

Российское общество медицинских генетиков

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ



НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО  
КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ



АССОЦИАЦИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ  
ОБЩЕСТВ  
ПО КАЧЕСТВУ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»



АССОЦИАЦИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ  
ОБЩЕСТВ  
ПО КАЧЕСТВУ



# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО  
КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ

Под редакцией  
акад. РАН Е.К. Гинтера,  
акад. РАН В.П. Пузырева

Подготовлено под эгидой  
Российского общества  
медицинских генетиков



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

2017

*Краткое издание национального руководства разработано и рекомендовано Российским обществом медицинских генетиков и Ассоциацией медицинских обществ по качеству.*

**Н31**     **Наследственные болезни** : национальное руководство : краткое издание / под ред. Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-3969-2

Краткое издание национального руководства «Наследственные болезни» отличается от полного издания не только объемом, но и структурой. Оно практически не содержит базовых понятий медицинской генетики, таких как геном человека, хромосомы и гены человека и т.д., но зато в нем усилена прикладная направленность.

В книге описаны основные типы наследственных болезней, начиная с моногенных и заканчивая многофакторными и тератогенно обусловленными, представлены основные принципы лабораторной диагностики наследственных болезней обмена веществ и других классов наследственных болезней, а также пренатальной и предимплантационной генетической диагностики. Освещены вопросы лечения наследственных болезней, генной терапии, медико-генетического консультирования, неонатального скрининга, социальной значимости груза наследственных болезней и этических проблем медицинской генетики.

Издание предназначено для врачей всех специальностей, оно также полезно для среднего медицинского персонала, особенно фельдшеров, работающих на фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктах.

УДК 616-056.7(035.3)  
ББК 53.52-07-08я81

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

*Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»*

© Коллектив авторов, 2017  
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2017  
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2017

**ISBN 978-5-9704-3969-2**

## Оглавление

Предисловие .....	12
Список сокращений и условных обозначений .....	13
<b>Глава 1.</b> Клиническая диагностика наследственных заболеваний. <i>Новиков П.В., Богков Н.П.</i> .....	16
1.1. Общие замечания. Классификация наследственных болезней .....	16
1.2. Особенности клинических проявлений наследственной патологии .....	18
1.3. Клинико-генеалогический метод .....	21
1.4. Проблемы дифференциального диагноза в клинической генетике .....	27
1.5. Синдромологический подход к диагностике .....	31
1.6. Диагностическое значение микроаномалий развития ...	39
1.7. Параклинические исследования в диагностике наследственных болезней .....	41
<b>Глава 2.</b> Лабораторная диагностика наследственных болезней обмена веществ. <i>Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В.</i> .....	43
2.1. Введение .....	43
2.2. Биохимические маркеры наследственных заболеваний .....	43
2.3. Исследование биохимического фенотипа на уровне метаболитов .....	45
2.4. Методические подходы к анализу метаболитов .....	49
2.5. Исследование биохимического фенотипа на уровне белка .....	56
2.6. Методические подходы к определению активности ферментов .....	56
2.7. Заключение .....	59
<b>Глава 3.</b> ДНК-диагностика наследственных заболеваний. <i>Поляков А.В., Щагина О.А.</i> .....	60
3.1. Введение .....	60
3.2. ДНК-диагностика .....	61
3.3. Методы ДНК-диагностики .....	63
3.4. Показания для назначения ДНК-диагностики .....	65
3.5. Результаты ДНК-диагностики и их интерпретация .....	67
3.6. Общие рекомендации при проведении ДНК-диагностики .....	69
3.7. Заключение .....	70
<b>Глава 4.</b> Методы цитогенетической диагностики хромосомных болезней. <i>Лебедев И.Н.</i> .....	71
4.1. Введение .....	71
4.2. Возможности и ограничения световой микроскопии в диагностике хромосомных болезней .....	72
4.3. Основные принципы молекулярно-цитогенетического анализа хромосомных аномалий .....	79
4.4. Разнообразие методов молекулярно-цитогенетической диагностики хромосомных болезней и показания к их применению .....	83
4.5. Заключение .....	91

<b>Глава 5. Пренатальная диагностика хромосомных болезней.</b>	
<i>Шилова Н.В.</i> .....	92
5.1. Неинвазивный пренатальный скрининг на анеуплоидию .....	93
5.2. Ультразвуковой скрининг на хромосомные аномалии у плода .....	98
5.3. Неинвазивное пренатальное тестирование на анеуплоидию .....	100
5.4. Современные тенденции в неинвазивном пренатальном скрининге на анеуплоидию .....	103
5.5. Инвазивная пренатальная диагностика .....	104
5.6. Пренатальная цитогенетическая диагностика .....	107
5.7. Ускоренная детекция анеуплоидии у плода .....	109
5.8. Хромосомный микроматричный анализ в пренатальной диагностике .....	114
5.9. Заключение .....	115
<b>Глава 6. Предимплантационная генетическая диагностика.</b>	
<i>Воскобоева Е.Ю.</i> .....	117
6.1. Введение .....	117
6.2. Биопсия эмбрионов .....	118
6.3. Методы предимплантационной генетической диагностики / предимплантационного генетического скрининга .....	119
6.4. Предимплантационная генетическая диагностика «низкого риска» – предимплантационный генетический скрининг .....	119
6.5. Предимплантационная генетическая диагностика «высокого риска» .....	123
6.6. Заключение .....	131
<b>Глава 7. Современные технологии секвенирования как инструмент исследования наследственных заболеваний.</b>	
<i>Прохорчук Е.Б., Бобрынина В.О., Скрыбин К.Г.</i> .....	133
7.1. Основные технологии секвенирования .....	136
7.2. Секвенирование экзонов генов .....	140
7.3. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования .....	153
7.4. Заключение .....	160
<b>Глава 8. Моногенные наследственные болезни.</b>	
<i>Гинтер Е.К.</i> .....	162
8.1. Введение .....	162
8.2. Общая феноменология проявления генов наследственных болезней .....	163
8.3. О месте проявления мутантных генов, вызывающих моногенные заболевания .....	165
8.4. О времени проявления мутантных генов, вызывающих моногенные заболевания .....	166
8.5. Классификации моногенных наследственных болезней .....	166
8.6. Типы мутаций в генах, вызывающих моногенные заболевания .....	169

8.7. Локусная генетическая гетерогенность моногенных наследственных болезней .....	172
8.8. Плейотропные эффекты генов моногенных заболеваний .....	176
8.9. Пенетрантность и экспрессивность генов моногенных заболеваний .....	180
8.10. Антиципация — один из феноменов проявления моногенных заболеваний .....	180
8.11. Особенности проявления генов, мутации в которых обуславливают наследственные болезни обмена веществ ...	182
<b>Глава 9. Митохондриальное наследование и митохондриальные болезни. Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д. ....</b>	<b>184</b>
9.1. Материнский, или митохондриальный, тип наследования .....	184
9.2. Гетероплазмия и митотическая сегрегация .....	185
9.3. Пороговый эффект .....	185
9.4. Классификация митохондриальных заболеваний .....	186
9.5. Клинические проявления .....	186
9.6. Лабораторная диагностика .....	194
9.7. Биохимические маркеры митохондриальных заболеваний .....	194
9.8. Морфологические маркеры митохондриальных заболеваний .....	195
9.9. Измерение активности ферментов дыхательной цепи митохондрий .....	195
9.10. Функциональное исследование дыхательной цепи митохондрий .....	195
9.11. ДНК-диагностика митохондриальных заболеваний ...	196
9.12. Подходы к лечению митохондриальных заболеваний .....	198
9.13. Медико-генетическое консультирование .....	198
<b>Глава 10. Хромосомные болезни. Лебедев И.Н. ....</b>	<b>201</b>
10.1. Введение .....	201
10.2. Типы геномных и хромосомных мутаций .....	203
10.3. Классификация хромосомных болезней .....	211
10.4. Патогенез хромосомных болезней .....	213
10.5. Хромосомные болезни, обусловленные нарушениями числа хромосом .....	215
10.6. Хромосомные болезни, обусловленные сегментными анеуплоидиями .....	219
10.7. Микроделеционные и микродупликационные синдромы .....	223
<b>Глава 11. Многофакторные болезни. Пузырев В.П. ....</b>	<b>229</b>
11.1. Введение. Определения и общая концепция многофакторных заболеваний .....	229
11.2. Наследственная природа многофакторных заболеваний и идентификация генов предрасположенности .....	231
11.3. Гены подверженности к некоторым многофакторным болезням .....	244

11.4. Индивидуальные геномы и персонализированная медицина .....	255
<b>Глава 12.</b> Заболевания, обусловленные экспансией тандемных микросателлитных повторов.	
<i>Иллариошкин С.Н.</i> .....	260
12.1. «Болезни экспансии», обусловленные инактивацией мутантного гена .....	268
12.2. Заболевания, обусловленные цитотоксическим эффектом на уровне матричной рибонуклеиновой кислоты .....	274
12.3. Полиглутаминовые заболевания .....	280
12.4. Полиаланиновые заболевания .....	287
<b>Глава 13.</b> Генетика врожденных пороков развития.	
Тератогенные синдромы. <i>Козлова С.И., Зубкова М.В.</i> .....	292
13.1. Врожденные пороки развития .....	292
13.2. Классификация врожденных пороков развития .....	292
13.3. Генетика врожденных пороков развития .....	296
13.4. Тератогенные синдромы .....	299
<b>Глава 14.</b> Лечение наследственных болезней. <i>Захарова Е.Ю., Михайлова С.В.</i> .....	318
14.1. Введение .....	318
14.2. Общие принципы лечения наследственных заболеваний .....	320
14.3. Заключение .....	344
<b>Глава 15.</b> Генная терапия. <i>Иллариошкин С.Н.</i> .....	345
15.1. Принципы и инструменты генной терапии .....	345
15.2. Генная терапия при различных заболеваниях человека .....	354
15.3. Заключение .....	367
<b>Глава 16.</b> Груз наследственной патологии в медицинском и социальном аспектах. <i>Богков Н.П.</i> .....	371
16.1. Генетические основы профилактики наследственных заболеваний .....	374
16.2. Элиминация эмбрионов и плодов с наследственными заболеваниями .....	380
16.3. Генная инженерия на уровне зародышевых клеток ....	380
16.4. Планирование семьи .....	382
16.5. Охрана окружающей среды .....	384
<b>Глава 17.</b> Медико-генетическое консультирование.	
<i>Козлова С.И.</i> .....	385
17.1. Показания для направления в медико-генетическую консультацию .....	386
17.2. Задача медико-генетических консультаций с точки зрения организации здравоохранения .....	388
17.3. Задача медико-генетических консультаций с медицинской точки зрения .....	389
17.4. Расчет риска при моногенных заболеваниях .....	394
17.5. Генетическое тестирование и медико-генетическое консультирование .....	401
17.6. Задача медико-генетических консультаций с социальной точки зрения .....	403

17.7. Эффективность медико-генетического консультирования .....	404
<b>Глава 18.</b> Неонатальный скрининг на наследственные болезни. <i>Матулевиг С.А., Голихина Т.А.</i> .....	406
18.1. Этапы проведения скрининга новорожденных на наследственные болезни .....	408
18.2. Организация неонатального скрининга на гиперфенилаланинемию .....	411
18.3. Организация неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз .....	416
18.4. Организация неонатального скрининга на муковисцидоз .....	419
18.5. Организация неонатального скрининга на адреногенитальный синдром .....	423
18.6. Организация неонатального скрининга на галактоземию .....	426
18.7. Заключение .....	430
<b>Глава 19.</b> Этические вопросы медицинской генетики. <i>Ижевская В.Л., Богков Н.П.</i> .....	431
19.1. Общие положения .....	431
19.2. Этические принципы медико-генетической службы .....	433
19.3. Медико-генетическое консультирование: этические принципы .....	436
19.4. Этические аспекты генетического тестирования .....	437
19.5. Право на информацию о результатах генетического тестирования .....	441
19.6. Информированное согласие .....	442
19.7. Право на получение генетической информации и защита конфиденциальности пациента при генетическом тестировании .....	443
19.8. Генетическое тестирование в научных исследованиях. Биологические банки .....	447
19.9. Этические проблемы программ генетического скрининга .....	448
19.10. Этические аспекты пренатальной диагностики .....	451
19.11. Этические проблемы генотерапии .....	457
19.12. Заключение .....	458