



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Авторы: Е. К. Гинтер

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ, патологич. состояния у человека, обусловленные генными или хромосомными [мутациями](#). Первые описания Н. б. сделаны в 18 – нач. 19 вв. В 1732 англ. учёный Дж. Мейчин описал врождённый ихтиоз, в 1753 П. Л. [Мопертюи](#) – полидактилию, в 1803 амер. врач Дж. К. Отто (1774–1844) – гемофилию, в 1872 Дж. [Хантингтон](#) – разновидность хореи (болезнь Гентингтона). В 1814 англ. врач Дж. Адамс опубликовал первую классификацию Н. б., в которой выделил группы собственно Н. б. и болезней с наследств. предрасположенностью. После повторного открытия [Менделя законов](#) начали устанавливать тип наследования описанных Н. б. В 1901 англ. врач, один из основоположников биохимич. генетики А. Э. Гаррод (1857–1936), высказал предположение, что алкаптонурия (нарушение обмена [тирозина](#)) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, что подтвердил У. [Бэтсон](#), который в 1909 опубликовал список известных к тому времени Н. б., наследуемых по доминантному (13), рецессивному (2) и X-сцепленному (т. е. сцепленному с X-хромосомой; 4) типам. Основанная на этиологич. принципе классификация Н. б. включает моногенные, или менделирующие (наследуемые по законам Менделя), заболевания; хромосомные синдромы; полигенные (мультифакториальные) заболевания; моногенные заболевания с нетрадиционным, отличающимся от менделевского типом наследования. К моногенным Н. б. относятся аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные доминантные, X-сцепленные рецессивные и Y-сцепленные заболевания. Для доказательства аутосомно-доминантного или аутосомно-рецессивного наследования заболевания необходимо исследовать достаточно большое число многодетных семей. Учитывая большое число (неск. тысяч) аутосомно-доминантно наследуемых фенотипов, при диагностике аутосомно-доминантных Н. б. необходимо иметь в виду следующие требования: один из родителей больного также должен болеть этим заболеванием;

заболевание должно встречаться у лиц обоего пола; половина детей больного родителя должны болеть этим же заболеванием; 50%-ный риск заболевания остаётся постоянным для каждого последующего ребёнка в семье; обязательна передача болезни от отца к сыну (исключается наследование, сцепленное с полом); у здоровых потомков больного все дети должны быть здоровыми. Поскольку обычно новые мутации возникают в гаметогенезе мужчин, больной с аутосомно-доминантным заболеванием может быть единственным больным в семье и его шансы передать мутацию своим детям будут равны 50%. Аутосомно-доминантному наследованию может также препятствовать мозаицизм зародышевых клеток, который возникает на ранних стадиях развития организма и является причиной повторных случаев ахондроплазии, несовершенного остеогенеза и др. аутосомно-доминантных заболеваний у детей здоровых родителей. Аутосомно-рецессивные Н. б., как и аутосомно-доминантные, поражают все органы и функциональные системы организма, в связи с чем также характеризуются чрезвычайным разнообразием проявлений. Родители больных детей являются гетерозиготными носителями этих болезней, но сами остаются клинически здоровыми. Сегрегация аутосомно-рецессивного признака проявляется в том, что четверть детей в браке гетерозиготных по этой болезни родителей должны быть гомозиготными по нормальному доминантному аллелю, половина – гетерозиготными и четверть – гомозиготными по мутантному аллелю. Поэтому риск появления больного с аутосомно-рецессивным заболеванием в семье, в которой родители являются гетерозиготными носителями мутантного гена, составляет 25% и не меняется для всех беременностей этой супружеской пары. Родословные больных с аутосомно-рецессивными заболеваниями характеризуются тем, что их родители и все ближайшие родственники здоровы, но могут быть больны братья и сёстры (сibsы). Если такие больные вступают в брак, то их партнёры обычно являются нормальными гомозиготными лицами, а все дети в этом браке будут здоровыми, но в то же время гетерозиготными носителями этого заболевания. Нередко в родословных больных с аутосомно-рецессивными заболеваниями их родители оказываются близкими родственниками, в связи с чем для них возрастает вероятность наследования мутантного рецессивного гена от одного из общих предков.

Известно ок. 300 генов, локализованных в X-хромосоме, которые вызывают X-сцепленные доминантные и рецессивные Н. б. X-сцепленными рецессивными заболеваниями страдают почти исключительно мужчины, родственные друг с другом по материнской линии. Как показали исследования Дж. Б. С. [Холдейна](#) (1935), примерно у 30% больных X-сцепленные рецессивные Н. б. (напр., миопатия Дюшена) развиваются в результате вновь возникших мутаций. У половины сыновей женщин-носительниц такой мутации появятся X-сцепленные рецессивные Н. б., а половина их дочерей будут облигатными носительницами этих мутаций, в то время как все дочери больного мужчины будут их облигатными носительницами. X-сцепленные доминантные Н. б. немногочисленны (D-резистентный гипофосфатемич. рахит, пигментный дерматоз, т. н. *incontinentia pigmenti* – недержание пигмента и др.), ими болеют половина дочерей и половина сыновей больной матери. Доминантный тип наследования их позволяет установить родословная, в которой есть больной отец, передающий свою X-хромосому всем дочерям. Y-сцепленные Н. б. редки, т. к. на Y-хромосоме имеется лишь небольшое число генов, осн. часть которых ответственна за детерминацию мужского пола и сперматогенез. При наследовании генов и признаков, сцепленных с Y-хромосомой (т. н. голандрическое наследование), от отца передаётся только сыновьям. Выделяют также Н. б. с псевдоаутосомным, или частично сцепленным с полом, наследованием, которое осуществляется генами, расположенными в т. н. псевдоаутосомных областях (т. е. на самых концах коротких плеч) X- и Y-хромосом. Эти гены путём [кроссинговера](#) могут переноситься из одной хромосомы в другую, в связи с чем контролируемые ими признаки в одной части родословной могут выглядеть как X-сцепленные, а в другой – как Y-сцепленные. Т. о. наследуется, напр., синдром Лери – Вейля (разновидность наследств. дизостоза – аномалии развития костей). Наряду с классификацией Н. б. по типу наследования, существуют и другие, в т. ч. классификации, основанные на том, какие органы эти болезни поражают. В одной из таких классификаций все органы и системы организма представлены 17 категориями болезней, из которых неврологические и неонатальные (возникающие у новорождённых) заболевания оказались наиболее «нагруженными» Н. б. То, что неонатально проявляющиеся Н. б. составляют значит. часть всей наследств. патологии, объясняется тем, что в раннем развитии организма необходимо участие б. ч. генов генома человека. При этом значительно возрастают шансы того,

что мутации большого числа генов будут приводить к разл. нарушениям онтогенеза. Известно неск. тысяч наследств. синдромов, проявляющихся обычно множественными пороками развития. Высокая частота неврологич. Н. б. свидетельствует также о том, что в формировании и функционировании нервной системы принимают участие мн. гены и их доля, вероятно, больше, чем доли генов, необходимых для дифференцировки и функционирования др. органов. Др. классификация моногенных Н. б. базируется на том, какая из молекулярных функций (ферментативные, структурные, связывание с нуклеиновыми кислотами, транспортные, моторные, регулирующие транскрипцию, сигнальная трансдукция, связывание с лигандом, шаперонная и др.) нарушается в случае мутации в соответствующем ей гене. Чаще причиной нарушения той или иной молекулярной функции является дефект белка, кодируемого соответствующим геном, но иногда ею могут быть дефекты разл. классов РНК. Моногенные Н. б. чаще встречаются при мутациях в генах ферментов, белков-транспортёров, структурных белков и в генах, регулирующих транскрипцию, чем при мутациях в генах, кодирующих др. молекулярные функции. Созданы также классификации моногенных Н. б., основанные на нарушении определённой биологич. функции – ответа на стресс, транспорта, клеточного цикла, процессов развития, метаболизма, подвижности клеток, межклеточных сообщений и др. Одним из достижений мед. генетики явилось введение во многих странах обследования всех новорождённых на ряд Н. б. (фенилкетонурия, гипотиреоз, адреногенитальный синдром и др.), которые поддаются лечению при их раннем выявлении. Ныне разработано патогенетич. лечение более 40 Н. б., во многих случаях с помощью т. н. генно-инженерных лекарств. Гентерапия как метод этиологич. лечения Н. б. пока не является достаточно эффективной, за исключением иммунодефицита, обусловленного недостаточностью фермента аденозиндезаминазы. Методы молекулярно-генетической, в т. ч. пренатальной диагностики Н. б. разработаны уже более чем для 500 заболеваний. Ныне известно св. 4000 моногенных Н. б., число которых, вероятно, возрастет при окончательной оценке функций всех генов. Кроме того, моногенными могут быть т. н. митохондриальные Н. б., обусловленные мутациями генов митохондриальной ДНК, которые, однако, не наследуются по законам Менделя. См. также Хромосомные болезни.

Литература

Лит.: Гинтер Е. К. Медицинская генетика. М., 2003; Young I. D. Medical genetics. Oxf., 2005; Ньюссбаум Р. Л., Мак-Иннес Р. Р., Виллард Х. Ф. Медицинская генетика. М., 2010; Jorde L. B., Carey J. C., Bamshad M. J. Medical genetics. 4th ed. St. Louis; L., 2010; Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика. 4-е изд. М., 2011.