

**Н.П. Бочков,  
В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина**

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА**

---

**Под редакцией академика РАМН Н.П. Бочкова**  
**УЧЕБНИК**

4-е издание,  
дополненное и переработанное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальностям 060101.65 «Лечебное дело», 060103.65 «Педиатрия», 060105.65 «Медико-профилактическое дело» по дисциплине «Медицинская генетика»



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений и условные обозначения</b> .....	10
<b>Предисловие</b> .....	12
<b>Глава 1. Введение в клиническую генетику</b> .....	14
Основные понятия .....	14
Краткая история медицинской генетики .....	16
Доменделевский период .....	16
Открытие законов Менделя .....	18
20-е годы XX века .....	19
30–40-е годы XX века .....	20
50-е годы — конец XX века .....	20
Аксиомы медицинской генетики .....	22
Геномика и клиническая медицина .....	24
Характеристика генома человека .....	28
ДНК-уровень .....	28
Повторы .....	29
Внехромосомные и кольцевые молекулы ДНК .....	31
Полиморфизм .....	31
Митохондриальный геном .....	34
Генный уровень .....	35
Функции генов .....	39
Генетические карты хромосом .....	44
Значение генетики для медицины .....	47
Заключение .....	50
Ключевые слова и понятия .....	52
Рекомендуемая литература .....	53
<b>Глава 2. Наследственность и патология</b> .....	54
Изменчивость наследственных признаков как основа патологии .....	54
Роль наследственности и среды в развитии патологии .....	60
Мутации как этиологический фактор наследственных болезней .....	63
Наследственность и патогенез наследственных болезней .....	64
Наследственность и клиническая картина болезней .....	66
Наследственность и исходы заболеваний .....	67
Классификация наследственной патологии .....	69
Генетическая классификация наследственных болезней .....	70
Клиническая классификация наследственных болезней .....	71
Генетические основы гомеостаза .....	72
Ключевые слова и понятия .....	76
Рекомендуемая литература .....	76

<b>Глава 3. Семиотика и клиническая диагностика наследственных заболеваний</b> . . . . .	78
Общие замечания . . . . .	78
Особенности клинических проявлений наследственной патологии . . . . .	79
Семейный характер заболевания. . . . .	79
Хроническое прогрессирующее рецидивирующее течение . . . . .	79
Специфические симптомы наследственных болезней . . . . .	80
Множественные патологические изменения органов и систем . . . . .	82
Врожденный характер заболевания . . . . .	84
Резистентность к наиболее распространенным методам терапии . . . . .	84
Общие принципы клинической диагностики наследственных болезней . . . . .	85
Осмотр и обследование пациентов и их родственников . . . . .	87
Врожденные пороки развития. Генетические механизмы эмбрионального развития . . . . .	87
Классификация и этиология врожденных пороков . . . . .	90
Антропометрия . . . . .	94
Признаки дисморфогенеза в диагностике наследственной и врожденной патологии . . . . .	94
Признаки дисморфогенеза. . . . .	95
Течение беременности . . . . .	112
Клинико-генеалогический метод . . . . .	112
Составление родословной . . . . .	113
Генеалогический анализ . . . . .	120
Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования. . . . .	121
Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования . . . . .	122
Болезни с X-сцепленным доминантным типом наследования . . . . .	125
Болезни с X-сцепленным рецессивным типом наследования . . . . .	126
Y-сцепленный тип наследования. . . . .	128
Митохондриальная наследственность . . . . .	128
Синдромологический подход к диагностике наследственных болезней . . . . .	129
Параклинические исследования в клинической генетике . . . . .	131
Компьютерные программы диагностики наследственных болезней . . . . .	132

Ключевые слова и понятия . . . . .	133
Рекомендуемая литература . . . . .	134
<b>Глава 4. Генные болезни . . . . .</b>	<b>136</b>
Этиология . . . . .	136
Классификация . . . . .	144
Общие закономерности патогенеза . . . . .	145
Патогенез болезни на молекулярном уровне . . . . .	146
Клеточный уровень патогенеза генных болезней . . . . .	150
Органный уровень патогенеза . . . . .	152
Организменный уровень . . . . .	153
Главные черты клинической картины . . . . .	153
Особенности клинической картины . . . . .	153
Клинический полиморфизм и его причины . . . . .	157
Генетическая гетерогенность . . . . .	165
Клиника и генетика некоторых генных болезней . . . . .	168
Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена) . . . . .	168
Миотоническая дистрофия . . . . .	172
Семейная гиперхолестеринемия . . . . .	175
Синдром Марфана . . . . .	178
Синдром Элерса–Данло . . . . .	182
Фенилкетонурия . . . . .	188
Муковисцидоз . . . . .	190
Адреногенитальный синдром . . . . .	196
Миодистрофия Дюшенна–Беккера . . . . .	199
Синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой . . . . .	203
Эпидемиология . . . . .	206
Ключевые слова и понятия . . . . .	216
Рекомендуемая литература . . . . .	217
<b>Глава 5. Хромосомные болезни . . . . .</b>	<b>219</b>
Общие вопросы . . . . .	219
Этиология и классификация . . . . .	221
Эффекты хромосомных аномалий в онтогенезе . . . . .	225
Летальность . . . . .	225
Врожденные пороки развития . . . . .	227
Эффекты хромосомных аномалий в соматических клетках . . . . .	228
Патогенез . . . . .	228
Клинико-цитогенетические характеристики наиболее распространенных хромосомных болезней . . . . .	234
Синдром Дауна . . . . .	234

Синдром Патау (трисомия 13) . . . . .	240
Синдром Эдвардса (трисомия 18) . . . . .	242
Трисомия 8 . . . . .	244
Полисомии по половым хромосомам . . . . .	246
Синдром трипло-Х (47,XXX). . . . .	247
Синдром Клайнфелтера. . . . .	248
Синдром дисомии по Y-хромосоме (47,XYУ) . . . . .	249
Синдром Шерешевского–Тернера (45,Х) . . . . .	250
Синдромы частных анеуплоидий . . . . .	252
Синдром «кошачьего крика». . . . .	254
Синдром Вольфа–Хиршхорна (частичная моносомия 4p–) . . . . .	256
Синдром частичной трисомии по короткому плечу хромосомы 9 (9p+) . . . . .	257
Синдромы, обусловленные микроструктурными абберациями хромосом . . . . .	258
Факторы повышенного риска рождения детей с хромосомными болезнями . . . . .	265
Ключевые слова и понятия . . . . .	268
Рекомендуемая литература . . . . .	268
<b>Глава 6. Болезни с наследственной предрасположенностью</b> . . . . .	270
Общая характеристика. . . . .	270
Подходы к изучению наследственной предрасположенности к болезням человека . . . . .	275
Клинико-генеалогические доказательства наследственной предрасположенности . . . . .	275
Близнецовые исследования. . . . .	278
Популяционные исследования . . . . .	280
Генетические ассоциации. . . . .	280
Гены подверженности некоторым многофакторным заболеваниям . . . . .	287
Сердечно-сосудистые заболевания . . . . .	287
Иммунозависимые болезни . . . . .	290
Инфекционные болезни . . . . .	294
Злокачественные новообразования . . . . .	297
Значение наследственной предрасположенности в общей патологии человека и клинической практике . . . . .	308
Ключевые слова и понятия. . . . .	310
Рекомендуемая литература . . . . .	311

<b>Глава 7. Экологическая генетика</b> . . . . .	312
Общие вопросы . . . . .	312
Индукированный мутационный процесс. . . . .	313
Патологические проявления экспрессии генов. . . . .	316
Генетические основы биотрансформации чужеродных веществ (ксенобиотиков). . . . .	319
Наследственно обусловленные патологические реакции на действие внешних факторов . . . . .	320
Профессиональные вредности. . . . .	323
Пищевые вещества и пищевые добавки. . . . .	324
Физические факторы . . . . .	330
Чувствительность к биологическим агентам . . . . .	330
Изменение генофонда популяций как результат нарушения генетического равновесия. . . . .	331
Заключение. . . . .	332
Ключевые слова и понятия. . . . .	334
Рекомендуемая литература . . . . .	334
<b>Глава 8. Фармакогенетика</b> . . . . .	335
Общие вопросы . . . . .	335
Фармакогенетические закономерности I фазы биотрансформации. . . . .	337
Фармакогенетические закономерности II фазы биотрансформации. . . . .	341
Фармакогенетические закономерности транспорта лекарственных средств (III фаза биотрансформации) . . . . .	345
Фармакодинамика и генетический полиморфизм . . . . .	349
Заключение. . . . .	350
Ключевые слова и понятия. . . . .	352
Рекомендуемая литература . . . . .	352
<b>Глава 9. Лабораторные методы диагностики</b> . . . . .	353
Общие вопросы . . . . .	353
Цитогенетические методы . . . . .	355
Получение препаратов митотических хромосом . . . . .	356
Окраска препаратов . . . . .	358
Молекулярно-цитогенетические методы. . . . .	362
Показания для проведения цитогенетических исследований. . . . .	365
Биохимические методы . . . . .	366
Молекулярно-генетические методы. . . . .	373
Общие процедуры . . . . .	373

Методы ДНК-диагностики наследственных болезней . . . . .	378
Прямые методы диагностики мутаций . . . . .	378
Косвенное выявление мутаций . . . . .	390
Ключевые слова и понятия . . . . .	394
Рекомендуемая литература . . . . .	395
<b>Глава 10. Принципы лечения наследственных болезней . . . . .</b>	<b>397</b>
Общие вопросы . . . . .	397
Симптоматическое лечение . . . . .	399
Патогенетическое лечение . . . . .	402
Коррекция обмена на уровне субстрата . . . . .	404
Коррекция обмена на уровне продукта гена . . . . .	408
Коррекция обмена на уровне ферментов . . . . .	411
Модификация ферментативной активности . . . . .	412
Возмещение фермента . . . . .	414
Хирургическое лечение . . . . .	417
Этиотропное лечение: клеточная и генная терапия . . . . .	419
Введение . . . . .	419
Клеточная терапия . . . . .	421
Генная терапия . . . . .	424
Лечение трансгенными клетками . . . . .	426
Изменение экспрессии генов как метод лечения . . . . .	429
Риски клеточной и генной терапии . . . . .	430
Заключение . . . . .	431
Ключевые слова и понятия . . . . .	432
Рекомендуемая литература . . . . .	432
<b>Глава 11. Профилактика наследственной патологии . . . . .</b>	<b>434</b>
Груз наследственной патологии в медицинском и социальном аспектах . . . . .	434
Генетические основы профилактики наследственной патологии . . . . .	437
Общие положения . . . . .	437
Первичная профилактика . . . . .	437
Вторичная профилактика . . . . .	437
Третичная профилактика . . . . .	438
Управление экспрессией генов . . . . .	439
Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией . . . . .	443
Генная инженерия на уровне зародышевых клеток . . . . .	443
Планирование семьи . . . . .	445
Охрана окружающей среды . . . . .	447

Медико-генетическое консультирование . . . . .	448
Общие положения . . . . .	448
Функции врача-генетика . . . . .	449
Диагностика . . . . .	449
Прогноз для потомства . . . . .	451
Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям . . . . .	451
Организационные вопросы . . . . .	453
Анализ обращаемости в медико-генетическую консультацию . . . . .	455
Эффективность медико-генетических консультаций . . . . .	456
Пrenатальная диагностика . . . . .	458
Общие вопросы . . . . .	458
Скрининг беременных на основе определения биохимических маркеров (просеивающие методы) . . . . .	460
Инвазивные методы . . . . .	465
Заключение . . . . .	469
Предимплантационная диагностика . . . . .	471
Доклиническая диагностика, просеивающие программы и профилактическое лечение . . . . .	474
Фенилкетонурия . . . . .	477
Врожденный гипотиреоз . . . . .	478
Врожденная гиперплазия надпочечников . . . . .	479
Галактоземия . . . . .	479
Муковисцидоз . . . . .	481
Ключевые слова и понятия . . . . .	482
Рекомендуемая литература . . . . .	483
<b>Глава 12. Этические вопросы медицинской генетики</b> . . . . .	484
Рекомендуемая литература . . . . .	493
<b>Контрольные вопросы</b> . . . . .	494
<b>Приложение</b> . . . . .	539
Генетические термины . . . . .	539
Признаки дисморфогенеза . . . . .	559
<b>Предметный указатель</b> . . . . .	564

## СОДЕРЖАНИЕ ДИСКА

Дополнительные статьи о диагностике, лечении и профилактике  
наследственных болезней . . . . .



# Глава 3

## СЕМИОТИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

### ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Общая врачебная подготовка предполагает знание клинко-генеалогического метода, синдромологического подхода к диагностике наследственных болезней, оценки результатов параклинических исследований, основных признаков и особенностей клинических проявлений наследственной патологии, общих принципов клинической диагностики, особенностей осмотра и физикального обследования пациентов и их родственников. Решающее слово в диагностике наследственных болезней имеют лабораторные анализы: цитогенетические, молекулярно-генетические, биохимические и др. Информация о них будет изложена в отдельной главе.

Термин **«синдром»** в клинической генетике употребляется не только для обозначения совокупности симптомов, объединенных единым патогенезом, но и для болезней, составляющих самостоятельные нозологические единицы. Нозологически идентифицированные наследственные болезни называют синдромами. Это обусловлено тем, что такие нозологические формы были первоначально описаны как симптомокомплексы без понимания их этиологии. Хотя в дальнейшем расшифровывалась наследственная природа (этиология) данного симптомокомплекса или синдрома вплоть до его полной генетической характеристики (хромосомные болезни, генные болезни, митохондриальные болезни), за наследственными болезнями, сначала описанными как синдромы, сохранился термин «синдром».

Например, после расшифровки этиологии синдрома Клайнфельтера была попытка называть его болезнью Клайнфельтера, но она оказалась безуспешной.

Термины «болезнь» и «синдром» для наследственной патологии равнозначны. Для обозначения некоторых нозологических форм употребляются оба термина (например, болезнь Дауна, синдром Дауна).

Однако люди, имеющие синдром Дауна, и их опекуны, по понятным причинам, чувствительны относительно используемых для описания этого хромосомного состояния терминов. В связи с этим после идентификации хромосомной основы синдрома Дауна в 1959 г. постепенно стали применять термин «трисомия 21».

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Любой вид патологии (инфекции, ожоги, травмы) имеет свои закономерности клинического проявления, в основе которого лежит взаимодействие повреждающего фактора с организмом. Знание этих закономерностей помогает врачу в диагностике заболеваний и лечении больных. Наследственная патология, несмотря на огромное нозологическое многообразие, имеет специфические черты, которые необходимо знать врачу в качестве ориентиров в диагностических поисках.

В основе клинических проявлений наследственной патологии лежат генетические закономерности действия и взаимодействия генов. Ниже изложены общие признаки наследственных болезней, позволяющие врачу заподозрить роль наследственных факторов в этиологии и патогенезе заболевания.

### **Семейный характер заболевания**

Если врач при обследовании больного получает сведения о сходных случаях заболевания в семье, то это прямо указывает на их возможную наследственную природу. При семейных случаях заболевания необходим второй этап обследования больного, направленный на дифференциальную диагностику наследственной болезни. В то же время заболевание только у одного члена родословной не исключает наследственного характера болезни, поскольку заболевание может быть результатом новой доминантной мутации у одного из родителей или гетерозиготности обоих родителей по рецессивной болезни (сегрегация мутантного фенотипа).

### **Хроническое прогрессивное рецидивирующее течение**

Наследственные болезни, начинающиеся в любом возрасте, имеют хроническое течение с прогрессивной клинической картиной.

Приведем несколько примеров. Хроническая пневмония с бронхоэктазами формируется у детей с легочной формой муковисцидоза. Длительные расстройства пищеварения возникают при целиакии (синоним: глютенная энтеропатия), кишечной форме муковисцидоза, дисахаридазной недостаточности. Дети с миодистрофией Дюшенна постепенно теряют двигательную активность из-за атрофии мышц. В связи с прогрессирующим течением эту болезнь называют прогрессирующей мышечной дистрофией.

Многие новые формы наследственных болезней были открыты при обследовании людей с хронической патологией.

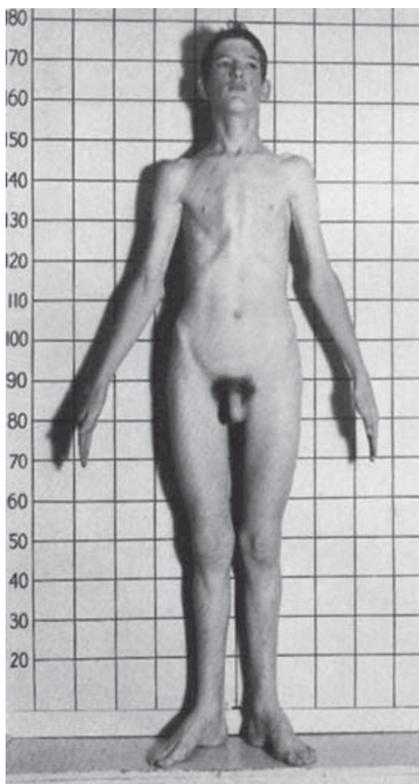
Хронический процесс при наследственных болезнях развивается в результате постоянного действия мутантного гена. Хронизация и прогрессиентность одного и того же заболевания по-разному выражены у разных больных, что объясняется взаимодействием генов (генотип каждого человека индивидуален). Рецидивирующее течение наследственных болезней обусловлено и генетическими, и средовыми факторами. К генетическим причинам относятся особенности функционирования генов у больного, т.е. регуляция их активности в установленных генотипом пределах. Средовые факторы — это и осложнения основного патологического процесса (активация микробного фактора, нарушение питания), и дополнительные повреждающие воздействия (охлаждение, инфекции, стрессы).

### **Специфические симптомы наследственных болезней**

Редко встречающиеся специфические симптомы или их сочетания дают основание думать о наследственной природе заболевания. Например, вывих или подвывих хрусталика глаза характерен для синдромов Марфана, Вейля–Марчезани и гомоцистинурии. Голубые склеры бывают при несовершенном остеогенезе и некоторых других болезнях соединительной ткани.



**Рис. 3.1.** Грубые черты лица у мальчика с мукополисахаридозом (синдром Хантера)



**Рис. 3.2.** Деформированная грудная клетка (килевидная или «куриная» грудь) при синдроме Марфана



**Рис. 3.3.** Женщина с ахондроплазией

При алкаптонурии моча на пеленках темнеет. От больных фенилкетонурией исходит мышинный запах. При кровоточивости можно думать о болезни фон Виллебранда или о гемофилии. Грубые черты лица имеют больные с мукополисахаридозами (рис. 3.1). Астеническое телосложение с деформированной грудной клеткой встречается при синдроме Марфана (рис. 3.2). Непропорциональные конечности и туловище, низкий рост, своеобразный лицевой череп говорят об ахондроплазии (рис. 3.3). Право-, левосторонняя асимметрия размеров лица и конечностей позволяет предполагать наследственную гемигипертрофию (рис. 3.4).



**Рис. 3.4.** Гемигипертрофия лица (а, б) и нижних конечностей (в) (нозологическая форма — гемигипертрофия)

### **Множественные патологические изменения органов и систем**

Первичное вовлечение в патологический процесс многих органов или даже систем позволяет думать о наследственной причине заболевания. Большинство мутантных генов, вызывающих наследственные болезни, дают плеiotропный эффект, в результате чего в процесс вовлекаются многие органы.

**Плеiotропное действие гена** (плеiotропия — влияние одного гена на формирование нескольких признаков) — универсальная генетическая закономерность, имеющая прямое отношение к клиническим проявлениям наследственной патологии. Хорошо известно, что любая моногенно детерминируемая наследственная болезнь всегда проявляется не отдельным симптомом, а специфическим сочетанием или комплексом нарушений разных органов и систем. С клинико-генетической точки зрения необходимо различать первичную и вторичную плеiotропию.

Важность концепции плеiotропии для медицинской генетики не раз пересматривалась. Первоначальное мнение, что все аспекты фенотипа и, следовательно, все проявления менделирующего синдрома зависят от одной функции (или дисфункции) мутантного аллеля, постоянно подкреплялось доказательствами. Однако восприятие важности плеiotропии постепенно уменьшалось, особенно в 1940-х годах, когда была сформулирована гипотеза «один ген — один