

О. І. ПЕТРИК
Р. О. ВАЛЕЦЬКА
Ю. М. ВАЛЕЦЬКИЙ
Л. М. ФОЩЕНКО

**ДИТЯЧА
ПАТОЛОГІЯ
З ОСНОВАМИ
ГЕНЕТИКИ**



О. І. Петрик, Р. О. Валецька
Ю. М. Валецький, Л. М. Фощенко

ДИТЯЧА ПАТОЛОГІЯ З ОСНОВАМИ ГЕНЕТИКИ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Луцьк – 2006

УДК 616-053.2(075.8)
ББК 57.3я73
П20

Рекомендовано Міністерством освіти і науки України
як навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів
(лист № 14/18.2-2746 від 06.12.2005 р.)

Рецензенти: *О. Ф. Гавриленко*, академік Академії наук БЖД України,
доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри безпе-
ки життєдіяльності й охорони здоров'я людини Київського
державного національного лінгвістичного університету;

А. М. Олійник, доктор медичних наук, професор, завідувач
кафедри фізичної реабілітації і валеології Тернопільського
національного університету ім. В. Гнатюка;

В. М. Мельник, доктор медичних наук, професор, завіду-
вач відділу епідеміологічних та орга-нізаційних проблем
фтизіопульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України

П20 Петрик О. І., Валецька Р. О., Валецький Ю. М., Фошенко Л. М.
Дитяча патологія з основами генетики. Навчальний посібник. – Луцьк:
РВВ «Вежа» Волин. держ. ун-ту ім. Лесі Українки, 2006. – 142 с.
ISBN 966-600-178-0

Навчальний посібник відповідає програмі з дисципліни „Патологія дітей з основами генетики”. У ньому відображено роль спадкових факторів у захворюваності, вплив зовнішнього середовища на здоров'я людини, види й генетику спадкових захворювань. Подано методи вивчення спадковості людини, у тому числі методи пренатальної діагностики і молекулярно-генетичні методи діагностики спадкових хвороб. Представлено матеріали з медико-генетичного консультування, діагностику генетичних порушень і схильності до них в окремих індивідуумів і їх сімей.

Для студентів спеціальності 6.010100 „Початкове навчання” (освітньо-кваліфікаційний рівень – бакалавр).

УДК 616-053.2(075.8)
ББК 57.3я73

ISBN 966-600-178-0

© Петрик О. І., Валецька Р. О.,
Валецький Ю. М., Фошенко Л. М., 2006

ПЕРЕДМОВА

Здорові діти – багатство й краса країни. Виростити молоде покоління фізично витривалим – не тільки природне бажання батьків, а й справа великої державної ваги. У зв'язку з цим одним із шляхів формування та збереження здоров'я дітей і молоді передбачено навчальною програмою вивчення предмета «Патологія дітей з основними генетики» у системі підготовки вчителя початкових класів на II освітньо-кваліфікаційному рівні.

Генетика людини – наука, яка вивчає спадковість і мінливість людини. Основне завдання генетики – вивчити закономірності, спадковості й мінливості людини з метою збереження здоров'я нинішніх і майбутніх поколінь. Як відомо, здоров'я людини закладається в дитячому віці на основі генетичних факторів, способу життя та екологічних умов. Медична генетика – наука, яка вивчає спадкову патологію людини. Предметом вивчення медичної генетики є спадкові хвороби людини і хвороби зі спадковою схильністю. Медична генетика вивчає етіологію і патогенез спадкових хвороб, розробляє методи діагностики, лікування та профілактики, досліджує співвідносну роль спадкових і неспадкових факторів у розвитку хвороб із спадковою схильністю. Основне завдання медичної генетики – вивчення спадкових хвороб людини з метою попередження їх розвитку в ряді поколінь, охорона спадковості людини від шкідливих факторів середовища. Об'єктом медичної генетики є людина зі спадковою патологією, а також її сім'я, здорові й хворі родичі.

Для останніх десятиріч характерна тенденція до зростання спадкових захворювань. Вони складають велику частину сучасної патології і є основною причиною смертності, особливо в економічно розвинутих країнах. За даними ВОЗ, від інфекційних захворювань на землі помирає у два рази менше людей, ніж від спадкових захворювань. Один із ста народжених дітей страждає важким спадковим захворюванням унаслідок хромосомних аномалій. У 4 % дітей виявляються генетичні дефекти. Генетичні аномалії є причиною 40 % спадкових викиднів.

Основне призначення навчального посібника – на сучасному науковому рівні представити новітні досягнення молекулярної генетики, загострити увагу студентів на зростанні спадкових захворювань, розкрити роль спадкових факторів у захворюваності, вплив

зовнішнього середовища на здоров'я людини, види спадкових захворювань, хромосомні хвороби, які зумовлені геномними мутаціями, генетики захворювань нервової, серцево-судинної систем, ендокринології та генетики психічних захворювань. Навчити студентів дбайливого ставлення до свого здоров'я, виховання мотивації до ведення здорового способу життя, формування усвідомлення, що людина є частиною природи, від екологічного стану якої залежить життя на Землі та здоров'я людини.

У посібнику висвітлено також діагностику і профілактику спадкових захворювань, медико-генетичне консультування, діагностику генетичних порушень і прогнозування проявів та подальшої передачі специфічних генетичних порушень і схильності до них в окремих індивідуумів та їх сімей.

Під час вивчення курсу «Патологія дітей з основами генетики» студент повинен оволодіти такими знаннями відповідно до затвердженої програми.

Студент повинен знати:

- основи нормативно-правової бази щодо захисту життя та здоров'я людини;
- вплив зовнішнього середовища на здоров'я;
- основи медичної генетики;
- види спадкових захворювань;
- імуногенетику;
- спадкові захворювання згортання крові;
- генетику захворювань нервової системи;
- генетику психічних захворювань;
- генетичні аспекти клініки внутрішніх захворювань;
- генетику й ендокринологію;
- спадкові захворювання опорно-рухової системи;
- проводити профілактичні заходи, скеровані на запобігання спадкових і вроджених захворювань, на зниження частоти широко поширених хвороб зі спадковою схильністю, зумовлених комбінацією генетичних і негенетичних факторів (мультифакторіальної природи).

Посібник розраховано для спеціальності «Початкове навчання» освітньо-кваліфікаційного рівня – бакалавр. Доцільність вивчення основ патології дітей з основами генетики полягає в тому, що вони сприятимуть виробленню в студента спеціальності «Початкове навчання» наукового світогляду щодо хвороб, зумовлених геномними, хромосомними чи гненими мутаціями, та місце спадкових хвороб у патології людини. Набуті знання допоможуть зрозуміти, наскільки важливо оволодіти знаннями профілактики перших

відхилень здоров'я і розвитку дитини, зумовлених хромосомними та геномними мутаціями, що можливо за умови поєднаної роботи педагога і медичного персоналу в шкільних закладах.

Курс «Патологія дітей з основами генетики» складається із 12 лекцій відповідно до тем, передбачених програмою навчальної дисципліни для студентів. У лекціях послідовно викладено основні загальнотеоретичні питання патології дітей із основами генетики. До кожної лекції рекомендовано список додаткової літератури – підручників, посібників та інших джерел, у яких висвітлені питання викладаються докладніше. Запитання для самоконтролю дадуть змогу студентам швидко зорієнтуватися у засвоєнні основних положень теми.

Лекція № 1

ТЕМА:

Основи генетики людини. Роль спадковості та середовища в захворюваності людини

ПИТАННЯ:

1. Генетика – наука про спадковість і мінливість. Основи генетики.
2. Роль спадковості й середовища в захворюваності людини.
3. Вплив зовнішнього середовища на здоров'я людини.
4. Екологічні й медико-біологічні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції:
 - а) фактичні й очікувані рівні вікових злоякісних утворень; тяжкі генетичні наслідки;
 - б) генетична небезпека, забруднення навколишнього середовища мутагенними чинниками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алиханян С. И., Акифьев А. П., Чернин Л. С. Общая генетика: Учеб. для студ. биол. спец. ун-тов. – М.: Высш. шк., 1985. – 448 с.
2. Айала Д. Дж., Кайгер Д. Современная генетика: В 3 т. / Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 398 с.
3. Бердышев Г. Д., Криворучко И. Ф. Медицинская генетика: Учеб. пособ. – К.: Вища шк., 1990. – 336 с.
4. Бочков Н. П. Генетика человека. – М.: Медицина, 1998. – 337 с.
5. Бочков Н. П. Клиническая генетика: Учебник. – М.: Медицина, 1997. – 228 с.
6. Бочков Н. П. Захаров А. Ф., Иванов В. И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 1984. – 366 с.
7. Гершензон С. М. Основы современной генетики. – К.: Наук. думка, 1983. – 506 с.
8. Дубинин Н. П. Генетика. – Кишинев: Штиница, 1985. – 536 с.
9. Піщак В. П., Мещишен І. Ф., Піщак О. В., Мислицький В. Ф. Основи медичної генетики. – Чернівці: Медакадемія, 2000. – 248 с.

§ 1. Генетика – наука про спадковість і мінливість.

Основи генетики

Генетика – (грец. *genetikos* – який відноситься до походження) – наука, яка вивчає спадковість і мінливість, що складають предмет вивчення генетики, належать до основних властивостей, притаманних всім живим організмам. Термін «генетика» вперше в 1906 р. запропонував англійський учений У. Бетсон.

Спадковість – властивість організмів передавати свої ознаки й особливості розвитку потомству; властивість забезпечувати матеріальну й функціональну наступність між поколіннями. Кожний вид організмів зберігає і відтворює собі подібне в ряді поколінь. Проте в процесі розмноження відтворюється не лише подібне, але виникає й нове. Діти завжди схожі на своїх батьків, проте ніколи не бувають їхніми точними копіями. Вони відрізняються як від своїх батьків, так і між собою. Спадковість завжди супроводжується мінливістю.

Мінливість – властивість організмів набувати нових ознак або втрачати попередні в процесі розвитку. Мінливістю називають також відмінності між особинами того самого виду. Вона забезпечує різноманітність форм органічного світу і пристосованість їх до мінливих умов середовища. Мінливість протилежна спадковості, але тісно пов'язана з нею. Разом вони становлять основу еволюції.

Основне завдання генетики – вивчити закономірності спадковості й мінливості з метою розробки способів управління ними в інтересах всього людства. Для здійснення цього завдання генетика використовує ряд методів, основний із них – *генетичний аналіз*. Це суто генетичний метод, який властивий лише генетиці й не властивий іншим наукам. Його основу складає *гібридологічний метод* – вивчення закономірностей успадкування шляхом гібридизації (схрещування). Гібридологічний метод – дуже точний метод, а генетика – точна наука. Генетика застосовує також методи інших наук: мікроскопічний, ультрамікроскопічний, статистичний, фізико-хімічний, популяційний, кібернетичний. Вивчення спадковості проводиться на різних об'єктах і на різних рівнях (молекулярному, хромосомному, клітинному, організмовому, популяційному). Різноманітність об'єктів і методів дослідження зумовила виникнення наступних розділів генетики: генетика мікроорганізмів, генетика рослин, генетика тварин, генетика людини, цитогенетика, молекулярна генетика, біохімічна генетика, радіаційна генетика, популяційна генетика. Існує такий розділ як генетика поведінки. Особливістю сучасної генетики є проникнення в усі її галузі молекулярного рівня досліджень, поглиблення зв'язків з іншими науками.

Генетика тісно пов'язана з медициною, адже близько 5 % дітей народжуються з різними генетичними дефектами. Для медицини важливе значення мають усі генетичні науки. Це пояснюється універсальністю законів генетики, які вперше були встановлені на експериментальних об'єктах, а потім виявилися прийнятними і для людини також. Дані експериментальної генетики застосовуються для діагностики, лікування і профілактики спадкових хвороб. За допомогою методів генетичної інженерії та біотехнології одержують *in vitro* (поза організмом) в промислових кількостях інсулін, інтерферон, антибіотики, необхідні для практичної медицини.

Прогрес у розвитку медицини й суспільства пов'язаний з відносним збільшенням генетично зумовленої захворюваності, смертності, соціальної дезадаптації (інвалідизації). Відомо вже близько 3500 нозологічних форм спадкових захворювань, які уражують усі органи, системи й функції організму. Близько 5–5,5 % дітей народжуються із спадковими або вродженими хворобами. Зокрема, генетичні хвороби складають 1,0 % серед новонароджених; хромосомні хвороби – 0,5 % серед новонароджених; хвороби із істотним компонентом спадкової схильності складають 3,0–3,5 % серед дітей до п'яти років; несумісність матері та плоду складає 0,4 % серед новонароджених.

Із віком змінюється «профіль» спадкових хвороб, оскільки зменшується частота важких форм спадкових захворювань за рахунок смертності у дитячому віці, проте в період статевого дозрівання (пубертатному віці) та пізніше з'являються нові хвороби. Після 20–30 років починає проявлятися спадкова схильність до хвороб. Не менше 25 % усіх лікарняних ліжок займають пацієнти, які хворіють хворобами зі спадковою схильністю.

Не менше 30 % внутрішньоутробного періоду та періоду новонародженості смертність спричинена вадами розвитку і спадковими хворобами з іншими проявами.

Половина спонтанних абортів зумовлена генетичними причинами. На сьогодні доведено існування спадкової схильності до виникнення широко розповсюджених захворювань (ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, псоріазу, бронхіальної астми та ін.). Тому для лікування і профілактики цієї групи хвороб, які зустрічаються у практичній роботі лікарів усіх спеціальностей, потрібно знати механізм взаємодії середовища і спадкових факторів у їх виникненні та розвитку.

Знання основ медичної генетики дає змогу лікарям зрозуміти механізми індивідуального характеру перебігу хвороби й підібрати

відповідні методи лікування. На основі медико-генетичних знань набуваються навички діагностики спадкових хвороб, а пацієнти вчасно скеровуються на медико-генетичну консультацію для первинної і вторинної профілактики спадкової патології.

§ 2. Роль спадковості й середовища в захворюваності людини

Будь-які прояви життєдіяльності організму є наслідком взаємодії спадкових факторів та зовнішнього середовища. Хвороба також розвивається на основі взаємодії зовнішніх ушкоджуючих і внутрішніх факторів. Якщо самі внутрішні фактори спадково змінені, то виникає патологічний процес. Фактори внутрішнього середовища – це результат взаємодії генетичних і навколишніх факторів у онтогенезі (розвитку організму з моменту зародження), тому що рівень гормонів у організмі, особливості обміну речовин, імунологічні реакції – все це кінцево визначається функціонуванням відповідних генів, інакше кажучи, конституцією.

Спадкові фактори, які визначають основу внутрішнього середовища організму, беруть безпосередню участь у формуванні патологічних процесів, виступаючи у ролі етіологічного фактору, або в патогенезі захворювання. Процеси видужання і наслідки хвороби при рівних умовах в основному визначаються генетичною конструкцією організму. Більше того, генетичні фактори у більшості випадків визначають навіть смертність у віці від 20 до 60 років.

З генетичної точки зору всі хвороби залежно від відносного значення спадковості та факторів середовища в їх розвитку можна поділити на чотири групи.

Перша група – це спадкові хвороби. Прояв патологічної дії мутації (зміни) як етіологічного (причинного) фактору практично не залежить від середовища. Останні можуть тільки змінювати прояв симптомів хвороби та важкість її перебігу. До захворювань цієї групи відносяться хромосомні та генетичні спадкові хвороби з повним виразом (хвороба Дауна, нейрофібриматоз, гемофілія, фенілкетонурія, муковісцидоз, ахондроплазія та ін.). Хвороба може проявитися не обов'язково в дитячому, але і в будь-якому віці відповідно до часових закономірностей ступеня вираженості дії гена (генної експресії), наприклад, середній вік початку хореї Гетінгтона – 38–40 років.

Друга група хвороб спадковості є етіологічним (причинним) фактором, але для проникнення (пенетрантності) мутагенних генів

необхідний відповідний фактор зовнішнього середовища. До таких захворювань відносяться деякі форми подагри, діабету, фармако- і екогенетичні хвороби. Подібні хвороби захворювання розвиваються після контакту із зовнішнім середовищем, що може спричинити захворювання, специфічне для кожного мутантного гена. Ці хвороби можна віднести до групи захворювань зі спадковою схильністю.

Для *третьої групи* захворювань, викликаних етіологічними факторами, важливим є вплив зовнішнього середовища, проте частота прояву і важкість перебігу хвороби істотно залежать від спадкової схильності (як в індивідуальному, так і в груповому варіанті). До захворювань даної групи відносяться атеросклероз, гіпертонічна хвороба, туберкульоз, екзема, псоріаз, виразкова хвороба та ін. Вони проявляються від дії зовнішніх факторів (деколи не одного, а в поєднанні багатьох) найчастіше в осіб із спадковою схильністю як хвороби другої групи.

При виникненні захворювань *четвертої групи* спадковість не має значення. Сюди відносяться більшість травм, інфекційних захворювань, опіки. Генетичні фактори можуть впливати на перебіг патологічного процесу (видування, відновні процеси, компенсація порушених функцій).

§ 3. Вплив зовнішнього середовища на здоров'я людини

Добре відомо, що забруднення атмосфери викидними газами, газоподібними продуктами численних фабрик і заводів створює серйозну гігієнічну проблему глобального масштабу. Хімічні сполуки й пилові частинки попадають до організму через легені, шкіру й слизові оболонки, спричиняючи відповідні реакції організму. Для людей, які працюють на деяких виробництвах, доза (або концентрація) цих речовин набагато більша. Усе це у широкому розумінні входить у середовище перебування людини. З деякими із цих факторів людина стикається завжди, з іншими – рідко. Спадкові варіації можливі у відповідь на вплив будь-яких факторів. Частина із них вже відома генетикам.

Найбільш вивченою мутацією (переміною), яка зумовлена реакцією на забруднення атмосфери, є *недостатність аліментрипсину*. Цей білок сироватки крові називають також інгібітором (гальмом) протеїназ. У нормі його концентрація підвищується при різних фізіологічних і патологічних станах (вагітність, запалення, введення

естерогенів). Особи зі спадковою недостатністю інгібітора протеїназ, якщо вони мають дві ідентичні копії даного гена в гомологічних хромосомах (гомозиготі), дуже схильні до розвитку хронічних запальних захворювань й емфіземи легенів. Останнє у таких осіб розвивається у 30 разів частіше та перебіг хвороби досить важкий. Внаслідок недостатньої продукції інгібітора протеїназ протеолітичні ферменти руйнують uszkodжені ділянки легенів та спричиняють емфізему легенів. Тютюнопаління і загазованість повітря суттєво прискорюють розвиток емфіземи. Дехто з авторів описують і більш важкі випадки прояву недостатності інгібітора протеїназ у дітей – ураження печінки.

Деякі харчові продукти можуть спричинити небажані реакції у генетично чутливих індивідуумів. Одним із наочних прикладів є непереносимість лактози. В осіб із цим дефектом після вживання молока спостерігається «дискомфорт» у кишечнику і пронос. Суть дефекту полягає у відсутності вироблення лактози в кишечнику, внаслідок чого лактоза розщеплюється і є добрим субстратом для розмноження гнильної мікрофлори. Мутантні форми гена лактази досить розповсюджені у східних народів (до 95–100 %), серед американських негрів й індіанців (70–75 %), у європейців ця мутація невелика (5–10 %).

Деякі діти страждають синдромом порушення всмоктування у зв'язку із *неперенесенням глютену* (білок пшениці та інших злаків). Це захворювання називається *целиакією*. Діти починають важко хворіти, як тільки починаються догодовування манною кашею. Без продуктів із пшениці (хліб, манна каша) такі діти розвиваються нормально.

Виражену расову різницю виявлено на холододовий фактор. Наприклад, негри більш чутливі до холоду, ніж представники кавказької раси. Це пояснюється різним рівнем теплопродукції та розширенням судин.

Чітко виявлено індивідуальну й расову різницю реакції на УФ-опромінення. Прикладом є *пігментна ксеродерма*. Під впливом дії сонячного світла появляються опіки, а потім виразкове ураження шкіри і злоякісні новоутворення. Внаслідок пігментної ксеродермії уражується *репаруюча (відновна) система*, відновлення нормальної будови ДНК після ушкодження її УФ-променями. Ідеться про генні мутації – зміни хімічної структури гена (ДНК).

Добре відома різна чутливість людей до вакцин під час введення одних і тих же доз препаратів. У деяких людей з'являються клінічні прояви інфекції, а в інших реакція на імунізацію зовсім відсутня. Це є наслідком генетичного поліморфізму (різноманітності) реакцій на дію зовнішніх біологічних факторів.

Первинні імунodefіцитні стани є спадковими дефектами клітинного й гуморального (рідких внутрішніх середовищ організму) імунітету. Вони схильють до бактеріальних і грибкових заражень, зокрема для різних форм характерні відповідні типи інфекцій (вірусні, бактеріальні, грибкові).

Реакції на ліки в осіб зі спадковими хворобами можуть бути спотвореними внаслідок біохімічних дефектів.

§ 4. Екологічні й медико-біологічні наслідки аварії на Чорнобильській атомній електростанції

26 квітня 1986 р. на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) сталася найбільша ядерна катастрофа сучасності (вибух). У зону сильного радіоактивного забруднення потрапила значна територія Білорусі, Росії, України. Аварія серйозно позначилася на здоров'ї населення. Відчуття шоку, страху поширилося по всьому світу. В Україні під вплив наслідків аварії на ЧАЕС потрапили 3 мільйони 427 тисяч осіб, у тому числі 1 мільйон 260 тисяч дітей. Персонал атомної станції та пожежники, які гасили графіт, що горів, отримали променеви хворобу.

У перші тижні після вибуху найбільшу небезпеку становив радіоактивний йод (переважно йод-131), який нагромаджувався в щитоподібній залозі. У багатьох людей, особливо дітей, щитоподібна залоза зазнала впливу високих доз радіації. Період напіврозпаду йоду-131 становить 8 діб, тому його дія була нетривалою. До «довгоживучих» радіонуклідів належить цезій-137, період напіврозпаду якого становить близько 30 років. Понад 36 тисяч гектарів території України забруднено радіонуклідами з щільністю за цезієм-137 понад 1 кюрі на квадратний кілометр.

Особливостями формування доз опромінення населення, яке проживає на забруднених територіях, є тривала дія радіонуклідів і внутрішнє опромінення за рахунок довготривалих процесів розпаду цезію, стронцію, плутонію. Зростає питома вага споживання радіонуклідів з «брудною» їжею. Групу найбільшого ризику складають діти, матері яких при різних термінах вагітності перебували в зоні катастрофи, оскільки ембріон і плід дуже чутливі як до радіації, так і до психофізіологічних чинників, зумовлених стресом.

Відомо, що потерпілих від наслідків аварії на ЧАЕС громадян розподіляють на чотири групи первинного обліку: 1) особи, які брали і беруть участь у роботах з ліквідації наслідків аварії; 2) особи, які підлягають виведенню (евакуації) або самостійно залишили зону

евакуації; 3) особи, які проживають на територіях спостереження; 4) діти, які народилися від осіб, віднесених до 1–3 груп первинного обліку. Отже, діти, постраждалі внаслідок радіаційної аварії, складають три групи первинного обліку – другу, третю та четверту.

Основними захворюваннями, які визнаються як такі, що пов'язані з наслідками аварії на ЧАЕС, переважно є онкологічні, захворювання системи кровообігу і нервової системи. Стан здоров'я потерпілих від аварії свідчить про тенденцію до його погіршення. Якщо в 1987–1988 рр., за даними МОЗ України, здоровими були визнані 47 % дорослих і 53 % дітей, то в 1990–1993 рр. – 32–28 % дорослих і 31–27 % дітей. У 1997 р. ці цифри знизилися до 15 %. Смертність населення, потерпілого від аварії на ЧАЕС, збільшилася в 3 рази, захворюваність – у 6 разів.

а) фактичні й очікувані рівні вікових злоякісних утворень; тяжкі генетичні наслідки

Динаміка здоров'я потерпілого від аварії на ЧАЕС населення України характеризується стійкими негативними тенденціями. Останніми роками показник дитячої смертності на забруднених територіях перевищує загальнодержавний індекс у 1,5–1,8 разу. Установлено, що загальний рівень аберацій хромосом у дітей із зон радіаційного контролю втричі вищий, ніж у дітей, народжених у 1992 р. у відносно екологічно чистих районах. Найпоширенішими серед дитячого населення потерпілих районів є функціональні й патологічні зміни щитоподібної залози. Найбільше занепокоєння викликає зростання кількості захворювань на рак щитоподібної залози. Число дорослих, у яких діагностований рак щитоподібної залози, збільшилося в 10 разів, дітей – у 300 разів (1998 р.) і, як вважають, під даної патології ще попереду. В основному цей ріст зафіксований у північних районах України.

б) генетична небезпека, забруднення навколишнього середовища мутагенними чинниками

Стан атмосферного повітря, води і ґрунту в багатьох регіонах України незадовільний. Установлено, що багато забруднюючих речовин здатні індукувати генні мутації в дослідках на тест-штамах сальмонел. У ряді випадків генотоксичною виявилася вода, призначена для питних цілей. Незадовільна екологічна ситуація, яка склалася в Україні, особливо посилилася у зв'язку з катастрофою на Чорнобильській АЕС. Демографічна ситуація в Україні набула форми гострої кризи. З 1991 р. смертність стала переважати над народжуваністю. Зросла кількість осіб із генетичними порушеннями в результаті сумісної дії хімічних і фізичних мутагенів. Збільшився генетичний вантаж у популяціях (число осіб із патологічними рецесивними ге-

нами в гетерозиготному стані). Обтяжена спадковість стала істотним чинником, що негативно впливає на здоров'я населення. Пошкодження спадкового матеріалу соматичних клітин може призвести до різкого збільшення ракових захворювань, передчасного старіння, ослаблення захисних сил організму. Усе це зменшує народжуваність населення і призводить до біологічного регресу. Пошкодження спадкового матеріалу статевих клітин може спричинити поступове виродження і навіть загибель окремих популяцій.

Демографічна ситуація і стан здоров'я населення в Україні вимагають прийняття негайних заходів на рівні держави щодо захисту генофонду населення. Президент указом схвалив Цільову комплексну програму генетичного моніторингу (генетичного стеження, генетичного контролю) в Україні. Один із найважливіших підрозділів цієї програми – створення державної служби генетичного моніторингу. Мета генетичного моніторингу – аналіз мутагенного стану довкілля, спостереження за мутагенними змінами в популяціях людей.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ:

1. Дати визначення понять «генетика», «спадковість», «мінливість».
2. Роль спадковості та середовища в захворюваності людини.
3. Роль зовнішнього середовища для здоров'я людини.
4. Екологічні й медико-біологічні наслідки аварії на Чорнобильській АЕС.
5. Генетична небезпека, забруднення навколишнього середовища мутагенними чинниками.

Лекція № 2

ТЕМА:

Спадкові хвороби.

Хромосомні захворювання

ПИТАННЯ:

1. Поняття про спадкові, уроджені та сімейні хвороби, їх місце у патології людини.
2. Класифікація спадкових хвороб.
3. Ензимопатії (ферментопатії).
4. Хромосомні хвороби.
 - 4.1. Хромосомні хвороби, зумовлені зміною числа статевих хромосом:
 - а) синдром Дауна (трисомія);
 - б) синдром Шерешевського-Тернера;
 - в) синдром Клайнфельтера.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бердышев Г. Д., Криворучко И. Ф. Медицинская генетика: Учеб. пособ. – К.: Вища шк., 1990. – 336 с.
2. Козлова С. И., Демикова Н. С., Семенова Е., Блинова О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 410 с.
3. Кривошеина Г. Н., Брусиловский А. И., Богадельников И. В., Кривошеина Ю. С. Генетика для практического врача: Учеб. пособ. – Симферополь, 1996. – 205 с.
4. Піщак В. П., Мещинен І. Ф., Піщак О. В., Мислицький В. Ф. Основи медичної генетики. – Чернівці: Медакадемія, 2000. – 248 с.

§ 1. Поняття про спадкові, уроджені та сімейні хвороби, їх місце у патології людини

Спадкові хвороби – хвороби, зумовлені генетичними, хромосомними чи генними мутаціями. Необхідно розрізняти терміни: спадкові, уроджені та сімейні хвороби.

Уроджені – усі хвороби, які наявні вже при народженні дитини, а обумовлені вони можуть бути як спадковими, так і неспадковими факторами. Спадкові хвороби: гемофілія, іхтіоз (надмірна кератинізація шкіри – «риб'яча луска»), які проявляються вже при народженні, – уроджені хвороби. Спадкові хвороби: міопатія, прогерія (передчасне старіння), які проявляються в юнацькому віці,

хорея Гентингтона, середній вік початку якої становить 38–40 років, не є уродженими в повному розумінні цього поняття.

Сімейні – усі хвороби (спадкові й неспадкові), які зустрічаються в членів однієї сім'ї. Неспадкові сімейні хвороби виникають під впливом однакового шкідливого фактору, який діє в цій сім'ї (наприклад професійна шкідливість).

Місце спадкових хвороб у патології людини. На сучасному етапі розвитку медицини зростає роль спадкової патології у структурі захворюваності та смертності населення. Генетичні порушення є причиною 50 % мимовільних викиднів. Із 40 новонароджених один з'являється мертвим. Генотип кожної людини містить 5–10 потенційно дефективних генів. Складні генетичні механізми лежать в основі не лише спадкових хвороб, яких відомо понад 6 600, але і спадкової схильності до багатьох хвороб.

§ 2. Класифікація спадкових хвороб

Розрізняють генетичну і клінічну класифікації спадкових хвороб. В основу генетичної класифікації покладено етіологічний принцип, а саме: тип мутації та характер взаємодії із середовищем. Усю спадкову патологію можна розділити на п'ять груп: 1) генні хвороби; 2) хромосомні хвороби; 3) мультифакторіальні, або хвороби із спадковою схильністю; 4) генетичні хвороби соматичних клітин; 5) хвороби генетичної несумісності матері й плода. Власне спадкові хвороби поділяються на дві великі групи: генні і хромосомні.

Генні хвороби – спадкові хвороби, зумовлені генними мутаціями. Причини – порушення хімічної структури гена (ДНК). Тому генні хвороби називають молекулярними.

Хромосомні хвороби – спадкові хвороби, зумовлені хромосомними й геномними мутаціями.

Мультифакторіальні хвороби, або хвороби із спадковою схильністю, зумовлені комбінацією генетичних і негенетичних факторів.

Генетичні хвороби соматичних клітин віднесені до спадкових недавно. Це пов'язано з виникненням при онкологічних новоутвореннях у соматичних клітинах специфічних хромосомних аберацій, які викликають активацію онкогенів (ретинобластома, пухлина Вільмса). Пухлина Вільмса – рак нирок – уражає дітей переважно віком до 5 років, обумовлена мутацією гена, може бути пов'язана з іншими аномаліями та синдромами.

Хвороби генетичної несумісності матері й плода розвиваються в результаті імунологічної реакції матері на антиген плода (гемолітична хвороба новонароджених).

За кількістю локусів, залучених до патологічного процесу, розрізняють *моногенні й полігенні* спадкові хвороби. Моногенні хвороби обумовлені дією одного гена, полігенні – кількох генів. Як правило, полігенні хвороби – це хвороби зі спадковою схильністю.

За типом успадкування моногенні хвороби поділяють на три групи: автосомно-домінантні, автосомно-рецесивні та зчеплені зі статтю (домінантні й рецесивні).

Спадкова патологія настільки різноманітна, що зустрічається в практиці медика будь-якої спеціальності. Відповідно до медичних спеціальностей існує *клінічна специфіка* спадкових хвороб. В її основі лежить системний і органний принципи. Розрізняють: спадкові хвороби нервової системи, спадкові хвороби внутрішніх органів, спадкові хвороби шкіри, спадкові хвороби очей, спадкові хвороби інших органів. Клінічна класифікація спадкових хвороб є умовною. Наприклад, нейрофіброматоз (домінантна мутація) зустрічається і в нейрохірургічних клініках (у хворих розвиваються пухлини мозку), і в шкірних клініках, оскільки у хворих проявляються плями та нейрофіброматозні вузлики на шкірі.

Дуже мало спадкових хвороб, при яких вибірково уражається лише одна система. Навіть при моногенній патології за рахунок плейотропної дії гена виникають порушення різних органів і систем. Більшість генних мутацій, особливо хромосомних, викликають генералізовані пошкодження певної тканини (наприклад, хвороби сполучної тканини) або захоплюють кілька органів. Тому багато спадкових хвороб проявляються у вигляді синдромів або комплексу патологічних ознак, які, на перший вигляд, не пов'язані між собою.

§ 3. Ензимопатії (ферментопатії)

Ензимопатії (ферментопатії) – хвороби обміну речовин, обумовлені дефектами ферментів. Вони можуть бути набутими і спадковими. Набуті ензимопатії виникають при гострих і хронічних захворюваннях. Молекулярною основою спадкових ензимопатій є дефекти ферментів внаслідок мутації генів, що контролюють синтез цих ферментів. Фермент або змінює свою структуру і функціональні властивості, або зовсім не утворюється. У такому випадку біохімічна реакція, що відбувається за участю даного фермента, блокується.

Розрізняють спадкові хвороби: 1) обміну амінокислот – фенілкетонурія, альбінізм, алкаптонурия, гомоцистинурия; 2) обміну вуглеводів – галактоземія, фруктоземія; 3) обміну ліпідів – плазматичний ліпоїдоз; 4) обміну пуринів і піримідинів; 5) обміну металів.

Серед групи моногенних (молекулярних) захворювань доцільно зупинитися на спадковій хворобі обміну амінокислот – фенілкетонурії.

Фенілкетонурія – це спадкове захворювання, яке, за умови відсутності лікування, призводить до розумової відсталості. Хоча ця хвороба не дуже поширена (1 дитина з кожних 8000 новонароджених), вона потребує великих витрат. У США, наприклад, щороку витрачається кілька мільйонів доларів на лікування хворих дітей. Але навіть це не можна порівняти з тим горем, яке приходить у сім'ю з народженням хворої дитини.

Фенілкетонурія – це хвороба, яка змінює метаболізм (здатність організму засвоювати їжу). Діти, народжені з фенілкетонурією, не здатні метаболізувати фенілаланін (частина протеїну), який через це накопичується в крові. Така ненормальна висока кількість фенілаланіну перешкоджає нормальному розвитку мозку.

Діти, які народилися з фенілкетонурією, в перші кілька місяців життя здаються цілком нормальними. Але якщо лікування не розпочато, через 3–5 місяців вони починають втрачати інтерес до оточення, коли їм виповнюється рік, вони вже є розумово відсталі. Діти з фенілкетонурією часто є дратівливі, неспокійні й невгамовні. Навколо них можна почути запах плісняви, вони часто мають суху шкіру і висипку на ній. Деякі навіть можуть мати конвульсії (судоми). Як правило, вони дуже добре розвиваються фізично і мають світліше волосся, ніж їх родичі.

Фенілкетонурія є спадковою хворобою, вона проявляється лише тоді, коли обидва батьки мають ген хвороби і передають його дитині. Якщо в кожній клітині є один нормальний ген і один ген фенілкетонурії, то така людина називається носієм. Вона не має ніяких проявів хвороби, але може передати хворобливий ген своїм нащадкам.

Якщо обидва батьки є носіями, то існує 25 % шансів (1 із 4), що кожен із них передасть дефектний ген дитині, викликаючи таким чином народження хворої дитини. Є також 25 % шансів (1 із 4), що вони передадуть здорові гени і дитина народиться цілком здоровою. І, нарешті, є 50 % шансів (2 із 4), що у дитини буде один нормальний ген і один ген фенілкетонурії. В цьому випадку дитина буде носієм, як і її батьки.

Для кожної вагітності шанси однакові, тому в сім'ї всі діти можуть бути як здоровими, так і хворими на фенілкетонурію, або бути носіями.

Діагностувати фенілкетонурію можна за допомогою спеціального тестування крові (потрібно лише кілька крапель), коли дитині лише два дні та вона знаходиться в пологовому будинку.

Проби крові аналізуються на вміст фенілаланіну і визначається причина його підвищення, якщо таке є.

Існує також тест сечі, але він дає менш надійні результати.

Лікувати фенілкетонурію можливо. Дитина переводиться на спеціальну дієту з низьким вмістом фенілаланіну. Це означає повну неприйнятність коров'ячого молока, звичайних молочних сумішей або м'яса, бо ці продукти мають забагато фенілаланіну.

Спочатку дитину годують тільки спеціальною молочною сумішшю, в якій зовсім немає фенілаланіну. Пізніше додають певні овочі та інші продукти з низьким вмістом цього виду протеїну.

Дитина з фенілкетонурією потребує регулярного тестування крові, тому що харчування залежить від вмісту фенілаланіну в ній. Ніхто не знає, як довго повинна залишатися дитина на подібній дієті. Є дані, що припинення дієтичного харчування у віці 6–8 років може призвести до змін у поведінці та розвитку нездатності до навчання. Усі ці питання батьки повинні вирішувати тільки з лікарями, які пройшли спеціальну підготовку з фенілкетонурії.

Коли жінка з фенілкетонурією стає вагітною, скоріше за все, її дитина народиться розумово відсталою. Сьогодні це стало величезною проблемою, бо, якщо ці жінки притримувалися лікування, вони вирости цілком нормальними і тепер мають власних дітей, їх діти рідко успадковують фенілкетонурію, але їх мозок ще в утробі пошкоджений ненормальним метаболізмом матері. Звичайно, таким дітям дієта допомогти вже не може.

Однак розумовій відсталості можна запобігти, якщо мати відновить дієту до початку і під час вагітності. Проблема в тому, що жінки часто вагітніють, не бажаючи цього, і ушкодження мозку плода може початися до того, як дієтичне харчування стане ефективним. Крім того, така дієта дорого коштує, незручна і неприємна для людей, які вже звикли до нормальної їжі. Часом жінки забувають, що вони в дитинстві колись їли спеціальну їжу, або їм цього не розповідають батьки.

Можливо, згодом з'являться ефективніші методи лікування і запобігання фенілкетонурії, вчені працюють над цими питаннями, у той час як лікарі постійно намагаються впроваджувати нові досягнення в практику охорони здоров'я.

§ 4. Хромосомні хвороби

Хромосомні хвороби – спадкові хвороби, обумовлені геномними (зміна числа хромосом) і хромосомними (зміна структури хромосом) мутаціями. Хромосомні хвороби, як правило, не передаються