

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	7
Глава 1. Роль генетических факторов в этиологии и патогенезе различных болезней человека	11
1.1. Наследственные и многофакторные заболевания	11
1.2. Типы и номенклатура мутаций	12
1.3. Мутации и болезни	18
1.4. Структурный полиморфизм генома	19
Глава 2. Хромосомные болезни	24
2.1. Общая характеристика	24
2.2. Трисомии	25
2.3. Числовые аномалии половых хромосом	30
2.4. Структурные аномалии хромосом	34
2.5. Однородительские дисомии и геномный импринтинг	38
2.6. Заболевания с нестабильностью структуры хромосом	40
Глава 3. Моногенные болезни	43
3.1. Общая характеристика	43
3.2. Аутомно-доминантный тип наследования	46
3.3. Аутомно-рецессивный тип наследования	48
3.4. Сцепленный с полом тип наследования	49
3.5. Нетрадиционные типы наследования	51
Глава 4. Многофакторные болезни	54
4.1. Анализ генетических ассоциаций	54
4.2. Полногеномное сканирование ассоциаций (GWAS)	56
4.3. Генетический контроль предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии	59
4.4. Генетическая предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям	61
4.5. Многофакторные заболевания, ассоциированные с полиморфизмом генов ферментов детоксикации ксенобиотиков	64
Глава 5. Генетика канцерогенеза	66
5.1. Доминантные онкогены и супрессоры опухолей	66
5.2. Генетическая теория канцерогенеза	68
5.3. Наследственные опухолевые синдромы	70
Глава 6. Наследственные болезни обмена	78

6.1. Фенилкетонурия	78
6.2. Галактоземия	81
6.3. Лизосомные болезни накопления	82
6.4. Пероксисомные болезни	89
Глава 7. Наследственные болезни нервной системы	93
7.1. Нейромышечные заболевания	93
7.1.1. Прогрессирующие мышечные дистрофии	94
7.1.2. Спинальные амиотрофии	101
7.1.3. Полиневропатии	103
7.1.4. Нервно-мышечные каналопатии — миотонии и миоплегии	104
7.1.5. Миастении.	106
7.2. Наследственные заболевания с преимущественным поражением пирамидной и координаторной систем. Конформационные болезни мозга	107
7.3. Заболевания с преимущественным поражением экстрапирамидной системы	110
7.4. Факоматозы, или нейрокутанные синдромы.	116
7.5. Наследственные формы эпилепсии	121
Глава 8. Генетика в психиатрии	128
8.1. Наследственная умственная отсталость	128
8.2. Симптоматические формы эпилепсии	132
8.3. Болезнь Альцгеймера	135
8.4. Генетические факторы риска больших психозов	138
Глава 9. Наследственные болезни сердечно-сосудистой системы	141
9.1. Моногенные формы артериальной гипертензии	141
9.2. Наследственные кардиомиопатии	142
9.3. Нарушения сердечного ритма	147
9.4. Врожденные пороки сердца	154
9.5. Наследственные заболевания сосудов	157
9.6. Нарушения липидного обмена	158
Глава 10. Наследственные болезни легких	166
10.1. Муковисцидоз	166
10.2. Недостаточность α_1 -антитрипсина	168
10.3. Цилиарная дискинезия	169
10.4. Наследственная недостаточность сурфактант-ассоциированных белков	170
10.5. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром	173
10.6. Генетические факторы риска бронхиальной астмы	173
Глава 11. Наследственные болезни органов пищеварительной системы.	176
11.1. Гликогенозы	177
11.2. Гепатолентикулярная дегенерация, или болезнь Вильсона–Коновалова	178
11.3. Гемохроматоз	180
11.4. Врожденные дефекты синтеза и транспорта желчных кислот	182
11.5. Печеночная недостаточность, обусловленная дисфункцией митохондрий	183

11.6.	Врожденная диарея и наследственные синдромы мальабсорбции	183
11.7.	Наследственный панкреатит	186
11.8.	Болезнь Гиршпрунга и другие воспалительные заболевания кишечника	187
Глава 12.	Наследственные заболевания органов мочевыделительной системы.	193
12.1.	Поликистоз почек	193
12.2.	Нефронофтиз и нефролитиаз	195
12.3.	Нефротический синдром и фокальный сегментарный гломерулосклероз	197
12.4.	Синдром Альпорта	201
Глава 13.	Наследственные эндокринопатии	205
13.1.	Альдостеронизм	205
13.2.	Гипофизарный нанизм	207
13.3.	Болезни тиреоидного обмена	211
13.4.	Наследственные формы ожирения	212
13.5.	Сахарный диабет 1-го и 2-го типов	215
Глава 14.	Генетика пола и наследственные нарушения половой дифференцировки	221
14.1.	Этапы созревания половых клеток	221
14.2.	Генетический контроль и наследственные нарушения половой дифференцировки	222
14.3.	Мужское и женское бесплодие	226
14.4.	Адреногенитальный синдром	228
14.5.	Синдром тестикулярной феминизации	231
Глава 15.	Наследственные нарушения соединительной ткани	235
15.1.	Наследственные нарушения белков внеклеточного матрикса	235
15.2.	Синдром Марфана	241
15.3.	Наследственные нарушения морфогенеза соединительной ткани	245
15.4.	Краниосиностозы	248
Глава 16.	Наследственные болезни крови	256
16.1.	Группы крови АВ0 (ABN) и резус-фактор Rh	256
16.2.	Гемоглобинопатии	260
16.3.	Наследственные анемии	263
16.4.	Гемофилия А и гемофилия В	267
16.5.	Болезнь Виллебранда	268
16.6.	Наследственные тромбофилии	269
Глава 17.	Наследственные иммунодефициты	274
17.1.	Экспрессия генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов	275
17.2.	Тяжелый комбинированный иммунодефицит	276
17.3.	Простой переменный иммунодефицит	279
17.4.	Хронический гранулематоз	279
17.5.	Синдромальные формы наследственного иммунодефицита	282
Глава 18.	Наследственные болезни сенсорных органов	286
18.1.	Ретинопатии	287

18.2.	Патология основных структур глазного яблока	292
18.3.	Нистагм и глазной альбинизм	294
18.4.	Общая характеристика наследственных форм тугоухости	295
18.5.	Моногенная синдромальная тугоухость	296
18.6.	Моногенная несиндромальная тугоухость	298
Глава 19.	Наследственные эктодермальные нарушения	305
19.1.	Кожные аномалии в структуре наследственных синдромов	305
19.2.	Ихтиоз и кератоз	307
19.3.	Буллезный эпидермолиз	310
19.4.	Глазокожный альбинизм	312
19.5.	Псориаз и атопический дерматит	313
19.6.	Другие эктодермальные нарушения в структуре наследственных синдромов	314
19.7.	Эктодермальная дисплазия	315
19.8.	Изолированная алопеция и гипотрихия	318
19.9.	Аномалии роста и развития зубов	322
Глава 20.	Генетика старения	330
20.1.	Механизмы клеточного старения	330
20.2.	Синдромы преждевременного старения (прогерии)	333
20.3.	Гены «старения» и «долголетия»	337
20.4.	Генетические особенности долгожителей	340
Глава 21.	Профилактика наследственных заболеваний	342
21.1.	Медико-генетическое консультирование	342
21.2.	Скринирующие программы	343
21.3.	Пренатальная диагностика наследственных и врожденных заболеваний	347
Глава 22.	Фармакогенетика	352
22.1.	Наследственные медикаментозные идиосинкразии	353
22.2.	Полиморфизм генов лекарственного метаболизма	354
Глава 23.	Лечение наследственных заболеваний	358
23.1.	Симптоматическое лечение	358
23.2.	Патогенетическое лечение	360
23.3.	Этиотропное лечение	364
Приложение.	Методы клинической генетики	369
1.	Клинико-генеалогический метод	369
2.	Цитогенетические методы	369
3.	Биохимические методы	371
4.	Молекулярно-генетические методы	372
	Указатель болезней	377
	Указатель биохимических терминов	388
	Рекомендуемая литература	397

Глава 2

ХРОСОМОСНЫЕ БОЛЕЗНИ

Причиной развития хромосомных болезней являются числовые или структурные нарушения хромосом. Хромосомные аномалии могут затрагивать как аутосомы, так и половые хромосомы. Все хромосомные синдромы разделяют на полные трисомии аутосом, числовые аномалии половых хромосом, частичные анеуплоидии и структурные цитогенетические аномалии.

2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Основная масса зародышей с дисбалансом хромосом погибает в ранний период развития плода. Более чем в 50% случаев причиной самопроизвольных выкидышей являются нарушения кариотипа. Среди живых детей с аномалиями кариотипа примерно в равном соотношении наблюдаются три типа хромосомных нарушений: трисомии, анеуплоидии по половым хромосомам и сбалансированные транслокации, т. е. в последнем случае дети клинически здоровы. Значительная часть плодов с аномалиями хромосом, совместимыми с завершением эмбриогенеза, погибают в перинатальном периоде, в том числе все дети с полиплоидией и несбалансированными транслокациями.

В настоящее время описано около 1000 нозологических форм хромосомных болезней. Все они характеризуются рядом общих признаков, прежде всего множественностью поражения, что обусловлено большим дисбалансом генов. Часто наблюдаются задержка внутриутробного и психомоторного развития, повышенный порог условной стигматизации, множественные врожденные пороки развития (ВПР), нарушения половой дифференцировки и репродуктивной функции, изменения дерматоглифики и др.

Хромосомные болезни редко наследуются, и более чем в 95% случаев риск повторного рождения в семье больного ребенка с хромосомной патологией не превышает общепопуляционный уровень. Исключение составляют те случаи, когда родители больного ребенка несут сбалансированные транслокации. Носители сбалансированных транслокаций практически здоровы, но в их гаметогенезе нарушаются процессы расхождения хромосом. Поэтому у них повышена вероятность выкидышей, замерших беременностей или рождения детей с несбалансированными хромосомными перестройками.

Поэтому при бесплодии, мертворождениях, привычной невынашиваемости беременности, а также при наличии в семье ребенка с хромосомной патологией необходимо проводить анализ кариотипа каждого из родителей с целью диагностики сбалансированных хромосомных транслокаций.

2.2. ТРИСОМИИ

Трисомии среди живых детей описаны лишь для шести хромосом (8, 9, 13, 18, 21 и 22), по остальным хромосомам они летальны. Из них наиболее значимыми являются *синдромы Дауна, Эдвардса и Патау* — трисомии по хромосомам 21, 18 и 13 соответственно. В двух последних случаях больные уже при рождении имеют множественные ВПР, и их продолжительность жизни обычно не превышает года, тогда как больные синдромом Дауна могут достигать зрелого и даже пожилого возраста. Остальные аутосомные трисомии являются более редкими, и их носители погибают в раннем неонатальном периоде.

Частота синдрома Дауна в среднем равна 1:700 среди новорожденных, а в общей популяции — 1:4000. Среди больных олигофренией встречаемость синдрома Дауна составляет около 10%. Риск рождения детей с синдромом Дауна повышается с возрастом матери, и у 40-летних матерей частота рождения Дауна достигает 1:60–1:100.

Больные синдромом Дауна отличаются своеобразными фенотипическими особенностями (рис. 2.1), прежде всего лицевыми аномалиями: косой, монголоидный разрез глаз, при котором наружный угол глаза выше внутреннего,

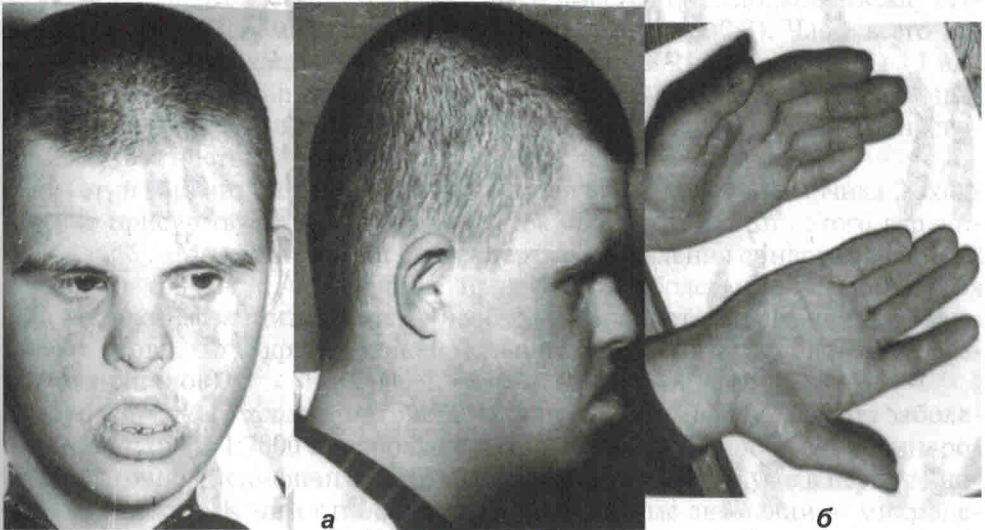


Рис. 2.1. Синдром Дауна:

а — лицевые особенности; б — поперечная борозда на ладони

нередко эпикант (вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели), короткий нос с широкой переносицей, маленькие деформированные уши, часто полуоткрытый рот с высунутым языком и с выступающей нижней челюстью, сухие в трещинах губы, проблемы с сосанием из-за гиперглоссии, «карпьего рта», общей гипотонии и адинамии.

Фигура больного расслаблена, походка и движения неловкие, голос грубый, речь односложная, косноязычная. В 60% случаев у больных наблюдается одна большая поперечная борозда на ладони, нередко на двух. Отметим, что в 3% случаев такая борозда присутствует и у здоровых людей. Поэтому только на основании этого признака нельзя предполагать синдром Дауна у новорожденного. На мизинце больных часто имеются только 2 фаланги и 1 сгибательная линия. Типичным клиническим проявлением синдрома Дауна является врожденное слабоумие. У больных нередко наблюдаются врожденные пороки сердца, желчно-выделительной системы, острый лейкоз. В младенческом возрасте больные синдромом Дауна апатичны и аномально спокойны, редко плачут, у них резко понижен мышечный тонус. Мальчики всегда бесплодны. В 96% случаев кариотип у мальчика с синдромом Дауна составляет 47,XY(+21) — рис. 2.2, у девочки — 47,XX(+21).

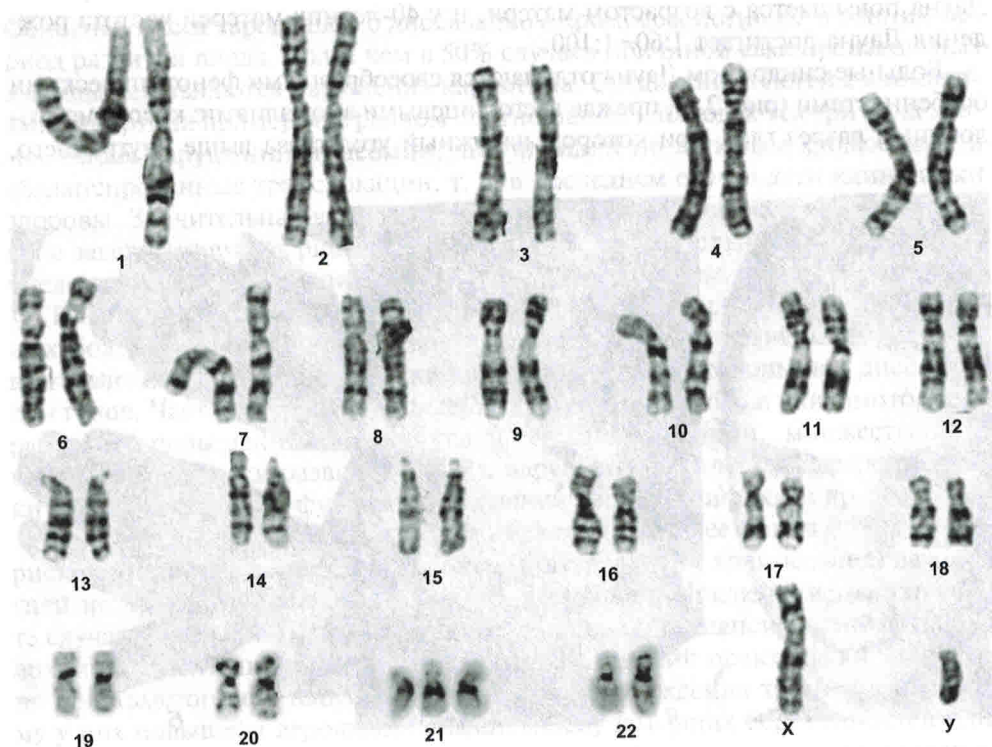


Рис. 2.2. Кариотип больного синдромом Дауна — 47,XY(+ 21)

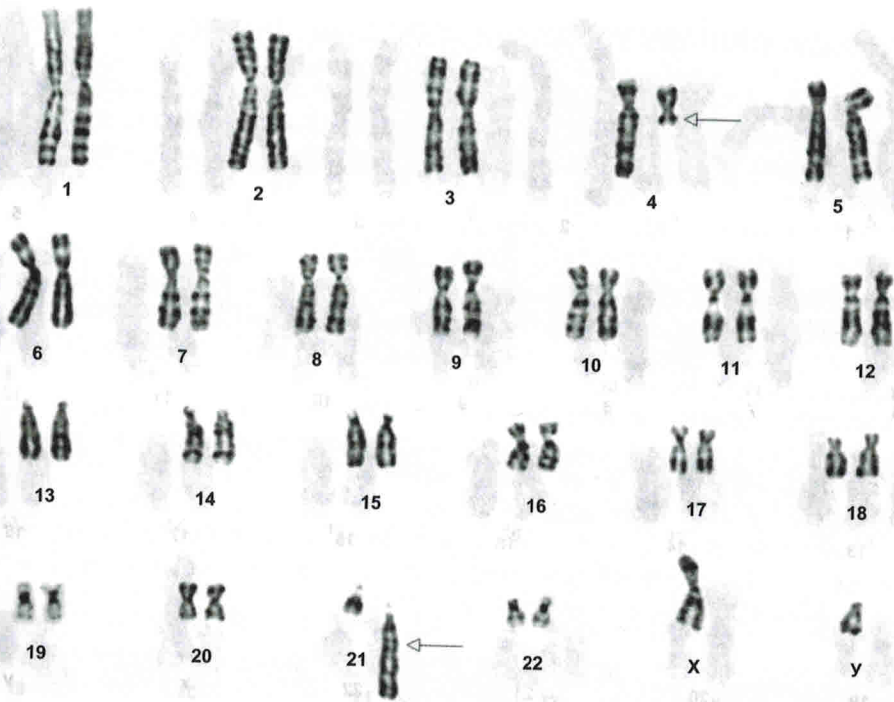


Рис. 2.3. Транслокация между хромосомами 4 и 21 у здорового пациента — 46,XY,t(4q;21q)

В 3–4% наблюдений регистрируется транслокационный вариант синдрома Дауна. При этом у одного из родителей имеется транслокация между сегментами 21 хромосомы и другими хромосомами (рис. 2.3). Чаще всего наблюдается транслокация 3-го сегмента хромосомы 21 на хромосомы 13 или 15 — транслокационные варианты 21/13 или 21/15. Наличие подобных транслокаций в семье является строгим показанием для проведения пренатальной диагностики синдрома Дауна у плода.

Третий вариант синдрома Дауна — мозаичный, когда добавочная 21 хромосома присутствует лишь в части клеток больного. Частота этого варианта — 1–2%. «Мозаики» имеют более стертые проявления синдрома, часто их интеллект сохранен, но внешние проявления заболевания остаются. Для диагностики мозаицизма бывает необходимо кариотипирование не только клеток крови, но и других тканей больного (фибробластов, биоптатов различных органов).

Трисомия по 13 хромосоме (рис. 2.4), или *синдром Патау*. Частота заболевания — 1:5000–1:7000 новорожденных. Клинические проявления синдрома достаточно специфичны и позволяют ставить диагноз уже в периоде новорожденности. К ним относятся черепно-лицевые аномалии — микроцефалия, тригоноцефалия, расщелина губы и неба, микрофтальмия, узкие глазные щели, западающая переносица и другие, часто сопровождающиеся

Глава 7

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Понимание ведущей роли генетических факторов в этиологии и патогенезе многих болезней нервной системы сформировалось в первой половине прошлого века, и немаловажную роль в этом сыграли работы выдающегося отечественного невропатолога С. Н. Давиденкова. Неврологические нарушения сопутствуют огромному количеству наследственных заболеваний — именно поэтому преподавание медицинской генетики в недалеком прошлом традиционно осуществлялось на кафедрах нервных болезней.

В 1990–2000 гг., получившие название «Десятилетие мозга», фактически произошла смена фундаментальных концепций, касающихся молекулярных основ этиологии и патогенеза наследственных болезней нервной системы. Идентификация мутантных генов и первичных биохимических нарушений, ответственных за развитие многих десятков подобных заболеваний, привела к возможности их патогенетической классификации и формированию на этой основе новых неизвестных ранее классов заболеваний, таких как болезни экспансии, конформационные болезни мозга, наследственные каналопатии и др.

В настоящей главе мы представим молекулярно-генетическую характеристику наследственных нервно-мышечных заболеваний, болезней координаторной, пирамидной и экстрапирамидной систем, нейрокутаных синдромов, наследственных форм эпилепсии. В ходе изложения обсудим причины клинического полиморфизма и генетической гетерогенности наследственных болезней нервной системы.

7.1. НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нервно-мышечные заболевания характеризуются нарушением движений и прогрессирующей атрофией мышц. Выделяют: прогрессирующие мышечные дистрофии (миопатии); спинальные амиотрофии; наследственные полиневропатии; миотонии и миоплегии (нервно-мышечные каналопатии).

7.1.1. Прогрессирующие мышечные дистрофии

Клиническая классификация прогрессирующих мышечных дистрофий (ПМД) основана на характере распространения мышечных атрофий и парезов — конечностно-поясные, лице-лопаточно-плечевые, дистальные, окулофаренгиальные. Морфологически в мышечных волокнах при миопатиях выявляются дистрофические и некротические изменения, разрастание соединительной ткани, диффузная разнокалиберность миоцитов. Признаки денервации на ЭМГ отсутствуют. Биохимически в сыворотке крови увеличено содержание саркоплазматических ферментов — креатинфосфокиназы (КФК), альдолазы, лактатдегидрогеназы, АСТ, АЛТ. Эти нарушения свидетельствуют о гибели миоцитов и на 1–1,5 года опережают появление клинических симптомов. Патогенез гибели мышечной ткани связывают с генетически обусловленной недостаточностью мембранного дистрофин-ассоциированного комплекса. В состав этого комплекса, кроме дистрофина, входят такие белки, как саркогликаны, дистрогликаны, синтрофины и др. Основная функция комплекса — стабилизация мышечных мембран и предохранение их от повреждения во время мышечного сокращения.

Прогрессирующая псевдогипертрофическая миодистрофия Дюшенна–Беккера — это самая частая (1:3500) нервно-мышечная патология детского возраста. Наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Первые признаки миодистрофии Дюшенна появляются в возрасте 2–7 лет. При начале ходьбы отмечаются неловкость в движениях, быстрая утомляемость. Постепенно появляются затруднения при подъеме по лестнице, вставании из положения на корточках, беге, ходьбе (рис. 7.1).

Патологический процесс носит восходящий характер. Первыми поражаются мышцы тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей, затем мышцы плечевого пояса, также проксимальных отделов верхних конечностей. В процесс вовлекаются длинные мышцы спины, формируются поясничный гиперлордоз, «осиная талия», крыловидные лопатки, симптом свободных надплечий, «утиная походка». Сила в дистальных отделах сохраняется. Вместе с уменьшением массы мышц угнетаются рефлексы. Чувствительность не нарушается. Характерно лицо «сфинкса», «миопата» — гипертелоризм, недостаточность мимической мускулатуры. Возникают вторичные деформации позвоночника, грудной клетки, ретракции сухожилий, контрактуры суставов. Примерно у четверти больных диагностируется олигофрения в степени дебильности. Больные сохраняют способность к ходьбе до 10–12-летнего возраста, после чего передвигаются только с помощью инвалидной коляски. Наряду с атрофиями, наблюдаются выраженные псевдогипертрофии, преимущественно икроножных и дельтовидных мышц. Из экстраневральных симптомов — кардиомиопатия, глухота. Больные рано погибают от интеркуррентных заболеваний, не оставляя потомства.

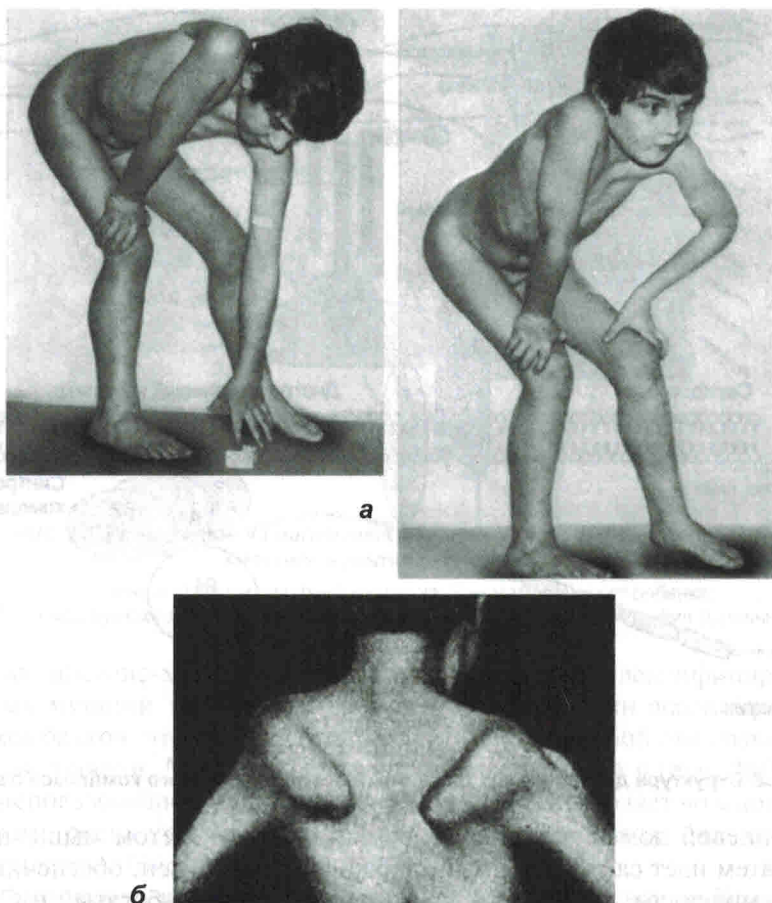


Рис. 7.1. Миодистрофия Дюшенна:

а — типичные позы при подъеме больного; б — крыловидные лопатки

Миодистрофия Беккера — это более мягкий вариант X-сцепленной прогрессирующей мышечной дистрофии, встречающийся с частотой 1:20 000—25 000 лиц мужского пола. В настоящее время убедительно доказано, что обе формы миодистрофии обусловлены разными мутациями в одном и том же гене — *DMD* (Xp21.2).

Основным продуктом гена *DMD* в мышцах является структурный стержневидный белок дистрофин, принадлежащий спектрин/ α -актининовому суперсемейству белков цитоскелета. Это полифункциональный белок, обеспечивающий поддержание целостности мембраны мышечного волокна при раундах сокращения-расслабления, а также участвующий в формировании кальциевых каналов и нейромышечного синапса. Дистрофин состоит из четырех доменов и располагается на цитоплазматической поверхности мышечной сарколеммы (рис. 7.2).

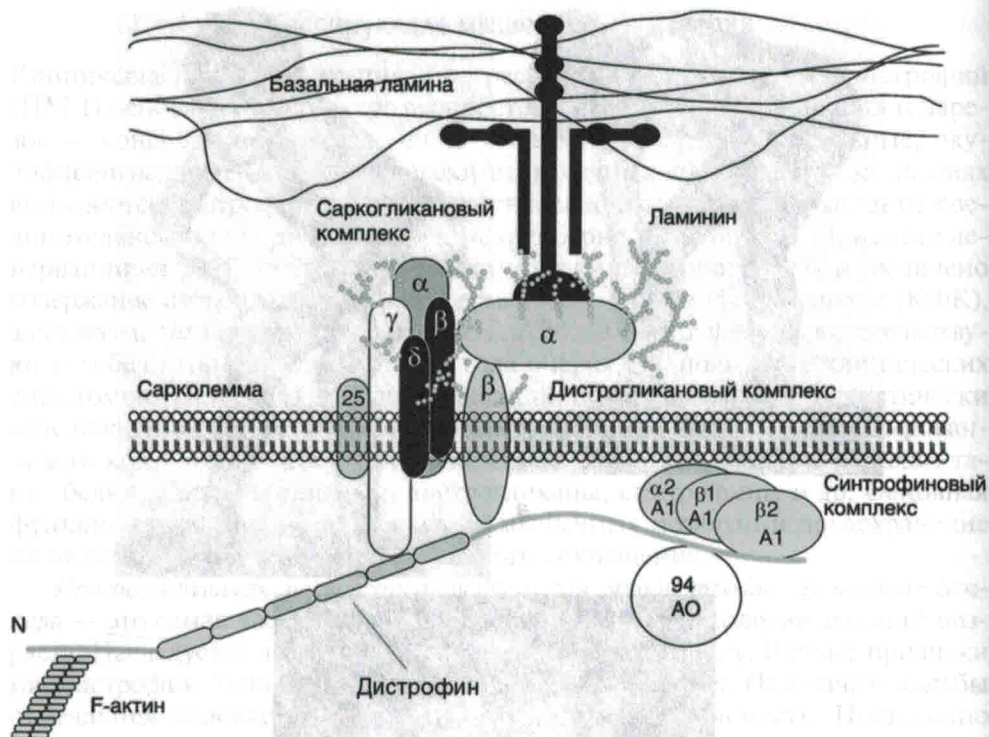


Рис. 7.2. Структура дистрофина и дистрофин-ассоциированного комплекса белков

N-концевой домен дистрофина связан с цитоскелетом мышечного волокна. Затем идет самый крупный стержневидный домен, обеспечивающий гибкость молекулы. Последние два домена — цистеин-богатый и C-концевой — наиболее значимы в функциональном отношении. В области цистеин-богатого домена формируются кальциевые каналы и осуществляется связь дистрофина, а значит, и цитоскелета мышечного волокна с внеклеточным матриксом через трансмембранный комплекс дистрофин-ассоциированных белков. Эти белки, в свою очередь, разделяют на два субкомплекса — саркогликановый и дистрогликановый. В области C-концевого домена располагается синтрофиновый комплекс, функции которого особенно важны для формирования нейромышечного синапса.

В 65–70% случаев у больных миодистрофией Дюшенна–Беккера диагностируются протяженные внутригенные делеции, затрагивающие несколько соседних экзонов, причем эти делеции характерны для обеих форм заболевания. Различия заключаются в том, что при миодистрофии Дюшенна делеции сопровождаются сдвигом рамки считывания, и дистрофин у больных вообще не образуется. При форме Беккера делеции не нарушают рамку считывания, дистрофин синтезируется, но имеет anomalies. В гене *DMD* идентифицированы также относительно небольшие перестройки и нонсенс-мутации, в то

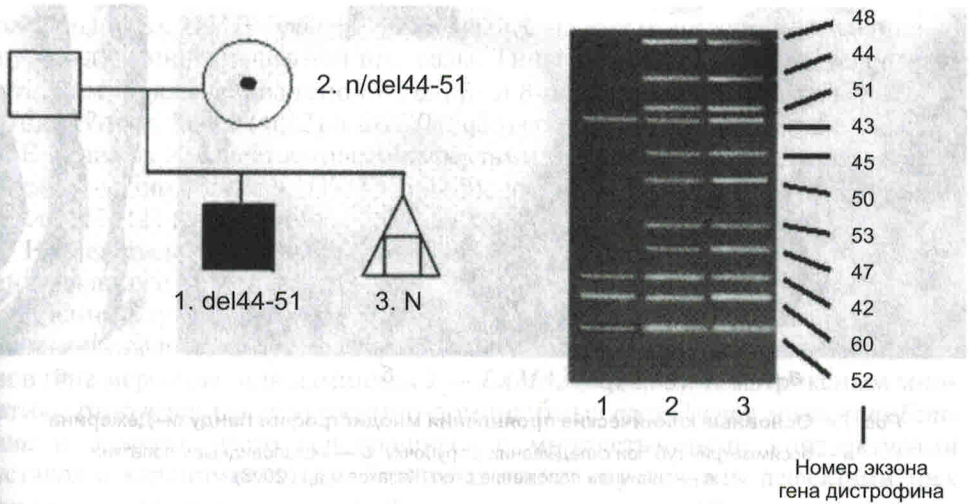


Рис. 7.3. Пренатальная диагностика делеции с 44 по 51 экзон гена *DMD* методом мультиплексной ПЦР:

- 1 — больной миодистрофией Дюшенна; 2 — мать больного ребенка;
3 — плод мужского пола, не имеющий делеции, а значит, и миодистрофии Дюшенна

время как миссенс-мутации встречаются редко. Все идентифицированные у больных мутации приводят к разрушению дистрофин-ассоциированного комплекса белков, что и служит патогенетической основой для развития мышечной дистрофии. Молекулярная диагностика делеций в гене *DMD* проводится с использованием мультиплексной ПЦР, что позволяет во многих семьях высокого риска проводить профилактику заболевания на базе пренатальной диагностики (рис. 7.3).

Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия Ландузи–Дежерина — третье по частоте наследственное заболевание мышц после миодистрофии Дюшенна и миотонической дистрофии. Его распространенность составляет 1:100 000 населения. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Первые признаки заболевания обычно появляются во второй декаде жизни, хотя возможен и более ранний дебют. Преимущественно поражается мускулатура лица, плечевого пояса и проксимальных отделов верхних конечностей (рис. 7.4). Слабость мускулатуры лица проявляется неполным смыканием век, бедностью мимики, трудностями при употреблении соломинки, сосании. Спустя 15–20 лет после дебюта заболевания может развиваться слабость мускулатуры тазового пояса и проксимальных отделов нижних конечностей. Течение заболевания относительно благоприятное. Больные в течение долгого времени сохраняют способность к самообслуживанию и трудовой деятельности.

Мутантный локус *FSHD1*, ответственный за развитие заболевания, расположен в дистальном конце длинного плеча хромосомы 4 в области 4q35-qter. В этой области локализован высокополиморфный макросателлитный повтор

Глава 16

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ КРОВИ

Наследственные болезни крови представляют собой один из важнейших разделов общей клинической гематологии. К ним, в первую очередь, относятся *гемоглобинопатии, анемии, нарушения системы свертывания крови и тромбофилии*. Важнейшее практическое значение в медицине имеет учение о группах крови. В связи с этим в начале настоящей главы рассмотрим наследование основных групп крови АВ0 и резус-фактора Rh.

16.1. ГРУППЫ КРОВИ АВ0 (ABN) И РЕЗУС-ФАКТОР RH

Феномен изогемагглютинации заключается в способности сыворотки крови одних людей агглютинировать, или склеивать, эритроциты других людей. В основе этого процесса лежит связывание эритроцитарных гликофинголипидных антигенов, или агглютиногенов, с природными антителами плазмы крови — агглютинидами. Связывание эритроцитов происходит в том случае, если встречаются одноименные агглютиноген и агглютинин. В настоящее время описано 15 антигенных систем эритроцитов, каждая из которых включает от двух до нескольких десятков антигенов, контролируемых генами с множественными аллелями. Наиболее известными из них являются АВ0, или АВН, и Rh.

Группы крови системы АВ0, или АВН. В этой системе агглютиногенами являются антигены А, В и Н, а агглютинидами — антитела α и β . Антиген Н является предшественником для образования антигенов А и В. В том случае, если к антигену Н с помощью фермента гликозилтрансферазы присоединяется N-ацетилгалактозамин, образуется антиген А, если же присоединяется галактоза, образуется антиген В. Гликозилтрансфераза кодируется геном АВ0 (9q34.2), в котором идентифицированы 3 главных аллеля: А, В и 0. Аллели А и В кодируют изоформы фермента, пришивающие разные углеводные остатки к предшественнику Н. Аллель 0 — это делеция 1 нуклеотида в гене АВ0, при которой фермент не синтезируется, и у нулевых гомозигот образуется только предшественник Н. Аллели А и В доминантны по отношению к аллелю 0 и кодоминантны по отношению друг к другу (рис. 16.1).

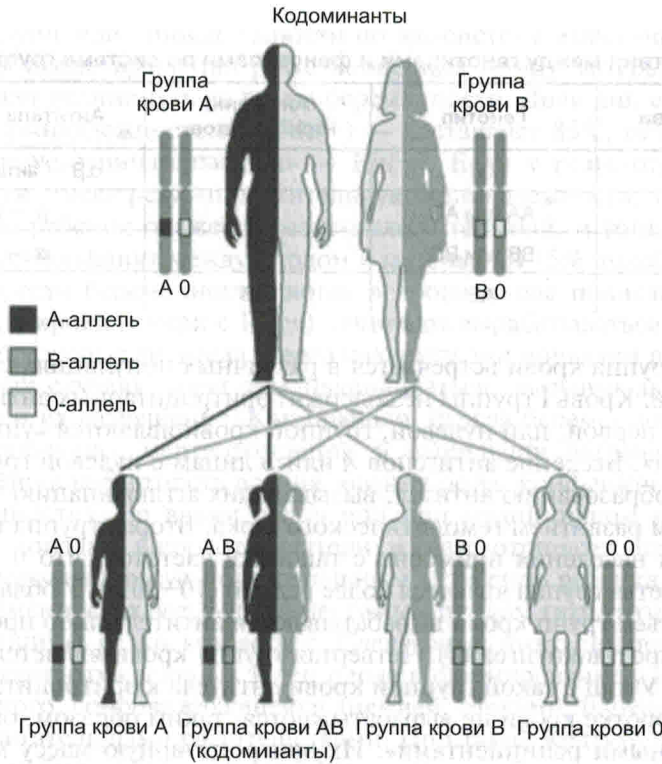


Рис. 16.1. Наследование групп крови по системе АВ0

При этом всего могут образовываться 4 группы крови: I, или 0, при генотипе 00; II, или А, при генотипах АА и А0; III, или В, при генотипах ВВ и В0; IV, или АВ, при генотипе АВ. Возможные генотипы и соответствующие группы крови представлены в табл. 8.

Таблица 8

Наследование аллелей, определяющих группы крови системы АВ0

Аллели	А		В		0	
	генотип	группа крови	генотип	группа крови	генотип	группа крови
А	АА	II, или А	АВ	IV, или АВ	А0	II, или А
В	АВ	IV, или АВ	ВВ	III, или В	В0	III, или В
0	А0	II, или А	В0	III, или В	0	I, или 0

Группы крови определяют иммунологические свойства агглютиногена, локализованного на поверхности эритроцитов, и взаимодействующего с ними агглютинина, растворенного в сыворотке крови. Эти взаимодействия представлены в табл. 9.

Взаимодействия между генотипами и фенотипами по системе групп крови АВ0

Группа крови	Генотип	Антигены эритроцитов	Антитела сыворотки
I	00	0	$\alpha\beta$ — анти-А и анти-В
II	АА или АО	А	β — анти-В
III	ВВ или ВО	В	α — анти-А
IV	АВ	АВ	0

Первая группа крови встречается в различных популяциях с частотой от 30 до 40–50%. Кровь I группы не содержит эритроцитарных антигенов. Поэтому люди с первой, или нулевой, группой крови являются «универсальными донорами». Введение антигенов *A* или *B* лицам с нулевой группой крови приводит к образованию антител, вызывающих агглютинацию эритроцитов с возможным развитием гемолитического шока. Вторая группа крови встречается среди населения примерно с такой же частотой, что и первая, в то время как третья группа является более редкой (10–20%). У обладателей второй или третьей групп крови вырабатываются антитела либо против антигена *B*, либо против антигена *A*. Четвертая группа крови является самой редкой (3–8%). У лиц с такой группой крови антитела к эритроцитарным антигенам в сыворотке крови не вырабатываются, таким образом, они являются «универсальными реципиентами». Их эритроцитарную массу можно переливать людям только с той же самой IV группой крови. Установлено, что эритроцитарные антигены могут существовать в различных вариантах — *A1*, *A2*, *A3*, ..., *B1*, *B2*, *B3* и т. д. Эти варианты встречаются достаточно редко и не всегда выявляются, что может привести к ошибочному определению групп крови. Поэтому во избежание посттрансфузионных осложнений в настоящее время по жизненным показаниям разрешено переливание донорской крови только той же самой группы, что и у реципиента.

Группы крови системы резус-фактора (*Rh*). Другая система групповых антигенов, названная системой резус-фактора (*Rh*), находится под более сложным генетическим контролем. Она включает три пары антигенов (*D*, *C/c*, *E/e*), кодируемые двумя тесно сцепленными высоко гомологичными генами — *RHD* и *RHCE* (1p36.11). Основная роль в *Rh*-системе принадлежит антигену *D*, продукту гена *RHD*. При его наличии кровь является резус-положительной. Антигены *C/c* и *E/e* кодируются геном *RHCE* и образуются в результате альтернативного сплайсинга. Резус-отрицательный фенотип формируется при отсутствии антигена *D*, обусловленном делецией гена *RHD*. От 0,2% до 1% людей имеют особый, «слабый» вариант антигена *D*, обозначаемый *Du*. Причиной появления этого фенотипа являются мутации в гене *RHD*. Носители *Du*-фенотипа также являются резус-отрицательными, им можно переливать только резус-отрицательную кровь.

Знание групповой принадлежности по Rh-системе имеет определяющее значение для предотвращения резус-конфликта между матерью и плодом, который может возникнуть во время беременности. Доля лиц с резус-положительной принадлежностью — Rh(+) — составляет 85%, остальные 15% являются «резус-отрицательными» — Rh(-). Если у резус-отрицательной женщины муж имеет резус-положительную принадлежность, то с высокой вероятностью ребенок окажется резус-положительный, и тогда может возникнуть резус-конфликт между плодом и матерью. В 15% подобных случаев после 7-й недели беременности, когда в крови плода появляются зрелые эритроциты, в крови матери с Rh(-) начинают вырабатываться специфические противорезусные антитела. Через плаценту они попадают в кровь плода и в отдельных случаях могут там накапливаться, вызывая агглютинацию эритроцитов и их разрушение. Как правило, первая беременность заканчивается благополучно, мертворождения и выкидыши встречаются редко. Особенно велика вероятность возникновения резус-конфликта при повторных беременностях. Во время родов или при медицинском аборте кровь плода может попадать в кровоток матери, и резус-отрицательная мать будет sensibilizирована к резус-положительным антигенам ребенка. При последующих беременностях резус-несовместимым плодом титр анти-Rh-антител в крови женщины резко возрастает. Следствием этого процесса является разрушение красных кровяных телец плода и формирование у него желтухи новорожденного, сопровождающейся анемией, отеками, нарушениями слуха и речи, двигательными расстройствами. При такой желтухе имеется риск формирования билирубиновой энцефалопатии, наиболее тяжелым исходом которой является детский церебральный паралич с эпилептическим синдромом и значительным отставанием психического развития ребенка. Степень поражения центральной нервной системы и других органов зависит от уровня непрямого билирубина, поступающего в кровь из разрушенных эритроцитов и длительности гипербилирубинемии. Наиболее эффективным средством лечения гемолитической болезни новорожденных является обменное переливание крови в первые сутки жизни, а иногда и внутритробно, способствующее удалению продуктов гемолиза и резусных антител матери из крови ребенка.

Для профилактики резус-конфликта и гемолитической болезни у плода женщине с отрицательной резус-принадлежностью при любом внутриматочном вмешательстве во время первой беременности показано введение анти-D-иммуноглобулина. Этот препарат снижает резус-сенсibilизацию беременной, т. е. ее чувствительность к резус-фактору и формированию резусных антител. Введение анти-D-иммуноглобулина при повторных беременностях не показано, так как женщина уже sensibilizирована, т. е. чувствительна к резус-фактору и имеет резусные антитела.

16.2. ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ

Гемоглобинопатии — это гетерогенная группа наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в глобиновых генах. В организме человека гемоглобин находится в различных изоформах, каждая из которых состоит из четырех полипептидных цепей. При этом 98% гемоглобина взрослого человека представлено изоформой HbA, или гемоглобином А, в состав которого входят две α - и две β -цепи. Его формула записывается как HbA ($\alpha_2; \beta_2$). От 2 до 2,5% приходится на долю гемоглобина HbA₂, в котором β -цепь заменена на δ -цепь — HbA₂ ($\alpha_2; \delta_2$). В первой половине беременности у плода присутствуют необычные формы эмбрионального гемоглобина, в частности HbSwyer2 ($\alpha_2; \epsilon_2$), который в постнатальном периоде не обнаруживается. Во второй половине внутриутробного развития преобладающим у плода является фетальный гемоглобин HbF ($\alpha_2; \gamma_2$), в котором β -цепь заменена на γ -цепь. В течение первого года жизни ребенка происходит замена фетального гемоглобина на гемоглобин А, и у взрослых фетальный гемоглобин составляет не более 0,1–2%.

Гены различных цепей гемоглобина кластеризованы в двух различных цитогенетических областях и являются классическим примером генных семейств, содержащих псевдогены. Альфа-цепь кодируется двумя дуплицированными генами *HBA1* и *HBA2*, расположенными в области 16pter-p13.3 (рис. 16.2, а).

Продукты этих генов идентичны друг другу, но характер их экспрессии различен. Ген *HBA2* экспрессируется значительно интенсивнее гена *HBA1*. В непосредственной близости от гена *HBA2* расположены 2 псевдогена *HBA1* и *HBZP*, а также нормальный ген *HBZ* для ξ -цепи. Остальные цепи гемоглобина (β , δ , γ и ξ) кодируются соответственно генами *HBB*, *HBD*, *HBG1*, *HBG2* (2 гена для γ -цепи) и *HBE1*, расположенными в области 11p15.5. Порядок локализации генов на хромосоме соответствует последовательности их экспрессии в онтогенезе, что ясно указывает на существование единой регуляторной системы для всего этого кластера генов. При снижении экспрессии одного из генов кластера, компенсаторно повышается экспрессия других генов, и образуются гемоглобины, не свойственные соответствующему периоду развития.

В настоящее время описано большое количество мутаций в различных генах гемоглобинов, которые приводят к развитию гемоглобинопатий — гетерогенной группы наследственных болезней крови, среди которых ведущее положение занимают α - и β -талассемии, а также *серповидноклеточная анемия*.

α -Талассемии — это клинически полиморфная и генетически гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных мутациями в двух α -глобиновых генах. В типичных случаях болезнь характеризуется гипохромной микроцитарной анемией. Гемолиз эритроцитов возникает в результате их перегрузки железом, нарушающим эритропоэз и оказывающим

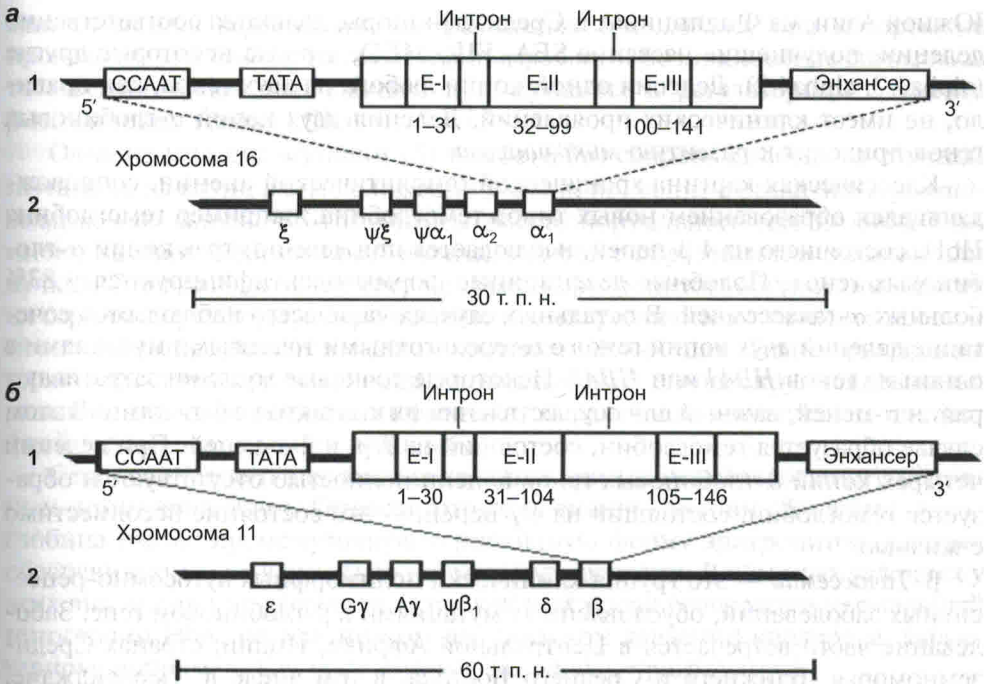


Рис. 16.2. Система глобиновых генов:

а — α -глобиновые гены:

- 1 — структура гена *HBA1* (цифры под рисунком — размеры экзонов E-I, E-II и E-III);
- 2 — подсемейство α -глобиновых генов, слева направо: ген *HBZ*, кодирующий ξ -цепь, псевдогены $\psi\xi$ и $\psi\alpha_1$, кодирующие $\psi\xi$ - и $\psi\alpha_1$ -цепи, гены *HBA2* и *HBA1*, кодирующие α_1 - и α_2 -цепи соответственно;

б — β -глобиновые гены:

- 1 — структура гена *HBB* (цифры под рисунком — размеры экзонов E-I, E-II и E-III);
- 2 — подсемейство β -глобиновых генов; слева направо: гены *HBE1*, *HBG2*, *HBG1*, кодирующие ξ - и γ -цепи соответственно, псевдоген ψHBB для β -цепи, гены *HBD* и *HBB*, кодирующие δ - и β -цепи соответственно

повреждающее действие на мембраны клеток. Анемия может обостряться при присоединении интеркуррентных инфекций и приеме некоторых лекарственных препаратов, например, из группы сульфаниламидов. У 80% больных развивается гепатоспленомегалия и у 30% — скелетные деформации. α -Талассемии встречаются во многих частях мира, но особенно распространены в Южной Азии и на Филиппинах.

Основной тип мутаций в α -глобиновых генах (*HBA1* и *HBA2*) — это протяженные делеции, которые могут захватывать один или оба гена, а также находиться в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состояниях. В результате в популяциях может наблюдаться полиморфизм по варьирующему от 4 до 0 числу копий α -глобиновых генов. При этом в разных популяциях найдены специфические мажорные делеции. Среди них самыми частыми в