенные заболевания. Решающая роль одного гена. Среда влияет только на выраженность гена или проявляемость.

Пенетрантность - проявляемость данного гена в популяции особей, обладающих данным геном. Высокая пенетрантность, средняя и низкая

Экспрессивность - степень выраженности действия гена у конкретного больного.

б) Хромосомные болезни обусловлены наличием патологического гена или хромосомных мутаций.

2. *Наследственные болезни* (обусловлены патологической мутацией). Решающая роль генетического фактора. Для проявления действия гена нужно воздействие определенного фактора среды (особенности питания при подагре).

3. *Болезни с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные).* Возникают при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды, но реализация их действия зависит от генотипа (ИБС, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, аллергические заболевания, большинство злокачественных новообразований).
4. *Болезни, частота возникновения которых зависит от факторов* (особо опасные инфекции). Генетически определяются тяжесть течения и исход заболевания.

Наследственные болезни можно также классифицировать на следующие группы:

Генные болезни

Хромосомные болезни

Болезни с наследственной предрасположенностью

Генные болезни соматических клеток

Болезни генетической несовместимости матери и плода.

5. Генные болезни. Классификация. Причины генных заболеваний.

Моногенные наследственные болезни (до 1500 наименований) - заболевания, обусловленные нарушением деятельности и поражением одного определенного гена (генные мутации).

Это разнородная (около 3000 нозологических форм) группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне.

Классификация генных болезней

1. Генетический принцип в зависимости от типа наследования (Работа с таблицей):

- аутосомные (доминантные и рецессивные)
- X-сцепленные (доминантные и рецессивные)
- Y-сцепленные (голандрическое наследование)
- митохондриальные

2. Патогенетический принцип классификации.

1. *Наследственные болезни обмена веществ.* К этой группе относятся болезни обусловленные недостаточностью ферментов, участвующих в метаболизме веществ, а также недостаточностью транспортных белков, белков каналов и рецепторов, белков иммунной системы.

Научной группой ВОЗ разработана и рекомендована к практическому применению следующая классификация наследственных заболеваний обмена веществ:

- 1) наследственные нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия и др.);
- 2) наследственные нарушения обмена углеводов (гликогеновая болезнь, галактоземия и др.);
- 3) наследственные нарушения обмена липидов (болезни Ниманна - Пика, болезнь Гоше и др.);
- 4) наследственные нарушения обмена стероидов (адреногенитальный синдром и др.);
- 5) наследственные нарушения обмена пуринов и пиримидинов (синдром Леша—Найяна и др.);

- 6) наследственные нарушения обмена соединительной ткани (мукополи-сахаридозы, синдром Марфана и др.);
- 7) наследственные нарушения обмена в эритроцитах (анемия Минковского — Шоффара и др.);
- 8) наследственные нарушения всасывания в пищеварительном тракте (муковисцидоз, целиакия, непереносимость лактозы и др.).

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся ферментопатии, возникающие в результате генных мутаций на практическом занятии

2. *Наследственные формы тугоухости.* Изолированные (моносинаптические) формы тугоухости наследуются по аутосомно-рецессивному (около 80%) или аутосомно-доминантному типу.
3. *Наследственные остеохондродисплазии.* Проявляются в виде различных скелетных аномалий (деформация и истончение костей), задержкой роста, карликовостью.
4. *Наследственные заболевания нервной системы.* Примеры: миодистрофия Дюшенна (X-сцепленный рецессивный тип наследования) клинически проявляется снижением мышечного тонуса, искривлением позвоночника, слабостью дыхательной мускулатуры; различные формы мозжечковых атаксий.
5. *Наследственные глазные болезни.* Проявляются в виде эмбриональных нарушений развития глаза (микрофтальмия или анофтальмия), поражением роговицы (помутнение), радужной оболочки (аниридия), хрусталика (катаракта), а также зрительного нерва.

Особенности клинических проявлений генных болезней:

1. В патологический процесс обычно вовлекаются различные органы и системы органов.
2. Заболевание протекает длительное время с прогрессированием.
3. Признаки заболевания могут начать проявляться в разные периоды онтогенеза: от эмбрионального до пожилого.
4. Очень часто имеет место умственная отсталость.
5. Больные, как правило, нетрудоспособны, продолжительность их жизни снижена

6. Типы наследования признаков у человека. Заболевания.

Генные болезни встречаются чаще, чем хромосомные. Диагностика этих заболеваний обычно начинается с анализа клинических и биохимических данных, родословной пробанда, типа наследования. Моногенные болезни могут иметь аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный типы наследования.

Аутосомно-доминантный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные в каждом поколении;
- больной ребенок у больных родителей;
- болеют в равной степени мужчины и женщины;
- проявление болезни наблюдается по вертикали и горизонтали;

- вероятность наследования 100 % (если хотя бы один родитель гомозиготен), 75 % (если оба родителя гетерозиготны) и 50 % (если один родитель гетерозиготен).

Доминантно наследуемые болезни характеризуются резко отличающимися друг от друга проявлениями и сроками начала болезни. Для большинства болезней этого типа характерны такие патологические состояния, которые не наносят серьезного ущерба здоровью человека и в большинстве случаев не влияют на его способность иметь потомство, например, шестипалость, веснушки, курчавые волосы, нейрофиброматоз, ахондроплазия, синдром Марфана и др.

Признаки аутосомно-доминантного типа наследования будут проявляться только при полном доминировании. При неполном доминировании у потомков будет проявляться промежуточная форма наследования, больные могут быть не в каждом поколении.

Аутосомно-рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные не в каждом поколении;
- больной ребенок (гомозигота) рождается у здоровых родителей (гетерозигот);
- болеют в равной степени мужчины и женщины;
- проявление болезни наблюдается по горизонтали;
- вероятность наследования 25 % (если оба родителя гетерозиготны), 50 % (если один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному признаку) и 100 % (если оба родителя рецессивные гомозиготы).

Вероятность наследования болезни аутосомно-рецессивного типа составляет 25 %, т. к. вследствие тяжести заболевания большинство больных не доживают до детородного возраста или не вступают в брак.

Правильному анализу данного типа наследования способствуют указания на родственный брак (двоюродный брат и сестра), данные биохимических исследований дефектов обмена веществ (выявление энзимопатий). Научной группой ВОЗ разработана и рекомендована к практическому применению следующая классификация наследственных заболеваний обмена веществ (см. выше)

Так наследуются фенилкетонурия, серповидно-клеточная анемия, муковисцидоз, галактоземия, болезнь Вильсона-Коновалова, адреногенитальный синдром, мукополисахаридозы и др.

X-сцепленный рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- больные появляются не в каждом поколении;
- больной ребенок рождается у здоровых родителей;
- болеют преимущественно мужчины;
- проявление болезни наблюдается преимущественно по горизонтали;
- вероятность наследования у 25 % всех детей, в том числе у 50 % мальчиков;
- здоровые мужчины не передают болезни.

Так наследуются гемофилия, дальтонизм, умственная отсталость с ломкой X-хромосомой, мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Леша-Найхана и др.

X-сцепленный доминантный тип наследования сходен с аутосомно-доминантным, за исключением того, что мужчина передает этот признак только дочерям. Примером такого заболевания является особая форма рахита, устойчивая к лечению витамином D.

Голандрический тип наследования (У - сцепленный) характеризуется следующими признаками:

- больные во всех поколениях;
- болеют только мужчины;
- у больного отца больны все его сыновья;
- вероятность наследования у мальчиков 100 %.

Так наследуются некоторые формы ихтиоза, обволошенность наружных слуховых проходов и средних фаланг пальцев, некоторые формы синдактилии (перепонки между пальцами ног) и др.

7. Полигенные болезни.

Причиной развития моногенных болезней является поражение генетического материала на уровне молекулы ДНК, в результате чего повреждается только один ген. К моногенным болезням относится большинство наследственных болезней обмена (таких, как фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, гликогенозы, мукополисахаридозы и многие другие). Моногенные болезни наследуются в соответствии с законами Менделя и по типу наследования могут быть разделены на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X-хромосомой.

Болезни с наследственным предрасположением (мультифакториальные) являются полигенными, и для их проявления требуется влияние определенных факторов внешней среды.

Виды мультифакториальных признаков.

- 1) высокая частота среди населения;
- 2) выраженный клинический полиморфизм;
- 3) сходство клинических проявлений у пробанда и ближайших родственников;
- 4) возрастные отличия;
- 5) половые отличия;
- 6) различная терапевтическая эффективность;
- 7) несоответствие закономерностей наследования простым менделевским моделям.

Генные и хромосомные болезни полностью определяются патологической наследственностью, т. е. мутациями. Вместе с тем известен широкий круг заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, некоторые формы сахарного диабета, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка, атеросклероз, шизофрения, врожденные пороки развития и многие другие, возникновение которых во многом зависит от факторов внешней среды.

Возникновение широко распространенных заболеваний, которые вносят наибольший вклад в заболеваемость, инвалидизацию и смертность населения, определяется взаимодействием наследственных факторов и разнообразных факторов внешней среды. Эту многообразную группу заболеваний называют болезнями с наследственным предрасположением или мультифакториальной патологией. В основе наследственной предрасположенности к болезням лежит большое генетическое разнообразие (генетический полиморфизм) популяций человека по ферментам, структурным, транспортным белкам и антигенным системам.

Данные о роли наследственности в возникновении подобных заболеваний были получены при различных исследованиях.

Методы изучения мультифакториальных заболеваний

1. Семейные исследования. Медицинским работникам хорошо известен факт накопления определенных заболеваний в пределах одной родословной. В этой связи, например, возник термин «онкологическая семья», т. е. ситуация повторных случаев злокачественных заболеваний у родственников больного.

Когда заболевание в значительной мере определяется наследственными факторами, тогда среди родственников пробанда (больного) наблюдается большее число случаев болезни по сравнению с соответствующей выборкой контрольной группы здоровых лиц.

2. Изучение близнецов. Близнецовый метод позволяет получить надежные сведения о наследственной природе заболевания. Если возникновение заболевания в значительной степени зависит от наследственности, то частота конкордантности (совпадения) для монозиготных близнецов должна быть существенно выше, чем у дизиготных близнецов.

3. Изучение связи заболевания с генетическими системами. Обнаружение связи, т. е. неслучайного сочетания заболевания с определенной генетической системой (например, группой крови системы АВ0), свидетельствует в пользу причинной роли генетических факторов. Показательной является ситуация с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и частотой 0(1) группы крови.

4. Результаты экспериментов на модельных животных. У некоторых животных отмечаются такие же заболевания, как и у человека. Это используют для генетического анализа заболевания путем проведения определенных типов скрещивания и наблюдения за потомками.

Особенности болезней с наследственным предрасположением

1. В отличие от моногенных заболеваний анализ родословных не позволяет диагностировать болезни с наследственной предрасположенностью.
2. При болезнях с наследственным предрасположением соотношение здоровых и больных, как правило, не соответствует менделевскому расщеплению. Это и понятно, поскольку для возникновения мультифакториальных болезней необходимо действие факторов внешней среды.
3. Очевидно, что разные индивиды даже в рамках одной родословной подвержены воздействию различных факторов среды.
4. Для мультифакториальных заболеваний вероятность (или риск) развития заболевания у родственников больного гораздо выше, чем в популяции.
5. Наследственная предрасположенность к различным заболеваниям может иметь различную генетическую основу. В некоторых случаях наследственная предрасположенность определяется одним единственным мутантным геном, в других формируется при совместном действии нескольких генов. В первом случае говорят о моногенной предрасположенности, во втором — о полигенной основе заболевания.

Моногенные болезни с наследственной предрасположенностью

Моногенные болезни с наследственной предрасположенностью характеризуются тем, что предрасположенность к развитию заболевания определяется только одним мутантным геном. Для патологического проявления мутантного гена требуется обязательное действие, как правило, специфического внешнесредового фактора. Такие воздействия могут быть связаны с физическими, химическими, в том числе лекарственными, препаратами и биологическими факторами. Без воздействия специфического (разрешающего) фактора даже при наличии в генотипе мутантного гена заболевание не развивается. Если индивид не обладает подобной мутацией, но подвержен влиянию специфического фактора среды, заболевание также не развивается к настоящему времени.

известно более 40 генов, мутации которых могут вызывать болезни при действии «проявляющих» факторов среды, специфичных для каждого гена.

Полигенные болезни с наследственным предрасположением

Полигенные болезни с наследственным предрасположением определяются сочетанием аллелей нескольких генов. Любой из генов,



Рис. 5.14. Возможные исходы при моногенной предрасположенности

входящих в «комплекс предрасположенности», как правило, оказывает малое, но суммирующееся влияние на формирование предрасположенности. Генетики называют подобное влияние аддитивным (англ. additive — добавка). На практике возникают значительные трудности в дифференцировке ситуаций, когда заболевание обусловлено только полимерным характером взаимодействия генов или сочетанием взаимодействия нескольких генов и факторов среды (мультифакториальные заболевания).

Особенности наследования прерывистых мультифакториальных заболеваний

Мультифакториальные признаки могут быть *прерывными* или *непрерывными*, однако любая подобная болезнь (или признак) всегда определяется взаимодействием гена (или многих генов) и факторов внешней среды.

По многим признакам отмечается непрерывный переход от минимальных значений признака до максимальных. Большинство людей относятся к средней части распределения и только очень незначительное число попадает в крайние части (как слева, так и справа от средней части).

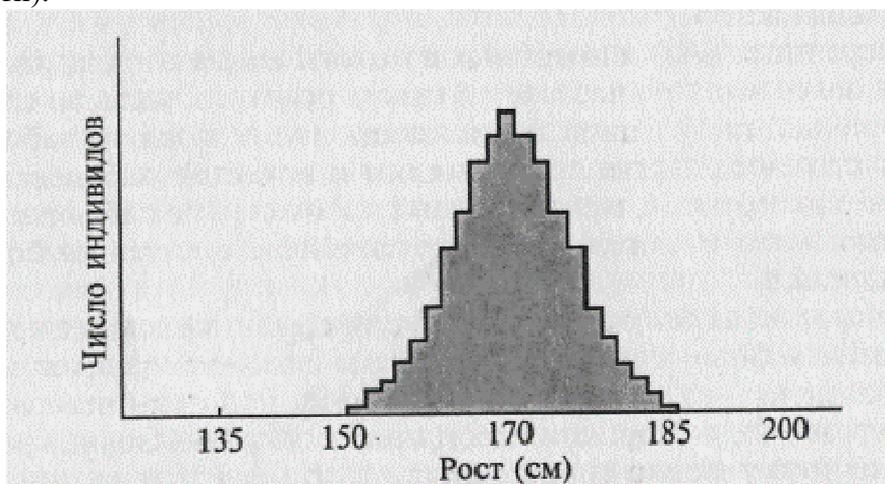


Рис. 5.15. «Колоколообразное» распределение индивидов в популяции по росту

Признаки, для которых характерен подобный тип распределения, обусловлены совместным действием многих генов и многих факторов среды.

Большинство нормальных и патологических характеристик человека являются непрерывными мультифакториальными признаками. Подобные признаки имеют непрерывное распределение в популяции. Так, например, в норме по росту в популяции существует непрерывная изменчивость: от очень низкого роста до очень высокого со средним значением, близким к 170 см (см. рис.) Распределение по росту соответствует так называемому нормальному распределению («колоколообразная» кривая), при котором большинство индивидов находятся вблизи среднего значения. Такое распределение значений любого свойства организма (в данном случае роста) является характеристикой непрерывного мультифакториально обусловленного признака. Описанное распределение характерно для таких признаков, как интеллект, рост, вес, размер эритроцитов, количество лейкоцитов, содержание сахара в крови, окраска кожных покровов и т. д.

В медицине известен целый ряд аномалий и различных заболеваний, в отношении которых допускают, что они возникают у лиц с мультифакториальным предрасположением, превышающим некоторый порог.

Приведем примеры некоторых «прерывистых» мультифакториальных заболеваний человека:

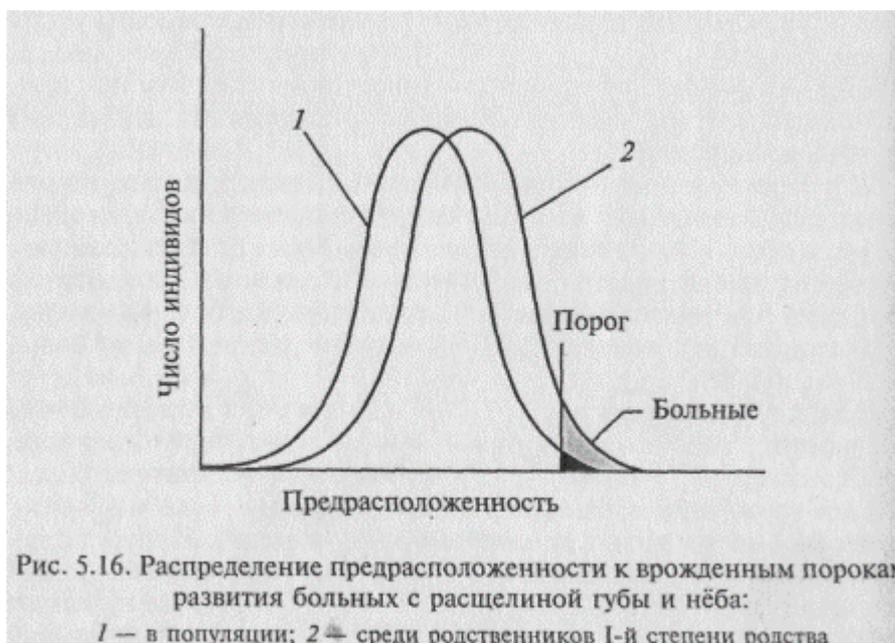
- изолированные врожденные пороки развития — расщелина губы и неба;
- врожденные пороки сердца;
- дефекты невральнoй трубки;
- пилоростеноз;
- частые заболевания у взрослых — гипертоническая болезнь; ревматоидный артрит; язвенная болезнь; шизофрения; эпилепсия; бронхиальная астма.

Для перечисленных и подобных патологических состояний отмечается более высокая частота у близких родственников по сравнению с общей популяцией, зависимость риска развития заболевания от степени родства с заболевшим и тяжестью заболевания пробанда. Как правило, в родословных пробандов не наблюдается характерного для моногенных заболеваний распределения больных и здоровых.

Особенности наследования прерывистых мультифакториальных заболеваний хорошо демонстрируются на примере врожденного порока развития — расщелины губы и неба. Родители ребенка с данным врожденным пороком, как правило, здоровы. Однако рождение больного ребенка свидетельствует, что каждый из них является носителем многих аддитивных, условно аномальных генов, количество которых все же недостаточно для формирования дефекта. Если ребенок случайным образом унаследует критическое число «аномальных» генов, т. е. превысит порог, у него возникает порок развития — расщелина губы. Предрасположенное! (определяемая генетическими факторами) в данном случае может соответствовать кривой нормального распределения (рис. 5.16). Часть популяции, располагающаяся справа от порогового уровня, соответствует частоте заболевания в популяции, равной для данного порока 0,1 %. Для родителей больного ребенка кривая предрасположенности сдвигается вправо. Это означает, что для родственников первой степени родства частота (или риск) заболевания составляет уже 4 %. Близость к порогу конкретных индивидов в популяции отражается накоплением у них микропризнаков или микроформ, обнаруживаемых в зоне развития порока (таких, например, как расщепление язычка, аномалии зубов и прикуса, асимметрия прикрепления крыльев носа и др.).

Для любого подобного признака или заболевания можно утверждать, что индивиды, расположенные левее от линии порога, распределены по отдельным генетическим классам (в зависимости от генетической конституции). Если в классах, расположенных в левой части кривой, болеет небольшое число людей, то по мере сдвига вправо частота больных увеличивается вплоть до подавляющего большинства в крайней правой части кривой. В медико-биологическом смысле это означает, что при низкой генетической

предрасположенности для развития заболевания необходимо очень неблагоприятное сочетание многих средовых факторов. При высокой генетической предрасположенности заболевание способно развиться как бы без видимых предрасполагающих воздействий среды.



Для решения многих теоретических проблем и практических медицинских задач, связанных с мультифакториальными заболеваниями, требуется определить меру участия наследственности и среды в возникновении патологии. Особое значение в изучении сложнаследуемых признаков и заболеваний имеют генетически идентичные индивиды, которые встречаются в человеческих популяциях — идентичные близнецы.

8. Хромосомные болезни.

Хромосомные болезни (до 500 наименований) - заболевания, обусловленные нарушением структуры отдельных хромосом, или нарушением нормального количества хромосом в клетке (хромосомные абберации)

Большинство хромосомных болезней являются спорадическими и возникают в результате генеративных мутаций у кого-то из родителей. В других случаях причиной болезни является нарушение митоза на ранних стадиях эмбрионального развития, что приводит к возникновению клеточного мозаицизма и, соответственно, к появлению определенных клинических признаков.

Хромосомные болезни могут быть обусловлены аномалиями любых пар хромосом как аутосом, так и половых. При этом клинические проявления заболеваний могут существенно отличаться.

Аномалии аутосом	Аномалии половых хромосом
<ul style="list-style-type: none"> - проявляются клинически с первых дней жизни; - задержка общего психического и физического развития; 	<ul style="list-style-type: none"> - с рождения могут не проявляться; - клинические признаки возникают в пубертатном возрасте;

<ul style="list-style-type: none"> - черепно-лицевые дисморфии и аномалии других частей скелета; - пороки сердечно-сосудистой, мочеполовой и нервной системы; - отклонения в биохимическом, гормональном, иммунном статусе; - малая продолжительность жизни 	<ul style="list-style-type: none"> - нет грубых пороков развития; - нарушается половая дифференцировка, - продолжительность жизни обычная; - интеллект снижен не у всех и незначительно, но имеется своеобразие психики.
---	--

- **Количественные и структурные аномалии аутосом: синдром Дауна, синдром Эдвардса, синдром Патау. Клиника, цитогенетические варианты.**

СИНДРОМЫ С КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ АУТОСОМ

Синдром Дауна. Данная аномалия является самой частой формой хромосомной патологии человека и проявляется трисомией по 21-й хромосоме. Заболевание встречается с частотой 1 из 700—800 новорожденных. Простая трисомия составляет около 95 % от общего числа больных с синдромом Дауна, а 4 % приходится на транслокационный вариант и 1 % на мозаицизм.

В основе болезни Дауна лежит нерасхождение по 21-й паре хромосом либо в яйцеклетке во время мейоза, либо на ранних стадиях дробления зиготы. Кариотип больного при трисомии содержит 47 хромосом, при этом лишней является 21-я хромосома. При транслокационном варианте в кариотипе содержится 46 хромосом, а лишняя 21-я хромосома оказывается транслоцированной чаще всего на хромосому группы D или G. Иногда подобная транслокация в сбалансированном состоянии обнаруживается у одного из родителей (чаще всего у матери). Для такой семьи имеется повышенный риск повторного рождения ребенка с болезнью Дауна, так как в мейозе у таких родителей наряду с нормальными гаметатами будут возникать гаметы с несбалансированным кариотипом.

Как правило, клиническая картина трисомного и транслокационного вариантов неразличима. При мозаичном варианте (норма—трисомия) выраженность клинических симптомов болезни Дауна зависит от соотношения нормального и патологического клонов: чем меньше процент нормальных клеток с 46 хромосомами, тем более выражена клиническая картина.



Мальчики и девочки с болезнью Дауна рождаются с одинаковой частотой. Масса и длина тела при рождении обычно соответствуют доношенному ребенку. Голова меньших

размеров со скошенным затылком. Лицо плоское, с косым монголоидным разрезом глаз, широкой переносицей маленьким носом, большим языком часто не вмещающимся во рту. У больных рот полуоткрытый, на губах часто трещины, могут быть аномалии зубов, ушных раковин. Суставы имеют большую подвижность, пальцы короткие, на ладони пролегает глубокая борозда («обезьянья борозда»). Мышцы гипотоничные, живот увеличен часто имеются врожденные пороки сердца. Грудная клетка деформирована. Умственное развитие больных отстаёт, возможно развитие тяжелой идиотии. Синдром Дауна сопровождается расстройствами эндокринных желез и нарушением обмена веществ.

Продолжительность жизни больных с синдромом Дауна ограничена. Однако при нормализации эндокринных функций и коррекции пороков развития продолжительность жизни может быть удлинена.

Синдром Патау. Этот синдром был описан К. Патау с соавт. (1960) как синдром множественных врожденных пороков развития, сопровождающийся трисомией 13-й хромосоме (рис. 21). При рождении эти дети имеют малую массу тела, хотя рождаются в срок, у беременных ими женщин отмечается многоводие. Характерен внешний вид больного: окружность черепа уменьшена, низкий лоб, узкие глазные щели, западающая переносица, типична расщелина губы, нёба. Характерная микрофтальмия, помутнение роговицы. Из аномалий костно - мышечной системы наиболее постоянны полидактилия и флексорное положение кистей. Интеллект нарушен, 95 % таких больных умирают в возрасте до года, этому способствуют врожденные пороки сердца (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки), органов пищеварения, поликистоз почек. При синдроме Патау всегда поражены гениталии: у мальчиков обычно отмечается крипторхизм, а у девочек дубликация матки и влагалища.



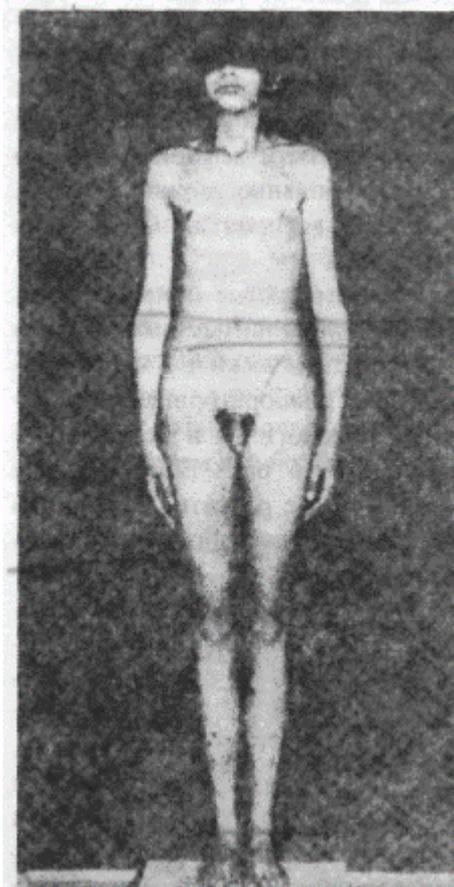
Синдром «кошачьего крика». Этот синдром связан с делецией короткого плеча 5-й хромосомы (описан в 1963 г.). Плач новорожденных похож на крик кошки, что связано с аномалиями развития гортани и голосовых связок. Дети плохо растут, отстают в психическом развитии. Внешний вид больных имеет особенности: микроцефалия, лицо круглое с гипертелоризмом, микрогнатия, эпикант, уши неправильные и низко расположенные, короткая шея. Врожденные пороки внутренних органов встречаются сравнительно редко, наиболее часто порочно развитым оказывается сердце. Большинство детей умирает в раннем возрасте, однако описаны больные старших возрастов, в частности – 53 летняя женщина.

Таким образом, изложенная клиническая картина заболеваний при различных хромосомных нарушениях сопровождается в первую очередь отставанием в умственном развитии и множеством пороков развития. Предположительная диагностика возможна на основании клинической картины, а окончательный диагноз устанавливается только после исследования хромосомного набора. Всем этим больным необходима консультация врача-генетика.

- **Клинические синдромы при аномалиях половых хромосом: синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера, синдром трисомии X, синдром дисомии по Y- хромосоме.**

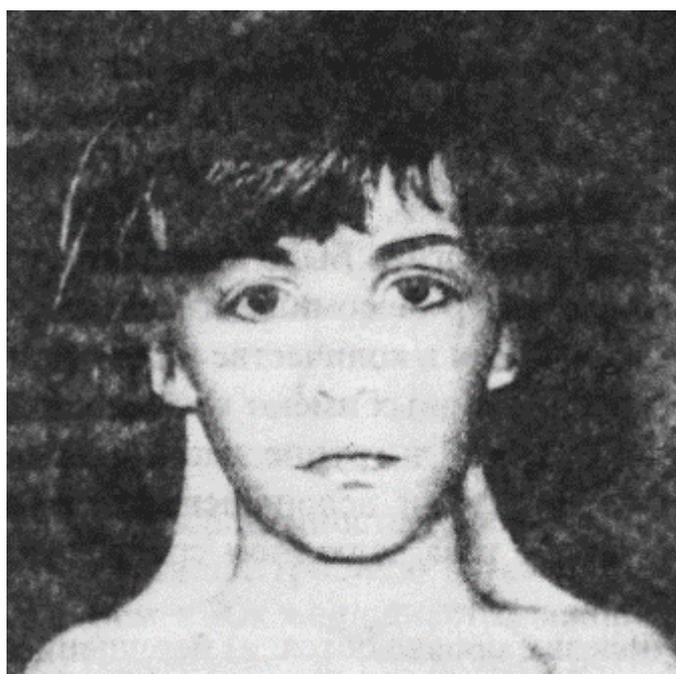
СИНДРОМЫ С ЧИСЛОВЫМИ АНОМАЛИЯМИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Синдром Клайнфельтера. Синдром описан Клайнфельтером в 1942 г., а в 1959 г. была установлена его хромосомная природа (47. XXУ). В буквальном смысле обнаруживаются тельца Барра (X-половой хроматин). Частота встречаемости составляет 2 из 1 000 новорожденных мальчиков. Однако клинически аномалия проявляется после пубертатного периода. Обязательный признак заболевания — гипоплазия гонад. Для мужчин с синдромом Клайнфельтера характерен высокий рост, пропорции тела — евнухоидные. Скелет развит по женскому типу (широкий таз, узкие плечи), отмечается гинекомастия и ожирение, слабый рост волос на лице (или он отсутствует); на лобке отмечается рост волос по женскому типу. Половой член уменьшен или нормальных размеров, нарушен сперматогенез и в результате этого мужчины бесплодны. Умственное развитие отстает, и до наступления периода полового развития этот признак является ведущим. Однако встречаются лица и с нормальным интеллектом. Помимо хромосомного набора 47, XXУ могут быть лица с синдромом Клайнфельтера и с набором хромосом 48, XXXУ, 49, XXXXУ и др. Замечено: чем больше число X-хромосом, тем больше умственная отсталость, вплоть до идиотии. Изменение кариотипа может быть и в виде 47, ХУУ, 48, ХХУУ. У этих лиц помимо клинических черт синдрома Клайнфельтера в поведении могут наблюдаться агрессивность, немотивированные поступки.



Синдром Шерешевского—Тернера.

Основой развития этого заболевания служит нарушение расхождения половых хромосом. Типичные клинические проявления связывают с кариотипом 45X0. При этом синдроме возможны различные варианты мозаицизма (45X0/46XY; 45X0/47XXX и др.). Частота рождения больных составляет 1 из 3000. Масса тела детей при рождении снижена, отмечается лимфатический отек стоп, голеней, кистей рук, низкий рост волос на шее. Отек стоп и голеней может держаться до двух—трех лет. Характерной также является крыловидная складка на боковой поверхности шеи — птериgium



шейный . В течение первого года жизни ребенок плохо набирает длину тела. Отставание в росте особенно заметно в возрасте 9—10 лет, а взрослые женщины имеют длину тела от 114 до 145 см. Аномалии развития скелета становятся более заметными с возрастом ребенка (короткая шея, широкая и короткая грудная клетка, грудина часто деформирована, избыточное разгибание локтевых и коленных суставов, укорочение 4 — 5-го пальцев на руках, широко расставленные соски). На коже имеется множество пигментных пятен, витилиго. Выявляется своеобразная структура лица: микрогнатия, птоз, эпикант, низкорасположенные и деформированные ушные раковины, высокое твердое небо. У таких больных можно выявить косоглазие, катаракту, миопию, нарушение цветовых восприятий. Отмечается склонность к заболеваниям носоглотки, отиту.

В период полового созревания не появляются вторичные половые признаки, наружные половые органы инфантильные, недоразвитые влагалище и матка. Менструаций нет, большие бесплодны. Анатомически на месте яичников обнаруживают соединительнотканые тяжи. Лабораторные исследования показывают, что выделение эстрогенов снижено в 10 и более раз, а продукция гонадотропинов резко повышена (в 10 — 15 раз). В буккальном эпителии не находят полового хроматина. Психическое развитие страдает в меньшей степени. Средняя продолжительность жизни таких, больных близка к норме.

Лечебные мероприятия проводят обычно эндокринологи с целью стимуляции роста до периода полового созревания и уменьшения полового инфантилизма (длительные курсы введения половых гормонов). Появление менструаций, вторичных половых признаков оказывает большое положительное психологическое воздействие, хотя такие женщины остаются бесплодными..

Синдром трисомии X. Впервые синдром трисомии по X-хромосоме был описан в 1959 г., когда в ядрах эпителия слизистой оболочки щеки больной было обнаружено два тельца полового хроматина.

Клинически картина этого заболевания чрезвычайно разнообразна. Такие женщины, как правило, имеют недоразвитые яичники, гипоплазию матки, нерегулярный менструальный цикл, бесплодие, у них рано наступает вторичная аменорея. Однако около 30 % таких больных сохраняют генеративную функцию и могут иметь детей.

У женщин с трисомией X довольно часто имеется незначительное снижение интеллекта. Отмечена повышенная вероятность развития у таких больных психозов: наиболее часто обнаруживается шизофрения с неблагоприятным типом течения.

Примерно у одной трети женщин с кариотипом 47, XXX описаны умеренно выраженные соматические аномалии, высокий рост, кифосколиоз, укорочение и искривление мизинцев на руках, черепнолицевые диспропорции.

Три тетра- и пентасомии-X характерны тяжелые нарушения интеллекта, выраженные соматические аномалии, недоразвитие гениталий.

Предварительный диагноз синдрома трисомии X основан на исследовании полового хроматина, а окончательный устанавливается только после определения кариотипа. Лечение в основном симптоматическое и в первую очередь направлено на устранение нарушений функции яичников.

Синдром дисомии по Y-хромосоме (47,XYU) встречается с частотой 1:1000 новорождённых мальчиков. Большинство мужчин с таким набором хромосом не отличаются от нормальных индивидов по физическому и умственному развитию, имеют рост немного выше среднего. Заметных отклонений ни в половом развитии, ни в гормональном статусе, ни в плодовитости у большинства XYU-индивидов нет. Не исключены некоторые особенности поведения таких лиц: при соответствующих условиях они склонны к агрессивным и даже криминальным поступкам.

9. Структурные аномалии хромосом

Структурные аномалии хромосом - это разрыв хромосом с последующим соединением в аномальной комбинации.

Существует два основных типа структурных перестроек: *несбалансированные* - отмечается дополнительный или отсутствующий материал; *сбалансированные* - хромосомный набор имеет нормальное количество хромосомного материала.

НЕСБАЛАНСИРОВАННЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ:

Фенотип бывает аномальным из-за ДЕЛЕЦИИ или ДУПЛИКАЦИИ, а иногда и из-за их сочетания.

ДЕЛЕЦИИ - потеря сегмента хромосомы, приводящая к хромосомному дисбалансу.

ДУПЛИКАЦИИ менее вредны, чем делеции, но, поскольку, дубликации в гамете приводят к хромосомному дисбалансу (*т.е. к частичной трисомии*) и хромосомные разрывы могут нарушать гены, дубликации часто ведут к различным фенотипическим аномалиям.

СБАЛАНСИРОВАННЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ:

Хромосомные перестройки обычно не имеют фенотипического эффекта, если они сбалансированы, поскольку весь хромосомный материал присутствует, даже если он иначе упакован, но они представляют угрозу последующим поколениям, т.к. носители могут иметь высокую частоту несбалансированных гамет и имеют повышенный риск аномального потомства с несбалансированными кариотипами.

Существует также возможность, что один из хромосомных разрывов повредит ген, вызвав мутацию. Это **Х-СЦЕПЛЕННАЯ БОЛЕЗНЬ** у женщин-носителей сбалансированных транслокаций X-хромосомы и аутосом.

ИНВЕРСИИ появляются, когда в хромосоме происходит два разрыва и сегмент между ними переворачивается. Инверсии не вызывают аномалий фенотипа у носителей, т.к. относятся к сбалансированным перестройкам. Значение инверсии - влияние на потомство; носитель инверсии попадает в группу риска по наличию аномальных гамет, приводящих к несбалансированному потомству. У потомства возможно как формирование гамет со сбалансированным хромосомным набором (*нормальным или с инверсией*), так и гамет с несбалансированными хромосомами.

ТРАНСЛОКАЦИИ – это обмен хромосомными сегментами между двумя хромосомами.

Есть два основных типа транслокаций: реципрокные и Робертсоновские.

РЕЦИПРОКНЫЕ ТРАНСЛОКАЦИИ происходят вследствие разрывов в негомологичных хромосомах со взаимным (*реципрокным*) обменом повреждёнными сегментами (*1 из 600 новорожденных*). Такие транслокации обычно безвредны, хоть и встречаются у госпитализированных больных с умственной отсталостью чаще, чем в общей популяции. Подобно другим сбалансированным структурным перестройкам, они связаны с высоким риском несбалансированных гамет и аномального потомства.

РОБЕРТСОНОВСКИЕ ТРАНСЛОКАЦИИ.

Несмотря на то, что носители этих транслокаций фенотипически нормальны, у них повышен риск появления несбалансированных гамет и, следовательно, несбалансированного потомства. Он изменяется в зависимости от вида конкретной транслокации и пола носителя (*женщины-носители в основном имеют более высокий*

риск передачи транслокации ребёнку). Главное клиническое значение этого типа транслокации то, что носители транслокаций, затрагивающих хромосому 21, имеют повышенный риск рождения ребёнка с транслокационным синдромом Дауна.

ИНСЕРЦИЯ - НЕРЕЦИПРОКНЫЙ ТИП ТРАНСЛОКАЦИИ (в среднем риск до 50%). Аномальное расхождение хромосом у носителей инсерций может приводить к рождению ребёнка с дупликацией или делецией, также возможны нормальный кариотип и сбалансированное носительство.

ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ - структурные аномалии хромосом, возникающие спонтанно или в результате индукции и наблюдаемые в соматических клетках человека. Различают простые и обменные aberrации.

В ОСНОВЕ ТЕХ И ДРУГИХ ЛЕЖАТ ПОВРЕЖДЕНИЯ ОДНОЙ ИЛИ НЕСКОЛЬКИХ ХРОМОСОМ, ПРИВОДЯЩИЕ:

- к нарушению целостности тела хромосомы с образованием свободных или связанных с ней фрагментов.
- к перекombинации участков в одной и той же хромосоме.
- к перекombинации участков между несколькими хромосомам



10. Врожденные пороки развития.

Врожденные пороки развития - стойкие отклонения от нормальной структуры и функций отдельных органов или тканей организма, развивающиеся внутриутробно в процессе онтогенеза.

Причины врожденных пороков развития

Одной из основных причин, вызывающих **врожденные пороки развития**, являются изменения в генетическом аппарате — мутации, которые могут затронуть ограниченный

участок хромосомы и привести к изменению одного гена (генные мутации), участок хромосомы с несколькими генами, целую хромосому (хромосомные мутации) или весь хромосомный набор (геномные мутации).

К врожденным порокам развития приводит также влияние в период беременности тератогенных факторов (некоторые инфекционные заболевания, радиоактивное излучение, лекарственные препараты и др.), вызывающих нарушения процессов размножения, миграции и дифференцировки клеток.

Виды врожденных пороков развития

По этиологическому принципу врожденные пороки развития подразделяют на

1. наследственные (образуются в результате мутаций),
2. экзогенные (возникают под действием внешних вредных факторов)
3. мультифакториальные (происходят от совместного воздействия генетических и экзогенных факторов).

Кроме того, все врожденные пороки развития делятся на

1. изолированные, затрагивающие один орган,
2. системные
3. множественные.

Изолированные и системные врожденные пороки развития классифицируют *по анатомо-физиологическому принципу*:

1. пороки развития центральной нервной системы;
2. пороки сердечно-сосудистой системы,
3. пороки костно-мышечной системы и т. д.

Множественные **врожденные пороки развития** встречаются при хромосомных болезнях, генных болезнях и некоторых других заболеваниях.

К **врожденным порокам развития** относятся также:

- аплазия (агенезия) — полное отсутствие органа или его части (напр., аплазия влагалища); гипоплазия — недоразвитие органа или уменьшение его размеров (напр., гипоплазия матки);
- гиперплазия — избыточное развитие органа или его части (напр., макросомия); эктопия — необычное расположение органа (напр., экстрофия мочевого пузыря);
- атрезия — полное закрытие или заращение естественных каналов и отверстий (напр., атрезия влагалища, атрезия иерейкального канала, атрезия девственной плевы и др.);
- увеличение количества органов или их частей (напр., полидактилия); сращение между собой отд. органов, а при двуплодной беременности — однояйцовых близнецов;
- персистенция - сохранение эмбриональных структур к периоду развития, когда в норме они исчезают;
- дизрафия - сохранение эмбриональных щелей и др.

Профилактика врожденных пороков развития

Прогноз при **врожденных пороках развития** определяется степенью тяжести анатомических и функциональных нарушений и способностью организма к компенсации утраченных функций. Ряд врожденных пороков развития, совместимых с жизнью, корректируется путём оперативного вмешательства. Особенно большое значение имеют меры по профилактике рождения детей с врожденными пороками развития. Индивидуальная профилактика врожденных пороков развития осуществляется в медико-генетических консультациях.

Массовые мероприятия по профилактике врожденных пороков развития включают: оздоровление окружающей среды,

- тщательную проверку на мутагенность или вредность лекарств, препаратов, гербицидов, пищевых красителей;
- защиту половых органов от облучения при рентгенографии или рентгеноскопии,
- улучшение условий труда для работников ряда профессий с повышенной вредностью и др.
- Одно из основных мероприятий массовой профилактики - пропаганда генетических знаний среди населения.

Вопросы и задания

1. Составьте классификацию форм наследственной патологии человека.
2. Что такое генные болезни? Какие методы можно использовать для анализа наследования моногенных заболеваний? Объясните причины возникновения генных болезней человека.
3. Составьте классификацию генных болезней человека. Приведите примеры известных вам генных заболеваний.
4. Сделайте символическую запись генотипов следующих индивидуумов и определите вероятность появления у них соответствующих патологических признаков: 1) мужчина, гетерозиготный по гену фенилкетонурии (аутосомно-рецессивный тип наследования); 2) женщина, гомозиготная по гену фенилкетонурии; 3) мужчина, гетерозиготный по гену ахондроплазии (аутосомно-доминантный тип наследования); 4) женщина, гетерозиготная по гену гемофилии (X-сцепленный, рецессивный тип наследования); 5) мужчина, гемизиготный по гену гемофилии.
5. Перечислите особенности родословных схем при наследовании в семьях следующих типов моногенных заболеваний: 1) аутосомно-доминантный; 2) аутосомно-рецессивный; 3) X-сцепленный, доминантный; 4) X-сцепленный, рецессивный; 5) Y-сцепленный.
6. Что такое хромосомные болезни человека? Какие методы используются для изучения этих болезней?
7. Составьте классификацию и приведите примеры известных вам хромосомных болезней человека. Объясните цитологическую основу (механизм) возникновения этих болезней.
8. Сделайте заключение о нормальном либо патологическом состоянии и половой принадлежности людей со следующими кариотипами: 1) 46, XX; 2) 46, XY; 3) 47, XX,+21; 4) 47, XX,+21; 5) 47, XX,+13; 6) 47, XY,+18; 7) 45, X; 8) 47, XXX; 9) 47, XXY; 10) 48, XXXY.
9. Сделайте символическую запись кариотипов следующих индивидуумов: 1) нормальный мужчина; 2) нормальная женщина; 3) мальчик с синдромом Дауна (простая трисомия); 4) мальчик с синдромом Патау; 5) девочка с синдромом Эдвардса; 6) индивидуум с синдромом Клайн-фельтера; 7) индивидуум с синдромом Шершевского — Тернера; 8) девочка с синдромом «кошачьего крика».
10. Сделайте заключение о возможном кариотипе индивидуума на основании сведений о его вторичных половых признаках и содержании телец полового хроматина в ядрах клеток слизистой оболочки щеки: 1) фенотип женский, более 20 % клеток имеют одно тельце полового хроматина; 2) фенотип женский, половой хроматин не обнаружен; 3) фенотип женский, более 20 % клеток имеют два тельца хроматина; 4) фенотип мужской, хроматин обнаружен у 1 % исследованных клеток; 5) фенотип мужской, более 20 % клеток имеют одно тельце полового хроматина; 6) фенотип мужской, более 20 % клеток имеют два тельца хроматина.
11. Что такое мультифакториальные болезни человека? Назовите известные вам примеры мультифакториальных заболеваний. Какие методы могут быть использованы для изучения этих болезней?
12. Как можно с помощью близнецового метода оценить роль наследственности и факторов среды в развитии мультифакториальных заболеваний?