

Методы медицинской генетики человека

Сложности при изучении генетики человека

Все генетические законы и закономерности универсальны и приложимы к человеку. Однако изучение генетики человека имеет ряд особенностей.

- ⊙ Во-первых, нельзя использовать гибринологический метод, так как экспериментальное скрещивание людей невозможно. Во-вторых, у человека медленная смена поколений, и пронаблюдать характер наследования признака сложно.
- ⊙ В-третьих, у человека очень малое число потомков в одной семье, что не дает статистически достоверного результата. Кроме того, в отличие от классических генетических объектов у человека большое число хромосом и много групп сцепления.

КЛИНИКО- ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

- ◎ Сущность генеалогического метода состоит в изучении родословных в тех семьях, в которых есть наследственные заболевания. Этот метод помог установить закономерности наследования очень большого числа самых различных признаков у человека, как нормальных, подобных цвету глаз, цвету и форме волос и т.п., так и сопутствующих наследственным болезням.

Используется для:

- ⊙ установления наследственного характера признака;
- ⊙ определения типа наследования признака или заболевания;
- ⊙ оценки пенетрантности гена;
- ⊙ анализа сцепления генов и картирования хромосом;
- ⊙ изучения интенсивности мутационного процесса;
- ⊙ расшифровки механизмов взаимодействия генов

При МГК помогает:

- ⊙ выяснить природу заболевания;
- ⊙ определить тип наследования патологии в семье;
- ⊙ провести дифференциальную диагностику наследственных болезней;
- ⊙ оценить прогноз заболевания;
- ⊙ рассчитать риск рождения больного потомства;
- ⊙ выбрать адекватные и оправданные методы дородовой диагностики, лечения и профилактики, реабилитации и адаптации

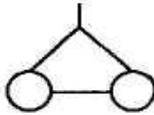
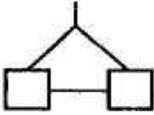
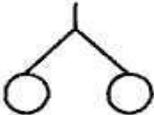
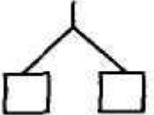
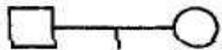
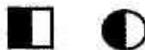
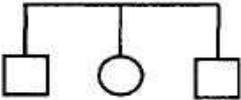
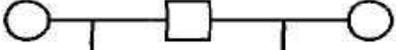
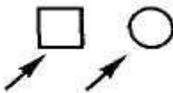
Этапы:

1. Составление родословной и её графическое изображение;
2. Генетический анализ полученных данных

1. СОСТАВЛЕНИЕ РОДОСЛОВНОЙ

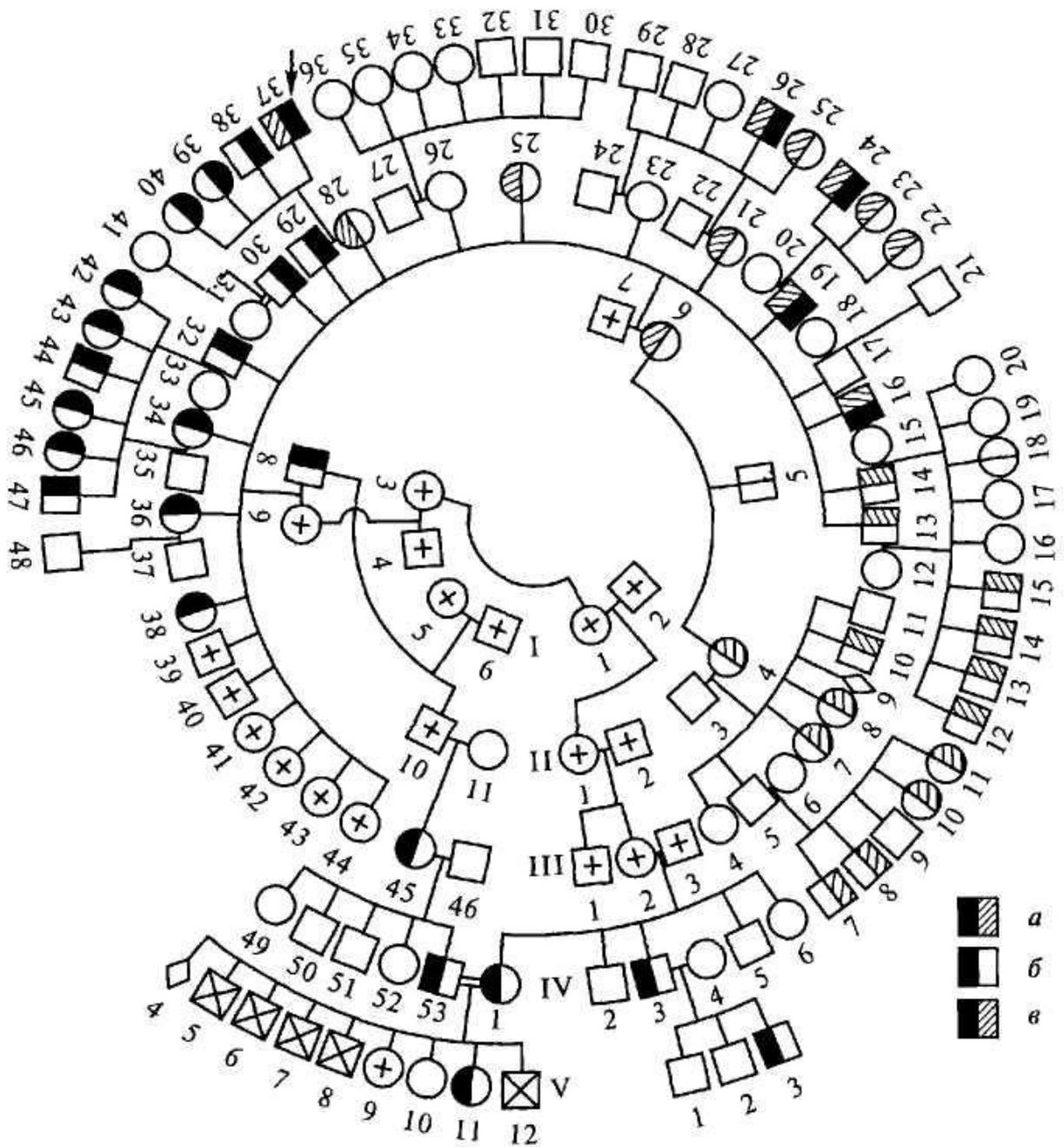
- ◎ пробанд;
- ◎ сибсы;
- ◎ полусибсы (единоутробные, единокровные)

СИМВОЛЫ

	1			9	
	2				
	3			10	
					
	4		11		17
	5		12		18
	6		13		19
	7		14		20
			15		21
					
	8		16		
					
					
					

Обязательные разделы родсловной

- ◎ условные обозначения
- ◎ легенда



БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД

- ◎ Биохимические показатели отражают сущность болезни не только в диагностическом, но и в генетическом аспекте.
- ◎ Биохимические методы направлены на выявление биохимического фенотипа организма



Биохимические методы:

- хроматография (жидкостная, газовая)
- масс-спектрометрия
- магнитная резонансная спектрометрия
- электрофорез
- проточная цитофлуориметрия



**МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

**БИОХИМИЧЕСКИЕ
МЕТОДЫ**

Этапы биохимического анализа:

1. экспресс-диагностика – применяют методы массового биохимического скрининга: пробы Феллинга (на фенилкетонурию), Альтгаузена (гликогенозы), Бенедикта (галактоземия, фруктоземия), проба на гипераминоацидурию, микробиологический тест Гатри (ФКУ и др. аминокислотопатии). Разработаны простые качественные биохимические тесты для экспресс-диагностики гипотиреоза, муковисцидоза, для выявления нарушений обмена билирубина, болезни Тея-Сакса, гепатолентикулярной дегенерации, АГС. Эти пробы достаточно просты и используют легко доступный биологический материал (кровь, моча).

Этапы биохим. анализа:

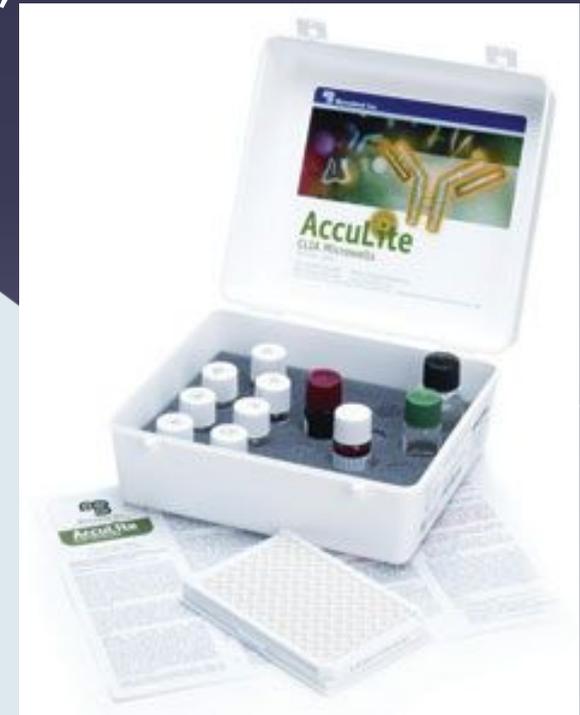
2. уточняющая диагностика – применяют молекулярно-цитогенетические, молекулярно-биологические методы, более сложные методы аналитической биохимии:
- ⊙ исследование метаболического пути (количественное определение метаболитов, их кинетики и накопления);
 - ⊙ прямое измерение концентрации (иммунохимические методы), активности (энзимодиагностика), физико-химических и кинетических параметров мутантных белков;
 - ⊙ исследование мутантных белков с помощью нагрузочных проб мечеными субстратами и
 - ⊙ гибридизации соматических клеток;
 - ⊙ исследование структуры мутантного гена методами рестрикционного анализа.

Показания

- ⊙ 1) умственная отсталость, психические нарушения;
- ⊙ 2) нарушение физического развития - аномальный рост и строение волос или ногтей; неправильный рост с искривлением костей туловища и конечностей, чрезмерное отложение жира, гипотрофия или кахексия, тугоподвижность или разболтанность суставов;
- ⊙ 3) плохое зрение или полная слепота, тугоухость или глухота;
- ⊙ 4) судороги, мышечная гипотония, гипер- и гипопигментация, фото-чувствительность, желтуха;
- ⊙ 5) непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, нарушение пищеварения, частая рвота, диарея, жидкий стул, гепато- и спленомегалия;
- ⊙ 6) почечно-каменная болезнь, холестаза;
- ⊙ 7) гемолитические анемии и др. состояния.

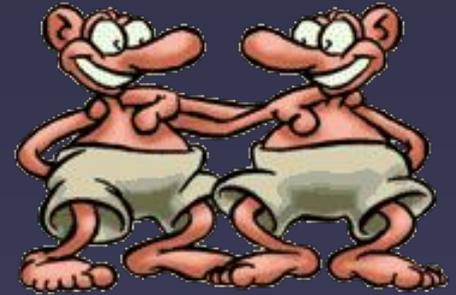
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

- Основаны на изучении антигенного состава клеток и жидкостей организма – крови, слюны, желудочного сока и пр.
- группы крови
- Rh-фактор



БЛИЗНЕЦОВЫЙ МЕТОД

- Метод основан на изучении признаков, изменяющихся под влиянием условий жизни у однополых близнецов.
- Гальтон, 1876; Сименс, 1924
- Близнецы рождаются примерно в 1% случаев, следовательно, они составляют 2% всех новорожденных.



Близнецы:

- однояйцевые (1/4)
- разнояйцевые

Разнояйцевые близнецы

- Развиваются из двух различных яйцеклеток, одновременно оплодотворенных различными спермиями. Главная причина рождения таких близнецов – одновременное созревание у матери двух и более яйцеклеток.
- РБ могут быть как одного, так и разного пола. РБ генетически сходны не больше, чем обычные братья и сестры. Различия между ними – результат различной наследственности.



Однояйцевые близнецы



- Рождаются, если зигота делится 1, 2 раза, разделившиеся клетки продолжают развиваться самостоятельно.

ОБ всегда относятся к одному полу и обнаруживают поразительное сходство. Их сходство объясняется одинаковым генотипом (совокупностью генов) и различия между ними обусловлены исключительно влиянием среды.

Однояйцевые близнецы

- Только у **однояйцевых** близнецов на 100% удаются пересадки органов, например почек, - ведь набор белков у них одинаков и пересаженные ткани не отторгаются. Отпечатки пальцев у ОБ практически идентичны.



Достоинства метода

Близнецовый метод используется для разграничения влияния наследственности и среды на развитие различных признаков у человека.

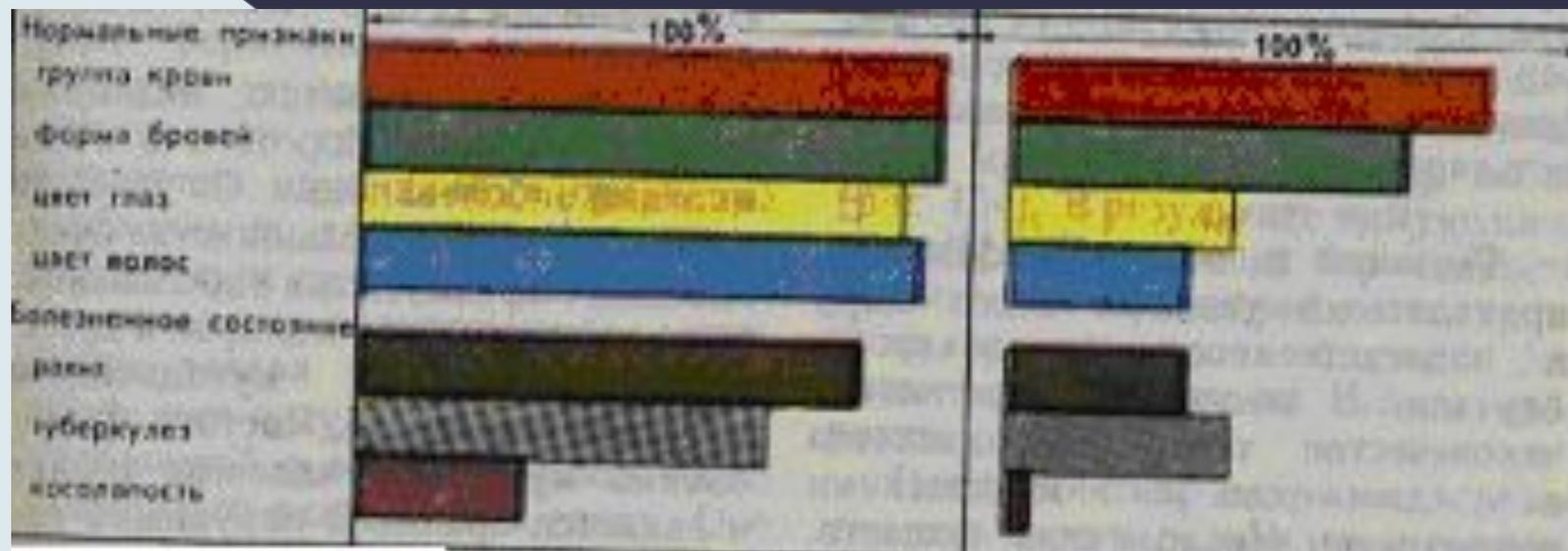
Этот метод позволяет изучить:

- 1) роль наследственности и среды в формировании физиологических и патологических особенностей организма;
- 2) конкретные факторы, усиливающие или ослабляющие влияние внешней среды;
- 3) корреляцию признаков и функций

Методы изучения близнецов

- 1. Сравнение однояйцевых близнецов между собой (внутрипарное сравнение)
- 2. Экспериментальное сравнение однояйцевых близнецов (контрольно-близнецовых метод)
- 3. Сравнение однояйцевых с двуяйцевыми
- 4. Сравнение близнецов с другими братьями и сестрами
- 5. Сравнение однояйцевых близнецов, выросших отдельно, с выросшими вместе

Сопоставление признаков ОБ и РБ



- ◎ Сопоставление показывает, что на определение группы крови, формы бровей, цвета глаз и волос среда почти не оказывает влияния, а решающее воздействие имеет генотип. Значительна роль наследственных факторов в развитии у детей туберкулеза и рахита.

Сходство близнецов (%)

Близнецы	Шизофрения	Умственная отсталость	Эпилепсия	Сахарный диабет
ОБ	69	97	67	65
РБ	10	37	3	18



Множественные рождения у человека являются большой редкостью



Направления

- ◎ Диагностика зиготности - изучение сходства и различия партнеров близнецовой пары по совокупности ряда признаков, изменяющихся под воздействием окружающей среды. В этом случае используется метод полисистемного сходства или подобия по внешним признакам.
- ◎ Методы экспериментального изучения:
 1. иммуногенетический - сравнение по антигенам, белкам сыворотки крови, гаплотипам HLA, т.е. по менделирующим признакам, которые не изменяются в течение всей жизни, несмотря ни на какие воздействия окружающей Среды;
 2. исследование дерматоглифики;
 3. изучение наследуемых способностей (например, чувство вкуса фенилтиокарбамида);
 4. изучение данных ЭКГ и ЭГ;
 5. трансплантация кожного лоскута.
- ◎ Статистическое исследование близнецовой выборки - анкетирование близнецов, которое целесообразно в популяционных исследованиях с большими выборками.
- ◎ Метод контроля по партнеру - используется только у монозиготных близнецов. При этом возможно точно оценить то или иное внешнее воздействие, если ему подвергся только один партнер (например, лекарственный препарат).

ПОПУЛЯЦИОННО- СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТОД

В основе этого метода лежат задачи изучения генетического состава человеческих популяций. Он позволяет выяснить распространение отдельных генов в человеческих популяциях. Популяционный метод выявляет долю индивидуальной изменчивости людей в пределах той или иной общности (популяции).

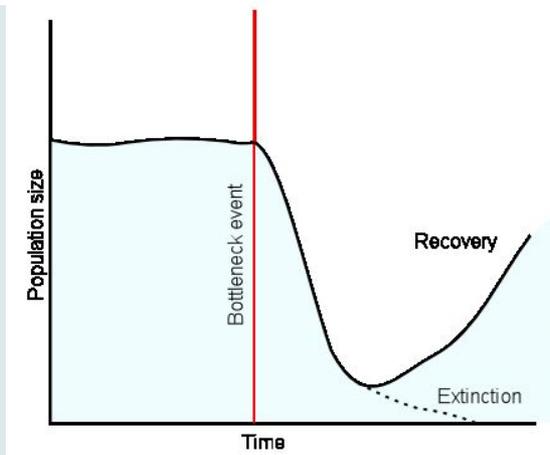
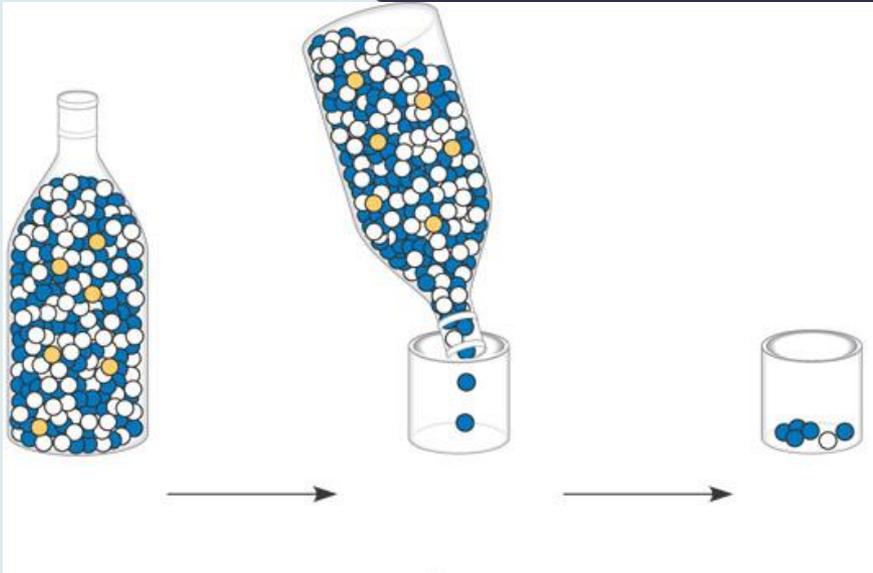


Популяция

- ◎ Популяция — совокупность особей определенного вида, в течение длительного времени (большого числа поколений) населяющих определенное пространство, внутри которого практически осуществляется та или иная степень панмиксии и которая отделена от соседних таких же совокупностей особей той или иной степенью давления изоляции.



Эффект бутылочного горлышка:



- сокращение генофонда популяции, в результате критического уменьшения численности по различным причинам.

Периоды в истории популяции

- 1) Первоначально популяция имеет большое генетическое разнообразие, вследствие своей многочисленности, благоприятных условий окружающей среды и широкого ареала обитания.
- 2) Популяция вымирает, её численность сокращается до нескольких особей. Генофонд обедняется. Снижению численности популяции, может происходить периодически (в связи с ежегодным наступлением сезона неблагоприятного для поддержания численности популяции) или периодически — в результате катастроф.
- 3) Численность популяции снова возрастает, но генетическое разнообразие не восстанавливается. Создаются условия для случайного варьирования частот аллелей в популяции — дрейфа генов.

Популяция гепардов



Закон Харди-Вайнберга (1908 г.)

Частота гомозиготных и гетерозиготных организмов в условиях свободного скрещивания при отсутствии давления отбора и других факторов (мутация миграции дрейф генов т.д.) остаётся постоянной, т.е. пребывает в состоянии равновесия.

Закон Харди – Вайнберга устанавливает математическую зависимость между частотами генов и генотипов.

$$p^2 AA + 2pqAa + q^2 aa = 1$$

Частота
гена **A**

Частота гена **a**

Условия выполнения закона Харди-вайнберга:

1. Популяция должна иметь неограниченно большую численность;
2. Все особи в популяции должны иметь возможность свободно скрещиваться;
3. Гомозиготные и гетерозиготные особи по данной паре аллелей должны быть одинаково плодовиты, жизнеспособны и не подвергаться отбору;
4. Прямые и обратные мутации должны происходить с одинаковой частотой

МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

- ◎ Пренатальная диагностика — дородовая диагностика, с целью обнаружения патологии на стадии внутриутробного развития.
- ◎ Выделяют:
 1. Инвазивные методы
 2. Неинвазивные методы

Показания к МГК:

- ⦿ подозрение на наследственную или врожденную патологию (диагностика или дифференцированная диагностика);
- ⦿ наличие наследственной болезни у пациента (прогноз течения заболевания);
- ⦿ изменения репродуктивной функции у женщин и мужчин (бесплодие, первичные нарушения овариаального цикла, аномалии развития половых органов, повторные самопроизвольные выкидыши, мертворождения);
- ⦿ рождение ребенка с врожденным пороком развития или наследственным заболеванием (прогнозирование наследственной патологии у будущих детей);
- ⦿ наличие в семье наследственного заболевания (прогнозирование болезни у здоровых родственников или будущих детей);
- ⦿ возраст супругов (женщины после 35 лет, мужчины после 45 лет) при планировании деторождения;
- ⦿ кровнородственный брак (до троюродных братьев и сестер); химические и радиационные мутагенные воздействия.

1. Инвазивные методы

- ⊙ Биопсия хориона – 8-14 нед.
- ⊙ Плацентоцентез (поздняя биопсия хориона) – 11-18-я нед.
- ⊙ Амниоцентез - 15-17 нед.
- ⊙ Кордоцентез - 18-22 нед.
- ⊙ Биопсия кожи, мышц – 14-22 нед.
- ⊙ Фетоскопия 18-22 нед.

Биопсия хориона

- ◎ 10-11 недель
- ◎ Клетки хориона (наружной зародышевой оболочки).
- ◎ 1 способ. Небольшое количество хориональной ткани отсасывается шприцем через катетер, введенный в канал шейки матки.
- ◎ 2 способ. Образец ткани засасывают в шприц с помощью длинной иглы, введенной в полость матки через брюшную стенку.

Биопсия хориона

- ◎ Достоинства:
 - Быстрое получение результатов (в течение 3-4 дней после взятия материала).
 - Диагностировать тяжелую инвалидизирующую болезнь у плода можно в период до 12-й недели, когда прерывание беременности происходит с меньшим количеством осложнений для женщины, к тому же уменьшается стрессовая нагрузка на членов семьи.

Биопсия хориона

○ Недостатки:

- По ряду технических причин не всегда удается провести качественный анализ образцов ткани.
- Существует незначительный риск получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов из-за феномена т. н. «плацентарного мозаицизма» (неидентичности генома клеток хориона и эмбриона).
- Длительное воздействие на плод ультразвука, безвредность которого не доказана.
- Риск случайного повреждения плодного пузыря.
- Риск неблагоприятного влияния на течение беременности при резус-конflikте.
- Риск выкидыша (от 2 до 6% в зависимости от состояния женщины).
- Риск инфицирования плода (1-2%).
- Риск кровотечения у женщины (1-2%).
- Риск (менее 1%) некоторых отклонений в развитии плода: описаны случаи грубых уродств конечностей у новорожденных, подвергавшихся биопсии хориона. В целом риск осложнений при биопсии хориона низок (не выше 2%).

Плацентоцентез

- II триместр беременности.
- Клетки плаценты.
- Аналогична методике описанного выше 2-го способа биопсии хориона. Проводится под местным или общим обезболиванием, амбулаторно или с кратковременной госпитализацией женщины.
- Преимущества: Минимальная вероятность осложнений.
- Недостатки:
 - Культивирование полученных при плацентоцентезе клеток может оказаться менее результативным, чем культивирование клеток хориона, поэтому иногда (очень редко) возникает потребность в повторении процедуры. Этот риск отсутствует в лабораториях, практикующих современные методы цитогенетической диагностики.
- • Проведение обследования на достаточно большом сроке беременности (в случае обнаружения серьезной патологии прерывание беременности в этот период требует длительной госпитализации и чревато осложнениями).

Амниоцентез

- ◎ 15-16 недель.
- ◎ Околоплодная жидкость и находящиеся в ней клетки плода (слущенные клетки кожи плода, эпителиоциты из мочевыводящих путей и т.д.).
- ◎ Околоплодная жидкость набирается в шприц с помощью иглы, введенной в полость матки через брюшную стенку. Манипуляция производится под контролем УЗ-аппарата, амбулаторно или с кратковременной госпитализацией. Чаще применяют местную анестезию, но вполне возможно и проведение процедуры под общим наркозом.

Амниоцентез

○ Преимущества:

- Диагностика различных хромосомных и генных болезней, определение степени зрелости легких плода,
- Определение степени кислородного голодания плода.
- Определение тяжести резус-конфликта между матерью и плодом.
- Диагностика некоторых пороков развития плода (например, грубых уродств головного и спинного мозга анэнцефалии, экзэнцефалии, спинномозговой грыжи и т.д.).
- Более широкий (в сравнении с биопсией хориона и другими инвазивными методами пренатальной диагностики) спектр выявляемых патологий.
- Риск выкидыша несколько меньше, чем при биопсии хориона. Этот риск всего на 0,5-1% выше, чем у беременных, которым вообще не проводились инвазивные обследования.

Амниоцентез

○ Недостатки:

- Технологические проблемы. Поскольку клеток плода в забранном образце очень мало, необходимо дать им возможность размножиться в искусственных условиях. Для этого требуются особые питательные среды, определенная температура, реактивы, сложное оборудование.
- Достаточно долгое время (от 2 до 6 недель) проведения анализа хромосом. Результаты получают в среднем к 20-22 неделе. При подтверждении диагноза прерывание беременности на таком сроке сопровождается большим количеством осложнений, чем, например, на 12-й неделе. Сильнее и моральная травма членов семьи¹.
- Длительное воздействие на плод ультразвука, безвредность которого не доказана.
- Несколько повышается риск рождения маловесного ребенка.
- Есть слабый (менее 1%) риск дыхательных расстройств у новорожденного.

Кордоцентез

- После 18-й недели беременности.
- Пуповинная кровь плода.
- Образец крови плода получают из вены пуповины, которую под контролем УЗИ пунктируют иглой, введенной в полость матки через прокол передней брюшной стенки женщины.
- Преимущества:
 - Возможность лечебных манипуляций (введение лекарственных средств и т.п.).
 - Минимальная вероятность осложнений.

Недостатки:

- Проведение обследования на большом сроке беременности (в случае обнаружения серьезной патологии прерывание беременности в этот период требует длительной госпитализации и чревато осложнениями).

Фетоскопия

- после 17-й недели
- Миниатюрное устройство, напоминающее телескоп, оборудованный лампочкой и объективом, вводится через брюшную стенку и матку внутрь околоплодного пузыря, где может наблюдать и фотографировать плод. Фетоскопия дает возможность посредством взятия проб крови и тканей установить диагноз болезней, которые невозможно определить при помощи амниопункции.
- В настоящее время фетоскопия - довольно рискованная процедура, она может спровоцировать выкидыш, поэтому это исследование проводится только в тех случаях, если есть веские основания для подозрения на врожденный дефект у ребенка.

2. Неинвазивные методы

- Скрининг материнских сывороточных факторов (АФП, хориальный гонадотропин, свободный эстрадиол)
- Ультразвуковой скрининг плода, оболочек и плаценты
- Сортинг фетальных клеток
- Тест Pink or Blue (с 7 нед.)

Скрининг материнских сывороточных факторов

- Промежуток между 15 и 20 неделями беременности. В ряде случаев возможно более раннее проведение анализа, но после 20 недели диагностическая ценность метода невысока.
- Венозная кровь беременной.
- Сыворотка крови исследуется на содержание трех веществ:
 - альфа-фетопротеина (АФП);
 - хорионического гонадотропина (ХГ);
 - неконъюгированного эстриола (НЭ).
- иногда «тройной тест» дополняют исследованием уровня нейтрофильной щелочной фосфатазы (НЩФ).

АФП вырабатывается печенью плода, а затем через плаценту попадает в кровь беременной. Уровень АФП в крови матери повышается при некоторых тяжелых пороках развития, приводящих к смерти или инвалидности (дефекты закрытия нервной трубки и пр.); и, напротив, заметно снижается при синдроме Дауна. Уровень НЩФ в крови матери при синдроме Дауна у плода повышается. Уровень ХГ и НЭ при синдроме Дауна у плода также отклоняется от нормы.

Скрининг материнских сывороточных факторов

○ Диагностика:

- синдрома Дауна;
- некоторых уродств головного или спинного мозга (анэнцефалия, черепно-мозговые или спинномозговые грыжи) и ряда других тяжелых пороков развития у плода.

○ Преимущества:

- Достаточно большая эффективность: 70% всех случаев синдрома Дауна и дефектов закрытия нервной трубки можно выявить на сроках 15-22 недели беременности. При дополнительном исследовании НИЦФ выявление плодов с синдромом Дауна достигает 80%. Это дает возможность при принятии семьей соответствующего решения прервать беременность без особых осложнений для организма женщины.
- Показан всем беременным женщинам.
- Риск осложнений для плода пренебрежимо мал.

○ Недостатки:

- На результаты анализов оказывают влияние различные факторы — многоплодная беременность, особенности женского организма, акушерские проблемы и пр. Следствием этого нередко могут быть ложноотрицательные либо ложноположительные результаты исследования. Во всех подозрительных случаях назначается уточняющее обследование — УЗ-сканирование, амниоцентез, плацентоцентез или кордоцентез.

УЗИ

- Стандартный акушерский УЗ-скрининг пороков развития у плода проводят в два этапа: на сроках 11-13 недель беременности и 22-25 недель беременности.
- Показан всем беременным женщинам.
- Плод и плацента
- 1 способ. На поверхность живота женщины устанавливается датчик (трансдюсер), испускающий звуковые волны высокой частоты. Отражаясь от тканей плода, эти волны снова улавливаются датчиком. Компьютерная обработка волн формирует сонограмму — изображение на экране монитора, которое и оценивается специалистом.
- 2 способ (чаще используется на ранних сроках). Трансдюсер особой конструкции, защищенный латексным презервативом, вводится во влагалище женщины.

УЗИ

○ Преимущества:

- Диагностика десятков разновидностей врожденных пороков развития у плода (пороки головного и спинного мозга, сердца, почек, печени, кишечника, конечностей, лицевых структур и др.).
- Раннее (до 12 недели беременности) выявление специфических признаков синдрома Дауна у плода. Кроме того — уточнение: • характера беременности (маточная/ внематочная); • количества плодов в матке; • возраста плода (срока беременности); • наличия отставания в развитии плода; • положения плода в матке (головное или тазовое предлежание); • характера сердцебиения плода; • пола плода;
- расположения и состояния плаценты; • состояния околоплодных вод; • нарушений кровотока в сосудах плаценты; • тонуса маточной мускулатуры (диагностика угрозы прерывания беременности).

УЗИ

- ⦿ • Потенциальное вредное воздействие УЗ-сканирования на организм плода гораздо меньше вредного воздействия рентгеновского излучения (группа экспертов ВОЗ официально признала безопасным четырехкратное УЗИ плода во время беременности).
- ⦿ Недостатки:
Технические ограничения и относительная субъективность интерпретации результатов сканирования. Диагностическая ценность УЗ-скрининга может существенно снижаться при слабых технических возможностях аппарата и низкой квалификации специалиста.

Сортинг фетальных клеток

- ⦿ Между 8-й и 20-й неделями беременности.
- ⦿ Эритробласты или лимфоциты плода, содержащиеся в венозной крови беременной женщины.
- ⦿ Для сортировки (отделения плодных клеток, содержащихся в крови женщины, от ее собственных клеток) используют высокоспецифичные моноклональные антитела и проточный лазерный сортинг. Полученные клетки плода подвергают молекулярно-генетическим исследованиям.

Сортинг фетальных клеток

○ Преимущества:

- Практически аналогичны возможностям биопсии хориона, плацентоцентеза и кордоцентеза.
- Перенебрежимо низкий риск осложнений для плода, обусловленный малой инвазивностью процедуры в сочетании с диагностическими возможностями, идентичными таковым при высоко инвазивных манипуляциях (биопсия хориона и др.)

○ Недостатки:

- Большая трудо- и техноемкость метода, приводящая к высокой себестоимости исследования.
- Недостаточная проверенность в плане надежности — данная методика в настоящее время преимущественно носит статус экспериментальной и в рутинной практике используется

Тест Pink or Blue

- Определение пола с 7-й недели
- Недавние научные исследования показали, что ДНК плода находится в крови предполагаемой матери. При естественных процессах клетки плода отмирают и переходят в систему кровообращения матери. Как только клетки отделились, их ДНК может быть обнаружена в кровеносной системе матери. Клетки разлагаются и свободная ДНК попадает в кровь систему кровообращения матери. При помощи только одной капли крови мы можем определить Y-особенность хромосом ДНК. Если это так, плод мужской. Если в ДНК нет хромосомной Y-особенности, плод женский.
- Ограничения:
 - В течении последних 3-х месяцев было прерывание беременности или выкидыш
 - был пересажен костный мозг от мужчины
 - переливание крови в течении последних 3-х месяцев
 - Приемка анти-коагулянты и препараты для лечения заболеваний крови
 - гемофилия

Наследственные заболевания человека

Наследственные заболевания

- заболевания, возникновение и развитие которых связано с изменениями генетического материала, способных передаваться по наследству. Сопровождаются хромосомными и генными мутациями.

Роль наследственных факторов в развитии различных заболеваний



Муковисцидоз



СД 2 типа



ИБС



РМЖ



СД 1 типа

Классификация

1. хромосомные
2. моногенные
3. полигенные

1. Хромосомные болезни

- изменения затрагивают хромосомы, при этом наблюдается изменение их структуры или числа
- Различают:
 1. **числовые аномалии хромосом**
 2. **структурные нарушения хромосом**

История открытия

- В 1866 г. английским педиатром Л. Дауном впервые была описана наиболее часто встречающаяся болезнь, трисомия 21 хромосомы. Названа эта болезнь **синдромом Дауна**.
- В 1925 г. – первое клиническое описание синдрома **моносомии по X-хромосоме** было сделано русским клиницистом Н.А. Шерешевским.
- В 1938 г. – Г. Тернер также описал этот синдром.
- В 1942 г. – Г. Клайнфелтер впервые описал клинический синдром, в основе которого лежат аномалии системы половых хромосом у мужчин (**трисомия XXУ**).

Эффекты

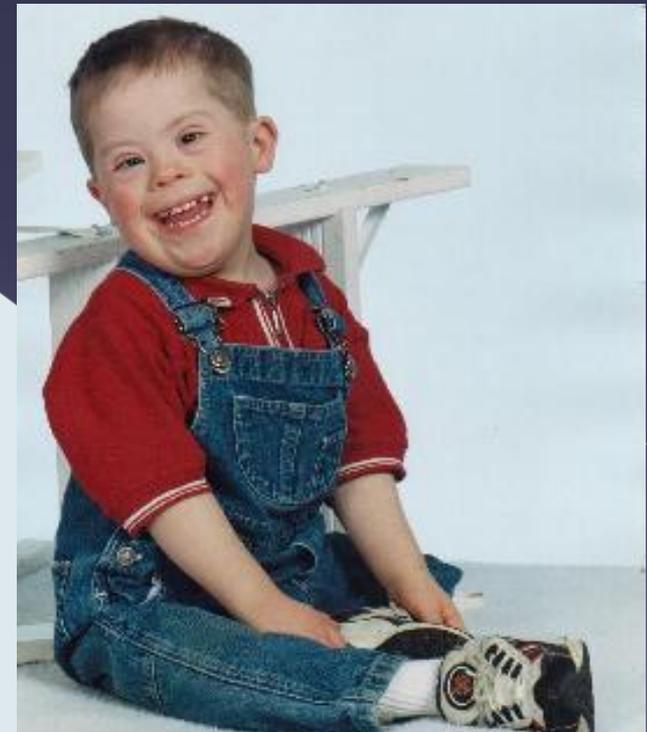
- Хромосомные аномалии вызывают нарушение общего генетического баланса. Патологические эффекты хромосомных и геномных мутаций проявляются на всех стадиях онтогенеза, на уровне гамет.
- Главные эффекты хромосомных аномалий проявляются в двух вариантах: летальности и врождённых пороках развития.
- Хромосомные аномалии, возникающие в соматических клетках, могут вызывать различные последствия: остаться нейтральными для клетки, обусловить гибель клетки, активировать деление клетки, изменить функцию.

1.1 Численные аномалии хромосом

- анеуплоидии по аутосомам (моносомии, трисомии)
- анеуплоидии по половым хромосомам
- полиплоидии

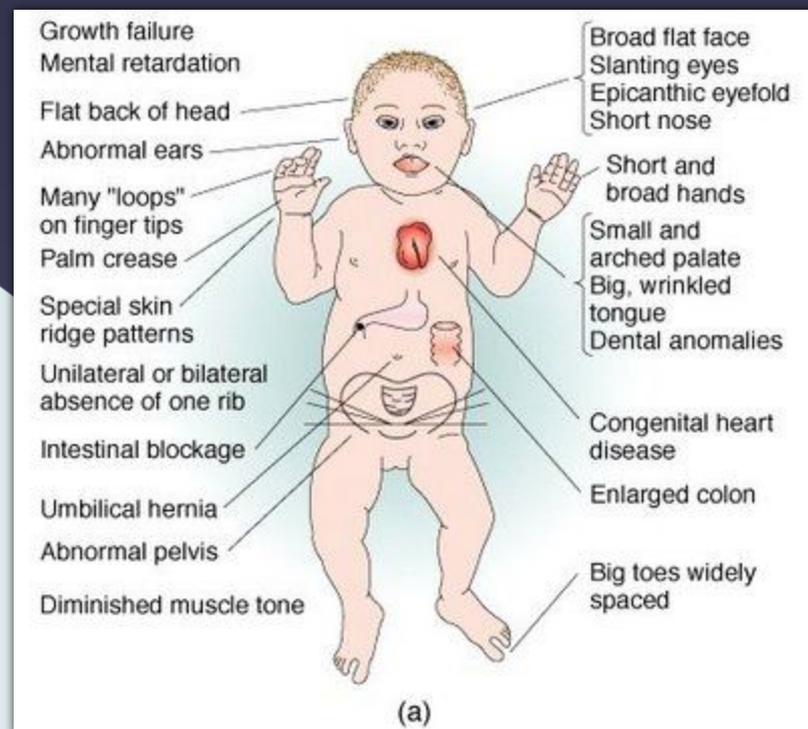
Трисомии по аутосомам

- синдром Дауна (трисомия по 21 хромосоме)
- Соотношение полов – 1:1. Частота - 1:700-800.



Зависимость частоты детей с с.Дауна от возраста матери

младше 30	менее чем 1 из 1,000
30	1 из 900
35	1 из 400
36	1 из 300
37	1 из 230
38	1 из 180
39	1 из 135
40	1 из 105
42	1 из 60
44	1 из 35
46	1 из 20
48	1 из 16
49	1 из 12

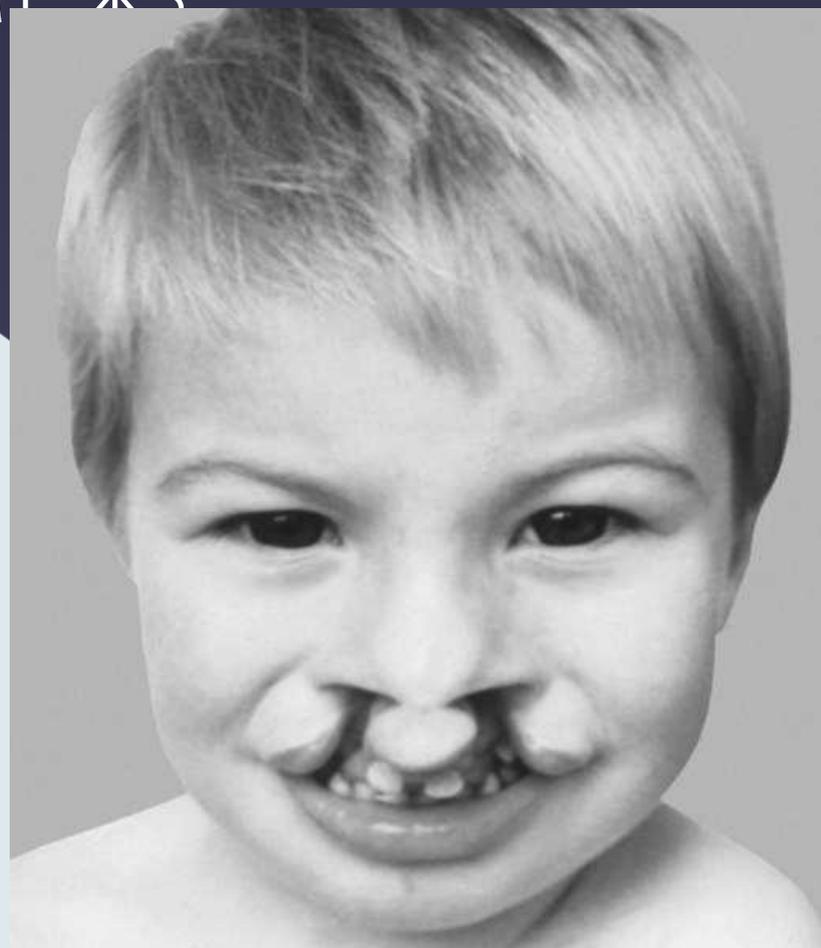


Болезнь Дауна

- Клиника:
- характерная внешность: небольшая круглая голова со скошенным утолщенным затылком: монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий седловидный нос, маленькие отстающие деформированные ушные раковины, полуоткрытый рот за счет макроглоссии, маленький западающий подбородок, своеобразная походка с неловкими движениями, косноязычие;
- отставание в психомоторном развитии на первом году жизни;
- слабоумие;
- пороки развития сердечно-сосудистой системы (ДМЖП, ОАП);
- пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезия пищевода);
- склонность к инфекциям и злокачественным заболеваниям (лейкемия);
- гипотрофия мышц, увеличение объема движений в суставах, поперечная ладонная складка;
- пигментные пятна по краю радужки - пятна Брушфильда, косоглазие;
- невысокий рост, гипотиреоз;
- аномалии скелета: деформация грудины, укорочение и расширение кистей и стоп, клинодактилия и искривление мизинца, гипоплазия средней его фаланги, сандалевидная щель, может быть единственная складка на 5 пальце, готическое небо, мелкие зубы;
- крипторхизм, гипоплазия полового члена.

Трисомии по аутосомам

- синдром Эдвардса (трисомия по 18 хромосоме)
- Соотношение полов – М1·Ж3
- Частота - 1: 8 000.



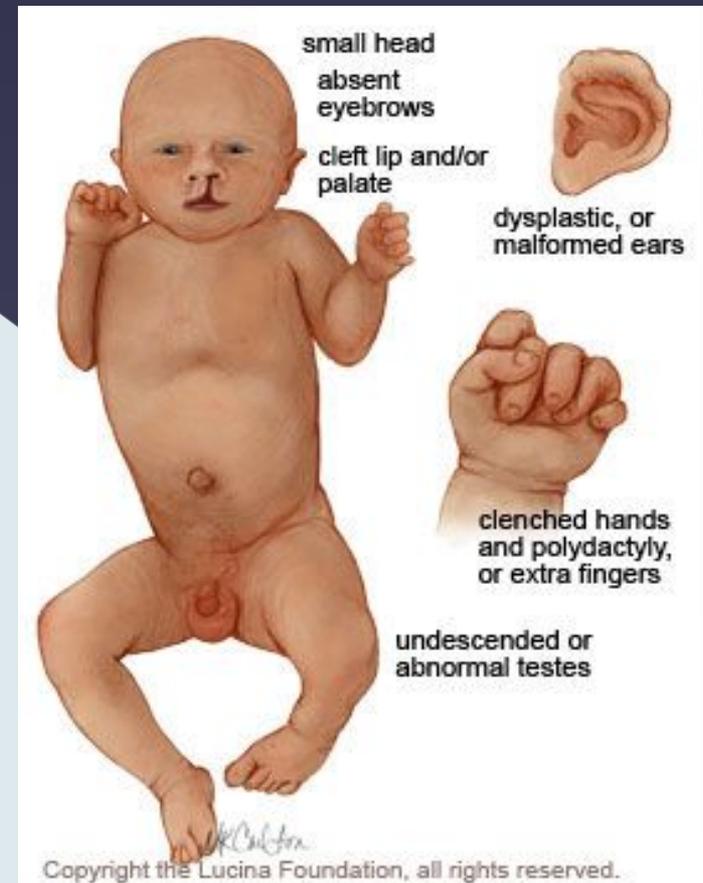
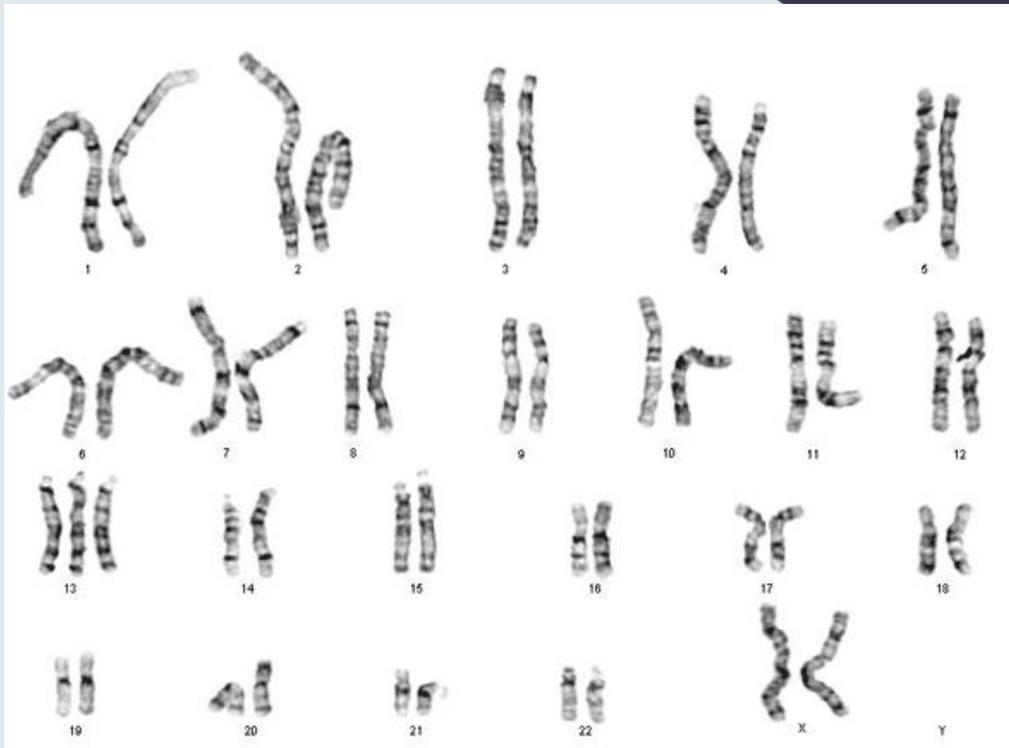
Синдром Эдвардса

Клиника:

- - долихоцефалия, низко посаженные деформированные уши, выступающий затылок, высокое небо, микрогнатия, короткие глазные щели, незаращение губы и неба, микростомия;
- - врожденные пороки сердца (ДМЖП, открытый Баталлов проток)
- - гипоплазия скелетной мускулатуры и подкожной жировой ткани,
- - грудная клетка короткая и широкая;
- - аномальное развитие стопы (конская стопа, стопа-качалка, деформация пальцев, гипоплазия ногтей), поперечная ладонная складка, дисплазия тазобедренных суставов,;
- - множественные пороки развития внутренних органов (ВПС, диафрагмальные грыжи, подковообразная почка, крипторхизм, паховая, пупочная грыжи,
- Погибают в возрасте до 3-5 месяцев, в редких случаях доживают до 5 лет.

Трисомии по аутосомам

- синдром Патау (трисомия по 13 хромосоме)
- Частота 1:10 000

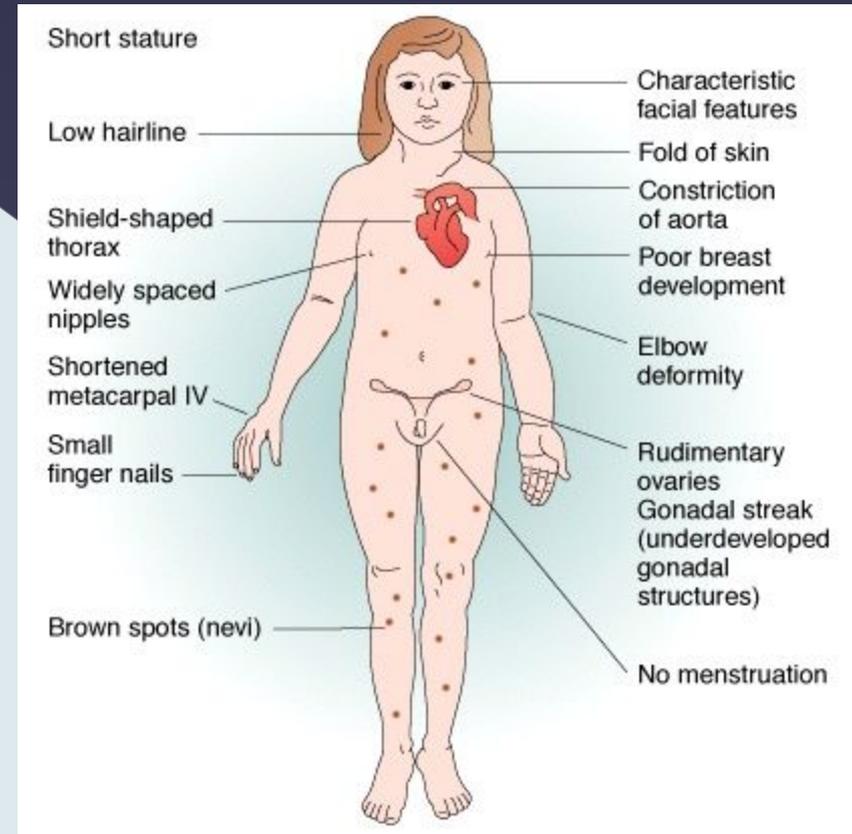


Синдром Патау

- Среди больных преобладают девочки. Дети рождаются обычно в срок, но с истинной пренатальной гипоплазией. Наблюдается высокая младенческая смертность (до 90% детей). Часть погибает внутриутробно.
- **Клиника:**
- - микроцефалия;
- - микрофтальм, анофтальмия;
- - одно или двустороннее незаращение верхней губы и неба;
- - полидактилия, выпуклые ногти, поперечная ладонная складка, повышенная гибкость суставов;
- - множественные пороки развития нервной системы и внутренних органов – аплазия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, врожденные пороки сердца, аномалии почек, пороки развития органов пищеварения;
- - ушные раковины неправильной формы, низко расположены;
- - крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов, гипоспадия у мальчиков, удвоение матки и влагалища, двурогая матка у девочек;
- - апноэ;
- - судорожный синдром.

Анеуплоидии по половым хромосомам

- синдром Шерешевского-Тернера (полная или частичная моносомия X-хромосомы)
- Кариотип: 45, X0

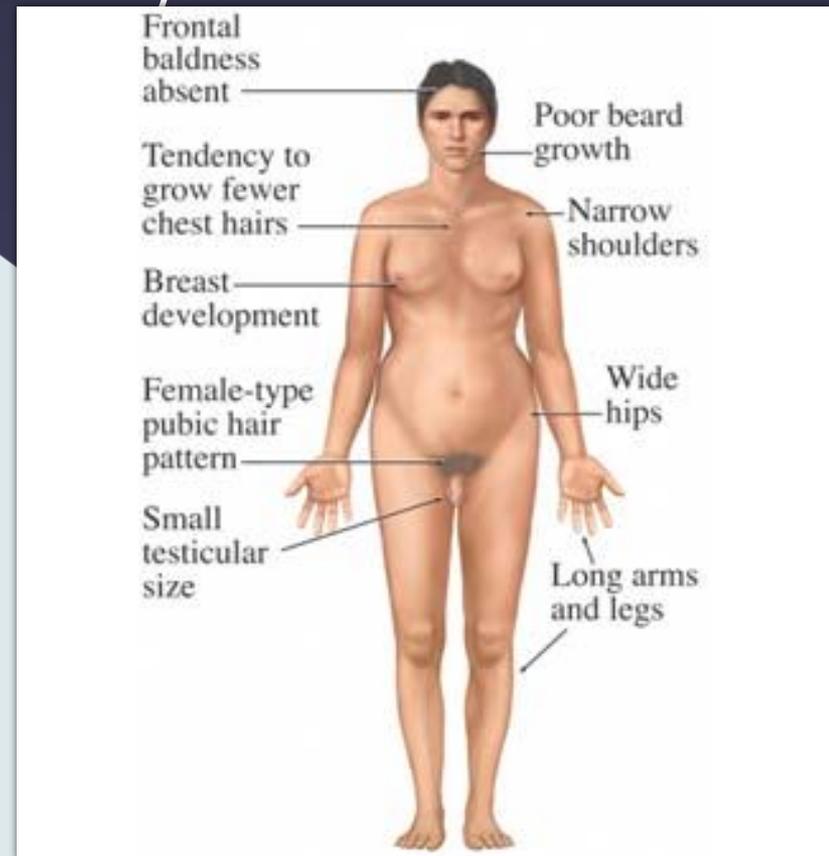
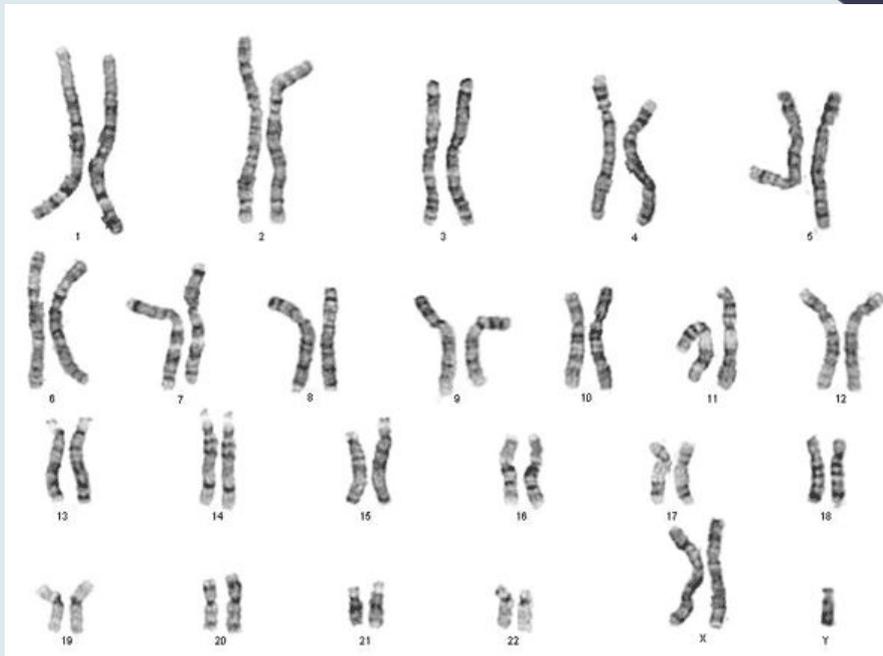


Синдром Шеришевского-Тернера

- ⊙ Болеют только женщины. Частота - 1: 10 000 новорож. девочек
- ⊙ Имеются три группы отклонений:
 - 1). гипогонадизм (половой инфантилизм) выявляется в пубертатном периоде, аменорея в 96%, бесплодие - более 96-99%.
 - 2). врожденные соматические пороки развития:
 - аномалии мочевой системы (подковообразная почка, удвоение почек и мочевыводящих путей) - 43-60%
 - умственная отсталость - 18-50%
 - аномалии сердечно-сосудистой системы (ВПР - коарктация) - 43%
 - нарушение слуха - 40-53%
 - нарушение зрения - 22%
 - 3). низкий рост, при этом: короткое туловище - 97%, короткая шея - 71%, крыловидная складка на шее (птериgium) - 53%, низкий рост волос на затылке - 73%.

Анеуплоидии по половым хромосомам

- синдром Клайнфельтера (дисомия X при мужском фенотипе)
- кариотип 47,XXY

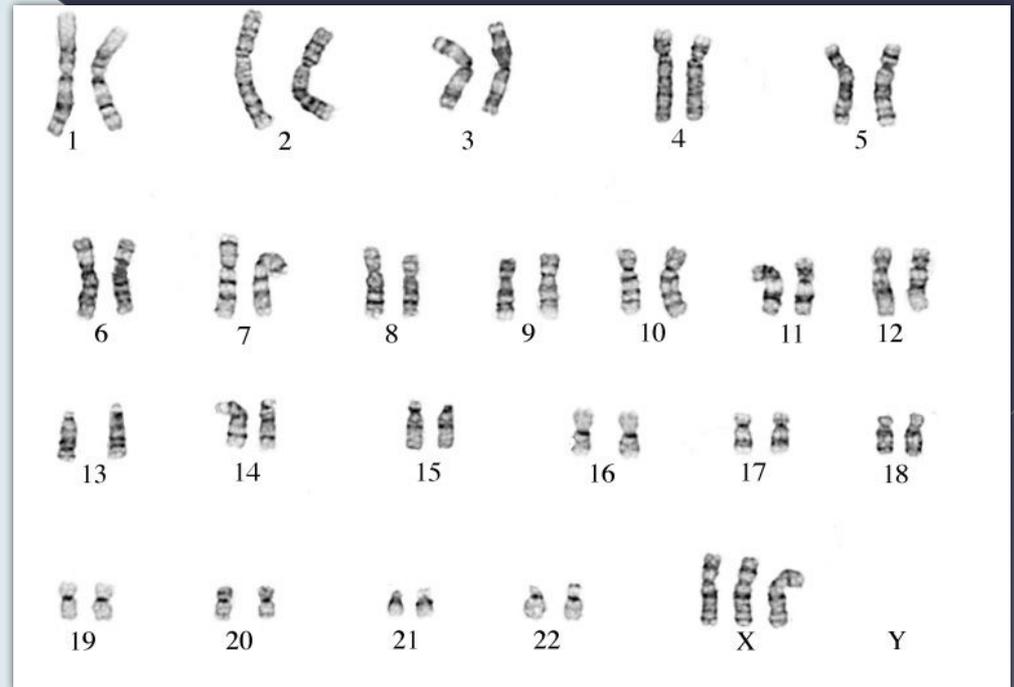


Синдром Клайнфельтера

- Болеют только мужчины. Частота - 1:10 000 новорож. мальчиков.
- Клинические признаки заболевания проявляются в основном с наступлением пре- и пубертатного периода:
 - высокий рост
 - непропорционально длинные конечности (долихомелия)
 - гипоплазия яичек (99%) и полового члена (41%)
 - половой инфантилизм, нарушение сперматогенеза (100%), бесплодие
 - склонность к ожирению (по женскому типу), гинекомастия (55%)
 - снижение интеллекта, умственная отсталость (10%)
 - снижение полового влечения (70%)

Анеуплоидии по половым хромосомам

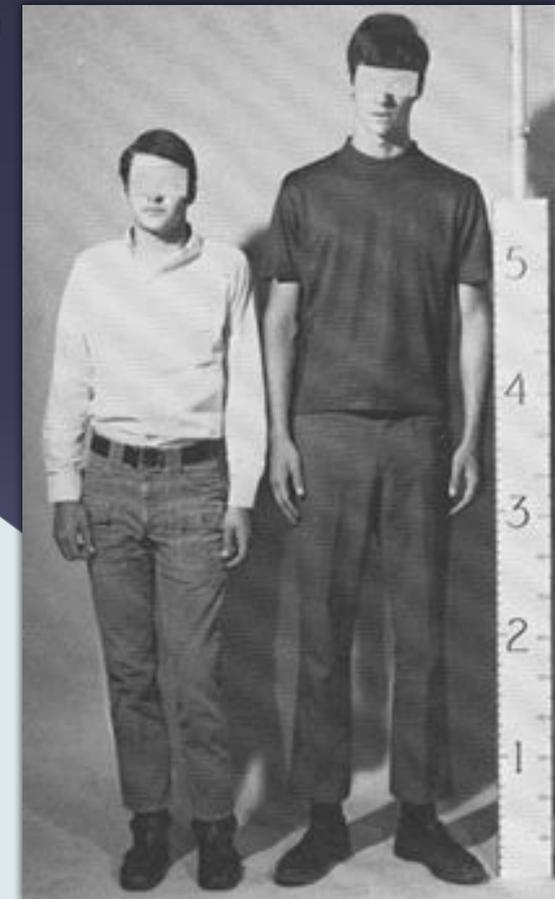
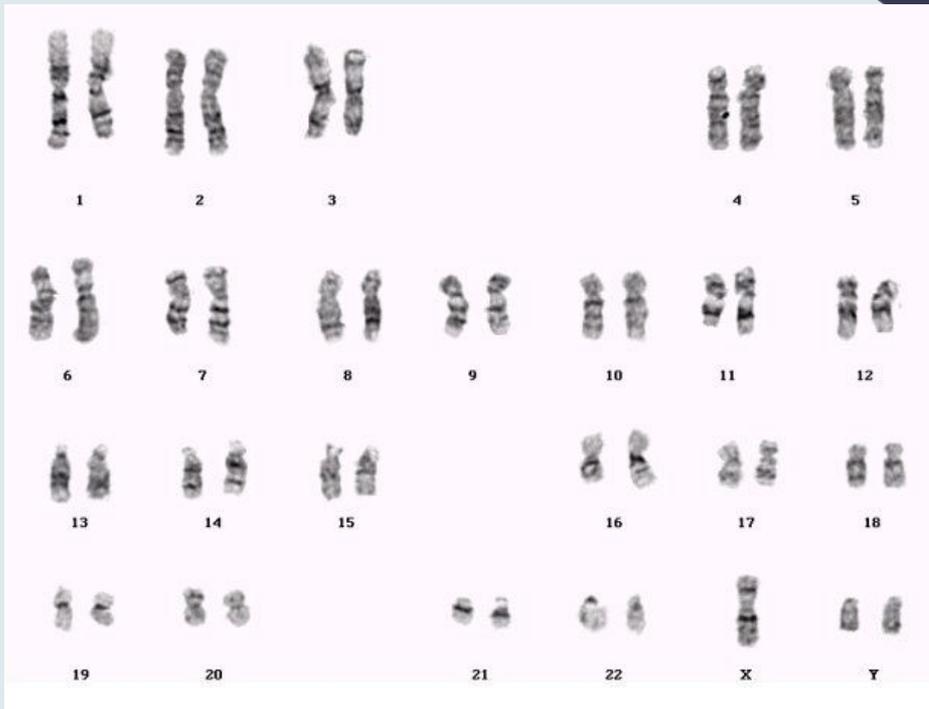
- синдром «сверхженщины» (трисомия, тетрасомия, пентасомия по X-хромосоме)
- кариотип 47,XXX; 48,XXXX; 49,XXXXX



- ⊙ Частота трисомии-Х составляет среди новорожденных девочек и женщин 1:1000, среди умственно отсталых — 0,59 %. Большинство девочек и женщин с трисомией-Х выявлены среди больных психиатрических больниц.
- ⊙ Трисомию-Х иногда называют синдромом трипло-Х, однако это не является обоснованным: трисомия-Х не обуславливает четкого постоянного симптомокомплекса.
- ⊙ Клинические проявления весьма полиморфны, а у части пациентов с трисомией-Х вообще не обнаруживается каких-либо отклонений в физическом и психическом развитии. Вместе с тем одним из частых проявлений трисомии-Х является неглубокая умственная отсталость, которая отмечается у 75 % больных. Особое внимание привлекает частота заболевания шизофренией. У многих больных с трисомией-Х наблюдаются задержка физического развития, негрубые диспластические признаки: эпикант, высокое твердое небо, клинодактилия мизинцев. Реже встречаются больные высокого роста. У некоторых пациентов отмечается бесплодие, обусловленное недоразвитием фолликулов.
- ⊙ Диагноз ставят только при цитогенетическом исследовании: выявляют 47 хромосом и двойной половой хроматин. Описано также много случаев так называемой полисомии-Х: тетрасомия (XXXX) и пентасомия (XXXXX) с соответствующим увеличением количества телец полового хроматина. В этих случаях степень психического недоразвития выражена грубее и коррелирует с количеством дополнительных Х-хромосом.

Анеуплоидии по половым хромосомам

- синдром «сверхмужчины» (дисомия, трисомия по Y-хромосоме)
- кариотип 47,XY; 48,XYYY



- Синдром ХУУ характеризуется кариотипом 47, ХУУ. Он впервые описан в 1960 г. Частота синдрома по среднестатистическим данным составляет среди новорожденных около 1:1000. Иногда приводятся значительно более высокие данные— 1:250.
- Наиболее частым признаком является высокий рост, который у взрослых больных составляет в среднем 186 см. Однако этот признак не является абсолютным, так как в литературе имеются описания мужчин с кариотипом 47, ХУУ среднего роста. У части больных отмечаются нерезко выраженные евнухоидные черты телосложения и диспластические признаки: неправильное строение зубов, увеличение нижней челюсти, аномальный прикус, девиация коленных и локтевых суставов, радиоульнарный синостоз. У некоторых больных обнаруживается повышение уровня андрогенов и лютеинизирующего гормона. Половая функция не нарушена. Наличие добавочной Y-хромосомы может и не сопровождаться клинической патологией, но, несомненно, оно коррелирует как с интеллектуальным недоразвитием, так и с эмоционально-волевыми нарушениями.
- При цитогенетическом исследовании с помощью люминесцентной микроскопии в буккальных мазках обнаруживается Y-хроматин. При анализе кариотипа выявляется дополнительная Y-хромосома.

Полиплоидии

- триплоидия хромосом (69, XXX; 69, ХХУ)
- тетраплоидия (92, XXXX; 92, ХХУУ;...)



Полиплоидии

- На полиплоидию приходится около 22,6% всех спонтанных абортов. Беременность плодом с триплоидией осложняется токсикозом II половины, сопровождается повышением уровня хорионического гонадотропина.

Клиническая диагностика:

- пренатальная гипоплазия (отставание на 6-7 недель развития по сравнению с нормальными сроками);
- внешние признаки: микрофтальмия, расщелина губы и неба, низко расположенные деформированные ушные раковины, гипертелоризм, синдактилия пальцев кистей, гидроцефалия;
- множественные пороки развития внутренних органов.

1.2 Структурные аномалии хромосом

- ⦿ делеции (включая микроделеции);
- ⦿ дупликации;
- ⦿ транслокации;
- ⦿ инсерции;
- ⦿ инверсии;
- ⦿ изохромосомы;
- ⦿ кольцевые хромосомы

Структурные аномалии

- синдром Лежена («Кошачьего крика», делеция короткого плеча 5 хромосомы)
- Частота - 1: 40 000 - 50 000 новорожденных.
- Соотношение полов - М: Ж



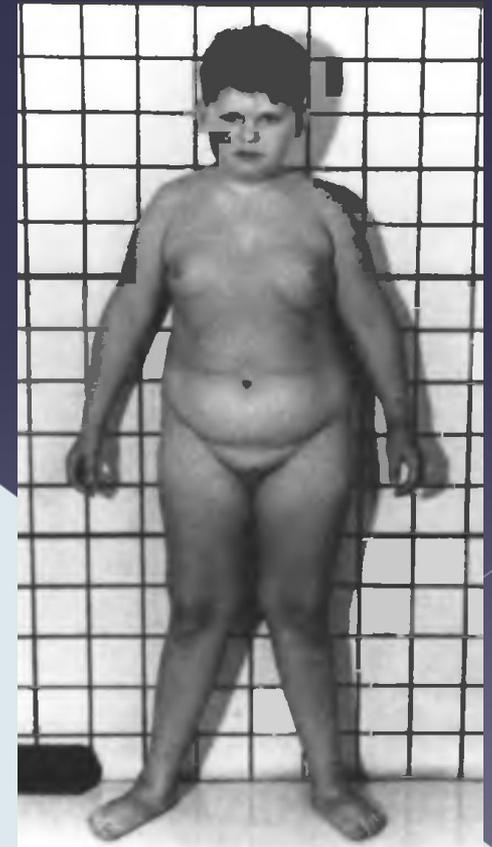
С. «кошачьего крика»

Клиника:

- ◎ - низкая масса при рождении,
- ◎ - специфический плач, напоминающий “кошачье мяуканье”,
- ◎ - умственное или физическое недоразвитие,
- ◎ - микроцефалия, птоз, низкое расположение и деформация ушных раковин, кожные складки впереди уха, гипертелоризм, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, лунообразное лицо;
- ◎ - мышечная гипотония;
- ◎ - врожденные пороки развития, грыжи, расхождение прямых мышц живота;
- ◎ - плоскостопие, “обезьянья складка”;
- ◎ Такие признаки, как “кошачий крик”, мышечная гипотония, лунообразное лицо, в большинстве случаев полностью исчезают с возрастом. Но большинство детей умирает в раннем возрасте.

Структурные аномалии

- синдром Прадера-Вилли (делеция длинного плеча 15 хромосомы)



Синдром Прадера-Вилли

◎ Клиника:

мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы, микроцефалия, высокое арковидное небо, кариес, микродонтия, гипоплазия ушных раковин, сколиоз, синдактилия, поперечная ладонная складка, нарушение координации движений, судороги, сахарный диабет.

Структурные аномалии

- синдром Вольфа-Хиршхорна (делеция короткого плеча 4 хромосомы)

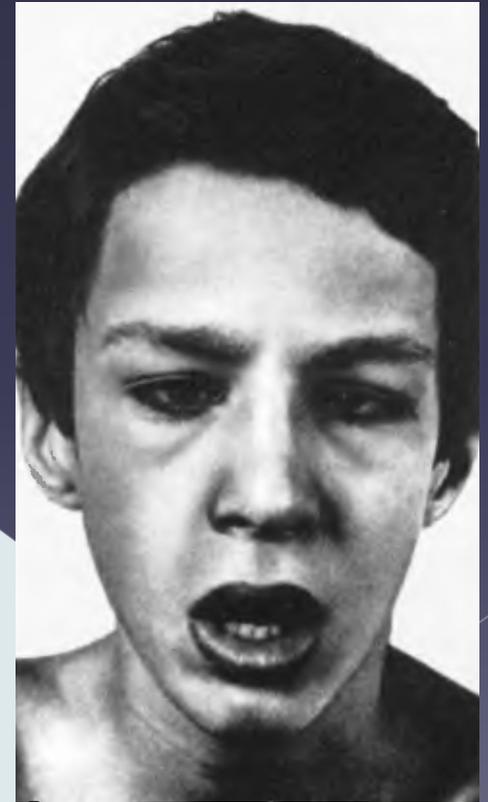


С. Вольфа-Хиршхорна

Симптомы	Частота встречаемости, %
Глубокая умственная отсталость	100
Микроцефалия	91
Затруднения при глотании	76
Дефект скальпа по средней линии	14
Низкая масса тела при рождении	89
Судороги	47
Гипертелоризм	74
Колобома радужки	31
Антимонголоидный разрез глаз	74
Преаурикулярные синусы, или выросты	33
Расщелина губы и/или неба	57
Гипоспадия или крипторхизм у мальчиков, гипоплазия матки у девочек	64
Крючковатый нос	64
Низко посаженные, уродливые уши	69
Пороки сердца	55
Косолапость	70
Микрогнатия	55
«Обезьянья» складка	70

Структурные аномалии

- ◎ синдром ломкой хромосомы (с.Мартина-Белла, ломкость X-хромосомы в сегменте q28)
- ◎ Популяционная частота 1:2 000 - 1:5 000 всех живорожденных. Больных мальчиков в 2-3 раза больше, чем девочек, Мальчики болеют тяжелее.



Синдром Мартина-Белла

- одна из наиболее часто встречающихся (после болезни Дауна) форм умственной отсталости.
- По своей природе заболевание относится к группе моногенных наследственных болезней. Но в результате генной мутации значительно удлиняется соответствующий сегмент X-хромосомы. Ранее считалось, что заболевание наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Женщин-носительниц в популяции 1:500 и больше. Впервые описано в 1943 г. как синдром умственной отсталости.
- **Минимальные диагностические признаки:**
- умеренная или глубокая умственная отсталость, большие оттопыренные ушные раковины, выступающий лоб, массивный подбородок, макроорхизм
- **Характерен интеллектуальный дефект:**
- в сфере общения - отсутствие контакта с окружающими, сверстниками; синдром двигательной расторможенности; характерны навязчивые движения (скрип зубами, раскачивание и др.); речь - стереотипные штампы, аграмматизм, эхолалия, неологизмы; агрессивность в поведении (желание делать все назло, ударить, укусить и т.п.); отсутствие желания понравиться, добиться похвалы, одобрения;
- аутизм, психологическая изоляция; отсутствие критики в поведении.
- Встречаются ожирение, гинекомастия, гипоспадия, мягкая растяжимая кожа, слабость связочного аппарата коленных и голеностопных суставов, пролапс митрального клапана.

2. Моногенные болезни

- подчиняются менделевскому наследованию, в их основе лежат единичные генные или точковые мутации
- **по типу наследования:**
 1. аутосомные (доминантные и рецессивные)
 2. X-сцепленные (аутосомные и доминантные)
 3. Y-сцепленные
 4. митохондриальные (цитоплазматические)

Моногенные болезни

- по преимущественному поражению вида обмена:
 - болезни аминокислотного обмена;
 - болезни углеводного обмена;
 - болезни липидного;
 - болезни биосинтеза кортикостероидов;
 - болезни пуринового и пирамидинового обмена;
 - болезни порфиринового и билирубинового обмена;
 - болезни эритрона;
 - болезни металлов;
 - болезни транспорта систем почек;
 - болезни лимфоцитов и лейкоцитов.

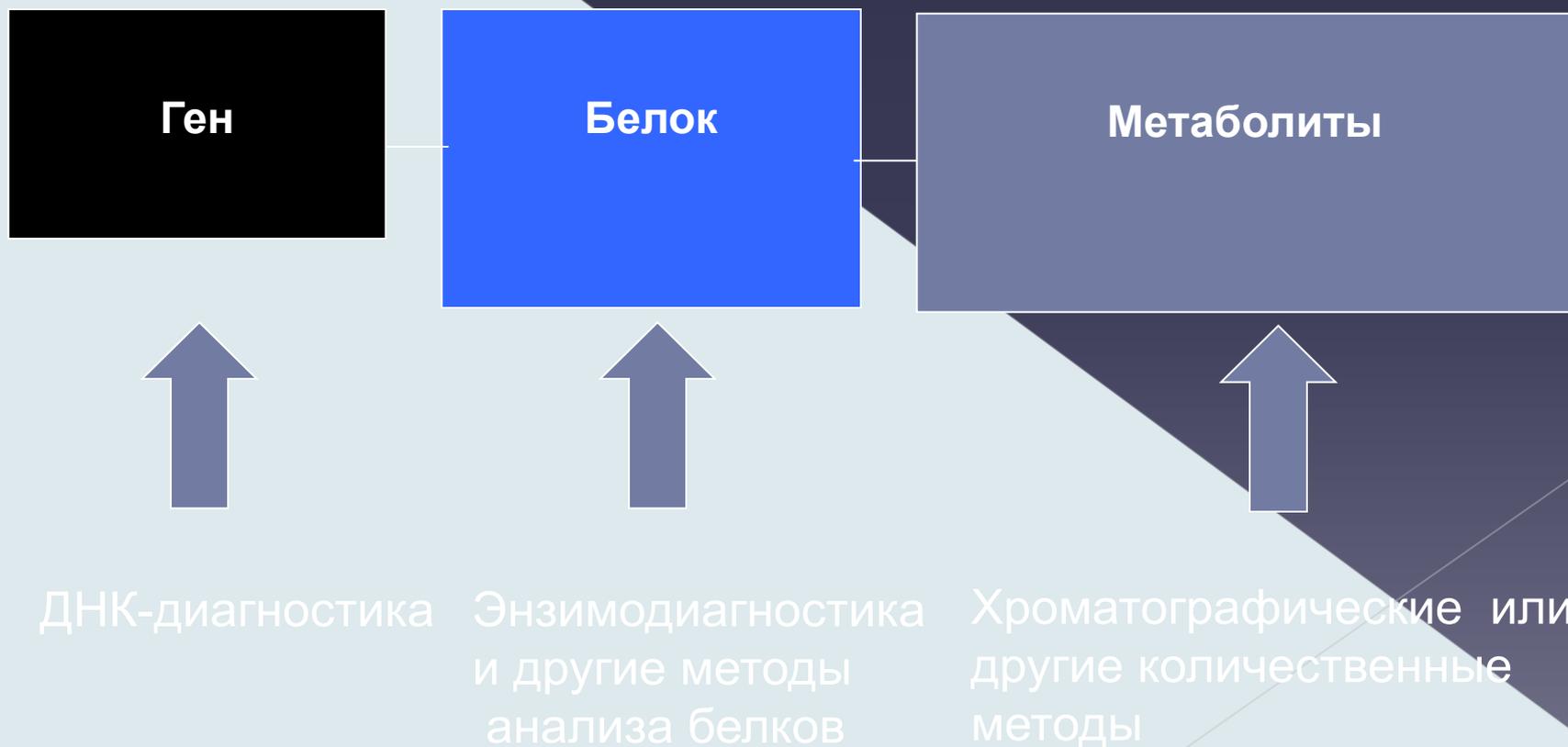
Мутации в гене

Снижение активности фермента

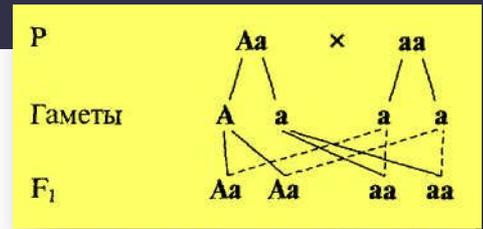
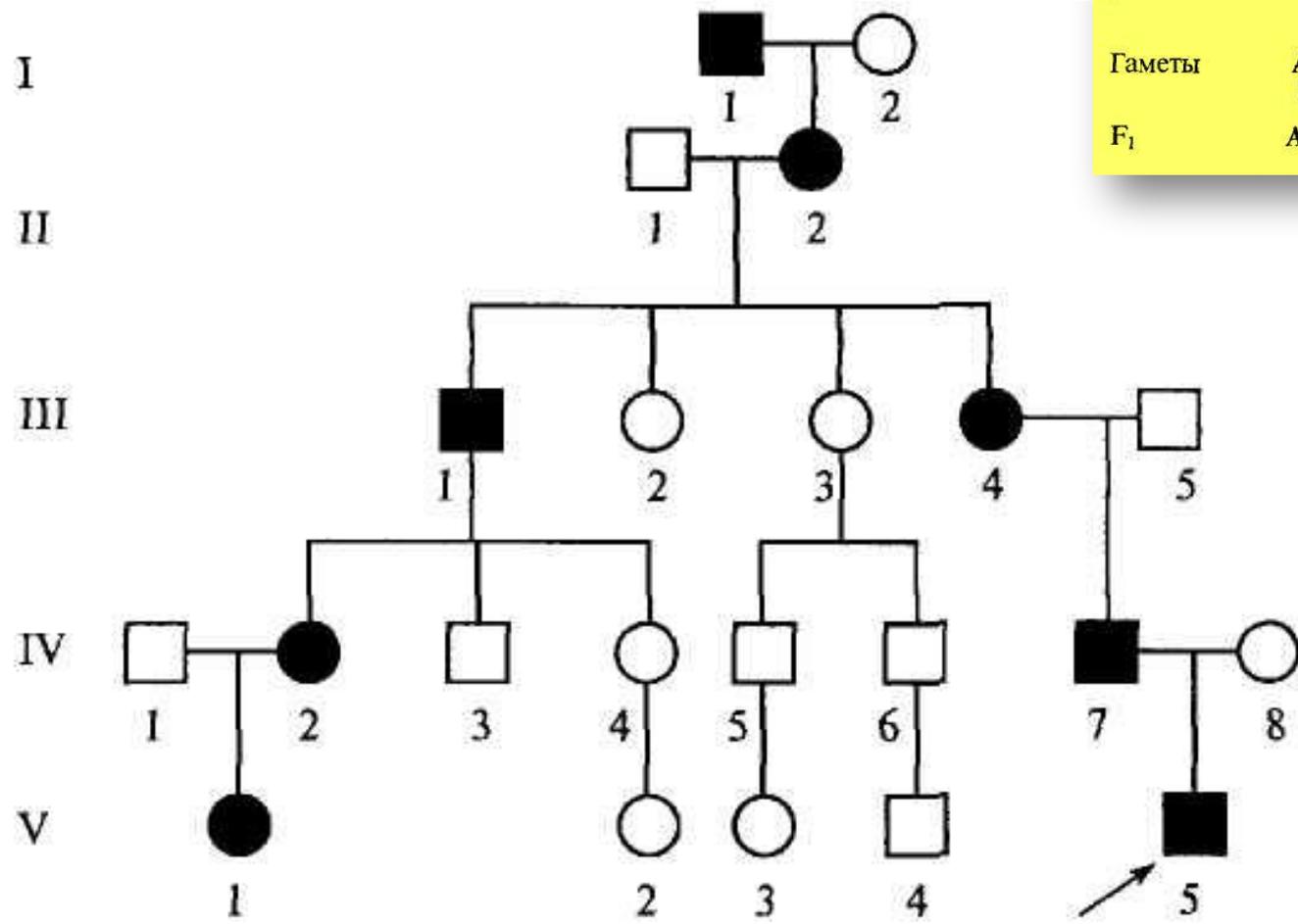


Увеличение содержания производных субстрата в биологических жидкостях или тканях

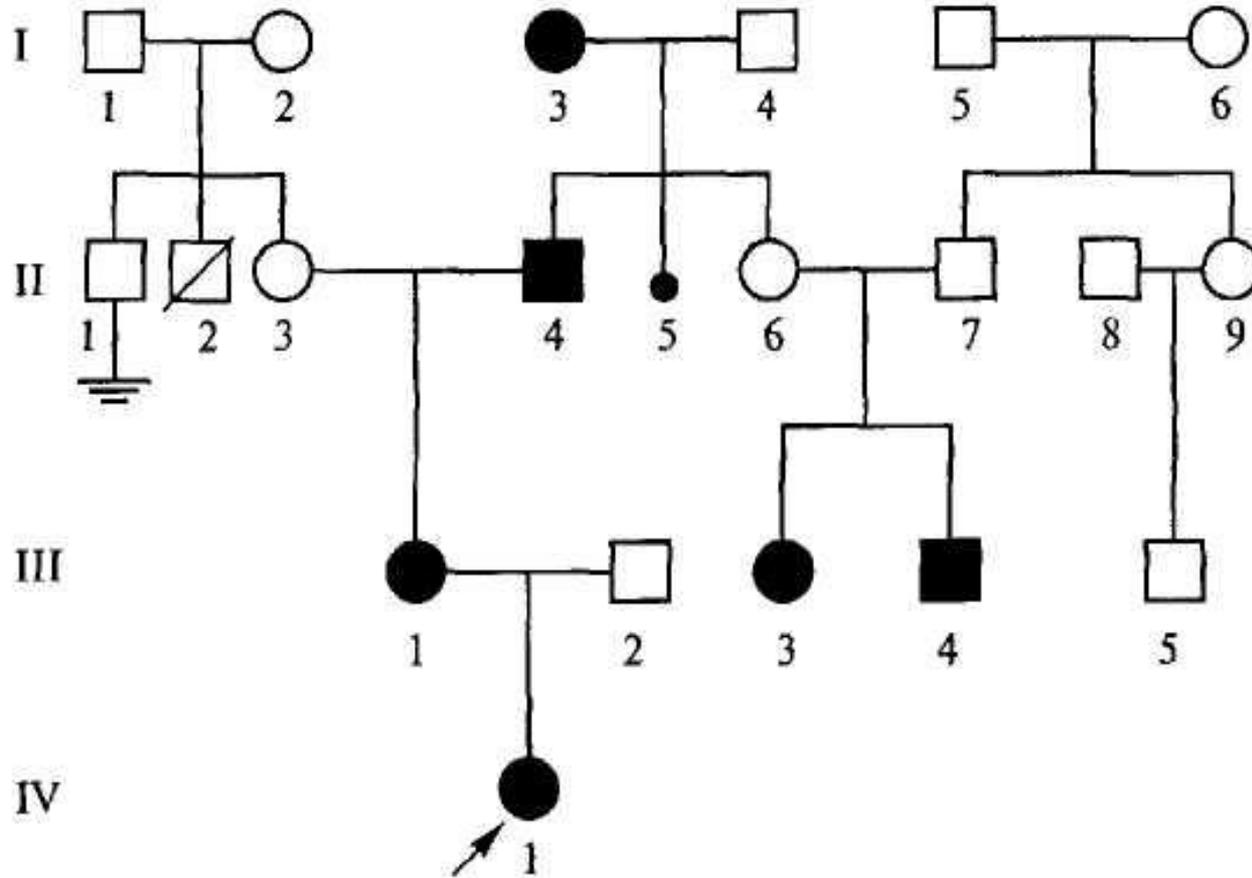
Диагностика наследственных болезней обмена веществ



2.1 Аутосомно-доминантные



Аутомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью



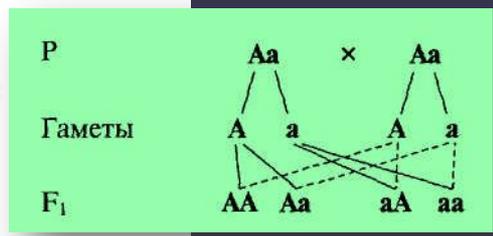
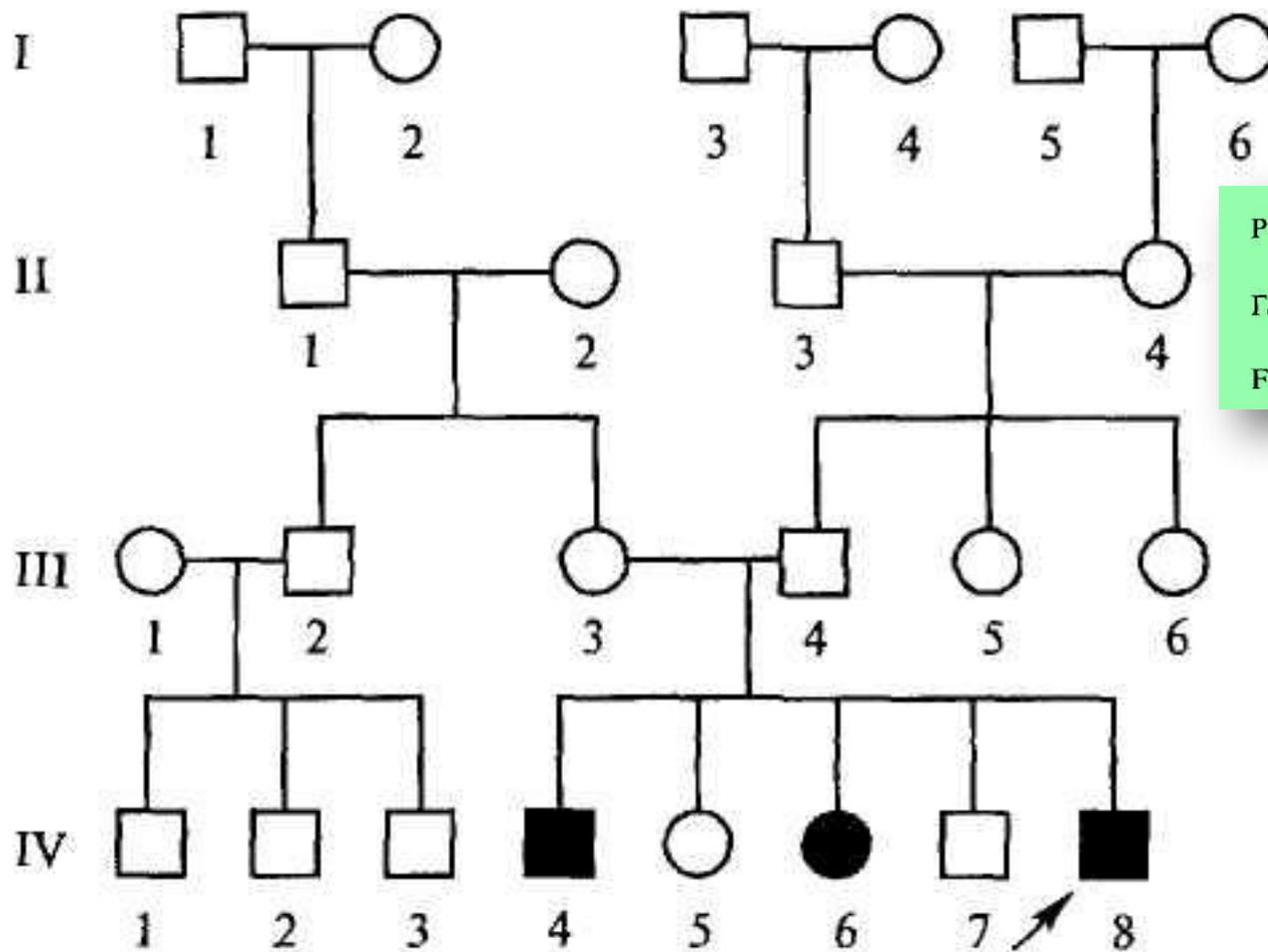
АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ

- ◎ - заболевание наблюдается в каждом поколении, т. е. прослеживается в родословной **по вертикали** (кроме случаев новой мутации). Мутантный ген, связанный с аутосомой, проявляет свое действие как в гомозиготном, так и гетерозиготном состоянии.
- ◎ - **риск рождения больного ребенка**, если болен один из родителей, **составляет 50%**.
- ◎ - здоровые индивиды имеют здоровых потомков.
- ◎ - у больного индивида болен один из родителей, кроме случаев новой мутации.
- ◎ - оба пола поражаются с одинаковой частотой

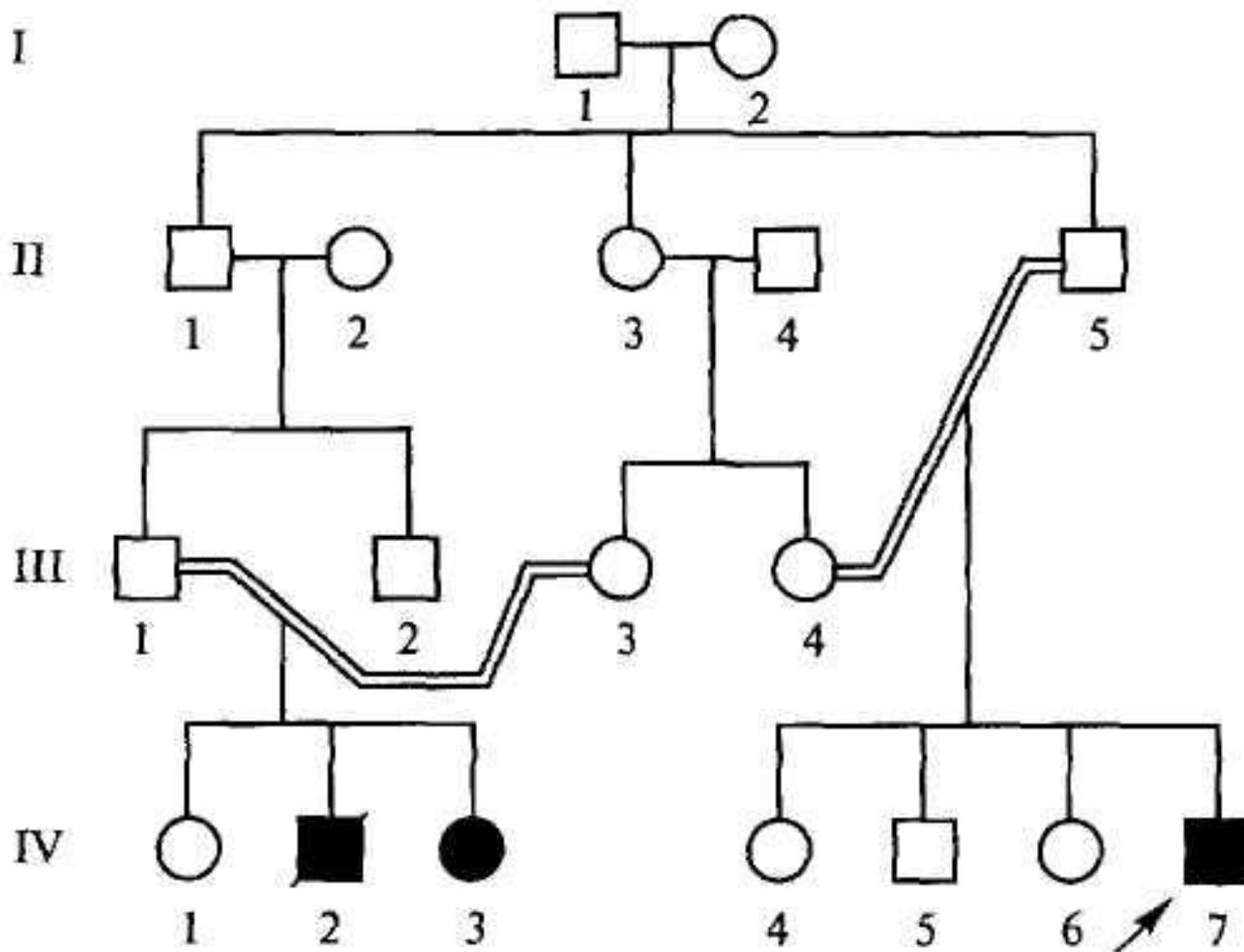
Частота некоторых аутосомно-доминантных заболеваний и % новых случаев

Заболевание	Частота в популяции	Процент случаев в результате мутации de novo
Ахондроплазия	1/100 000	80
Гентингтона болезнь	1/14 000	4
Марфана синдром	1/10 000	30
Миотоническая дистрофия	1/10 000	25
Нейрофиброматоз 1-го типа	1/4000	40
Несовершенный остеогенез	1/5000	?
Оссифицирующий миозит	1/1 500 000	99
Элерса — Данло синдром (все формы)	1/5000	?

2.2 Аутосомно-рецессивные



Аутосомно-рецессивный тип наследования с кровнородственными браками



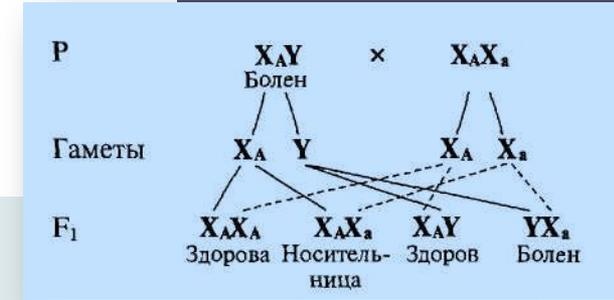
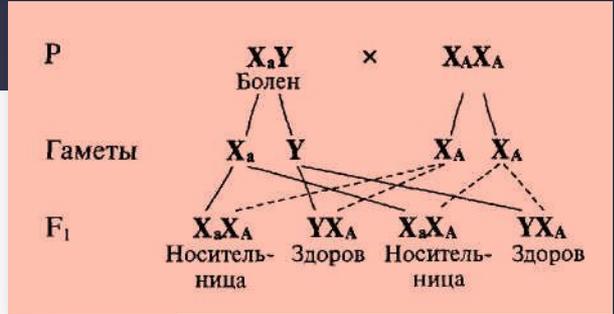
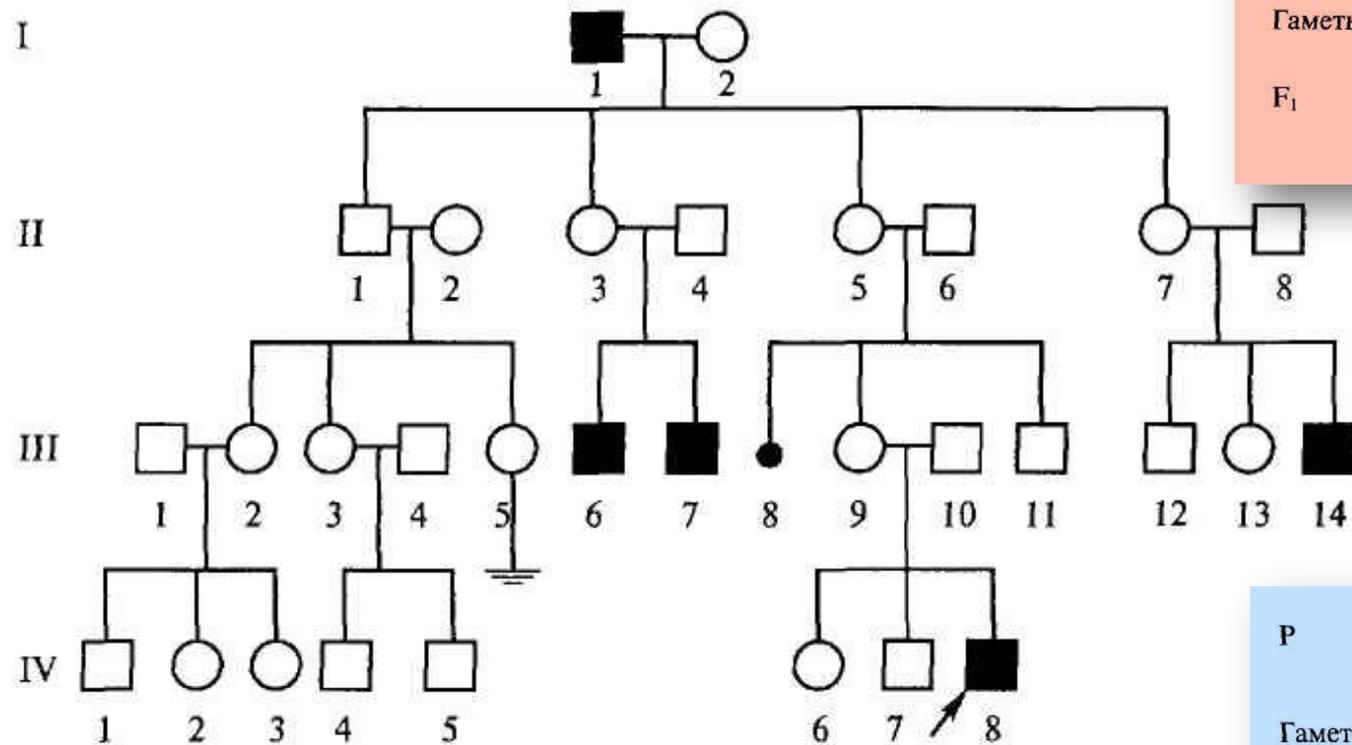
Аутосомно-рецессивные

- ⊙ при браке двух гетерозиготных носителей одного и того же мутантного рецессивного гена в среднем 50% детей фенотипически могут быть здоровы, но являются носителями мутантного рецессивного гена;
- ⊙ - 25% детей получают мутантный рецессивный ген от обоих родителей и будут поражены наследственным рецессивным заболеванием (гомозиготы);
- ⊙ - 25% будут здоровы фенотипически и генотипически;
- ⊙ - оба пола поражаются одинаково;
- ⊙ - в родословной при таком наследовании заболевание может прослеживаться по горизонтали, повторяться через одно или несколько поколений;
- ⊙ - у больного родителя рождаются здоровые дети;
- ⊙ - в случае кровно-родственных браков между родителями пробанда наблюдается увеличения числа больных в родословной

Частота некоторых рецессивных заболеваний и частота гетерозиготного носительства

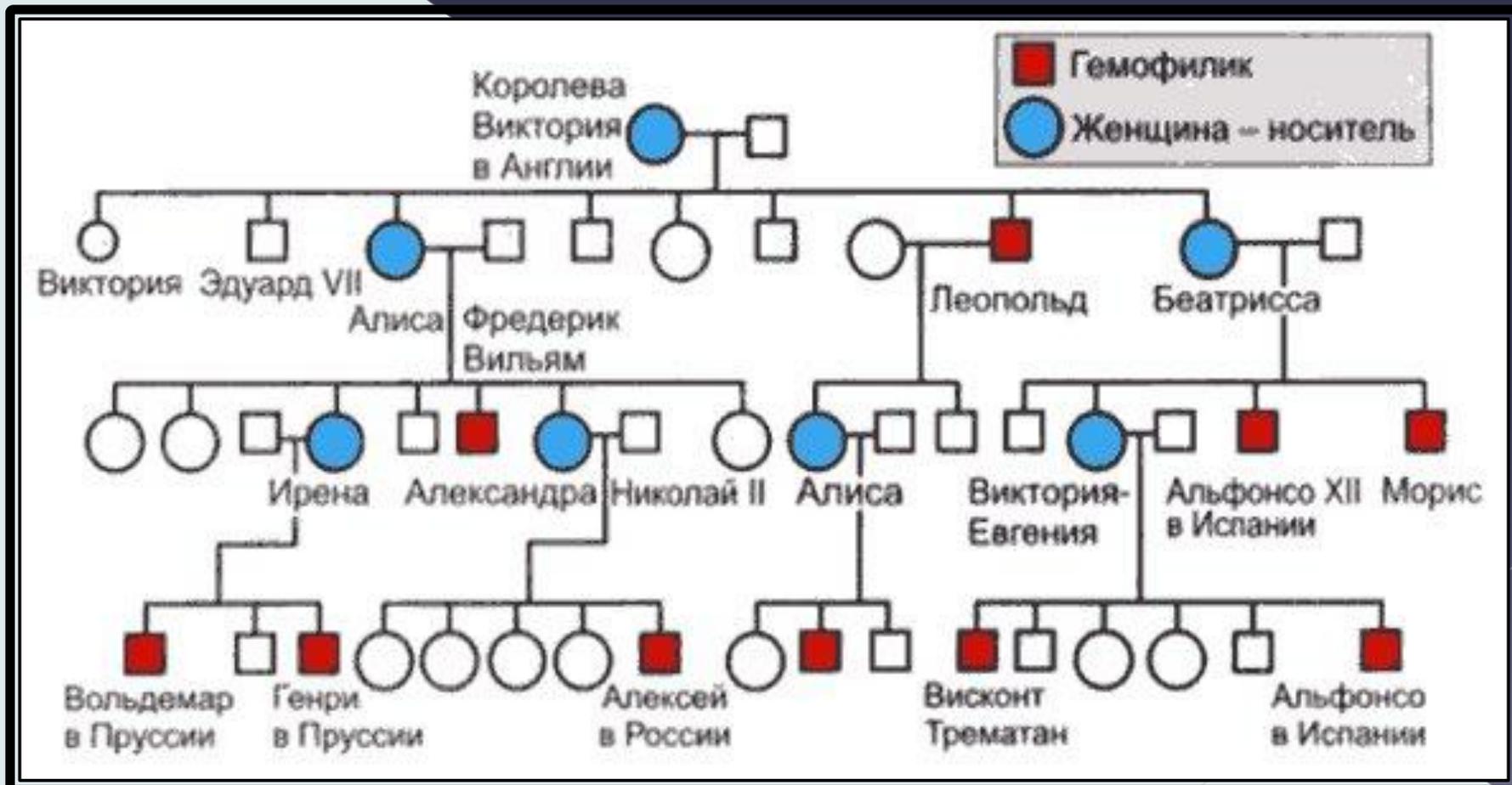
Заболевание	Частота среди новорожденных	Частоты гетерозигот
Муковисцидоз	$1/1600 - 1/3000$	$1/20 - 1/28$
Адреногенитальный синдром	$1/5000$	$1/33$
Фенилкетонурия	$1/10\ 000$	$1/50$
Галактоземия	$1/28\ 000$	$1/77$
Альбинизм глазокожный тиразиназонегативный	$1/40\ 000$	$1/100$
Алкаптонурия	$1/100\ 000$	$1/160$
Гомоцистинурия	$1/150\ 000$	$1/195$

2.3 X-сцепленный рецессивный





Родословная Царской семьи



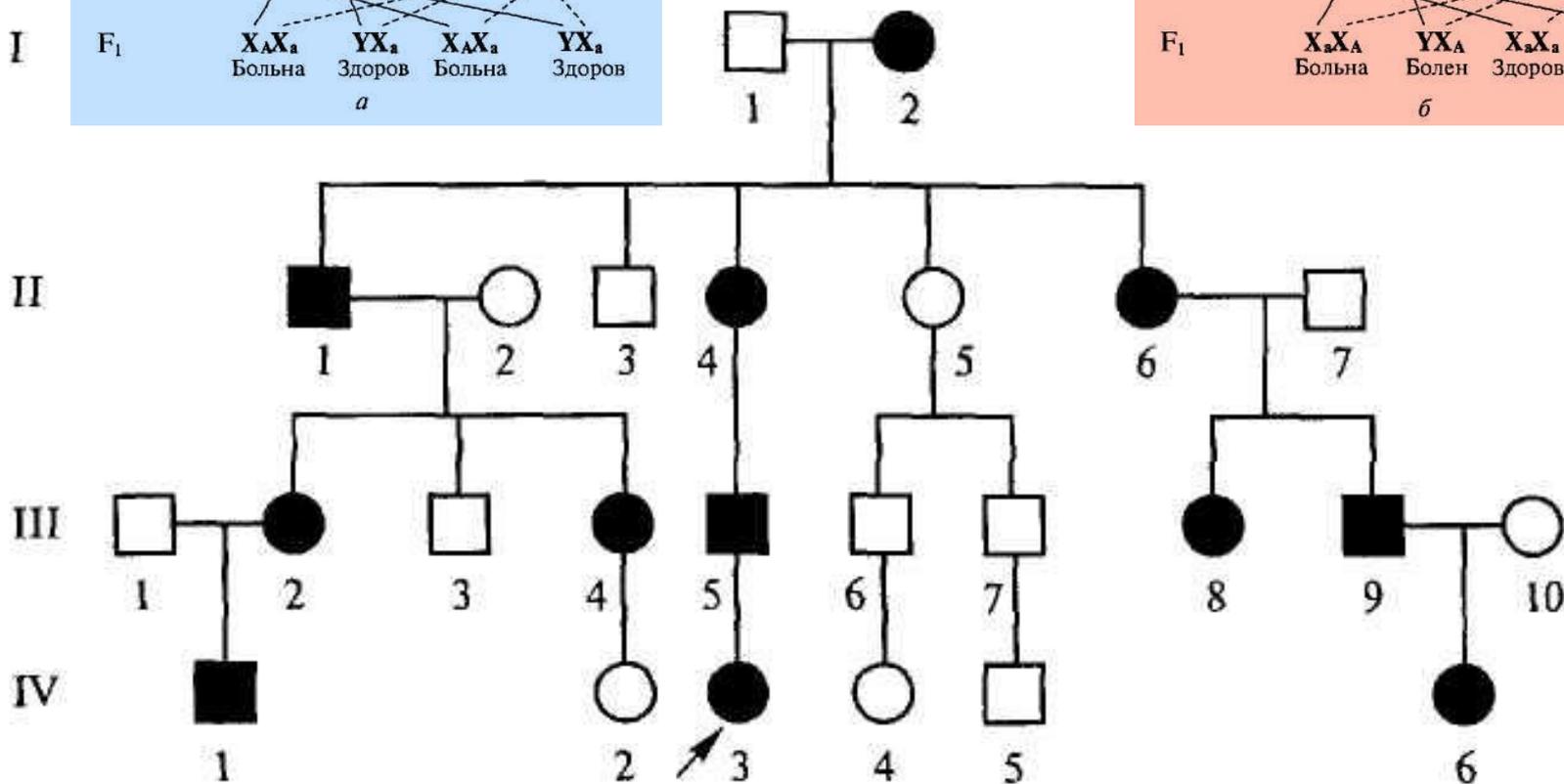
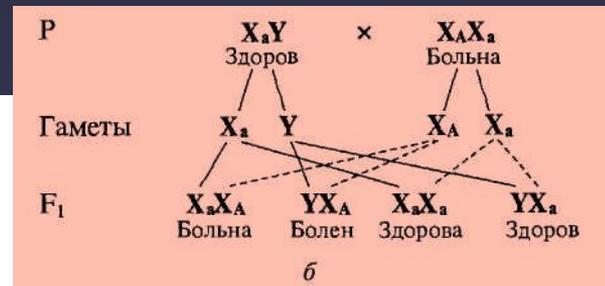
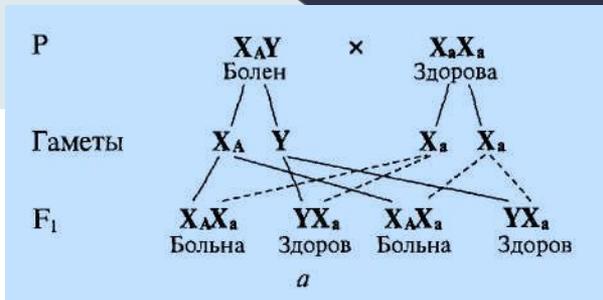
X-сцепленный рецессивный

- ⊙ заболевание наблюдается у мужчин-родственников пробанда по материнской линии;
- ⊙ сыновья никогда не наследуют заболевание отца;
- ⊙ у больного отца все его дочери здоровы и являются гетерозиготными носителями патологического гена;
- ⊙ если женщина является гетерозиготным носителем патологического гена, то половина ее сыновей больны, а все дочери здоровы, причем половина дочерей - гетерозиготные носители патологического гена.

X-сцепленный рецессивный

- несахарный диабет
- дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы
- мышечная дистрофия Дюшена
- гемофилия А, В
- ихтиоз
- синдром Аарского

2.4 X-сцепленный доминантный



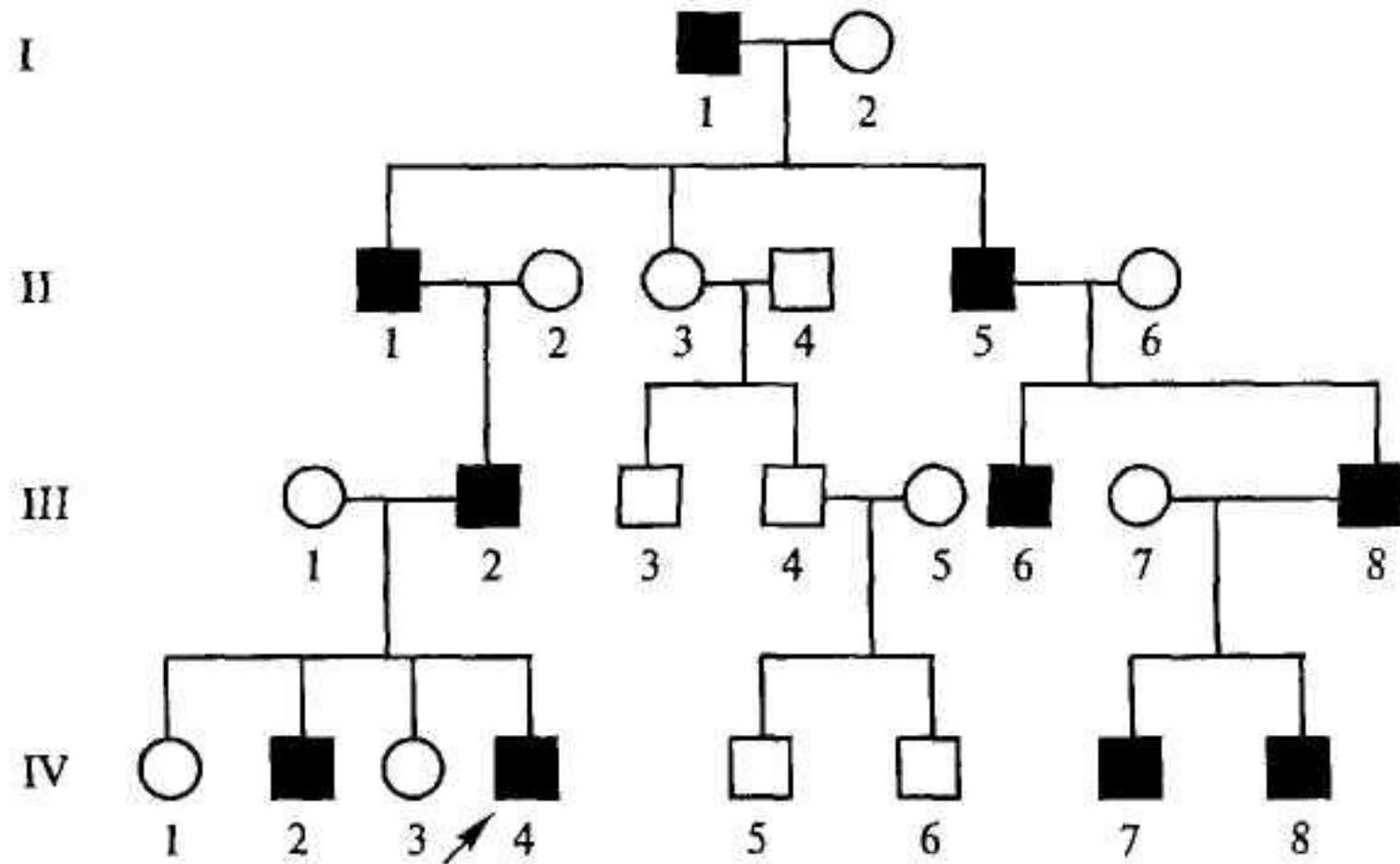
X-сцепленный доминантный

- у больного проба́нда обязательно болен один из родителей;
- у больного отца все дочери больны, а сыновья здоровы;
- у больной матери равно вероятно рождение больной дочери и больного сына;
- у здоровых родителей все дети будут здоровы;
- больных женщин в 2 раза больше, чем больных мужчин

X-сцепленный доминантный

- фосфатдиабет
- синдром Ретта
- синдром Коффина-Лоури
- синдром Гольца
- и др.

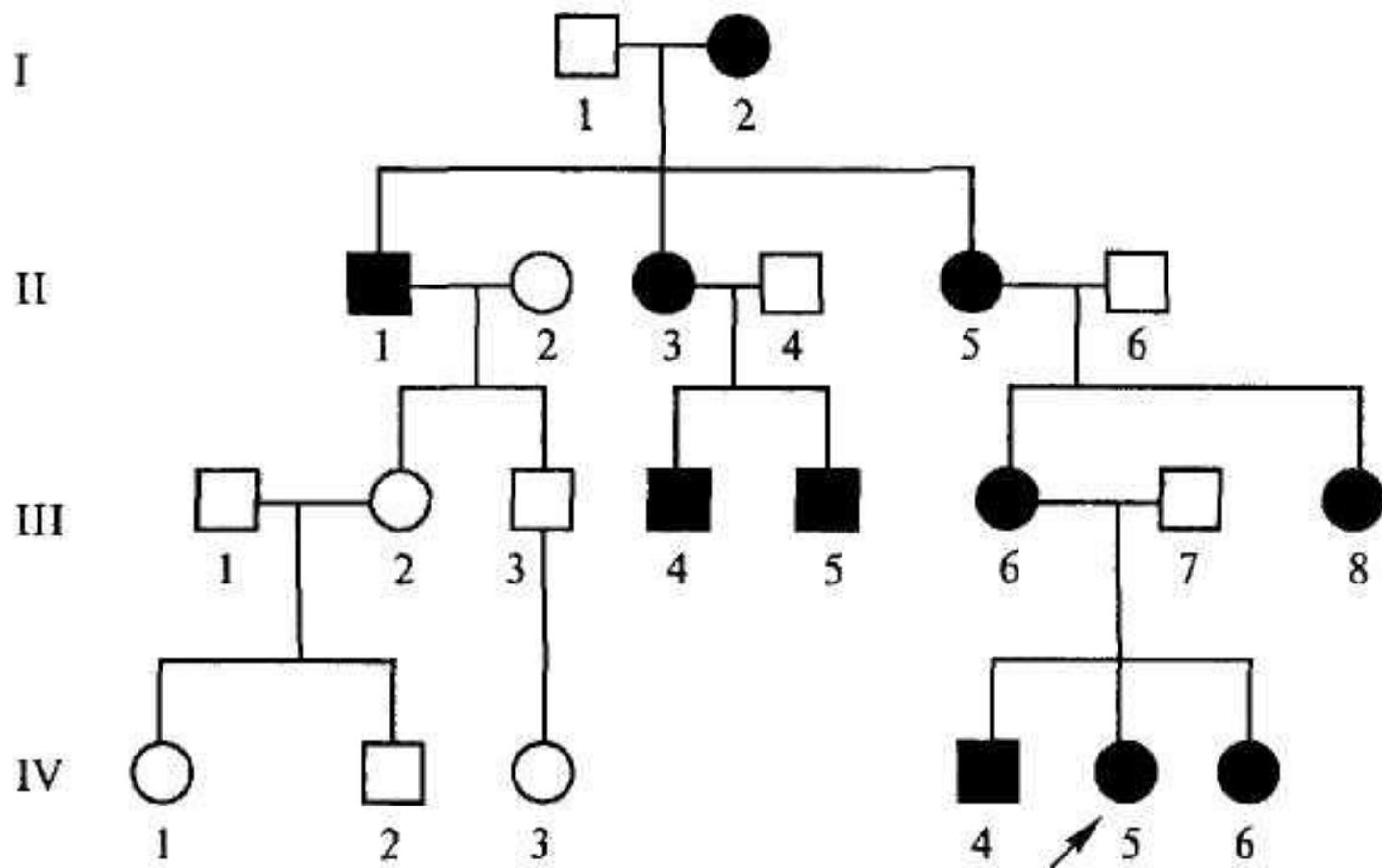
2.5 Y-сцепленный тип



Y-сцепленное наследование

- ⊙ в Y-хромосоме находятся гены: детерминирующий развитие семенников, отвечающий за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины.
- ⊙ **признак передается всем мальчикам;**
- ⊙ **признак проявляется только у лиц мужского пола;**
- ⊙ патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, наследоваться не могут, такие индивиды стерильны

2.6 Митохондриальная наследственность



Митохондриальная наследственность

- ◎ болезнь передается только от матери.
- ◎ болеют и девочки, и мальчики.
- ◎ больные отцы не передают болезни ни дочерям, ни сыновьям

Цитоплазматическая наследственность

- ⊙ атрофия зрительного нерва Лебера;
- ⊙ митохондриальная миоэнцефалопатия;
- ⊙ синдром Лея;
- ⊙ болезнь Кернса—Сейра

Т.к. изменения митохондриального генома приводят к нарушениям пируватдегидрогеназного комплекса, дефектам ферментов дыхательной цепи, бета-окисления и цикла Кребса, в клинической картине митохондриальных заболеваний ведущими являются тяжелые поражения ЦНС, органов зрения, сердца и мышц.