

## Тематический блок № 10

### Болезни с наследственным предрасположением. Методы генетического анализа наследственного предрасположения.

#### ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:

1. Изучить болезни с наследственным предрасположением.
2. Сформировать представление о методах генетического анализа наследственного предрасположения.

#### ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕМЫ:

1. Мультифакториальные заболевания. Классификация.
2. Бронхиальная астма. Предрасполагающие факторы развития заболевания.
3. Язвенная болезнь. Предрасполагающие факторы развития заболевания.
4. Сахарный диабет. Предрасполагающие факторы развития заболевания.
5. Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Предрасполагающие факторы развития заболевания.
6. Методы генетического анализа наследственного предрасположения.

#### ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ:

1. Знать основные этапы исторического развития генетики человека.
2. Знать суть явлений наследственности и изменчивости.
3. Ориентироваться в понятиях: фенотип, генотип, геном.
4. Знать основные положения медицинской генетики.
5. Иметь представление о связи генетики человека другими дисциплинами.
6. Иметь представление о генных, геномных и хромосомных болезнях.

**Мультифакториальные заболевания** - это большая и нозологически разнообразная группа болезней, которые определяются совокупностью факторов наследственности (мутаций или сочетаний аллелей) и среды. Причины и проявления данных болезней многоступенчаты. Некоторые болезни еще недостаточно изучены.

Богатый генофонд человеческой популяции определяет ее полиморфизм. Индивидуальность проявляется во внешних отличиях, способностях, темпераменте, а также в иммунных реакциях организма.

Болезни с наследственной предрасположенностью проявляются у людей с определенным генотипом при одновременном действии соответствующих факторов среды. Выделяют полигенную и моногенную основу наследственной предрасположенности к болезням. Соотносительная роль генетических и средовых факторов различна не только для данной болезни, но и для каждого больного.

Развитие таких заболеваний, как болезнь Дауна (рис.5), гемофилия, фенилкетонурия, полностью определяется наследственными факторами. Внешние факторы в этом случае не играют существенной роли. Эта группа собственно наследственных болезней, детерминируемых одним главным геном, получила название «моногенно наследуемые заболевания». Они наследуются по законам Менделя. Стоит отметить, что число моногенно наследуемых болезней невелико и составляет всего лишь 6-8 %. Совершенно другую группу составляют болезни, развитие которых зависит практически от факторов среды: травматические поражения, ожоги и т. п. Наследственность определяет лишь особенности течения этих заболеваний.



Рис. 5. Синдром Дауна.<sup>1</sup>

Существует довольно большая группа хронических болезней, к которым относятся атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, язва двенадцатиперстной кишки, шизофрения и др., действие которых определяется совокупностью факторов наследственности и среды. Данная группа болезней с наследственным предрасположением, или мультифакторных заболеваний имеет более сложный характер наследования, не соответствующий менделевским правилам.

**С определенной долей условности мультифакториальные болезни можно разделить на:**

- 1) врожденные пороки развития
- 2) распространенные психические и нервные болезни,
- 3) распространенные болезни «среднего» возраста.

ВПР мультифакториальной природы - расщелина губы и неба, спинномозговая грыжа, стеноз привратника, анэнцефалия и черепно-мозговая грыжа, вывих бедра, гидроцефалия, гипоспадия, косолапость.

#### **Бронхиальная астма.**

Распространенность - от 4 до 8% среди всего населения, в детской популяции - до 10%.

Бронхиальная астма - заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов и их гиперреактивность, что приводит к приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов (рис.6). Основные предрасполагающие факторы - атопия и гиперреактивность бронхов - генетически обусловлены. Последние данные свидетельствуют о том, что три группы признаков (уровень специфического IgE, уровень общего IgE и наличие бронхиальной гиперреактивности) характеризуются независимым наследованием. Гены, предопределяющие продукцию специфических IgE, локализованы на коротком плече 11 хромосомы (11q13), связаны с аллелями II класса HLA. Контроль базального уровня общего IgE осуществляется кластером генов длинного плеча 5 хромосомы (5q31.1). Бронхиальная гиперреактивность связана с генетическими маркерами того же сегмента (5q31.1- q33). На этом же участке расположены гены интерлейкинов (IL-4, IL- 9 и др.), активирующих тучные клетки, ген, кодирующий; 2-адренорецептор.

Наследственные факторы, определяющие предрасположенность повышают вероятность заболевания астмой, а их сочетание повышает риск реализации болезни даже при

<sup>1</sup> Асанов А. Ю.. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003

незначительном влиянии факторов внешней среды. Наиболее значимые из них - патологическое течение внутриутробного периода, недоношенность, нерациональное питание, загрязнители и табачный дым, ОРВИ. Часто БА сочетается с атопическим дерматитом, основным предрасполагающим фактором которого также является атопия. Риск развития атопического заболевания у детей (независимо от формы) составляет 60-80%, если оба родителя больны и/или имеют отягощенную наследственность; до 50% и выше - по линии матери; 25-30% - по линии отца.



Рис. 6. Обструкция бронхов – главная причина приступа при бронхиальной астме.<sup>2</sup>

#### **Язвенная болезнь.**

Язвенная болезнь – язвенное поражение гастродуоденальной системы (желудка, двенадцатиперстной кишки) по причине нарушения механизмов нервной и гуморальной регуляции ее деятельности, трофики, а также развития протеолиза слизистой оболочки. Данное заболевание носит хронический рецидивирующий характер.

С позиции генетически язвенную болезнь можно разделить на четыре основные группы:

1. болезнь с наследственным предрасположением (мультифакториального наследования),
2. болезнь моногенного (чаще аутосомно-доминантный) типа наследования,
3. одно из клинических проявлений разных наследственных синдромов,
4. сопровождается некоторыми соматическими заболеваниями.

#### **Сахарный диабет.**

Сахарный диабет – гетерогенное по своей природе заболевание, нарушение углеводного обмена. В его этиологии и патогенезе участвуют внутренние (генетические, иммунные) и внешние (вирусные инфекции, интоксикации) факторы.

Роль генетических факторов в развитии сахарного диабета:

1. Сахарный диабет, равно как и нарушенная толерантность к глюкозе, является постоянным компонентом примерно 45 наследственных синдромов.
2. Клинические особенности и частота сахарного диабета в этнических группах не всегда определены только различиями в условиях среды.
3. У больных проявляется разная степень зависимостью от инсулина.
4. Одна из форм сахарного диабета взрослых наследуется моногенно по аутосомно-доминантному типу.
5. Различные варианты сахарного диабета можно моделировать на экспериментальных животных.

Сахарный диабет возникает в результате генной мутации. Формирование патологического фенотипа, т.е. развитие клинических проявлений при наличии наследственной предрасположенности происходит при обязательном участии факторов внешней среды. В этиологии сахарного диабета особая роль отводится внешним факторам: стресс, инфекции, травмы, операции. Фактор риска для инсулинзависимого сахарного диабета – вирусные

<sup>2</sup> Заяц Р. Г., Бутловский В.Э., Рачковская И. В., Давыдов В.В. Общая и медицинская генетика. Лекции и задачи / Серия «Учебники, учебное пособие» - Ростов-на-Дону: Феникс, 2002 г. – 320 с.

инфекции (краснуха, ветряная оспа, эпид. паротит, вирус коксаки, эпид. гепатит), токсические вещества. Для инсулиннезависимого сахарного диабета факторами риска являются избыточная масса тела, неправильное питание, отягощенная по данному заболеванию наследственность, атеросклероз, артериальная гипертензия, дислиппротеинемия, гиподинамия.

Группы высокого риска по сахарному диабету:

1. Монозиготный близнец больного сахарным диабетом;
2. Лицо, у которых один или оба родителя больны, или болели сахарным диабетом;
3. Женщина, родившая ребенка с массой тела более 4,5 кг., а также мертвого ребенка с гиперплазией островкового аппарата поджелудочной железы.

Нерациональная лекарственная терапия - один из важнейших факторов риска развития сахарного диабета. Препараты, действующие на углеводный обмен: адреналин, аминазин, кофеин, сальбутамол, суросемид, кортикостероиды, тироксин, СТГ, АКТГ, допегит, клофелин, трентал, ПАСК, салицилаты, бутадиион, сульфаниламиды. Наследственные синдромы, сопровождающиеся нарушением толерантности к глюкозе или резистентностью к инсулину: - генные: Синдром Луи-Бар, муковисцидоз, анемия Фанкони, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, гликогеноз I типа, подагра, гемохроматоз, хорья Гентингтона, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля (рис.7), синдром Прадера-Вилли. - хромосомные: синдром Дауна, синдром Клайнфельтера (рис.8), синдром Шершевского-Тернера.



Рис. 7. Девочка с синдромом Лоуренса-Муна-Барде-Бидля.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Асанов А. Ю.. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003 г.

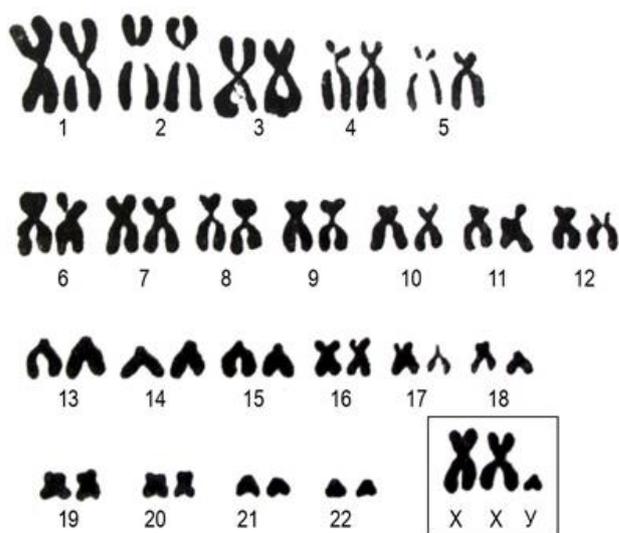


Рис. 8. Кариотип мужчины с синдромом Клайнфельтера.<sup>4</sup>

### **Ишемическая болезнь сердца (ИБС).**

ИБС возникает в результате снижения или прекращения кровоснабжения миокарда в связи с развившейся патологией коронарных сосудов. Основная часть ИБС - мультифакториальная патология. Формирование заболевания происходит при взаимодействии наследственных и средовых факторов, которые приводят к непосредственным причинам ИБС: 1) спазм коронарных артерий; 2) атеросклероз коронарных сосудов. Основным патофизиологический механизм ИБС – несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока ее обеспечить.

### **К генетически детерминированным факторам риска по ИБС относятся:**

- пол пробанда: у женщин клинические проявления возникают позже (на 10 – 15 лет), это связано с гормональным фоном и морфологическими особенностями коллатеральных сосудов коронарных артерий;
- тип телосложения: при гиперстеническом типе телосложения встречаются чаще сердечнососудистые заболевания;
- личностные особенности: энергичность, ускоренный темп работы, стремление к достижению поставленных целей, люди эмоциональны, подвержены стрессовым факторам (частота ИБС наблюдается в 2 раза чаще, чем у др.);
- определенное строение коронарных сосудов;
- повышенный уровень общего холестерина в крови; высокий уровень в крови липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП); низкая концентрация липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- небольшая активность рецепторов ЛПНП;
- нарушения в свертывающей системе крови (увеличение фибриногена в сыворотке, наследственная недостаточность фибринолитической активности);
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет.

### **Фенокопии гиперлипидемий, связанные с нарушением липидного обмена, могут быть обусловлены действием таких средовых факторов, как:**

- курение (смертность от ИБС среди курящих выше в 2-5 раз, чем среди некурящих);
- гиподинамия (риск смерти от ИБС у физически малоактивных людей в 3 раза выше);
- несбалансированное питание; изменение минерального состава воды

<sup>4</sup> Бочков Н.П Клиническая генетика: Учебник. - 3-е изд., испр. и доп., 2004. - 480 с.

- длительный прием мягкой воды, бедной минеральными солями (Ca, Mg, литий, цинк);
- воздействие отрицательных психосоциальных факторов;
- прием контрацептивных стероидов.

Проблема наследственного предрасположения к хроническим неинфекционным заболеваниям за последнее время выдвинулась в ряд ведущих в современной клинической медицине.

В основе генетической предрасположенности к болезни лежит констелляция многих генетических локусов, действующих по принципу аддитивности. Доказательства роли наследственных факторов в развитии этих заболеваний в основном получены с помощью клинко-генетических методов: генеалогического и близнецового.

Если в семье есть больные ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, язвой двенадцатиперстной кишки, шизофренией, ревматизмом, вероятность этих заболеваний в последующих поколениях во много раз выше, чем в общей популяции. В табл. 1 приведены усредненные литературные данные, характерные для различных заболеваний в целом, хотя, очевидно, что каждое из них может представлять собой сборную группу различных как в наследственном, так и патогенетическом смысле болезней.

Убедительные данные получены при сопоставлении степени конкордантности по этой группе заболеваний между парами однойцевых и двухцевых близнецов. Из табл. 2 видно, что имеется значительно более высокая конкордантность по приведенным заболеваниям в парах монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными.

Есть и иные доказательства значительной роли наследственных факторов в развитии указанных выше заболеваний. Однако, многие специалисты, в том числе клиницисты, патофизиологи и генетики, поднимают вопрос о наследственных патогенетических механизмах, определяющих предрасположенность к болезни. Следует напомнить, что участие большого числа генов в формировании любого нормального или патологического признака определяет ряд особенностей фенотипа.

Таблица 1. Частота заболеваемости среди родственников первой степени родства.<sup>5</sup>

Заболевание	Частота (в %)	
	в общем населении	среди родственников больных
Ишемическая болезнь сердца	0,65	В 5 раз больше, чем в общем населении
Сахарный диабет (до 50 лет)	0,60	10,0
Язвенная болезнь (двенадцатиперстной кишки)	0,56	7,5
Шизофрения	0,85	14,0
Ревматизм	2,0	9,6

Таблица 2. Конкордантность по заболеваемости в парах монозиготных и дизиготных близнецов.<sup>6</sup>

Заболевание	Конкордантность (в %)	
	монозиготные	дизиготные
Ишемическая болезнь сердца (женщины)	44	14

<sup>9,6</sup> Фогель Ф., Мотульски А. 'Генетика человека: В 3-х т. Том 3' \\\Перевод с английского - Москва: Мир, 1990 - с.366

Гипертоническая	32	10
Сахарный диабет	42	12
Ревматизм	37	6,6
Шизофрения	67	18
Эпилепсия	48	10

**Для болезней с наследственным предрасположением характерны следующие особенности:**

- 1) частота этих болезней в популяции значительно превышает частоты, известные для собственно наследственных, так называемых моногенно детерминированных, болезней;
- 2) клинический полиморфизм, значительно варьирующий от семьи к семье;
- 3) клинический континуум проявлений болезни от ее выраженных форм до едва уловимых субклинических проявлений и нормы, а также существование множественных переходных форм в пределах нозологического спектра данного заболевания.

На сегодняшний день четко сформулированы критерии отличий между болезнями с наследственным предрасположением полигенного и моногенного типа наследования.

- 1) в случае болезней предрасположения риск заболеваемости для членов семьи возрастает, если в семье уже имелось данное заболевание ранее;
- 2) тяжелая форма проявления болезни у пробанда отражает высокий риск заболеваемости для других членов семьи;
- 3) в случае различного распределения болезни по полу среди родственников менее предрасположенного пола частота заболеваемости будет выше.

Сегодня разработаны достаточно четкие критерии, по которым можно определить полигенные модели наследования, определяющие предрасположение к болезням.

Наиболее важным и перспективным направлением в разработке проблем болезней с наследственным предрасположением является выявление и анализ патогенетических маркеров, формирующих механизмы, предрасполагающие к развитию заболевания. В случаях моногенного характера наследственных болезней патогенетические механизмы действия мутантного гена принципиально ясны. Они могут быть проиллюстрированы, например, действием гена при серповидно-клеточной анемии, которое осуществляется однонаправлено через последовательную цепь процессов до уровня клетки, что в итоге и определяет клиническое проявление болезни.

Совершенно иная и гораздо более сложная картина возникает в случае полигенного наследования, когда предрасположение к болезни развивается на основе аддитивного взаимодействия ряда генетических детерминант. На представлены дискретные биологические маркеры, обнаруженные у больных шизофренией и их родственников. Характер наследования этих феноменов был определен в большой серии близнецовых и генеалогических исследований. Оказалось, что нарушения в обмене биогенных аминов, появление в биологических жидкостях больных аномальных метаболитов, изменения функции системы Т-лимфоцитов, существование антитимического фактора в сыворотке крови больных, а также изменения структуры мембран клеток независимо друг от друга кумулируются в популяции родственников больных шизофренией.

Анализ одного из дискретных биологических маркеров шизофрении показал, что его распределение определяется одним геном с тремя аллелями. Речь идет о цитотоксическом индексе, выражающем степень антитимической активности сыворотки крови больных шизофренией и их родственников. Специальные методы генетического анализа показали, что приведенные распределения достаточно хорошо описываются моногенной системой из трех аллелей. Семейный (генеалогический) анализ, проведенный на 19 семьях больных, подтвердил это предположение.

Сходные результаты были получены в последние годы при генетическом изучении мультифакториальной природы атеросклероза. Поиски генетических маркеров

предрасположения к атеросклерозу привели к описанию 3 главных генов, детерминирующих гиперлипидемию. Один ген определял повышение уровня холестерина (семейная гиперхолестеринемия), второй — содержания триглицеридов (семейная гипертриглицеридемия) и, наконец, третий ген вызывал повышение уровня и того и другого (комбинированная гиперлипидемия).

В результате этих исследований было установлено, что все три варианта, особенно 1 и 3, ассоциируются с ранним атеросклерозом коронарных сосудов. В этом случае заболевание возникает в 52 года (средние данные), у группы лиц без упомянутых признаков средний возраст — 62 года. Предполагается, что эти маркеры в комбинации с другими биологическими факторами создают механизм предрасположения к развитию атеросклероза и инфаркта миокарда.

Таким образом, из сказанного следует, что поиски и анализ патогенетических маркеров являются главным направлением в изучении природы наследственного предрасположения к болезням.

Для осуществления этой задачи при организации разностороннего исследования патогенеза болезней с наследственным предрасположением принципиально важным представляется применение новых более адекватных подходов к их анализу.

На современном этапе развития науки удалось установить не только принципиальный факт роли наследственных факторов, но и оценить их количественный вклад в этиологию той группы заболеваний.

Для шизофрении коэффициент наследственности составляет около 80 %. Это означает, что вклад генетических факторов в развитие заболевания составляет 80 %, а остальные 20 % определяются факторами среды (табл. 3). Для сахарного диабета с возрастом до 30 лет этот вклад составляет 70 %, для ишемической болезни сердца с ранним началом — 60 %, для ревматоидного артрита — 70 % и т. п. Изучение генетики предрасположения к болезням ставит перед исследователями ряд новых проблем и открывает широкие перспективы дальнейшего прогресса наших знаний об этиологии большой группы хронических заболеваний. Большое практическое значение для здравоохранения имеет точное определение круга лиц, подверженных высокой степени риска заболеваемости ввиду их наследственной предрасположенности к развитию болезни. Эта группа лиц должна находиться под пристальным вниманием врачей и являться объектом доступных и эффективных профилактических мероприятий. Выявление лиц с высоким риском заболеваемости должно стать краеугольным камнем в системе современной профилактической медицины.

*Таблица 3. Коэффициенты наследуемости болезней предрасположения.<sup>7</sup>*

Болезнь	Коэффициент регрессии	Наследуемость (в %)
Сахарный диабет (начало до 30 лет)	0,35	70
Ишемическая болезнь сердца (раннее начало)	0,30	60
Шизофрения	0,40	80
Ревматоидный артрит	0,35	70
Стеноз пилоруса (мужчины)	0,30	60

<sup>7</sup> Фогель Ф., Мотульски А. 'Генетика человека: В 3-х т. Том 3' \\Перевод с английского - Москва: Мир, 1990 - с.366

Знание этиологии и закономерностей наследования этой группы заболеваний имеет большое значение для прогноза течения болезни. Стоит отметить, что знание семейного анамнеза значительно облегчает прогноз вероятности случаев болезни в конкретных семьях. И что немаловажно, результаты изучения генетики болезней предрасположения – инструмент в руках практического врача при проведении медико-генетической консультации.

Изучение генетических факторов предрасположения к болезням крайне необходимо для разработки специфических методов дифференцированной терапии данных заболеваний на основе фармакогенетики.