

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт последипломного образования
Кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии

Н.А. ШНАЙДЕР, Е.А. КОЗУЛИНА,
Д.В. ДМИТРЕНКО, Е.А. ШАПОВАЛОВА

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Учебное пособие для студентов специальности
030401 – Клиническая психология, 040400 – Социальная работа



Красноярск
2013

УДК 575.19 (075.8)
ББК 52.54
К 49

Клинико-генеалогический анализ : учеб. пособие для студентов специальности 030401 – Клиническая психология и 040400 – Социальная работа / Н.А. Шнайдер, Е.А. Козулина, Д.В. Дмитренко [и др.]. — Красноярск : тип. КрасГМУ, 2013. — 114 с., рис. 35, табл. 2.

Учебное пособие для внеаудиторной работы студентов медицинских вузов, обучающихся по специальностям: 030401 – Клиническая психология, 040400 – Социальная работа.

Рецензенты:

заведующая кафедрой неврологии и психиатрии Медицинского института ФГОУ ВПО «Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова» Министерства образования и науки России, д.м.н., проф. Николаева Т. Я.

заведующий кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России, к.м.н., проф. Ширшов Ю.А.

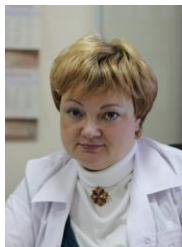
Утверждено Методической комиссией факультета клинической психологии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Протокол № 2 от 25.10.2012 года).

Утверждено ЦКМС ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России в качестве учебного пособия для внеаудиторной подготовки студентов (Протокол № 2 от 25.10.2012 года)

© Шнайдер Н.А., Козулина Е.А., Дмитренко Д.В., Шаповалова Е.А., 2013

© ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 2013

Сведения об авторах



Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ.



Козулина Екатерина Александровна - к.м.н., ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, врач ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ.



Дмитренко Диана Викторовна – к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ.



Шапвалова Евгения Александровна – ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ.

Содержание

	Стр.
Введение	5
Глава 1. Клинико-генеалогический метод	12
1.1. Сбор сведений о членах семьи пробанда	13
1.2. Построение графической части родословной	18
1.3. Анализ родословной	23
Глава 2. Оценка генетического риска	28
2.1. Оценка риска моногенного заболевания	29
2.2. Оценка риска при кровнородственном браке	47
2.3. Оценка риска хромосомного заболевания	51
2.4. Оценка риска мультифакториального заболевания	52
Глава 3. Генетический прогноз	56
Глава 4. Формирование групп генетического риска	64
Глава 5. Формирование заключения	68
Глава 6. Профилактика наследственных заболеваний	72
Заключение	75
Ключевые слова	78
Вопросы для самоподготовки	79
Клинические задачи	87
Эталоны ответов на клинические задачи	95
Приложения	96
Приложение 1. Распространенные ошибки при проведении клинико-генеалогического анализа	96
Приложение 2. Пример оформления результатов клинико- генеалогического анализа	102
Приложение 3. Краткий терминологический словарь	109

Введение

Наследственная и врожденная патология человека составляет существенную часть в общей заболеваемости и смертности населения, особенно детского возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 5% новорожденных страдают теми или иными наследственными заболеваниями, 40% ранней младенческой смертности и инвалидности детства обусловлены наследственными факторами. Больные с этой патологией занимают примерно 30% коек в детских стационарах всех профилей. На лечение и выхаживание этого контингента больных государство вынуждено расходовать огромные средства.

Одним из неперенных условий правильной и своевременной диагностики, профилактики и лечения наследственных болезней, а также определения генетического риска и клинического прогноза для родственников больного (пробанда) является использование клинко-генеалогического метода. Клинко-генеалогический метод помогает поставить правильный диагноз и, следовательно, выбрать адекватное лечение и своевременно проводить целенаправленные профилактические мероприятия.

С древних времен человечество изучает родословные. Применение метода анализа патологии людей в XVIII — XIX вв. можно считать как предпосылку к формированию генеалогического метода. Дальнейшее усовершенствование шло как по линии составления родословных, так и по линии поиска методов статистического анализа данных.

Эмпирические наблюдения родословных, в которых отмечалось наследование патологических признаков, известны уже давно. Например, в Талмуде нашло отражение понимание сцепленного с X-хромосомой наследования гемофилии. В середине XVIII века П. Мопертюи описал наследование доминантного признака полидактилии и правильно проанализировал расщепление признака в потомстве. В начале XIX века Дж. Адаме на основе эмпирического анализа родословных описал доминантный и рецессивный типы наследования. В это же время несколько врачей подробно разобрались в наследовании гемофилии и цветовой слепоты. Эти и некоторые другие попытки применения анализа родословных можно рассматривать как предпосылки формирования генеалогического метода, которое закончилось в начале XX века вскоре после рождения генетики как науки. С этого времени генеалогический метод широко использовали в генетике человека и медицинской генетике. Дальнейшее его усовершенствование шло по линии как составления родословных, так и (особенно) разработки методов статистического анализа данных. Метод находил всё более

широкое применение в клинической генетике и в генетике человека (изучение мутационного процесса, сцепление генов и др.).

Впервые этот метод в медицине был введен английским ученым-энциклопедистом Френсисом Гальтоном (рис. 1) еще в прошлом веке. Круг интересов Гальтона был чрезвычайно широк: в молодости он много путешествовал, занимался этнографией и географией человека; увлекался метеорологией; после он изучал наследственность человека, талант и способности, разработал методику генеалогического анализа (изучения родословных); впервые использовал метод исследования близнецов в биологии и в психологии (“близнецовый анализ”); внес немалый вклад в теорию статистики, в частности, первым применил статистический анализ в биологии человека и психологии; был одним из основоположников экспериментальной психологии и первым ввел в нее применяемые теперь так широко психологические тесты и опросники; разработал антропometriю - исследование человека путем измерения его внешних анатомических признаков, в частности, занимался дактилоскопией - исследованием кожных пальцевых узоров; он же был основоположником евгеники - учения об улучшении наследственности человека. В 1865г. он опубликовал статью “Наследственный талант и характер”, а четырем годами позднее (1869) фундаментальную монографию “Наследственность таланта”. Прежде всего, отметим, что уже в первой работе Гальтон делает очень важное обобщение: психические свойства человека наследуются в той же мере, в коей наследуются свойства физические. В то время это правило было еще далеко не очевидным. Далее он пишет о равном вкладе в наследственность детей со стороны и отца и матери; опять же вопрос этот в то время был еще дискуссионным. Изучая биографии талантливых людей - он проследил родство около четырехсот знаменитых людей, - Гальтон опровергает очень распространенное в то время мнение о том, что одаренные люди имеют “слабое тело”. Он делает вывод, что “большинство больших людей - крепкие животные”. Главный вывод Гальтона - наследование способностей и таланта: “Ровно половина из числа наиболее знаменитых людей, - пишет он, - имеет одного или нескольких выдающихся родственников”. Наследственны, по мнению Гальтона, не только способности и талант, но и другие психические и биологические свойства: склонность к пьянству, к бродяжничеству, к туберкулезу, болезням сердца и к долголетию, а также мораль и религия.

В 1898 году немецкий историк О. Лоренц опубликовал в учебник генеалогии, в котором рассматриваются закономерности происхождения различных семейных заболеваний. В этом учебнике генеалогия рассматривается не как отрасль исторических знаний, а как самостоятельная наука, доставляющая обильный материал для биологии, психологии, психиатрии и др., и имеющая свои задачи по установлению закономерностей в смене поколений. В 1912 году

американский евгенический институт выпустил образцы прямолинейных родословных таблиц, которые применяются до настоящего времени, не претерпев практически никаких изменений.

В 30-х годах XX века в нашей стране наиболее полно и широко метод анализа родословных применен в клинической практике замечательным клиницистом, генетиком и неврологом, профессором С.Н.Давиденковым (рис. 2), сформулировавшим основные положения по методике консультирования семей с наследственными заболеваниями нервной системы. С.Н.Давиденков применял клинко-генеалогический метод при изучении генетической гетерогенности и клинического полиморфизма нервных болезней. Позже такие исследования проводились с помощью анализа семейных данных (Н.Бочков, 1978). Клинко-генеалогический метод стал все шире внедряться в генетическую профилактику (предупреждение рождения больного ребенка), а также раннюю профилактику клинических проявлений наследственных болезней.

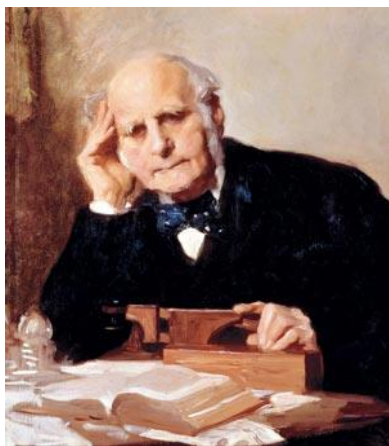


Рисунок 1 - Портрет Ф. Гальтона



Рисунок 2 - Портрет С.Н. Давиденкова

Генеалогический метод — это метод изучения родословных, с помощью которого прослеживается распределение болезни или какого-либо признака в семье или роду с указанием типа родственных связей между членами родословной. Этот метод можно считать универсальным, поскольку он применяется как для решения клинических, так и теоретических задач:

- при установлении наследственного характера признака;
- при определении типа наследования признака или заболевания;

- для оценки пенетрантности гена;
- при анализе сцепления генов и картировании хромосом;
- при изучении интенсивности мутационного процесса;
- при расшифровке механизмов взаимодействия генов.

Генеалогический анализ является самым распространенным, наиболее простым и одновременно высоко информативным методом, доступным каждому, кто интересуется своей родословной и историей своей семьи. Он не требует никаких материальных затрат и аппаратуры. Родословная раскрывает медико-патологический фон семьи, по ней можно с определенной точностью судить о типе наследования патологии, о членах семьи, нуждающихся в обследовании и наблюдении врача. Во время составления родословной возникает значительно более теплый и доверительный контакт с больным и его родными, чем просто разговор о болезнях близких. Хорошо составленная родословная помогает прогнозировать состояние здоровья родственников больного, их детей и будущего потомства.

Этот метод позволяет получить ответы на многие вопросы. В частности, можно проследить, какие заболевания наиболее распространены в семье, и кого из ее членов нужно обследовать на генетическую предрасположенность к определенной патологии. По родословной можно определить тип наследования заболевания и выяснить, кто из членов семьи имеет высокий риск заболеть или родить подобного больного. Из этих данных вытекает выбор метода диагностики и проведения профилактических мероприятий, оказание своевременной медицинской помощи.

Использование клинко-генеалогического метода предполагает тщательное клиническое обследование максимального количества членов родословной с целью выявления стертых и атипичных признаков заболевания. Сбор анамнестических данных проводят по определенной схеме. Сведения о пробанде, данные о сибсах и родителях пробанда, сведения о родственниках со стороны матери и со стороны отца записываются в медико-генетическую карту. Очень важен при этом акушерский анамнез женщин – как протекала и на каком фоне наступила беременность, подробности о спонтанных абортах, мертворождениях, наличии бесплодных браков и ранней детской смертности. Необходимо учитывать также наличие и характер профессиональных вредностей, факторов, влияющих на патологию плода (прием лекарственных препаратов, заболевания матери и т.д.).

Родословная семьи может быть хорошим подспорьем для молодых ее членов в решении социально-профессиональных вопросов. *«Создание и накоп-*

ление «историй жизни» и «семейных хроник» есть задача не только гуманитарно-научная, но и общекультурная», - считает петербургский социолог А.Н.Алексеев. Причем, добавляет ученый: «Всякая «история жизни», для которой бы цели она ни создавалась, должна включать генеалогическую информацию – столь подробную, насколько это под силу автору данной истории. Семейные хроники строятся на четком определении степеней родства, желательно построение генеалогического древа, что требует минимального обучения».

Владимир Набоков в автобиографическом романе «Другие берега» пишет: *«Восемнадцать лет покинув Петербург, был слишком молод в России, чтобы проявить какое-либо любопытство к моей родословной; теперь я жалею об этом – из соображений технических: при отчетливой личной памяти неотчетливость семейной отражается на равновесии слов».*

Генеалогия в широком смысле слова — родословная. Генеалогический метод — метод родословных, то есть прослеживание болезни (или признака) в семье или роду с указанием типа родственных связей между членами родословной. В медицинской генетике этот метод называется клинико-генеалогическим, поскольку речь идёт о наблюдении патологических признаков с помощью приёмов клинического обследования.

Клинико-генеалогический анализ (метод родословной) является одним из важнейших аспектов медико-генетического консультирования, которое осуществляется в 4 этапа.

Первый этап консультирования начинается с изучения анамнеза болезни, составления генеалогической карты и уточнения клинического диагноза, с помощью проведения цитогенетических и биохимических исследований. В некоторых случаях проводят дополнительное обследование родителей, включающее, как правило, дерматоглифическое, цитогенетические исследования (оценка кариотипа родителей: забор периферической крови или соскоб слизистой рта и последующий скрининг хромосом, оценка кариотипа плода с использованием амниоцентеза и других методов пренатальной диагностики).

Второй этап консультирования начинается с момента уточнения клинического диагноза наследственного заболевания, когда врач может прогнозировать вероятность рождения больного ребенка в семье. При анализе родословной возможны ситуации, требующие различного подхода, как со стороны лечащего врача, медицинского генетика, так и со стороны медицинского (клинического) психолога. Это зависит от тяжести наследственного заболевания (моногенного, хромосомного, мультифакториального) и типа его наследования (аутосомно-

доминантного, аутосомно-рецессивного, доминантного и рецессивного сцепленного с полом, митохондриального).

Третий этап — официальное заключение с рекомендациями, в том числе о степени риска по потомству. Генетический риск оценивают двумя путями: теоретические расчеты, основанные на законах генетики, и на основании эмпирических данных. Степень риска выражается в процентах. В настоящее время считается, что если этот процент составляет 0-10% — это низкий риск, 11-20% — средний, и более 21% — высокий.

Четвертый этап включает рекомендации медицинского генетика, которое должно быть объективным, так как необоснованный благоприятный совет может обернуться тяжелой психологической травмой после рождения больного ребенка в семье. Н.П.Бочков рекомендует проводить заключительный этап через 3-6 месяцев после установления диагноза наследственного заболевания.

Исходя из приоритетных Национальных проектов РФ «Здоровье» и «Семья», перед студентом медицинского ВУЗа стоят следующие задачи:

1. Научиться составлять родословную, в том числе, освоить:
 - 1.1. сбор сведений о членах семьи пробанда,
 - 1.2. правила и принципы графического изображения генеалогического древа,
2. Научиться проводить анализ родословной, выделять особенности родословной,
3. Научиться охарактеризовать тип наследования,
4. Научиться оценивать риск развития наследственной патологии при моногенном заболевании:
 - 4.1. с аутосомно-рецессивным типом наследования,
 - 4.2. с аутосомно-доминантным типом наследования,
 - 4.3. с рецессивным сцепленным с X-хромосомой типом наследования,
 - 4.4. с доминантным сцепленным с X-хромосомой типом наследования,
 - 4.5. с Y-сцепленным типом наследования,
 - 4.6. с митохондриальным типом наследования;
5. Научиться составлять генетический прогноз развития наследственной патологии:
 - 5.1. при кровнородственном браке,
 - 5.2. при хромосомных болезнях,
 - 5.3. при мультифакториальных заболеваниях;
6. Освоить принципы составления схемы профилактических мероприятий для пробанда с учетом данных клинико-генеалогического анализа (предиктивная медицина).

С.Н.Давиденков (1960) писал: «В постановке клинического диагноза, то есть в непосредственной практической работе врача генеалогическое исследование относится к чрезвычайно важным, а нередко и к решающим моментам распознавания; привычка пользоваться для диагностики методом генеалогии и личного обследования родственников оказывается настолько сильным подспорьем в ежедневной работе, что всякому имеющему в этом хотя бы небольшой опыт, кажется странным, как можно было довольствоваться рассмотрением одних голых фенотипов, совершенно игнорируя наследственные особенности, которые были свойственны этим людям (семье) еще задолго до заболевания».

Глава 1. Клинико-генеалогический метод

Клинико-генеалогический метод – это способ анализа родословных, позволяющий проследить характер передачи какого-либо признака или болезни в семье с учетом типа родственных связей между членами родословной.

В медицинской генетике этот метод называется клинико-генеалогическим, поскольку речь идет о наблюдении патологических признаков с помощью приемов клинического обследования родственников.

Данный метод применяется, преимущественно, для анализа признаков или заболеваний, определяемых одним геном (при моногенных заболеваниях).

Основные типы наследования:

1. аутосомно-доминантный,
2. аутосомно-рецессивный,
3. доминантный сцепленный с X-хромосомой,
4. рецессивный сцепленный с X-хромосомой,
5. Y-сцепленный (голандрический),
6. митохондриальный.

Выявление этих типов наследования признаков или заболеваний в ходе анализа родословных и составляет задачу генеалогического метода.

Наряду с признаками, определяемыми одним геном, семейное накопление которых обычно соответствует одному из шести вышеуказанных типов наследования, существуют наследственно обусловленные признаки, имеющие непрерывное количественное распределение. Такое наследование является результатом взаимодействия нескольких генов, и поэтому получило название *мультифакториального*. Мультифакториальное наследование представляет собой не особый вид наследования, а способ взаимодействия отдельных генов и

внешних факторов, определяющих конечный фенотип (фенотип - совокупность всех признаков и свойств человека, формирующихся в процессе взаимодействия генотипа и внешней среды).

Области применения клинико-генеалогического метода:

- установление наследственного характера признака,
- определение типа наследования,
- анализ сцепления генов и картирование хромосом,
- изучение интенсивности мутационного процесса,
- расшифровка механизмов взаимодействия генов,
- медико-генетическое консультирование.

Этапы клинико-генеалогического метода:

- сбор сведений о членах семьи пробанда,*
- графическое изображение родословной,*
- анализ имеющихся данных и выдача соответствующего заключения.*

1.1. Сбор сведений о членах семьи пробанда

Сбор и анализ родословной является важным этапом в обследовании больного, позволяющим установить наследственный характер заболевания в практике врачей всех специальностей.

Сбор сведений о семье начинается с человека, называемого пробандом. Для сбора сведений используют разные формы анкетирования в сочетании с обследованием членов семьи. Основными трудностями при сборе материала является некоторая субъективность получаемой информации, недостаточность ее объема, а также возможные искажения. Трудности такого рода связаны с недостаточной информированностью о здоровье близких и дальних родственников. Чем больше родственников будет опрошено, тем достовернее и полнее будут полученные сведения.

Во многих случаях, несмотря на ряд специальных приемов, не удается выяснить подробности обо всех членах семьи, в силу объективных (неверно поставленный диагноз) и субъективных причин, когда скрываются некоторые све-

дения о семье мужа или жены из-за боязни расторжения брака или по другим причинам, например, когда возникает неосознанное желание переложить вину за наследственное заболевание ребенка (особенно таких, как нарушение психики, интеллекта, врожденные пороки развития и т.д.). В связи с этим желательно одновременно собирать анамнез жизни и болезни у самого пробанда и его родственников. Опрос необходимо проводить с каждым из супругов отдельно, соблюдая конфиденциальность беседы, во время беседы необходимо быть внимательным и соблюдать чувство такта. Необходимо обратить внимание на все болезни и любые патологические симптомы.

Метод анкетирования может быть использован самостоятельно или дополнять метод беседы. Иногда используются выписки из истории болезни, справки лечебных учреждений, результаты анализов, заключение консультантов и т.д.

Порядок получения сведений при опросе: обычно пробанд и его родственники могут дать сведения о трех поколениях - родители, дети, внуки. Желательно получить сведения о максимальном количестве родственников, как по «горизонтали», так и по «вертикали». Начинают опрос обычно с родственников по материнской линии: бабушка и дедушка по матери, их дети по порядку рождения, с указанием внуков, детей каждого ребенка бабушки и дедушки. При анкетировании следует уточнять сведения о выкидышах, абортах, мертворожденных, бесплодных браках и т.д. Затем, в такой же последовательности, собираются сведения о родственниках отца пробанда.

При анкетировании уточняются следующие сведения:

- фамилия, имя, отчество членов родословной (для женщин указывают девичью фамилию),
- возраст (для живых членов семьи на момент составления родословной уточняется год рождения, а для умерших — возраст, в котором наступила смерть, иногда указывают дату рождения и дату смерти),
- национальность;
- место жительства семьи (для учета возможных эндемичных факторов);
- место жительства предков;
- профессия;

- наличие хронических заболеваний у родственников (для умерших родственников указывается причина смерти, в том числе и насильственная)
- адреса родственников с подробными паспортными данными.

Объем обследования, количество родственников и регистрация полученного материала зависят от цели составления родословной. Например, целесообразно указывать девичьи фамилии женщин и место жительства предков. Это обусловлено тем, что проживание семей родителей пробанда в географически изолированной местности, в близко расположенных районах, выявление супругов, имеющих одинаковые фамилии, позволяет предположить существование общих предков и наличие родственных браков в родословной. Сведения об этническом происхождении семьи также имеют большое клиническое значение, так как лица различных этнических групп (например, евреи, узбеки, финны и др.) имеют повышенную склонность к определенным наследственным заболеваниям.

Правильно и точно собранные данные позволяют получить необходимую информацию для построения генеалогического дерева и часто служат основой диагностики наследственных заболеваний.



Клинический пример №1. На приеме у врача мужчина (пробанд) с окулофарингеальной формой миопатии (редкая форма). Родители пробанда носили одну фамилию (Загуменовы), при этом пробанд утверждает, что они не являются родственниками. Название деревни, откуда они родом, является производным от этой же фамилии (Загуменовка). С учетом образования деревни во время Столыпинской аграрной реформы, логично предположить наличие общих предков у родителей пробанда (близкородственный брак).

Полезно записывать адреса членов семьи – это оказывает неоценимую помощь в сборе дополнительной информации, а также при последующих контактах с родственниками (при медико-генетическом консультировании членов родословной).

При сборе анамнеза следует учитывать характер профессиональной деятельности, вредные воздействия у женщин (до беременности или во время вынашивания беременности), прием тератогенных лекарственных препаратов в первый триместр беременности, заболевания в этот период, курение, прием алкоголя и т.п. Особое внимание необходимо обращать на родителей, имеющих детей с врожденными пороками развития.

При сборе семейного анамнеза желательно наиболее полно составлять родословную по восходящему, нисходящему и боковым направлениям и полу-

чить информацию о максимальном числе родственников не менее чем в трех-четыре поколениях.

Врач должен собрать сведения не только о конкретном заболевании в семье, но и обо всех болезнях членов семьи. Важно установить (лучше при личном осмотре) существование у родственников признаков искомого заболевания, которые проявляются не в полном спектре (клинический полиморфизм).



Клинический пример №2. Родственники по материнской линии мальчика, страдавшего легочной формой муковисцидоза, страдали желчнокаменной болезнью чаще, чем в среднем в популяции. У двоюродного брата матери брак был бесплодным. У деда по материнской линии была тетя, умершая в детском возрасте от «заболевания легких». Таким образом, разные заболевания «складываются» в единую картину различных проявлений муковисцидоза.

Известно выражение: «Сколько семей, столько и тайн». Опыт практической работы убеждает, что нередко в семьях имеются факты сокрытия заболеваний, предоставления ложной информации об отцовстве и т.п.



Клинический пример №3. Во время консультации ребенка был тщательно собран наследственный анамнез по линии обоих родителей. Выяснено, что в течение нескольких лет у пары не было детей из-за нарушения сперматогенеза у мужчины. Неоднократно проводилось экстракорпоральное оплодотворение. Однако после того как отец с ребенком вышли из кабинета, мать сообщила, что для последнего оплодотворения бралась донорская сперма. Перед последней процедурой в спермограмме мужа практически не было сперматозоидов. И женщина уговорила врача взять донорскую сперму и не сообщать об этом мужу, так как он очень хотел иметь ребенка и болезненно переживал свое бесплодие.

Родословная основывается на чувстве доверительного отношения к врачу, сопоставлении данных перекрестных опросов и осмотров родственников. Целесообразно (после обязательного согласования с консультирующимся) приглашение для собеседования и клинического осмотра его родственников, назначение им дополнительного клинко-инструментального обследования, изучение фотографий членов семьи, а при необходимости — медицинских документов, подтверждающих наличие либо отсутствие того или иного заболевания.



Клинический пример №4. У пациента с редким наследственным заболеванием родители проживали в разных деревнях, но выяснено, что деревни были расположены на противоположных берегах маленькой речушки. Браки между жителями этих деревень были распространены. При изучении фотографий из семейного альбома обращено внимание, что часто даже «не родственники» имели фенотип, схожий с пробандом.

Следует объяснить членам семьи, что все сбор сведений осуществляется в интересах консультирующегося (пробанда). Ведь только в случае достоверно собранной родословной специалист может определить тип наследования болезни и, тем самым, уточнить клинический диагноз, выявить тех членов семьи, которые нуждаются в медико-генетическом консультировании, определить генетический прогноз для больного, его родственников и будущего поколения, а также разработать план лечения, реабилитации и профилактики, учитывая индивидуальные и семейные особенности течения заболевания. Вопросы о состоянии всех членов родословной необходимо задавать по единой схеме, постоянно повторяя их, чтобы опрашиваемый смог вспомнить детали заболевания у родственников.

Сведения о состоянии здоровья родственников, полученные от пробанда, не всегда носят объективный характер. В одних случаях, это объясняется тем, что пробанд (по тем или иным причинам) стремится скрыть наследственный характер заболевания, в других - невозможностью пробанда распознать только начинающиеся признаки болезни, микропризнаки и микроаномалии либо моносимптомные и стертые формы наследственного заболевания, которые в состоянии диагностировать лишь врач, имеющий соответствующую подготовку, при личном контакте или при проведении дополнительных методов диагностики.



Клинический пример №5. На диспансерном наблюдении у врача состояла пациентка 57 лет, страдавшая несовершенным остеогенезом. Проявления данного заболевания были выявлены также у ее дочери и внуки. Несмотря на очевидность наследственного характера заболевания при первом осмотре мать и дочь отрицали наличие родственников с подобными проявлениями. При повторном осмотре и сборе наследственного анамнеза, после указания на наличие признаков наследственного заболевания у дочери и внуки, женщины признались, что таким образом «защищают» своих близких.



Клинический пример №6. Пациент с впервые выявленной дистрофической миотонией (болезнью Россолимо-Штайнера-Куршманна-Баттена), для которой характерен аутосомно-

доминантный тип наследования, при первичной консультации утверждал, что «наследственных болезней в семье нет». Действительно, при опросе не найдено указаний на признаки нервно-мышечной патологии у других членов семьи. Его отец, 70 лет, проживал в деревне, справлялся с обычным объемом работы, в том числе, рубил дрова. Но при очном неврологическом осмотре отца пробанда были выявлены негрубо выраженные признаки миопатического и миотонического синдромов. У 80% родственников пробанда выявлена «возрастная» катаракта с дебютом в возрасте 40 – 45 лет, кардиомиопатия «неясного генеза» (то есть моносимптомные варианты дистрофической миотонии).

Сбор сведений о членах семьи (родословная) - это первый важный раздел метода генеалогии. Однозначность и стабильность записи является необходимым фактором возможности генетического анализа в каждой конкретной семье.

По результатам анкетирования членов родословной строится генеалогическая карта (легенда), в которой отражаются все собранные и обработанные сведения о родных братьях и сестрах (сибсах) пробанда, детях пробанда и его сибсов, а также членов родословной по вертикали и горизонтали. По завершении сбора сведений и оформлении легенды приступают к графическому изображению родословной. Для этой цели разработана система условных обозначений.

1.2. Построение графической части родословной

Графическое отображение генеалогического анамнеза называется *генеалогическим деревом*. Лицо, обратившееся за консультацией, называется пробандом (как правило, это больной или носитель наследственного признака, первый попавшийся в поле зрения врача, исследователя). Дети одной родительской пары - братья и сестры – называются сибсами. Семьей, в узком смысле, называют супружескую пару и их детей, но иногда и более широкий круг кровных родственников, хотя в последнем случае лучше использовать термин род.

Обычно родословная собирается по одному или по нескольким признакам. Чисто технически она не может быть составлена по всем известным признакам (заболеваниям), да в этом и нет надобности. Врач всегда интересуется каким-то конкретным заболеванием, признаком либо дополнительно несколькими признаками, сопутствующими основному. В зависимости от цели исследования родословная может быть полной или ограниченной. Желательно стремиться к наиболее полному составлению родословных по восходящему, нисходящему и боковым направлениям. Задача эта не такая лёгкая, как может показаться на первый взгляд. Чем больше поколений вовлекается в родословную, тем она обширнее. Это влечёт за собой неточность получаемых сведений и, следовательно, неточность родословной в целом.

Для составления схемы родословной необходимо знание специальной символики (рис. 3). Впервые система обозначения родословных была предложена Г.Юстом в 1931г.

При оформлении графической части родословной может быть использовано два приема:

- при составлении нисходящего родословия начинают с самого отдалённого из известных предков и постепенно переходят к его потомкам;
- при составлении восходящего родословия объектом исследования является лицо (пробанда), о предках которого собираются сведения (с пробанда начинают составление графической части родословной, затем уже идут по восходящим ступеням или коленам, то есть к отцу, деду, прадеду и т.д.); такой прием используется, когда у исследователя ещё мало сведений для клинико-генеалогического анализа, когда он (врач или исследователь) последовательно идёт от известного к неизвестному.

Изображение родословной в клинической практике чаще оформляют с самого старшего поколения (рис. 4). Хотя многие авторы рекомендуют начинать от пробанда (см. выше). Допускаются различные способы графического изображения родословных: расположение по окружности определенного радиуса или вертикально-горизонтальное изображение.

При построении графической части родословной необходимо соблюдать следующие принципы:

- изображение должно располагаться так, чтобы каждое поколение находилось на своей горизонтали (большие родословные составляются по кругу);
- лица одного поколения, состоящие в родстве или нет, располагаются на одной горизонтали или одном радиусе (сibsы располагаются слева направо);
- при объединении линии матери и отца могут изображаться ниже линии родственников (если они здоровы и не влияют на данное заболевание, могут вообще не регистрироваться в родословных);
- супруги родственников пробанда могут изображаться ниже линии родственников (если они здоровы и не влияют на данное заболевание, то могут вообще не регистрироваться в родословных);

- в случае, когда в семье несколько наследственных заболеваний, не связанных между собой, желательно остановить свой выбор на одном.

Можно использовать любые дополнительные обозначения (например, штриховки, обозначающей определенное заболевание), но их надо объяснить в ссылках к родословной (легенда).

Правила составления графической части родословной:

- поколения обозначаются римскими цифрами (I, II, III и т.д.) по вертикали, начиная со старшего поколения;
- члены поколения нумеруются арабскими цифрами (1, 2, 3 и т.д.) по горизонтали, слева направо;
- каждый член родословной имеет свой шифр, необходимый в дальнейшем для составления легенды, например I₆, II₃, III₅ (или I6, II3, III5);
- члены семьи лично обследованные, в родословной обозначаются восклицательным знаком (!);
- каждый член родословной должен располагаться в своем поколении;
- расстояние между поколениями должно быть одинаково;
- все члены родословной должны располагаться строго по поколениям в один ряд;
- линии пересечения должны обозначаться четко;
- схематическое изображение родословной начинается с пробанда, который помечается стрелкой;
- в браке мужчина изображается слева, женщина справа;
- от них проводятся вертикальные линии вверх до пересечения с линией, соединяющей символы супругов (родителей этих детей);
- дети общих родителей (сибсы) размещаются на одном горизонтальном уровне;
- сибсы (братья, сестры пробанда) размещаются в родословной в порядке рождения слева направо, начиная со старшего ребенка.

Если родословная слишком обширная, то все поколения можно изобразить не горизонтальными рядами (рис. 4,а), а по окружности (рис. 4,б). В графической части отмечаются только заболевания, являющиеся самостоятельными с точки зрения генетики. Особенности течения выносятся в описательную часть родословной (легенду). Внизу схемы родословной дается расшифровка символов и дата составления схемы.

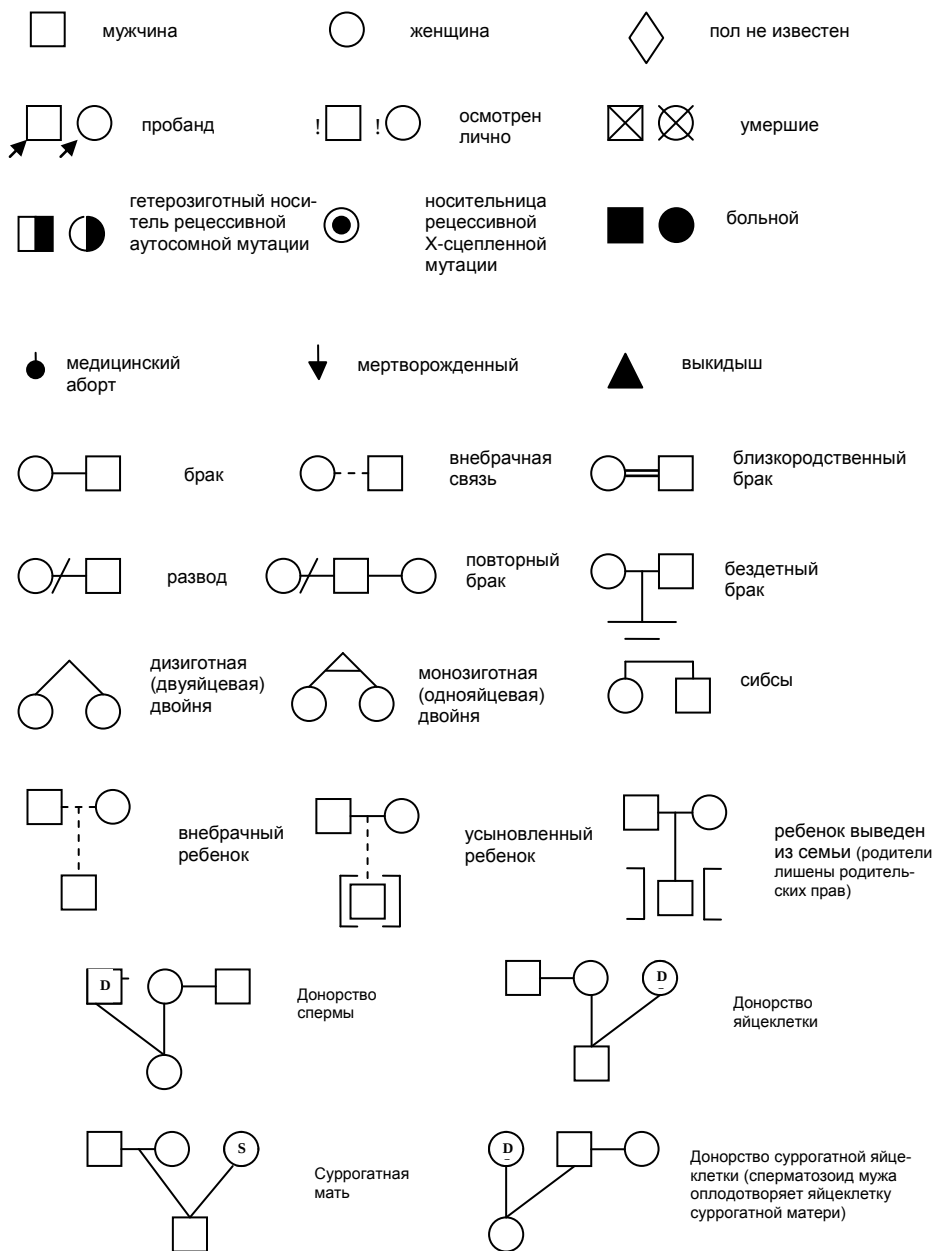
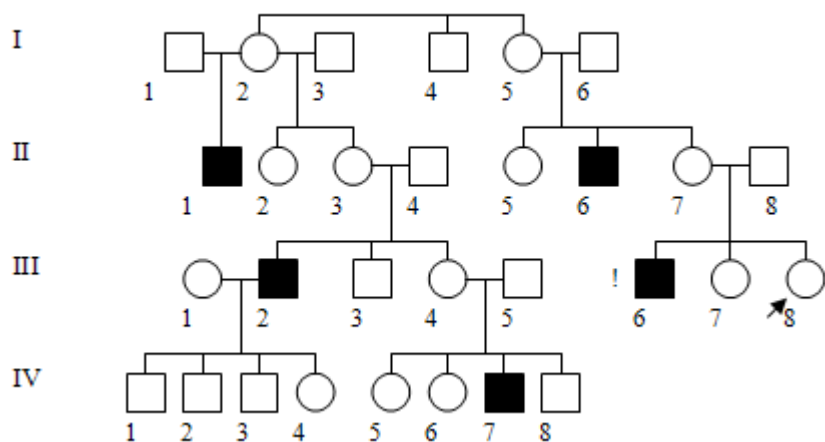


Рисунок 3 – Условные обозначения, используемые при построении генеалогического дерева



а



б

Рисунок 4 – Примеры оформления генеалогического дерева: а – по горизонтали, б – по окружности.



Клинический пример №7. Два брата страдали гипертонической болезнью. Старший брат заболел в возрасте 22 лет, отмечал неустойчивость артериального давления с подъемами до высоких цифр. Мужчина получал гипотензивную терапию двумя препаратами, в 40 летнем возрасте перенес инсульт, в 46 лет - острый инфаркт миокарда, в 53 года - умер от повторного инсульта. У младшего брата гипертоническая болезнь была диагностирована в 56 лет, отмечались подъемы артериального давления до умеренных цифр. Он умер в возрасте 98 лет от пневмонии. Оба брата будут маркированы одним цветом, как страдавшие гипертонической болезнью. Инсульты и инфаркт миокарда в данном случае являются осложнениями основного заболевания (гипертонической болезни) и отражают степень тяжести основного заболевания.



Клинический пример №8. На приеме у врача подросток с миопатией Беккера (Х-сцепленный рецессивный тип наследования). Его мать утверждает, что в семье «все здоровы». При сборе анамнеза уточнено, что у матери есть фенотипически здоровые сестра и племянница. Бабушка пробанда по материнской линии и шесть ее сестер здоровы. У старшей сестры бабушки две здоровых дочери, старшая из которых имеет также двух здоровых дочерей, а младшая здоровую дочь и сына. Этому троюродному брату пробанда 6 лет. Со слов его бабушки, известно, что в последнее время у него «утиная походка», он стал плохо подниматься по лестнице, то есть имеются клинические признаки нервно-мышечного заболевания. Все это и было отражено врачом в легенде к родословной, так как с учетом типа наследования складывалось впечатление о дебюте миопатии Беккера у ребенка.

Соблюдение выше изложенных правил обеспечивает правильную трактовку генеалогического древа (родословной) любым специалистом. Если сведений о каком-либо родственнике нет или недостаточно, то отображаются только известные факты либо в легенду вносится запись «сведений не достаточно», а на графическом изображении родословной ставится знак вопроса рядом с членом семьи, сведения о котором нуждаются в уточнении.

После сбора семейного анамнеза, графического изображения родословной и составления легенды приступают к проведению генеалогического анализа.

1.3. Анализ родословной

Генетическая настороженность врача необходима при любых заболеваниях, тем более при формах с возможной, исходя из клинических и биологических особенностей, генетической основой.

Особенности, позволяющие предполагать наследственный характер заболевания:

1. *отсутствие определенного внешнего этиологического фактора* — важный, но не абсолютный признак наследственных заболеваний, при которых обычно нет прямой связи с экзогенными факторами («вредностями»), однако отсутствие возможности проследить определенный этиологический фактор заболевания возможно и при негенетических заболеваниях (медленные нейроинфекции, рассеянный склероз и др.); в то же время, наследственная патология иногда манифестирует после инфекций, травм, интоксикаций;

2. *проявление (дебют) наследственных заболеваний в определенном возрасте* — пренатально (болезнь Дауна), в раннем детстве (амиотрофия Вердника — Гофмана), в юности (миопатия Эрба), в зрелом возрасте (болезнь Хантингтона), в пожилом (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера) и т.д.; эта особенность может играть определенную роль в диагностике наследственных заболеваний, хотя и не решающую (пренатально могут проявляться и эмбриопатические уродства, в пожилом возрасте — постинфекционный паркинсонизм, сосудистая деменция и т.д.);

3. *прогрессирующее течение* типично для большинства наследственных заболеваний, но при них возможны стабилизация и улучшение (особенно при адекватной терапии); в то же время, прогрессирующее течение могут иметь и некоторые ненаследственные заболевания;

4. *распространенность (накопление) заболевания в семье* — это очень важный критерий, требующий уточнения клинических и субклинических (например, лабораторных, молекулярно-генетических) признаков наследственного заболевания у больного и всех его родственников, с которыми возможен контакт (включая запросы по почте), то есть наличие аналогичных или сходных заболеваний у всех известных членов семьи минимум 2—3 поколений; важно провести целенаправленный осмотр и дообследование максимально возможного числа родственников (независимо от того, считают ли они себя больными или здоровыми); необходимо фиксировать в легенде не только явные формы болезни, но и стертые признаки (дизрафический статус или стигмы дисэмбриогенеза при синрингомиелии, полая стопа - при болезни Фридрейха и др.); следует выяснять состояние здоровья родственников, проживающих в отдаленных местностях путем запросов в лечебные учреждения, и сопоставлять все полученные данные, а также медицинскую документацию, семейные фотографии и т. д.

Эти особенности не служат абсолютным доказательством наследственной природы заболевания, но их следует учитывать в клинической практике. Дифференциальная диагностика наследственных заболеваний основывается на

комплексной оценке перечисленных критериев, выяснении закономерностей наследования, а во многих случаях также и на данных дополнительных исследований.

При применении клинико-генеалогического метода в родословной важно отмечать обследованных на наличие патологического признака или заболевания (это можно приравнять также к получению сведений из объективного источника, например из истории болезни) и необследованных, сведения о которых почерпнуты из ответов пробанда или родственников, а также из анкет. Грубая ошибка — искусственное укорочение звеньев родословной из-за трудностей обследования лиц II и III степени родства, особенно если не указывается, у кого из членов родословной действительно не было родственников, а у кого просто не собраны сведения.

Получение сведений о родственниках — задача непростая. Во-первых, не все пациенты знают о болезнях родственников, во-вторых, нередко они скрывают семейные случаи из-за ложного стыда или, наоборот, «открывают» их у родственников супруга, стараясь «свалить вину» за возникновение болезни у ребёнка на супруга. Повторяемость или пропуски заболевания в поколениях, соотношения числа больных и здоровых родственников, больных мужского и женского пола нередко позволяют судить о типе и риске наследования. Но более достоверно это устанавливается при проведении анализа родословной. В отличие от первичных элементов семейного анализа, которые применяются при любом первичном осмотре больного, при подробном клинико-генеалогическом обследовании речь идёт уже о целенаправленном глубоком обследовании членов семьи.

Анализ родословной включает в себя установление типа наследственной передачи заболевания, определение риска рождения в семье больного ребенка и выдачу прогноза

Анализ родословной включает в себя следующие этапы:

- установление, является ли данный признак наследственным, то есть является ли данный признак единичным или в семье имеется несколько случаев заболевания (семейный характер - если признак в родословной встречается несколько раз в разных поколениях, то

можно предполагать, что этот признак имеет наследственную природу);

- определение типа наследования признака – для этого тщательно анализируют родословную, обращая внимание на следующие моменты:
 - встречается ли изучаемый признак во всех поколениях;
 - многие ли члены родословной обладают этим признаком;
 - одинакова ли частота у лиц обоих полов;
 - у лиц какого пола он встречается чаще;
 - лицам какого пола передается признак от больного отца и больной матери;
 - есть ли в родословной семье, где у обоих здоровых родителей рождались больные дети;
 - есть ли в родословной семье, где у обоих больных родителей рождались здоровые дети;
 - какая часть потомства имеет наследуемый признак в семьях, где болен один из родителей.

Передача признака (аномалии развития, заболевания) может быть связана:

- 1 с *моногенным заболеванием*, то есть, подчиняющимся одному из шести типов наследования:
 - а. аутосомно-рецессивный тип наследования;
 - б. аутосомно-доминантный тип наследования;
 - в. рецессивным сцепленный с X-хромосомой тип наследования;
 - г. доминантным сцепленный с X-хромосомой тип наследования;
 - д. Y-сцепленный тип наследования.
 - е. митохондриальный тип наследования;
- 2 с *хромосомным заболеванием*;

- 3 с мультифакториальным заболеванием;
- 4 с нарушением внутриутробного развития под действием неблагоприятных факторов (врожденные пороки развития).

Помощь клинико-генеалогического метода в диагностике наследственной патологии очевидна. Так, если в родословной обнаружена наследственное заболевание и проведенный анализ показывает возможность передачи её пробанду, то это позволяет врачу даже при стёртой клинической симптоматике у пробанда (что и явилось причиной проведения подробного генеалогического обследования) поставить диагноз данной наследственной болезни.

Глава. 2. Оценка генетического риска

Генетический риск – это вероятность появления определенной наследственной патологии у обратившегося за консультацией или у его потомков.

Генетический риск определяется путем расчетов, основанных на генетических закономерностях, или с помощью эмпирических данных. Возможность рассчитать генетический риск зависит, в основном, от точности диагноза и полноты генеалогических данных. Родословная должна включать информацию не менее чем о трех поколениях. Большое значение имеет выявление кровного родства между консультирующимися супругами; изучение состояния здоровья монозиготных близнецов, если такие есть в родословной; обследование, как больных, так и здоровых членов семьи; сведения о выкидышах, мертворождениях.

Правильный сбор и анализ родословной дают возможность провести консультацию даже в тех случаях, когда диагноз точно установить не удастся.

Генетический риск **до 5 %** оценивается как низкий и не считается противопоказанием к деторождению в данной семье. Риск **от 6 до 20 %** принято считать средним; в этом случае рекомендации относительно планирования дальнейших беременностей зависят не только от величины риска, но и от тяжести медицинских и социальных последствий конкретного наследственного заболевания, а также от возможности пренатальной диагностики. Если генетический риск **превышает 20 %**, то в отсутствие методов пренатальной диагностики соответствующей патологии дальнейшее деторождение в данной семье не рекомендуется.

Первая задача при анализе родословной — установление наследственного характера признака. Если в родословной встречается один и тот же признак (или болезнь) несколько раз, то можно думать о наследственной природе. Однако надо, прежде всего, исключить возможность фенкопии. Например, если патогенный фактор действовал на женщину во время вынашивания всех беременностей, то у такой женщины могут родиться несколько детей с одинаковыми врожденными пороками развития. С другой стороны, одни и те же профессиональные вредности или внешние факторы могут вызывать сходные

заболевания у членов одной семьи. Если исключается действие сходных внешних факторов (а для разных поколений оно исключается с большей вероятностью), то говорят о наследственном характере болезни.

После того как будет обнаружен наследственный характер признака (болезни), необходимо установить тип наследования и риск его передачи потомству.

Определение типа наследования в конкретной родословной — всегда серьёзная генетическая задача, хотя на первый взгляд она может показаться довольно лёгкой. Для решения генетических задач по анализу родословных врач должен иметь специальную подготовку. Именно поэтому, когда необходим углубленный клинко-генеалогический анализ, клинический психолог (как и врач любой другой специальности) направляет семью в медико-генетическую консультацию к врачу-генетику. Вместе с тем каждому врачу надо знать основные критерии разных типов наследования, которые приводятся ниже.

2.1. Оценка риска моногенного заболевания

Признаки аутосомно-доминантного типа наследования (рис. 5, 6):

- заболевание регулярно передается из поколения в поколение, т.е. прослеживается в родословной по вертикали и отмечается поражение многих поколений (кроме случаев мутации *de novo*);
- заболевание с одинаковой частотой и тяжестью встречается как у мужчин, так и у женщин;
- передача патологии от больных родителей к детям;
- доля больных детей составляет 50%, если болен один из родителей;
- здоровые члены семьи, как правило, имеют здоровых потомков;
- отец и мать одинаково передают мутантный ген дочерям и сыновьям;
- возможна передача болезни от отца к сыну.
- средний возраст отцов в спорадических случаях (мутации *de novo*) повышен;
- чем больше репродуктивная приспособленность пораженного лица, тем меньше вероятность данного случая быть результатом новой мутации.

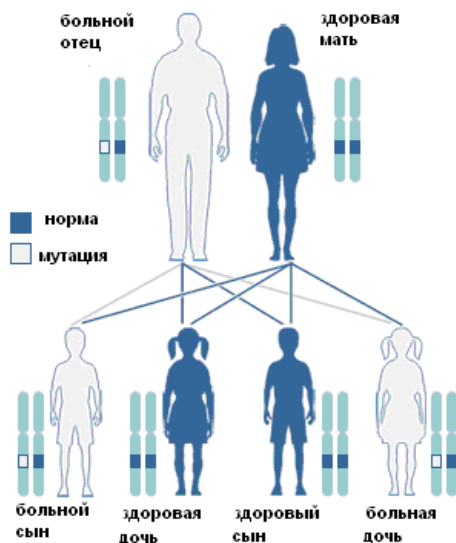


Рисунок 5 – Схема передачи аутосомно-доминантного признака.

В среднем половина детей будут иметь генотип, в котором будет присутствовать один доминантный ген, то есть вероятность аутосомно-доминантного заболевания у потомства будет составлять 50%.

Аутосомно-доминантные фенотипы часто:

- ассоциируются с врожденными пороками развития или малыми аномалиями развития;
- являются плеiotропными (т.е. один ген кодирует несколько признаков);
- клинически вариabельны;
- имеют менее тяжелое течение, чем заболевания с рецессивным типом наследования;
- имеют возраст-зависимый дебют.

Аутосомные гены обозначаются латинскими буквами (А, В, С и т.д.), при этом доминантный ген обозначается заглавной буквой, рецессивный - прописной.

При доминантном наследовании признак (болезнь) проявляется, как в гомозиготном (AA), так и в гетерозиготном состоянии (Aa).

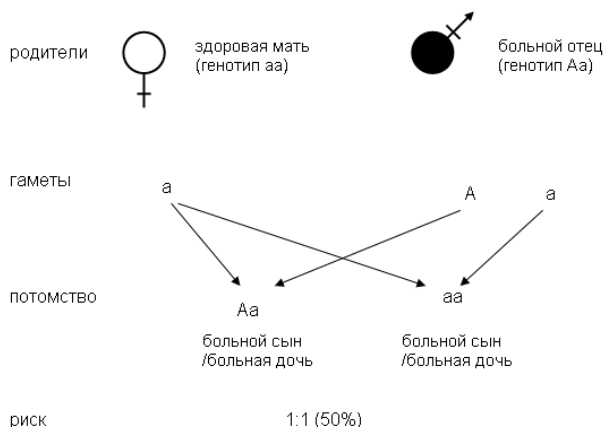


Рисунок 6 – Оценка риска передачи аутосомно-доминантного признака.



Примеры заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования:
врожденная врожденная миотония 1 типа (миотония Томсена), дистрофическая миотония 1 типа (миотония Куршмана-Баттена-Россолимо), ахондроплазия, несовершенный остеогенез, идиопатическая миоклонус-эпилепсия (синдром Герпина-Янца), нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена), туберозный склероз (болезнь Бурневилля-Прингла), болезнь Хантингтона и др..

Доминантно наследуемые заболевания характеризуются полиморфизмом клинических проявлений не только в разных семьях, но и среди членов одной семьи. Например, при нейрофиброматозе 1 типа (болезни Реклингхаузена) у одних больных в семье могут быть множественные нейрофибромы, а у других — лишь единичные кожные проявления (пятна цвета «кофе с молоком»). Особенность ряда доминантных болезней — высокая вариабельность сроков начала болезни даже в пределах одной семьи. Наглядным примером служит болезнь Хантингтона. Распределение больных по возрасту начала болезни описывается нормальным распределением со средним значением 38—40 лет.

При тяжёлых наследственных заболеваниях с аутосомно-доминантным типом наследования, когда у больных ограничены возможности иметь потомство (сниженная фертильность), родословные не являются типичными, так же как и в тех случаях, когда мутация возникает впервые в зародышевых клетках (спорадические случаи).

Признаки аутосомно-рецессивного типа наследования (рис. 7, 8):

- родители пробанда здоровы, но аналогичное заболевание может обнаруживаться у родных, двоюродных или троюродных сибсов пробанда; горизонтальный характер распределения в родословной - поражение родственника на боковой веточке генеалогического древа;
- заболевание отсутствует у детей, имеющих одного общего родителя;
- оба пола поражаются с одинаковой частотой и тяжестью;
- наследование от обоих фенотипически здоровых родителей, каждый из них носитель мутантного аллеля (аллель - одна из пары или серии альтернативных форм гена, имеющая одинаковую локализацию в хромосоме; здоровый носитель рецессивного гена - гетерозигота);
- потомки родителей, носителей мутантного аллеля, в 25% здоровы (гомозиготы по доминантному гену), в 50% - здоровые носители мутантного аллеля (гетерозиготы) и в 25% - больны (гомозиготы по рецессивному гену); таким образом, 2/3 всех клинически нормальных потомков являются носителями патологического аллеля.
- при наличии у родителей пробанда кровнородственного брака отмечается увеличение числа больных в родословной;
- для данного типа наследования характерно проявление заболевания только в гомозиготном состоянии.

Для проявления признака (болезни) организм должен быть гомозиготой по рецессивному признаку (aa). Гетерозиготы (Aa) и гомозиготы по доминантному признаку (AA) – здоровы.

Браки, в которых оба родителя гетерозиготны по аутосомно-рецессивному заболеванию (признаку), встречаются наиболее часто. Сегрегация потомства соответствует менделевскому соотношению 1 (здоровый): 2 (гетерозиготы): 1 (больной). Риск рождения больного ребёнка в таком браке составляет 25%.

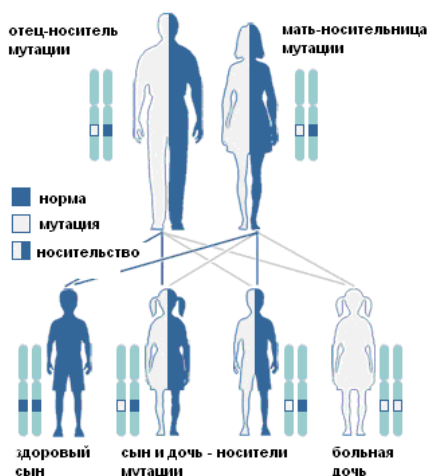


Рисунок 7 – Схема передачи аутосомно-рецессивного признака.

Аутосомно-рецессивные фенотипы часто:

- ассоциируются с дефицитом или активностью ферментов и поэтому называются врожденными ошибками метаболизма или наследственными болезнями обмена веществ;
- клинически заболевания протекают более тяжело, чем доминантные заболевания;
- фенотипически менее вариабельны, чем доминантные заболевания;
- в настоящее время распознаются легче, чем доминантные состояния;
- в меньшей степени, чем доминантные состояния, зависят от возраста.



Примеры заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования:

спинальные амиотрофии Верднига-Гоффмана и Кугельберга-Веландер, гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), фенилкетонурия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, галактоземия, некоторые формы несовершенного остеогенеза, мукополисахаридозы, болезнь Гоше и др.

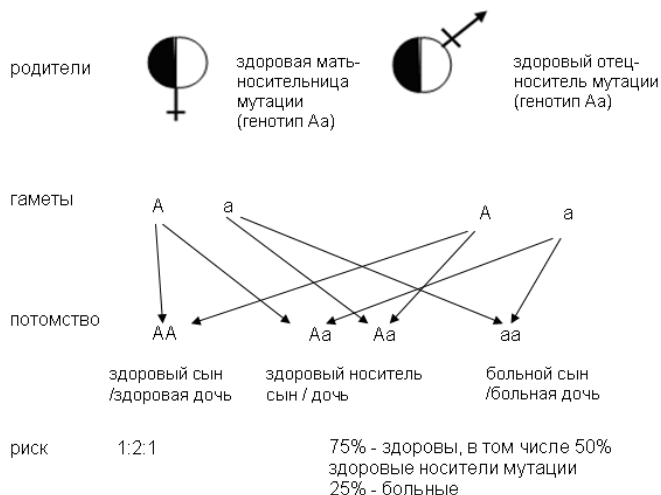


Рисунок 8 – Оценка риска передачи аутосомно-рецессивного признака.

Малодетность современных семей затрудняет установление аутосомно-рецессивного типа наследования болезни, но этому способствуют два обстоятельства:

- рождение ребёнка в кровнородственном браке,
- выявление биохимического дефекта у обоих родителей, если при заболевании известен первичный биохимический дефект.

Браки, когда оба родителя гомозиготны, очень редки. Естественно, что все дети в этих семьях будут гомозиготами, а потому больными. В тех семьях, в которых у больных родителей (например, альбиносов) рождались здоровые дети, такое несоответствие объясняется мутациями в разных генах, и такие дети являются двойными гетерозиготами, их называют компаунд-гетерозиготами

Браки гетерозигот (здоровых) с гомозиготами (больными) встречаются, в основном, среди кровнородственных браков. Браки между близкими родственниками издавна считаются нежелательными и во многих странах запрещены законом и обычаями общества. Это известно, однако даже между отцом и дочерью или родным братом и сестрой инцестные связи встречаются намного чаще, чем принято считать. Браки же между дядей и племянницей, двоюродными или троюродными братом и сестрой довольно часты, хотя и являются предметом социальных и религиозных ограничений в Европе, Северной Америке и других регионах с христианскими традициями, а во многих традиционно исповедующих

мусульманство азиатских популяциях им вообще отдается предпочтение. В нашей стране эти традиции все еще дают себя знать в республиках Средней Азии и Азербайджане.

Кровные родственники — это родственники, которые имеют, по крайней мере, одного, чаще двух, а иногда и большее число общих предков. Например, у двоюродных брата и сестры одни и те же дедушка и бабушка. А выше уже упоминалось, что каждый человек является носителем, по крайней мере, одного-двух мутантных рецессивных генов. Поэтому тот патологический ген, который был у дедушки или бабушки, вполне мог передаться обоим их внукам, которые, следовательно, в этом случае будут носителями одного и того же мутантного гена, полученного из общего источника. Поэтому у детей от таких супружеских пар гораздо чаще обнаруживаются различные рецессивные заболевания, а беременности чаще заканчиваются самопроизвольными абортами и мертворождениями, чем в неродственных браках. С другой стороны, в отягощенных семьях отмечена четкая зависимость между частотой встречаемости рецессивных заболеваний и кровнородственных браков - чем реже встречается заболевание, тем выше шанс, что родители больных детей оказываются кровными родственниками. И еще одна зависимость: чем ближе степень родства между супругами, тем выше риск наследования генетических заболеваний для их потомства.

Признаки Х-сцепленного доминантного типа наследования (рис. 9):

- болеют как мужчины, так и женщины, однако больных женщин в два раза больше, чем больных мужчин;
- заболевание прослеживается в каждом поколении;
- если болен отец, то все его дочери будут больными, а все сыновья здоровыми;
- если больна мать, то вероятность рождения больного ребенка равна 50% независимо от пола;
- больными дети будут только в случае, если болен один из родителей;
- у мужчин заболевание протекает более тяжело, чем у женщин.

Особенности наследования этих болезней обусловлены тем, что у женщин две Х-хромосомы, а у мужчин одна. Женщина, унаследовав от одного из родителей патологический аллель, является гетерозиготой, а мужчина — гемизиготой.

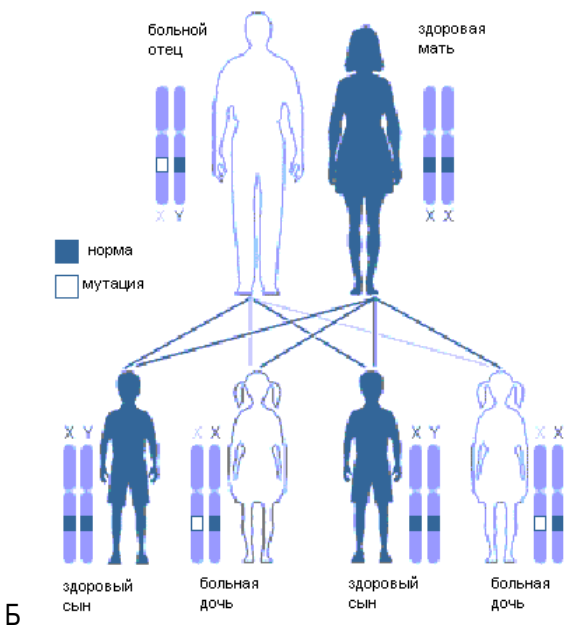
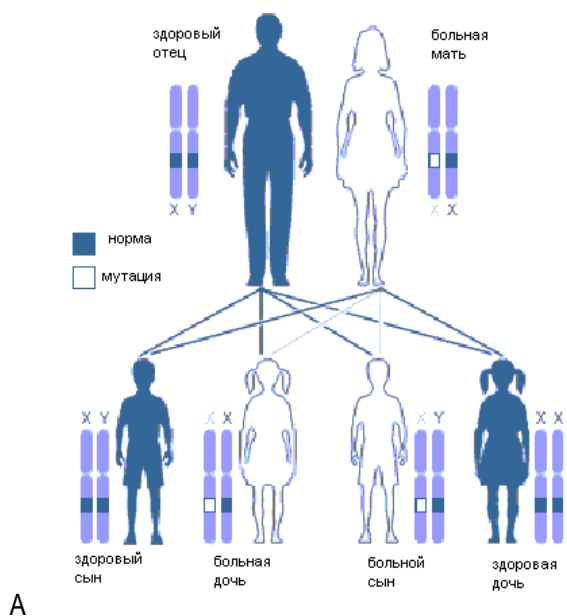


Рисунок 9 – Схема передачи признака с X-сцепленным доминантным типом наследования: А – наследование признака по линии матери. Б – наследование по линии отца.

Гены, локализованные на половых хромосомах (то есть сцепленные с ними), обозначаются как символ (точка, штрих) или буква в виде верхнего (надстрочечного) знака (X' или X^A). При X-сцепленном, доминантном типе наследования вне зависимости от пола, достаточно гетерозиготного состояния (рис. 10, 11).

В семьях, где больна мать, девочки и мальчики будут болеть с равной частотой, как при аутосомно-доминантном типе наследования. В семье, где болен отец, все девочки больны (они получили от отца единственную X-хромосому с патологическим геном), а мальчики здоровы (от отца они наследуют Y-хромосому).

В среднем, женщины (они гетерозиготны) болеют менее тяжело, чем мужчины (они гемизиготны). Болезнь более вариабельна по клиническим проявлениям у гетерозиготных женщин. Если болезнь тяжёлая и детальна у гемизигот (синдром недержания пигмента, рото-лице-пальцевой синдром, синдром Гольтца—Горлина), то все мальчики умирают. Больными бывают только девочки.



Примеры заболеваний с доминантным X-сцепленным типом наследования: гипофосфатемический рахит (резистентный к витамину D), синдром «недержания пигмента», очаговая гиперплазия кожи, орофациодигитальный синдром и гипераммониемия, вызываемые дефицитом орнитинтранскарамилазы, синдром Ретта.

Признаки X-сцепленного рецессивного типа наследования (рис. 12):

- заболевание чаще встречается у лиц мужского пола;
- девочки болеют редко (в случае, если мать гетерозиготна, а отец болен);
- от здоровых родителей могут родиться больные дети (если мать гетерозиготна);
- больные мужчины не передают заболевание своим сыновьям, но их дочери становятся гетерозиготными носителями болезни;
- дети больных мужчин и здоровых женщин обычно здоровы, но у дочерей могут быть больные сыновья.

При этом типе наследования следует учитывать, что X и Y хромосомы не гомологичны. Поэтому женщины могут быть как гетерозиготами, так и гомозиготами (рис. 13). При редко встречающихся болезнях с этим типом наследования

женщины практически всегда гетерозиготны, то есть они фенотипически нормальны (здоровы) и являются носительницами. Больными бывают только мужчины. В унаследованных случаях у больных мальчиков могут быть больные братья и дяди по матери. Новые мутации являются спорадическими или изолированными случаями. Сестры больных братьев при унаследованных случаях имеют 50% вероятность быть тоже носительницами патологического аллеля.

Сестры-носительницы передают ген 50% сыновей (они больные) и 50% дочерей (они носительницы). Здоровые мужчины не передают болезни. Если репродукция при данной болезни не нарушена (гемофилия, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), то доля унаследованных случаев более 2/3.

Больные мужчины передают патологический аллель всем своим дочерям и никому из сыновей. Все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами. В браке женщины-носительницы с больным мужчиной 50% дочерей больны, 50% носители, 50% сыновей больны, 50% здоровые. Иногда гетерозиготные женщины могут быть больными в связи с гетерохроматинизацией хромосомы с нормальным аллелем случайно во всех или почти во всех клетках.



Примеры заболеваний с рецессивным X-сцепленным типом наследования: мышечная дистрофия Дюшена, многие формы гемофилии, синдром Семановой (микроцефалия, спастическая диплегия), болезнь Фабри и др.



Клинический пример №9. Гемофилия А - тяжелое наследственное заболевание, обусловленное дефицитом фактора VIII свертывания крови. Причиной болезни является генная мутация. Встречается с частотой 1 случай на 2500 новорожденных мальчиков. Тип наследования - X-сцепленный рецессивный. Носителями гена гемофилии являются женщины, болеют мужчины. Описанные в литературе случаи гемофилии у женщин являются результатом кровнородственных браков. Рождение больной девочки возможно при браке мужчины, больного гемофилией, с женщиной-носителем мутантного гена.

Наследник русского престола царевич Алексей Романов (1904-1917) по линии матери – императрицы Александры - унаследовал гемофилию, носительницами которой были некоторые дочери и внуки английской королевы Виктории. Гемофилию своим потомкам передали вторая дочь королевы — принцесса Алиса (1843-1878), в замужестве Великая герцогиня Гессенская и Прирейнская и младшая дочь — Беатриса (1857-1944), в замужестве герцогиня Баттенбергская. Дочь принцессы Беатрисы — королева Испанская Виктория-Евгения (1887-1969) передала гемофилию своим сыновьям принцам Альфонсо (1907-1938) и Гонсало (1914-1934). Сестра императрицы Александры Федоровны, тётя цесаревича — принцесса Ирэн (1866-1953), в замужестве принцесса Прусская, передала гемофилию своим двум сыновьям — принцам Вальдемару (1889-1945) и Генриху (1900-1904), что послужило причиной смерти принца в возрасте четырёх лет.

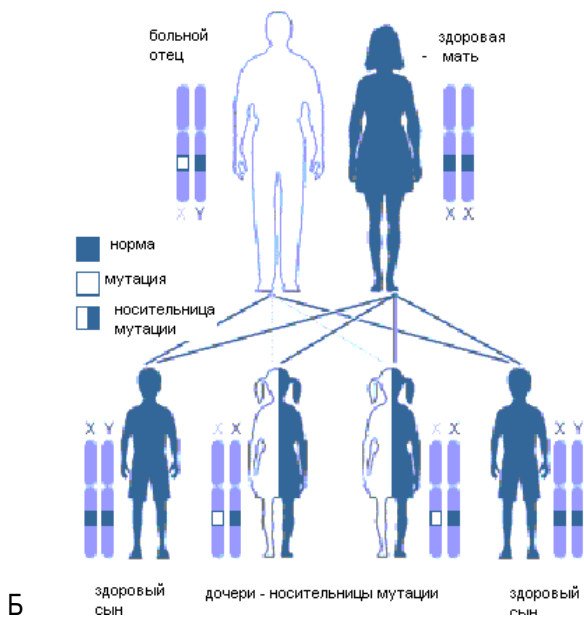
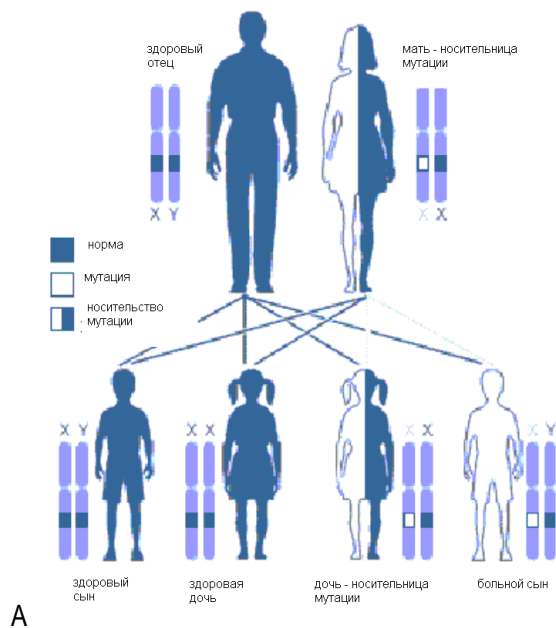


Рисунок 12 – Схема передачи признака с X-сцепленным рецессивным типом наследования:
 А – наследование признака по линии матери. Б – наследование по линии отца.

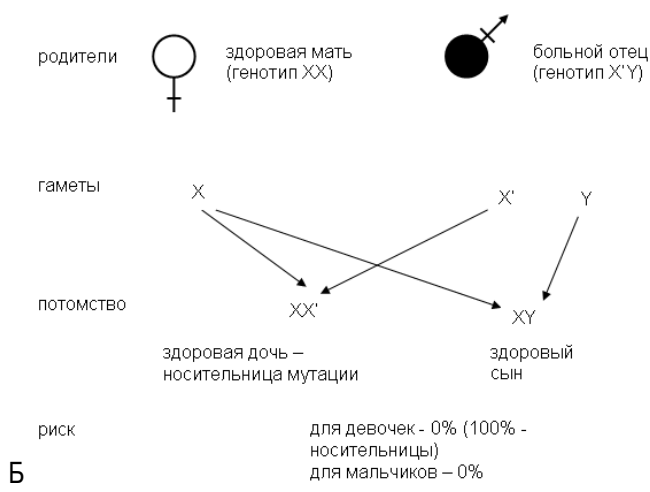
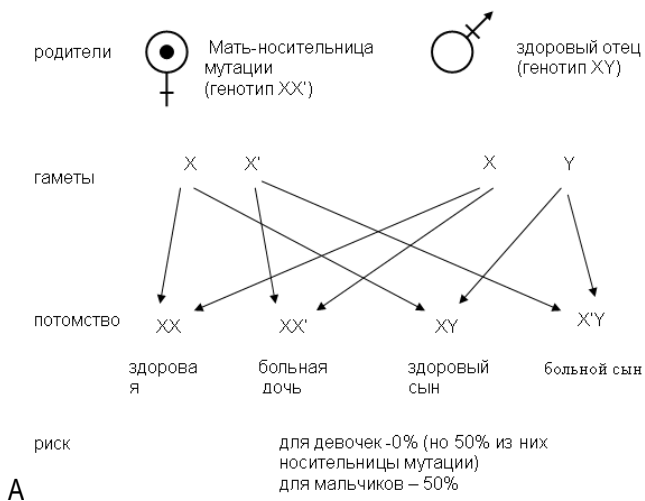


Рисунок 13 – Оценка риска передачи признака с X-сцепленным рецессивным типом наследования. А – наследование признака по линии матери. Б – наследование по линии отца.

14-15): **Признаки Y-сцепленного (голандрического) типа наследования** (рис.

- болеют только мужчины;
- больные отцы передают признак всем своим сыновьям;
- дочери больных отцов здоровы и имеют здоровое потомство

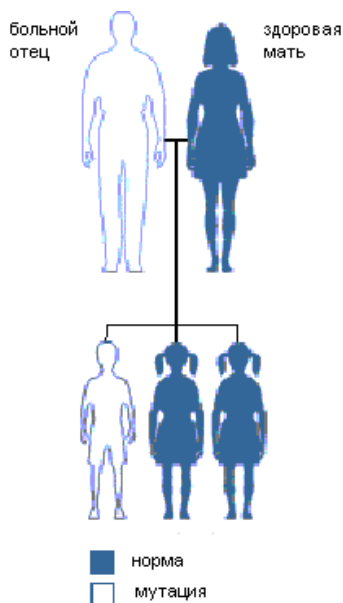


Рисунок 14 – Пример Y-сцепленного (голандрического) наследования мутации.

Длительное время ученые полагали, что Y-хромосома содержит только гетерохроматиновые участки (без генов). Новейшие исследования позволили обнаружить и локализовать в Y-хромосоме ряд генов, детерминирующих развитие семенников, отвечающих за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующих интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющих оволосение ушной раковины.

В отличие от остальных хромосом Y-хромосома передается только по мужской линии - от отца к сыну, и, так как имеется в геноме мужчин в единственной копии, ни с чем не рекомбинирует (за исключением небольших участков на концах хромосомы, что не влияет на анализ нерекombинирующей части). Все изменения генетического текста Y-хромосомы связаны с накоплением мутаций из

поколения в поколение. Отсутствие рекомбинации приводит к тому, что, раз появившись, мутации сохраняются на протяжении тысяч поколений, маркируя тем самым Y-хромосому всех потомков того индивида, в ДНК которого эта мутация появилась. Современные мужчины, имеющие одинаковые мутации в Y-хромосоме, восходят к общему предку по мужской линии. Очевидно, что родные братья получают от отца тексты Y-хромосомы с одинаковыми мутациями, то есть они относятся к одной линии Y-хромосом.

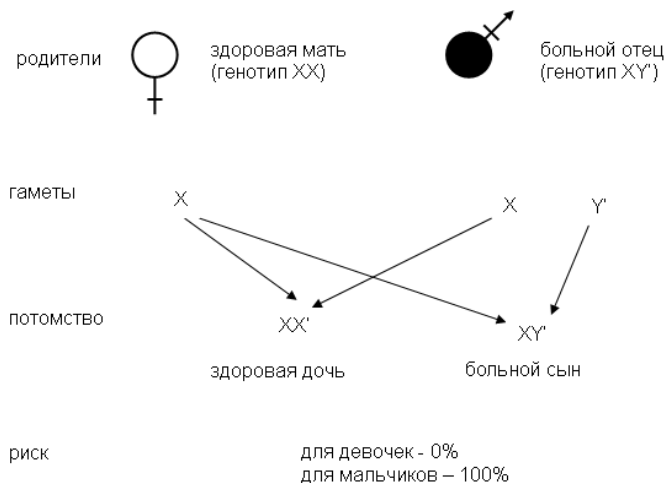


Рисунок 15 – Схема передачи и оценка риска признака с Y-сцепленным типом наследования.

При оценке признака (заболевания) с Y-сцепленным типом наследования важно учитывать, что Y-хромосома имеется только у мужчин. Следовательно, женщины признак наследовать не могут, так как не имеют Y-хромосомы.



Примеры заболеваний с Y-сцепленным (голандрическим) типом наследования: в последние годы в Y-хромосоме обнаружены гены, отвечающие за развитие семенников, сперматогенез, контролирующие рост тела, конечностей и зубов, контролирующие оволосение ушной раковины, некоторые формы синдактилии.

Признаки митохондриального типа наследования:

- гены, содержащиеся в митохондриальной хромосоме, наследуются только по женской линии;
- страдают как мальчики, так и девочки;
- больные отцы не передают признак своим детям.

При митохондриальной наследственности передача признака осуществляется по материнской линии через цитоплазматические факторы - митохондрии. Все дети получают митохондриальную (mtДНК) только от матери (особенности оогенеза и сперматогенеза). Повреждение митохондриальной ДНК сопровождается патологией практически у всех потомков пораженной матери (рис. 16).

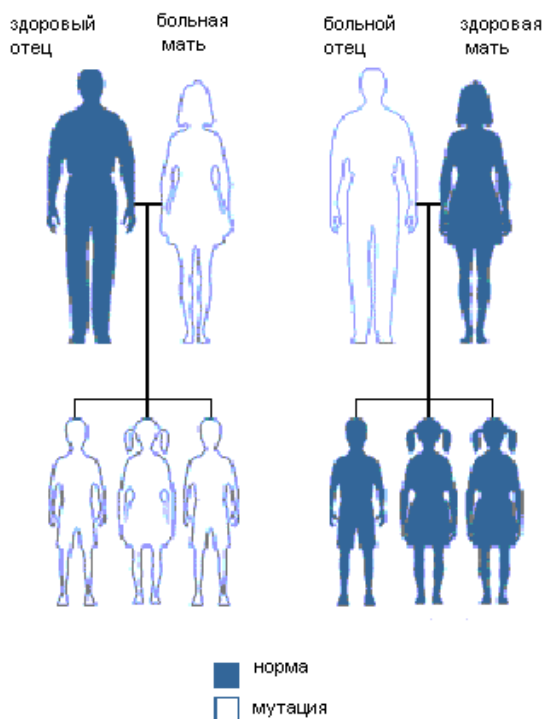


Рисунок 16 – Пример митохондриального типа наследования мутации.

В митохондриальной ДНК обнаружены гены, отвечающие за формирование мочеполовой системы, описаны мутации, ведущие к атрофии зрительных нервов (атрофия Лебера), митохондриальным миопатиям, дистрофической миотонии.

Митохондриальные энцефало- и миопатии могут быть связаны, по меньшей мере, с 50 точковыми мутациями и другими разнообразными перестройками митохондриальной ДНК. Подобные заболевания нередко имеют причиной недостаток цитохром-С-оксидазы (фермента, осуществляющего перенос электронов на кислород) и убихинона - универсального переносчика электронов.

Митохондрии находятся во всех соматических клетках (как женщин, так и мужчин). Однако в связи с особенностями сперматогенеза и оогенеза, митохондрии (а соответственно и митохондриальная ДНК) попадают только в женские гаметы. Следовательно, передавать признак могут только матери, но передают они его всем своим детям.

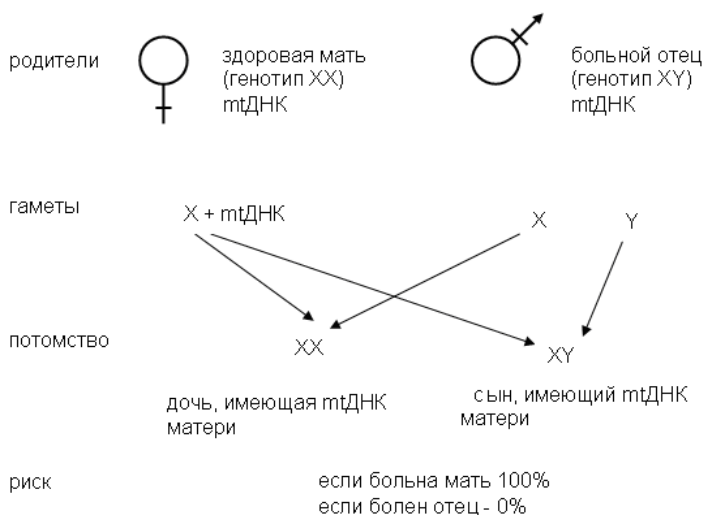


Рисунок 17 – Схема передачи признака и оценка риска признака с митохондриальным типом наследования.



Примеры заболеваний с митохондриальным типом наследования: наследственная атрофия дисков зрительных нервов Лебера, синдромы NAPR (невропатия, атаксия, пигментный ретинит), MERRF (миоклонус-эпилепсия, "рваные" красные волокна), MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды)

Кроме типа наследования при оценке риска моногенного заболевания учитывается *экспрессивность гена* (степень выраженности фенотипического проявления) и его *пенетрантность* (частота фенотипического проявления гена; отношение числа особей, имеющих признак к числу особей, имеющих данный ген). При низкой пенетрантности и вариабельной экспрессивности гена может создаваться ложное впечатление о спорадическом случае, либо о другом типе наследования.



Клинический пример №10. При дистрофической миотонии 1 типа (болезнь Росселимо-Штейнерта-Куршмана-Баттена) пенетрантность (частота проявления гена в признаке) у мужчин составляет 100%, у женщин - 64%. Таким образом, для мальчиков, рожденных от здоровой матери (гомозигота по нормальному аллелю) и больного отца (гетерозиготы по мутантному аллелю) риск развития заболевания составляет 50% , а для их сестер 32% ($50 \times 0,64 = 32$).



Клинический пример №11. У пациентки с классическим вариантом туберозного склероза (болезни Бурневилля-Прингла), для которого характерен аутосомно-доминантный тип наследования (рис. 18), семейный анамнез, на первый взгляд, был не отягощен. Однако при осмотре родственников были выявлены малосимптомные формы, проявляющиеся кожными проявлениями (гипопигментированные пятна), головными болями (при дополнительном обследовании на МРТ головного мозга выявлены корковые и подкорковые туберсы) и т.д.

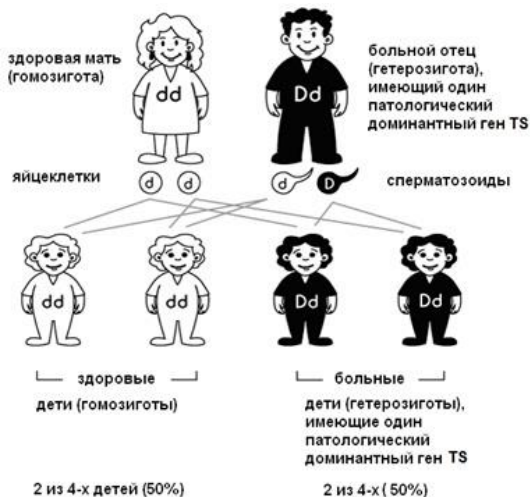


Рисунок 18 – Пример наследования туберозного склероза (болезни Бурневилля-Прингла).

2.2. Оценка степени риска при кровнородственном браке

Большое практическое значение имеет консультирование браков между родственниками, имеющими общих предков в трех или четырех предшествующих поколениях. В таких браках значительно чаще рождаются дети с аутосомно-рецессивными заболеваниями. Это объясняется тем, что родственники могут быть гетерозиготными носителями одного и того же рецессивного гена, полученного ими от общего предка. Вероятность такого события тем выше, чем ближе родство супругов. Мерой родства супругов, имеющей важное значение для оценки генетического риска, является коэффициент инбридинга.

Инбридинг – близкородственное скрещивание.

Инцест – получение потомства от родителей, состоящих друг с другом в кровном родстве.

Коэффициент инбридинга (F) можно определить как вероятность того, что у потомства данного брака в определенном локусе будут два идентичных гена, полученных от общего предка (рис. 19). Наиболее часто для расчета величины F используется формула Райта

$$F = \sum (1/2)^{n-1},$$

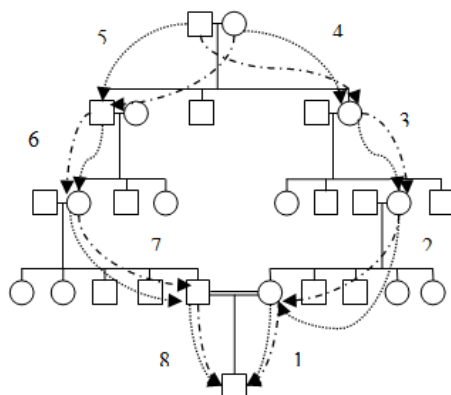
где подсчитывается n - число ступеней передачи гена от каждого общего предка к ребенку через каждого из родителей, а затем все пути передачи суммируются.

Оценка риска при кровнородственном браке зависит от наличия или отсутствия в родословной аутосомно-рецессивных заболеваний. В первом случае четко устанавливается наследственная отягощенность данной семьи определенным заболеванием, и риск рассчитывается конкретно для этого заболевания. Однако в большинстве случаев в семье нет указаний на какие-либо заболевания. Тогда для оценки риска рождения ребенка с рецессивным заболеванием используется полуэмпирическая формула:

$$P = \frac{1}{2} F \times n$$

F- коэффициент инбридинга,

n - среднее число генов, кодирующих заболевания, в гетерозиготном состоянии у каждого человека в популяции.



$$F = 2 \times (1/2)^{8-1} = 0,0156$$

Рисунок 19 – Пример расчета коэффициента инбридинга.

Величина n , как установлено в ряде генетических исследований, примерно равна 1-2 для рецессивных генов, приводящих к тяжелым инвалидирующим заболеваниям и 3-4 для летальных генов.

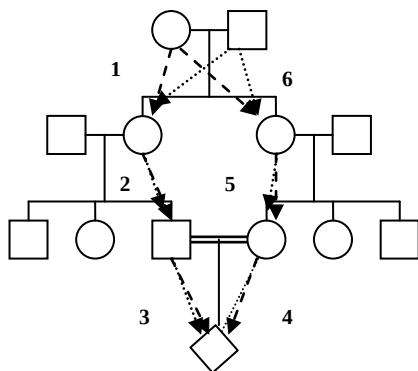
Таким образом, формула генетического риска:

$P = \frac{1}{2} F \times 2 = F$ (для тяжелых инвалидирующих заболеваний)

$P = \frac{1}{2} F \times 4 = 2F$ (для летальных генов)



Клинический пример №12. На прием обратилась супружеская пара для оценки риска наследственной патологии. Супруги являются двоюродными братом и сестрой. Наследственный анамнез, со слов супругов, не отягощен. Жена беременна, пол будущего ребенка не известен. В этой ситуации составляем родословную, высчитываем коэффициент инбридинга по формуле Райта (рис. 20). По линии бабушки – 6 ступеней, столько же по линии деда (рис. 7). Далее рассчитываем риск инвалидирующей наследственной патологии $P = F = 0,625$.



$$F = \sum (1/2)^{n-1} = 2 \times (1/2)^{6-1} = 2/32 = 1/16 \approx 0,625$$

$$P = F = 1/16 \approx 0,625 \text{ или } 62,5\%$$

Рисунок 20 – Пример расчета риска заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования у ребенка с неотягощенным наследственным анамнезом, рожденного в близкородственном браке.

Необходимо помнить, что все приведенные расчеты отражают увеличение общепопуляционного риска за счет кровного родства супругов. Поэтому рассчитанные величины риска для итоговой оценки должны суммироваться с общепопуляционным фоновым риском (в среднем 5%).

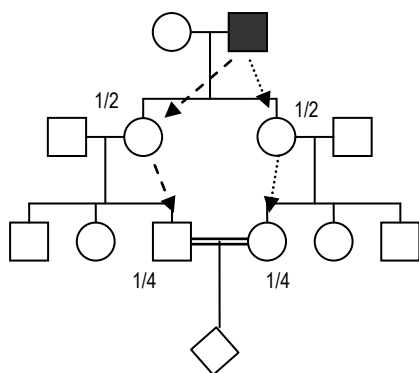
Например, в ситуации, когда брак кровнородственный и в родословной выявлено рецессивное заболевание, суммарный риск складывается из:

- риска для данного заболевания;
- риска для других рецессивных заболеваний;
- риска перинатальной смертности;
- общепопуляционного риска.

Если в родословной выявлено какое-то моногенное о заболевание, то риск рассчитывается в соответствии с законами Менделя.



Клинический пример №13. На приеме супруги, являющиеся двоюродными сибсами. Известно, что у общего деда было заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Нужно рассчитать генетический риск для будущего ребенка (рис. 21). Исходим из того, что вероятность передачи конкретного гена детям составляет 50%. Риск носительства у каждого из супругов - $1/4$ или 25%. Рождение больного ребенка возможно, только если оба родителя будут гетерозиготами ($1/4 \times 1/4 = 1/16$). Риск рождения гомозиготы по рецессивному гену составляет $1/4$, следовательно, риск рождения ребенка, унаследовавшего заболевание от деда, составляет 0,0156.



Риск одновременного носительства у
обоих супругов $1/4 \times 1/4 = 1/16$

Риск рождения больного ребенка $1/16 \times 1/4 = 1/64 \approx 0,0156$ или 1,56%

Рисунок 21 – Пример расчета риска заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования у ребенка с отягощенным наследственным анамнезом, рожденного в близкородственном браке.

Генетический импринтинг – специфическая память родительского происхождения хромосом.

Большой интерес исследователей в последнее время вызывает феномен генетического импринтинга, или специфической памяти родительского происхождения хромосом. Под генетическим импринтингом понимают эпигенетический процесс, дифференциально маркирующий материнские и отцовские хромосомы и приводящий к разному фенотипическому проявлению мутаций, у наследованных потомством от матери или отца. Обычно у организмов имеется биаллельная экспрессия генов, и лишь в участках генома, подверженных импринтингу, экспрессируется только один отцовский или материнский аллель, т.е. наблюдается моноаллельная экспрессия импринтированных генов.



Клинический пример №14. Замечено, что при некоторых моногенных заболеваниях, не сцепленных с полом, степень тяжести зависит от того, кем передана мутация. Так, например, при дистрофической миотонии заболевание протекает тяжелее, и дебют развивается раньше при наследовании по женской линии, при болезни Хантингтона – при наследовании по линии отца; при наследовании сахарного диабета I типа по линии отца риск в 5 раз выше, чем по линии матери.



Клинический пример №15.

Классическим примером геномного импринтинга являются синдромы Прадера-Вилли и Ангельмана, имеющие делецию одного и того же участка 15 хромосомы, но в зависимости от того, у кого произошла мутация (отца или матери) развивается тот или иной синдром. В настоящее время установлено, что развитие синдрома Прадера - Вилли связано с повреждением критического района хромосомы 15 (сегмента q11.2- q13). При этом оказалось, что повреждение этого же участка хромосомы 15 наблюдается и при другом заболевании - синдроме Ангельмана, клиническая картина которого существенно отличается от синдрома Прадера - Вилли и характеризуется ранним (в возрасте 6-12 мес.) замедлением психомоторного развития, микроцефалией, нарушением речи (в 100% случаев), атаксией, неконтролируемым насильственным смехом, частыми эпилептиформными припадками, специфическим выражением лица. Таким образом, несмотря на повреждение при синдромах Прадера - Вилли и Ангельмана одного и того же локуса хромосомы 15, клинические проявления обеих болезней резко противоположны. Объяснение фенотипических различий получено лишь в последние годы. Оказалось, что развитие этих заболеваний связано с новыми генетическими явлениями - геномным импринтингом и однопородительской (унипарентальной) дисомией.

2.3. Оценка риска хромосомного заболевания

В отличие от моногенных болезней, хромосомные аномалии, в целом, не вызывают больших трудностей для консультирования.

Проблемы определения повторного риска при хромосомных аномалиях:

- прогноз повторения анеуплоидии, когда у родителей нормальные кариотипы;
- прогноз при обнаружении мозаицизма у одного из родителей;
- прогноз при семейных формах структурных аномалий хромосом.

В первом случае риск для sibсов пробанда оценивается по эмпирическим данным для каждого типа аномалии с учетом возраста матери. Слишком мало известно о фертильности и вероятности образования тех или иных гамет у организмов с анеуплоидиями, чтобы можно было предложить какую-либо рациональную основу для подсчета вероятностей. Например, эмпирическим путем установлено, что некоторые факторы предрасполагают к анеуплоидиям. Они включают, кроме возраста матери, действие ионизирующей радиации и, возможно, некоторые виды инфекций. Однако ни один из этих механизмов достаточно хорошо не объяснен.

При обнаружении мозаицизма у одного из родителей, с наличием трисомного клона, риск для sibсов рассчитывается по формуле:

$$P = X / (2-X) \times K;$$

P - величина риска;

X - доля трисомных клеток;

K - коэффициент элиминации несбалансированной зиготы.

Величину K устанавливают на основании соотношения частоты данной трисомии среди спонтанных абортусов и новорожденных. Для трисомии 21 она равна 2, а для трисомии 13 и 18 - уже 4.

При семейных формах структурных аномалий хромосом можно теоретически рассчитать процентное соотношение различных типов образующихся гамет и зигот. Однако для оценки риска эти расчеты практически мало пригодны. В действительности, пораженной оказывается значительно меньшая часть потомства, чем теоретически ожидаемая. Это объясняется презиготной селекцией несбалансированных гамет (их сниженной способностью к оплодотворению), а также ранней элиминацией несбалансированных зигот в эмбриогенезе. Поэтому и при семейных формах структурных аномалий хромосом риск оценивается по эмпирическим данным.

В ряде случаев в усредненные эмпирические данные вносится расчетная поправка на величину перестроенного участка хромосомы. Как правило, риск выше при носительстве сбалансированной перестройки у матери, чем у отца. Для распространенных транслокаций эмпирический риск равен приблизительно 11%, когда носителем является мать, и около 2%, когда носителем является отец. В крайне редких случаях с транслокацией типа центрического слияния между двумя гомологичными хромосомами все гаметы будут иметь либо избыток, либо нехватку хромосомного материала. Поэтому теоретический и фактический риск для потомства носителя подобной транслокации равен 100%.

2.4. Оценка риска мультифакториального заболевания

Мультифакториальные заболевания (или болезни предрасположенности) занимают ведущее место в наследственной патологии человека.

Мультифакториальные заболевания – это группа заболеваний, не связанных обособленно ни с мутантными генами, ни с хромосомными аномалиями, ни с повреждающими воздействиями среды, но возникающих в результате взаимодействия множества причин, как генетических, так и обусловленных средой, ни одна из которых сама по себе не фатальна, однако вносит некоторый вклад в наблюдаемый дефект.



Примеры мультифакториальных заболеваний: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, язвенная болезнь желудка, шизофрения, эпилепсия, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, депрессия, аффективный психоз, бронхиальная астма, псориаз, глаукома, а также подавляющее большинство врожденных пороков развития.



Клинический пример №16. Снижение IQ (коэффициента интеллектуального развития) в некоторых случаях умственной отсталости не является результатом воздействия какого-то одного – генетического или внешнесредового – фактора, повреждающего мозг. Таких факторов, усиливающих или ослабляющих общий эффект, может быть много.

Выделяют моногенную наследственную предрасположенность, которая связана с мутацией одного конкретного гена, но для ее реализации необходимо воздействие внешнесредового фактора (как правило, не одного), обычно четко идентифицируемого. По отношению к данному заболеванию такой фактор рассматривается как специфический.

Знание мультифакториальных заболеваний и риска их развития чрезвычайно важно, поскольку это дает возможность поиска эффективного патогенетического лечения многих заболеваний человека. Так, эксперты в области психоневрологии считают, что к 2020 году депрессия выйдет на первое место среди самых распространенных заболеваний мира, обогнав сегодняшних лидеров – инфекционные и сердечно-сосудистые болезни. Такие неутешительные

прогнозы делает ВОЗ. Уже сейчас более половины всех самоубийств на планете совершают люди, находящиеся в депрессии. Как бороться с недугом XXI века, думают многие специалисты, в том числе и генетики. В 2004 году Евросоюз выделил 7,3 миллиона евро на проект под названием NEWMOOD: в 13 лабораториях десяти стран в течение пяти лет исследовалась генетика депрессии с целью создания новых методов и препаратов для её лечения и диагностики.



Клинический пример №17. Потенциально летальное осложнение анестезии - злокачественная гипертермия - развивается при введении триггерных анестетиков (специфический фактор); в то же время, при проведении анестезии потенциально безопасными анестетиками данное осложнение не развивается.

Анализируя болезни и дефекты этой категории, врач опирается на эмпирические оценки степеней риска, полученные при анализе предшествовавших аналогичных случаев. Например, у здоровых родителей есть ребенок с врожденной расщелиной верхней губы и неба. Родителей можно предупредить, что в аналогичных случаях этим недугом страдают примерно 4% родных братьев и сестер, и такова будет степень риска этой супружеской пары при повторном деторождении. Имеются статистические данные, позволяющие оценить риск при более отдаленном родстве, а также риск возникновения других патологий – например, расщелины позвоночника, некоторых врожденных пороков сердца и задержки умственного развития.

Риск заболевания для родственников пробанда при болезнях с наследственным предрасположением равен 5-10% в отличие от моногенных болезней (при которых оценка риска унаследовать заболевание для родственников основана на законах Менделя и составляет 25% или 50%). Действительно, влияние различных факторов в разных семьях происходит по-разному. Поэтому при оценке риска развития заболевания, необходимо учитывать как степень родства, так и наличие аналогичного заболевания у родственников, тяжесть клинических проявлений, а также возраст и пол больного пробанда.

Природа мультифакториального (полигенного) типа наследования проста и сложна одновременно - каждый ребенок одну половину своих генов получает от отца, а другую - от матери, и сибсы в среднем идентичны по половине своих генов, унаследованных от родителей. Каждый внук в среднем наследует 25% генов от каждого из 4 его прародителей (2 дедов и 2 бабок).

Таблица 1. **Степень родства и доля общих генов у родственников**

Степень родства	Родственные отношения	Доля общих генов
I	Родители — дети	1/2 (50%)
	Братья, сестры	
II	Дедушка, бабушка — внуки	1/4 (25%)
	Дядя, тетя — племянники	
III	Двоюродные братья, сестры	1/8 (12,5%)
V	Троюродные братья, сестры	1/32 (3,125%)

Если бы не было кроссинговера (кроссинговер - обмен идентичными участками между хроматидами гомологичных хромосом, регулярно наблюдающийся в мейозе) наследственный материал передавался бы большими блоками, соответствующими целым хромосомам, то отклонения от среднего соотношения были бы достаточно большими. Тогда можно было бы ожидать, что внешнее сходство между дедом и внуком указывает и на похожие психологические качества или на одинаковое предрасположение к болезни.

Отношение «родитель - ребенок» и «сибс - сибс» являются элементами родства, из которых выводятся все другие родственные отношения. Поэтому общность генов, унаследованных детьми от родителей, такая же, как от сибсов родителей, и составляет $0,5 \times 0,5 = 0,25$.

Дядя и племянник имеют, следовательно, в среднем 0,25 общих генов, полученных от прямых предков. Двоюродные сибсы являются детьми сибсов, и поэтому они имеют $0,5 \times 0,5 \times 0,5 = 0,125$ общих унаследованных генов (табл. 1).

Риск возникновения мультифакториального заболевания у пробанда зависит от:

- степени родства пробанда с больным родственником:*
 - чем выше степень родства с больным, тем выше риск заболевания для пробанда;
 - риск повышается, если заболевание наследуется как по линии отца, так и по линии матери;
- числа больных родственников:*
 - чем больше в семье больных родственников, тем выше риск заболевания,

- риск заболевания тем выше, чем реже в популяции встречается данное заболевание,
3. *тяжести болезни (порока развития)*:
 - чем тяжелее протекает заболевание у родственников пробанда (или грубее проявляется порок развития), тем выше риск заболевания;
 4. *пола*:
 - выше риск для пробанда, если он относится к более поражаемому полу;
 - риск выше, если болен родственник менее поражаемого пола (так как в данном случае более патогенная композиция генов);
 5. *наследуемости заболевания*:
 - чем выше наследуемость заболевания (чем больше генов обуславливают заболевание), тем выше его риск.

Глава 3. Генетический прогноз

Генетический прогноз – это предсказание вероятности передачи конкретным индивидуумом наследственных заболеваний потомству во время генетической консультации, как правило, на основе анализа родословной и данных цитогенетической и молекулярно-генетической диагностики.

Составление генетического прогноза включает три этапа.

1 этап - Определение степени генетического риска. Под генетическим риском понимается вероятность (от 0 до 100%) возникновения определенной аномалии у самого пациента (пробанда) или его родственников.

Общий риск проявления генетически обусловленной аномалии для популяций европейцев составляет 3-5% (генетический груз), поэтому риск, который не превышает 5%, расценивается как низкий.

2 этап - Оценка тяжести медицинских и социальных последствий предполагаемой аномалии. Степень генетического риска далеко не всегда соответствует степени тяжести ожидаемой патологии. Например, полидактилия (аутосомно-доминантный тип наследования, высокая степень генетического риска - не менее 50%) может быть легко устранена соответствующей корректирующей операцией, и человек может вести нормальный образ жизни, в то время как фенилкетонурия, риск возникновения которой у детей гетерозиготных родителей составляет 25%, - это тяжелое заболевание, плохо поддающееся лечению. Во втором случае степень страдания с медицинской точки зрения и социальных последствий для больного и его семьи расценивается как тяжелая.

3 этап - Оценка перспективы применения и эффективность методов пренатальной диагностики. Достижения в этой области позволяют планировать деторождение в семьях с высоким риском развития тяжелой патологии (болезнь Дауна, мукополисахаридоз, гемофилия, муковисцидоз и др.), так как эти заболевания могут быть выявлены методами пренатальной диагностики.

Степени генетического риска:

- до 10% – низкий (повышенный в легкой степени),
- до 20% – средний (повышенный в средней степени),
- свыше 20% – высокий.

Таблица 2. Эмпирические оценки риска при некоторых мультифакториальных заболеваний для родственников пробанда I степени родства.

Заболевание	Риск развития заболевания
Анэнцефалия	2-5% после первого больного 10% после двух больных 15% после трех больных
Расщелина губы и неба	4% для детей и сибсов
Врожденный вывих бедра • Пробанд женского пола • Пробанд мужского пола	1% братьев, 5% для сестер 5% братьев, 7% для сестер
Пилоростеноз • Пробанд мужского пола • Пробанд женского пола	4% для братьев, 3% для сестер 6% для сыновей, 2% для дочерей 9% для братьев, 4% для сестер 20% для сыновей, 7% для дочерей
Язвенная болезнь: Желудка	7-9%
Двенадцатиперстной кишки (взрослая форма)	9%
Сахарный диабет: • Риск для сибсов пробанда, если: • Родители здоровы • Болен один из родителей • Больны оба родителя • Риск для детей пробандов, если: • Один из родителей болен • Оба родителя больны	5-10% 10-20% 20-40% 10% 20%
Ишемическая болезнь сердца	8% для мужчин, 3% для женщин
Гипертоническая болезнь	10%
Шизофрения	12,5-20%
Миопия высокой степени	10-15%
Олигофрения у пробанда (неидентифицированная), если: • Родители здоровы • Один из родителей болен • Оба родителя больны	13-15% 33-42% 82-94%

Опыт работы медико-генетических консультаций показывает, что большое число обращений индивидуумов и семей связано с вопросом прогноза потомства, с оценкой генетического риска. Как говорилось ранее, генетический риск, не превышающий 5%, расценивается как низкий, до 20% - как повышенный и более 20% - как высокий.

Медико-генетическое консультирование прогноза потомства можно разделить на две большие группы:

- *проспективное консультирование* - это наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, когда риск рождения больного ребенка определяется еще до наступления беременности или на ранних ее этапах (в этом случае супруги, направленные на консультацию, не имеют больного ребенка, но существует определенный риск рождения такого ребенка, основанный на данных генеалогического исследования, анамнеза или течении данной беременности);
- *ретроспективное консультирование* - это консультирование относительно здоровья будущих детей после рождения в семье больного ребенка.

Медико-генетическая консультация состоит из четырех этапов: *диагноз, прогноз, вывод, совет*. При этом необходимо откровенное и доброжелательное общение врача-генетика с семьей больного. Составляя заключение, врач учитывает тяжесть семейной патологии, величину риска рождения больного ребенка и морально-этическую сторону вопроса. Заключительный этап консультирования (совет врача-генетика) требует самого внимательного отношения. Как отмечают некоторые авторы, многие обследуемые не готовы к восприятию генетической информации. Все лица, обращающиеся в консультацию, хотя и имеют ребенка и ждут от консультантов положительного ответа. Нередко их запросы нереальны, поскольку они не знают о возможностях консультанта-генетика и ожидают от него практической помощи.

Врач всегда должен учитывать мотивы, которыми могут руководствоваться люди (эмоциональные, социально-экономические и др.), оценивать интеллектуальный и образовательный уровень человека (пробанда), психологический климат в семье. Только при этом условии он может действительно помочь супругам в анализе ситуации. Семья самостоятельно принимает окончательное решение. В каждом конкретном случае при наличии более одного фактора риска все баллы добавляются.

Таблица 3. Оценка различныхотяошающих факторов

Отягощающие факторы	Баллы
Возраст 36-40 лет	2
Возраст более 40 лет	4
Компенсированные ревматические пороки сердца	2
Воспалительные заболевания матки и придатков, фибромиома матки, киста яичника	2
Спонтанный аборт	2 (за каждый)
Рождения ребенка с пороками развития	4
Кровнородственный брак	3
Угроза прерывания до 10 недель беременности	1
Множественная угроза прерывания беременности, что началась до 10 недель гестации	3
Невынашивание до 35 недели гестации	4
Невынашивание 36-37 недель гестации	2
Перенашивание	2
Многоводие	7
Маловодие	3
Тазовое предлежание	3

Основываясь на балльной оценке отягощающих факторов, есть реальная возможность вычислить степень риска рождения ребенка с пороками развития. Правильное и своевременное выделение группы риска с последующей ее консультацией позволяет уменьшить число рождения детей с пороками развития. На сегодня только незначительное число семей (не более 10%), которым нужен совет врача-генетика, обращается за такой специализированной помощью. При этом более 50% направленных на консультацию человек имеют неправильные показания для ее проведения. Это несоответствие между величиной потенциального консультирования и обращением за ним связано с двумя обстоятельствами:

- недостаточным уровнем медико-генетических знаний у врачей и населения;

- недостаточным пониманием организаторами здравоохранения значение медико-генетического консультирования как метода профилактики наследственных болезней.

Возможности современной генетики в расшифровке генома человека, идентификации всех его генов и тестировании генов предрасположенности растут по экспоненте. Очевидно, что в результате всех этих анализов происходит накопление базы ДНК-данных как индивидуальной, так и семейной. Нет сомнения в том, что семейные базы ДНК-данных будут постоянно совершенствоваться из поколения в поколение и, в конечном счете, превратятся в *индивидуальные базы ДНК-данных*.

Используя клинико-генеалогический метод, врач любой специальности в простых ситуациях может выявить риск развития заболеваний у пациента, пришедшего за консультацией и объяснить полученную оценку прогноза потомства, выдать заключение и рекомендации. На основе анализа родословной так же можно выделить родственников пробанда, нуждающихся в лечебно-профилактических мероприятиях. Особое внимание следует обратить на профилактику, которая должна проводиться у лиц, ещё не имеющих клинических проявлений болезни, но «угрожаемых» по данному заболеванию. Профилактические меры необходимо применять к здоровым родственникам I степени родства. С учетом данных, содержащихся в генеалогической информации, может быть разработан план лечебно-профилактических мероприятий для каждого члена семьи, которые позволяют отдалить или предотвратить развитие заболевания, а также уменьшить выраженность его проявлений.

Выявить «угрожаемых» по различным наследственным и мультифакториальным заболеваниям лиц можно при проведении профилактических осмотров, при популяционных исследованиях в результате тотального и селективного скрининга. Но только использование клинико-генеалогического метода врачами разных специальностей позволяет решить эту задачу наиболее эффективно. Целесообразно в зависимости от вида наследственной патологии относить людей к определенным группам риска (по моногенным и хромосомным болезням, заболевания с наследственной предрасположенностью).

В этих случаях используются специальные математические формулы, основанные на теории вероятности. Данные формулы при расчете общего риска принимают во внимание априорные факторы (менделевские закономерности предполагаемого типа наследования и сравнительную частоту возможных гене-

тических вариантов болезни), а также фактическое наличие у консультируемого лица больных или здоровых родственников (что определяет апостериорную вероятность рассматриваемой гипотезы). При неизвестном типе брака рождение каждого последующего ребенка (здорового или больного) существенно дополняет имеющуюся генетическую информацию и видоизменяет величину апостериорной вероятности.

При мультифакториальных заболеваниях с полигенно-детерминируемой наследственной предрасположенностью суммарный генетический риск зависит от большого числа факторов и определяется с помощью специальных таблиц эмпирического риска.

С генетической точки зрения можно пренебречь риском, не выходящим за пределы повышенного в легкой степени, и не считать его противопоказанием к деторождению даже тогда, когда нет возможности пренатальной диагностики предполагаемой аномалии. В любом случае семья должна знать о степени генетического риска для решения вопроса о планировании беременности или ее прерывании. Врач-генетик лишь оказывает помощь в принятии такого решения.

При болезнях или нарушениях, обусловленных факторами среды (к таким факторам относятся вирусные инфекции у матери во время беременности, злоупотребление алкоголем, наркотиками или лекарственными препаратами, а также родовые травмы), степень риска зависит от того, сохранится ли воздействие конкретного фактора при последующей беременности, а также от чувствительности плода к этому фактору. В каждом случае врожденного порока развития или болезни главная задача консультанта – определить, обусловлена ли патология генетическими нарушениями или внешней средой. Однако нередко сделать это довольно трудно, в частности потому, что болезни, вызываемые мутациями в генах, могут проявляться так же, как болезни, вызываемые факторами среды.



Клинический пример №18. В одних случаях врожденную глухоту вызывает рецессивный ген, а в других – заражение формирующегося плода возбудителем краснухи во время беременности.



Клинический пример №19. Иногда причина отсутствия лучевой кости в предплечье руки – мутантный ген, а в других – воздействие на плод препарата талидомида.

Резюмируя, следует отметить, что **путем тщательного анализа родословной пациента врач может решить, к какой группе генетического риска относится изучаемый случай.**

До использования методов ДНК-диагностики генетический риск при менделирующих заболеваниях определяется путем вероятностных расчетов, основанных на закономерностях сегрегации патологического фенотипа при том или ином типе наследования. Точность расчета генетического риска зависит от информативности родословной и возможности установления генотипов консультируемых родителей. Если генотипы родителей (тип брака) известны или могут быть предположены с высокой вероятностью, оценка риска манифестации патологического фенотипа у потомков сравнительно проста [Козлова СИ. и др., 1996].

В необходимых случаях делается поправка на неполную пенетрантность мутантного гена, коэффициент инбридинга и некоторые другие факторы, влияющие на проявление фенотипа. Значительно сложнее расчет генетического риска при неизвестных генотипах родителей. Обычно это имеет место при наличии единичных случаев заболевания в семье, особенно если изучаемый синдром является генетически гетерогенным: в такой ситуации оценка сегрегации признаков в родословной неосуществима, и расчет генетического риска приходится проводить для различных возможных типов наследования.

Глава 4. Формирование групп генетического риска

Группы генетического риска – это категории людей, имеющих высокий риск наследственного заболевания или рождения ребенка с наследственными заболеваниями.

В группы генетического риска включены родители, имеющие наследственные семейные заболевания, кровнородственные браки (яркий тому пример – королевские династии), будущие матери с «плохим» анамнезом (повторные выкидыши, рождение мертвого ребенка, замершие беременности и бесплодные женщины без установленной медицинской причины), а также женщины старше 35 лет и мужчины в возрасте старше 40 лет.

Кроме того, в группу риска попадают будущие родители, испытывавшие на себе воздействие неблагоприятных факторов (радиация, длительный контакт с вредными химическими веществами на производстве и в быту), а также женщины, употребляющие в период зачатия лекарства с тератогенными свойствами (вызывающими уродства плода – врожденные пороки развития).

Всем будущим родителям, попавшим в группу риска, назначают дополнительные генетические тесты, чтобы избежать передачи болезни по наследству. При среднем и высоком риске рекомендации относительно возможности деторождения определяются в основном тяжестью медицинских и социальных последствий конкретного заболевания, а также возможностями и доступностью пренатальной ДНК-диагностики [Козлова С.И. и др., 1996]. Будущие родители, попавшие в группу низкого генетического риска, проходят обследование по желанию.

Группа риска рождения детей с хромосомными болезнями:

- возраст беременной женщины больше 35 лет, при этом риск рождения ребенка с хромосомной патологией (например, с синдромом Дауна) возрастает в несколько раз по сравнению с таковым у 20-ти летних матерей;
- наличие в семье детей с хромосомными синдромами;

- отягощенный акушерский семейный анамнез (выкидыши, мертворождения, дети с множественными пороками развития и др.);
- если родители подвергались воздействию мутагенных факторов.

Группа риска по моногенным болезням:

- индивиды, у родителей, сибсов или других родственников которых диагностировано моногенное наследственное заболевание.
- лица, которые связаны близким родством с пробандом, имеют повышенный риск гетерозиготного носительства мутантного аллеля.



Клинический пример №20. При наличии у больного признаков аутосомно-рецессивного заболевания (гомозигота по рецессивному признаку) – фенилкетонурии, его родители являются гетерозиготными носителями соответствующего рецессивного аллеля и входят в группу риска по моногенным заболеваниям у будущего потомства.

При доминантных заболеваниях с неполной пенетрантностью (например, дистрофической миотонии) носителями патологического аллеля являются все клинически здоровые лица, имеющие, как больных детей, так и больных родителей.

При X-сцепленных рецессивных заболеваниях (гемофилии, миопатии Дюшенна) гетерозиготными носителями патологического аллеля являются все дочери больного мужчины, здоровые матери больных мальчиков.

Группа риска по болезням с наследственным предрасположением (мультифакториальные заболевания):

- лица с учетом пола, величины наследственной отягощенности (риск зависит от тяжести заболевания, степени родства с больным, числа больных в семье).

Определение круга родственников больного пробанда, наиболее подверженных развитию у них аналогичного заболевания, позволяет эффективно проводить ранние целенаправленные лечебно-профилактические мероприятия для них.

Так, при наличии гипертонической болезни у одного из родителей необходимо контролировать уровень артериального давления у ребенка, рекомендо-

вать, например, ограниченное потребление поваренной соли, щадящий режим в поведении, пропагандировать здоровый образ жизни и т.д. если такие привычки прививаются с детства, то они могут оказаться профилактически очень эффективными.

Предварительное генетическое тестирование – это исследование генетического (наследственного) материала у человека группы генетического риска, но без клинической симптоматики, которое с определенной вероятностью (но никогда с точностью 100%) может «предсказать» развитие наследственного заболевания у конкретного человека (индивидуума).

Молекулярно-генетическая информация может быть использована в диагностике и при скрининге пациентов с уже установленным диагнозом, а также при исследовании группы риска.



Клинический пример №21. Что означает «группа риска развития болезни Альцгеймера»? Прежде всего, это группа лиц, у которых уже имеется семейная предрасположенность, то есть в семьях, которых уже были выявлены случаи болезни Альцгеймера. Если на медицинскую генетику смотреть более широко, то определение «лица из группы риска» может быть распространено на всю популяцию. Тем не менее, с учетом наших знаний на данный момент времени дискуссия о рамках генетического тестирования для выявления риска болезни Альцгеймера сейчас обоснованно ограничена членами семей,отягощенных по данному заболеванию. Сказанное относится, прежде всего, к случаям с поздним началом заболевания. Генетическое тестирование при раннем дебюте семейной формы болезни Альцгеймера может вносить существенный вклад в диагностику заболевания. Это весьма важно, ибо в настоящее время диагноз болезни Альцгеймера является, преимущественно, клиническим. Но и в том случае, если данные генетического тестирования станут в будущем использоваться для установления клинического диагноза, каждый пациент или его представитель вправе располагать полной информацией о самом методе и, естественно, о полученных результатах.

Существуют две категории генетического скрининга болезни Альцгеймера: предварительное генетическое тестирование и определение генетического риска. Сегодня предварительное генетическое консультирование может быть рекомендовано лицам из очень немногих семей: если в семейном анамнезе имеются случаи болезни Альцгеймера с ранним началом заболевания

(обычно до 60 лет); тем, у кого болезнь передается по аутосомному типу наследования. В этих очень редких семьях (менее 10% от всех случаев заболевания) специфическая генетическая мутация имеется у всех членов семьи. В таких семьях предварительное генетическое тестирование можно предложить для их здоровых членов (обычно это родственники первой степени родства, имеющего мутацию больного) с целью определения наличия или отсутствия специфичной для семьи мутации. Наличие этой мутации при отсутствии клинических симптомов повышает риск развития болезни Альцгеймера с 25-50% (при аутосомно-доминантной модели) до 100%. Отсутствие такой мутации при отсутствии клинических симптомов снижает риск развития болезни Альцгеймера с 25-50%, характерных для аутосомно-доминантного типа наследования, практически до нуля.

Должен, тем не менее, учитываться и тот факт, что до сих пор до конца неясна пенетрантность идентифицированных мутаций при этом заболевании. Неясно также, какую роль играет взаимодействие факторов генетических и негенетических (окружающей среды). Речь идет о том, что отсутствие известной в настоящее время семейной мутации не защищает человека от развития болезни Альцгеймера (или другой формы деменции).

Глава 5. Формирование заключения

После оценки риска наследственной патологии формируется заключение, которое включает в себя конечный прогноз вероятности развития той или иной патологии у пробанда, а так же рекомендации, направленные на снижение риска заболевания или возможных проявлений (осложнений) болезни (Приложение №2).

Медико-генетическое консультирование должно стать составляющей комплекса мер, направленных на охрану здоровья матери и ребенка, на снижение пренатальной смертности, поэтому особое значение следует придать пропаганде знаний в области клинической генетики для практических врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, невропатологов, терапевтов, онкологов. Важным профилактическим мероприятием возникновения различных аномалий у потомков есть широкая санитарно-просветительная пропаганда, как среди взрослого населения, так и среди подростков, которые станут родоначальниками новых, физически и умственно здоровых поколений.

Проблемы генетического консультирования значительно шире статистического установления генетического риска. Особое место уделяется вопросам психологического плана, нередко возникающим в процессе консультирования, особенно при формировании заключения. В процессе генетического консультирования возникают самые разнообразные ситуации, требующие от врача установления психологического контакта с семьей. В процессе генетического консультирования возникают самые разнообразные ситуации, требующие от врача установления психологического контакта с семьей.

Нередко один из супругов вольно или невольно берет на себя вину за появление на свет больного ребенка. Так, молодая женщина, мать мальчика, страдающего болезнью Дауна, ощущала себя виноватой перед мужем и его родственниками. Непременная обязанность консультанта в этом и других аналогичных случаях — объяснение как жене, так и (что не менее важно) мужу смысла генетических нарушений при трисомии по 21 паре хромосом. Консультанту после соответствующего обследования необходимо добиться устранения чувства несуществующей вины у женщины, заставить ее думать о будущем, внушить ей мысль о небольшом риске возникновения патологии при следующей беременности. Что касается вышеописанного случая, то в настоящее время в этой семье растут два здоровых мальчика — решиться на новую беременность женщине помогли правильно организованные консультационные мероприятия.

Значительно сложнее бороться с ощущением вины перед ребенком и семьей, если в родословной пробанда отмечались аналогичные заболевания. Так, в одной семье в родословной матери ребенка, страдающего гемофилией А, выявлены случаи аналогичных поражений, свидетельствующие о том, что мать — носительница мутантного гена. В таких случаях особенно важно рассказать о генетических механизмах патологии, объяснить, что ничьей вины тут нет и быть не может, что речь идет лишь о законах вероятности и т. д. Несомненную помощь в подобных тяжелых с точки зрения генетического прогноза и психоэмоционального состояния ситуациях оказывают современные возможности пренатальной диагностики. Именно на этих аспектах акцентировалось внимание обратившихся в консультацию супругов.

Однако порой бывает и так, что необходимо усилить ощущение личной ответственности за состояние здоровья будущих детей. Речь идет о синдроме множественных врожденных пороков развития, когда генез этого состояния может быть объяснен алкоголизмом матери. При этом необходимо рассказать о связи материнского организма с плодом, объяснить роль алкоголя как тератогенного фактора. В этом случае ощущение вины женщины перед своим ребенком имеет положительное значение.

Нередко в процессе и на заключительном этапе генетического консультирования испытанию подвергается крепость семьи. Супруги начинают выявлять в своих родословных «подозрительные» случаи, скрыто или явно обвиняя друг друга в наличии тех или иных наследственных дефектов у ребенка. Как правило, подобные ситуации возникают при тяжелых заболеваниях аутосомно-рецессивного происхождения (наследственные нарушения обмена аминокислот, муковисцидоз и др.). Консультант при этом должен объяснить супругам суть «выщепления» патологических признаков, так чтобы они запомнили: даже если бы родословная одного из них была наводнена большими родственниками, а другого — чиста, то это ничего бы не значило, поскольку заболевание проявляется лишь при передаче патологического наследственного признака с обеих сторон. Как правило, виноватыми в болезни ребенка (детей) мужа считают жен. В таких случаях к заключительной беседе необходимо привлечь не только супругов, но и родственников со стороны мужа, чтобы объяснения консультанта имели больший резонанс в семье. Исходя из накопленного опыта, можно утверждать, что в большинстве случаев генетическая консультация способствует нормализации психологического климата в семье.

Задача консультанта усложняется, если при аутосомно-рецессивно наследуемой патологии в семье встает вопрос о возможности снижения риска в случае замены одного из супругов. С профессиональной точки зрения ответ,

естественно, не вызывает затруднений, поскольку риск резко уменьшается, однако нравственная сторона подобных рекомендаций заставляет задуматься, так как полученная информация так или иначе может послужить косвенным толчком к разводу. В таких случаях индивидуальный подход особенно важен.

Особого внимания заслуживает форма проведения консультаций. Авторитеты в области генетического консультирования занимают по этому вопросу прямо противоположные позиции. Одни утверждают, что консультант должен не советовать, а лишь сообщать семье факты. По мнению других, «позиция нейтралитета со стороны консультанта не отвечает новым требованиям консультирования». Тем не менее, консультант должен ясно и четко сформулировать свою позицию в отношении прогноза касательно конкретной семьи и при этом помочь супругам выработать дальнейшую тактику в соответствии с возможностями и достижениями современной медицины. Даже при высоком риске повторного возникновения заболевания мы считаем необходимым оказать практическую помощь семье: ознакомить будущих родителей с возможностями пренатальной и ранней постнатальной диагностики и существующими способами современной коррекции данных патологических состояний.

Форма совета в любом случае должна выбираться индивидуально. При низком повторном риске генетический совет носит четкий оптимистический характер. Его доминантой служит мысль о том, что супругам следует больше думать о будущем, чем об отягощенном прошлом. Благодаря такой установке подавляющее большинство пар, получивших позитивный совет (почти 90%), благополучно справились со своими проблемами.

В процессе консультирования необходимо учитывать индивидуальные особенности супругов, их отношение к патологии. Один и тот же дефект у ребенка (например, расщепление губы) в одних семьях расценивается как досадное недоразумение (почти всегда поддающееся хирургическому лечению), в других — воспринимается как трагедия, которая ни при каких обстоятельствах не должна повториться. Естественно, форма совета должна различаться в зависимости от отношения к патологии. Тем не менее, в ситуациях, отмеченных низким генетическим риском, особое внимание следует уделять искоренению овладевшего супругами пессимизма.

Обратный вариант — необоснованный оптимизм при высоком генетическом риске — встречается значительно реже, такое явление обычно характерно для молодых семей. В таких случаях приходится бороться с подобным настроением у супругов, предупреждая их о возможных последствиях. Статистика показывает, что большинство пар, получивших негативный совет, последовали ему.

Некоторые проблемы, возникающие в процессе консультирования, носят чисто юридический характер. Это подтверждает необходимость повседневного контакта медико-генетической и юридической службы

Завершая эту тему, можно с уверенностью сказать, что тактика консультанта во всех случаях должна быть направлена на установление контакта с лицами, обратившимися за советом. Независимо от характера прогноза супруги должны получить адекватный совет, усвоить генетическую ситуацию так, чтобы сами могли ее объяснить другим родственникам. Опыт показывает, что хорошая информированность — это залог успешного решения проблем в семье.

Глава 6. Профилактика наследственных заболеваний

Медико-генетическое консультирование – специализированная медицинская помощь, целью которой является профилактика наследственных болезней.

Задачи медико-генетического консультирования:

- установления точного диагноза врожденного или наследственного заболевания;
- определение типа наследования заболевания в данной семье;
- расчет величины риска повторения заболевания в семье;
- объяснение содержания медико-генетического прогноза тем людям, которые обратились за консультацией;
- диспансерное наблюдение и выявление группы повышенного риска среди родственников индивида с наследственной болезнью;
- пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.

Показания для медико-генетического консультирования:

- рождения ребенка с врожденными пороками развития;
- установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье;
- задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- повторные спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения;
- близкородственные браки;

- возраст матери старше 35 лет;
- неблагоприятные воздействия факторов внешней среды в ранние сроки беременности (инфекционные заболевания, особенно вирусной этиологии, массивная лекарственная терапия, рентгенодиагностические процедуры, работа на вредных для здоровья предприятиях;
- неблагоприятный ход беременности.

Несмотря на достигнутые успехи при лечении наследственных заболеваний, основное и решающее значение в борьбе с этой патологией принадлежит, конечно, профилактике. Она осуществляется в двух направлениях: предупреждение возникновения новых мутаций и профилактика рождения больных детей в семьях, где есть наследственные заболевания.

Предотвращение вновь возникших мутаций пока затруднено. Для профилактики унаследованных мутаций существуют действенные подходы. Наибольшее значение имеет медико-генетическое консультирование и пренатальная (дородовая) диагностика.

Не менее важной является профилактика болезней с наследственным предрасположением (сердечно-сосудистые, нервные, психические заболевания, врожденные пороки развития, аллергические заболевания, лекарственная устойчивость или повышенная чувствительность к лекарственным и пищевым воздействиям и т. п.).

Для раннего выявления больных и лиц, предрасположенных к наследственным заболеваниям, большое значение придается учету генетических факторов. Если в семье установлен диагноз наследственной патологии, то остальным членам семьи желательно пройти специальное обследование. Это позволит выявить среди «здоровых» родственников больного лиц с предрасположенностью к этому же заболеванию и своевременно приступить к предупреждению развития патологии.

Каждая семья должна знать свои «слабые места». Составив и проанализировав родословную, можно выявить лиц, предрасположенных к развитию определенных заболеваний. Далее, используя методы молекулярной генетики, можно провести обследование на наличие или отсутствие у них генов предрасположенности к заболеванию, которым болеют его родственники. Уже говорилось о том, что в настоящее время открыты гены предрасположенности к аллергии, атеросклерозу, сахарному диабету, инфаркту миокарда, гипертонии,

бронхиальной астме, некоторым гинекологическим, онкологическим и другим заболеваниям. При необходимости можно оценить состояние иммунитета, а также носительство измененных генов, приводящих к развитию моногенных наследственных заболеваний. Эти исследования должны проводиться только при добровольном согласии индивидуума на проведение тестирования и обязательном соблюдении полной конфиденциальности полученных результатов.



Клинический пример №22. Допустим, в семье консультирующегося родственники страдают тяжелой формой атеросклероза, и вероятно он получил от своих родителей гены предрасположенности к этому заболеванию. Зная это, необходимо совместно с семейным врачом (педиатром, терапевтом) наладить здоровый образ жизни: диету с уменьшенным количеством животных жиров, занятия физкультурой, длительное пребывание на воздухе, контроль за уровнем артериального давления и холестерина в крови и т. п. Все эти мероприятия помогут приостановить, а, возможно, и предотвратить развитие атеросклероза. Кроме того, врач сможет подобрать каждому больному индивидуальную терапию, например, в зависимости от формы дислипидемии, являющейся причиной развития атеросклероза.



Клинический пример №23. Пациенту с врожденной миопатией предстоит операция в условиях общей анестезии по поводу сопутствующего заболевания (острого аппендицита). Зная о наследственной предрасположенности больных с наследственной нервно-мышечной патологией, включая данную форму миопатии, к злокачественной гипертермии (потенциально летальному осложнению анестезии) стоит выбрать безопасный препарат (не триггерный анестетик).



Клинический пример №24. Человеку не следует заниматься профессиональным спортом, если он является носителем аллелей, предрасполагающих к раннему развитию инфаркта миокарда. Парадокс заключается в том, что до определенного времени такие люди способны выдерживать повышенные физические нагрузки и показывают наилучшие результаты в спорте.

В настоящее время ученые во всем мире изучают гены предрасположенности к различным хроническим заболеваниям. Это позволит с раннего возраста формировать группы риска по той или иной патологии и проводить в них целенаправленную режимную, диетическую и медикаментозную профилактику.

Заключение

Как и для любой группы заболеваний, классификация наследственных (моногенных, хромосомных и мультифакториальных) болезней условна и многокомпонентна.

По меньшей мере, три разных принципа могут быть положены в основу классификации моногенных болезней: генетический, клинический, патогенетический. В соответствии с генетическим принципом классификации генные болезни можно подразделить на группы согласно типам наследования: аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные доминантные, X-сцепленные рецессивные, Y-сцепленные (голандрические) и митохондриальные. Отнесение болезни к той или иной группе помогает врачу сориентироваться относительно ситуации в семье и определить вид медико-генетической помощи.

Общие характеристики клинической картины обусловлены генетической природой болезней этой группы, т.е. принципами экспрессии, репрессии и взаимодействия генов. В то же время, очевидно, что в полном объёме все общие черты клинической картины при одном заболевании наблюдать трудно. Знание общих черт генных болезней поможет врачу заподозрить наследственную болезнь даже в спорадическом случае.

Клиническая картина болезни может зависеть от дозы генов (числа аллелей). Так, гомозиготность (2 аллеля) по аутосомно-доминантным болезням определяет более тяжёлую клиническую картину, а иногда даже и внутриутробную гибель плода (ахондроплазия, синдром Элерса—Данло 1-го типа). Аутосомно-рецессивные болезни проявляются в полной мере при условии гомозиготного состояния (2 аллеля) по мутантному аллелю. Однако некоторые признаки заболевания могут проявляться и у гетерозигот (1 аллель, лёгкая форма), они усиливаются до клинической картины болезни при действии провоцирующих факторов.

Генетические причины клинического полиморфизма могут быть обусловлены не только патологическим геном, но и генотипом в целом, т.е. генотипической средой в виде генов-модификаторов. Одним из факторов variability фенотипа или разной экспрессивности может быть соматический мозаицизм. В развитии генной болезни, как и любого наследственного признака человека, имеет значение не только генотип, но и внешняя среда.

Генетические методы диагностики включают в себя весь арсенал генетического анализа болезни - от применения клинко-генеалогического метода до секвенирования генома. Накопление родословных по какому-либо заболеванию

и их генетический анализ позволяют подразделять ранее описываемую одну болезнь на реально существующие формы, если в этой группе встречаются мутации с доминантным и рецессивным типом наследования.

Клинико-генеалогический метод позволяет выявлять менделирующие признаки или болезни человека при анализе их распределения в семьях. Этот метод применяют для установления наследственного характера заболевания, определения типа наследования и пенетрантности (проявляемости), при медико-генетическом консультировании и для других целей. Цель генеалогического анализа - установление генетических закономерностей и, прежде всего, подтверждение или отрицание наследственного характера заболевания.

В то же время, в связи с уменьшением количества детей в современных семьях, недостаточным интересом к своей родословной, родословные часто охватывают не более 3-4 поколений. Кроме того, трудности клинико-генеалогического анализа (метода родословной) могут быть обусловлены следующими обстоятельствами:

- недостаточной осведомленностью о родственниках, территориально разобщенных;
- малочисленностью семей;
- сознательно даваемыми ложными показаниями, скрывающими больных тяжелыми недугами в семье;
- недооценкой мелких патологических признаков, не доставляющих больному неприятностей и принимаемых за норму (брахидактилия, клинодактилия, частичная синдактилия, гипертелоризм, эпикант, деформации ушных раковин, низкий или чрезмерно высокий рост, грыжи, сосудистые или пигментные пятна на коже, слабое отставание в умственном развитии и др.);
- неправильно поставленный диагноз у родственников пробанда;
- ограниченная возможность или ее отсутствие в обследовании родственников, подозрительных на аналогичное с пробандом заболевание.

Все эти моменты снижают достоверность клинико-генеалогического анализа, поэтому в сомнительных случаях врач не должен полностью полагаться на родословную, а обязан использовать возможно большее количество целенаправленных клинических и лабораторных исследований для постановки точного диагноза наследственного заболевания.

Для ряда заболеваний документальное описание и интерпретация семейной истории (по возможности и молекулярно-генетические данные) не просты в анализе. Это, прежде всего, относится к заболеваниям с поздним началом, таким как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. В частности, несмотря на то, что предсказать будущее потомства на основе наличия специфической семейной генетической мутации болезни Альцгеймера (например, в генах APP, RS1 или RS2) можно лишь в очень редких случаях, в последнее время общественность, особенно в США, все чаще требует генетического консультирования и тестирования. Тем большая ответственность лежит на специалистах, которые должны постоянно объяснять, что до сих пор нет определенных генетических или биологических факторов, которые могли бы предсказать развитие этого заболевания вотягощенных семьях.

Важной стороной проблемы генетического консультирования является определение границ раскрытия медицинской информации. Вопрос о том, должен ли знать обследуемый о результатах генетических исследований, является сугубо индивидуальным. Он решается конфиденциально с участием как специалиста по генетическому консультированию, так и психолога. Нет единого мнения относительно того, следует ли сообщать семейную генетическую информацию членам семьи, у которых повышен риск развития заболевания.

Клиническому психологу и социальному работнику следует помнить, что установление наследственной природы заболевания зачастую наносит семье заметную психологическую травму и моральный ущерб, поэтому при использовании клинико-генеалогического анализа следует соблюдать морально-этические правила, существующие в медицинской генетике, и делать выводы о наследственном характере болезни, основываясь на только твердых доказательствах выявленных нарушений.

Ключевые слова

Врожденный порок развития

Гемизигота

Генетический груз

Генетический прогноз

Генетический риск

Генотип

Гетерозигота

Гомозигота

Имбридинг

Клинико-генеалогический анамнез

Легенда

Медико-генетическое консультирование

Моногенное заболевание

Мультифакториальное (полигенное) заболевание

Наследственное заболевание

Пенетрантность

Пробанд

Род

Родословная

Семья

Сибс

Степень родства

Тип наследования

Фенокопия

Фенотип

Хромосомное заболевание

Экспрессивность

Вопросы для самоподготовки

- 1. Ученый, впервые предложивший метод клинико-генеалогического анализа:**
 - a. Т. Морган
 - b. С.Н. Давиденков
 - c. Ф. Гальтон
 - d. Г. Мендель

- 2. Суть метода клинико-генеалогического анализа:**
 - a. Сбор анамнеза о болезни
 - b. Клинический осмотр
 - c. Анализ наследственного анамнеза
 - d. Анализ параклинических, клинических проявлений заболевания

- 3. Генеалогическое дерево – это:**
 - a. Графическая часть родословной
 - b. Описательно-подтверждающая часть титула
 - c. Описательная часть родословной
 - d. Представитель флоры

- 4. Легенда – это:**
 - a. Графическая часть родословной
 - b. Описательно-подтверждающая часть титула
 - c. Описательная часть родословной
 - d. Вид народного творчества

- 5. Дети одной семейной пары:**
 - a. Пробанды
 - b. Сибсы
 - c. Кузены
 - d. Гетерозиготы

- 6. Пробанд – это:**
 - a. Тот, на кого составляется родословная
 - b. Больной член родословной
 - c. Здоровый член родословной
 - d. Больной родственник человека, обратившегося за консультацией

- 7. Организм, в котором два аллельных гена одинаковы:**
- a. Гомозигота
 - b. Гетерозигота
 - c. Мозаичный организм
 - d. Гемизигота
- 8. Организм, в котором два аллельных гена представлены диким и мутантным вариантами:**
- a. Гомозигота
 - b. Гетерозигота
 - c. Мозаичный организм
 - d. Гемизигота
- 9. Методика оценки степени генетического риска при моногенных заболеваниях:**
- a. С помощью таблиц стратификации риска
 - b. С помощью вычислений на основе степени родства
 - c. С учетом типа наследования
 - d. С учетом распространенности заболевания
- 10. Высокий генетический риск:**
- a. 5%
 - b. 10%
 - c. 15%
 - d. 20%
- 11. Мозаичный организм - это организм, который имеет:**
- a. Два и более пула клеток с разным кариотипом, одного происхождения
 - b. Два аллельных гена представленные диким и мутантным вариантами
 - c. Два аллельных гена представленные двумя различными вариантами мутантного гена
 - d. Два и более пула клеток с разным кариотипом, различного происхождения
- 12. Химера - это организм, который имеет:**
- a. Два и более пула клеток с разным кариотипом, одного происхождения

- b. два аллельных гена, представленные диким и мутантным вариантами
- c. два аллельных гена представленные двумя различными вариантами мутантного гена
- d. Два и более пула клеток с разным кариотипом, различного происхождения

13. Тип наследования, который НЕ относится к моногенным заболеваниям:

- a. Аутосомно-доминантный
- b. Лизосомный
- c. Митохондриальный
- d. X-сцепленный доминантный

14. Тип наследования, когда у больного родителя могут рождаться больные дети:

- a. Аутосомно-доминантный
- b. Аутосомно-рецессивный
- c. X-сцепленный рецессивный
- d. Все вышеперечисленные

15. Тип наследования, когда больные мужчины не передают заболевание своим сыновьям, но их дочери становятся гетерозиготными носителями болезни:

- a. Аутосомно-доминантный
- b. Аутосомно-рецессивный
- c. X-сцепленный рецессивный
- d. X-сцепленный доминантный

16. Тип наследования, для которого характерно отсутствие заболевания у детей обоего пола, если болен отец:

- a. Аутосомно-доминантный
- b. Аутосомно-рецессивный
- c. X-сцепленный рецессивный
- d. Митохондриальный

17. Тип наследования, при котором заболевание передается по мужской линии (болеют только мужчины):

- a. Y-сцепленный
- b. X-сцепленный доминантный

- c. Аутосомно-рецессивный
- d. Митохондриальный

18. Тип наследования в семье, если заболевание чаще встречается у лиц мужского пола:

- a. Митохондриальный
- b. Аутосомно-рецессивный
- c. Х-сцепленный рецессивный
- d. Х-сцепленный доминантный

19. Тип наследования заболевания, для которого характерно одинаковое поражение обоих полов:

- a. Аутосомно-рецессивный
- b. Х-сцепленный рецессивный
- c. Х-сцепленный доминантный
- d. Y-сцепленный

20. Тип наследования, когда дети больных мужчин и здоровых женщин обычно здоровы, но у дочерей могут быть больные сыновья:

- a. Аутосомно-рецессивный
- b. Х-сцепленный рецессивный
- c. Х-сцепленный доминантный
- d. Y-сцепленный

21. Тип наследования, когда признак передается только по женской линии, но страдают как мальчики, так и девочки:

- a. Митохондриальный
- b. Аутосомно-рецессивный
- c. Х-сцепленный рецессивный
- d. Х-сцепленный доминантный

22. Тип наследования, когда болеют как мужчины, так и женщины, однако больных женщин в два раза больше, чем больных мужчин:

- a. Аутосомно-рецессивный
- b. Х-сцепленный рецессивный
- c. Х-сцепленный доминантный
- d. Y-сцепленный

23. Мультифакториальное заболевание - это состояние, при котором...

- a. Признак передается только по женской линии, но страдают как мальчики, так и девочки
- b. Заболевание чаще встречается у лиц мужского пола
- c. Проявление заболевания только в гомозиготном состоянии
- d. Заболевание развивается под воздействием генетических и средовых факторов

24. Родственники I степени родства:

- a. Бабушки, дедушки – внуки, внучки; тети, дяди – племянники, племянницы
- b. Дети – родители; сибсы
- c. Двоюродные сестры, братья
- d. Троюродные братья, сестры

25. Родственники II степени родства:

- a. Бабушки, дедушки – внуки, внучки; тети, дяди – племянники, племянницы
- b. Дети – родители; сибсы
- c. Двоюродные сестры, братья
- d. Троюродные братья, сестры

26. Родственники III степени родства:

- a. Бабушки, дедушки – внуки, внучки; тети, дяди – племянники, племянницы
- b. Дети – родители; сибсы
- c. Двоюродные сестры, братья
- d. Троюродные братья, сестры

27. Инцест – это:

- a. организм, содержащий два одинаковых аллельных гена, определяющих какой-либо определённый признак
- b. не зарегистрированный брак
- c. вариант экстракорпорального оплодотворения, при котором берется сперматозоид мужчины-донора
- d. получение потомства от родителей, состоящих друг с другом в кровном родстве

28. Генетический импринтинг – это:

- a. организм, содержащий два одинаковых аллельных гена, определяющих какой-либо определённый признак.
- b. специфическая память родительского происхождения хромосом.
- c. вариант экстракорпорального оплодотворения, при котором берётся сперматозоид мужчины-донора
- d. получение потомства от родителей, состоящих друг с другом в кровном родстве

29. Факторы, формирования группы риска по хромосомным болезням:

- a. Возраст беременной женщины больше 35 лет
- b. Наличие в семье детей с хромосомными синдромами
- c. Отягощенный акушерский семейный анамнез
- d. Все выше перечисленное

30. Соотношение степени родства с риском развития мультифакториального заболевания:

- a. Чем выше степень родства, тем выше риск
- b. Чем выше степень родства, тем меньше риск
- c. Чем выше степень родства, тем выше риск, но зависимость не прямолинейная
- d. Существенной зависимости нет

31. Низкий генетический риск:

- a. До 1%
- b. До 5%
- c. До 10%
- d. До 20%

32. Тип наследования гемофилии:

- a. Аутосомно-рецессивный
- b. X-сцепленный рецессивный
- c. Голандрический
- d. Митохондриальный

33. Тип наследования болезни Хантингтона:

- a. Аутосомно-рецессивный
- b. X-сцепленный рецессивный
- c. Аутосомно-доминантный
- d. X-сцепленный доминантный

- 34. Группа наследственных болезней, к которой относится синдром дефицита внимания с гиперактивностью:**
- a. Моногенные болезни
 - b. Хромосомные болезни
 - c. Мультифакториальные болезни
 - d. Болезни соматических клеток
- 35. Эмпирический риск развития язвенной болезни желудка для родственников пробанда первой степени родства:**
- a. 2-5%
 - b. 5-7%
 - c. 7-9%
 - d. 9-11%
- 36. Доля общих генов у родственников третьей степени родства:**
- a. $1/2$ (50%)
 - b. $1/4$ (25%)
 - c. $1/8$ (12,5%)
 - d. $1/32$ (3,125%)
- 37. К митохондриальным болезням НЕ относится:**
- a. Наследственная атрофия дисков зрительных нервов Лебера
 - b. Синдром NAPR (невропатия, атаксия, пигментный ретинит)
 - c. Синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия, "рваные" красные волосы)
 - d. Болезнь Альцгеймера
- 38. К аутосомно-рецессивным заболеваниям НЕ относится:**
- a. Фенилкетонурия
 - b. Муковисцидоз
 - c. Адреногенитальный синдром
 - d. Миопатия Дюшена
- 39. Признак, наследуемый по Y-сцепленному (голандрическому) типу:**
- a. Оволосение ушей
 - b. Оволосение ног
 - c. Выпадение волос
 - d. Ничего из выше перечисленного

40. Трудности проведения клинико-генеалогического анализа могут быть обусловлены следующим фактором:

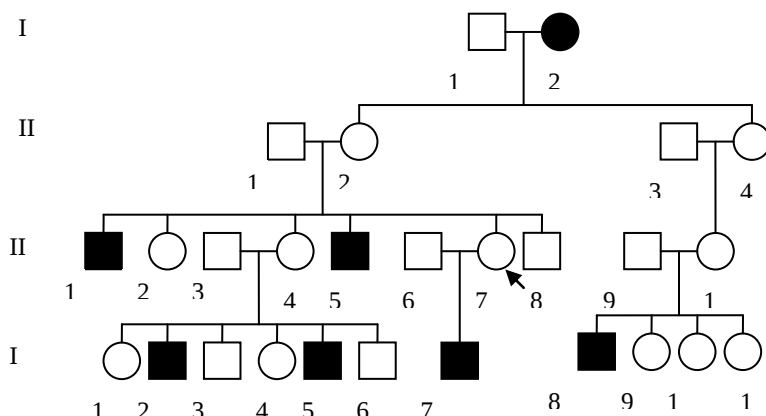
- a. Недостаточной осведомленностью о родственниках, территориально разобщенных
- b. Малочисленностью семей
- c. Сознательно даваемыми ложными показаниями, скрывающими больных тяжелыми недугами в семье
- d. Всем вышеперечисленным

Эталоны ответов

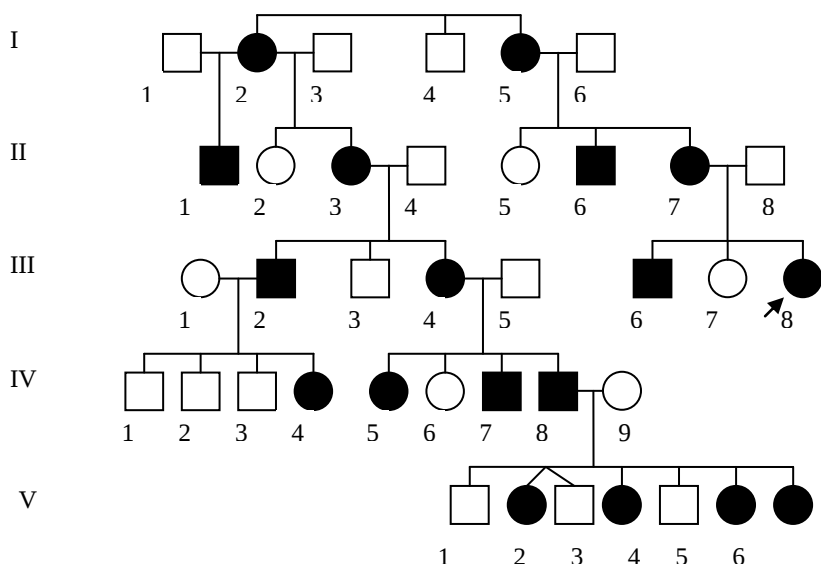
1 – c	11 – a	21 – a	31 – b
2 – c	12 – d	22 – c	32 – b
3 – a	13 – b	23 – d	33 – c
4 – c	14 – a	24 – b	34 – c
5 – b	15 – c	25 – a	35 – c
6 – a	16 – d	26 – c	36 – c
7 – a	17 – a	27 – d	37 – d
8 – b	18 – c	28 – b	38 – d
9 – c	19 – a	29 – d	39 – a
10 – d	20 – b	30 – c	40 – d

Клинические задачи

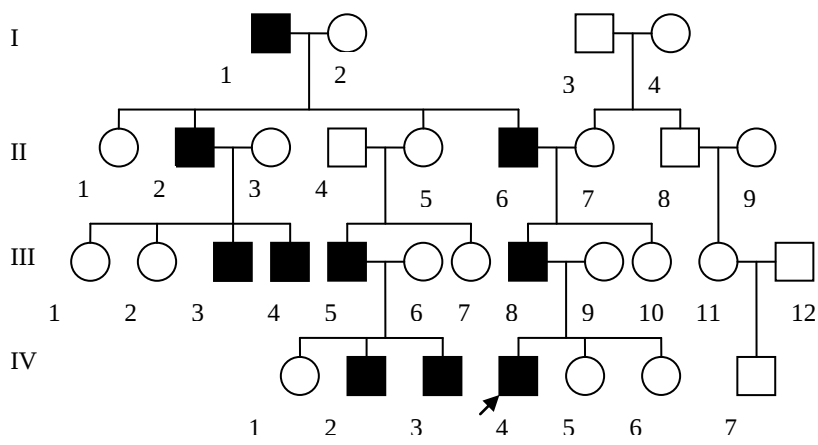
Задача №1. Определите и обоснуйте тип наследования (рис. 22).



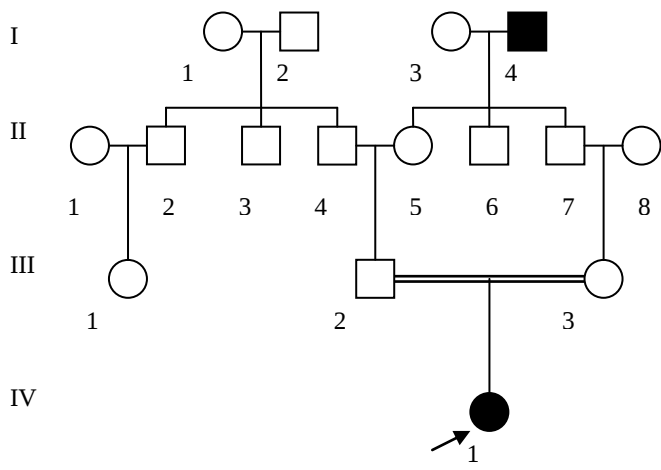
Задача №2. Определите и обоснуйте тип наследования (рис. 23).



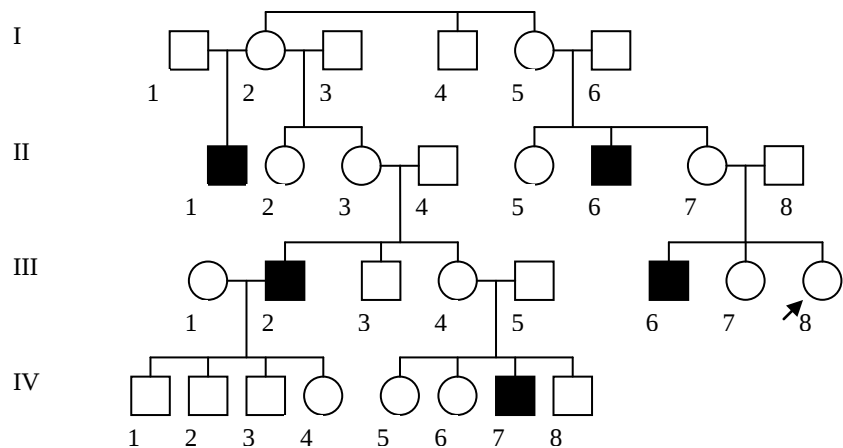
Задача №3. Определите и обоснуйте тип наследования (рис. 24).



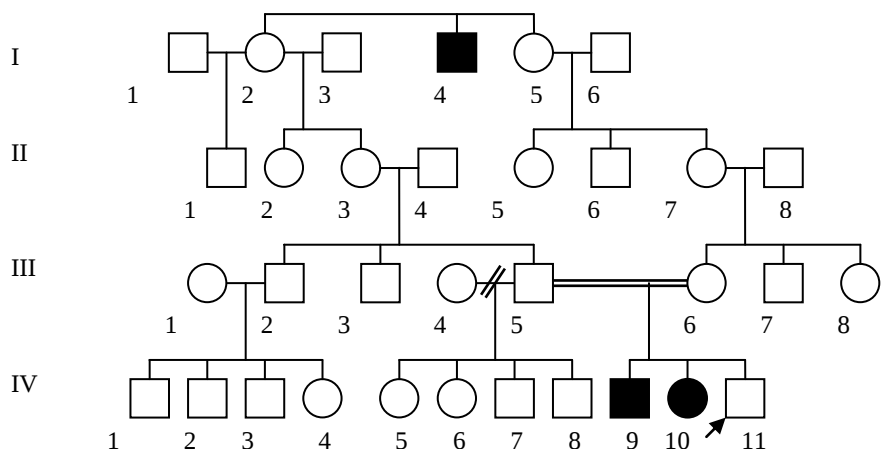
Задача №4. Определите и обоснуйте тип наследования (рис. 25).



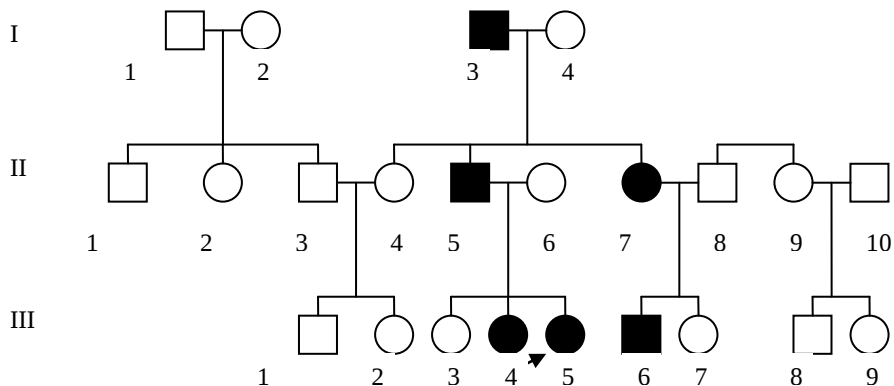
Задача №5. Определите и обоснуйте тип наследования (рис. 26).



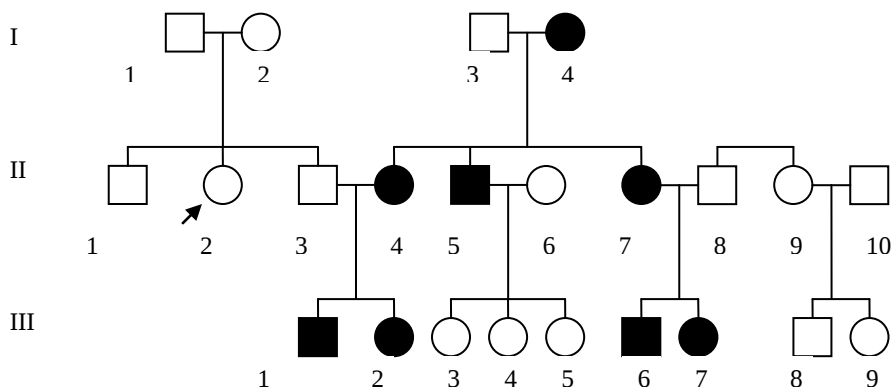
Задача №6. Определите и обоснуйте тип наследования (рис. 27).



Задача №7. Определите и обоснуйте тип наследования (рис. 28).



Задача №8. Определите и обоснуйте тип наследования (рис. 29).



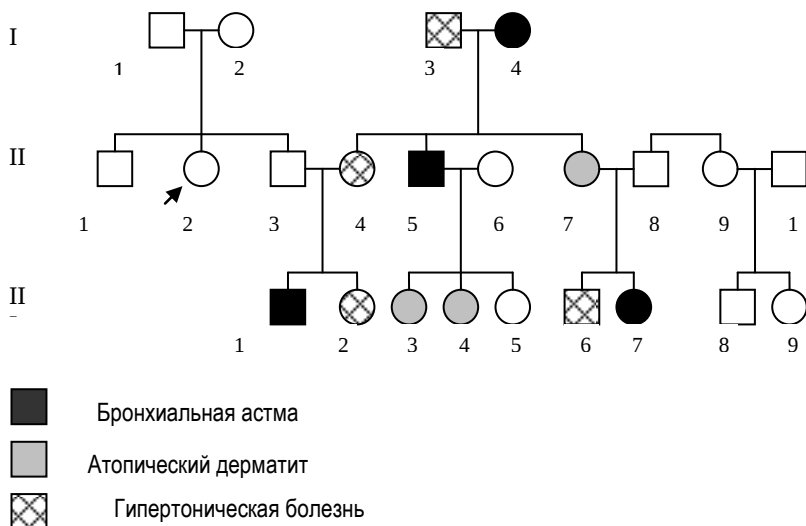
Задача №9. У человека выявлена врожденная аномалия развития – наличие перепонки (птеригус) между пальцами стоп. От брака между женщиной с нормальными пальцами стоп и мужчиной, имевшим птеригус, родилось трое детей: дочь не имела птеригус, а сыновья наследовали эту аномалию. Один из сыновей в браке с нормальной женщиной имел шесть дочерей с нормальными пальцами и четыре сына с данной аномалией.

1. Составьте родословную и определите тип наследования.
2. Какова вероятность рождения ребенка с данной аномалией у дочери пробанда?

Задача №10. Пробанд – мальчик, больной миопатией Дюшенна (заболевание характеризуется атрофией скелетной мускулатуры). По данным собранного у родителей анамнеза, сами родители и две сестры пробанда клинически здоровы. По отцовской линии - два дяди, тетка, дед и бабушка пробанда здоровы; две двоюродные сестры от дяди и двоюродный брат от тетки пробанда здоровы. По линии матери пробанда - один из двух дядей (старший) болел миопатией Дюшенна; второй дядя (здоровый) имел двух здоровых сыновей и здоровую дочь; тетя пробанда имела больного сына; дед и бабушка здоровы.

1. Составьте родословную и определите тип наследования.
2. Определите вероятность рождения больного ребенка в семье, если пробанд женится на здоровой женщине, отец которой болен миопатией Дюшенна.

Задача №11. Определите тип наследования. Риск какого заболевания - бронхиальной астмы или гипертонической болезни - выше у пробанда?



Задача №12. Одна из форм рахита не излечивается обычными дозами витамина D. Пробанд - юноша, страдающий этой формой рахита. Его сестра здорова. Мать пробанда больна рахитом, отец здоров. У матери пробанда было трое братьев - все здоровы. Дед пробанда по линии матери болен, бабушка здорова. Дед имел двух здоровых братьев и одного больного. У здоровых братьев деда от здоровых жен было пять здоровых сыновей (у одного четыре сына, у другого один). У больного брата деда жена была здорова, у них было три больные дочери и два здоровых сына. У двух больных дочерей брата деда пробанда, состоящих в браке со здоровыми мужчинами, два сына, один из которых болен, и больная дочь. У здоровых сыновей брата деда пробанда жены и их дети здоровы.

1. Составьте родословную. Определите и обоснуйте тип наследования.
2. Какова вероятность рождения больного ребенка у пробанда?

Задача №13. Пробанд – здоровая женщина. Ее сестра здорова, а два брата страдают дальтонизмом. Мать и отец пробанда здоровы. Четыре сестры матери пробанда здоровы, их мужья здоровы. О двоюродных сибсах со стороны матери пробанда известно: в одной семье один больной брат, две сестры и брат здоровы; в двух других семьях – по одному больному брату и по одной здоровой сестре; в четвертой семье - одна здоровая сестра. Бабушка пробанда со стороны матери здорова, дед страдал дальтонизмом. Со стороны отца пробанда больных дальтонизмом не отмечено.

1. Составьте родословную. Определите и обоснуйте тип наследования этой патологии.
2. Какова вероятность рождения больного ребенка у пробанда?

Задача №14. Здоровые муж и жена (двоюродные сибсы) имеют больную атаксией Фридрейха (прогрессирующее расстройство координации движений) дочь. Мать мужа и отец жены, родные сибсы, здоровы. Общий дядя супругов здоров. Их общая бабушка была здорова, а дед страдал атаксией. Все родственники со стороны отца мужа, в том числе 2 дяди, двоюродная сестра, дед и бабушка здоровы. Все родственники со стороны матери жены здоровы.

1. Составьте родословную. Определите и обоснуйте тип наследования.
2. Какова вероятность рождения больного ребенка в семье, если больная дочь выйдет замуж за здорового юношу, отец, которого болел атаксией Фридрейха.

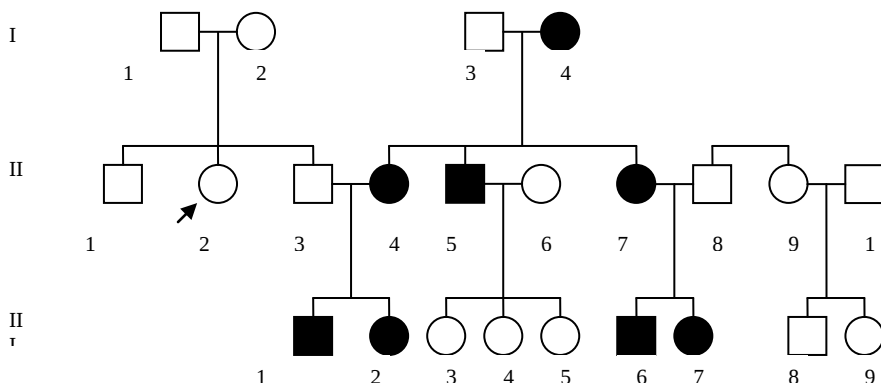
Задача №15. Пробанд болен гемофилией А. Его здоровый брат и здоровая сестра обратились к врачу по вопросу вероятности рождения в их семьях больных гемофилией детей, при условии, что их супруги не имеют генов гемофилии.

1. Составьте родословную данной семьи, определить тип наследования.
2. Может ли здоровый брат пробанда передать своему ребенку ген гемофилии?

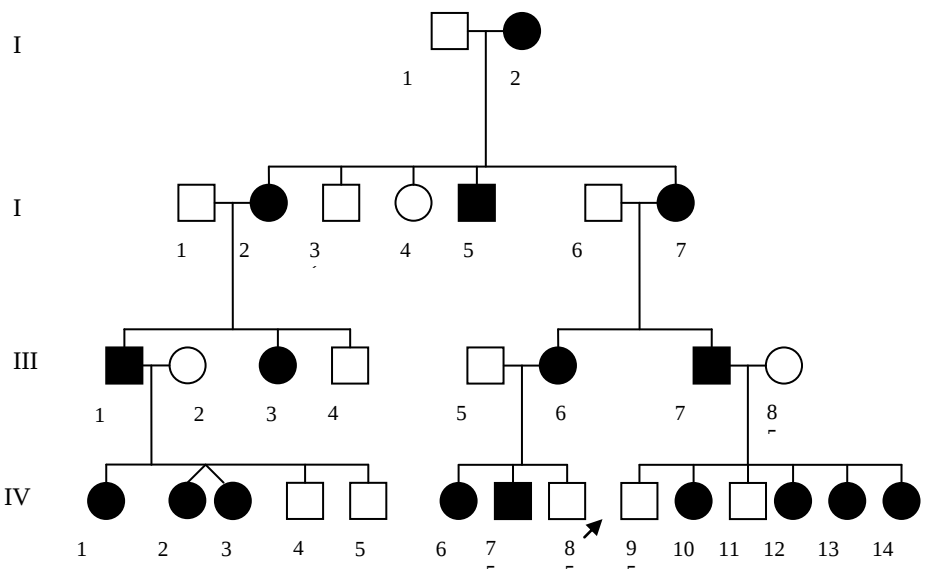
Задача №16. На приеме у генетика семейная пара. Они пришли выяснить риск рождения ребенка с болезнью Гоше. Из анамнеза известно, что супруги являются двоюродными братом и сестрой. Их общий дед страдал этим заболеванием.

1. Составьте родословную данной семьи.
2. Какова вероятность рождения больного ребенка, если известно, что болезнь Гоше имеет аутосомно-рецессивный тип наследования?

Задача №17. Определите тип наследования. Какова вероятность рождения больного ребенка у здоровой племянницы пробанда в браке со здоровым мужчиной?



Задача №17. Определите тип наследования. Какова вероятность рождения больного ребенка у пробанда в браке со здоровой женщиной?



Эталоны ответов на клинические задачи

Задача №1 Х-сцепленный рецессивный.

Задача №2 Х-сцепленный доминантный.

Задача №3 Y-сцепленный.

Задача №4 Аутосомно-рецессивный.

Задача №5 Х-сцепленный рецессивный.

Задача №6 Аутосомно-рецессивный.

Задача №7 Аутосомно-доминантный тип наследования.

Задача №8 Митохондриальный тип наследования.

Задача № 9 Y-сцепленный; вероятность равна 0.

Задача №10 Х-сцепленный рецессивный; 50%.

Задача №11 Мультифакториальный тип наследования для всех заболеваний. Риск гипертонической болезни и бронхиальной астмы для пробанда равен общепопуляционному, так как болеют некровные родственники.

Задача №12 Х-сцепленный доминантный; генетический риск: 50% - для девочки и 0% - для мальчика.

Задача № 13 Х-сцепленный рецессивный; генетический риск: 50% - для мальчиков и 0% - для девочек.

Задача №14 Тип наследования — аутосомно-рецессивный, вероятность рождения больного ребенка - 50% для мальчиков.

Задача №15 Х-сцепленный рецессивный тип наследования. Здоровый брат пробанда, больного гемофилией А, не имеет гена гемофилии, в связи с чем возможность передачи этого гена ребенку исключена.

Задача №16 $1/64$ (1,56%) для ребенка любого пола, при рождении больного ребенка, риск для последующих детей возрастает до 25%.

Задача №17 Х-сцепленный доминантный тип наследования. Риск равен 0%, так как в данном случае мужчина имеет рецессивный ген.

Приложения

Приложение №1

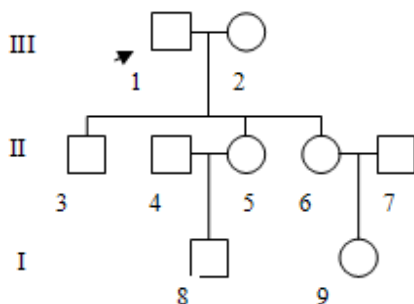
Распространенные ошибки при проведении клинико-генеалогического анализа

I Ошибки при построении генеалогического дерева:

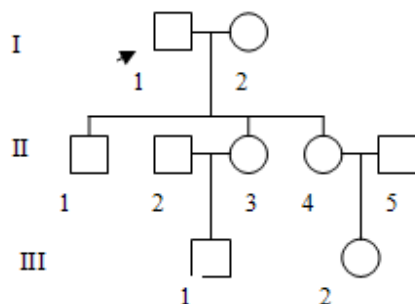
1. не проставляются номера поколений;
2. номера поколений выставляются справа;
3. поколения нумеруются снизу вверх (т.е. больший номер у самого старшего);
4. пропускают при нумерации членов родословной, «генетически чужеродных» (жену дяди, мужа сестры бабушки и т.д.);
5. нумеруют отдельно родственников по линии отца и матери (в результате чего появляются индивидуумы с одинаковыми номерами в одном поколении)
6. нумерация членов родословной проводится сразу во всех поколениях, а не в каждом с начала;



Клинический пример №25. Пробанд имеет сына и двух дочерей. Дочери имеют по одному ребенку – одна сына, другая дочь (рис. 30).



А не правильно



Б правильно

Рисунок 30 – Пример построения генеалогического дерева. А – неправильно: поколения пронумерованы начиная с младшего, сквозная нумерация членов родословной. Б – правильно.

7. если хорошо собран наследственный анамнез, то нередко возникают трудности с размещением членов родословной в генеалогическом дереве;



Клинический пример №26. Дед пробанда по отцовской линии был женат дважды: от первого брака имел здоровую дочь и сына (отец пробанда), от второго – сына. Мать пробанда имеет здоровую сестру (рис. 31).

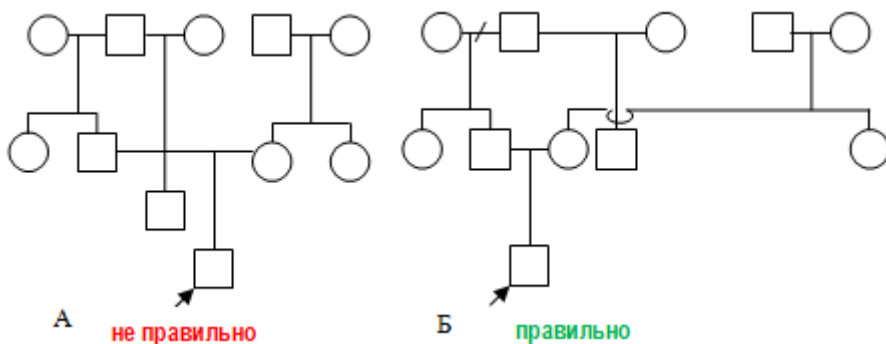


Рисунок 31 – Примеры генеалогического дерева. А - данный вариант генеалогического дерева не правильный, т.к. дядя пробанда по отцовской линии находится между двумя поколениями (в «промежуточном» поколении), нет обозначения, что первый брак распался. Б - в этом варианте отображены все нюансы анамнеза.

8. Сложности могут возникать также при изображении более чем двух браков у одного члена семьи.



Клинический пример №27. У отца пробанда было 3 брака. В каждом из них он имел по одному ребенку (от первого брака – дочь, от последующих сыновей).

Это можно изобразить следующим образом: сначала изображаем 2 брака; затем еще один, при этом соединительная линия огибает вторую жену (рис. 32).

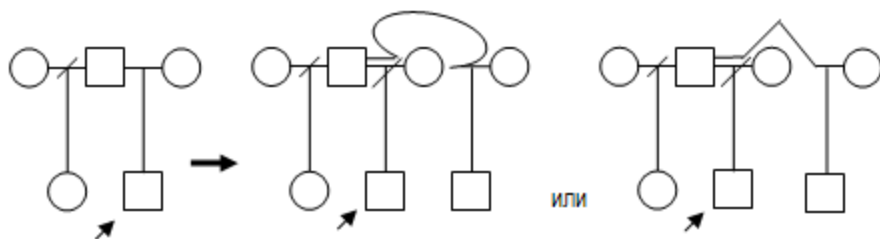


Рисунок 32 – Примеры оформления генеалогического дерева.

9. Часто при указании перенесенных заболеваний указываются группа патологии (например, «онкология» без указания локализации), симптом/синдром (например, боли в сердце), либо оперативное лечение (например, холецистэктомия, а не желчнокаменная болезнь), которые не относятся к категории наследственных болезней.

10. Больные с разной патологией штрихуются (закрашиваются) одинаково, в результате чего создается ложное впечатление о типе наследования, единообразии нозологии.



Клинический пример №28. При рассмотрении генеалогического дерева создается впечатление о каком-то заболевании с аутосомно-доминантным типом наследования (рис. 33). Однако если выделить отдельные нозологические формы (бронхиальную астму и атопический дерматит), то можно говорить об аутоиммунных заболеваниях и гипертонической болезни с мультифакториальным типом наследования.

II Ошибки при написании легенды:

1. не указывается индекс каждого члена родословной ($I_1...$; $I_2...$; $I_3...$ и т.д.), а пишется: I поколение, а далее 1..., 2..., 3... и т.д.;
2. указываются сведения не обо всех членах (если сведений о каком-либо члене нет, то указывают « I_1 – сведений не достаточно» либо « I_1 – сведения отсутствуют»);
3. не указывается возраст, в котором умер родственник;
4. не указывается причина смерти родственника;
5. не указывается возраст (дата рождения) члена родословной;

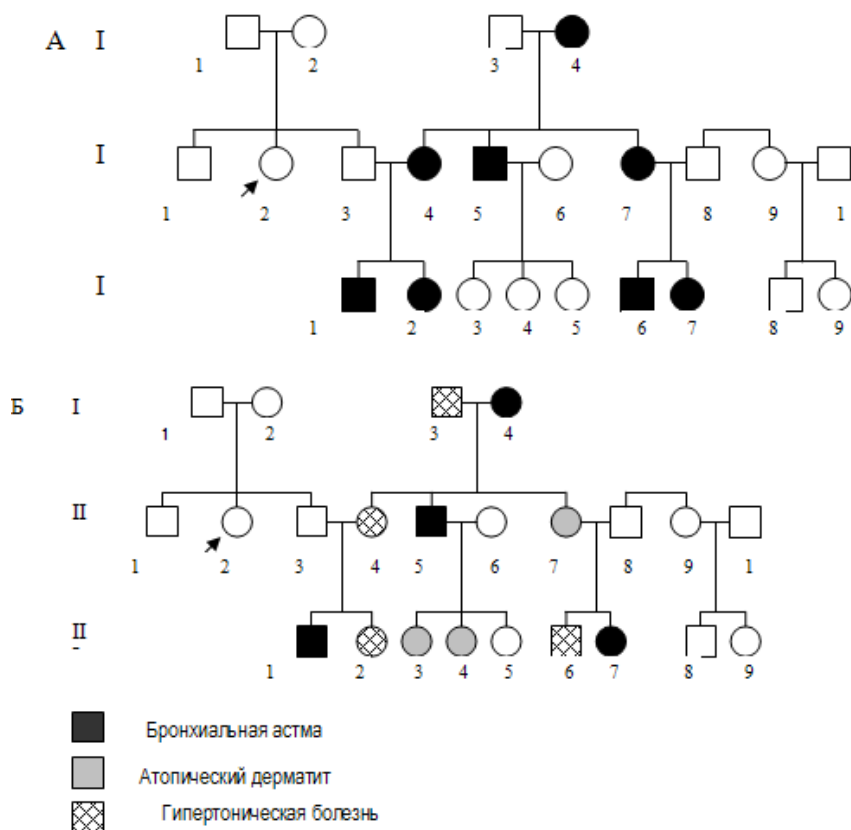


Рисунок 33 – Пример генеалогического дерева с мультифакториальными заболеваниями. А – неправильно. Б – правильно.

III Ошибки при анализе генеалогического анамнеза (наибольшие трудности возникают при оценке болезней с мультифакториальным типом наследования):

1. часто мультифакториальные заболевания оцениваются как моногенные (например, «гипертоническая болезнь - имеет аутосомно-доминантный тип наследования...» или «сахарный диабет с аутосомно-рецессивным типом наследования...»);
2. высчитывается процент заболевших родственников, что, по сути, является распространенностью заболевания в данной семье и имеет относительную цен-

ность, т.к. при уточнении анамнеза могут выявляться новые члены родословной, факты заболевания у ранее выявленных;

3. не оценивается или неверно оценивается пол пробанда и/или родственников пробанда по отношению к риску развития заболевания;



Клинический пример №29. Вы консультируете двух юношей, у которых наследственный анамнез отягощен по атеросклерозу. У обоих юношей примерно равное соотношение больных и здоровых родственников. Больны преимущественно родственники I и II степени родства, но у первого пробанда больна мать, а у второго – отец. В данной ситуации оба пробанда относятся к более поражаемому полу (что повышает у них риск развития атеросклероза). Однако при равных обстоятельствах риск будет выше у первого пациента, так как мать относится к менее поражаемому полу, и, следовательно, для реализации у нее риска клинических проявлений атеросклероза генетический груз у нее должен быть больше.

4. не учитывается степень родства пробанда и больных родственников;

5. не дифференцируются аутосомно-доминантный и X-сцепленный доминантный типы наследования;



Клинический пример №30. К Вам на консультацию обратился пациент, четыре сестры которого больны, а брат - здоров. Этим заболеванием страдал отец пробанда, а также тетка, бабушка и прабабушка по отцовской линии. У тетки пробанда были больные сын и дочь, второй сын был здоров. Бабка по отцовской линии имела здоровых брата и сестру и больных брата и сестру. Больная сестра бабки имела больных сына и дочь и здорового сына. Ее больной сын имел трех больных дочерей (две младших из двойни), двух здоровых сыновей. Учитывая наличие больных в каждом поколении, складывается впечатление о доминантном типе наследования. Больны и мужчины, и женщины, что может заставить думать об аутосомном типе наследования. Однако при анализе мы видим, что в семьях, где болен отец, девочки болеют в 100%, мальчики – здоровы. Это признак X-сцепленного доминантного типа наследования.

6. не правильно оценивается митохондриальный тип наследования;

7. не учитывается, что аномалии развития могут быть как следствием тератогенного воздействия, так и наследоваться мультифакториально либо входить в структуру моногенного или хромосомного заболевания

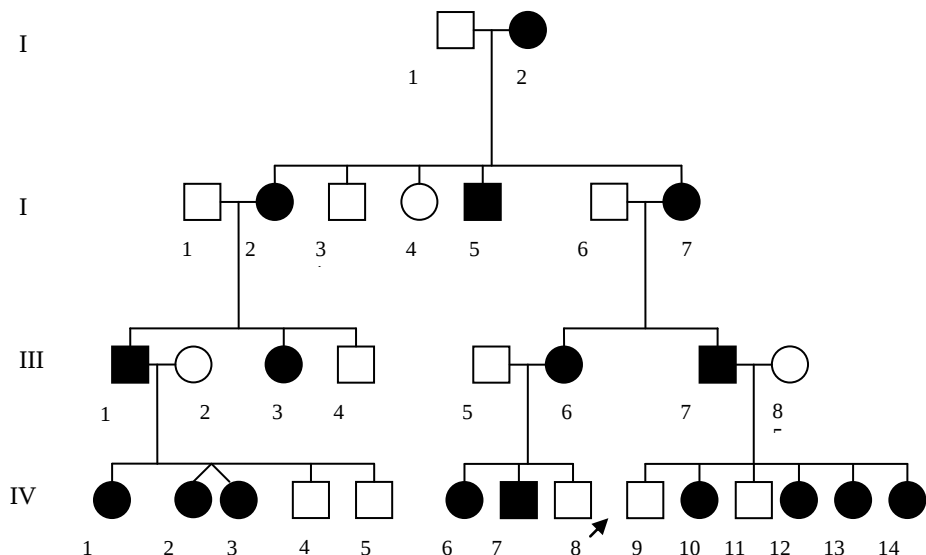


Рисунок 34 – Пример генеалогического дерева с X-сцепленным доминантным типом наследования заболевания.



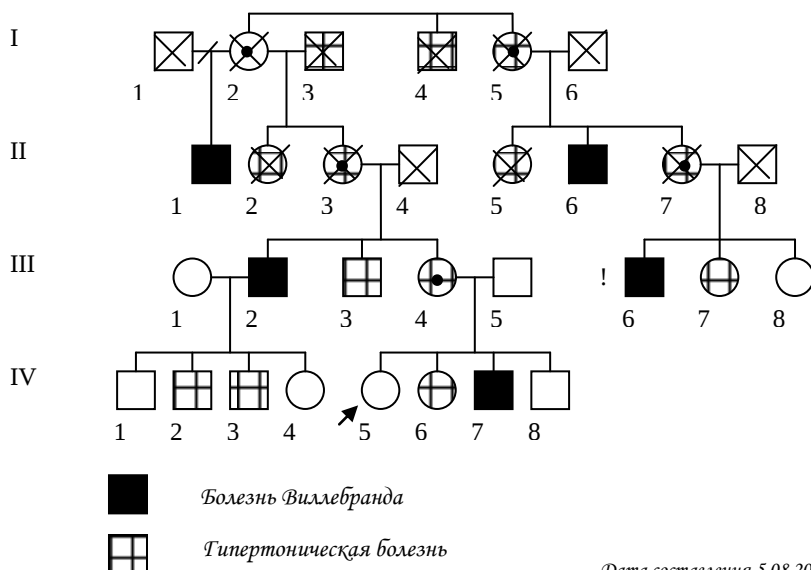
Клинический пример №31. Врожденный порок развития - расщелина верхней челюсти (так называемая «волчья пасть») может быть следствием воздействия тератогена во время внутриутробного развития пациента (например, следствием приема матерью во время вынашивания беременности ряда лекарственных препаратов), быть пороком развития с мультифакториальным типом наследования, входить в структуру ряда хромосомных болезней (синдромов).

IV Ошибки при оформлении рекомендаций:

1. не учитываются факторы риска наследования при мультифакториальных заболеваниях, врожденных пороках развития;
2. для заболеваний одного круга рекомендации даются разрозненно, иногда не только не дополняя, сколько противореча друг другу;
3. не оцениваются медицинские и социальные последствия предполагаемой патологии.

Пример оформления клинико-генеалогического анализа

Генеалогическое дерево семьи М.



Легенда:

I₁ Бородулин Иван, родился в 1900 (1903?) г.

I₂ Воцилко Анна Петровна (в девичестве Петрова), родилась в 1908 г. в деревне Панино Новгородской области, умерла в возрасте около 80 лет.

I₃ Воцилко Иван, родился в 1903 г. в деревне Панино Новгородской области. Погиб в 1942г. во время Великой отечественной войны. С 36 лет отмечались подъемы артериального давления до умеренных цифр.

I₄ Петров Алексей Петрович, родился в 1912 г. в деревне Панино Новгородской области, погиб во время Великой Отечественной войны в 1944 г. С 25 лет отмечались подъемы артериального давления до умеренных и высоких цифр.

I₅ Марсеева Мария Петровна (в девичестве Петрова), родилась в 1915 г. в деревне Панино Новгородской области, умерла в 1980 г. от повторного инсульта. С 35 лет отмечались подъемы артериального давления до умеренных и высоких цифр, в 60 лет перенесла инсульт, на 65-м году – повторный инсульт.

I₆ Марсеев Андрей Иванович, родился в 1904 г., умер в 1956 г. (тромбоз эмболии легочной артерии).

II₁ Бородулин Иван Иванович, родился в 1926 (1928?) г., умер в 1942 г. от массивного кровотечения.

II₂ Воцилко Пелагея Ивановна, родилась в 1932 г., умерла в 1980 г. (причина смерти не известна).

II₃ Марьясова Мария Ивановна (в девичестве Воцилко), родилась в 1934 г. в деревне Панино Новгородской области. Болела гипертонической болезнью с молодого возраста, в 50 лет перенесла острый инфаркт миокарда, в 54 года – инсульт, умерла от повторного инсульта в 1990 г.

II₄ Марьясов Федор Петрович, родился в 1926 г. в Архангельске, умер в 1957 г. от кишечной непроходимости.

II₅ Марсеева Серафима Андреевна, родилась в 1924 г. в деревне Панино Новгородской области. С 28 лет были подъемы артериального давления до высоких цифр, умерла в 1955 г. на фоне гипертонического криза.

II₆ Марсеев Андрей Андреевич, родился в 1925 г. в деревне Панино Новгородской области. В 1932 г. погиб (массивное носовое кровотечение).

II₇ Маркова Октябрина Андреевна (в девичестве Марсеева), родилась в 1927 г. в деревне Панино Новгородской области. Болела гипертонической болезнью с 35 лет, с подъемами артериального давления до умеренных и высоких цифр. Умерла в возрасте 82 лет от инсульта.

II₈ Марков Савелий Мефодьевич, родился в 1921 г. в деревне Марково Новгородской области. Умер в возрасте 77 лет (несчастный случай - автодорожная травма).

III₁ Марьясова Антонина Степановна, родилась в 1954 г. в селе Медведское Красноярского края. Жалоб не предъявляет, на диспансерном учете не состоит. Не обследована.

III₂ Марьясов Андрей Федорович, родился в 1952 г. С детского возраста страдал частыми носовыми кровотечениями. Умер в 1987 г. от послеоперационного кровотечения.

III₃ Марьясов Алексей Федорович, родился в 1954 г. Страдает гипертонической болезнью с 45 лет, с подъемами до невысоких цифр. В браке не состоял, детей не имеет.

III₄ Машукова Анна Федоровна (в девичестве Марьясова), родилась в 1956 г. С 25 лет отмечает подъемы артериального давления до умеренных цифр.

III₅ Машуков Алексей Иванович, родился в 1946 г. в городе Кирове. В течение последних 2-3 лет периодически жалуется на боли в коленных суставах, не обследовался. Страдает ожирением 2 степени тяжести.

III₆ Марков Андрей Савельевич, родился в 1947 г. С детского возраста отмечает склонность к носовым кровотечениям. В течение последних 5 лет беспокоят боли в локтевых, коленных суставах.

III₇ Маркова Алевтина Савельевна, родилась в 1954 г. Проживает в Волгограде. Общение пробанда с родственницей ограничено. С 40 лет отмечает подъемы артериального давления до 150-160 мм рт ст.

III₈ Ускова (в девичестве Маркова) Валентина Савельевна, родилась в 1957 г. Клинически здорова. Проживает в Волгограде.

IV₁ Марьясов Андрей Андреевич, родился в 1972 г. клинически здоров.

IV₂ Марьясов Федор Андреевич, родился в 1976 г, с подросткового возраста отмечаются подъемы артериального давления до умеренных цифр.

IV₃ Марьясов Альберт Андреевич, родился в 1978 г., с подросткового возраста отмечаются подъемы артериального давления до высоких цифр.

IV₄ Марьясова Анна Андреевна, родилась в 1987 г. Часто болеет простудными заболеваниями, отмечается нарушение осанки.

IV₅ Машукова Валентина Алексеевна, родилась в 1977 г. Полидактилия (шестипалость) правой руки. В детском возрасте перенесла крупозную пневмонию.

IV₆ Машукова Ирина Алексеевна, родилась в 1978 г. С 20 лет отмечает периодические подъемы артериального давления до умеренных цифр, страдает поллинозом.

IV₇ Машуков Василий Алексеевич, родился в 1982 г. Страдает частыми носовыми кровотечениями. В 12 лет диагностирована болезнь Вилебранда.

IV₈ Машуков Валерий Алексеевич, родился в 1984 г. Клинически здоров.

Выводы:

В данной родословной прослеживается наследственная отягощенность по гипертонической болезни (мультифакториальное заболевание) и болезни Вилебранда (моногенное заболевание).

Риск развития гипертонической болезни для пробанда (**IV₅**) высок, так как:

- гипертонической болезнью страдают родственники 1-ой, 2-ой, 3-ей и более степени родства;
- заболевание прослеживается во всех поколениях родословной;
- больные родственники первой степени родства (**III₄**, **IV₆**) относятся к менее поражаемому полу;

- у многих членов родословной (I₄, I₅, II₃ II₅, IV₂, IV₃, IV₆,) отмечается раннее начало, тяжелое течение гипертонической болезни.

Болезнь Вилебранда является моногенным заболеванием с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Поэтому, как правило, болеют мальчики/мужчины (II₁, II₆, III₂, III₆, IV₇), а их матери являются фенотипически здоровыми носительницами причинной генной мутации. Учитывая, что брат пробанда болен, их мать – носительница патологического гена. Риск носительства у пробанда равен 50%. Поэтому риск рождения больного мальчика у нее равен 25% (50% x 50%). Дочери пробанда будут фенотипически здоровы, при этом риск носительства у них 25% (50% x 50%). В случае рождения больного мальчика, соответствующие риски возрастают до 50%.

Рекомендации:

1. Диета с ограничением соли, жиров животного происхождения. Предпочтительно отваривание, запекание, приготовление на пару.
2. Активный образ жизни.
3. Контроль артериального давления.
4. В случае рождения мальчика – динамический лабораторный анализ свертывающей системы крови (контроль фактора Вилебранда), молекулярно-генетическое тестирование причинной генной мутации, диспансерное наблюдение у врача гематолога

Рекомендуемая литература

1. Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. - М. : ГЭОТАР, 2011. - 592 с.
2. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология (наследственные синдромы) / Ю.М. Белозеров. – Элиста : НПП Джангар, 2008. – 400 с.
3. Гайнутдинов, И.К. Медицинская генетика : учебник / И.К. Гайнутдинов, Э.Д. Юровская. – М. : Дашков и К, 2011. – 336 с.
4. Гинтер, Е.К. Медицинская генетика : учебник / Е.К. Гинтер. – М. : Медицина, 2003. - 446 с.
5. Заяц, Р.Г. Общая и медицинская генетика: лекции и задачи / Р.Г. Заяц, В.Э. Бутвиловский, И.В. Рачковская [и др.]. - Ростов н/Д. : Феникс, 2002. - 314 с.
6. Иллариошкин, С.Н. ДНК - диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова. – М. : Мед.информ.агентство, 2002. - 591 с.
7. Ильенкова, Н.А. Муковисцидоз: (учеб. пособие для студентов старших курсов пед. фак.) / Н.А. Ильенкова, Т.Е. Таранушенко, В.В. Чикунов. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2006. - 75 с.
8. Карачова, А.А. Краткий генетический словарь / А.А. Карачова, Л.С. Смирнова. – Красноярск : Толиком, 2002 – 71 с.
9. Лобзин, В.С. Нервно-мышечные болезни / В.С. Лобзин, Л.А.Сайкова, А.Г. Шиман. – СПб. : Гиппократ, 1998. - 216 с.
10. Мордовцев, В.Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Клиника. Морфология. Лечение. Атлас / В.Н. Мордовцев, В.В. Мордовцева, В.В. Мордовцева. – М. : Наука, 2004. - 174 с.
11. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / ред. А.М. Шамшинова. – М. : Медицина, 2001. – 528 с.
12. Фаткулин, И.Ф. Наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике / И.Ф. Фаткуллин, Д.М. Зубаиров. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. - 64 с.
13. Фросин, В.Н. Биология в моей жизни: воспоминания студента медицинского института / В.Н Фросин.– Казань : Диалог-Компьютерс, 2006. - 54 с.
14. Чучалин, А.Г. Бронхиальная астма / А.Г. Чучалин. – М. : Русский врач, 2001. - 144 с.
15. Щипков, В.П. Общая и медицинская генетика : учеб. пособие / В.П. Щипков, Г.Н. Кривошеина. – М. : Академия, 2003. - 256 с.

Краткий терминологический словарь

А

Анамнез - совокупность сведений, получаемых при медицинском обследовании путём расспроса самого обследуемого и/или знающих его лиц.

Анеуплоидия – нарушение количества хромосом, не кратное гаплоидному набору.

В

Врожденный порок развития (ВПР) – внутриутробно развившийся порок. ВПР может быть обусловлен мутагенезом или тератогенезом, мутацией в гене, хромосомной абберацией или мультифакториальным влиянием.

Г

Гамета - половая клетка.

Ген - структурная и функциональная единица наследственности, контролирующая развитие определенного признака или свойства. Ген представляет собой последовательность ДНК, задающую последовательность определённого полипептида либо функциональной РНК. Гены определяют наследственные признаки организмов, передающиеся от родителей потомству при размножении.

Генеалогическое дерево – графическая часть родословной.

Генетический прогноз - это предсказание вероятности передачи конкретным индивидуумом наследственных заболеваний потомству во время генетической консультации, как правило, на основе анализа родословной и данных цитогенетической и молекулярно-генетической диагностики.

Генетический риск – риск возникновения наследственного заболевания.

Генотип - совокупность генов данного организма, которая, в отличие от понятий генома и генофонда, характеризует особь, а не вид (ещё отличием генотипа от генома является включение в понятие «геном» некодирующих последователь-

ностей, не входящих в понятие «генотип»). Вместе с факторами внешней среды определяет фенотип организма.

Гемизигота - диплоидный организм, у которого имеется только одна доза определенных генов. Гемизиготное состояние может возникнуть вследствие анеуплоидии и делеций. В норме оно характерно для генов, локализующихся в половых хромосомах у особей гетерогаметного пола. Рецессивные аллели (мутации) в гемизиготном состоянии проявляются фенотипически, что используют, напр., при оценке мутагенности анализируемых факторов. У человека гемизиготными по генам в X-хромосоме являются мужчины, поэтому рецессивные наследств, заболевания, обусловленные такими генами (гемофилия, цветовая слепота, мышечная дистрофия и др.), встречаются чаще у мужчин, чем у женщин.

Гетерозигота – организм, содержащий два варианта аллельного гена. Гетерозиготными называют диплоидные или полиплоидные ядра, клетки или многоклеточные организмы, копии генов которых в гомологичных хромосомах представлены разными аллелями. У гетерозиготных индивидов на основе каждого из аллелей синтезируются несколько отличающиеся варианты белка (или транспортных или рибосомальных РНК), кодируемых данным геном. В результате в организме появляется смесь этих вариантов. Если внешне проявляется эффект только одного из них, то такой аллель называют доминантным, а тот, эффект которого не получает внешнего выражения — рецессивным.

Гомозигота – организм, содержащий два одинаковых аллельных гена, определяющих какой-либо определённый признак. То есть пара аллелей – отцовский и материнский – идентичные.

Гражданский брак - не зарегистрированный брак.

Д

Дизрафический статус – состояние, которое включает те аномалии анатомического строения человеческого организма, которые обнаруживаются с момента рождения или в раннем возрасте. С возрастом некоторые из них могут усиливаться или исчезать. Ф. Бремер относил к дизрафическому статусу следующие признаки: воронкообразную грудь, кифосколиоз, удлинение верхних конечностей, своеобразное искривление пальцев кисти (когтистость, «обезьянья лапа»), различную величину и расположение грудей, расстройства чувствительности, чаще сегментарного типа, акроцианоз, ночное недержание мочи, главным образом в

сочетании со *spina bifida*, и ряд дегенеративных признаков (высокое небо, аномалии оволосения, неправильное развитие зубов).

Донорство спермы - вариант экстракорпорального оплодотворения, при котором берется сперматозоид мужчины-донора.

Донорство яйцеклетки – вариант экстракорпорального оплодотворения, при котором берется яйцеклетка женщины-донора.

З

Зигота - оплодотворенная клетка

И

Инбридинг - скрещивание близкородственных форм в пределах одной популяции организмов (животных или растений). Инбредный брак – близкородственный брак. В клинической и медицинской генетики определяется коэффициент И. для уточнения общности генов.

Инцест - получение потомства от родителей, состоящих друг с другом в кровном родстве.

К

Кариотип – совокупность хромосом в геноме.

Кариотипирование – исследование кариотипа.

Кроссинговер - процесс обмена участками гомологичных хромосом во время конъюгации в профазе I мейоза. Помимо мейотического, описан также митотический кроссинговер.

Л

Легенда – описательная часть родословной.

М

Митохондриальные болезни – группа заболеваний, протекающих с поражением митохондрий. Чаще имеют митохондриальный тип наследования.

Мозаицизм – феномен, при котором в организме присутствуют два и более пула клеток, имеющих разный генотип, но все клетки одного происхождения.

Моногенные болезни – группа заболеваний, развивающихся в результате мутации в одном гене. При этом четко прослеживается какой-либо тип наследования.

Мультифакториальные болезни – болезни, возникающие под воздействием, как генетических причин, так и факторов внешней среды. В большинстве случаев относятся к полигенным заболеваниям. Часть моногенных заболеваний, в развитии которых играет значимую роль факторы внешней среды (например, идиосинкразия на какое-либо вещество) также можно отнести к этой группе заболеваний.

О

Общепопуляционный риск – риск возникновения заболевания или порока развития при неотягощенной наследственности. Определяется по распространенности в популяции.

П

Пенетрантность – степень проявления гена в клиническом признаке (болезни). П. может быть полной (100%) или неполной, при которой не все получившие ген его реализуют клинически.

Полигенные болезни – это болезни, в возникновении которых участвуют несколько/несколько десятков генов, вклад каждого из которых не является решающим, но важна их совокупность. К этой группе относят так называемые болезни среднего возраста: гипертоническую болезнь, бронхиальную астму, остеопороз, шизофрению и т.д.

Пробанд – тот на кого составляется родословная. Может быть как больным, так и здоровым человеком.

Р

Родословная - свод данных, описывающих происхождение тех или иных существ (существ) от других существ. Наиболее часто это понятие используется для обозначения родословной человека.

С

Сибсы - дети одной семейной пары.

Степень родства:

- *Первая степень родства* – дети и родители, сибсы, при этом общность генов составляет 50%.
- *Вторая степень родства* – бабушки, дедушки - внуки, внучки и тети, дяди – племянницы, племянники, общность генов 25%.
- *Третья степень родства* – прабабушки, прадедушки – правнуки, правнучки, двоюродные братья, сестры, общность генов 12,5%.

Суррогатное материнство – вынашивание женщиной плода из генетически чужеродной ей яйцеклетки (например, яйцеклетки ее сестры).

Т

Транслокация - тип хромосомных мутаций, при которых происходит перенос участка хромосомы на негомологичную хромосому.

Трисомия - появление в кариотипе дополнительной хромосомы.

Триплоидия – кариотип, имеющий тройной гаплоидный набор хромосом.

Ф

Фенотип - особенности строения и жизнедеятельности организма, обусловленные взаимодействием его генотипа с условиями среды.

Х

Хромосомные болезни – болезни, вызванные изменением количества или структуры хромосом.

Э

Экспрессивность – степень выраженности фенотипического проявления гена.

Шнайдер Наталья Алексеевна
Козулина Екатерина Александровна
Дмитренко Диана Викторовна
Шаповалова Евгения Александровна

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Учебное пособие для студентов
специальности:

030401 - Клиническая психология, 040400 – Социальная работа.

Типография
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Формат – А5
Тираж 100 экз