

УДК 616/618:575.1

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Т. А. Лашковская, к.м.н., доцент

Гродненский государственный медицинский университет

Реферат: В лекции изложен клинико-генеалогический метод изучения наследственности человека

The article describes clinical genealogical approach of human heredity studying.

Клинико-генеалогический метод относится к наиболее универсальным методам медицинской генетики.

Клинико-генеалогический метод – это метод прослеживания болезни (или признака) в семье или роду с указанием типа родственных связей между членами родословной.

Основными задачами данного метода являются:

- установление наследственного характера заболевания;
- определение типа наследования и пенетрантности гена;
- анализ сцепления генов;
- изучение интенсивности мутационного процесса;
- выявление в родословной лиц, являющихся гетерозиготными носителями мутантного гена;
- определение прогноза потомства в семьях, где есть или предполагается рождение ребенка с наследственной патологией.

В генеалогическом методе выделяют два этапа: составление родословной и генеалогический анализ.

Порядок сбора генеалогической информации и методика составления родословной

Сбор сведений о семье начинается с консультирующегося или пробанда. **Консультирующимся** называется лицо, обратившееся к врачу или первым попавшее в поле зрения исследователя. **Пробанд** – больной или носитель изучаемого признака. Во многих случаях консультирующийся и пробанд являются одним и тем же лицом.

Сбор генеалогической информации о наличии среди родственников пробанда различных заболеваний может проводиться разными методами: опросом, анкетированием, личным обследованием членов семьи.

В генетическую карту подробно записываются все сведения о пробанде (анамнез настоящего

заболевания, его начало, последующее течение, возраст, когда появились первые признаки заболевания). В дальнейшем продолжают сбор данных о сибсах (братьях и сестрах) пробанда, его родителей. Далее опрос продолжается о родственниках по линии матери. Очень важно выяснить у женщин, как протекала беременность, на каком фоне она наступила, подробности о всех случаях выкидышей, мертворождений, о наличии бесплодных браков и ранней младенческой смертности. В такой же последовательности собираются сведения о родственниках отца пробанда. Естественно, чем больше родственников пробанда будет непосредственно опрошено или обследовано, тем выше шансы на получение более достоверных и полезных сведений.

При сборе данных в родословной важно отмечать девичьи фамилии женщин, место жительства семьи. Эти сведения важны для выявления кровнородственных браков, которые влияют на появление наследственных болезней и их частоту. Если родители пробанда проживали в одном небольшом по числу жителей районе (особенно изолированном географически), можно предположить, что они имеют общих предков и, следовательно, большее количество общих патологических генов.

При составлении родословной очень важно учесть наличие и характер профессиональных вредностей (особенно для родителей, имеющих детей с врожденными пороками развития), время их действия (до беременности, во время нее). Необходимо также выявить факторы, которые могли повлиять на возникновение эмбриопатии (прием лекарственных препаратов в первые недели беременности, заболевания матери в данный период, рентгенологическое облучение женщины и др.).

Графическое изображение родословной

После сбора генеалогической информации переходят к графическому изображению родословной. Наиболее распространенные символы, используемые при составлении родословной, представ-

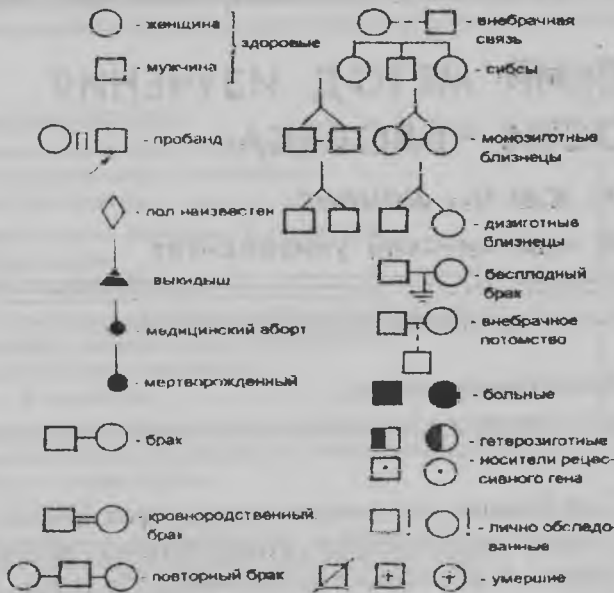


Рис. 1. Символы, используемые при составлении родословных

лены на рис. 1.

При графическом изображении родословной необходимо учитывать следующие практические моменты:

1. Поколения обозначаются римскими цифрами слева от родословной сверху вниз.
2. Арабскими цифрами нумеруется потомство одного поколения (весь ряд) слева направо последовательно. Таким образом, каждый член родословной имеет свой шифр (например, I-3, II-2 и т.д.).
3. Братья и сестры располагаются в родословной в порядке рождения слева направо, начиная со старшего.
4. Все члены родословной должны располагаться строго по поколениям в один ряд.
5. Необходимо указывать возраст членов семьи, т.к. некоторые наследственные заболевания проявляются в разные периоды жизни.
6. Супруги родственников пробанда могут не изображаться в родословной, если они здоровы и «не влияют» на возникновение данного наследственного заболевания.
7. Важно отметить лично обследованных членов родословной знаком «!».

Составляя родословную, желательно получить

сведения о максимальном количестве родственников 3-4 поколений. Если рассматриваемых признаков в родословной несколько, то можно прибегать к буквенным или штриховым различиям внутри символов (рис. 2).

Все полученные данные о состоянии здоровья родственников, причинах и возрасте смерти записываются внизу под родословной (легенда). Необходимо всегда указывать дату составления родословной.

Тщательно собрав все данные, можно приступить к анализу родословной.

Генеалогический анализ

Первая задача при анализе родословной – установление наследственного характера признака. Если в родословной встречается один и тот же признак (или болезнь) несколько раз, то можно думать о наследственной природе. Однако надо прежде всего исключить возможность фенкопии. Например, если патогенный фактор действовал на женщину во время всех беременностей, то у такой женщины могут родиться несколько детей с одинаковыми врожденными пороками. Если исключается действие сходных внешних факторов, то говорят о наследственном характере болезни.

Следующий этап – установление типа наследования. Определение типа наследования в конкретной родословной – всегда серьезная генетическая задача. Каждому врачу общей практики необходимо знать основные критерии разных типов наследования.

Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования

Этот тип наследования характеризуется тем, что для развития болезни достаточно унаследовать мутантный аллель от одного из родителей. При данном типе наследования наиболее часто встречаются браки между больными (Aa) и здоровыми членами семьи (aa), где A - доминантный ген, определяющий развитие наследственного заболевания, a - рецессивный ген.

Для аутосомно-доминантного типа наследования характерны следующие признаки (рис. 3):

1. Болезнь встречается в каждом поколении

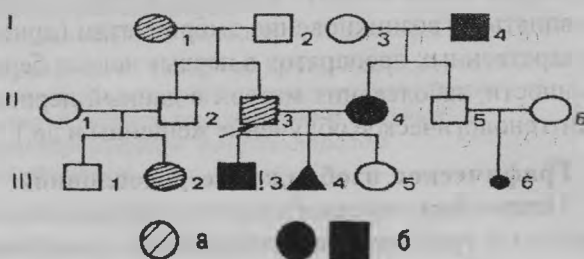


Рис. 2. Родословная семьи
а – больные сахарным диабетом; б – синдром Марфана

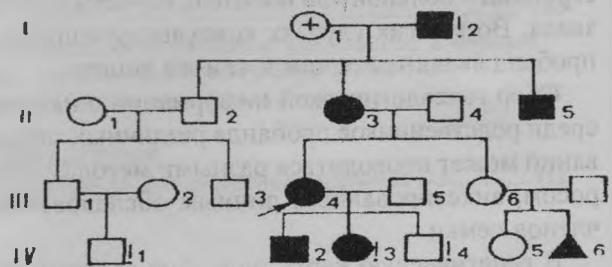


Рис. 3. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования болезни (анемия Минковского-Шоффера)

родословной (наследование по вертикали).

2. Передача заболевания от больных родителей детям.

3. Здоровые члены семьи обычно имеют здоровое потомство.

4. Оба пола поражаются одинаково часто. Соотношение больных и здоровых приближается 1:1.

5. Гомозиготы могут рождаться от двух больных родителей. Болезнь у них протекает обычно тяжелее, чем у гетерозигот.

По аутосомно-доминантному типу наследуются синдром Марфана, ахондроплазия, несовершенный остеогенез, анемия Минковского-Шоффара, болезнь Виллебранда, нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена), синдром Элерса-Данло, хорея Гентингтона и др.

В случае доминантного типа наследования, если один из родителей болен (Аа), прогноз потомства может быть определен еще до рождения ребенка. Он равен 50%, если больной гетерозиготен, а пенетрантность гена полная.

Если ген встречается в популяции часто, то при аутосомно-доминантном типе наследования, возможны браки типа: Аа x Аа, в которых могут появиться дети гомозиготы по данному заболеванию. В таких семьях вероятность рождения больного ребенка равна 75%. Однако многие аутосомно-доминантные заболевания в гомозиготном состоянии протекают значительно тяжелее, чем у гетерозигот, и дают, как правило, летальный исход.

Иногда при анализе родословной возникает следующая ситуация: пробанд страдает доминантной болезнью (например, отосклерозом), его мать здорова, а бабушка также страдала той же болезнью. В этом случае мать пробанда – носитель патологического гена, так как она передала его своему ребенку, но у нее он не проявился, т.е. не пенетрировал. В результате вид родословной изменяется, и появляются пропуски поколений.

Понятие о пенетрантности

Пенетрантность – это частота проявления гена среди носителей данного гена. Она представляет собой отношение особей, имеющих данный признак, к особям, имеющим данный ген, выраженное в процентах. Так, пенетрантность отосклероза – 30%, ретинобластомы – 80%, фосфат-диабета – 100%, фенилкетонурии – 100%, синдрома Картагенера – 50%, синдрома Марфана – 30%.

Собирая анамнез и анализируя родословную, нельзя забывать и о другом свойстве гена – различной экспрессивности.

Понятие об экспрессивности гена

Экспрессивность – степень выраженности гена. Понятие экспрессивности аналогично понятию тяжести заболевания. При высокой экспрессивности развивается тяжелая форма заболевания, часто с летальным исходом, при низкой экспрессивности – легкое течение заболевания, создается впечатление, что человек здоров.

Слабовыраженные клинические формы болезни могут легко просматриваться, тогда родословная также теряет свой «классический» вид, появляются пропуски поколений. Поэтому очень важно личное обследование всех членов семьи, чтобы не пропустить малосимптомные клинические формы заболевания.

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования

Для данного типа наследования характерны следующие признаки (рис. 4):

1. Больные дети рождаются от фенотипически здоровых родителей, являющихся гетерозиготными носителями патологического гена.

Генотип родителей		
Мать Аа	Отец Аа	
Генотип детей		
АА	Аа, Аа	аа
здоровый	здоровый, но носитель аномального гена	больной

Как видно из схемы, болеют только гомозиготы по рецессивному гену.

2. Больные чаще встречаются в одном поколении: среди родных или двоюродных сибсов (наследование «по горизонтали»), или среди дядей и племянников (наследование «по ходу шахматного коня»).

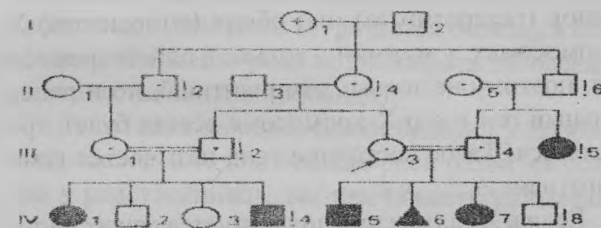


Рис. 4. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования болезни (аденогенитальный синдром)

3. В родословной отмечается более высокий процент кровнородственных браков.

4. Если больны оба супруга, то все их дети будут больными.

5. В браке больного со здоровым – рождаются здоровые дети (если здоровый не гетерозиготен).

6. В браке больного с носителем мутантного аллеля рождаются 50% больных детей, что имитирует доминантный тип наследования (псевдоминирование).

7. Одинаково часто болеют мужчины и женщины.

К наиболее типичным болезням с аутосомно-рецессивным типом наследования относятся: фенилкетонурия, галактоземия, альбинизм, муковисцидоз, мукополисахаридозы, болезнь Вильсона-

Коновалова, адреногенитальный синдром, прогерия, синдром Картагенера, синдром Луи-Бар и др.

Как видно из родословной, больные чаще встречаются в одном (IV) поколении среди родных и двоюродных сибсов; в III поколении имеются родственные браки. Больные в данной семье появились в III и IV поколениях; это особенности рецессивного гена существовать во многих поколениях в гетерозиготном состоянии, никак не проявляясь фенотипически. Поэтому первый больной рецессивной болезнью может появиться через многие поколения после возникновения мутации, так как рождение больного ребенка возможно только в том случае, если оба родителя являются гетерозиготами (Aa). Риск рождения больного ребенка в такой семье равен 25%.

Следует отметить, что частота рецессивных наследственных болезней особенно повышается в изолятах и среди населения с высоким процентом кровнородственных браков. Об отрицательном влиянии родственных браков на потомство свидетельствует и тот факт, что умственная отсталость среди детей от этих браков в 4 раза выше, чем в семьях с неродственными браками.

X-сцепленный тип наследования

В X-хромосоме могут локализоваться как доминантные, так и рецессивные гены. У человека известно более 250 генов, в основном патологических, сцепленных с X-хромосомой.

У женщин аномальный ген может находиться в одной (гетерозигота) или обеих (гомозигота) X-хромосомах: у мужчин – только в одной хромосоме, поэтому не только доминантный, но и рецессивный ген в его X-хромосоме всегда будет проявляться. Такое состояние гена называется гемизиготным.

Если в X-хромосоме локализуется рецессивный ген, то такой тип наследования называется X-сцепленным рецессивным. Для этого типа наследования характерны следующие признаки (рис. 5):

1. Болеют только лица мужского пола.
2. Больные дети рождаются от фенотипически здоровых родителей, но мать больного является гетерозиготной носительницей патологического гена («кондуктор»).
3. Больные мужчины не передают заболевания своим сыновьям, но все их дочери становятся но-

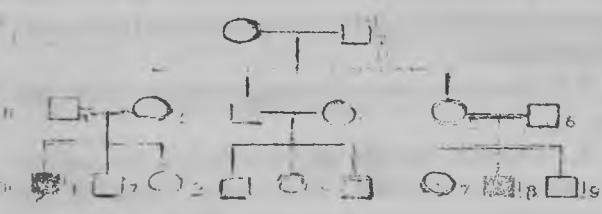


Рис. 5. Родословная с X-сцепленным рецессивным типом наследования болезни (гемофилия А)

сительницами.

4. Редкие случаи заболевания женщин возможны, если их отец болен, а мать - носительница.

5. 1/3 случаев заболевания происходит за счет новых мутаций.

Пробанд (III-1), его двоюродный брат (III-8) и их дядя (II-3) больны гемофилией. Бабушка пробанда (I-1), его мать (II-2) и его тетка (II-5) – носители рецессивного сцепленного с X-хромосомой гена гемофилии А.

В браке здорового мужчины и женщины-носительницы вероятность рождения больного мальчика составляет 50% от всех мальчиков, 25% от всех детей. Все девочки этих родителей будут здоровы, но половина из них станут носительницами патологического гена.

В браке больного мужчины и здоровой женщины все дети будут здоровыми, но дочери получают от отца мутантный аллель и станут носительницами.

Третий вариант браков, который встречается редко при рецессивном сцепленном с X-хромосомой наследовании - это брак между больным мужчиной и женщиной-носительницей. В этом случае ожидается рождение половины (50%) больных мальчиков; половина (50%) девочек также будет больна, а половина - станет носительницами патологического гена.

Классическими примерами рецессивного сцепленного с X-хромосомой типа наследования являются: гемофилия А, мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Хантера (мукополисахаридоз II типа), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, синдром Леша-Нихена, агаммаглобулинемия Брутона, синдром Вискотта-Олдрича и др.

Если в X-хромосоме локализуется доминантный ген, то такой тип наследования называется X-сцепленным доминантным. Для него характерны следующие основные признаки:

- 1) заболевание прослеживается в каждом поколении;
- 2) если болен отец, то все его дочери будут больными, а все сыновья здоровыми, т.к. получают от отца Y-хромосому;
- 3) если больна мать, то вероятность рождения больного ребенка 50% независимо от пола;
- 4) болеют как мужчины, так и женщины, но в

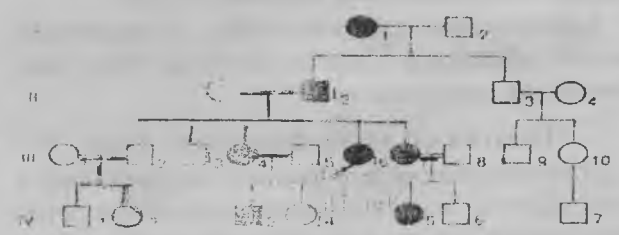


Рис. 6. Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования (витамин D-резистентный рахит)

целом больных женщин в семье в 2 раза больше, чем больных мужчин;

5) у здоровых родителей все дети будут здоровыми;

6) женщины болеют менее тяжело (они гетерозиготны), чем мужчины (они гемизиготны);

7) болезнь более вариабельна по клиническим проявлениям у гетерозиготных женщин.

Анализ родословной, изображенной на рисунке 6, показывает, что дети с витамин Д-резистентным рахитом рождаются от браков, в которых один родитель болен, а другой здоров. Все здоровые члены родословной имеют здоровое потомство. Обращает на себя внимание третье поколение, где все мужчины (III-2, III-3) здоровы, а у всех женщины (III-4, III-6, III-7) диагностирован витамин Д-резистентный рахит. Их отец (II-2) был болен, а мать (II-1) – здорова. Следовательно, ген витамин Д-резистентного рахита находится в X-хромосоме. Только в этом случае он не мог оказаться у сыновей, но обязательно должен был попасть к дочерям. При этом он проявился у всех дочерей.

У-сцепленный тип наследования

Длительное время полагали, что У-хромосома содержит только гетерохроматиновые участки (без генов). Новейшие исследования позволили обнаружить и локализовать в У-хромосоме ряд генов:

- ген, детерминирующий развитие семенников;
- ген, отвечающий за сперматогенез (фактор азоспермии);
- ген, контролирующий интенсивность роста тела, конечностей и зубов;
- ген, определяющий оволосение ушной раковины.

Естественно, что патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, наследоваться не могут, потому что такие индивиды стерильны.

Сцепленное с У-хромосомой наследование характеризуется тем, что гены, локализованные в У-хромосоме, передаются только сыновьям пораженного отца, а его дочери остаются здоровыми, так как они никогда не получают У-хромосомы от отца (голандрическое наследование).

Мультифакториальное наследование

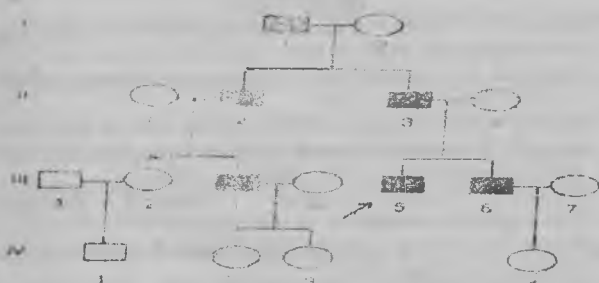


Рис. 7. Родословная с У-сцепленным типом наследования (оволосение ушной раковины)

Мультифакториальные болезни, или болезни с наследственным предрасположением, составляют в настоящее время 92% от общей патологии человека. Они вызываются изменением чаще нескольких генов и для своего проявления требуют влияния факторов внешней среды.

К наиболее часто встречающимся мультифакториальным заболеваниям относятся: острая ревматическая лихорадка, ишемическая болезнь сердца, первичная артериальная гипертензия, эпилепсия, мигрень, язвенная болезнь, цирроз печени, неспецифический язвенный колит, сахарный диабет, бронхиальная астма, псориаз, шизофрения и др. При перечисленных болезнях из поколения в поколение передается предрасположенность к определенному заболеванию.

Мультифакториальные болезни при всем их разнообразии имеют некоторые общие черты:

1. Высокая частота в популяции.
2. Несоответствие наследования законам Менделя.
3. Существование клинических форм от скрытых субклинических до резко выраженных проявлений.
4. Более раннее начало заболевания и некоторое усиление клинических проявлений в нисходящих поколениях.

Генетический прогноз при мультифакториальном типе наследования зависит от следующих факторов:

1) частоты встречаемости заболеваемости в популяции (чем реже встречается болезнь в популяции, тем выше риск возможности заболевания для родственников пробанда);

2) степени выраженности болезни у пробанда (чем она выше, тем больше риск развития болезни у родственников, так как тяжесть заболевания определяется суммарным эффектом более чем одного гена). Например: человек, получивший два гена, от которых зависит артериальная гипертензия, может иметь более тяжелую степень заболевания и в два раза большую вероятность передачи патологического гена потомству;

3) степени родства с пораженным членом семьи, так как это определяет число общих генов у данного человека с больным.

Наибольшее число общих генов (100%) имеется у монозиготных близнецов. Различия в фенотипе у них могут быть вызваны только факторами внешней среды, поэтому близнецовый метод является ведущим в определении роли наследственных и средовых факторов в развитии мультифакториальных заболеваний.

Каждый родитель передает своему ребенку половину своего хромосомного набора, т.е. половину генов; затем с каждым новым поколением у потомков число генов, одинаковых с каким-то об-

Таблица 1

Общность генов у родственников разных степеней родства

Степень родства	Показатель общности генов
Монозиготные близнецы	100% (1,0)
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, прабабушки - прадедушки, правнуки и правнучки)	12,5% (1/8)
IV степень родства (троюродные братья - сестры)	3,125% (1/32)

щим предком, уменьшается вдвое. Чем больше общих генов, тем больше возможность однотипного влияния двух или более патологических генов, если они были у общего предка. Поэтому важно оценить степень родства с больным, т.е. число общих генов.

При анализе родословных риск проявления заболевания велик при болезни родственников I и II степеней родства. При наличии болезни среди родственников III степени родства риск может рассматриваться как умеренный. Единичные, спорадические случаи болезни среди родственников IV и более дальних степеней указывают на малую степень риска.

4. Число больных родственников также определяет прогноз для пробанда (чем больше в родословной больных, тем выше риск проявления болезни).

5. В случае разницы в частоте заболевания по полу риск для родственников выше, если пробанд относится к менее пораженному полу.

Так, в двух семьях, отягощенных язвенной болезнью желудка (рис.8) и имеющих по двое детей разного пола в каждой семье, вероятность передачи гена одинакова для обоих детей (1/2), но вероятность заболеть больше для лиц мужского пола, т.к. язвенная болезнь относится к заболеваниям с преимущественным поражением лиц мужского пола. Если же сравнить такую вероятность между

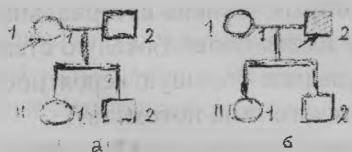


Рис. 8. Фрагменты родословных семьи (а, б) с язвенной болезнью желудка

сыновьями двух семей, то она выше в первой семье (а), так как язвенной болезнью здесь страдает женщина, т.е. в данном случае больной родитель относится к менее пораженному полу.

Основу оценки риска при мультифакториальной патологии составляют эмпирические данные о по-

Таблица 2

Эмпирический риск при некоторых мультифакториальных заболеваниях

1. Эпилепсия	- 3-12%
2. Шизофрения:	
если болен один из родителей	- 10%
если больны оба родителя	- 40%
для sibсов в спорадических случаях	- 12,5-20%
3. ВПС и магистральных сосудов	- 2-5%
4. Опухоль Вильмса	- 5%
5. Рак молочной железы	- 6-7%
6. Пилоростеноз: мужчины, женщины	- 4% и 8%
7. Ревматоидный артрит	- 5%
8. Системная красная волчанка	- 2-10%
9. Атопический дерматит	- 16%
10. Псориаз:	
для детей пробанда	- 20%
для sibсов	- 16%
11. Язвенная болезнь желудка	- 7,5%
12. Глухота неясной этиологии	- 17%
13. Неосложненная миопия высокой степени:	
для детей и sibсов	- 10-15%
14. Косоглазие	- 10-15%

пуляционной и семейной частоте каждого заболевания или порока развития.

Такие таблицы составлены для большинства мультифакториальных заболеваний и пороков.

Проводя анализ родословных, можно выявить лиц, генетически предрасположенных к тому или иному заболеванию. Это позволит эффективно проводить лечебно-профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития у них патологии. Так, при наличии первичной артериальной гипертензии у одного из родителей, необходимо с раннего возраста контролировать уровень артериального давления у детей, в дальнейшем рекомендовать им щадящий режим (избегать нервных и физических перегрузок, употребление алкоголя, курения и т.д.). В таких семьях рекомендуется соблюдение режима дня, увеличение физической активности за счет умеренных физических нагрузок, аутотренинг, ограничение приема поваренной соли, нормализация массы тела при ее повышении и др. Выполнение этих рекомендаций с раннего возраста окажет благотворный эффект по профилактике развития первичной артериальной гипертензии.

Таким образом, анализ семейных данных с целью выявления групп лиц, «угрожаемых» по мультифакториальным заболеваниям, важное и перспективное направление в профилактической медицине.

Литература

1. Бочков Н.П. Генетика человека: наследственность и патология. - М.: Медицина, 1978.
2. Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. - СПб.: Интермедика, 1999.
3. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Справочник/ Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.К., Блиинникова О.Е. - М.: Практика, 1996.
4. Лильин Е.Т. Генетика для врачей/ Е.Т. Лильин, Е.А. Богомазов, П.Б. Гофман-Кашашиков - М.: Медицина, 1990.
5. Фогель Ф. Генетика человека. в 3-х томах/ Ф. Фогель, А. Мотульски - М.: Мир, 1990.