

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

ЛЕКЦИЯ 6

Тема:

**МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНАЯ
ПАТОЛОГИЯ**

Мультифакториальная патология

- это класс болезней с наследственной предрасположенностью, которые развиваются при определенном генотипе с участием факторов среды.

Эта патология составляет 85 - 92% от общей патологии человека, за исключением экзогений (травмы, ожоги, отравления и т.д.).

Мультифакториальная патология

Она весьма разнообразна по нозологическим формам и включает в себя сердечно-сосудистые, бронхо-легочные, желудочно-кишечные, нервные, психические, кожные, глазные и другие болезни.

Мультифакториальная патология характеризуется:

1. Высокой частотой среди населения.
2. Широким клиническим полиморфизмом (от скрытых субклинических до резко выраженных проявлений).
3. Более ранним возрастом манифеста и усилением клинических проявлений (тяжести заболевания) в нисходящих поколениях.

Мультифакториальная

патология характеризуется:

4. Значительными половыми и возрастными различиями в популяционных частотах нозологических форм.
5. Относительно низким уровнем конкордантности по манифестным проявлениям болезни у монозиготных близнецов (60% и ниже), но в тоже время превышающим соответствующий уровень у дизиготных близнецов.

Мультифакториальная

патология характеризуется:

6. Несовпадением закономерностей наследования простым менделевским моделям (полигенные формы).
7. Зависимостью уровня риска для родственников больного от популяционной частоты заболевания (обратная зависимость: чем реже встречается заболевание, тем выше риск для родственника в семье, где есть такой больной).

Мультифакториальная

патология характеризуется:

8. Сходством клинических проявлений у больного и его ближайших родственников.

9. Зависимостью подверженности к МФЗ от степени родства, количества больных родственников и тяжести течения заболевания у больного родственника.

10. Наличием ассоциаций с др. МФЗ или генетическими маркерами

Мультифакториальная патология

Наследственная предрасположенность может носить моно- и полигенный характер.

Моногенные формы – это такие моно-мутантные наследственные вариации, которые формируются (проявляются) при определенных условиях среды.

Мультифакториальная патология

Наследование по законам Менделя является типичным только для моно-мутантных форм и, как правило, по аутосомно-рецессивному типу.

Определенными условиями среды для клинического проявления моногенных форм могут быть загрязнители воздушного бассейна, продукты питания, химический состав питьевой воды, различные ксенобиотики (лекарственные препараты) и т. д.

Мультифакториальная патология

Недостаточность альфа-1 анти-трипсина является примером моногенных форм.

Синтез сывороточного альфа-1 антитрипсина (ингибитор протеаз) детерминируется геном P^Z_i (описано 13 аллелей, часть из которых обуславливает недостаточность белка).

Мультифакториальная патология

Клиническим проявлением этой недостаточности является эмфизема легких.

Полагают, что недостаточная ингибиция протеаз: панкреато-пептидазы, клостридио-пептидазы А, лейкоцитарной пептид-гидролазы (очищающих легкие от инородных тел), ведет к ферментативному повреждению легочной ткани.

Мультифакториальная патология

Гомозиготы по одному из аллелей (P^z_i , P^z_i) предрасположены к ранней эмфиземе легких (манифест в 40-55 лет). Иногда осложняется циррозом печени при обычных условиях.

Следовательно, недостаточность альфа-1 антитрипсина может рассматриваться как болезнь в ГОМОЗИГОТНОМ СОСТОЯНИИ.

Мультифакториальная патология

Гетерозиготные формы проявляют такое же развитие болезни, но при **обязательном воздействии** неблагоприятных факторов среды: профессиональных и бытовых загрязнителях воздуха, курении.

У гомозигот при действии этих же факторов болезнь проявляется раньше и протекает тяжелее.

Мультифакториальная патология

Патологические состояния с наследственной предрасположенностью вызывают и пищевые вещества.

Примерами являются наследственная непереносимость лактозы и целиакия.

Мультифакториальная патология

Наследственная непереносимость
лактозы клинически проявляется
повышением газообразования после
приема молока или молочных
продуктов.

Частота в популяции:

у европейцев - до 20%,

у индейцев Америки - 70-100%.

Мультифакториальная патология

Наследственная непереносимость лактозы

В кишечнике взрослых гомозигот отсутствует β -галактозидаза \rightarrow молочный сахар не расщепляется и не всасывается \rightarrow брожение молочного сахара под действием кишечной флоры ведет к повышенному газобразованию.

Мультифакториальная патология

Целиакия

У лиц с наследственной предрасположенностью к целиакии возникает синдром нарушения всасывания в кишечнике при приеме пищи, содержащей белок глютен (белок пшеницы). Даже небольшая доза белка является пусковым фактором в проявлении целиакии.

Мультифакториальная патология

Полигенные формы с наследственной предрасположенностью являются наиболее распространенными (гипертоническая болезнь, атеросклероз и т.д.) и наименее изученными (неоднозначное значение наследственных и средовых факторов в каждом случае, непрерывность клинических переходов в пределах одной нозологической формы).

Мультифакториальная патология

Для полигенных форм характерно:

1. Чем реже болезнь встречается в популяции, тем выше риск для родственников больного пробанда и тем больше разница в величине риска между родственниками 1 и 2 степени родства и между родственниками 3 и 4 степени родства.

Мультифакториальная патология

Для полигенных форм характерно:

2. Чем сильнее выражена болезнь у пробанда, тем выше риск для его родственников.
3. Риск для родственников пробанда будет выше, если имеется другой больной родственник.

Мультифакториальная патология

Для полигенных форм характерно:

4. В случае разницы в частоте болезни по полу риск для родственников будет выше, если пробанд относится к менее поражаемому полу.

Мультифакториальная патология

Для доказательства полигенного наследственного предрасположения к болезни используют 2 метода: клинико-генеалогический и близнецовый.

При моногенных формах достаточно около 100 родословных, при полигенных формах – несколько сот и даже тысяч.

Способы доказательства наследственной предрасположенности

1-й способ. Пробанды делятся на две группы в зависимости от наличия больных в родословной. При этом способе пробандами являются только больные, от которых получают сведения о родственниках. Например: у больных с гипертонией собирают сведения о наличии гипертонии у живых или умерших родителях.

Способы доказательства наследственной предрасположенности

Затем пробандов делят на группы:

- 1 группа – родители без гипертонии,
- 2 группа – один родитель болен,
- 3 группа – оба родителя больны.

Проводят сравнение по группам.

Если речь идет о болезнях с более ранним проявлением (бронхиальная астма), то разделение пробандов проводят по наличию больных сибсов (братьев и сестер).

Способы доказательства наследственной предрасположенности

2-й способ. Сравнивается частота больных среди родственников в группе пробандов (больных) и в контрольной группе.

Например: всех обследуемых разделяем на 2 группы – есть язвенная болезнь или нет. Собираем сведения о родственниках и сравниваем эти две группы.

Способы доказательства наследственной предрасположенности

3-й способ. Сравнивается частота заболеваемости в семьях больных с популяционной частотой.

Это сочетание клинико-генеалогического и популяционно-статистического методов.

Широко применяется для изучения генетики шизофрении, ревматизма и т.д.

Клинико-генеалогический метод в изучении мультифакториальной патологии

1. Обеспечение точной диагностики заболевания у членов семьи с учетом микросимптоматики, особенно для стертых форм болезни.
2. В оценке выраженности болезни следует отмечать сходство фенотипического проявления среди всех больных родственников (сходность генетической компоненты → повышенный риск заболевания у кровных родственников)

Клинико-генеалогический метод в изучении мультифакториальной патологии

3. Степень кровного родства среди больных членов семьи должна быть установлена точно. Это важно для оценки риска, которая резко возрастает у близких родственников.
4. Необходимо собирать подробные и точные сведения о действии факторов среды в пре- и постнатальном периодах.

Близнецовый метод в изучении мультифакториальной патологии

Болезнь	Конкордантность, %	
	МЗ	ДЗ
Гипертония	26,2	10,0
Инфаркт миокарда	19,6	15,5
Инсульт	22,4	10,8
Ревматизм	26,0	10,5
Онкопатология	11,0	3,0
Туберкулез	52,1	20,8

Возможные механизмы развития мультифакториальной патологии



Наследственная предрасположенность
← - Вредные факторы среды
различной силы

Мультифакториальная патология

1. Болезни сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, атеросклероз, ревматизм, облитерирующий эндоартериит).
2. Психические болезни (шизофрения, сенильные психозы, маниакально-депрессивный психоз, недифференцированная олигофрения).

Мультифакториальная патология

3. Нервные болезни (некоторые формы эпилепсии, паркинсонизм, миастения, мигрень, синингомиелия).
4. Болезни органов пищеварения (язвенная болезнь, цирроз печени, хронический язвенный колит, гастродуоденит).
5. Нарушение обмена веществ и эндокринные болезни (подагра, сахарный диабет, токсический зоб

Мультифакториальная патология

(диффузный и узловатый), зоб Хасимото, микседема, болезнь Иценко-Кушинга).

6. Пороки развития (анэнцефалия, спинномозговая грыжа, гидроцефалия, врожденный вывих бедра, конская стопа, косолапость, незаращение губы и неба, врожденный пилоростеноз, ВПР сердца, болезнь Гиршпрунга).

Мультифакториальная патология

7. Болезни органов дыхания (эмфизема легких, пневмоклероз, бронхиальная астма).
8. Болезни мочеполовой системы (семейный нефрит, поликистоз почек).
9. Кожные заболевания (псориаз, экзема, нейродермит).

Мультифакториальная патология

10. Болезни глаз и слухового аппарата (глаукома, злокачественная миопия, косоглазие, отосклероз).
11. Поражение скелета (сколиозы, кифозы, анкилозирующий спондилит).
12. Заболевания крови (пернициозная анемия, болезнь Верльгофа, истинная полицитемия).

Мультифакториальная патология

Первичная артериальная гипотензия

Распространенность в популяции:

1. Мужчины 1:25
2. Женщины 1:8

Подверженность представлена:

1. Аддитивным действием генов – 16%
2. Материнским эффектом – 33%
3. Вклад случайных факторов – 51%

Данные кафедры медицинской биологии, генетики и экологии КГМУ – Летуновская Н.А., 1994²⁶.

Мультифакториальная патология

Хронические гастродуодениты детского возраста

Подверженность представлена:

1. Аддитивным действием генов – 59%
2. Эффектом доминирования – 26%
3. Средовые воздействия – 15%

Данные кафедры медицинской биологии, генетики
и экологии КГМУ – Ключ И.Е., 1997.

Мультифакториальная патология Первичная артериальная гипотензия

Предикторы подверженности:

(по содержанию основных мембранных белков эритроцитов человека)

1. ↓ глутатион-S-трансферазы – 66%
2. тропомиозина – 66%
3. анкирина – 60%

Данные кафедры медицинской биологии, генетики и экологии КГМУ – Полоников А.В., 1999. ³⁸

Мультифакториальная патология

Гипертоническая болезнь

Подверженность представлена:

1. Вклад генетических факторов – 69%
2. Материнским эффектом – 6%
3. Влияние среды – 25%

Данные кафедры медицинской биологии, генетики и экологии КГМУ – Емельянова О.Г., 1999³⁹

Мультифакториальная патология

Псориаз

Подверженность представлена:

1 типа - манифестация в 16-24 года

1. Вклад генетических факторов – 95%

2 типа - манифестация в 44-53 года

1. Влияние среды – 60%

2. Вклад генетических факторов – 40%

Данные кафедры медицинской биологии, генетики и экологии КГМУ – Селезнев А.В., 2002. 40

Мультифакториальная патология

Распределение миомы и онкопатологии среди родственников

Степень родства	Больные миомой	Контрольная группа
	Распространенность миомы матки	
I степень	21,6	6,0
II степень	3,6	0,9
Распространенность онкопатологии		
I степень	17,1	7,9
II степень	11,1	6,7

Данные кафедры медицинской биологии, генетики и экологии КГМУ – Бушуева О.Ю., 2005. 41

Мультифакториальная патология

Язвенная болезнь желудка и ДПК

Соотношение среди пораженных:

1. Мужчины – женщины / 3:1
2. ЯБЖ – ЯБДПК / 1:3

Подверженность представлена:

1. Вклад генетических факторов – 62%
2. Вклад средовых факторов – 38%

Данные кафедры медицинской биологии, генетики и экологии КГМУ – Колчанова И.О., 2005.⁴²

Мультифакториальная патология

Язвенная болезнь желудка и ДПК

Подверженность представлена:

1. Вклад генетических факторов – 46%
2. Влияние среды – 54%
3. Материнский эффект – 0%

Данные кафедры медицинской биологии, генетики и экологии КГМУ – Хорошая И.В., 2006. 43