

# ТЕМАТИЧЕСКИЙ БЛОК № 8

**БОЛЕЗНИ С  
НАСЛЕДСТВЕННЫМ  
ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ  
МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ  
БОЛЕЗНИ**

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- Большая и нозологически разнообразная группа болезней, развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды.
- Этиология и патогенез данных болезней сложны, многоступенчаты и во многом еще неясны и, естественно, разные для каждой болезни.
- возникают у лиц с соответствующим генотипом (сочетание «предрасполагающих» аллелей) при провоцирующем действии факторов среды.
- Наследственная предрасположенность к болезни может иметь полигенную и моногенную основу.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

**Мультифакториальные болезни можно разделить на:**

- ⊙ врожденные пороки развития
- ⊙ распространенные психические и нервные болезни
- ⊙ распространенные болезни «среднего» возраста
- ⊙ ВПР мультифакториальной природы - расщелина губы и неба, спинно-мозговая 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%.
- ⊙ заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов.

# БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

- ⊙ Основные предрасполагающие факторы - атопия и гиперреактивность бронхов - генетически обусловлены.
- ⊙ три группы признаков (уровень специфического IgE, уровень общего IgE и наличие бронхиальной гиперреактивности) наследуются независимо друг от друга.
- ⊙ Гены, предопределяющие продукцию специфических IgE, локализованы на коротком плече 11 хромосомы (11q13), связаны с аллелями II класса HLA.

# БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

- ⊙ 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.

# БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

- Каждый из генетических факторов предрасположенности повышает вероятность заболевания астмой, а их комбинация приводит к высокому риску реализации болезни при минимальном участии факторов внешней среды.
- Наиболее значимые из них - патологическое течение внутриутробного периода, недоношенность, нерациональное питание, поллютанты и табачный дым, ОРВИ.
- Часто БА сочетается с атопическим дерматитом, основным предрасполагающим фактором которого также является атопия.



# БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

- ⦿ 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.

# ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

- хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся образованием язвы желудка или двенадцатиперстной кишки вследствие нарушения общих и местных механизмов нервной и гуморальной регуляции основных функций гастродуоденальной системы и трофики, а также развития протеолиза слизистой оболочки.

# С ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЗИЦИЙ ЯЗВЕННУЮ БОЛЕЗНЬ МОЖНО РАЗДЕЛИТЬ НА СЛЕДУЮЩИЕ ГРУППЫ:

1. Язвенная болезнь в целом как болезнь с наследственным предрасположением, характерным для мультифакториального наследования.
2. Язвенная болезнь, укладывающаяся в моногенный (чаще аутосомно-доминантный) тип наследования.
3. Язвенная болезнь как одно из клинических проявлений нескольких наследственных синдромов.
4. Язвенное поражение гастродуоденальной системы при некоторых соматических заболеваниях.

# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- ◎ гетерогенное по своей природе заболевание, в этиологии и патогенезе которого участвуют как внутренние (генетические, иммунные), так и внешние (вирусные инфекции, интоксикации), факторы, взаимодействие которых приводит к нарушению углеводного обмена.

# РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА:

- ⦿ Сахарный диабет, равно как и нарушенная толерантность к глюкозе, является постоянным компонентом примерно 45 наследственных синдромов.
- ⦿ Различные клинические проявления и распространенность сахарного диабета в этнических группах не всегда объясняются только различиями в условиях внешней среды.
- ⦿ Среди больных сахарным диабетом есть группы людей с разной зависимостью от инсулина.

# РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА:

- ⊙ Существует сахарный диабет взрослых, который наследуется моногенно по аутосомно-доминантному типу.
- ⊙ Различные варианты сахарного диабета можно моделировать на экспериментальных животных.

# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- ⦿ На развитие сахарного диабета влияет мутация одного или нескольких генов.
- ⦿ Формирование патологического фенотипа, т.е. развитие клинических проявлений сахарного диабета при наличии наследственной предрасположенности происходит при обязательном участии факторов внешней среды.
- ⦿ В этиологии сахарного диабета большое значение имеют различные стрессовые факторы, инфекции, травмы, операции.

# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- ⦿ Для инсулинзависимого сахарного диабета факторами риска являются некоторые вирусные инфекции (краснуха, ветряная оспа, эпид.паротит, вирус коксаки, эпид.гепатит), токсические вещества.
- ⦿ Для инсулиннезависимого сахарного диабета факторами риска являются избыточная масса тела, отягощенная по сахарному диабету наследственность, атеросклероз, артериальная гипертензия, дислиппротеинемия, снижение физической активности, несбалансированное питание.



# ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО САХАРНОМУ ДИАБЕТУ:

- ◎ **Монозиготный близнец больного сахарным диабетом;**
- ◎ **Лицо, у которых один или оба родителя больны или болели сахарным диабетом;**
- ◎ **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,
  - 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, хорея Гентингтона, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля, синдром Прадера-Вилли.
- ◎ **хромосомные:** синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера.

# ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (ИБС)

- ◎ ИБС возникает вследствие уменьшения или прекращения снабжения миокарда кровью в связи с патологическим процессом в коронарных сосудах.

# ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (ИБС)

Основная часть ИБС представляет собой мультифакториальную патологию, характеризующуюся формированием заболевания в процессе взаимодействия генетических и средовых факторов, которые приводят к непосредственным причинам ИБС:

- ⊙ спазм коронарных артерий;
- ⊙ атеросклероз коронарных сосудов.

## К ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ ФАКТОРАМ РИСКА ПО ИБС ОТНОСЯТСЯ:

- ⊙ *пол пробанда*: у женщин клинические проявления возникают на 10-15 лет позже, это связано с гормональными различиями и морфологическими особенностями строения коллатеральных сосудов коронарных артерий;
- ⊙ *тип телосложения*: чаще сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, встречаются у лиц с гиперстеническим типом телосложения;
- ⊙ *личностные особенности*: описан тип личности «А» (энергичность, ускоренный темп работы, стремление к достижению поставленных целей, люди эмоциональны, подвержены стрессовым факторам), при котором частота ИБС наблюдается в 2 раза чаще, чем при типе «В».

## К ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ ФАКТОРАМ РИСКА ПО ИБС ОТНОСЯТСЯ:

- ⦿ 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);

## К ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ ФАКТОРАМ РИСКА ПО ИБС ОТНОСЯТСЯ:

- ⦿ небольшая активность рецепторов ЛПНП;
- ⦿ нарушения в свертывающей системе крови (увеличение фибриногена в сыворотке крови, 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;

ФЕНОКОПИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, МОГУТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕННЫ ДЕЙСТВИЕМ ТАКИХ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ, КАК:

- изменение минерального состава воды - длительный прием мягкой воды, бедной минеральными солями (Са, 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.

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- Генетической основой предрасположения к болезни в большинстве случаев является полигенная система т, е. констелляция многих генетических локусов, действующих по принципу аддитивности.
- Доказательства роли наследственных факторов в развитии этих заболеваний в основном получены двумя традиционными клинико-генетическими методами: семейным (генеалогическим) и близнецовым.

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- Среди членов семей больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, язвой двенадцатиперстной кишки, шизофренией, ревматизмом частота встречаемости этих заболеваний во много раз выше таковой для общей популяции.

# МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- Еще более убедительные данные были получены при сопоставлении степени конкордантности по этой группе заболеваний между парами однояйцевых и двуяйцевых близнецов. Из табл. 2 видно, что имеется значительно более высокая конкордантность по приведенным заболеваниям в парах однояйцевых близнецов по сравнению с двуяйцевыми.

## ДЛЯ БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ ХАРАКТЕРНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ОСОБЕННОСТИ:

- ⦿ частота этих болезней в популяции значительно превышает частоты, известные для собственно наследственных, так называемых моногенно детерминированных, болезней;
- ⦿ клинический полиморфизм, значительно варьирующий от семьи к семье;
- ⦿ 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.

В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ДОСТАТОЧНО ЧЕТКО РАЗРАБОТАНЫ КРИТЕРИИ ОТЛИЧИЙ МЕЖДУ БОЛЕЗНЯМИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ, ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМИ ПОЛИГЕННО, И БОЛЕЗНЯМИ С МОНОГЕННЫМ НАСЛЕДОВАНИЕМ.

- ⦿ в случае болезней предрасположения риск заболеваемости для членов семьи возрастает, если в семье уже имеется один или два пораженных;
- ⦿ чем тяжелее форма проявления болезни у пробанда, тем выше риск заболеваемости для родственников;
- ⦿ в случае различного распределения болезни по полу среди родственников менее предрасположенного пола частота заболеваемости будет выше.