

545(045.8)
586

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА

УЧЕБНИК

Под редакцией
академика РАМН
Н.П. Бочкова



ЧЕТВЕРТОЕ ИЗДАНИЕ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

ОГЛАВЛЕНИЕ

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

Глава 3. Семиотика и клиническая диагностика наследственных

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ ДИСКА

Дополнительные статьи о диагностике, лечении и профилактике наследственных болезней

