

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Лекція 12

Тема: Хромосомні та полігенні захворювання

План:

1. Хромосомні захворювання
2. Мультифакторні (полігенні) захворювання

1. ХРОМОСОМНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Серед спадкових патологій хромосомні захворювання (синдроми) становлять майже 25%. Такі хвороби можуть бути спричинені хромосомними мутаціями, які призводять до порушення структури хромосом (хромосомні) або кількості хромосом (геномні). Хромосомна патологія здебільшого невиліковна. Вона призводить до тяжких клінічних множинних уражень, таких, як природжені вади розвитку різних органів і систем, безплідність, невиношування вагітності, розумова відсталість, високий відсоток смертності.

Клінічна картина різних хромосомних захворювань: затримка психічного та фізичного розвитку, черепно-лицева дисморфія, вади серця, ушкодження сечової, статевої і нервової систем, тому хромосомні захворювання називають синдромами. Різні форми спадкових синдромів розрізняють головним чином за тим, як поєднуються природжені вади, а не окремі специфічні вади. Значна частина хромосомних захворювань елімінується на ранніх стадіях ембріогенезу.

Етіологія близько 55% мимовольних викиднів пов'язана з хромосомними аномаліями. До народження доходить лише частина цих захворювань. Однак частота навіть цієї частини досить висока: одна дитина на 150 народжених має хромосомні захворювання. В усьому світі 25% ліжок у лікарнях зайняті хворими з хромосомними захворюваннями. Частота хромосомних аномалій серед мертворождалих становить 6-7%. Хромосомні захворювання зазвичай не успадковуються, тобто не передаються від хворих батьків дітям. Каріотипи батьків таких хворих зазвичай нормальні. Аномалії хромосом з'являються в статевих клітинах за певних порушень під час I та II поділів мейозу. Якщо ушкоджена клітина братиме участь у заплідненні, то дитина буде хворою. Таким чином, більшість хромосомних захворювань є наслідком мутацій в статевих клітинах батьків або на перших стадіях дроблення зиготи.

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



Мутації в гаметах призводять до розвитку повних форм, а мутації, що з'явилися на ранніх стадіях розвитку ембріону (особливо на стадії дроблення зиготи), утворюю мозаїчний організм. Мозаїчні форми хромосомних захворювань мають легший перебіг.

Хромосомні захворювання мають загальні клінічні прояви:

- Черепно-лицьові дисморфії
- Вроджені вади розвитку внутрішніх органів
- Порушення росту й розвитку
- Затримка психомоторного розвитку
- Порушення функцій нервової та ендокринної систем

Аномалії, що пов'язані з порушенням аутосом, мають тіжчий перебіг, ніж аномалії пов'язані зі статевими хромосомами. Це виявляється насамперед у тому, що інтелект у таких хворих уражується значно більше і пов'язується з різною генетичною активністю хромосом. Статеві хромосоми несуть менше генів, а одна з X хромосом у жінок не активна.

В основу класифікації хромосомних захворювань покладено три чинника:

- Тип геномної або хромосомної мутації
- Індивідуальність зміненої або доданої хромосоми
- Поява мутації в зародкових клітинах або на ранніх стадіях ембріонального розвитку

Як приклад хромосомних захворювань, пов'язаних зі змінами структури хромосом, можна навести делецію – синдром 5p – утрата короткого плеча (P) 5-ї хромосоми, або синдром котячого крику (дитячий плач схожий на муркотіння kota), Такий крик пояснюється не аномалією голосового апарату, а ушкодженням центральної нервової системи. Найтипівіші для цього синдрому ознаки: специфічний плач, низька маа тіла в новонародженого, відставання в рості, мікроцефалія, розумова відсталість, м'язова гіпотонія, цибулеподібне обличчя, мікрогнатія (маленька щелепа, низько розташовані і деформовані вуха), гіпертелоризм, поперечна долонна складка, синдактилія, клишоногість, сколіоз, часті грижі, вади серця, нирок, дуже низька опірність організму інфекційним захворюванням, унаслідок чого такі хворі досить рано помирають. У всіх обов'язково простежується розумова відсталість. Частота патології 1 : 50 000 новонароджених, що народились живими.

Трапляються й інші хромосомні аберації за типом поділів, зокрема синдроми 4p і 13q (утрата довгого плеча) та інші. Мінімальні ознаки синдрому 4p: олігофренія, комплекс



ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ

природжених вад обличчя і скелета, мікроцефалія. У таких хворих вузькі очні щілини, значно виступає перенісся, гіпертелоризм, аномальні вушні раковини, коротка шия, сколіоз, деформація кісток таза з центральним вивихом стегна, довгі пальці. Діти народжуються з низькою масою тіла.

До демографічних змін належать: надлишок завитків на пальцях верхніх кінцівок, дистальний аксіальний трирадіус, високий гребеневий рахунок.

Мінімальні ознаки синдрому 13q (синдром Орбелі): мікроцефалія, значно виступає верхня щелепа, птоз, мікрофтальм, ретинобластома, гіпоплазія I пальця кисті.

Постійні ознаки: вроджена пренатальна гіпотрофія і подальша затримка росту та психомоторного розвитку; черепно-лицеві дисморфії, деформовані вуха, значно виступає щелепа, мікрофтальм, косоокість, катаракта, коротка шия, клишоногість тощо.

Трапляються синдроми довгого та короткого плеча 18-ї хромосоми, делеція довгого плеча 21-ї хромосоми та інші форми хромосомних мутацій. Треба зазначити, що хромосомні перебудови, які відбуваються у аутосомах унаслідок кросинговеру, можливі для обох статей, а перебудови статевих хромосом бувають лише у жінок (оскільки кон'югують під час мейозу лише X-хромосоми). Існують й інші хромосомні аберації: транслокації, інверсії. Транслокації можуть бути збалансованими і незбалансованими; останні спричиняють патологічні стани.

Збалансовані транслокації фенотипово не виявляються. Прикладом незбалансованої транслокації є транслокаційний тип хвороби Дауна, який трапляється у 4% випадків. Єдиним методом діагностування хромосомних захворювань є цитогенетичний метод.

Хромосомні захворювання пов'язані зі зміною кількості хромосом, мають назву геномних захворювань. Вони з'являються як наслідок порушення розходження гомологічних хромосом у процесі I і II поділів мейозу. Явище кратного збільшення кількості хромосом у геномі називають поліплоїдією. Поліплоїди людини гинуть на ранніх стадіях ембріонального розвитку. Явище некратних змін кількості хромосом називають гетероплоїдією (анеуплоїдія).

Гетероплоїдія може бути двох типів: моносомія (зменшення кількості хромосом на 1, 2, ... ($2n-1, 2, \dots$) і полісомія – збільшення хромосом на 1, 2, ... ($2n+1, 2, \dots$). Найтяжчий перебіг мають моносомії. Вважають, що близько 20% випадків моносомій

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



закінчуються летально ще в перші дні ембріонального розвитку. Вони також спричиняють загибель зародка на пізніших стадіях (мимовольні викидні). Трапляються хворі на моносомія і серед народжених, наприклад синдром Шершевського-Тернера. Хромосомні аномалії є причиною 45-50% множинних природжених вад розвитку, 50% причин первинної безплідності, близько 40% випадків глибокої розумової відсталості.

2. МУЛЬТИФАКТОРНІ (ПОЛІГЕННІ) ЗАХВОРЮВАННЯ

До цієї групи належать більшість спадкових захворювань, причиною яких є мутації кількох чи багатьох генів. До того ж мутації не призводять до видимої патології, а лише зумовлюють схильність до неї. Щоб ця схильність розвилася у патологію потрібен пусковий момент – дія на організм певних чинників середовища. У генезі цих захворювань – взаємодія спадкових чинників і середовища. Схильність виявляється в зміні норми реакції організму на дію чинників навколишнього середовища.

Так, у хворих на цукровий діабет змінена норма на такі звичайні харчові речовини, як крохмаль, цукор. Ці речовини стають надзвичайним чинником і призводять до тяжких порушень вуглеводного обміну.

У людей хворих на параміотонію, змінена норма реакції на холод, температура 10-12° С спричинює у них тонічні судоми. Схильність до пігментної ксеродерми зумовлена надчутливістю до ультрафіолетових променів.

У тих, хто страждає на алергійні захворювання, змінена норма реакції на різні речовини (алергени), що призводить до алергійних реакцій. Ці реакції можуть виявлятися висипами, свербіжем, набряком, кашлем, задишкою, бронхоспазмами, нападами бронхіальної астми, набряками Квінке тощо. До цієї групи захворювань належать: бронхіальна астма, гіпертензія, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, атопічний дерматит, екзема, ескудитивний діатез, нейродерміт, цукровий діабет, шизофренія. Нині мультифакторіальні захворювання становлять 92% усіх загальних патологій людини.

Полігенно успадковуються й деякі фізіологічні особливості організму: розумові здібності, тривалість життя, схильність до інфекційних захворювань тощо. Це доведено багатьма авторами на основі близнюкового методу.

Приклади мультифакторіальних захворювань (захворювань зі спадковою схильністю):

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



- Хвороби серцево-судинної системи: гіпертензія, ревматизм, атеросклероз, облітеруючий ендартеріїт
- Психічні захворювання: шизофренія, сенільні психози (деякі форми), маніакально-депресивний психоз, недиференційована олігофренія
- Нервові хвороби: епілепсія (деякі форми), паркінсонізм, міастенія, мігрень, синдром Гіршпрунга
- Захворювання органів травлення: виразкова хвороба, цироз печінки (деякі форми), хронічний коліт
- Порушення обміну речовин та ендокринні захворювання: подагра, цукровий діабет (деякі форми), токсичний і вузловий зоб, зоб Гашімоте, мікседема (деякі форми), синдром Іценка-Кушінга
- Аномалії розвитку: аненцефалія, спинномозкова грижа, гідроцефалія, природжений вивіх стегна, кінська стопа, клишоногість, незрощення губи і піднебіння, природжений пілоростеноз, природжені вади серця, хвороба Гіршпрунга
- Захворювання органів дихання: емфізема легень, пневмосклероз, бронхіальна астма
- Захворювання сечостатевої системи: родинний нефрит, полікістоз нирок
- Шкірні захворювання: псоріаз, екземи, нейродерміти
- Очні та вушні захворювання: глаукома, злаякісна міопія, косоокість, отосклероз
- Ураження скелета: сколіози, анкілозивний спондилоартрит
- Захворювання крові: перніціозна анемія, хвороба Верльгофа, справжня поліцитемія

Для захворювань зі спадковою схильністю характерні всі ознаки полігенного успадкування:

- Чим менше трапляється захворювання в популяції, тим вищий ризик для родичів хворого
- Чим сильніше виражене захворювання у хворого, тим вищий ризик для його родичів
- Ризик для родичів хворого буде вищим, якщо це кровний родич
- Якщо різниця в частоті захворювання залежить від статі, то ризик для родичів буде вищим у тому разі, коли хворий належить до статі, що уражається менше.

Характерні ознаки мультифакторіальних захворювань:

ОСНОВИ МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ



- Великий поліморфізм клінічних форм та індивідуальних проявів – від субклінічних до тяжкого перебігу
- Висока частота в популяції
- Невідповідність успадкування законам Менделя
- Різник вік хворих
- Ступінь ризику для родичів хворого залежить від частоти захворювання в популяції і зростає з тяжкістю перебігу. Чим ближче ступінь спорідненості з хворим родичів, тим більша ймовірність народження у них хворої дитини
- У гетерозиготному стані рецесивний патологічний ген не проявляється, але може проявитися за несприятливих умов життя.

Мультифакторіальні захворювання тією чи іншою мірою залежать від умов середовища. Змінюючи ці умови, можна запобігти розвитку спадкової схильності в патологію, що дає змогу значно змінити прояв таких захворювань та успішно вести профілактику окремих мультифакторіальних захворювань. І чим більший вплив середовища, тим легше це зробити.

Використані джерела:

1. Путинцева Г.І. Медична генетика : підручник. 2-е вид., перероб. та доп. Київ : Медицина, 2008. 392 с.
2. Запорожан В. М. та ін. Медична генетика: Підручник для вузів. Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2005. 260 с.
3. Бужієвська Т.І. Основи медичної генетики. Київ : Здоров'я, 2001. 136 с. ISBN 5-311-01204-8
4. Коджебаш В. Ф. Методичні рекомендації до практичних занять з дисципліни «Медична генетика» для здобувачів вищої освіти спеціальності 222 Медицина / укладач: В. Ф. Коджебаш. Одеса : Університет Ушинського, 2022. 63 с.