

**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 мономутантных 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  $\beta$ -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, сирингомиелия).
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., 1994<sup>26</sup>.

# 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. <sup>38</sup>

# 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., 1999<sup>39</sup>

# 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.<sup>42</sup>

# 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