

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Лекція 9

Тема: Класифікація спадкових хвороб

План:

1. Класифікація спадкових хвороб
2. Особливості клініки спадкових хвороб
3. Вроджені вади розвитку та мікроаномалії розвитку

1. Класифікація спадкових хвороб

Відомо понад 10 тис. спадкових ознак і патологій, однак їх кількість постійно зростає. Дослідники виявляють все нові, раніше невідомі, спадкові хвороби. У межах уже відомих синдромів виокремлюють різні за механізмом виникнення патологічні форми. Це стосується таких неінфекційних захворювань, як атеросклероз, гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, виразка шлунку, злоякісні новоутворення, псоріаз, психічних та багатьох інших патологій. Сучасні методи генетичного аналізу допомагають серед захворювань, зумовлених спадковою схильністю, визначати моногенні форми, тобто аномалії, спричинені мутацією одного гена. Постала необхідність створення раціональної класифікації спадкових патологій.

Перші класифікації спадкових захворювань спиралися переважно на клінічні (описові) особливості певних груп патологій. Виокремлювали, наприклад, спадкові хвороби скелету, обміну речовин, шлунково-кишкового тракту тощо. Оскільки однією з особливостей спадкового захворювання є ураження багатьох органів і систем, використання клінічного підходу не дає змоги уникнути помилок у класифікації. Наприклад, аутосомно-домінантний синдром «рука-серце» (синдром Холта–Орама) залежно від провідного клінічного симптому можна діагностувати як променеву косорукість (дефект променевої кістки), а отже, згідно з клінічною класифікацією зарахувати до групи «ураження скелета». Однак в іншого хворого з ідентичною мутацією (наприклад, у брата описаного пацієнта) провідним у клінічній картині захворювання може бути ураження серця за мінімальної аномалії кісткової системи (у вигляді незначного недорозвинення великого пальця). Тому цей хворий потрапляє у групу спадкових захворювань «ураження серцево-судинної системи».

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Найраціональнішим у класифікації спадкових патологій виявився генетичний підхід. Основою такої класифікації є генетичні відмінності, наприклад вид мутантних клітин (соматичні чи статеві) або тип успадкування (аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний та ін.).

Натепер існує кілька класифікацій спадкових хвороб.

Наприклад, основою класифікації академіка Н. П. Бочкова (нар. 1931) став критерій співвідношення генетичних чинників та чинників середовища у виникненні, перебігу та наслідках захворювань, за яким він виокремив чотири групи хвороб.

1. **Власне спадкові хвороби** (моногенні та хромосомні), причиною яких є мутації. їх прояви не залежать від середовища, тобто хвороба або є, або ні. До цієї групи хвороб належать, наприклад, численні вроджені порушення обміну речовин (фенілкетонурія, галактоземія, мукополісахаридози) і синтезу структурних білків (хвороба Марфана, неповний остеогенез), спадкові порушення транспортних білків (гемоглобінопатії, хвороба Вестфаля – Вільсона – Коновалова), хромосомні хвороби (синдром Дауна, синдром Шерешевського – Тернера) тощо.

2. **Спадкові хвороби, зумовлені мутацією, яка проявиться лише у разі дії на організм специфічного для мутантного гена чинника зовнішнього середовища.** До цієї групи належать такі хвороби, як печінкова порфірія, реакції на деякі ліки (наприклад, тривала зупинка дихання) та екогенетичні аномалії, що виникли у процесі еволюції внаслідок впливу середовища, фавізм – пучок волосся на попереково-крижовій ділянці шкіри).

3. **Хвороби, виникнення яких істотною мірою визначають чинники середовища.** Вони об'єднують більшість поширених захворювань, особливо в осіб зрілого та похилого віку. Найчастіше і з найважчим перебігом ці захворювання розвиваються у схильних до них людей, наприклад гіпертонія, онкологічні і психічні хвороби.

Між другою і третьою групами немає чіткого розмежування, їх часто об'єднують у групу хвороб зі спадковою схильністю, розрізняючи моногенну чи полігенну природу.

4. **Хвороби, зумовлені винятково чинниками зовнішнього середовища** (травми, опіки, відмороження, особливо небезпечні інфекції та ін.). Однак особливості їх перебігу, ефективність терапії, спектр ускладнень, швидкість одужання, компенсаторні реакції організму, наслідки захворювання тощо визначаються генетичними чинниками.



ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

У сучасній клінічній генетиці людини послуговуються класифікацією, що ґрунтується на характерних відмінностях первинного патогенетичного механізму виникнення хвороб. За цим критерієм усю спадкову патологію можна поділити на п'ять груп:

1) **генні хвороби**, зумовлені генними мутаціями. Вони передаються від покоління до покоління і успадковуються за законами Менделя;

2) **хромосомні хвороби**, спричинені порушенням структури та кількості хромосом;

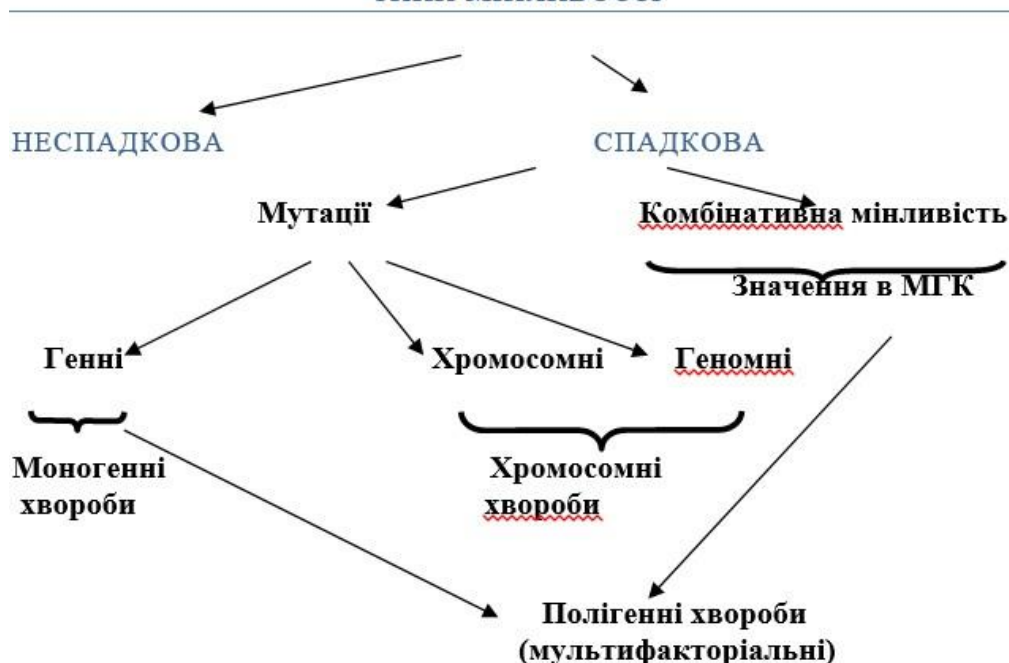
3) **хвороби, зумовлені спадковою схильністю (множинними чинниками)**. Вони виникають на основі певної генетичної конституції (спадкової схильності) та наявності відповідних чинників зовнішнього середовища;

4) **генетичні аномалії, які з'являються унаслідок мутацій у соматичних клітинах (генетичні соматичні хвороби)**. До них належать деякі пухлини, вади розвитку, аутоімунні захворювання (нерозпізнавання імунною системою організму власних клітин);

5) **хвороби генетичної несумісності матері та плоду**. Вони розвиваються внаслідок імунологічної реакції організму матері на антигени плоду.

Складність та різноманітність метаболічних процесів, численність ферментів та неповнота наукових даних про їх функції в організмі людини все ще не дають змоги створити цілісну класифікацію спадкових захворювань.

ТИПИ МІНЛИВОСТІ



ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Рис. 9. Результати взаємодії генотипу та навколишнього середовища. Набуті та спадкові хвороби людини

Термін «*синдром*» у клінічній генетиці часто використовують як синонім слова «*хвороба*». Можна сказати «хвороба Дауна», «хвороба Патау» і «синдром Дауна», «синдром Патау». По відношенню до деяких спадкових захворювань слово «синдром» використовується частіше: синдроми Клайнфельтера, Шерешевського – Тернера, Рассела – Сільвера, Корнелії-де-Ланге та ін. Обумовлено це тим, що зазначені нозологічні форми спочатку були описані як синдроми, етіологія їх не була відома. На той час, коли встановили етіологію, назви стали загальноприйнятими.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



2. Особливості клініки спадкових хвороб

Для спадкової патології характерні такі **особливості**.

1. **Сімейний характер захворювання.** Водночас наявність захворювання тільки в одного члена сім'ї не виключає спадкового характеру захворювання, оскільки батьки хворого могли бути здоровими гетерозиготними носіями рецесивного патологічного гена. Домінантні моногенні захворювання і хромосомні хвороби часто виникають як нові мутації у дітей здорових батьків.

2. **Хронічний, прогресивний, рецидивуючий перебіг.** Патологічний генотип діє постійно, цим пояснюється хронічний рецидивуючий перебіг спадкових захворювань. Прогресивний перебіг (з віком стан хворого обтяжується) характерний для спадкових порушень обміну речовин, особливо хвороб накопичення, при яких у клітинах накопичуються великі молекули.

3. **Вроджений характер захворювання характерний для багатьох, але не для всіх спадкових захворювань.** Більшість хромосомних хвороб і близько 25 % моногенних виявляються з моменту народження. Решта — в різному віці (від кількох днів до старечого віку). З іншого боку, не всі вроджені захворювання і вади розвитку належать до спадкових (алкогольний синдром плода, діабетична ембріофетопатія та інші, спричинені дією тератогенних факторів).

4. **Залучення в патологічний процес багатьох органів або навіть систем органів** дозволяє припускати спадкову патологію. Це пояснюється плейотропною дією генів (плейотропія — вплив одного гена на формування багатьох ознак).

5. **Наявність специфічних симптомів спадкових хвороб** характерна не для всіх захворювань, але вони важливі, оскільки дозволяють своєчасно діагностувати спадкову патологію. Приклади: мишачий запах сечі та поту при фенілкетонурії; плач, що нагадує нявкання кошеняти, при хромосомній патології «синдромі котячого крику» та ін.

6. **Резистентність до найпоширеніших методів терапії.** Сьогодні розроблено методи лікування деяких спадкових захворювань, але вони дуже відрізняються від методів лікування поширених неспадкових захворювань.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



3. Вроджені вади розвитку і мікроаномалії розвитку

Огляд хворого з підозрою на спадкову патологію спрямований на виявлення ознак дизморфогенезу. Вони є складовою частиною багатьох спадкових хвороб і зустрічаються практично по всіх системах. На порушення морфогенезу і ембріонального диференціювання вказують вроджені вади і мікроаномалії розвитку.

Вроджені вади розвитку (ВВР) — стійкі морфологічні зміни органу або всього організму, що виходять за межі нормальної варіації їхньої будови, порушують функцію органу і (або) спричиняють косметичні дефекти. Вони виникають внутрішньоутробно або (набагато рідше) після народження дитини внаслідок порушення подальшого формування органів (наприклад, вади зубів). Синонімами терміну «вроджені вади розвитку» в медичній літературі є «вроджені аномалії», «вроджені вади» і «вади розвитку».

Для назви вад розвитку використовують такі терміни.

Агенезія – повна вроджена відсутність органу.

Аплазія – вроджена відсутність органу з наявністю його судинної ніжки.

Атрезія – повна відсутність каналу або природного отвору.

Вроджена гіпотрофія – зменшення маси тіла новонародженого або плода. По відношенню до дітей старшого віку для позначення зменшених розмірів тіла застосовують термін «нанізм» (карликовість, мікросомія).

Гетеротопія – наявність клітин, тканин або цілих ділянок органу в іншому органі або в інших зонах, де їх бути не повинно.

Гіпертрофія (гіперплазія) – збільшення відносної маси або розміру органу за рахунок збільшення кількості (гіперплазія) або об'єму (гіпертрофія) клітин.

Гіпоплазія – недорозвинення органу, що виявляється дефіцитом маси або розмірів (менше ніж на дві сигми порівняно з середніми показниками для даного віку). Термін «вроджена гіпоплазія» іноді застосовується по відношенню до маси всього тіла як синонім терміну «вроджена гіпотрофія».

Дисхронія – порушення темпів (прискорення або уповільнення) розвитку.

Інверсія – зворотне (дзеркальне) розташування органу.

Макросомія (гігантизм) – збільшення розмірів тіла.

Порушення лобуляції – збільшення або зменшення кількості часток легені або печінки.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Оліго- – зменшення кількості органів або частин органа (олігодактилія – відсутність одного або кількох пальців, олігогірія – відсутність окремих звивин головного мозку).

Паги – нерозділені однояйцеві близнята («сіамські близнята»): торакопаги – з'єднані в ділянці грудної клітки, краніопаги – в ділянці голови, ішіопаги – в ділянці крижів.

Пахі- – збільшення органа або його частини (пахігірія – стовщення звивини головного мозку, пахіоніхія – стовщення нігтів).

Персистування – збереження ембріональних структур, які в нормі зникають до певного періоду розвитку (персистуюча артеріальна протока). Одна з форм персистування – незарощення (дизрафія) ембріональної щілини (щілини хребта, губи, піднебіння).

Полі- – наявність додаткових органів (полідактилія, поліспленія).

Син- – префікс, що означає нерозділення (синдактилія – нерозділення пальців).

Стеноз – звуження каналу або природного отвору.

Подвоєння органу (подвоєння матки, дуги аорти і т. ін.).

Ектопія – зміщення органу, тобто розташування його в незвичному місці (розташування серця за межами грудної клітки).

Мікроаномалії розвитку (МАР), або стигми дизембріогенезу – морфологічні зміни органа, які не порушують його функцію і не є косметичним дефектом, тобто не потребують медичної корекції.

МАР можна розділити на три групи:

1. **Антропометричні (вимірювальні)** – ознаки, які визначаються абсолютним або відносним числовим значенням (маса тіла, зріст, обвід голови, співвідношення поздовжнього і поперечного розмірів черепа та ін.). Ці дані порівнюються з нормальним розподілом вказаних розмірів у популяції.

2. **Альтернативні** – ознаки, які або є, або їх немає (папіломи, фістули та ін.). Деякі з них зустрічаються тільки при певних спадкових синдромах (наприклад, вертикальні насічки на мочці вуха при синдромі Беквіта – Відеманна).

3. **Описові** – зміни нормальних ознак, до яких важко застосувати кількісні методи дослідження (зміна ороговіння шкіри, структури волосся та ін.).

Кількість МАР у здорових дітей коливається від 0 до 6. Найчастіше зустрічаються такі: епікант, високе піднебіння,

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



приросла мочка вуха, плоске перенісся, деформація вушних раковин, клинодактилія мізинців та ін.

При спадкових захворюваннях кількість мікроаномалій збільшується або спостерігається їх специфічне поєднання. Оскільки МАР — це показники порушення морфогенезу й ембріонального диференціювання, що виникають як під впливом генетичних факторів, так і факторів навколишнього середовища, в комплексі з іншими симптомами вони дозволяють правильно діагностувати спадкову патологію. При вирішенні питання, чи є виявлена мікроаномалія ознакою спадкового захворювання, необхідно врахувати національність і фенотип батьків дитини.

Використані джерела:

1. Запорожан В. М. Та ін. Медична генетика: Підручник для вузів. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с. ISBN 966
2. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. Київ : Здоров'я, 2001. 136 с. ISBN 5-311-01204-8
3. Помогайбо В.М. Генетика людини : навч. посіб. Київ : ВЦ «Академія», 2014. 280 с.