

Рис. 4.1. Часть родословной, составленной для изучения брахидактилии

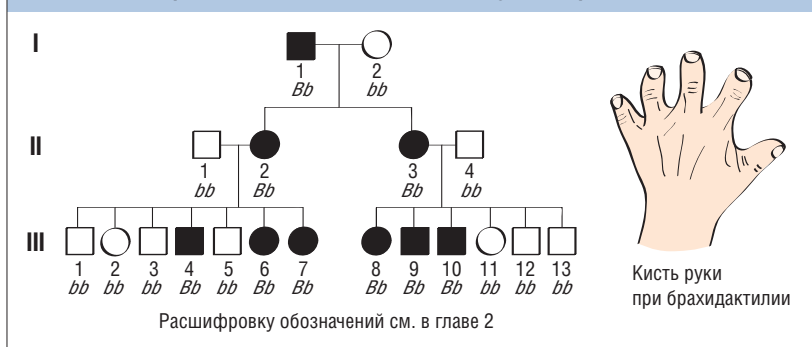


Рис. 4.2. Оценка риска появления на свет больного ребёнка при аутосомно-доминантном наследовании

Брак между гетерозиготным и здоровым гомозиготным партнёром ($Bb \times bb$)

Гаметы	B	b
b	Bb	bb
b	Bb	bb

Риск В-: $2/4 = 50\%$

Брак между двумя гетерозиготными партнёрами ($Bb \times Bb$)

Гаметы	B	b
B	BB	Bb
b	Bb	bb

Риск В-: $3/4 = 75\%$

Брак между гомозиготным по доминантному признаку и здоровым гомозиготным партнёрами ($BB \times bb$)

Гаметы	B	B
b	Bb	Bb
b	Bb	Bb

Риск В-: $4/4 = 100\%$

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Обычно доминантные аллели проявляются при наличии одной копии (в отличие от рецессивных, см. гл. 6), но в некоторых условиях «не полностью пенетрантные» аллели могут оставаться непроявленными (см. гл. 9). Некоторые аллели, особенно важные с медицинской точки зрения, выявляются только при воздействии на людей определённых химических веществ. Некоторые из таких «фармакогенетических состояний» наследуются по доминантному типу, некоторые — по одному из других типов (см. ниже).

ПРАВИЛА АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО НАСЛЕДОВАНИЯ

Приведённые ниже правила справедливы для простого **аутосомно-доминантного (АД) наследования**. Их следует применять только в случае полной пенетрантности и при отсутствии новых мутаций.

- Оба родителя (и отец и мать) способны экспрессировать аллель и передавать его сыновьям и дочерям в равной степени.
- Каждый больной потомок имеет больного родителя («вертикальная» модель экспрессии в родословной). Прямая передача через три поколения — признак доминантности.
- В семьях с больными членами соотношение больных и здоровых детей практически всегда составляет 1:1.
- Если оба родителя здоровы, то все их потомки также будут здоровыми.

Пример

Первое патологическое состояние, для которого установили тип наследования, — **брахидактилия**, характерной чертой которой служит короткопалость (патологически короткие фаланги).

Пользуясь символами, введёнными Менделем, аллель брахидактилии обозначили как **B**, при этом каждый больной мог быть как гомозиготным (**BB**), так и гетерозиготным (**Bb**). На практике большинство пациентов гетерозиготные, так как данное патологическое состояние встречается достаточно редко (менее 1:5000), как и большинство доминантных заболеваний. Партнёрами же обычно становятся лица, гомозиготные по рецессивному признаку (**bb**), что схематично можно представить следующим образом:

$$Bb \times bb$$

↓

$$Bb, bb$$

$$1:1$$

Доминантные аллели заболевания сохраняются достаточно редко, так как их носители менее привлекательны, чем нормальные гомозиготные особи.

Единственный вариант для появления на свет гомозиготных потомков у больных родителей — браки между гетерозиготными особями:

$$Bb \times Bb$$

↓

$$BB, Bb, bb$$

$$1:2:1 \text{ (3 больных : 1 здоровый).}$$

Доминантные гомозиготные особи встречаются чрезвычайно редко, так как в большинстве случаев такое сочетание приводит к смерти плода или характеризуется наличием более выраженных и тяжёлых фенотипических признаков.

Браки между гетерозиготными особями случаются при близкородственных браках (см. гл. 5) или в случае, если пациенты встречаются вследствие своего заболевания (например, в больнице).

Все потомки больных гомозиготных родителей также больны:

$$\begin{array}{c} BB \times bb \\ \downarrow \\ Bb \end{array}$$

Здоровые члены в семьях с больными людьми являются нормальными гомозиготами, поэтому не передают болезнь последующим поколениям: $bb \times bb \rightarrow bb$.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА

При простом аутосомно-доминантном наследовании, когда диагноз не вызывает сомнений, прогноз появления на свет здорового ребёнка можно сделать на основании законов Менделя. Например:

1. Для потомков гетерозиготного и здорового гомозиготного родителей ($Bb \times bb \rightarrow 1 Bb; 1 bb$) риск *B*- составляет 1/2, или 50%.

Таблица 4.1. Наиболее важные аутосомно-доминантные заболевания у представителей европеоидной расы (в порядке убывания частоты возникновения)

Патологическое состояние	Частота случаев	Картирование локуса	Продукт гена
Доминантный отосклероз	1:300–4000	16p	—
Семейная гиперхолестеринемия (>900 аллелей)	1:500	19p	LDL-рецептор
Несовершенный дентиногенез	1:1000	—	—
Поликистоз почек у взрослых	1:1000	16p и др.	Полицистин
Множественный экзостоз	1:2000	8q, 11p	—
Наследственная моторно-сенсорная нейропатия. Тип I вследствие дупликации гена RMR22. Снижение функции нервной системы, патологически увеличенный свод стопы, когтевидный большой палец стопы	1:3000	17p	—
Нейрофиброматоз 1-го типа. Новые мутации в 80% случаев. Пятна цвета кофе с молоком, кожные фибромы, макроцефалия, сколиоз, плохая обучаемость. Серьезные осложнения могут быть вызваны сдавлением внутренними фибромами (см. гл. 9, 57)	1:3000–1:5000	17q	Супрессор опухоли нейрофибромин
Наследственный сфероцитоз. Появление в крови эритроцитов сферической формы, развитие гемолитической анемии	1:5000	8p	Анкрин-1
Несовершенный остеогенез. Высоковариантное заболевание, характеризующееся множественными переломами и деформацией хрусталика. Существуют рецессивные формы. Тип 1: склеры голубого цвета и глухота; тип 2: смерть в перинатальном периоде; тип 3: тяжёлые прогрессирующие деформации скелета; тип 4: лёгкая степень ломкости костей, небольшой рост, патологии зубов	1:5000–1:10 000	17q 7q	Коллаген-COL1A1 Коллаген-COL1A2
Миотоническая дистрофия. Прогрессирующая мышечная слабость, неспособность расслабить мышцы, катаракта, нарушения проводящей системы сердца, гипогонадизм. Вызывается экспансией CAG триплета (см. гл. 28)	1:9000	19q 3q	DM-киназа Белок цинковых пальцев
Синдром Элерса–Данло. Существуют различные типы и варианты данного заболевания, болезнь наследственно гетерогенна. Чрезмерная эластичность и хрупкость кожи, гипермобильность суставов. При типе 4 высокий риск ранней смертности по причине разрыва сосудов	1:10 000	2q и др.	Коллаген 4-го типа: COL3A1
Синдром Марфана (несколько сотен аллелей)	1:10 000	—	—
Ахондроплазия	1:10 000–1:50 000	—	—
Доминантная слепота	1:10 000	—	—
Доминантная врождённая глухота	1:10 000	—	—
Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки (см. гл. 55)	1:10 000	5q	Супрессор опухоли APC
Туберозный склероз. Высоковариантное заболевание, характеризующееся наличием опухолей в коре головного мозга, поражением кожи и лёгких, тяжёлой умственной отсталостью, эпилепсией (см. гл. 51)	1:15 000	9q 16p	—
Туберозный склероз 1	—	9q	Супрессор опухоли гамартин
Туберозный склероз 2	—	16p	Супрессор опухоли туберин
Мозжечковая атаксия взрослых. Прогрессирующая мозжечковая атаксия, нередко сопровождаемая офтальмоплегией и слабоумием	1:20 000	6p и др.	Атаксин (спинальная МА, тип 1)
Болезнь Гентингтона (см. гл. 28)	1:20 000	4p	Гентингтин
Нейрофиброматоз 2-го типа. Двусторонняя невринома слухового нерва, раннее развитие катаракты (см. гл. 56)	1:50 000	22q	Супрессор опухоли шванномин (мерлин)
Синдром Гиппеля–Линдау (см. гл. 56)	1:50 000	—	—
Плечелопаточно-лицевая дистрофия. Прогрессирующая конечностная и лицевая слабость, особенно плечевых мышц	1:50 000	4q	—

2. Для потомков обоих гетерозиготных родителей ($Bb \times Bb \rightarrow 1 BB; 2 Bb; 1 bb$) риск B - составляет $3/4$, или 75%.

3. Для потомков родителя, гомозиготного по доминантному признаку, и здорового родителя ($BB \times bb \rightarrow Bb$); риск B - составляет 1, или 100%.

Однако при доминантных состояниях расчёт может быть затруднён, так как сказать наверняка, гомозиготен ли пациент или гетерозиготен, очень сложно (см. гл. 13).

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ МУТАЦИИ

Частоту возникновения доминантных заболеваний в семьях, в которых раньше случаев заболеваемости не было зарегистрировано, можно использовать для расчёта частоты возникновения новых точковых мутаций, приводящих к данным заболеваниям (см. гл. 26). Следует отметить, что для каждого гена существует своя вероятность, однако в среднем такого рода мутационный процесс происходит в одном отдельно взятом гене на каждые 500 000 зигот. Практически все точковые мутации возникают в сперматозоидах, каждый из которых содержит в среднем 20 000–25 000 генов (см. гл. 19). Таким образом, на каждые 500 000 сперматозоидов предположительно приходится 25 000 мутаций, следовательно, в 5% случаев можно ожидать появления жизнеспособного сперматозоида (или рождения жизнеспособного ребёнка) с новой мутацией. Тем не менее лишь малая часть из этих мутаций затронет гены, которые имеют клинически значимые эффекты либо будут проявлять признаки доминантности.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Фармакогенетические состояния имеют разные типы наследования (АД, АР, Х-сцепленный рецессивный, аутосомно-кодминантный и т.д.) (см. список сокращений и гл. 29).

Недостаточность дебризохингидроксилазы (аутосомно-рецессивное заболевание)

Наиболее важные гены, продукты экспрессии которых играют ключевую роль в инактивации лекарственных веществ, — гены группы цитохрома P450 (см. гл. 29). Фермент дебризохингидроксилаза относится к этой группе и участвует в метаболизме антигипертензивного препарата дебризохина[®], а также других лекарственных средств. Примерно у 5–10% европейцев возникают серьёзные побочные эффекты в случае приёма дебризохина[®].

Пёстрая порфирия (*variegata*) (аутосомно-доминантное заболевание)

Примерно у одного из 500 южноафриканцев при приёме сульфаниламидов, барбитуратов и некоторых

других лекарственных средств возникают поражение кожи, боль в брюшной полости, паралич, слабоумие и психоз. Смерть наступает в результате накопления гема в печени, связанного с действием гемосодержащих белков цитохрома P450.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (рецессивное, сцепленное с X-хромосомой заболевание) (см. гл. 11)

В результате недостаточности Г6ФДГ отмечают повышенную чувствительность к определённым лекарствам, в особенности примакину[®] (используют для лечения малярии), фенацетину[®], сульфаниламидам, а также к бобам (*fava beans*). Отсюда происходит и название **фавизм**, которым обозначают гемолитический криз, возникающий при потреблении бобов гомозиготными особями мужского пола.

Недостаточность N-ацетилтрансферазы (аутосомно-рецессивное заболевание)

Примерно 50% населения западных стран гомозиготны по рецессивному аллелю, который обуславливает замедленное выведение из организма некоторых лекарственных средств, особенно *изониазида*, назначаемого при туберкулёзе. В то же время в организме японцев процессы выведения идут намного быстрее.

Недостаточность псевдохолинэстеразы (аутосомно-рецессивное заболевание)

Примерно 1 из 3000 европейцев и 1,5% всех инуитов (эскимосов) гомозиготны по патогенному аллелю, вызывающему недостаточность фермента псевдохолинэстеразы. Данная патология приводит к смертельному параличу диафрагмы при приёме сукцинилхолина[®], который применяют в качестве миорелаксанта во время хирургических операций.

Повышенная чувствительность к галотану, злокачественная гипертермия (генетически гетерогенное заболевание)

Примерно 1 из 10 000 пациентов может умереть от высокой температуры тела при введении анестетика галотана, особенно в комбинации с сукцинилхолином[®].

Недостаточность тиопуринометилтрансферазы (аутосомно-кодминантное заболевание)

Некоторые препараты, применяемые для лечения лейкоза, а также для угнетения иммунного ответа, вызывают серьёзные побочные эффекты у людей с недостаточностью тиопуринометилтрансферазы (примерно 0,3% населения).

Рис. 5.1а. Ахондроплазия

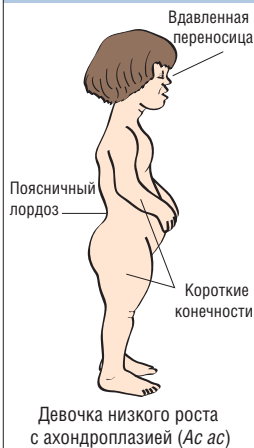


Рис. 5.1б. Вероятность передачи ахондроплазии в случае брака между двумя больными пациентами

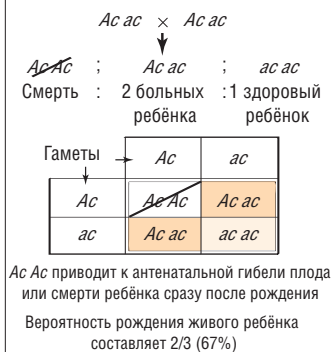


Рис. 5.2. Патологии рецепторов к факторам роста фибробластов

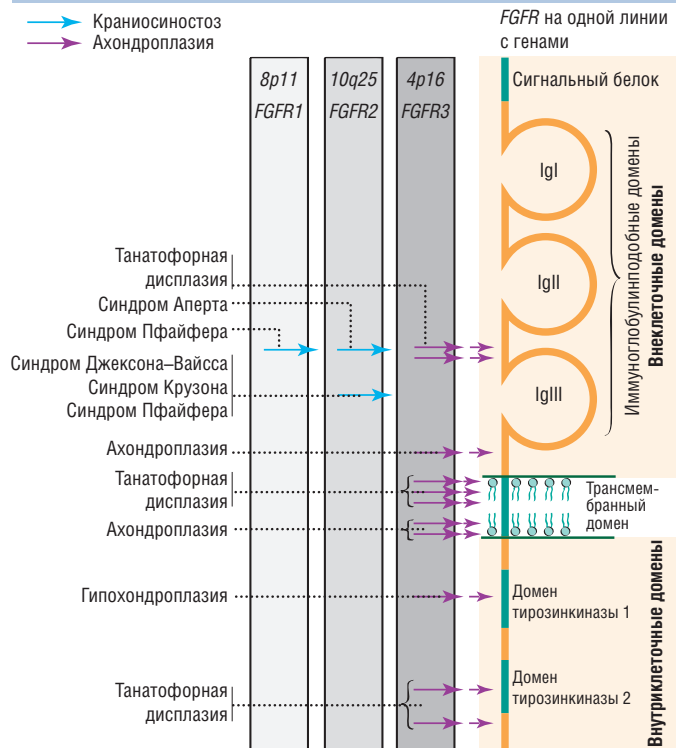
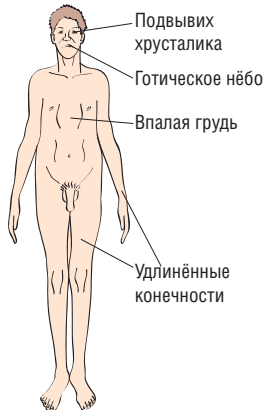
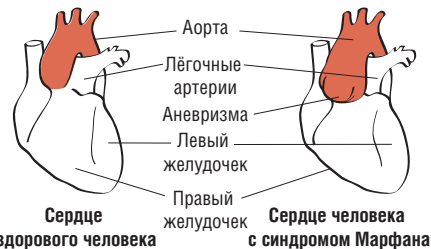


Рис. 5.3. Синдром Марфана

Взрослый гетерозиготный пациент высокого роста



Пороки сердца



Родословная, демонстрирующая переменную экспрессию признаков синдрома Марфана

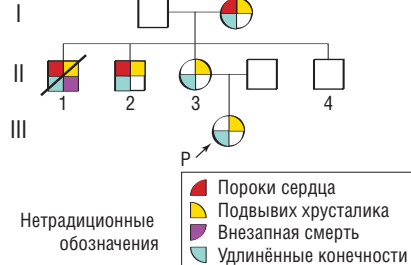
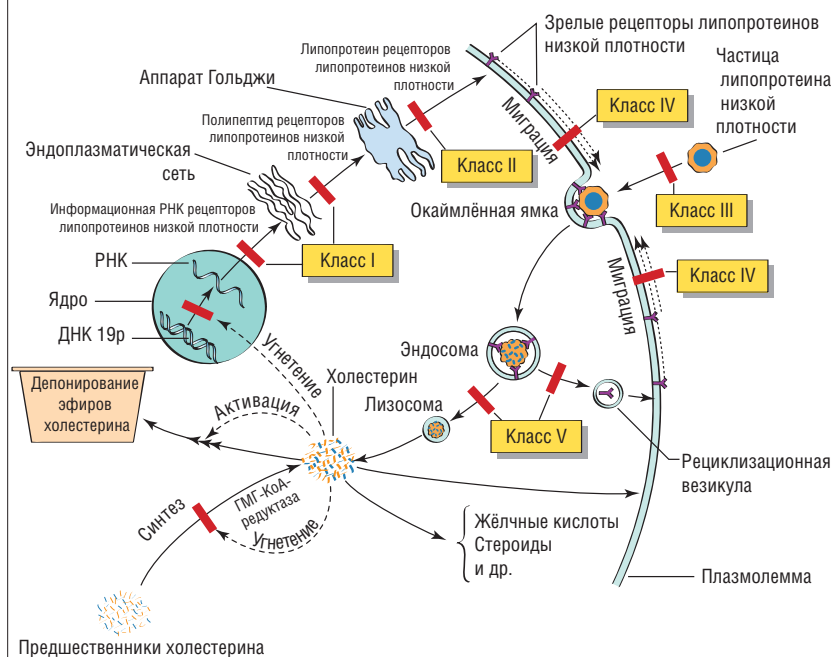


Рис. 5.4. Схема рецепторного эндоцитоза и биосинтеза холестерина, на которой отмечены зоны воздействия мутаций классов I-IV, вызывающих гиперхолестеринемию



ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Известно более 4000 аутосомно-доминантных нарушений, хотя только некоторые из них встречаются с частотой 1:5000 и считаются частыми (см. табл. 4.1). Наиболее частые и важные рассматриваются в этой главе. В случае аутосомно-доминантных заболеваний основные продукты экспрессии повреждённых генов — неферментные белки.

ПАТОЛОГИИ РЕЦЕПТОРОВ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ

Внеклеточные **факторы роста фибробластов (FGF)** оказывают своё воздействие с помощью трансмембранных тирозинкиназ, разделённых на три семейства: **рецепторов к FGF (FGFRs)**. Активация внутриклеточной тирозинкиназы происходит при связывании FGF с внеклеточными доменами.

Мутации генов, кодирующих рецепторы к FGF, служат причиной скелетных дисплазий (**семейства ахондроплазий**) и **краниосиностозных синдромов**. Очень похожая на ахондроплазию **гипохондроплазия** не затрагивает голову; **танатофорная дисплазия** — гораздо более тяжелое заболевание, характеризующее практически 100% смертельным исходом. При краниосиностозах происходит преждевременное сращение черепных швов, сопровождаемое нарушением формирования рук и стоп при **синдроме Апера**. При **синдроме Пфайфера** отмечают патологию больших пальцев рук и ног; при **синдроме Крузона** конечности не поражены.

АХОНДРОПЛАЗИЯ

При ахондроплазии возникает укорочение проксимальных сегментов конечностей, средний рост взрослых людей при этом составляет 125–130 см. Типичные признаки — выступающий лоб (**макроцефалия**), вдавленная переносица и сужение большого затылочного отверстия, что, в свою очередь, может привести к сдавлению шейного отдела спинного мозга, нарушению дыхания и внезапной смерти младенцев. Нередко возникают инфекции среднего уха, которые могут быть причиной развития кондуктивной глухоты. Врождённые деформации таза обуславливают ковыляющую походку. **Лордоз** поясничного отдела позвоночника вызывает боль в нижнем отделе спины и смещение позвонков. У женщин с данной патологией во время родов обычно применяют кесарево сечение.

Этиология. В норме экспрессия *FGFR3* происходит в хондроцитах (преимущественно в пластинках роста развивающихся трубчатых костей), где нормальный аллель угнетает избыточный рост. При ахондроплазии мутация вызывает преждевременную дифференциацию хондроцитов и вследствие этого — преждевременное закрытие пластинок роста. Следует отметить, что в 80% случаев болезнь возникает в результате новых мутаций (см. гл. 4).

Диагностика и лечение. У детей часто возникает гипотония, они поздно начинают сидеть и ходить. Сдавление спинного мозга из-за сужения большого затылочного отверстия вызывает слабость и онемение конечностей. В детстве необходимо проводить мониторинг дыхания. Кроме того, следует своевременно

купировать частые приступы среднего отита, а для удлинения конечностей рекомендуют методы ортопедического лечения.

Больные люди обычно вступают в брак с себе подобными, а это означает, что в случае гомозиготности их дети, скорее всего, родятся уже мёртвыми. У живых гомозиготных новорождённых очень короткие конечности, при этом удушающая дисплазия обычно приводит к летальному исходу. Именно поэтому у родителей с ахондроплазией риск рождения живого больного ребёнка составляет 2/3. Для определения генетического статуса в I триместре беременности используют анализ ДНК (см. гл. 67, 72).

СИНДРОМ МАРФАНА

Синдром Марфана — типичный пример **плейотропии**, характеризуется поражением нескольких систем организма, в особенности костей скелета, сердца и глаз. Часто этот синдром путают с некоторыми другими патологиями. В соответствии с пересмотренными критериями Ghent nosology для постановки диагноза необходимо наличие сердечно-сосудистых проявлений, в первую очередь **аневризмы дуги аорты**, и **эктопии хрусталика**. В случае отрицательного семейного анамнеза наличия этих двух критериев достаточно. Если имеется только один из критериев, то диагноз ставится при наличии мутации гена *FBN1* или при наличии патологии других систем органов.

Скелет. У больных возникают разболтанность суставов, снижение пропорции верхней и нижней частей тела, соотношение размаха рук к росту пациента превышает 1,05. Происходит избыточный рост костной ткани. Характерные признаки — длинные тонкие конечности и пальцы, **впалая** («грудь сапожника») или **килевидная** («голубиная») **грудь** и **сколиоз**, который может привести к развитию сердечно-лёгочных заболеваний.

Сердце. У большинства пациентов возникает пролапс митрального клапана, его створка выпячивается в левое предсердие, позволяя крови просачиваться обратно в левый желудочек, в результате чего происходит его увеличение, приводящее к застойной сердечной недостаточности. Более серьёзное осложнение — **аневризма** восходящей аорты, возникающая у 90% пациентов; она разрывается при повышенной физической нагрузке или во время беременности.

Глаза. В большинстве случаев пациенты близоруки, а примерно у половины отмечают **эктопию хрусталика**.

Этиология. В основе патогенеза лежит излишняя эластичность **фибрилина-1**. Доминантный отрицательный эффект у гетерозигот обусловлен связыванием с мутационным белком и блокировкой нормального фибриллина. Фибриллин регулирует передачу сигнала TGF-β в соединительной ткани. Патогенез заболевания связан с избыточной передачей сигнала при отсутствии функционального фибриллина-1.

Диагностика и лечение. Пациентам рекомендуют регулярно измерять параметры тела, а также проводить эхокардиографию (ЭхоКГ), оценку зрения и магнитно-резонансную томографию (МРТ) поясницы. Для предупреждения перерастяжения аорты применяют β-адреноблокаторы, которые снижают силу сердечных сокращений. Хирургическое вмешательство показано,

если диаметр аорты достигает 50–55 мм. Кроме того, необходимо избегать тяжёлых физических нагрузок и контактных видов спорта. При перерастяжении аорты безусловный фактор риска — беременность. Недавние клинические исследования показали, что предотвратить или уменьшить дилатацию аорты может лечение лозартаном.

Может потребоваться коррекция косоглазия. При проведении лёгких медицинских операций в целях профилактики **эндокардита** применяют антибактериальные препараты.

СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ

Во многих развитых странах смерть по причине **ишемической болезни сердца (ИБС)** наступает в 50% случаев. Её причина — **атеросклероз**, возникающий из-за отложений липопротеинов низкой плотности (ЛНП, включая холестерин) в интима коронарных сосудов. Примерно 1/20 пациентов с ранней ИБС, а также около 5% пожилых людей в возрасте до 60 лет с диагнозом «инфаркт миокарда» гетерозиготны по аллелю СГ. Уровень холестерина в плазме крови у таких людей вдвое превышает норму, в результате чего появляются характерные отложения холестерина (**ксантомы**) в сухожилиях и коже. ИБС возникает примерно у 75% гетерозиготных мужчин с СГ, при этом 50% умирают от инфаркта миокарда в возрасте до 60 лет. У женщин данные показатели равны соответственно 45 и 15%.

Этиология. Всем клеткам организма для построения плазматической мембраны необходим холестерин, который является продуктом эндогенного внутриклеточного синтеза либо может быть захвачен с помощью ЛНП-рецепторов, расположенных на поверхности клеток.

Только что синтезированный рецепторный белок вначале гликозилируется в аппарате Гольджи и только потом проходит через цитоплазматическую мембрану и скапливается в **окаймлённых ямках**, покрытых белком **клатрином**. Холестерин в составе ЛНП связывается с рецептором, происходят инвагинация окаймлённой ямки и интернализация ЛНП-частицы. Затем липид отсоединяется от рецептора и ингибирует синтез холестерина *de novo*. После этого рецептор снова возвращается к поверхности мембраны и связывается с другой ЛНП-частицей. В среднем цикл ЛНП-рецептора составляет 10 мин. Высокий уровень холестерина в циркулирующей крови у гетерозиготных больных СГ возникает по причине патологии ЛНП-рецепторов.

Существует около 900 аллелей СГ пяти основных классов (см. рис. 5.4).

- **Класс I:** отсутствие выработки ЛНП-рецепторных белков.
- **Класс II:** синтез ЛНП-рецепторов нарушается до гликозилирования.
- **Класс III:** гликозилированный ЛНП-рецептор достигает окаймлённых ямок, но не может связываться с ЛНП.
- **Класс IV:** рецепторы достигают поверхности клетки, но не накапливаются в окаймлённых ямках.
- **Класс V:** рецептор не может освободиться от прикрепленной ЛНП-частицы.

Диагностика и лечение. Больным необходимо ограничить потребление холестерина с пищей, а для его вы-

ведения из кишечнорастворимой циркуляции следует принимать специальные смолы, которые абсорбируют жёлчные кислоты. Другие препараты (**статины**) блокируют синтез холестерина, угнетая ГМГ-КоА-редуктазу.

НЕСОВЕРШЁННЫЙ ДЕНТИНОГЕНЕЗ 1-ГО ТИПА

Клинические признаки. Несовершенный дентиногенез I типа поражает зубы, в результате чего они становятся серо-голубыми или янтарно-коричневыми и опалесцируют. На рентгеновских снимках зубы имеют грушевидную коронку, корни таких зубов более узкие, а полость зуба и корневой канал либо сужены, либо полностью облитерированы. Молочные зубы поражаются чаще, чем коренные.

По классификации Шилдса выделяют три типа:

- **тип 1**, ассоциирован с несовершенным остеогенезом;
- **тип 2**, не ассоциирован с дефектами костной ткани;
- **тип 3**, также не ассоциирован с дефектами костной ткани, менее тяжёлый, чем типы 1 и 2. Также известен как форма Брендивайн.

Этиология. Несовершенный дентиногенез 1-го типа возникает в результате мутации гена *DSPP*, приводящей к дефициту сиалофосфопротеина (DSPP).

ОТОСКЛЕРОЗ 1-ГО ТИПА

Клинические признаки. Встречаемость отосклероза среди европейцев составляет 0,2–1%. Отосклероз является наиболее частой причиной нарушения слуха. Приблизительно у 10% заболевших развивается глубокая потеря слуха на всех частотах. Известно семь генов, приводящих к данному заболеванию. Отосклероз встречается приблизительно в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин, причём эта разница сохраняется даже в разнополых близнецовых парах, что может использоваться как основание для пренатальной селекции по полу эмбриона в пользу эмбрионов мужского пола в семьях высокого риска.

Этиология. Заболевание характеризуется отосклерозом капсулы лабиринта среднего уха с инвазией склеротических очагов в овальное окно, что препятствует свободному движению стремени.

Диагностика и лечение. В среднем заболевание развивается в третьей декаде жизни, 90% заболевших на момент диагностики — моложе 50 лет.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Клинические признаки. Несмотря на то что в первую очередь при данном заболевании возникают кисты в почках, встречаются также кисты в печени, особенно у женщин, а также внутричерепные аневризмы. Как правило, почки значительно увеличиваются в размере, что сопровождается гипертонзией. В развитии заболевания вовлечены несколько генетических локусов, но в основном задействован ген *PKD1* белка полицистина 1 (расположенного на 16p). Частота заболевания составляет 1:1000–1:4000.

Возраст наступления заболевания и его конечной стадии может варьировать. Конечная стадия заболевания наступает на 5–6 лет раньше у мужчин, чем у женщин. Эффективность клубочковой фильтрации и наличие сопутствующей гипертонзии также варьируют.

В результате разрыва внутримозговой аневризмы может произойти субарахноидальное кровоизлияние.

Этиология. Почечная киста образуется в результате дефекта механосенсорной функции ресничек и изменения полярности Na^+ , K^+ -АТФазы плазматической мембраны клеток почечных канальцев апикального просвета. Существует двухударная гипотеза, в соответствии с которой в месте образования кисты у *PKD*-гетерозигот возникают соматические мутации с образованием локальной гомозиготности (см. гл. 56).

Диагностика и лечение. Ультразвуковое исследование позволяет выявить заболевание пренатально, хотя до 40% носителей моложе 30 лет не имеют кист. У лиц с эссенциальной гипертензией прогноз менее благоприятный.

5.9. МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭКЗОСТОЗЫ

Клинические признаки. Данное заболевание характеризуется множественными выступами (экзостозами), покрытыми хрящевой тканью, на поверхности различных костей скелета. В 70% случаев заболевание возникает из-за различных мутаций в генах *EXT1* (8q) и *EXT2* (11p). Более тяжёлая форма заболевания наблюдается при мутациях в гене *EXT1*, при этом существует риск развития хондросаркомы в среднем возрасте. Аллели

ли *EXT* не полностью пенетрантны, заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин, с соотношением 1,45:1.

Обычно выросты встречаются на концах и околоэпифизарных участках длинных костей. Наиболее часто поражаются верхние участки бедренных костей и кости таза. Также могут страдать лопаточные кости, позвонки и рёбра. Встречается вальгусное искривление голени, искривление предплечья в локтевую сторону и др. Как правило, пястная кость у таких людей короткая, и отдельные пальцы стоп могут находить друг на друга (на обеих стопах). Примерно у 50% отмечается низкий рост.

Этиология. Причиной множественных экзостозов является утрата функции гена экзостина 1, который, согласно гипотезе, обладает функциями супрессора опухолей (см. гл. 55).

Диагностика и лечение. Билатеральное наложение пальцев стоп друг на друга является критерием постановки диагноза при рождении. Манифестация заболевания происходит в раннем детском возрасте, и патологические изменения продолжают нарастать вплоть до окончания роста эпифизарных пластинок. Избыточный рост костей может приводить к сдавлению периферических нервов и цервикальной миелопатии (поражение спинного мозга).

Рис. 6.1. Браки между гетерозиготными двоюродными братьями и сёстрами

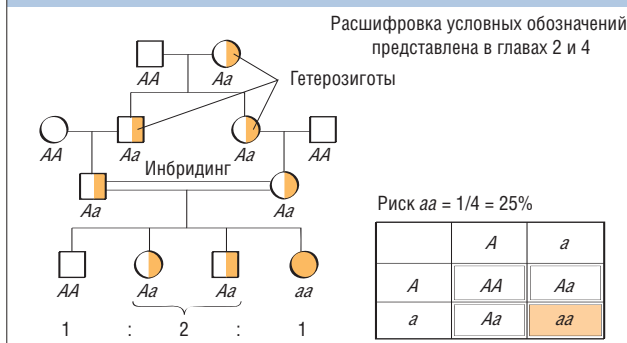


Рис. 6.3. Браки между двумя партнёрами, гомозиготными по рецессивному признаку

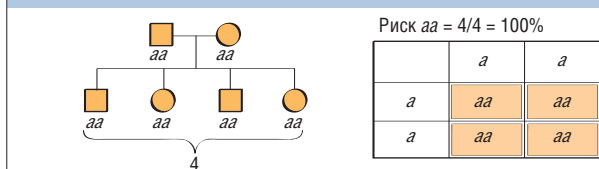


Рис. 6.5. Степень родства с пробандом

Нетрадиционные обозначения

- Первая степень родства: родители, дети, родные братья и сёстры; 50% родство с пробандом
- Вторая степень родства: бабушка и дедушка, внуки, тёти, дяди, племянники; 25% родство с пробандом
- Третья степень родства: двоюродные родственники; 12,5% родство с пробандом

(Партнёры по браку включены не все)

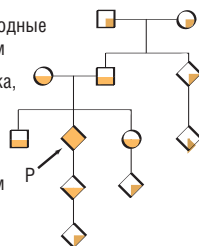


Рис. 6.2. Брак между партнёром, гомозиготным по рецессивному признаку, и гетерозиготным партнёром

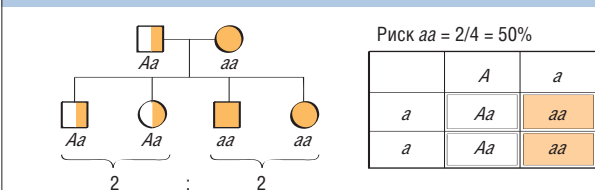


Рис. 6.4. Родословная, демонстрирующая два типа рецессивной глухоты

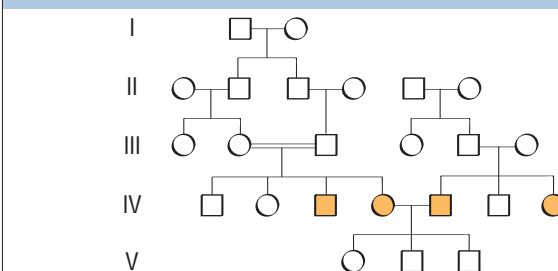
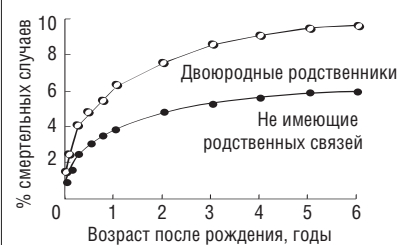


Рис. 6.6. Суммарное количество случаев постнатальной смертности у 3442 детей двоюродных родственников и 5224 детей партнёров, не имеющих родственных связей



Redrawn from Yamaguchi M, Yanase T, Nagano H, Nakomoto N. Effects of inbreeding on mortality in Fukuoka population // American Journal of Human Genetics. – 1970. – Vol. 22. – P. 145–159.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Родословная при наличии в семейном анамнезе аутосомно-рецессивных заболеваний заметно отличается от родословных с другими формами наследования. Рецессивные болезни могут встречаться достаточно часто, так как гетерозиготные особи сохраняют и передают патологические аллели, избегая адверсного (неблагоприятного) отбора.

ПРАВИЛА АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО НАСЛЕДОВАНИЯ

Для аутосомно-рецессивного наследования справедливы следующие правила.

1. *Болеют как мужчины, так и женщины.*
2. *В родословной существуют перерывы, а характер наследования носит обычно «горизонтальный» характер (родные братья и сёстры могут быть больными, в то время как родители — нет).*
3. *Больные дети могут рождаться у здоровых родителей — обычно в соотношении один больной на три здоровых ребёнка.*

4. *Если оба родителя больны, то и все их дети тоже будут больны, за исключением случаев мимикрии генов (см. ниже «Врождённая глухота»).*

5. *В браке больных людей со здоровыми партнёрами обычно рождаются только здоровые дети.*

Пример: альбинизм

Глазокожный альбинизм (см. гл. 7 и 63) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, т.е. все пораженные индивиды являются рецессивными гомозиготами (aa). Большинство пациентов рождаются в семьях у фенотипически здоровых родителей, у которых также могут быть здоровые гомозиготные и гетерозиготные дети в соотношении один доминантный гомозиготный: два здоровых гетерозиготных: один с альбинизмом:

$Aa \times Aa \rightarrow 1 AA : 2 Aa : 1 aa$, т.е. три здоровых, один альбинос.

У родителей с глазокожным альбинизмом все дети тоже будут больными:

$aa \times aa \rightarrow aa$.

У людей с данным заболеванием, вступающих в брак со здоровыми партнёрами, чаще всего рождаются здоровые дети, так как аллель альбинизма встречается достаточно редко:

$$aa \times AA \rightarrow Aa.$$

Однако в редких случаях здоровый партнёр может оказаться гетерозиготным, тогда половина детей окажется рецессивными гомозиготами:

$$aa \times Aa \rightarrow Aa; aa; \text{один здоровый, один альбинос.}$$

Стоит отметить, что последний случай имеет сходство с браками между партнёрами, гетерозиготными по доминантному признаку, и здоровыми партнёрами (см. гл. 4), поэтому он носит название «псевдоминантность».

Рецессивные заболевания могут часто встречаться в репродуктивно закрытых популяциях. Для определения здорового носителя обычно применяют молекулярные тесты. Частоту появления гетерозигот вычисляют по **закону Харди–Вайнберга**, исходя из частоты гомозигот (см. гл. 30).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА

Рецессивные гомозиготы рождаются в браках трёх типов, самый распространённый из которых первый.

Оба партнёра гетерозиготы:

$$Aa \times Aa \rightarrow 1 AA : 2 Aa : 1 aa; \text{риск составляет } 1/4, 0,25 \text{ или } 25\%.$$

Рецессивная гомозигота и гетерозигота:

$$aa \times Aa \rightarrow 1 Aa : 1 aa; \text{риск составляет } 1/2, 0,5 \text{ или } 50\%.$$

Оба партнёра — рецессивные гомозиготы:

$$aa \times aa \rightarrow aa; \text{риск составляет } 1 \text{ или } 100\%.$$

Пример: врождённая глухота

Существует множество (>30) несиндромальных аутосомно-рецессивных форм врождённой глухоты, которые имеют одну и ту же общую фенотипическую черту — все гомозиготные люди страдают от глухоты (см. гл. 8). Такого рода ситуация носит название **локусной гетерогенности**. Частота появления гетерозигот составляет 10%.

Индивиды с глухотой часто в качестве партнёров выбирают также глухих людей, при этом у них часто рождаются дети с нормальным слухом. Это может случиться, *если партнёры гомозиготны по мутационным рецессивным аллелям в разных локусах*.

Предположим, аллели *d* и *e* вызывают глухоту в случае гомозиготности, при этом брак между двумя гомозиготными партнёрами с глухотой может быть представлен следующим образом: **ddEE** (глухота) $\times$ **DDee** (глухота) $\rightarrow$ **DdEe**. Все потомки будут иметь нормальный слух.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Мужчина желает узнать, какова вероятность того, что он является носителем муковисцидоза, если у его здоровой сестры родился ребёнок с данным заболеванием?

Ответ. Его сестра «облигатно гетерозиготна» (обязательно), поэтому и у него существует 50% шанс быть гетерозиготным. Можно обратить внимание на то, что у людей европеоидной расы частота носительства составляет 1/25. Кроме того, существует скрининг на наиболее часто встречаемые аллели муковисцидоза. Аллели больного ребёнка также можно сравнить с аллелями мужчины.

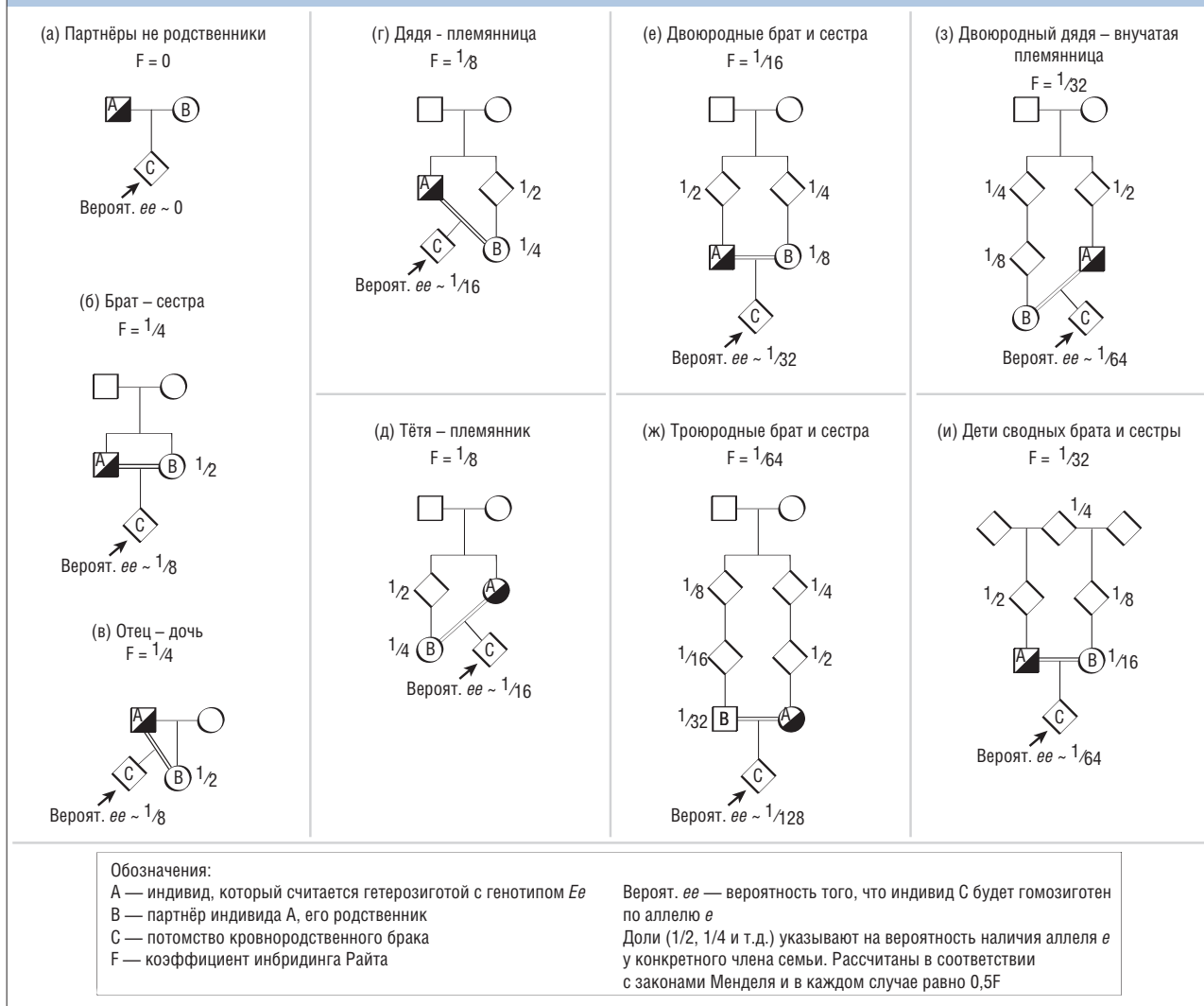
2. Молодая женщина получила предложение вступить в брак с сыном брата её отца. У неё есть сестра, страдающая от глазокжного альбинизма, и женщина уверена, что в случае бракосочетания у них могут родиться больные дети. Каков будет ваш совет?

Ответ. Брак, в результате которого родилась сестра молодой женщины, был между двумя гетерозиготными людьми ($Aa \times Aa$), в котором вероятность рождения здоровой гомозиготы (AA) и гетерозиготы (Aa) была 1:2. Следовательно, вероятность того, что здоровая молодая женщина — носитель, составляет 2/3. Её отец облигатно гетерозиготен, а шанс, что его брат также носитель, составляет 1/2. Таким образом, вероятность носительства у её двоюродного брата составляет: $1/2 \times 1/2 = 1/4$, а вероятность появления на свет больного ребёнка: $2/3 \times 1/4 \times 1/4 = 1/24$ для каждой беременности.

Таблица 6.1. Наиболее важные аутосомно-рецессивные заболевания у представителей европеоидной расы (в порядке убывания частоты возникновения)				
Патологическое состояние	Частота случаев заболевания	Частота случаев носительства	Картирование локуса	Продукт гена
Первичный гемохроматоз [отложение железа, особенно в печени, которое сопровождается циррозом, кардиомиопатией, сахарным диабетом (СД)] (см. гл. 60–62)	1:200–1:400	1:10	6p	HLA-H
Рецессивное слабоумие	1:2000		Множество	
Муковисцидоз (у белых людей) (см. гл. 7)	1:2500	1:25	7q31	CFTR
Болезнь Тея–Сакса	1:3600	1:30	15q	Гексозаминидаза 2
У евреев ашкенази				
У американцев — не евреев (см. гл. 8, 62)	1:360 000	1:300		
Пигментная дегенерация сетчатки: 50% — АР-наследование, 15% — АД-наследование, 5% — сцепленное с X-хромосомой. Ночная слепота, сужение поля зрения, пигментированные участки на сетчатке	1:4000		Несколько	
Глазкожный альбинизм, тип 1	1:10 000	1:100	11q	Тирозиназа
Фенилкетонурия (см. гл. 8)	1:10 000	1:50	12	Фенилаланин-гидроксилаза

Патологическое состояние	Частота случаев заболевания	Частота случаев носительства	Картирование локуса	Продукт гена
Спинальная мышечная атрофия (см. гл. 8)	1:10 000	1:50	5q13	Фактор SMN, NAIP
Рецессивная слепота	1:10 000			
Врождённая гиперплазия надпочечников. Маскулинизация женских половых органов, преждевременное наступление пубертатного периода у мальчиков, дефицит соли в организме (см. гл. 44)	1:10 000	1:50	6	21-Гидроксилаза
Недостаточность среднепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы. Проявляется в раннем возрасте в виде низкого уровня глюкозы в крови в ответ на инфекционный процесс или голодание, неспособности вырабатывать кетонные тела (см. гл. 60–62)	1:10 000	1:50	1p	MCAD
Болезнь Гоше	1:25 000	1:80	1	β-Глюкозидаза
У евреев-ашкенази (см. гл. 60–62)	1:3600	1:15		
Синдром Смита–Лемли–Опица. При типе 2 возникают смерть новорождённых, микроцефалия, пороки сердца, почечная дисплазия, расщелина нёба, полидактилия. Для типа 1 характерны менее тяжёлые проявления, отмечают задержку умственного развития, птоз и патологию мочеполовой системы (см. гл. 44, 60)	1:30 000			7-Дигидро-холестерин-редуктаза
Синдром Целльвегера. Нарушение функций пероксисом, повышение в плазме крови длинноцепочечных жирных кислот, тяжёлое отставание в развитии, гипотония, почечная и печёночная недостаточность (см. гл. 62)	1:50 000		Несколько	
Классическая галактоземия. Рвота, гепатомегалия, желтуха и отёки; в позднем возрасте возникают катаракты и умственная отсталость (см. гл. 59)	1:55 000		9	Галактоза-1-фосфатуридил-трансфераза
Серповидноклеточная анемия			11p	β-Глобин
У афроамериканцев (см. гл. 29)	1:600	1:12		
α-Талассемия			16p	α-Глобин
У жителей Юго-Восточной Азии, китайцев (см. гл. 29)	1:2500	1:25		
β-Талассемия			11p	β-Глобин
у греков, итальянцев (см. гл. 29)	1:3600	1:30		
Наследственная атаксия Фридрейха. Атаксия, килевидная грудь, потеря мышечной функции нижних конечностей			7q	Фракситин
Недостаточность аденозиндезаминазы. Тяжёлый иммунодефицит, постоянные инфекционные заболевания. (см. гл. 61, 65)	1:100 000		20q	Аденозиндезаминаза
Невральный цероид-липофусциноз. Возникает в младенческом и раннем детском возрасте, характерны быстрая потеря зрения, слабоумие, возможна ранняя смерть	1:150 000		1p 16p	PPT CLNS

Рис. 7.1. Анализ вероятности рождения гомозиготы в различных ситуациях инбридинга



ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Известно, что человек в среднем наследует несколько рецессивных аллелей с летальной мутацией и один-два аллеля тяжёлого рецессивного заболевания. Этот скрытый негативный компонент генома называется **генетическим грузом**. В результате близкородственных браков (инбридинга) повышается шанс появления гомозигот по таким рецессивным аллелям. Потомство близкородственных пар (родитель—потомок или брат—сестра) в 40% случаев имеет нарушение умственного развития, также очень часты случаи нарушения зрения или слуха. Повышенный риск возникновения таких дефектов отмечается и у потомства браков между двоюродными родственниками (см. рис. 6.6).

По меньшей мере 1100 млн человек состоят в браке с троюродными или более близкими родственниками либо являются потомками таких пар. В арабских популяциях браки между двоюродными родственника-

ми — детьми братьев — являются наиболее частыми кровосмесительными браками. Приблизительно 10% браков в Индии составляют пары дядя—племянница. В Великобритании двоюродные родственники во втором ряду родословной (т.е. те, у кого обе пары бабушек и дедушек — дети одних родителей) являются наиболее близкими родственниками, которым можно законно вступать в брак.

Потомство близкородственных пар имеет сниженную жизнеспособность, или **инбредную депрессию**. Например, потомство двоюродных родственников имеет повышенный риск возникновения многофакторных заболеваний, в 2,5 раза повышенную вероятность врождённых пороков развития, а постнатальная смертность у таких детей на 70% выше, чем у детей неродственных родителей.

У потомков неродственных пар рецессивные заболевания встречаются с частотой $1/4$ квадрата их гетерозиготных частот (см. гл. 30) и не превышает 2%. В то

же время частота рецессивных заболеваний у потомства близкородственных браков выше. Более редкие ауто-сомно-рецессивные заболевания чаще возникают у потомков близкородственных браков. Как правило, чем реже ауто-сомно-рецессивное заболевание, тем выше степень инбридинга. Например, у потомства пар, образованных двоюродными родственниками, частота муковисцидоза — наиболее распространённого ауто-сомно-рецессивного заболевания — составляет 1,4%. А частота алкаптонурии — крайне редкого заболевания — достигает 25% (см. гл. 58). Совместная частота всех нарушений у потомков обычных пар приблизительно вдвое ниже, чем у потомства пар двоюродных родственников (см. рис. 6.6). Тем не менее вероятность того, что ребёнок у такой пары родится здоровым, составляет 93–95% (см. гл. 71).

Тактика при усыновлении

При усыновлении ребёнка от близкородственной пары такой ребёнок наблюдается в течение 6 мес до окончания процедуры усыновления. За этот срок большинство возможных заболеваний манифестирует.

БЛИЗКОРОДСТВЕННЫЕ БРАКИ

Кровное родство означает, что у партнёров имеется как минимум один общий предок, тогда как родственниками являются те, кто имеет общие гены, передаваемые из поколения в поколение. Строго говоря, все люди являются родственниками, но по причинам религиозного, юридического и медицинского характера мы считаем таковыми членов семьи своего поколения, родителей, дедушек (бабушек), прадедушек (прабабушек) и нисходящих поколений. Самыми отдалёнными родственниками в близкородственных браках считаются троюродные родственники.

К **кровосмесительным** бракам относятся браки между родителями и детьми и между братьями и сёстрами. Они несут максимальный риск. Двоюродные братья и сёстры являются потомками родных братьев и сестёр (сисбсов) и имеют общих бабушку и дедушку. Троюродные братья и сёстры являются потомками двоюродных и имеют общих прабабушку и прадедушку.

С точки зрения медицинской генетики важно определить степень «общности» генетического материала. Здесь описаны три способа для измерения этой степени. Наиболее широко применяется коэффициент инбридинга Райта (F). (Иногда применяются и другие способы, однако не всегда корректно.)

Коэффициент родства ϕ (фи) относится к парам индивидов в семье, например к супружеской паре А и В (см. рис. 7.1), и является вероятностью того, что случайный аллель у особи А идентичен аллелю у особи В в том же локусе.

Коэффициент инбридинга Райта относится к вероятному гомозиготному потомку А и В (обозначим его С) — это вероятность того, что оба аллеля в данном локусе у С идентичны аллелям у предков. Численно F_C равно ϕ_{AB} .

Коэффициент сходства между двумя индивидами определяется как соотношение у двух человек общих генов, полученных от общего предка. Коэффициент сходства численно равен $2F$.

Все три величины дают представление о вероятности того, что индивид будет страдать рецессивным заболеванием, как результат кровного родства его родителей (см. рис. 7.1).

КРОВОСМЕСИТЕЛЬНЫЕ БРАКИ

Браки брат–сестра

Рассмотрим, как определить вероятность того, что ребёнок будет страдать от заболевания, обусловленного редким ауто-сомно-рецессивным аллелем e , унаследованным от одного родителя. Вероятность того, что он передан потомку А, составляет 0,5. Такая же вероятность будет и для второго потомка В. Коэффициент родства ϕ_{AB} между сисбсами (т.е. вероятность того, что этот аллель есть у обоих сисбсов, А и В) является произведением независимых вероятностей этого аллеля: $0,5 \times 0,5 = 0,25$, т.е. $\phi_{AB} = 0,25$, или $1/4$.

Коэффициент инбридинга предполагаемого потомства сисбсов А и В также равен $0,5 \times 0,5 = 0,25$, т.е. $F_{AB} = 0,25$, или $1/4$.

Браки родитель–ребёнок

У пар, образованных отцом и дочерью (или матерью и сыном), необходимо учитывать, от кого унаследован аллель e , присутствующий у дочери, — от её отца или от матери. Вероятность того, что он был передан от отца, равна 0,5, таким образом, F и ϕ будут равны 0,25, или $1/4$.

Риск для потомства

Если представить, что каждый индивид (А) был бы гетерозиготой по патогенному, но не летальному рецессивному аллелю e , то вероятность появления гомозиготного рецессивного потомка кровосмесительного брака ee будет зависеть от вероятности наличия аллеля e у индивида В ($=0,5$) и Менделевской вероятности (0,25) образования рецессивной гомозиготы в браке двух гетерозигот. Другими словами, риск для потомства составляет $0,5 \times 0,25 = 0,125$, или $1/8$.

Обратите внимание, что риск появления гомозиготы всегда равен $0,5F$ (см. рис. 7.1).

БРАКИ МЕЖДУ ДВОЮРОДНЫМИ РОДСТВЕННИКАМИ

Для пар, образованных двоюродными родственниками, эквивалентные расчёты будут следующими:

$$F = \phi = 1/4 \times 1/4 = 1/16.$$

Вероятность общего аллеля у двоюродных родственников составляет $1/8$, а вероятность появления у них гомозиготного потомка равна $1/8 \times 1/4 = 1/32$ ($3\% = 0,5F$). Эти расчёты соответствуют наблюдаемой частоте появления гомозиготного потомства у таких пар, подтверждая предположение о наличии у каждого человека как минимум одного патогенного рецессивного аллеля в гетерозиготном состоянии. Однако эти расчёты не принимают во внимание большое количество пренатальных потерь и превышение частоты мертворождения ($5/1000$). Частота смертности в младенчестве составляет $12,5/1000$, а смертность в возрасте от 28 нед до 10–12 лет — $34/1000$ (Bittles, A.H. *Consanguinity in Context*, Cambridge University Press, 2012).

УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ

Приблизительно 3% детей имеют выраженную умственную отсталость. В половине случаев причина остаётся неизвестной, тогда как 20% случаев обусловлены факторами окружающей среды (см. гл. 46). В патогенезе оставшихся 30% случаев лежат генетические факторы, половина которых имеет моногенную природу. У детей, родившихся от браков двоюродных родственников, особенно двоюродных родственников во втором ряду родословной, умственные способности ниже на 6 пунктов IQ на каждые 10% коэффициента инбридинга.

К аутосомно-рецессивным заболеваниям, сопровождаемым умственной отсталостью, относятся атаксия-телеангиэктазия (см. гл. 56 и 65), мукополисахаридозы (см. гл. 61), фенилкетонурия (см. гл. 7 и 63), болезнь Вильсона (см. гл. 60).

ГЛАЗОКОЖНЫЙ АЛЬБИНИЗМ

Частота гомозигот: 1:~10 000 рождений.

Клинические признаки. У таких пациентов отмечают очень бледные волосы и кожа, голубая или розовая радужка, красные зрачки, светобоязнь, очень слабое зрение и непроизвольные движения глазного яблока (нистагм), которые связаны с нарушением образования связей глаз—мозг.

Этиология. Биохимические нарушения (при 1-м типе) обусловлены дефектной тиразиной, которая в норме последовательно превращает тиразин в ДОФА (дигидроксифенилаланин) и ДОФА-хинон — предшественник тёмного пигмента меланина (см. гл. 63).

РЕЦЕССИВНАЯ СЛЕПОТА

Частота: 1:10 000.

Клинические признаки. В основе слепоты лежат различные причины: от нарушений формирования глаза, как при полной билатеральной анофтальмии, дегенерации прежде правильно сформированных органов, как при макулодистрофии, пигментной дистрофии сетчатки, атрофии зрительного нерва, до физических повреждений, таких как дислокация хрусталика или катаракта (помутнение хрусталика).

ПИГМЕНТНАЯ ДИСТРОФИЯ СЕТЧАТКИ

Частота: 1:4000.

Клинические признаки. Пигментная дистрофия сетчатки — семейное прогрессирующее заболевание сетчатки, приводящее к слепоте. Это наиболее частая форма наследственного дегенеративного заболевания сетчатки, известного как палочко-колбочковая дистрофия. Нарушение генетически гетерогенно и проявляется в ряде синдромов (например, синдромы Ушера и Хантера). Известно более 20 локусов, мутации в которых могут привести к заболеванию. В основном они

кодируют белки, экспрессируемые в палочках и колбочках. Примерно половина из них — аутосомно-рецессивные.

Этиология. Зрение начинает ухудшаться в 10–12 лет, когда диагноз может быть подтверждён офтальмоскопически, и прогрессирует до 50–60 лет, когда отмечается значительная потеря зрения. Наблюдаются скопления пигментированных клеток, относительное уменьшение числа фоторецепторов сетчатки с дегенеративными изменениями капилляров. Обычно при этом страдает монохроматическое зрение, хотя иногда затрагивается и цветное зрение.

Лечение. Таким детям требуется особый режим обучения и средства ночного зрения. Дополнительный приём витаминов А и Е может замедлить развитие заболевания.

ТЯЖЁЛАЯ ВРОЖДЁННАЯ ТУГОУХОСТЬ

Частота: 1:1000.

Этиология. Примерно в половине случаев в основе врождённой тугоухости лежит генетическая причина. Из них в 66% случаев — это аутосомно-рецессивные заболевания. Идентифицировано более 30 рецессивных локусов, представляющих «мимические» гены (см. гл. 6).

НАРУШЕНИЯ КОННЕКСИНА 26

Коннексин 26 — это белок межклеточных щелевых контактов плазматической мембраны (см. гл. 14), ответственный за гомеостаз ионов калия в улитке. Мутация в гене *CX26* приводит к возникновению до 50% всех случаев аутосомно-рецессивной тугоухости. При этом половина из них связана с мутацией 30delG с частотой встречаемости носителей 1:35.

СИНДРОМ ПЕНДРЕДА

10% случаев врождённой тугоухости наблюдается при синдроме Пендред, при котором также отмечается дисфункция щитовидной железы. Трансмембранный белок пендрин тесно связан с белками переносчиками серы, его ген находится в 7q22-31 (см. гл. 35). Патологические изменения могут встречаться во внутриклеточном, внеклеточном и трансмембранном доменах белка. У пациентов наблюдается дисплазия Мондини, при которой улитка имеет 1,5 витка вместо 2,5. Первые два витка улитки сращены в один, который становится очень чувствительным к физической травме. Помимо этого мутация в гене *PDS* вызывает синдром расширенного водопровода преддверия — одной из самых частых форм патологии внутреннего уха, приводящей к детской глухоте.

Диагностика. Диагностика синдрома Пендред включает тест с перхлоратом для оценки функции щитовидной железы, определение мутации и скрининг носителей.

Рис. 8.1. Системы органов, поражаемые муковисцидозом

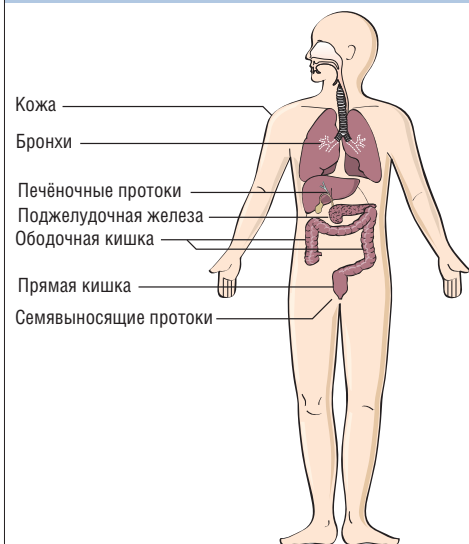


Рис. 8.2. Муковисцидозный трансмембранный регулятор (CFTR)

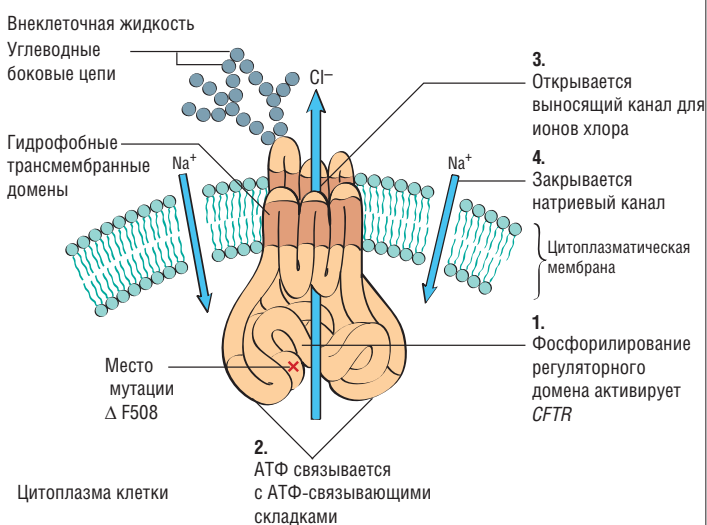


Рис. 8.3. Пациент с фенилкетонурией, сидящий в характерной «позе портного», обусловленной гипертонусом отдельных групп мышц

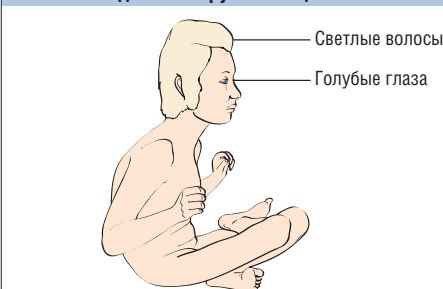


Рис. 8.4. Поперечный разрез спинного мозга

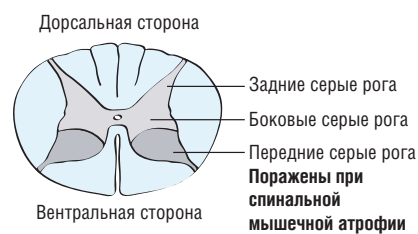
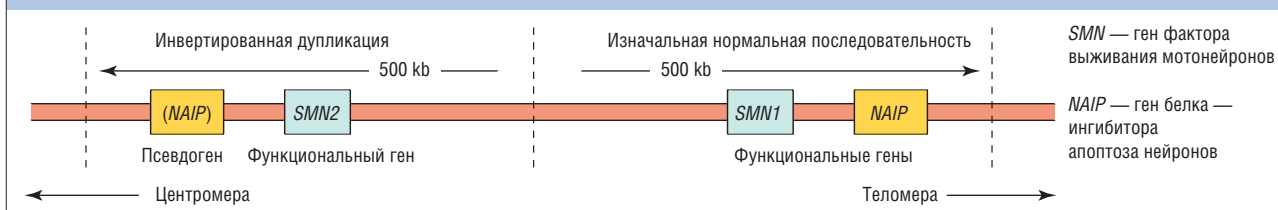


Рис. 8.5. Инвертированная дупликация при спинальной мышечной атрофии



8.1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

До сих пор трудно объяснить большую частоту появления большинства рецессивных заболеваний. Существует предположение, что высокая аллельная частота возникает в результате случайного дрейфа генов или вследствие «эффекта основателя», т.е. из-за увеличения численности маленькой изолированной популяции. В результате изменений условий жизни аллели, которые в прошлом давали преимущество, могут стать патогенными. Типичный пример — повышенная усвояемость пищи, которая может привести к развитию СД в случае улучшения качества жизни (см. гл. 52). Патогенные аллели иногда способны

«прикрепляться» к непатогенным и таким образом проходить естественный отбор. Так, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и при серповидноклеточной анемии часто возникает преимущество гетерозигот по причине повышенной устойчивости к малярии (см. гл. 29). Аллельную частоту муковисцидоза лучше всего объясняет репродуктивное преимущество гетерозигот, так как в случае, если у одного из родителей присутствует аллель $\Delta F508del$, в семьях с большим количеством детей вероятность появления на свет девочки во много раз выше. Если предположить, что мутантный аллель в такой семье будет передаваться из поколения в поколение на протяжении 5000 лет, это объяснит нынешнюю высокую

аллельную частоту заболевания. Такое объяснение, однако, признается не всеми.

МУКОВИСЦИДОЗ

Частота составляет 1:~2500 — у европеоидов, 1:15 000 — у афроамериканцев, 1:30 000 — у американцев азиатского происхождения.

Генетика. Аутосомно-рецессивное заболевание, 7q31; более 1300 аллелей, в 70% случаев регистрируют мутацию Phe508del.

Клинические признаки. Муковисцидоз — одно из самых частых аутосомно-рецессивных заболеваний в Северной Европе, где каждый 25-й житель — здоровый гетерозиготный носитель (см. гл. 30). В 10–20% случаев у новорождённых возникают утолщения в просвете ободочной кишки, что приводит к **мекониевой непроходимости кишечника**. Наиболее характерные проявления — недостаточность функции поджелудочной железы, ведущая к нарушению всасывания в кишечнике, анемия и сниженная масса тела, выпадение прямой кишки и закупорка печёночных протоков. Кроме того, отмечают высокую концентрацию солей в поте. Практически у всех мужчин отмечают **врождённое отсутствие обоих семявыносящих протоков (синдром CBAVD)**. Наиболее серьёзное осложнение заболевания — хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), возникающая в результате утолщения слизистой оболочки. ХОБЛ сопровождают бактериальные инфекции, вызывающие разрушение ткани лёгкого и смерть 90% пациентов в возрасте 25–30 лет. Смерть также может наступить по причине теплового удара.

Этиология. В основе патогенеза заболевания лежит дефект белка CFTR (трансмембранный регулятор муковисцидоза), который регулирует прохождение ионов хлора через клеточную мембрану. Он участвует в образовании для этих ионов АМФ-зависимых каналов, пронизывающих мембрану эпителиальных клеток. В норме фосфорилирование регуляторного домена CFTR приводит к активации белка и связыванию его с АТФ, в результате чего открывается наружный Cl⁻ канал и закрывается соседний с ним Na⁺-канал. Из-за нарушения транспорта ионов возникают нарушение водно-солевого равновесия и обезвоживание организма.

Наиболее распространённые структурные изменения гена CFTR — сдвиг рамки считывания, нарушения сплайсинга, делеции, миссенс- и нонсенс-мутации (см. гл. 25). При этом происходят полное или частичное угнетение синтеза CFTR-белка, блокада его прикрепления к эпителиальной мембране (Phe508del) или нарушение его функции.

У пациентов с активностью CFTR-белка ниже 3% от нормы возникает тяжёлая форма «классического» муковисцидоза, сопровождаемая недостаточностью функции поджелудочной железы; для больных с активностью 3–8% характерны расстройство дыхания и нормальное функционирование поджелудочной железы; при 8–12% у мужчин отмечают только синдром CBAVD.

Диагностика и лечение. Основной метод лечения лёгочных проявлений муковисцидоза — интрапульмональная перкуссионная вентиляция легких и антибиотикотерапия. Иногда помогает использование

ингаляторов и небулайзеров. В очень тяжёлых случаях показана пересадка сердца и лёгких. Обязательно назначают ферменты поджелудочной железы и специальную диету. Кроме того, больным полезны регулярные физические упражнения, особенно плавание. Генная терапия заболевания в настоящее время находится на экспериментальной стадии. Кроме того, проводится поиск малых молекул, способных модифицировать мултантный белок.

Пrenатальная диагностика включает анализ ферментов, выделяемых микроворсинками, или ДНК клеток амниотической жидкости. У новорождённых измеряют концентрацию NaCl в потовой жидкости и иммунореактивного трипсина в крови, присутствие которого указывает на внутриутробную закупорку протоков поджелудочной железы (см. гл. 73). В некоторых странах муковисцидоз включён в программу скрининга новорождённых, а также в проверку на носительство в семьях, в которых были зарегистрированы случаи муковисцидоза («каскадный скрининг-тест»).

Проблемы, требующие особого внимания: закупорка дыхательных путей, инфекционные процессы в лёгких, водно-солевое равновесие, мекониевая непроходимость кишечника.

БОЛЕЗНЬ ТЕЯ-САКСА, GM2-ГАНГЛИОЗИДОЗ

Частота. Частота составляет 1:3600 у евреев-ашкенази (вероятность носительства 1/30), в настоящее время 5:360 000 благодаря вмешательству генетиков; 1:360 000 у американцев-неевреев (вероятность носительства 1:300).

Генетика. Аутосомно-рецессивное заболевание; 15q.

Клинические признаки. Различают два основных перекликающихся типа болезни Тея–Сакса: «детская» и «поздняя детская» (болезнь Сандгоффа) формы. В первом случае у больных детей отмечают расстройство аппетита, заторможенность, сонливость, гипотонию, у 90% пациентов присутствует красное пятно на сетчатке. Во 2-й половине первого года жизни может возникнуть задержка в развитии, кормление становится более проблематичным, происходит потеря навыков. Кроме того, возникают глухота или гиперчувствительность к звукам. Ухудшение зрения приводит к полной слепоте в возрасте 1 года. На втором году жизни иногда отмечают увеличение размеров головы, возникают вспышки неуместного смеха и судорожные припадки. Гипотония приводит к мышечной спастичности, а затем и к параличу. Смерть обычно наступает от инфекции дыхательных путей в возрасте 3–10 лет.

Этиология. Наиболее распространённая мутация при болезни Тея–Сакса — включение четырёх оснований в ген, кодирующий α -субъединицу **гексозаминидазы А**. Данный фермент участвует в превращении гликозилированного мембранного фосфолипида ганглиозида 2 в ганглиозид 3. В случае недостаточности гексозаминидазы происходит накопление ганглиозида 2 в лизосомах (см. гл. 62). Фермент имеет α - и β -субъединицы, а его изомер гексозаминидаза В — две β -субъединицы. При болезни Сандгоффа нарушение происходит в β -субъединице, поэтому перестают работать оба фермента.

Диагностика и лечение. Лечение в основном поддерживающее. Если оба родителя являются носителями, возможна пренатальная или предимплантационная ДНК-диагностика (см. гл. 62). Диагноз у новорождённых ставят на основании недостаточности гексозаминидазы А, в случае гетерозиготности определяют промежуточный уровень (см. гл. 73).

Проблемы, требующие особого внимания: подтверждающий диагноз и кормление.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Частота составляет 1:10 000–1:15 000 у европейцев, вероятность носительства — 1:50–1:60.

Генетика. Аутомно-рецессивное заболевание; 12q24; более 450 аллелей.

Клинические признаки. Характерный признак для гомозиготных пациентов с фенилкетонурией — светлые волосы и голубые глаза. У детей часто возникают судороги и тяжёлая олигофрения, при этом фенилаланин накапливается в крови, а его метаболиты выводятся из организма с мочой.

Этиология. Основная причина заболевания — недостаточность **фенилаланингидроксилазы (ФАГ)**, необходимой для превращения фенилаланина в тирозин (для более подробной информации о заболевании и диагностических анализах см. гл. 58 и 63). В первые дни жизни возникают сильная рвота и эпизодические судороги. У ребёнка отмечают трудности в обучении, кожа становится сухой и экзематозной. При отсутствии лечения характерен «мышинный» запах, обусловленный присутствием в поте и моче фенилуксусной кислоты, также возникает гипертония мышц. Средняя продолжительность жизни у больных фенилкетонурией ниже, чем у здоровых людей.

Диагностика и лечение. Строгая диетотерапия сразу после рождения (исключение грудного вскармливания, кормление только специальными смесями, не содержащими фенилаланин). При отсутствии лечения коэффициент интеллекта у детей снижается в среднем на 1–2 балла в неделю. Фенилаланин жизненно необходим для роста, однако в случае заболевания с первого месяца жизни и на протяжении как минимум 10 лет необходимо соблюдать диету с его пониженным содержанием в пище. Для предотвращения умственных нарушений, микроцефалии и врождённых пороков сердца у детей женщинам с фенилкетонурией во время беременности показан особый уход.

Проблемы, требующие особого внимания: диета и судороги.

СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ

Частота составляет 1:10 000; вероятность носительства 1:50.

Генетика. Аутомно-рецессивное заболевание, 5ql3.

Клинические признаки. Спинальная мышечная атрофия является биохимически и генетически гетерогенной группой заболеваний и одной из самых частых генетических причин смерти в детском возрасте.

- **Тип 1** (болезнь Верднига–Гоффмана) — наиболее тяжёлая и наиболее распространённая форма заболевания. У детей в первые 6 мес возникают тяжёлая гипотония и нарушение самопроизвольных движений. Отмечают затруднение при глотании и нарушение дыхания, которые приводят к смерти пациентов в возрасте до 3 лет.
- **Тип 2:** основные симптомы — слабость и гипотония, которые менее выражены и возникают на 6–18-м месяце жизни. Дети могут сидеть без поддержки, но не передвигаются самостоятельно. Большинство пациентов доживают до юношеского возраста.
- **Тип 3** (болезнь Кугельберга–Веландера) характеризуется относительно лёгким течением, первые симптомы возникают после 18 мес жизни. Все пациенты могут самостоятельно ходить. Мышечная слабость прогрессирует медленно. Иногда возникают повторные инфекции дыхательных путей и сколиоз.

Этиология. Атрофия возникает из-за дегенерации клеток передних рогов спинного мозга, которая приводит к прогрессирующей мышечной слабости и в конце концов к смерти.

В основе патогенеза лежит инвертированная дупликация 500 000 п.н. в двух генах хромосомы 5q. Один из них — **ген фактора выживания мотонейронов (SMN)**, а второй — **ген белка-ингибитора запрограммированной гибели нейронов (NAIP)**. Дуплицированный участок несёт альтернативную версию гена *SMN* (*SMN2*) и нерабочий псевдоген *NAIP*. У 95% пациентов обнаруживается гомозиготная делеция экзонов 7 и 8 теломерной копии *SMN* (*SMN1*).

Диагностика и лечение. Проводится ДНК-диагностика, включая определение носительства и пренатальную диагностику. Пациентам с типом 3 в юношеском возрасте необходима инвалидная коляска. В настоящее время эффективного способа лечения не существует, однако достаточно многообещающими выглядят попытки активации *SMN2* (см. гл. 74).

Проблемы, требующие особого внимания: дыхание и кормление.