

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Кафедра хирургических болезней детского возраста
с медицинской генетикой**

**ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ДИАГНОСТИКЕ И
ПРОФИЛАКТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Учебно-методическое пособие
для студентов лечебного, педиатрического и медико-профилактического
факультетов.

Владикавказ – 2019г

Данное учебно-методическое пособие по применению генеалогического метода в диагностике и профилактике наследственных болезней рекомендовано к использованию в учебном процессе по курсу «медицинская генетика» для подготовки студентов лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов.

Составители: зав.кафедрой д.м.н. профессор Джелиев И.Ш., к.м.н., к.м.н.
Тебиева И.С..

Рецензенты:

зав. кафедры детских болезней №1 ГБОУ СОГМА д.м.н., профессор —
Бореева Т.Т;

зав. кафедры детских болезней №3 ГБОУ СОГМА д.м.н., профессор —
Касохов А.Б.

Учебное пособие утверждено на заседании ЦКУМС ГБОУ ВПО СОГМА от
13.12.19. протокол №2

СОДЕРЖАНИЕ

I. Показания для применения генеалогического метода	4
II. Методика и порядок составления родословной	4
III. Генеалогический анализ и особенности родословных с разными типами наследования	9
• аутосомно-доминантное наследование	10
• аутосомно-рецессивное наследование	12
• X-сцепленное наследование	14
• Y-сцепленное наследование	17
• митохондриальное наследование	17
• мультифакториальное наследование	18
IV. Варианты генетических задач по расчету риска	22
V. Варианты ответов	25
VII. Рекомендуемая литература	27

ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

I. Показания для применения генеалогического метода

Генеалогический анализ, как метод диагностики наследственных болезней, опирается на генеалогию – учение о родословных. Суть этого метода заключается в составлении родословной и последующем ее анализе. Впервые такой подход был внедрен в медицину в 1865 г. английским врачом Френсисом Гальтоном. В нашей стране наиболее полно и широко генеалогический метод был применен в клинической практике известным клиницистом, генетиком и неврологом С.Н. Давиденковым.

Генеалогический метод широко используется для решения как научных, так и прикладных проблем. Он позволяет выявить наследственный характер признака и определить тип его наследования, установить сцепление и характер взаимодействия генов, определить экспрессивность и пенетрантность аллелей, установить круг лиц, нуждающихся в детальных исследованиях для выявления носительства патологических аллелей, и производить расчеты рисков при медико-генетическом консультировании.

Показаниями для применения генеалогического метода в клинической медицине могут быть:

1. случаи установленных наследственных заболеваний в семье;
2. врожденные пороки развития, особенно множественные;
3. кровное родство родителей больного ребенка;
4. болезни с наследственной предрасположенностью;
5. наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи;
6. хронические прогрессирующие заболевания неясного происхождения;
7. непереносимость некоторых пищевых продуктов;
8. извращенная реакция на действие лекарственных препаратов;
9. аллергические заболевания в семье;
10. отягощенный акушерский анамнез (бесплодие, невынашивание беременности, мертворождения, ранняя детская смертность, влияние вредных факторов во время беременности, признаки патологии у развивающегося плода).

Генеалогический метод включает два этапа: составление родословной и собственно генеалогический анализ.

II. Методика и порядок составления родословной

Родословная отличается от генеалогического древа тем, что помимо характера родственных связей между членами семьи, отражает информацию о проявлении какого-либо признака, состоянии здоровья или патологии среди родственников.

Для построения родословной, прежде всего, необходимо собрать максимально подробную семейную информацию относительно интересующего вопроса.

Сбор генеалогической информации о наличии среди родственников консультируемого тех или иных заболеваний может проводиться разными методами: методом опроса, очного или заочного анкетирования, на основе личного обследования членов семьи.

Обычно родословная собирается по одному или нескольким интересующим исследователя признакам или болезням.

При сборе семейных анамнестических данных могут оказаться полезными некоторые практические рекомендации. Сбор семейной информации осуществлять по определенной системе: начинать от пробанда, далее переходить к его *субсам* (родным братьям и сестрам), затем - к родственникам по линии матери (ее родители, братья и сестры, племянники и племянницы) и в той же последовательности - к родственникам по линии отца. Аналогичным образом собирать информацию о родственниках по линии супруга и потомстве с указанием исходов всех состоявшихся беременностей. Такой способ сбора информации позволяет пополнить родословную сведениями по восходящему, нисходящему и боковым направлениям и получить информацию о 3-4 поколениях родственников.

При сборе информации о родственниках пробанда следует акцентировать внимание не только на характере имеющейся у них патологии (врожденной, наследственной, ненаследственной), но и на таких сведениях, как этническая и религиозная принадлежность, проживание на географически изолированной или экологически неблагоприятной территории, наличие и характер профессиональных вредностей, наличие «необычных», но не нарушающих жизнедеятельность черт фенотипа, наличие случаев необоснованного отказа от вступления в брак и бесплодных браков, возраст и причина наступления смерти, особенно при редких обстоятельствах.

Эффективность генеалогического анализа зависит от достоверности, правдивости и полноты полученной информации. Безусловно, важно добиться доверительных отношений между врачом и консультируемым, но все же следует помнить о том, что из-за чувства ложного стыда или желания переложить вину на другого, люди могут скрывать случаи патологии в своей семье и находить их в семье супруга. Иногда целесообразно проводить отдельно опрос каждого члена семьи, в том числе и членов супружеской пары. Для получения более точных семейных сведений можно применять анкетирование членов семьи, использовать информацию медицинских и генеалогических документов (выписки из историй болезни, медицинские заключения, домовые книги и т.д.), проводить личный осмотр и обследование родственников больного.

После сбора генеалогической информации о конкретной семье, врач-генетик (или медицинская сестра) приступает к **графическому изображению родословной**. При построении родословной (генеалогического древа)

используют определенные общепринятые принципы и символы, применение которых позволяет четко и единообразно толковать генеалогическую информацию о конкретной семье.

Принципы составления родословной:

- Родословная строится снизу вверх и начинается с пробанда, который должен быть четко обозначен стрелкой.
- Лица мужского пола обозначаются квадратиками, лица женского пола – кружочками.
- Символы, изображающие больных или обладателей анализируемых признаков, затушевываются или заштриховываются, причем, разные заболевания обозначаются по-разному.
- При изображении супружеской пары кружочки, как правило, располагаются с левой стороны. Линия, соединяющая предполагаемые центры квадратика и кружочка, является линией брака.
- Братья и сестры (сисбы) располагаются в родословной в порядке рождения слева направо, начиная от старшего. Дети одной супружеской пары располагаются на одном уровне, объединяются общей чертой, которая вертикальной линией соединяется с линией брака их родителей.
- Далее последовательно изображаются родственники по линии матери пробанда, затем – его отца.
- Аналогичным образом происходит изображение родственников по линии супруга. В тех случаях, когда супруг не обследован на наличие анализируемого признака и его родословная не приводится, желательно не изображать его вообще. Внесение такого значка в родословную не дает никакой информации, а только затрудняет ее восприятие.
- Лица одного поколения должны занимать один уровень в родословной.
- Поколения обозначаются римскими цифрами слева от родословной. Нумерация поколений производится сверху вниз, поэтому поколение I – самое старшее из всех поколений, включенных в родословную, и оно занимает самый верхний уровень в ней.
- Лица одного поколения нумеруются арабскими цифрами последовательно слева направо, причем цифры располагаются под символами.
- Возраст индивида указывается арабскими цифрами, расположенными над символами.
- Если родословная очень обширная, то разные поколения можно располагать не горизонтальными рядами, а концентрическими.
- Как правило, в нижней части родословной приводится расшифровка использованных условных обозначений. Это обеспечивает возможность правильной трактовки генеалогической картины семьи любым специалистом.

- При необходимости идентифицировать конкретного члена родословной его обозначают двумя цифрами, включающими номер поколения и порядковый номер в ряду поколения (например, II-4 или IV- 5).
- Все необходимые и дополнительные сведения, которые не могут быть условно отображены в графическом виде, записываются внизу под родословной. Там же указывается дата составления родословной.

Символы, используемые при составлении родословной

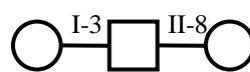
 - мужской пол

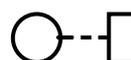
 - женский пол

 - пробанд

 - брак

 - кровнородственный брак

 - повторный брак
очередность (I,II)
продолжительность
в годах (3,8)

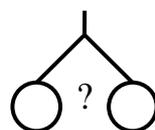
 - внебрачная связь

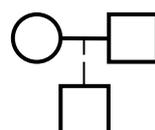
 - бесплодный брак

 - сибсы

 - дизиготные
близнецы

 - монозиготные
близнецы

 - близнецы
(зиготность неизвестна)

 - внебрачное потомство

 - больные

 - гетерозиготные
носители

 - носители рецессивного
гена X-хромосомы

 - лично обследованные

 - умершие

 - пол неизвестен или
не имеет значения

 - беременность

 - то же, пол плода
женский

 - то же, пол плода
мужской

 - медицинский аборт

 - выкидыш

 - мертворожденный

I  - арабская цифра под
символом – его номер
по горизонтали;
II  римская слева от
схемы - поколение

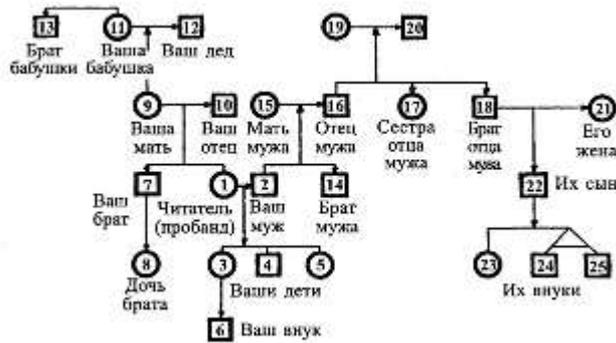


Рис. 1. Примерная схема (порядок) составления родословной

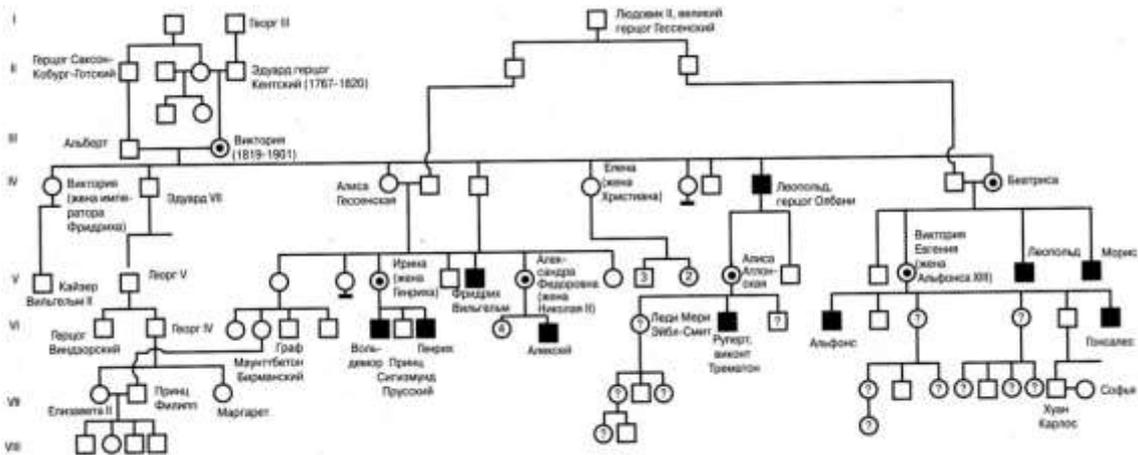


Рис. 2. Пример генеалогического дерева (родословной) Европейских королевских семей (наследование гемофилии).

III. Генеалогический анализ и особенности родословных с разными типами наследования

При проведении анализа родословной, прежде всего, следует ответить на вопрос: является ли анализируемый признак (или заболевание) в семье единичным или же встречается несколько раз? В последнем случае необходимо исключить возможность фенкопии или семейной патологии ненаследственного генеза и предположить **наследственный характер признака**.

Далее приступают к установлению **типа наследования**, для чего следует вспомнить основные генетические закономерности и изучить характерные черты родословных с разными типами наследования.

Аутосомно-доминантное наследование – наследование признаков (или болезней), развитие которых детерминировано доминантным аллелем (**A**) гена, локализованного в одной из аутосом. В этом случае нормальный вариант признака (или отсутствие болезни) определяется рецессивным (**a**) аллелем того же гена.

В соответствии с менделевскими закономерностями доминантный аллель, как правило, полностью (при полном доминировании) подавляет действие рецессивного аллеля, а потому признак (или болезнь) проявляется как у доминантных гомозигот (**AA**), так и у гетерозигот (**Aa**), и не проявляется у рецессивных гомозигот (**aa**). Таким образом, больные или обладающие анализируемым признаком члены родословной будут иметь генотип **AA** или **Aa**, а здоровые и не обладающие таким признаком – генотип **aa**.

В связи с тем, что многие доминантные гены в гомозиготном состоянии оказываются летальными, наиболее частыми типами браков в популяции оказываются браки между больными (**Aa × Aa**) или между больными и здоровыми (**Aa × aa**).

Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования имеет следующие характерные черты:

1. Признак (или болезнь) встречается, как правило, в каждом поколении, что называют наследованием по вертикали;
2. Лица мужского и женского пола поражаются с одинаковой частотой;
3. Больные мужчины и женщины одинаково передают признак потомству – мальчикам и девочкам;
4. Больной член семьи, как правило, имеет больного родителя (реже родителей);
5. Вероятность рождения больного ребенка, если больны оба родителя, равна 75%, если болен один из них - 50%.
6. Рождение больного ребенка у фенотипически здоровых родителей может быть обусловлено несколькими причинами:
 - мутацией, возникшей *de novo* в отдельных гаметах одного из родителей (как правило, отца);
 - соматическим мозаицизмом одного из родителей, когда мутация могла возникнуть в процессе его эмбрионального развития, причем лишь в клетках-предшественницах будущих половых клеток;
 - неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью патологического аллеля, присутствующего в генотипе одного из родителей без достаточного фенотипического проявления признаков патологии у него;
 - возрастной зависимостью в проявлении многих наследственных болезней, при которой анализируемые члены семьи могут унаследовать патологический ген, но не иметь должного для его манифестирования возраста.

Пенетрантность – это вероятность проявления гена. Она выражается в процентах заболевших от числа носителей гена. Так, если доминантный ген проявляется в фенотипе у всех его обладателей, то его пенетрантность равна 100%. Если среди носителей патологического доминантного гена болезнь проявляется только у половины, то пенетрантность равна 50%. Разные гены обладают различной пенетрантностью: ген ретинобластомы – 80%, ген отосклероза – 40%.

Носительство доминантного гена без фенотипического проявления можно заподозрить у одного из родителей, если болезнь проявилась более чем у одного из его детей, или если он имеет больных родственников (сисбсов, родителей).

Доминантные гены обладают и различной *экспрессивностью* (степенью выраженности действия гена), что обуславливает различную степень тяжести заболевания даже в пределах одной семьи – от легких и стертых форм до выраженных и крайне тяжелых. Это отчасти объясняется неполным подавлением рецессивного аллеля (гетерозиготы имеют среднюю степень выраженности доминантного признака) или влиянием других генов в генотипе.

Аутосомно-доминантно у человека наследуются: резус-антиген на мембране эритроцитов, пигмент в волосах, коже и радужной оболочке глаза.

К числу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования относятся: ахондроплазия, несовершенный остеогенез, синдром Марфана, семейная гиперхолестеринемия, болезнь Виллебранда, хорея Гентингтона, туберозный склероз, нейрофиброматоз Реклингаузена и др.

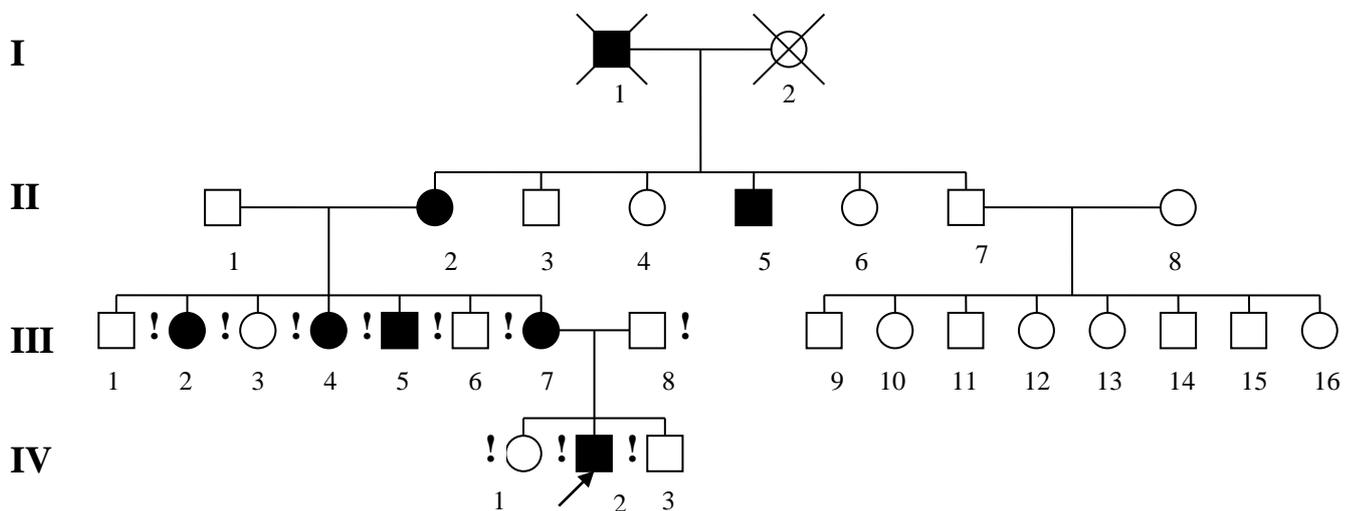


Рис. 3. Родословная семьи с аутосомно-доминантным наследованием болезни (синдром Марфана).

Аутосомно-рецессивное наследование - наследование признаков (или болезней), развитие которых детерминировано рецессивным аллелем (**a**) гена, локализованного в одной из аутосом. В этом случае нормальный вариант признака (или отсутствие болезни) определяется доминантным (**A**) аллелем того же гена.

Рецессивный аллель проявляется только в отсутствие доминантного аллеля, т.е. только у гомозигот (**aa**). Поэтому в гетерозиготном состоянии (**Aa**) он может существовать во многих поколениях, никак не проявляясь фенотипически и накапливаясь в семье. В результате первый больной рецессивной патологией появляется в семье через многие поколения после возникновения мутации. Фенотипически (или клинически) здоровые люди могут оказаться как доминантными гомозиготами (**AA**), так и гетерозиготными носителями патологического аллеля (**Aa**).

Наиболее типичным типом брака при аутосомно-рецессивном наследовании является брак между двумя гетерозиготными носителями – **Aa×Aa**, реже наблюдаются браки между больными и здоровыми типа **aa×AA** или **aa×Aa**.

Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования имеет следующие характерные черты:

1. Признак (или болезнь) встречается редко, не в каждом поколении;
2. Больные дети рождаются, как правило, у здоровых родителей;
3. Болеют в основном, сибсы (братья, сестры), что называют наследованием по горизонтали;
4. У больного родителя могут рождаться здоровые дети;
5. Все дети больных родителей являются гетерозиготными носителями патологического гена.
6. Лица мужского и женского пола поражаются с одинаковой частотой;
7. Больные мужчины и женщины одинаково передают признак потомству;
8. Вероятность рождения больного ребенка в браке двух гетерозигот равна 25% для каждого последующего ребенка, независимо от числа уже имеющихся больных детей.
9. Чем больше количество детей в семье, тем соотношение больных и здоровых ближе к соотношению 1:3.

Частота аутосомно-рецессивной патологии возрастает в изолятах и популяциях, где существует высокий процент кровнородственных браков. Это объясняется тем, что в семьях, отягощенных рецессивным геном, концентрация гетерозиготных носителей выше, чем в общей популяции, а вероятность рождения больного ребенка оказывается тем выше, чем выше степень кровного родства между супругами и процент общих генов.

Таблица 1.

Доля общих генов у родственников разной степени родства

Степень родства	Родственники	Доля общих генов
Высшая степень	монозиготические близнецы	100%
I степень родства	родители - дети, родные братья - сестры	50% (1/2)
II степень родства	дяди, тети - племянники; дедушки, бабушки – внуки	25% (1/4)
III степень родства	двоюродные братья - сестры	12,5% (1/8)
IV степень родства	троюродные братья - сестры	3,125% (1/32)

Значительно реже рождение больного с аутосомно-рецессивной патологией можно объяснить гетерозиготностью одного родителя и случайно возникшей аналогичной мутацией в гамете второго - здорового родителя.

Чтобы правильно оценить величину повторного риска в семье, необходимо установить гетерозиготность родителей по аутосомно-рецессивному гену.

Аутосомно-рецессивно у человека наследуются: низкий рост, голубые глаза, резус-отрицательный фактор крови.

К числу заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования относятся: альбинизм, муковисцидоз, гомоцистинурия, фенилкетонурия, гепатолентикулярная дегенерация, атаксия Фридрейха и др.

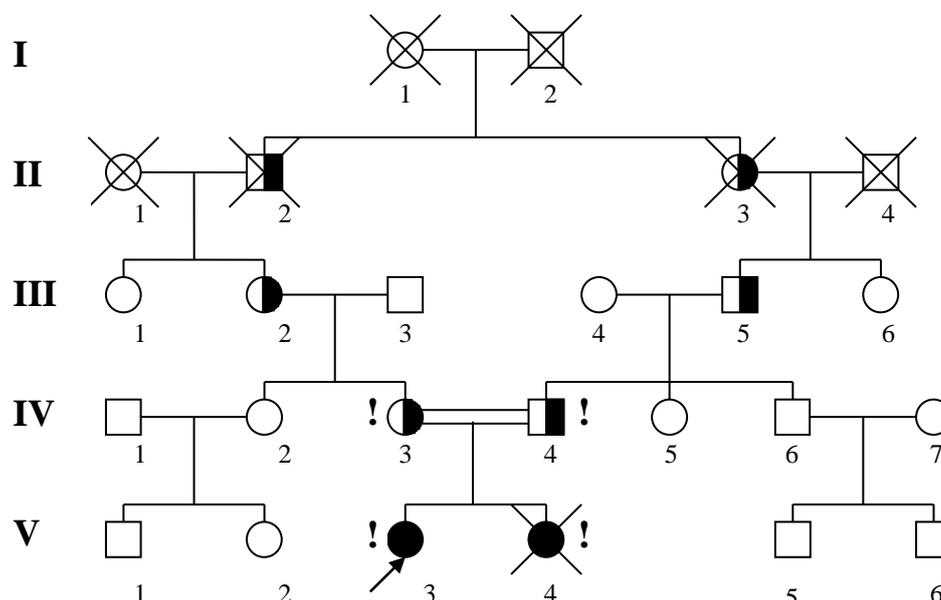


Рис. 4. Родословная семьи с аутосомно-рецессивным наследованием болезни (фенилкетонурия).

Х-сцепленное наследование – наследование признаков (или болезней), гены которых локализируются в Х-хромосоме.

Главными особенностями Х-сцепленного наследования являются: отсутствие передачи соответствующего гена от отца – сыну (поскольку мужчины передают свою единственную Х-хромосому только дочерям) и активность любого (доминантного или рецессивного) аллеля Х-сцепленных генов у мужчин (поскольку они, обладая одной Х-хромосомой, являются гемизиготными по этим генам). Женщины, обладающие двумя Х-хромосомами, могут быть как гомо-, так и гетерозиготными по Х-сцепленным генам, и проявление патологии у них зависит от доминантности или рецессивности патологического аллеля.

Различают Х-сцепленное доминантное и Х-сцепленное рецессивное наследование.

Для **Х-сцепленного доминантного** наследования, когда патологическим является доминантный аллель, характерны следующие признаки:

1. У здоровых родителей все дети будут здоровы (в отсутствие мутации *de novo*);
2. Больные дети появляются только в том случае, если болен один из родителей;
3. Если больна мать, то вероятность рождения больного ребенка равна 50% независимо от пола;
4. Если болен отец, то вероятность рождения больного ребенка также равна 50%, но больными будут только дочери, все сыновья – здоровы;
5. Заболевание прослеживается в каждом поколении;
6. Болеют как мужчины, так и женщины, но больных женщин в семье в 2 раза больше, чем больных мужчин;
7. У гетерозиготных женщин клиническая картина варьируема и протекает в более легкой форме по сравнению с мужчинами.

Некоторые доминантные Х-сцепленные патологические признаки оказываются летальными для мужчин (например, очаговая гиперплазия кожи, рото-лице-пальцевой синдром и гипергаммониемия, вызываемая дефицитом орнитинтранскабаламиназы). В таких случаях наследование характеризуется следующими особенностями:

1. Болеют только женщины, которые всегда являются гетерозиготами по патологическому аллелю;
2. У больных матерей 50% дочерей будут больными, 50% - здоровыми;
3. В анамнезе у больных матерей повышена частота выкидышей и мертворождений плодов мужского пола.

К числу заболеваний с Х-сцепленным доминантным наследованием относятся: фосфат-диабет (витамин-Д резистентный рахит), синдром Коффина-Лоури, рото-лице-пальцевой синдром, синдром недержания пигмента.

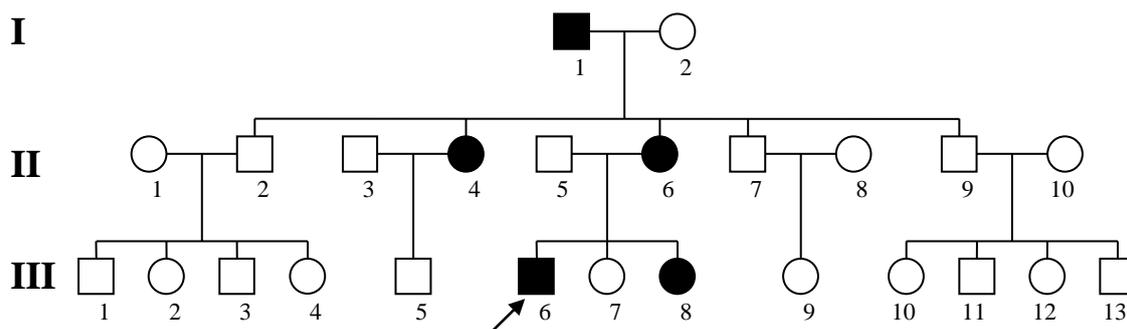


Рис. 5. Родословная семьи с X-сцепленным доминантным наследованием болезни (витамин D-резистентный рахит).

Родословные при **X-сцепленном рецессивном** наследовании, когда патологический аллель гена X-хромосомы является рецессивным, несколько различаются в зависимости от того, нарушается ли репродуктивный статус больного при данной патологии или нет.

В тех случаях, когда больные оказываются бесплодными (например, при мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера), родословные имеют следующие характерные черты:

1. Болеют только мальчики;
2. Около $2/3$ случаев оказываются унаследованными от матерей-носительниц, $1/3$ возникает за счет новых мутаций в X-хромосоме матери;
3. Новые мутации являются спорадическими, риск повторных случаев патологии в семье – крайне низкий (общепопуляционный, равный 2-3%);
4. В унаследованных случаях у больных мальчиков могут быть больные братья и дяди по матери;
5. Сестры больных братьев в унаследованных случаях с 50% вероятностью являются носительницами патологического аллеля;
6. Женщины-носительницы передают патологический ген 50% сыновей (они больные) и 50% дочерей (они носительницы);
7. Здоровые мужчины не передают болезни.

Если репродукция при данной болезни не нарушена (например, при гемофилии), то наследование характеризуется следующим образом:

1. Доля унаследованных случаев более $2/3$;
2. больные мужчины передают патологический ген всем дочерям и никому из сыновей;
3. Все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами патологического аллеля;

4. В браке женщины-носительницы с больным мужчиной 50% дочерей больны, 50% - носительницы, 50% сыновей – больны, 50% - здоровые;
5. Иногда женщина-носительница может оказаться больной - при условии гетерохроматинизации в большинстве ее клеток женщины X-хромосомы с нормальным аллелем.

К X-сцепленным рецессивным болезням относятся: гемофилия А и В, дальтонизм, мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера, болезнь Фабри, синдром Хантера (мукополисахаридоз II типа), синдром тестикулярной феминизации и синдром Мартина-Белл (синдром ломкой X-хромосомы).

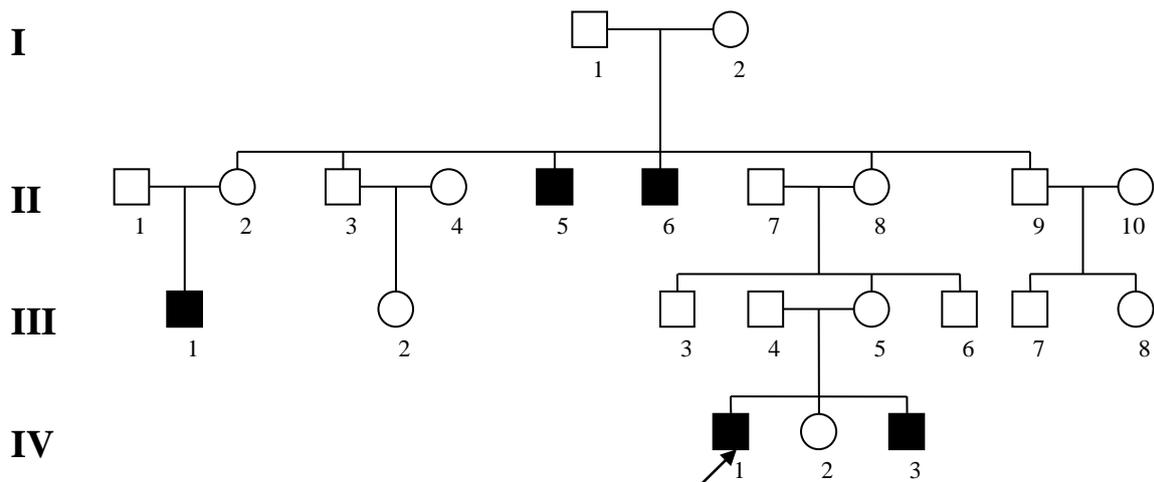


Рис. 6. Родословная семьи с X-сцепленным рецессивным наследованием болезни с нарушением репродукции (мышечная дистрофия Дюшенна).

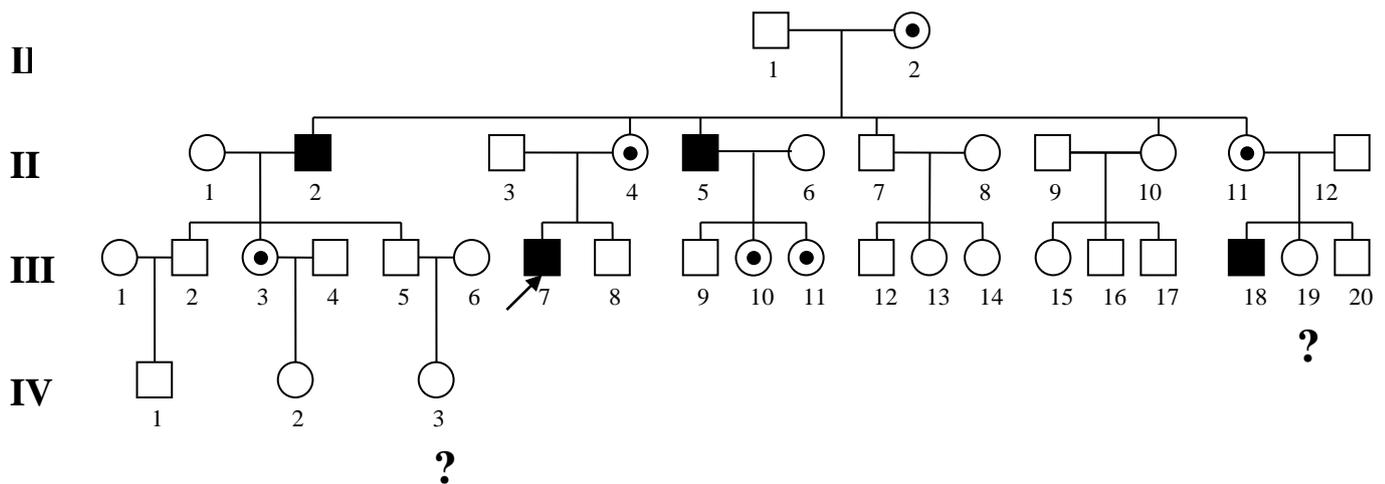


Рис. 7. Родословная семьи с X-сцепленным рецессивным наследованием болезни без нарушения репродукции (гемофилия А).

У-сцепленное наследование – наследование признаков, гены которых локализируются в эухроматиновых районах У-хромосомы.

В настоящее время в У-хромосоме картировано несколько генов: ген, детерминирующий развитие семенников, фактор азооспермии, ген, определяющий оволосение ушной раковины и одну из форм ихтиоза и другие.

Понятно, что говорить о наследовании мутаций, затрагивающих формирование семенников и сперматогенез, не приходится, поскольку их обладатели стерильны.

В других случаях признак (или болезнь) проявляется только у мужчин, а больные отцы передают патологический аллель всем сыновьям, но не дочерям.

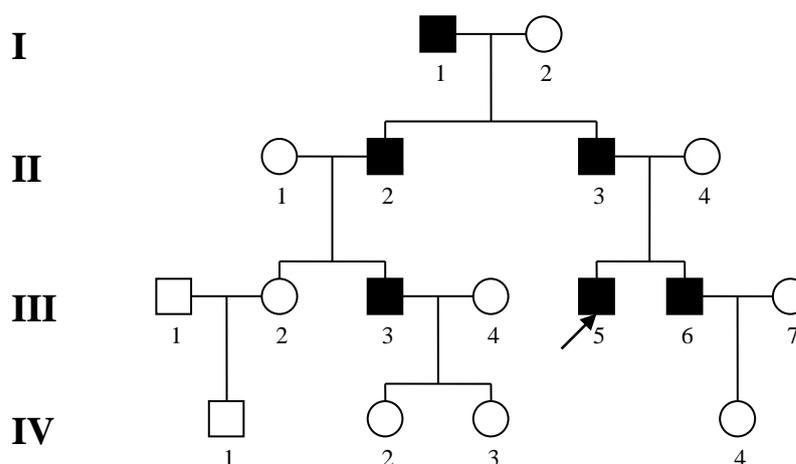


Рис. 8. Родословная семьи с У-сцепленным наследованием болезни (гипертрихоз ушной раковины).

Митохондриальное, или цитоплазматическое наследование – это наследование генов, локализованных в ДНК митохондрий. Особенности этого типа наследования определяются тем, митохондрии в клетках человека всегда имеют материнское происхождение, поскольку попадают в зиготу только с цитоплазмой яйцеклетки (головка спермиев практически лишена цитоплазмы и цитоплазматических структур). Митохондриальная ДНК содержит несколько тысяч генов. Мутации этих генов приводят к развитию довольно тяжелых заболеваний нервной, мышечной системы и органов чувств, которые составляют особую группу патологии человека - митохондриальные болезни.

Для митохондриального наследования характерны следующие черты:

1. Болезнь передается только от матери;
2. Болеют и мальчики, и девочки;
3. Больные отцы не передают болезни ни дочерям, ни сыновьям.

К митохондриальным болезням относятся: атрофия зрительного нерва Лебера, прогрессирующая офтальмоплегия, синдром Целвегера, синдром Кернса-Сейра, митохондриальная миопатия и др.

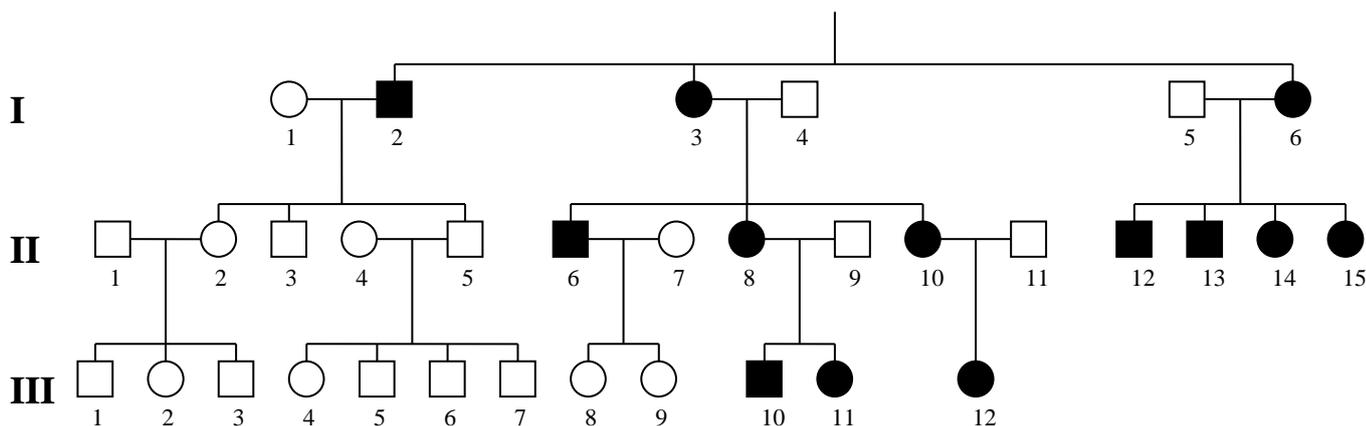


Рис. 9. Родословная, иллюстрирующая митохондриальное наследование (нейтральный признак-фрагмент мДНК).

Мультифакториальное наследование – наследование признаков и болезней с наследственным предрасположением, которые имеют мультифакторную природу и являются результатом взаимодействия многих генов с многочисленными факторами внешней среды. К таким болезням человека относятся распространенные врожденные пороки развития и хронические соматические, психические и нервные болезни.

Анализ родословных при мультифакториальных заболеваниях основан не на менделевских закономерностях, как при моногенных признаках и болезнях, а на эмпирических данных, полученных при анализе многих семей. Мультифакториальный тип наследования характеризуется следующими особенностями:

1. Чем реже встречается болезнь в популяции, тем выше риск для родственников пробанда;
2. Вероятность заболевания для консультирующегося тем выше, чем выше степень его родства с пораженным родственником;
3. Генетический прогноз для консультирующегося зависит от числа больных родственников в семье, от степени тяжести и возраста манифестирования патологии у них;
4. Генетический риск для консультирующегося возрастает, если больной родственник (или родственники) принадлежит к редко поражаемому полу.

В таблице 2 приводятся данные о распространенности болезней с наследственной предрасположенностью.

Величины эмпирического риска при разных мультифакториальных болезнях представлены в таблице 3. Там же приводятся данные по заболеваниям с неизвестным типом наследования.

Таблица 2.

Распространенность болезней с наследственной предрасположенностью

Группы и нозологические формы	Распространенность на 1000 человек (в соответствующей возрастной группе)
Врожденные пороки развития: расщелина губы и неба спинномозговая грыжа стеноз привратника анэнцефалия и черепно-мозговая грыжа вывих бедра гидроцефалия гипоспадия косолапость	1-2 1 0,5-3 1 2-5 0,5 3 5
Психические и нервные болезни: шизофрения эпилепсия маниакально-депрессивный психоз рассеянный склероз	10-20 8-10 2-5 0,02-0,7
Соматические болезни среднего возраста: псориаз бронхиальная астма язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки ишемическая болезнь сердца гипертоническая болезнь сахарный диабет	10-20 2-5 20-50 50-100 100-200 10-20

Таблица 3.

Эмпирический риск при мультифакториальных заболеваниях и болезнях с неясным типом наследования

Заболевание	Дополнительные условия	Риск в %	
		для sibсов	для потомства
Анэнцефалия, черепно-мозговые грыжи	после 1 больного	2-5	
	после 2 больных	10	
	после 3 больных	15-20	
Гидроцефалия врожденная	после 1 больного	2-3	
Микроцефалия	спорадические случаи	2-3	
Врожденные пороки сердца и магистральных сосудов		2-4	
Расщелина губы и/или неба		4	4
Расщелина неба		2	6-7
Атрезия пищевода		<1	
Атрезии и стенозы ануса и прямой кишки	пробанд девочка	<1	
	пробанд мальчик	7-8	

Гипертрофический пилоростеноз	пробанд мальчик	4- для братьев 3-для сестер	6 – для сыновей 2 – для дочерей
	пробанд девочка	9 – для братьев 4 – для сестер	20 – для сыновей 7 – для дочерей
Пороки развития почек (аплазия, гипоплазия, дистопия, сращения)		Около 2	
Гипоспадия		10 – для братьев	
Эписпадия		2 – для братьев	
Врожденный вывих бедра	пробанд женщина	1 – для братьев 5 – для сестер	
	пробанд мужчина	5 – для братьев 7 – для сестер	
Косолапость		2	
Ампутации конечностей амниогенного происхождения		около 0	
Множественный артрогрипоз	спорадические случаи	5	
Множественные пороки развития неклассифицированного комплекса		3	
Детский церебральный паралич	в спорадических случаях (при исключении родовой травмы, моногенных и микроцитогенетических синдромов)	2-3	
Эпилепсия		3-12	
Судороги в детском возрасте с летальным исходом		10	
Неосложненная миопия высокой степени		10-15	10-15
Микрофтальм	в спорадических случаях	12	
Криптофтальм	в спорадических случаях	5-7	
Колобома глаза	в спорадических случаях	10-20	
Косоглазие		10-15	
Умственная отсталость	тяжелые недифференцированные формы	2,5-5	
Шизофрения	болен один из родителей		10
	больны оба родителя		40
	спорадические случаи	10	
Аффективные психозы		5-10	
Глухота неясной этиологии	спорадические случаи	17	
	один из родителей глухой		3-10
	оба родителя глухие		10-30
Синдром Клиппеля-Фейля		5	

Аномалад Пьера-Робена		2-3	
Лучелоктевой синостоз		5	
Язвенная болезнь желудка		7,5	
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	взрослая форма	9	
	детская форм	3	
Ювенильный цирроз печени		10	
псориаз		16	20
Гигантские невусы и бородавчатые гемангиомы		2-4	
Диффузный токсический зоб		10	
Гипофизарный нанизм	спорадические случаи	5	
Рак прямой кишки		5	
Рак желудка		5	
Рак молочной железы		6-7	
Рак предстательной железы		<1	
Рак щитовидной железы		<1	
Рак тела матки		6-7	
Рак шейки матки		<1	
Опухоль Вильмса		5	
Рак пищевода, легких, гортани		<1	
Атопический дерматит		16	
Бронхиальная астма		8-9	
Системная красная волчанка		2-10	
Ревматоидный артрит		5	

Варианты генетических задач по расчету риска.

1. Пробанд – девушка 25 лет, в детстве была оперирована по поводу постаксиальной полидактилии правой кисти, имеет трех сестер и двух братьев. Две сестры и один из братьев также имели полидактилию кистей и/или стоп, были оперированы в детстве. Мать пробанда здорова, а отец и двое сибсов (брат и сестра) страдают двусторонней гексадактилией стоп. Другие две сестры и три брата отца здоровы. Бабушка по линии отца, две ее сестры и один из троих братьев также были шестипалыми – имели по 6 пальцев на кистях и стопах. Дедушка по линии отца и все его родственники здоровы. Все указанные члены семьи были соматически здоровы и имели нормальный интеллект. Определите тип наследования в приведенном случае?

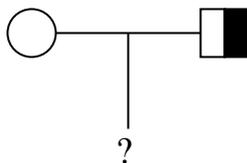
2. Какова вероятность повторного рождения больного ребенка у супругов, имеющих больного ребенка с муковисцидозом:

- А) 75%
- Б) 50%
- В) 25%
- Г) близко к 0%

3. В медико-генетическую консультацию обратились молодые мужчина и женщина, страдающие ахондропластической карликовостью и планирующие вступление в брак. Из анамнеза известно, у мужчины есть здоровый брат и сестра с тем же заболеванием. Их отец, тетя и дед по линии отца больны, а мать здорова. У женщины два родных брата, сестра и родители здоровы. Консультирующимся известно, что данное заболевание является наследственным, могут ли они иметь здоровое потомство и в каком проценте случаев?

4. Какова вероятность рождения больного ребенка в изображенной ниже родословной, если известно, что супруг гетерозиготен по гену галактоземии?

- А) 0%
- Б) 25%
- В) 50%
- Г) 100%



5. В обширной родословной с аутосомно-доминантным синдромом Элерса-Данлоса (92 больных) выявлено 12 звеньев, где прослеживается наследование заболевания в 3-х поколениях. Из этих 12 звеньев в двух имеется пропуск, т.е. отсутствие заболевания во втором поколении (больны дед или бабушка и внуки). Какова пенетрантность гена заболевания.

6. Ниже приведена родословная из небольшой сельской популяции с высокой частотой аутосомно-рецессивного альбинизма, в которой больной мужчина (II-1) женат на здоровой женщине, отец которой (I-1) имеет такое же заболевание. Каков риск рождения больного ребенка в этом браке?

I



II

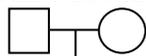
III

?

7. Дочь мужчины, больного гемофилией родила четырех здоровых сыновей, а также имеет высокую активность VIII фактора, которая в 200 раз чаще встречается у нормальных гомозигот, чем у носительниц гена гемофилии. Что можно сказать о генотипе этой женщины?

8. В представленной ниже родословной у женщины родился мальчик с мышечной дистрофией Дюшена. Других случаев заболевания в родословной нет. Можно ли определить статус носительства у матери больного ребенка?

I



II

9. В медико-генетическую консультацию обратился мужчина 35 лет с жалобами на избыточный рост волос в ушных раковинах, при сборе анамнеза стало известно, что подобный рост волос отмечался у родного старшего брата пробанда, отца пробанда и деда со стороны отца. Две родные сестры пробанда и мать пробанда подобных жалоб не отмечали. Как называется данный признак? Определите тип наследования?

10. Пробанд – юноша, страдающий атрофией зрительного нерва Лебера. У него мать и младшие брат и две сестры с этой же патологией. Отец инвалид по зрению (в результате химического ожога). Из семейного анамнеза известно: родители отца, два его брата и сестра, а также все племянники и другие родственники с его стороны не имеют данной патологии. У матери две сестры и два брата с этим же заболеванием, а также их мать. Дедушка пробанда по материнской линии здоров. Оба дяди женаты на здоровых (по данной патологии) женщинах. У одного из них есть здоровые сын, дочь и внук от дочери; у другого – трое здоровых сыновей и здоровая дочь. Одна тётя не замужем, у другой от здорового (по данной патологии) мужа две дочери и сын – больные, а также две больные внучки от одной из дочерей, и здоровые внук и внучка от сына.

Ответьте на вопросы:

1. Определите наиболее вероятный тип наследования. Обоснуйте.

2. Какова вероятность рождения больного ребёнка в семье пробанда, если жена не будет иметь данную патологию?
3. Какова вероятность рождения больных внуков от здоровых детей мужчин с данной патологией?
4. От каких факторов зависит генетический риск при таком наследовании?

11. К терапевту обратилась женщина 29 лет с просьбой об обследовании. Жалобы на головную боль, особенно после работы за компьютером (работает бухгалтером), головокружения, иногда подташнивание. При измерении АД в этот период отмечается его повышение (160-180/90-100 мм рт ст). До этого повышение давления отмечалось только во время беременности (дочери 8 лет). Пробанд имеет здорового брата 32 лет, мать 51 года с гипертонической болезнью в течение последних 6 лет. Отец погиб в 55 лет, страдал хроническим алкоголизмом. Сестра матери, 53 лет, здорова; сестра 60 лет болеет гипертонической болезнью с 45 лет, её сын, 40 лет, - с гипертонической болезнью с 16 лет, её муж, 62 лет, также страдает гипертонической болезнью с 45 лет, в 57 лет перенес инсульт. Бабушка пробанда по материнской линии болела гипертонической болезнью в течение 17 лет, умерла от острого нарушения мозгового кровообращения в 68 лет, сестра бабушки также длительно болела гипертонической болезнью (в течение 26 лет) и умерла от инсульта в возрасте 77 лет. Со стороны отца сведений нет.

Ответьте на вопросы:

1. Составить родословную по задаче.
2. Является ли гипертоническая болезнь в данной семье наследственной и почему?
3. Какие методы обследования необходимо предложить в данной семье и кому в первую очередь?

12. Пробанд – женщина 48 лет с сахарным диабетом II типа, ожирением в течение последних 12 лет. Из анамнеза: две дочери 16 и 18 лет имеют избыточную массу, соматически здоровы, муж, 50 лет, здоров. Из двух сестер мужа одна, 56 лет, страдает сахарным диабетом II типа в течение 7 лет, другая, 53 лет, здорова. Отец умер в возрасте 76 лет от гангрены нижних конечностей. Мать 78 лет живет далеко, сведений о её здоровье нет. Брат пробанда умер в возрасте 48 лет от ИМ, отец умер в возрасте 61 года от ИМ, матери пробанда 65 лет, СД II типа с 55 лет, сестра матери, 61 года, здорова, но одна из её двух дочерей 42 лет страдает СД с 40 лет, другая, 35 лет, здорова.

Ответьте на вопросы:

1. Определить, является ли СД II типа в данной семье наследственным?
2. Какой характер СД II типа можно предположить в данной семье и почему?
3. Какие профилактические мероприятия необходимо проводить в данной семье?
4. Кто входит в группу риска СД II типа

Варианты ответов:

1. Аутосомно-доминантный тип наследования.
2. В.
3. Аутосомно-доминантный тип наследования. Вероятность рождения здорового потомства при наличии заболевания у обоих супругов 25%.
4. А.
5. Все лица в промежуточном поколении из тройных звеньев являются облигатными носителями гена заболевания, независимо от того, больны они или здоровы, так как они связаны по прямой линии с больными родителями и больными детьми (вероятность повторных мутаций пренебрежимо мала). Для подсчета пенетрантности число больных в промежуточном поколении необходимо разделить на общее число тройных звеньев. В данном случае пенетрантность гена равна $10/12 \sim 0.83$ (83%).
6. В данной родословной больной мужчина (II-1), гомозиготный по гену заболевания, обязательно будет передавать мутантный аллель всем своим детям. Но при рецессивном наследовании для развития заболевания необходимо, чтобы ребенок получил второй мутантный аллель по материнской линии, то есть риск заболевания зависит от генотипа матери (II-2). Поскольку ее отец был болен тем же заболеванием, он передал своей дочери мутантный аллель, то есть (II-2) является гетерозиготой Аа и, в свою очередь будет передавать мутантный аллель а в следующее поколение с вероятностью 50%. Таким образом, в данном браке риск рождения больного ребенка (гомозиготы аа) также равен 50%.
7. В данном случае, женщина является облигатной гетерозиготой, поскольку она обязательно должна была получить ген гемофилии от своего больного отца. Наличие 4-х здоровых сыновей и высокой активности VIII фактора просто отражают случайное стечение обстоятельств и никак не меняют общую оценку.
8. В данном случае речь идет о х-сцепленном рецессивном наследовании. Вероятнее всего мать пробанда является носительницей данного гена сцепленного с X хромосомой, или речь идет о возникновении у пробанда мутации de novo.
9. Гипертрихоз ушной раковины. Тип наследования Y – сцепленный.
- 10.1. Митохондриальное наследование, так как
 - все дети больной женщины, независимо от пола, больны,
 - все дети пораженного мужчины, независимо от пола, здоровы
2. Дети пробанда должны быть здоровы.
4. Внуки также не должны иметь данную патологию.
5. Патологическая ДНК локализована в митохондриях, которые наследуются детьми от матерей. Больной отец не передает детям митохондрии, а соответственно и патологию.
11. 2. Гипертоническая болезнь в данной семье является наследственной, так как из 6 родственников матери пробанда 5 страдают гипертонической

болезнью, то есть частота заболевания в данной семье намного выше, чем в популяции (10-20%), наблюдается преимущественное поражение женского пола, а также утяжеление течения по поколениям (возраст дебюта, характер течения, выраженность клинических проявлений).

3. Необходим более тщательный сбор семейного анамнеза, особенно по выявлению средовых факторов по гипертонической болезни (характер питания, вредные привычки, профессиональные факторы и другие); мониторинг артериального давления у пробанда и его ближайших родственников (I и II степени родства). Можно предложить генетическое тестирование пробанда и её брата по генетическому полиморфизму ангиотензин-превращающему энзиму (АСЕ), бета-1 адренэргического рецептора. При обнаружении генотипов, увеличивающих риск развития ГБ у пробанда и её сибса, семейный врач должен выбрать подходящие меры на предотвращение реализации патологического генотипа.

12. 1. СД II типа в большинстве случаев является наследственной патологией с высокой внутрисемейной частотой встречаемости, что мы наблюдаем в семье матери пробанда (трое из семи родственников больны).

Популяционная частота – 10 %.

2. СД II в данной семье – мультифакториальная патология, так как кроме высокой частоты заболевания родственников болеют, в основном, женщины, а также отмечается утяжеление заболевания по поколениям.

3. Так как в данной семье СД II является наследственным, необходимы чёткие рекомендации по профилактике данного заболевания, исключение средовых факторов риска.

4. Дочери пробанда III-1 и III-2 входят в группу риска по СД II, так как имеют больных СД родственников I и II степени родства, а также повышенный вес.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. С.И. Козлова, Н.С. Демикова Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. - Москва, 2007.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – Москва ГЕОТАР-Медиа, 2004.
3. Е.К. Гинтер Медицинская генетика. – М.: Медицина 2003.
4. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов. Под редакцией профессора О.О. Янушевича Учебное пособие для вузов – Москва ГЕОТАР-Медиа, 2008.
5. Кеннет Л.Джонс Наследственные синдромы по Дэвиду Смитю Атлас-справочник. – Москва Практика 2011.
6. ГОУ ДПО РМАПО ГУ Медико-генетический научный центр РАМН С.И. Козлова, В.Л. Ижевская Медико-генетическое консультирование Пособие для врачей. Москва 2005.
7. Новиков П.В Достижения генетики и проблемы клинического диагноза в педиатрии // Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - Москва. - 2004. - С.104-105.
8. Ключева С.К. Генеалогический метод в работе практического врача. – СПб, : СПБМАПО, 1999.