

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ
БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА**
Медико-генетическое
консультирование. Дородовая
диагностика.

Шульгин Е.И.

Определение

Наследственные болезни — заболевания человека, обусловленные повреждением (мутациями) наследственного аппарата (генома) клетки.



Классификация

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ
БОЛЕЗНИ

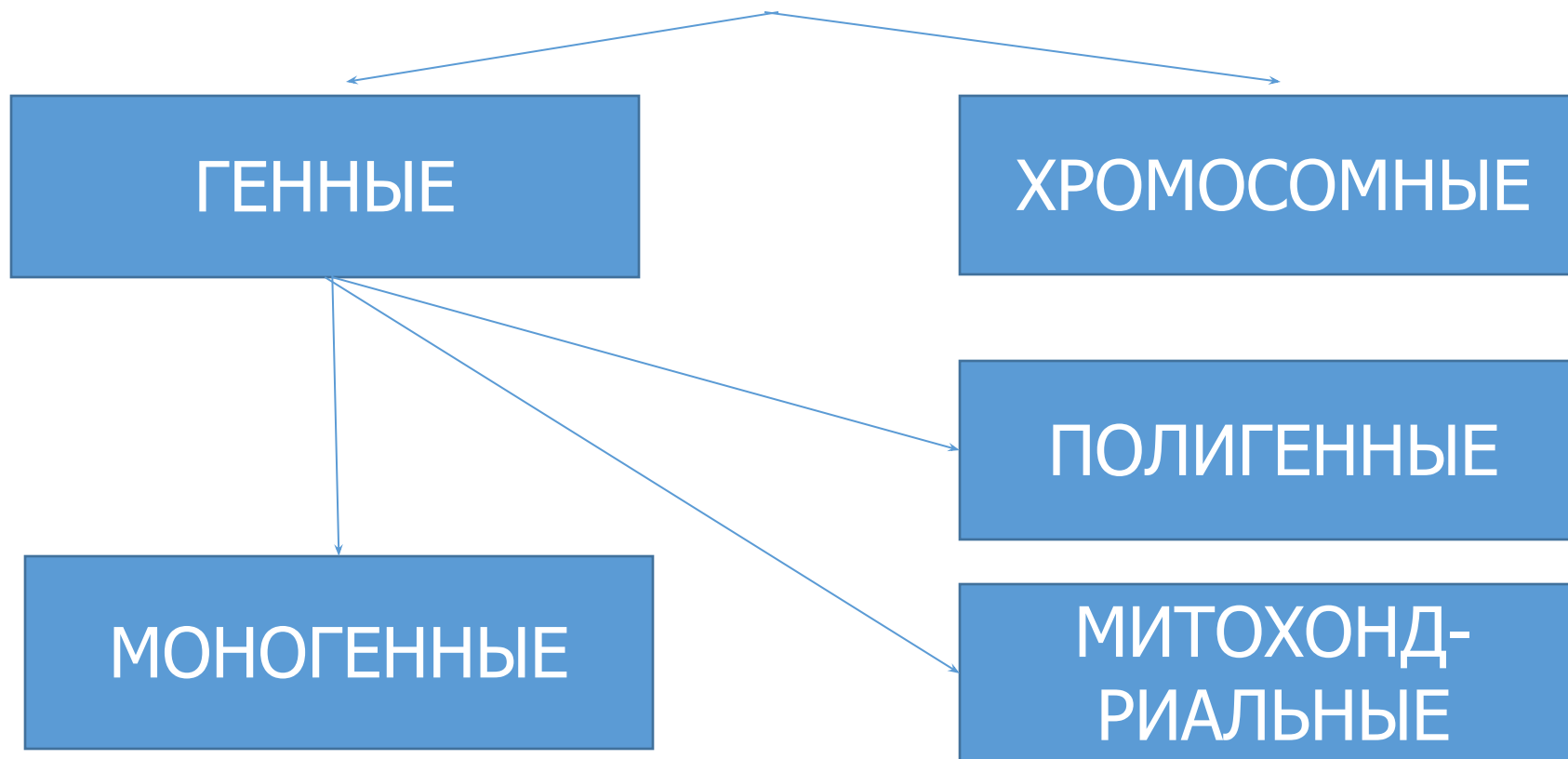
ГЕННЫЕ

ХРОМОСОМНЫЕ

МОНОГЕННЫЕ

ПОЛИГЕННЫЕ

МИТОХОНД-
РИАЛЬНЫЕ



Медико-генетическое консультирование

-

- Специализированный вид медицинской помощи, направленный на предупреждение появления в семьях больных детей
- **Проспективное** консультирование – производится до рождения ребенка
- **Ретроспективное** – после появления в семье больного ребенка

В ходе консультации семья должна получить ответы на следующие вопросы:

- Какова природа заболевания?

(Не всякое врожденное заболевание является наследственным)

- Как лечить заболевание?
- Чем оно заканчивается?
- Возможно ли его появление у других детей в семье?

Задачами врача-генетика является:

- Поставить диагноз
- Рассчитать генетический риск
- Донести информацию до семьи
- (Показателем того, что консультация проведена успешно, будет принятие родителями обдуманного адекватного решения)

Этапы МГК

Первое посещение

- Сбор генетического анамнеза и построение генеалогического древа
- Осмотр пробанда (и его родственников) - анализ фенотипа.
- Работа с литературой и компьютерными базами данных
- Назначения необходимых лабораторных и инструментальных исследований, консультаций специалистов
- Психологическая поддержка семьи, договоренность о следующей встрече

Этап 1

- 1. Составление родословной

- Это процесс активный, у семьи выясняют все подробности родства, были ли выкидыши, мертворождения, кто чем болел, когда и от чего умер, кто как выглядел.

Затем,

- 2. Анализ фенотипа.

- Генетик особое внимание уделяет деталям строения и мелким анатомическим особенностям.
- У генетиков своя терминология.
- С.Н.Давиденков писал: «Плох тот педиатр, который не разденет и не осмотрит родителей» (мой вольный пересказ)

ДАВИДЕНКОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

(25.08.1880 - 2.07.1961);

- - крупнейший невропатолог и генетик человека. В области медицинской генетики изучал наследственные болезни нервной системы, разрабатывал основы медико-генетического консультирования, изучал генетические и средовые причины клинического полиморфизма наследственных болезней и эволюционные аспекты невропатологии



ЭТАП 2. анализ фенотипа

Наиболее тщательно изучаются лицо, глаза,



Антимонголоидный
разрез глаз,
гипертелоризм,
телекант,
гетерохромия
радужек

эпикант



Микроцефалия,
монголоидный разрез
глаз

Грубые черты лица
(гаргоилизм) при
мукополисахаридозах



Тригоноцефалия,
метопический шов



Челюсти, ротовая полость,



микрoгнатия



«Готическое»
нёбо

макрoглoссия



олигодонтия



Аномальные
уздечки во рту





Уши,

Низко
посаженные
уши



микротия



Периаурикулярные
выросты



Атрезия
слухового
прохода



Периаурикулярные
ямки и складки



Кисти и стопы

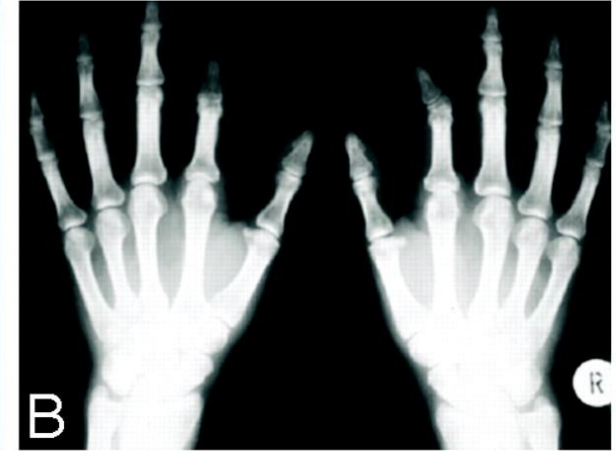


арахнодактилия

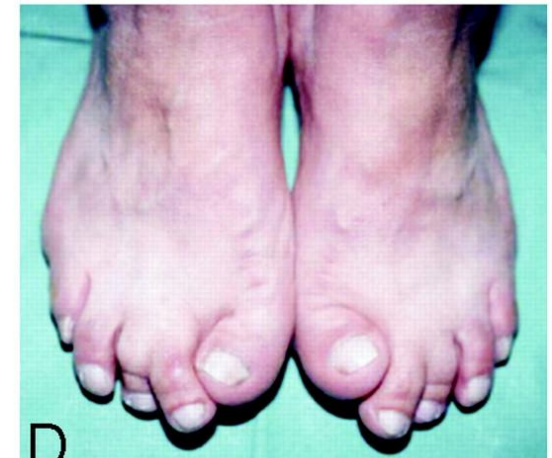


камптодактилия

Брахидактилия и
клинодактилия



Клинодактилия
мизинца



Брахи- и синдактилия

Кожа, ногти, волосы



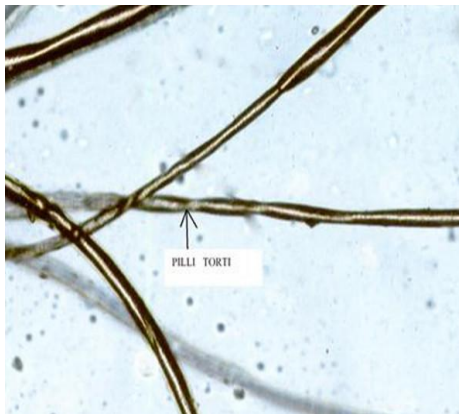
ВИТИЛИГО



Дистрофия ногтей при синдроме ногтей-надколенника



Гемангиома лица при синдроме Штурге-Вебера



Скрученные волосы при синдроме Менкеса



Сверхрастяжимость и рубцы типа «папиросной бумаги» при синдроме Эллерса-Данлоса



Анализ фенотипа позволяет предположить диагноз

- Но иногда требуются дополнительные исследования:
- Кариотипирование
- Поиск подобного фенотипа в литературе
- Консультации специалистов (например окулиста, для выявления подвывиха хрусталика при синдроме Марфана)



Второе посещение

- Постановка диагноза
- Расчет риска
- Донесение информации до семьи
- Наблюдение и лечение
- В случае беременности – пренатальная (дородовая) диагностика

Итак, диагноз. Каковы же основные **группы наследственных заболеваний**?

- **Моногенные**, или менделирующие болезни, когда заболевание определяется одним главным геном.
- **Хромосомные** болезни, то есть геномные и хромосомные мутации
- **Мультифакториальные**, то есть обусловленные многими генами и факторами среды

Генные болезни

Генные болезни - это группа заболеваний, обусловленных мутациями на генном уровне.

Общая частота генных болезней в популяциях людей – **2 - 4%**.

В настоящее время описано более 5 тысяч таких наследственных болезней.

Генные

- **Изменения одного гена.** Нуклеотиды, составляющие ген, могут «выпадать», меняться местами, заменять А на Т. Причинами становятся ошибки **репликации ДНК**
- Изменения в составе или последовательности нуклеотидов на участке ДНК соответствующем гену (замена нуклеотидов в кодоне):
 - - вставка или выпадение нуклеотида.
 - - замена одного нуклеотида на другой.
 - • **Молчащие мутации** - не оказывают влияние на структуру и функцию соответствующего белка.
 - • **Нонсенс мутации** – приводят к нарушению транскрипции и, как следствие, к невозможности синтеза белка.
 - • **Миссенс мутации** – приводят к синтезу измененного белка
 - - Генные мутации являются **истинными**, приводящими к появлению новых аллелей
 - генов, а следовательно, и новых вариантов признаков.
 - - В онтогенезе в результате генных мутаций возникают **генные болезни.**

Моногенные болезни

Вызваны мутациями или
отсутствием отдельных генов.

Наследуются в полном соответствии
с законами Г. Менделя.

Тип наследования
- аутосомное или сцепленное с X-хромосомой,
доминантное или рецессивное.

Частота встречаемости 1:10 000 -15 000.

1. Моногенные болезни разнообразны:

- **Ферментопатии** – дефекты отдельных ферментов
- **Дисплазии** – нарушение строения тканей
- **Синдромы МВПР** (множественных врожденных пороков развития) – вовлечены разные ткани и системы

(Синдром от греч. – «бегущие вместе», т.е. устойчивое сочетание симптомов)

Синдром Марфана

Наследственная болезнь соединительной ткани,
вызванная мутацией гена, кодирующего
структуру белка фибриллина.

Наследуется по аутосомно-доминантному типу.



арахнодактилия



килевидная грудь



ADAM.

Известные люди с синдромом Марфана

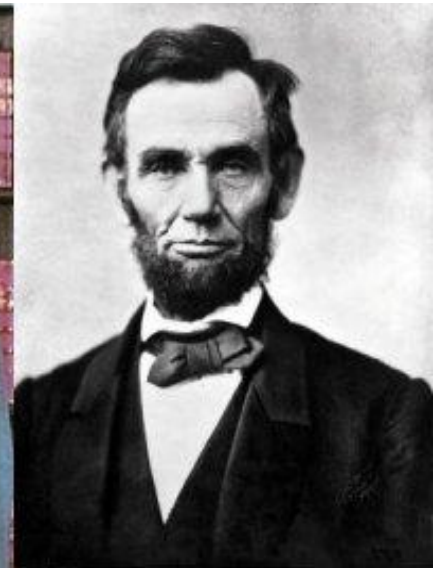


Эхнатон



Н. Паганини

Ш. де Голль А. Линкольн

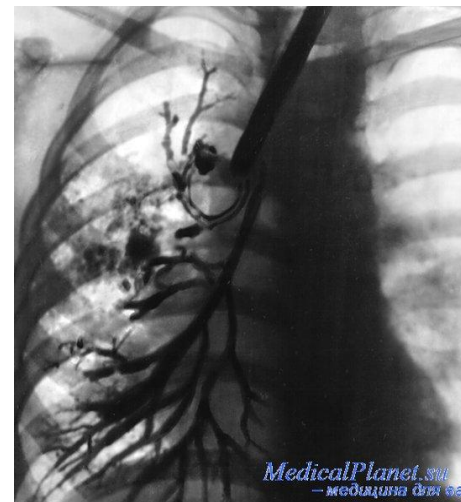


Муковисцидоз

Заболевание, при котором поражаются экзокринные железы.

Причина - мутация (делеция трех нуклеотидов), приводящая к отсутствию фенилаланина.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.



Ферментопатии

(синдромы дизметаболизма) – дефект отдельного фермента, например:

- Фенилкетонурия, АР
- Аденогенитальный синдром, АР
- Мукополисахаридозы
- Дети рождаются здоровыми, но с первых месяцев жизни клиника нарастает

Дисплазии

(при мутациях генов, экспрессирующихся в определенных тканях):

- Нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена), АД
- Ахондроплазия, АД
- Синдром Марфана, АД
- Ангидротическая эктодермальная дисплазия, ХР
- Дети рождаются с признаками дисплазий и клиника постепенно нарастает

Признаки
нейрофиброматоза:
фибромы и пятна типа «кофе
с молоком». Фибромы
происходят из Шванновских
клеток. И меланоциты и
Шванновские клетки –
производные нервного гребня



Синдромы МВПР

(множественных врожденных пороков развития)
как результат мутаций важных регуляторных или генов с плейотропным эффектом

- Синдром **Нунен** – аутосомно-доминантный синдром низкорослости, необычного фенотипа и врожденных аномалий (крыловидные складки шеи, короткая шея, деформация грудины, врожденные пороки сердца, крипторхизм).

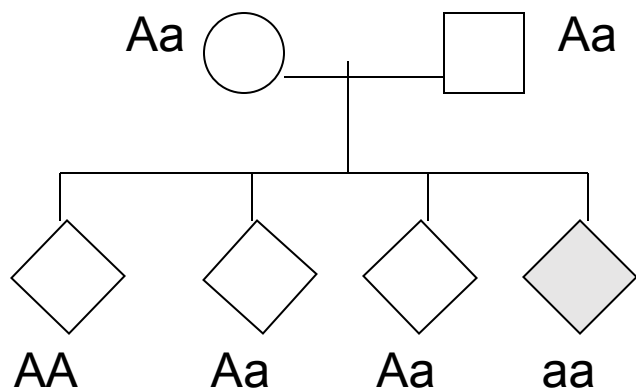


Синдром Алажилля – аутосомно-доминантный синдром

- Характерное лицо
- Внутривнутрипеченочный холестаз
- Врожденный порок сердца
- Дефекты глазного яблока
- Малые аномалии позвоночника



Генетический риск при моногенных болезнях, передающихся в семье, определяется по законам Менделя



Например, при аутосомно-рецессивном наследовании — 25%

Если заболевание регистрируется в семье впервые – это свидетельствует о **НОВОЙ мутации**. Риск для следующего ребенка будет определяться популяционной частотой данной мутации, это всегда **<<1%**

Частота встречаемости разных моногенных болезней в европейской популяции

• АД

- Семейная гиперхолестеринемия 1 : 500
- Поликистоз почек взрослых 1 : 1250
 - Хорея Гентингтона 1 : 2,500
 - Сфероцитоз 1 : 5,000
- Синдром Марфана 1 : 20,000

• AR

- Серповидноклеточная анемия 1 : 625
(African Americans)
 - Муковисцидоз 1 : 2,000
(Caucasians)
- Болезнь Тея-Сакса 1 : 3,000
(American Jews)
 - Фенилкетонурия 1 : 12,000
- Мукополисахаридозы 1 : 25,000
 - Галактоземия 1 : 57,000

• XR

- Мышечная дистрофия Дюшенна 1 : 7,000
 - Гемофилия 1 : 10,000

Доля новых мутаций для некоторых моногенных болезней:

- Ахондроплазия – 80%
- Нейрофиброматоз – 40%
- Синдром Марфана – 30%
- Хорея Гентингтона – 4%
- Поликистоз почек – 1%
- Семейная гиперхолестеринемия <1%

2. Хромосомные болезни

Группа болезней, в основе развития которых лежат нарушения **числа** или **структуры** хромосом, возникающие в гаметax родителей или на ранних стадиях дробления зиготы (оплодотворенной яйцеклетки).

Исследуются **цитогенетическим методом**.

Включают:

Геномные мутации – изменение числа хромосом

Хромосомные мутации – изменение строения хромосом



Хромосомные мутации

- Затрагивают участки хромосом или целые хромосомы, меняют структуру, форму. Происходят при кроссинговере – перекрёсте гомологичных хромосом. Существует несколько видов хромосомных мутаций:
 - – **делеция** – потеря участка хромосомы;
 - – **дупликация** – удвоение хромосомного участка;
 - – **дефишенси** – потеря концевой участка хромосомы;
 - – **инверсия** – поворот хромосомного участка на 180° (если содержит центромеру – перичентрическая инверсия, не содержит – парацентрическая);
 - – **инсерция** – вставка лишнего хромосомного участка;
 - – **транслокация** – перемещение участка хромосомы на другое место.
- Виды могут сочетаться

Геномные мутации

- Связаны с изменением числа хромосом внутри генома. Часто происходят при ошибочном выстраивании веретена деления в мейозе. В результате хромосомы неправильно распределяются по дочерним клеткам: одна клетка приобретает в два раза больше хромосом, чем вторая. В зависимости от количества хромосом в клетке различают:
 - – **полиплоидию** – кратное, но неправильное количество хромосом (например, 24 вместо 12);
 - – **анеуплоидию** – некратное количество хромосом (одна лишняя или недостающая)

Генетический риск при хромосомных болезнях рассчитывается исходя из цитогенетической картины

- Появление хромосомной или геномной мутации у ребенка **при нормальном кариотипе родителей** свидетельствует о новой мутации. Риск для следующего ребенка **< 1%**. (Но нарастает с возрастом матери.)

Причины болезней

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

связанные с
нарушением
плоидности

вызванные нарушением
числа хромосом

связанные с изменением
структуры хромосом.

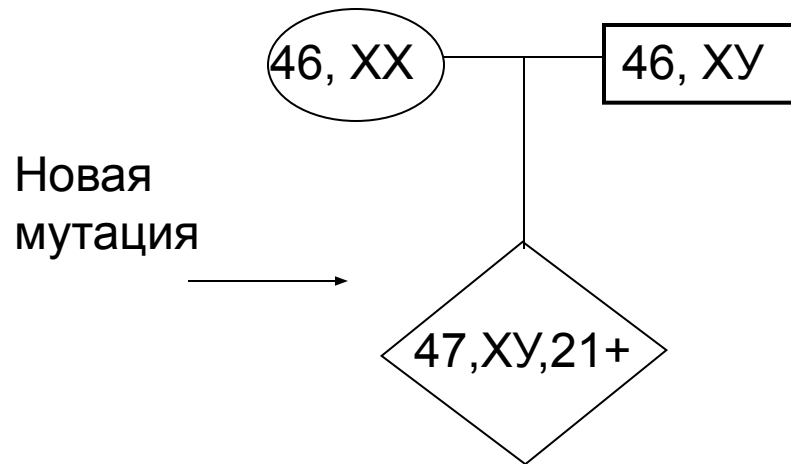
Нарушение ploидности

Геномные мутации -
изменения количества
хромосом в геноме

Анеуплоидии
– изменение числа
хромосом,
не кратное
гаплоидному набору

Полиплоидии –
изменение
количества
хромосом, **кратное**
гаплоидному набору
($3n$, $4n$)

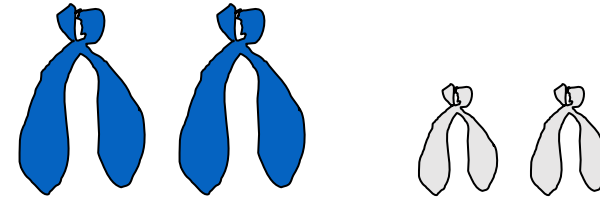
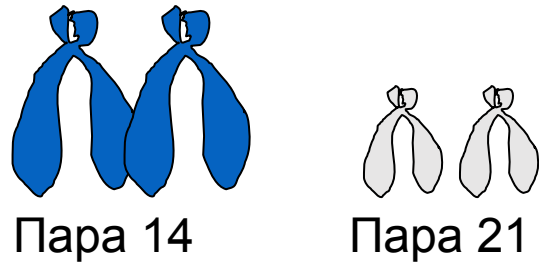
- Например, классический вариант синдрома Дауна (95% случаев) – полная трисомия (то есть трисомия во всех клетках) – результат нерасхождения хромосом в мейозе, причем почти всегда материнском.



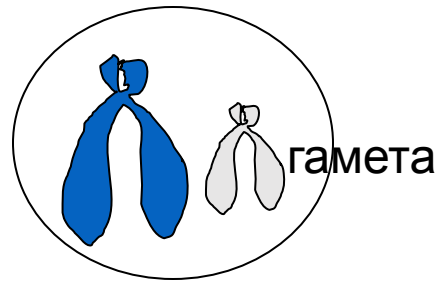
До 30 лет	Менее 1%
35 лет	1%
45 лет	10%

2. Семейные транслокации дают высокий риск

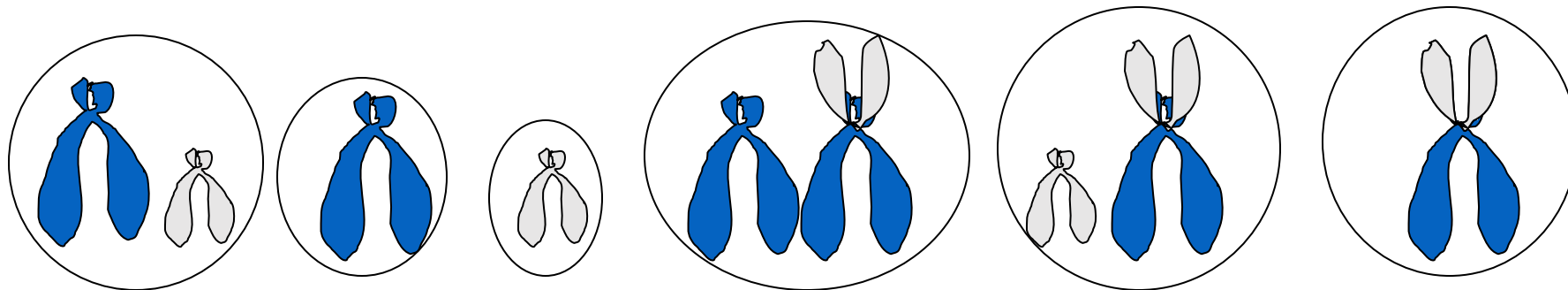
Родители:



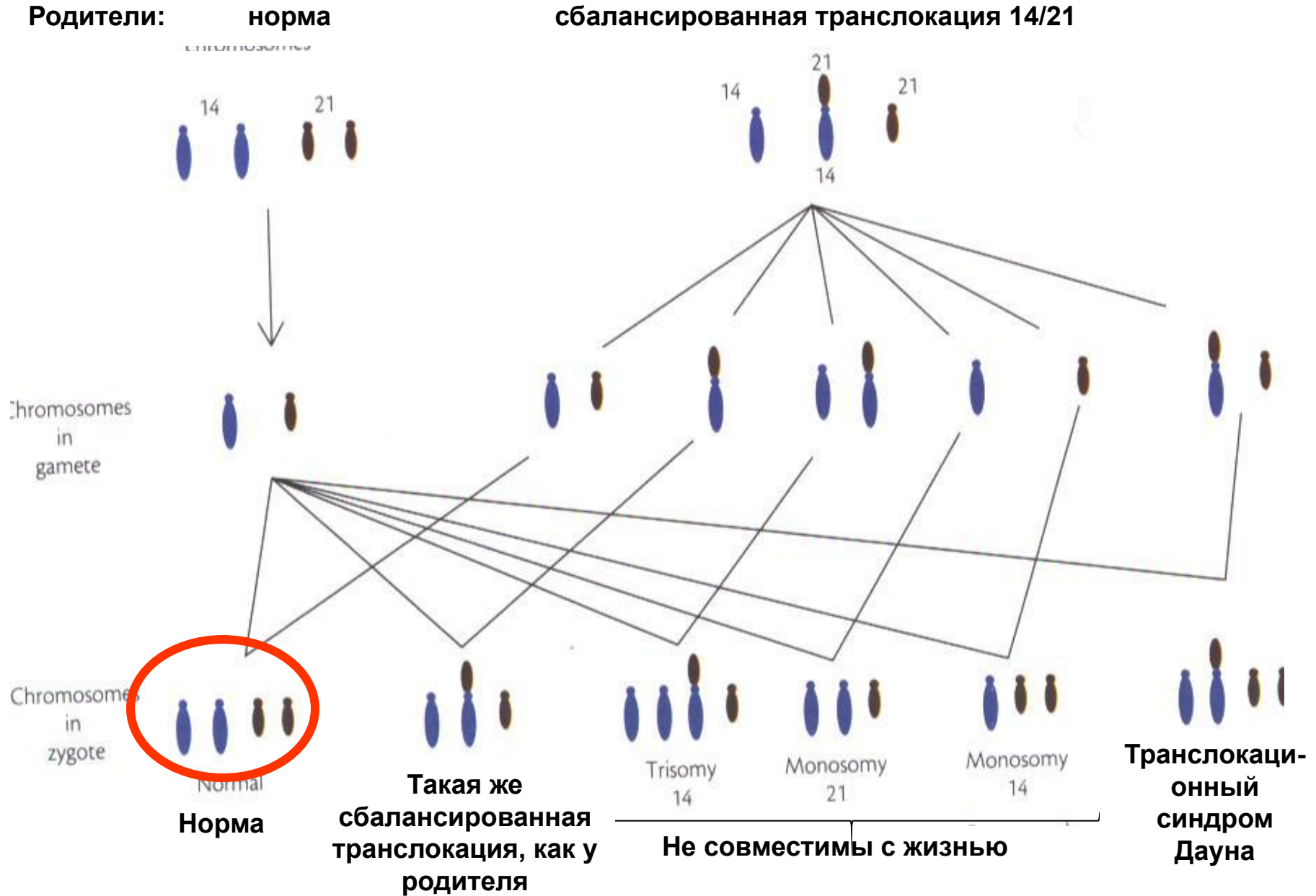
Родитель со сбалансированной транслокацией 14\21



Возможные
виды гамет

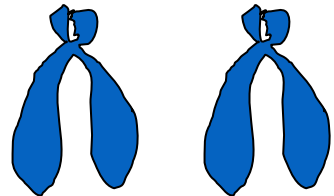


При слиянии гамет только один потомок получит нормальный набор

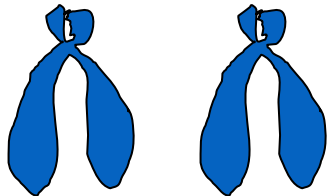


- Бывает **риск** даже **100%**
- Например, при транслокации 21-й хромосомы на ее гомолог, риск рождения больного ребенка составляет 100%, независимо от того, кто из родителей является носителем транслокации.

Родители:



Нормальный родитель:
две 21 хромосомы

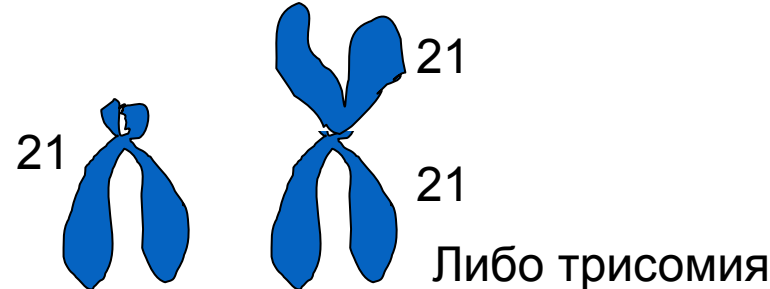


Родитель с робертсоновской
транслокацией 21\21

Дети:



Либо моносомия



Либо трисомия

Итак, при определении риска при хромосомной патологии у ребенка следует исходить из кариотипа родителей

Формы анеуплоидий

Моносомия — наличие в генотипе всего одной из пары гомологичных хромосом.

Моносомия по половой хромосоме - синдром Шерешевского –Тернера (генотип X0, пол — женский).

Популяционная частота
1:3000 новорожденных.

Ребенок с синдромом
Шерешевского-Тернера



downsyndrome.at.ua

Формы анеуплоидий

Трисомия - наличие в клетке одной дополнительной хромосомы вместо обычного (диплоидного) хромосомного набора.

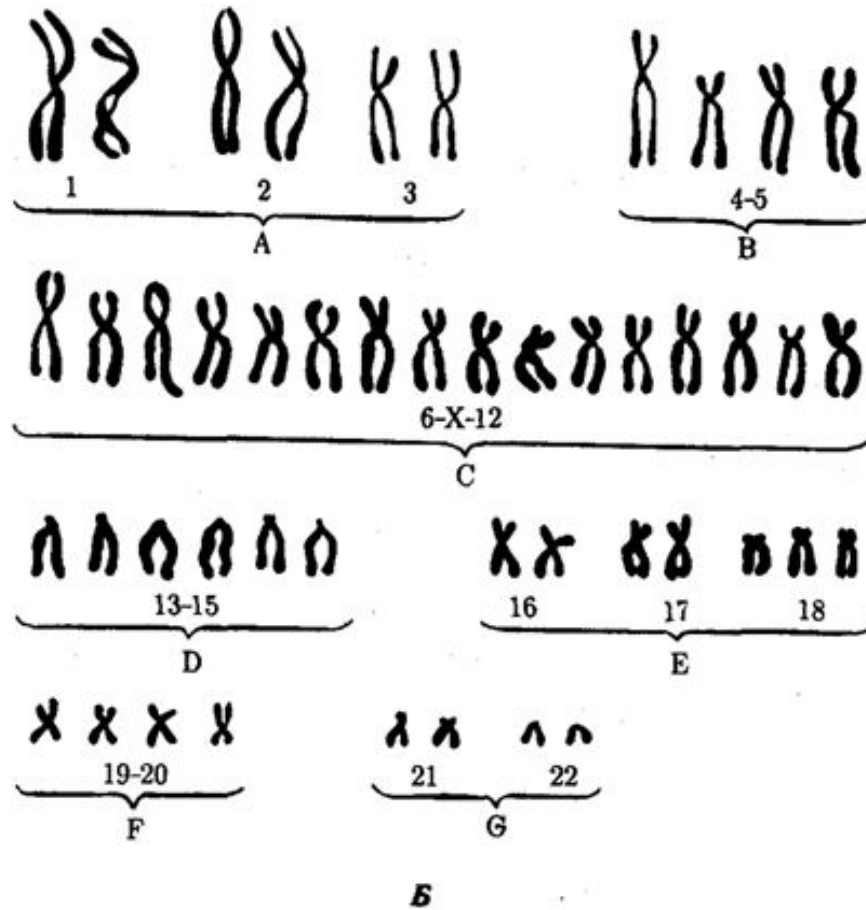
Известные трисомии аутосом :

по 13-й хромосоме - синдром Патау

по 18-й хромосоме - синдром Эдвардса;

по 21-й хромосоме - синдром Дауна.

Синдром Эдвардса



Мир равных возможностей



Синдром Дауна – не трагедия, если тебя любят!
21 марта – Международный день человека с синдромом Дауна

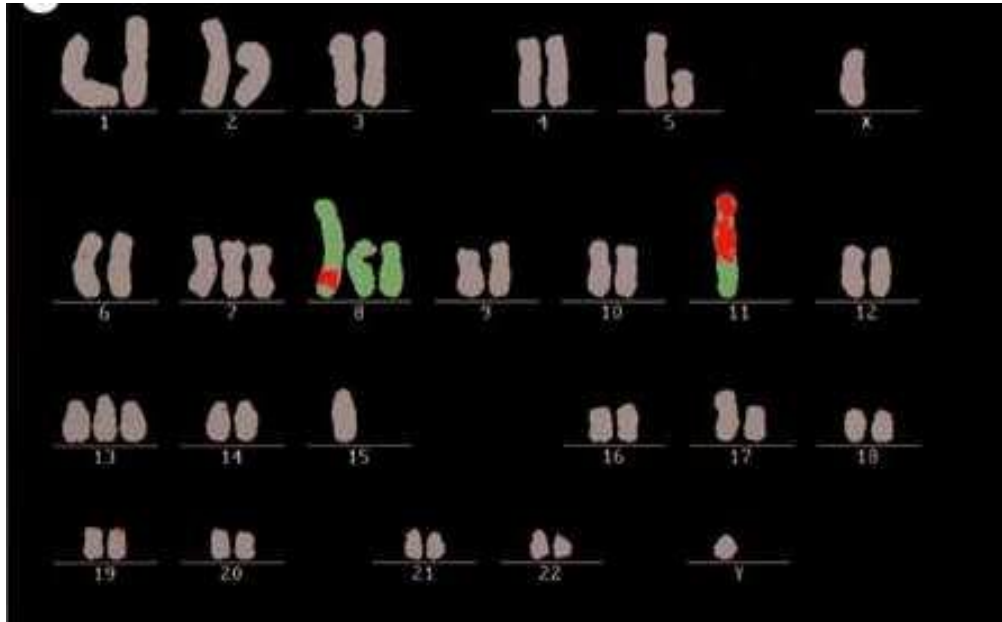
Трисомии по половым хромосомам

Синдром Клайнфельтера - трисомия по X хромосоме (47,XXY, XXXY, XYY и т.д.).
Встречается с частотой 1:500-1:750.

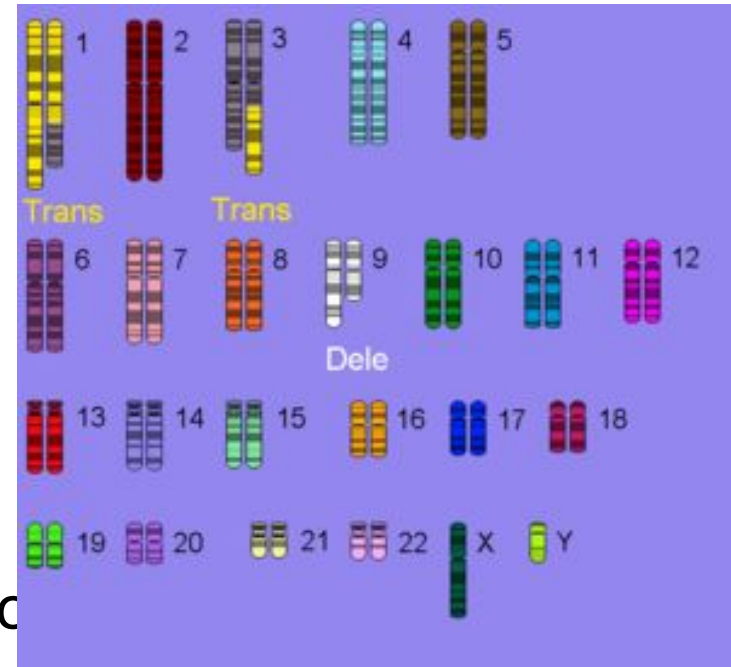
Синдромы три – и полисомии по X хромосоме -
47,XXX (1 : 1000 - 2000);
48,XXXX; 49,XXXXX (редко).

Синдром дисомии по Y-хромосоме
(47,XYY) (1:800).

Изменения структуры хромосом



8-й и 11-й хромосомами



части длинного плеча

9- хромосомы.

Болезни хромосомных перестроек

Транслокация 46 XX, t(4;13)(q25; q22) приводит к задержке психоречевого развития, множественным порокам развития;

- 46,XX del(5q-);

синдром Вольфа-Хиршхорна - del(4p-) ;

синдром Прадера-Вилли - 46 XX или XY, del(15p-);

синдром Орбели - del(13q-).

3. Митохондриальные болезни

Затрагивают гены митохондрий.

Известно около 30 болезней.

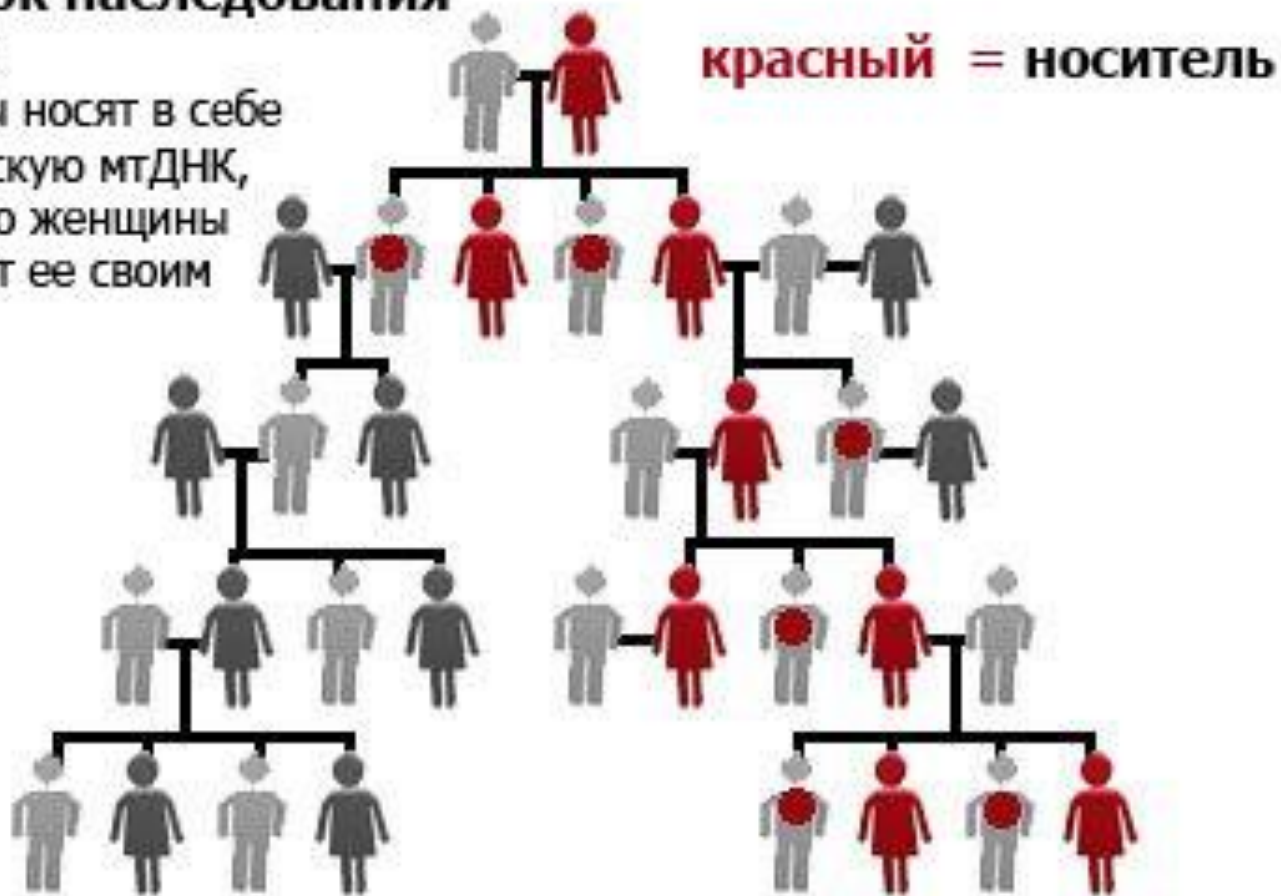
Синдром Лебера (1988) - проявляется быстрым развитием атрофии зрительных нервов, которая ведет к слепоте.

Синдром Пирсона (1989) - вялость, нарушения со стороны крови, поджелудочной железы.

Наследование мт ДНК

Порядок наследования мтДНК

Мужчины носят в себе материнскую мтДНК, но только женщины передают ее своим детям



4. Мультифакториальные заболевания

- Обусловлены как наследственными факторами, так и факторами внешней среды.
- Это наиболее распространенные болезни: ревматизм, врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая и язвенная болезни, цирроз печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, псориаз, шизофрения и др.
- Так, шизофренией болеют около 1% населения, сахарным диабетом — 5%, аллергическими заболеваниями — более 10%, гипертонией — около 30%.
- Иначе говоря, это то, с чем Вы будете встречаться ежедневно.

Полигенные болезни

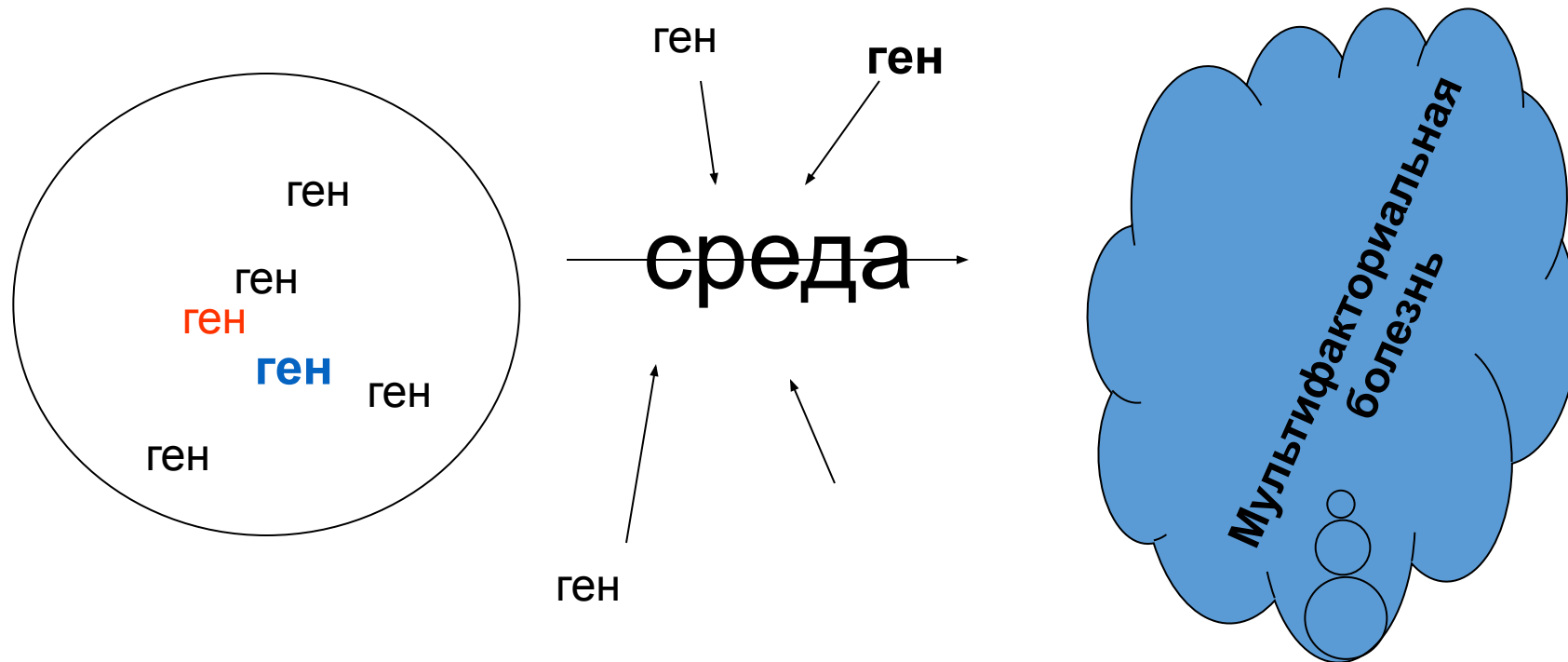
Обусловлены взаимодействием определенных комбинаций аллелей разных локусов и внешних факторов.

Не наследуются по законам Г. Менделя (мультифакториальные, многофакторные).

Полигенно наследуются:

некоторые злокачественные новообразования, предрасположенность к ИБС, сахарному диабету, артериальной гипертензии, алкоголизму, атеросклерозу.

Схема мультифакториального заболевания



Пример: Упрощенная схема развития бронхиальной астмы



Гены-кандидаты атопической бронхиальной астмы

Ген	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	MIM
Гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа			
<i>CSF1</i>	1p21-13	Макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ)	120420
<i>IL10</i>	1q31-32	Интерлейкин-10 (ИЛ-10)	124092
<i>IL1A</i>	2q13	Субъединица ИЛ-1	147760
<i>IL1B</i>	2q13	Субъединица ИЛ-1	147720
<i>IL1RN</i>	2q13	Антагонист рецептора ИЛ-1	147769
<i>CD28</i>	2q33-34	Антиген Т-клеток	186760
<i>IL12A</i>	3p12-13.2	ИЛ-12А	161560
<i>IL2</i>	4q26-27	ИЛ-2	147680
<i>IL3</i>	5q31.1	ИЛ-3	147740
<i>IL4</i>	5q31.1	ИЛ-4	147780
<i>IL5</i>	5q31.1	ИЛ-5	147850
<i>IL9</i>	5q31.1	ИЛ-9	146931
<i>IL12B</i>	5q31.1	ИЛ-12В	161561
<i>IL13</i>	5q31.1	ИЛ-13	147683
<i>CSF2</i>	5q31.1	Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ)	138960
<i>CD14</i>	5q31.1	Фактор дифференцировки моноцитов	158120
<i>TNFA</i>	6p21.3-21.1	Фактор некроза опухолей α (ФНО- α)	191160
<i>TNFB</i>	6p21.3-21.1	ФНО- β	153440
<i>LTB</i>	6p21.3-21.1	Лимфотоксин- β	600978
<i>HLA-B, -DR</i>	6p23-21	Антигены гистосовместимости	142830
<i>IL6</i>	7p21	ИЛ-6	142860
<i>TCRB</i>	7q35	β -субъединица антигенного рецептора Т-клеток	147620
<i>IFNA</i>	9p23-22	Интерферон- α (Ифн- α)	186930
<i>FGF3</i>	11q13	Фактор роста фибробластов 3	147660
<i>IGIF (IL18)</i>	11q22.2-22.3	Фактор индукции Ифн- γ	164950
<i>IFNG</i>	12q14	Ифн- γ	600953
<i>IGF1</i>	12q15-24.1	Инсулиноподобный фактор роста 1	147570
<i>SCF (MGF)</i>	12q22	Фактор роста тучных клеток	147440
<i>TCRA</i>	14q11.2-12	α -субъединица антигенного рецептора Т-клеток	184745
<i>IGHE</i>	14q32-33	Тяжелая цепь IgE	186880
<i>CSF3</i>	17q11.2-12	Гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ)	147180
<i>TGFB1</i>	19q13	Трансформирующий ростовой фактор β -1	138970
			190180
Гены медиаторов воспаления и сопутствующих факторов			
<i>PAF</i>	—	Фактор активации тромбоцитов	—
<i>TBXA2</i>	—	Тромбоксан А2	—
<i>VCAM1</i>	1p32-22	Сосудистая молекула адгезии 1	192225
<i>SELE</i>	1q23	Селектин Е	131210
<i>SELP</i>	1q23	Селектин Р	173610
<i>EDN2</i>	1p34	Эндотелин 2	131241
<i>LTC4S</i>	5q35	Лейкотриен С4 синтаза	246530
<i>PAFAH</i>	6p21.2-12	Ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов	601690

Не для запоминания!

Таблица 13 (продолжение)

Ген	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	MIM
<i>EDN1</i>	6p24-23	Эндотелин 1	131240
<i>TAC1</i>	7q21-22	Тахикинин 1	162320
<i>NOS3</i>	7q35-36	Эндотелиальная синтаза окиси азота	163729
<i>ALOX5</i>	10q11.2	Арахидонат 5-липоксигеназа	152390
<i>TAC3</i>	12q13-21	Тахикинин 3	162330
<i>NOS1</i>	12q15-24.1	Нейрональная синтаза окиси азота	163731
<i>LTA4H</i>	12q22	Лейкотриен А4 гидролаза	151570
<i>ALOX5AP</i>	13q12	Фактор активации арахидонат 5-липоксигеназы	603700
<i>HRF</i>	13q12-14	Фактор высвобождения гистамина	600763
<i>ESD</i>	13q14.2-14.3	Эстераза D	133280
<i>ITGAL</i>	16p11.2	Интегрин α L	153370
<i>RANTES</i>	17q11.2-12	Специфический протеин p228 Т-клеток	187011
<i>EOTAXIN</i>	17q12-22	Фактор хемотаксиса эозинофилов	601156
<i>NOS2</i>	17q12-22	Индуцибельная синтаза окиси азота	163730
<i>ICAM2</i>	17q23-25	Межклеточная молекула адгезии 2	146630
<i>ICAM1</i>	19p13.3-13.2	Межклеточная молекула адгезии 1	147840
<i>EDN3</i>	20q13.2-13.3	Эндотелин 3	131242
<i>ITGB2</i>	21q22.3	Интегрин β 2	600065
Гены рецепторов медиаторов и факторов гуморального иммунитета			
<i>CSF3R</i>	1p35-34.3	Рецептор к Г-КСФ	138971
<i>PTAFR</i>	1p35-34.3	Рецептор фактора активации тромбоцитов	173393
<i>TNFR2</i>	1p36.3-36.2	Рецептор 2 ФНО	191191
<i>IL6RA</i>	1q21	α -цепь рецептора ИЛ-6	147880
<i>FCER1A</i>	1q23	α -цепь высокоаффинного рецептора IgE	147140
<i>FCER1G</i>	1q23	γ -цепь высокоаффинного рецептора IgE	147139
<i>IL1R1</i>	2q12	Рецептор ИЛ-1 типа 1	147810
<i>CCR3</i>	3p21	Рецептор хемокинов	601268
<i>CCR1</i>	3p21.3	Рецептор хемокинов	601159
<i>IL5RA</i>	3p26-24	α -цепь рецептора ИЛ-5	147851
<i>TACR3</i>	4q25	Рецептор тахикинина 3	162332
<i>GRL</i>	5q31.1-33	Рецептор глюкокортикоидов	138040
<i>ADRB2</i>	5q32-34	β_2 -адренергический рецептор	109690
<i>CSF1R</i>	5q33	Рецептор М-КСФ	164770
<i>IFNGR1</i>	6p23-24	Рецептор 1 Ифн- γ	107470
<i>IL2RA</i>	10p14-15	α -цепь рецептора ИЛ-2	147730
<i>FCER1B</i>	11q12-13	β -цепь высокоаффинного рецептора IgE	147138
<i>IL10RA</i>	11q23	α -цепь рецептора ИЛ-10	146933
<i>TNFR1</i>	12q13.2	Рецептор 1 ФНО	191190
<i>HTR2A</i>	13q14-21	Рецептор серотонина	182135
<i>EDNRB</i>	13q22	Рецептор эндотелина типа B	131244
<i>IL4RA</i>	16p12.1-11.2	α -цепь рецептора ИЛ-4	147781
<i>FCAR</i>	19q13.4	Высокоаффинный рецептор IgA	147045
<i>TBXA2R</i>	19p13.3	Рецептор тромбоксана A2	188070
<i>IFNGR2</i>	21q22.1	Рецептор 2 Ифн- γ	147569
<i>CSF2RB</i>	22q12.2-13.1	β -цепь рецептора ГМ-КСФ	138981
<i>IL13RA1</i>	X	α_1 -цепь рецептора ИЛ-13	300119
<i>IL2RG</i>	Xq13	γ -цепь рецептора ИЛ-2	308380
<i>CYSLT1</i>	Xq13-21	Рецептор цистеинил лейкотриена	300201

Ген	Хромосомная локализация	Название белкового продукта	MIM
<i>IL13RA2</i> <i>CSF2RY</i>	Xq13.1-28 Xp22.32, Yp11.3	α_2 -цепь рецептора ИЛ-13 α -цепь рецептора ГМ-КСФ	300130 425000
<i>IL9R</i>	Xq28, Yq12	Рецептор ИЛ-9	300007
Гены факторов транскрипции			
<i>JAK1</i> <i>STAT1</i>	1p31.3 2q32.2-32.3	ЯК-тирозиновая киназа 1 Трансммиттер сигнала и активатор транскрипции 1	147795 600555
<i>JAK2</i> <i>NFKB2</i>	9p24 10q24	ЯК-тирозиновая киназа 2 Субъединица 2 ядерного фактора транскрипции κ B	147796 164012
<i>STAT6</i>	12q14.3-24.1	Трансммиттер сигнала и активатор транскрипции 6	601512
<i>NFYB</i>	12q22-23	β -субъединица ядерного фактора транскрипции Y	189904
<i>STAT5A</i>	13q	Трансммиттер сигнала и активатор транскрипции 5A	601511
<i>NFKB1</i>	14q11.2-13	Субъединица 1 ядерного фактора транскрипции κ B	164011
<i>STAT5B</i>	17q11.2	Трансммиттер сигнала и активатор транскрипции 5B	604260
<i>JAK3</i> <i>TYK2</i>	19p13.1 19p13.2	ЯК-тирозиновая киназа 3 Тирозинкиназа 2	600173 176941
Другие гены			
<i>GSTM1</i> <i>CTLA4</i>	1p13.3 2q31-32	Глутатион S-трансфераза μ -1 Антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими T-клетками	138350 123890
<i>BCL6</i> <i>MUC7</i> <i>CFTR</i>	3q27 4q13-21 7q31.2	Протеин лимфомы В-клеток 6 Муцин 7 Трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза	109565 158375 602421
<i>NAT2</i> <i>TLR4</i> <i>HTm4</i>	8p23.1-21.3 9q32-33 11q13	Ариламин N-ацетилтрансфераза 2 Toll-подобный рецептор 4 Трансмембранный протеин 4, специфичный для гематопоэтических клеток	243400 603030 —
<i>CCI6</i> <i>AC, ACT</i> <i>CYP11</i> <i>GSTT1</i>	11q12-13 14q32 15q22-24 22q11.2	Утероглобин (Бластокинин) Ингибиторы протеаз Цитохром P450 Глутатион S-трансфераза θ -1	192020 107280 108330 600436

Примечание. MIM — номер по каталогу V.A. McKusick «Mendelian Inheritance in Man» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>). В таблице приведены только наиболее важные гены-кандидаты астмы, так как по некоторым оценкам их число составляет около 1900

1900, а?

Факторы среды, провоцирующие бронхиальную астму



пыльца



пылевые
клещи



плесень



домашние
животные

Triggers



Cigarette
Smoke



Dust



Feathers



Perfume



Heat



run too
fast

Риск в таких случаях рассчитать крайне сложно

(В одной из первых работ, включавшей около 7000 близнецовых пар в Швеции, конкордантность по астме у монозиготных (МЗ) близнецов была 19 % по сравнению с 4,8 % у дизиготных (ДЗ) (Edfors-Lubs M. L., 1971). Генетико-эпидемиологический анализ, проведенный в Тасмании, продемонстрировал, что **шансы детей заболеть астмой в 2,63 раза выше, если у них страдают данной патологией матери; в 2,52 раза – если болеют отцы и в 6,69 раз – если болеют оба родителя (Jenkins M. A. et al., 1993).**

Обобщенные данные литературы по мультифакториальным заболеваниям собраны в так называемые **таблицам эмпирического риска**

Риск заболевания родственников больных с различными психическими болезнями (в процентах)

Родственники больного	Шизофрения	Маниакально-депрессивный психоз	Эпилепсия
Сибсы, если оба родителя здоровы	8	12	7
Сибсы, если один из родителей болен	14	26	12
Сибсы, если оба родителя больны	46	43	50
Дизиготный близнец	23	20	13
Монозиготный близнец	70	75	58

Итак, врач тем или иным способом рассчитывает **риск** появления заболевания у потомства

Риск развития заболевания
менее 5 % считается низким,
от 5 до 10 % — повышенным,
от 10 — 20 % — средним,
выше 20 % — высоким.*

* Но высокий риск, к примеру, полидактилии, или высокий риск порока сердца — не одно и то же!

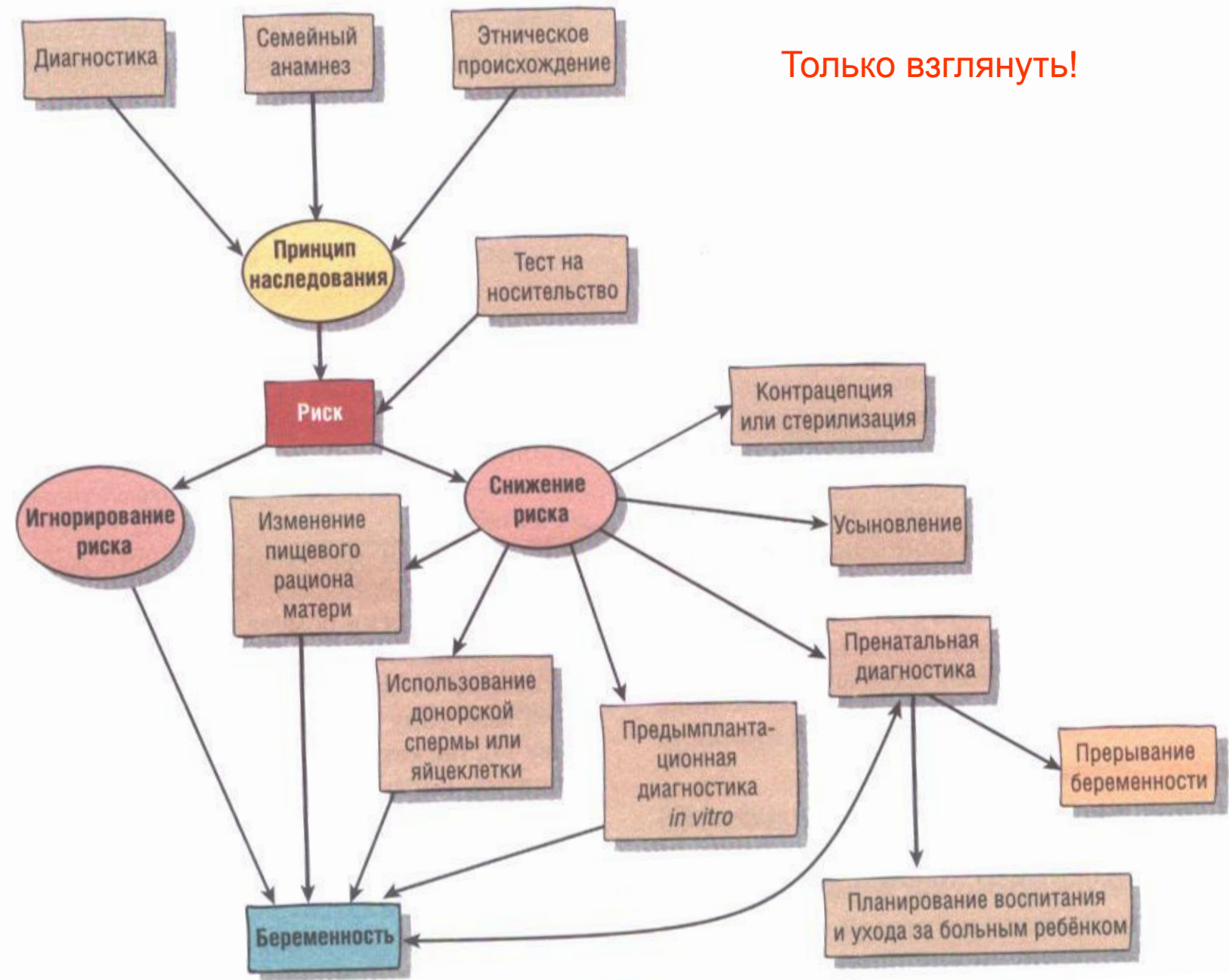
Заключительный третий этап консультирования – сообщение результатов семье

- Сообщается **только родителям**
- На беседу отводится столько времени, сколько потребуется
- Адаптация семьи к диагнозу может занимать от 2-х месяцев до 2-х лет
- Решение о дальнейшем деторождении принимают **только родители**

Решением родителей может стать:

- Рожать
- Не рожать
- Усыновить
- Разорвать брак
- Родить от другого партнера
- Применить донорское осеменение
- Рожать, но с дородовой диагностикой

Только взглянуть!



Дородовая (пренатальная) диагностика

МЕТОДЫ ДОРОДОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Предимплантационная диагностика

```
graph TD; A[Предимплантационная диагностика] --> B[Неинвазивные методы]; A --> C[Инвазивные методы];
```

Неинвазивные методы:

Ультразвуковое исследование (во все сроки)

ХГЧ, альфа-фетопротеин и эстриол в крови матери (1 и 2 триместры)

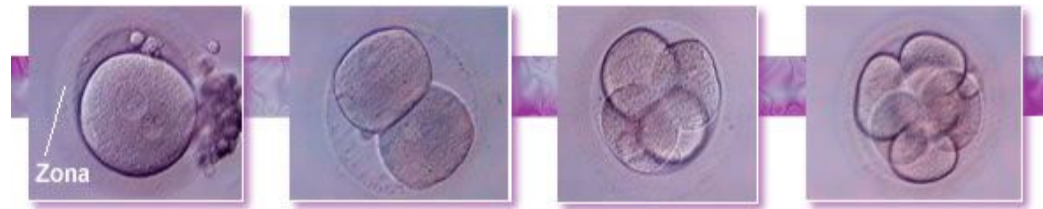
Инвазивные методы (есть риск прерывания беременности):

Биопсия хориона (10-11 нед.)

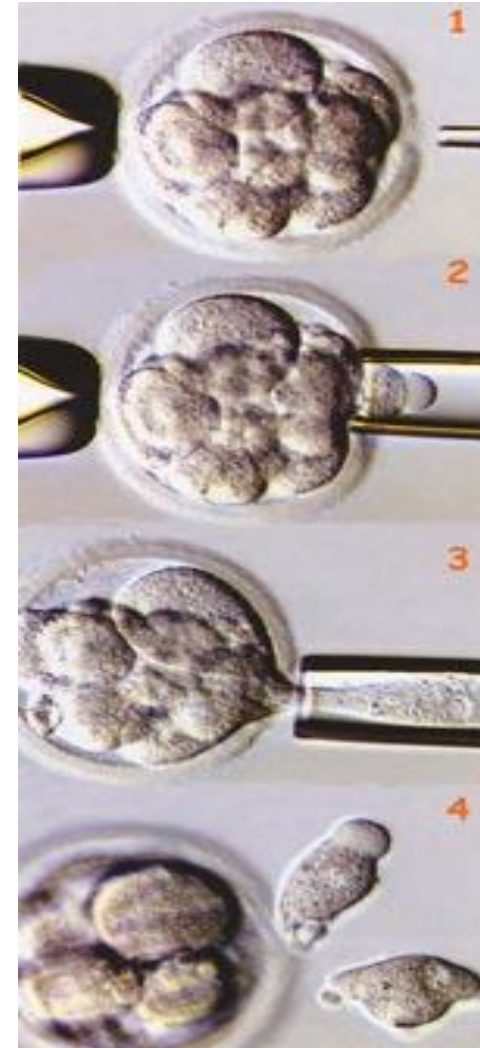
Амниоцентез (16 – 17 нед.)

Кордоцентез и плацентоцентез (после 20 нед.)

Предимплантационная диагностика



- При экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) берутся бластомеры на стадии морулы и изучаются до имплантации зародыша





Неинвазивные методы

- УЗИ
- Исследование сыворотки матери

Нарушение	АФП	ХГ
Трисомия 21 - синдром Дауна	Пониженный	Повышенный
Трисомия 13	Нормальный	Пониженный
Трисомия 18	Пониженный	Пониженный
Открытые дефекты нервной трубки	Повышенный	Нормальный
Задержка развития, угроза преждевременных родов, внутриутробная смерть плода	Повышенный	Нет данных
Многоплодная беременность	Повышенный	Повышенный

Инвазивные методы



Биопсия хориона на 8 – 10 неделе беременности

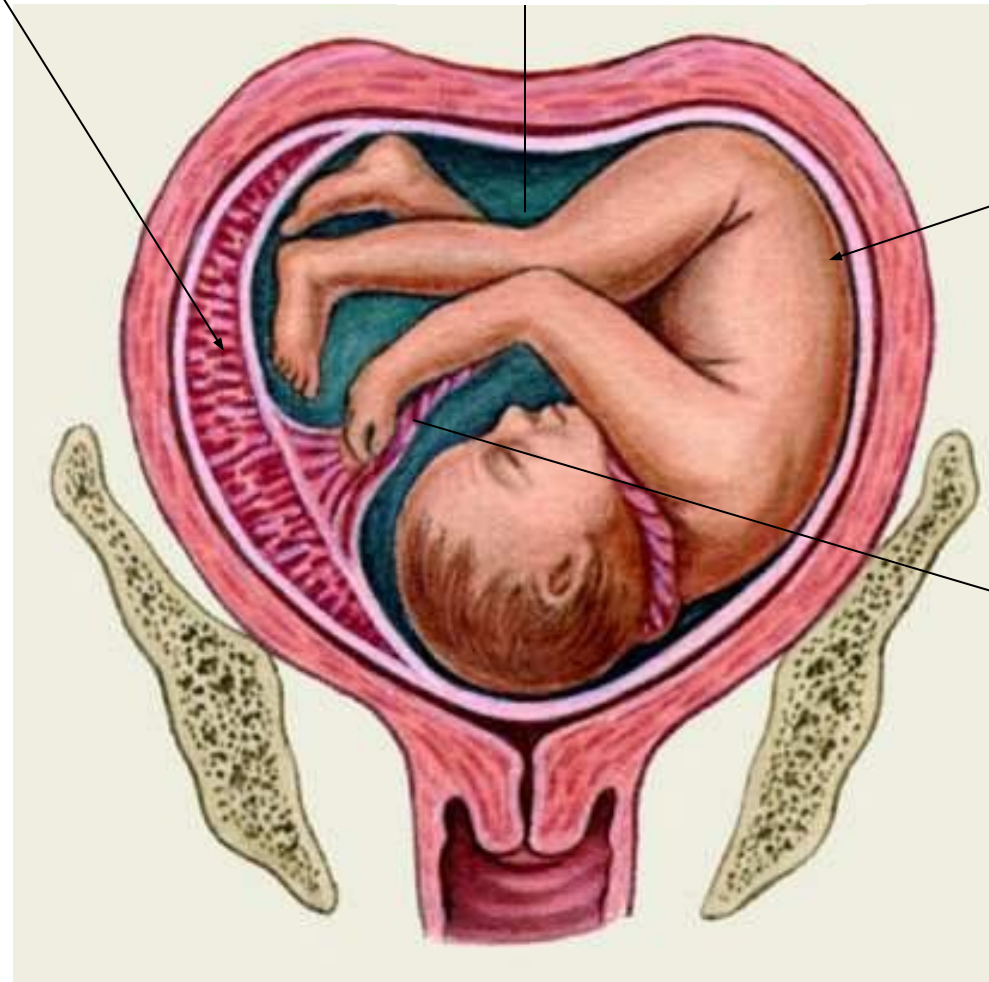


Во втором триместре беременности проводится

Плацентоцентез –
биопсия ткани
плаценты

Амниоцентез –
взятие
околоплодных вод

Биопсия
кожи



Кордоцентез –
взятие крови
из пупочной
вены

Процедуры проводят под контролем УЗИ



Возможностей
немало

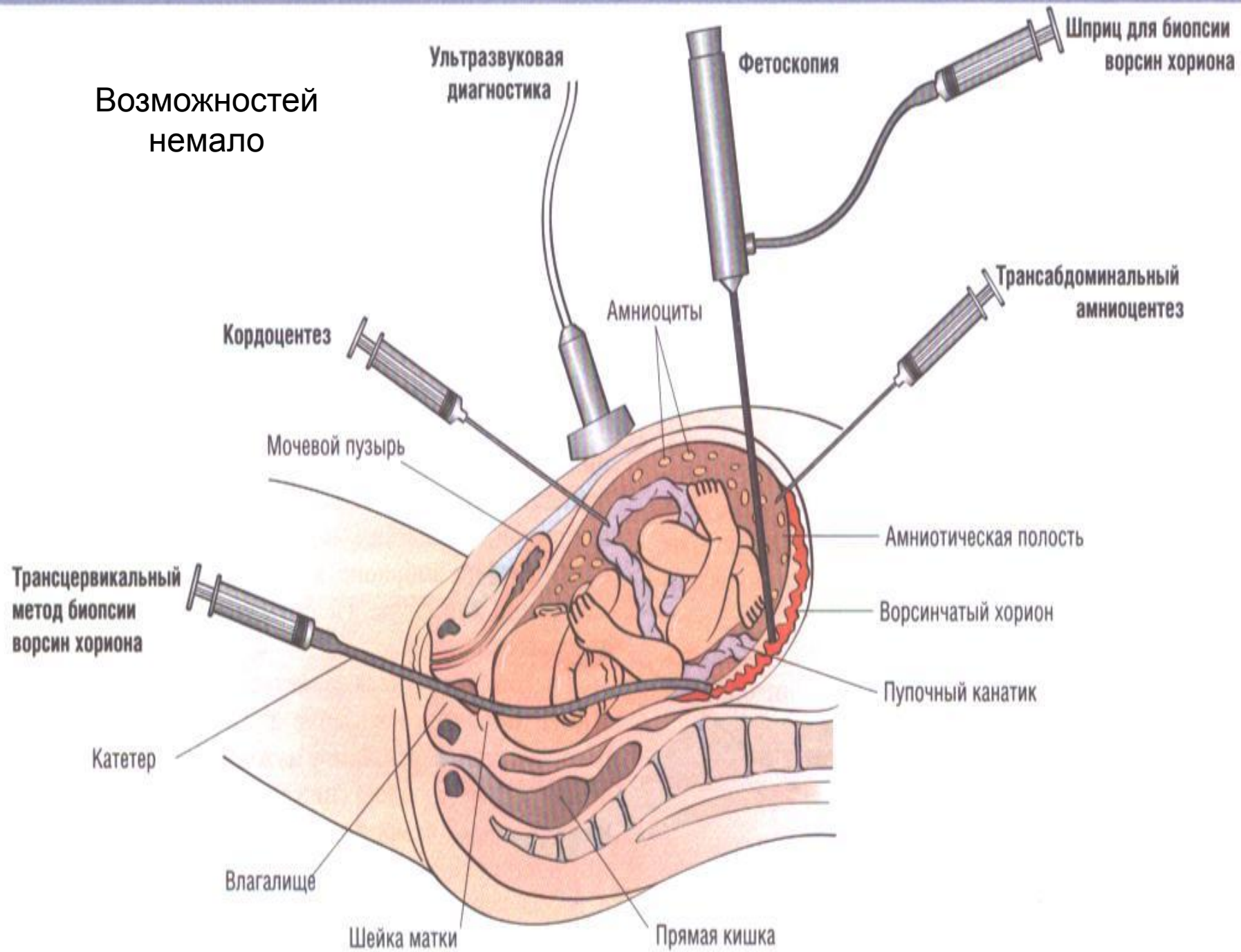


Таблица 53-1. Некоторые наиболее тяжёлые пороки развития, определяемые методом ультразвукового сканирования во II триместре беременности

ЦНС	Скелет	Мультисистемные нарушения	Органы брюшной полости и таза	Грудная клетка	Голова и лицо
Анэнцефалия Энцефалоцеле Аринэнцефалия Гидроцефалия	Ахондроплазия Несовершенный остеогенез Танатофорная дисплазия Полигидрамнион	Задержка роста Водянка Олигогидрамнион	Омфалоцеле Почечная агенезия Гастрошизис Желудочно-кишечная атрезия Почечный кистоз Гидронефроз	Врождённые пороки сердца Диафрагмальная грыжа	Заячья губа с волчьей пастью или без неё Микрофтальмия

Таблица 53-2. Методы пренатальной диагностики и связанный с ними риск

Срок беременности	Оптимальное время	Риск выкидыша	Доступность
Предимплантационный период			
Биопсия эмбриона	6–10-клеточная стадия	Не определён, метод считают безопасным	Ограниченная
I триместр (0–13 недель)			
Биопсия ворсин хориона:			Специализированное оборудование
транспервикальная	9–12 недель	0,5–2,0%	
трансабдоминальная	9–13 недель	0,5–2,0%	
Материнский кровоток	С 6-й недели	Безопасен	Специализированное оборудование
II триместр (14–26 недель)			
Трансабдоминальная биопсия плаценты	14–40 недель	0,5–2,0%	Специализированное оборудование
УЗИ	16–18 недель	Безопасен	Широко применяют
Амниоцентез	16–18 недель	0,5%	Широко применяют
Кордоцентез	18–40 недель	1%	Специализированное оборудование
Фетоскопия	18–20 недель	3%	Широко применяют
Биопсия тканей плода	18–20 недель	3%	Узко специализированное оборудование

Примечание. В случае если необходимо культивирование эмбриональных тканей, диагноз может быть отложен на 2–4 недели.

Полученный материал исследуют цитогенетически, биохимически, методами ДНК-диагностики. Врач сообщает семье результаты.

По результатам **семья** принимает решение о продолжении или прерывании беременности.