

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

О.С. ЮТКИНА, Е.Б. РОМАНЦОВА

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА
В СХЕМАХ И ТАБЛИЦАХ

Учебное пособие

*Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного
пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих
основные профессиональные образовательные программы
высшего образования специалитета по направлению подготовки
31.05.01 «Лечебное дело», по специальности 31.05.02 «Педиатрия».*

БЛАГОВЕЩЕНСК, 2022

УДК 575. 191 - 053 (071)

Рецензенты:

М.Ф. Рзынкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России.

И.Н. Гаймоленко, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Авторы:

О.С. Юткина, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Е.Б. Романцова, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России.

Медицинская генетика в схемах и таблицах: учебное пособие – Благовещенск: 2022, 181 с.

В пособии представлен достаточный объем информации по основным разделам предмета: история развития генетики, методы клинической генетики используемых при постановке диагноза наследственного заболевания, особенности клинико-морфологического осмотра больного, классификации и характеристики наследственных заболеваний, врожденных пороков развития. В приложении представлены тесты для закрепления материала. При составлении учебного пособия использованы современные монографии, материалы периодической печати, данные интернет-сайтов. Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования - программам специалитета по специальностям: 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. Введение в медицинскую генетику	5
2. Семиотика наследственной патологии	9
3. Методы изучения наследственности человека	15
4. Врожденные пороки развития	27
5. Хромосомные синдромы	31
6. Моногенные наследственные болезни с аутосомно-доминантным типом наследования	41
7. Моногенные наследственные болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования	52
8. Моногенные наследственные болезни с Х-сцепленным-доминантным, Х-сцепленным-рецессивным, Y-сцепленным, митохондриальным типами наследования	65
9. Наследственные болезни обмена аминокислот	81
10. Наследственные болезни обмена углеводов	94
11. Наследственные болезни обмена липидов	106
12. Болезни с наследственным предрасположением	120
13. Профилактика наследственных болезней	141
14. Лечение наследственных заболеваний	152
Тестовые задания	170
Рекомендуемая литература	180

ВВЕДЕНИЕ

Любая соматическая патология человека связана с наследственностью. Это положение является основой преподавания и изучения медицинской генетики как клинической, так и профилактической дисциплины. Поскольку наследственность и изменчивость являются неотъемлемыми свойствами жизни, изучение генетики входит в основу теоретической и клинической подготовки врача.

Цель курса медицинской генетики заключается в приобретении студентами навыков осмотра больных для выявления врожденной и наследственной патологии, усвоения их клинических особенностей, прогностической ценности обнаруживаемых симптомов и морфогенетических вариантов развития; понимание природы наследственных заболеваний человека, их этиологии, патогенеза, причин широкого клинического полиморфизма этиологически единых форм и генетической гетерогенности клинически сходных состояний. Основная задача практических занятий - освоение студентами новейших достижений медицинской генетики, их реализации применительно к диагностике, лечению и профилактике наследственных болезней, а также реабилитации больных. Для будущих врачей общей практики, педиатров все вышеперечисленные цели и задачи становятся насущной необходимостью. В практической деятельности необходимо умение выявлять пациентов с подозрением на наследственную патологию с целью доклинической или ранней диагностики заболеваний для получения своевременной помощи врача-генетика, лечения и профилактики повторных случаев заболевания в семье. В данном пособии мы сделали попытку решить часть этих задач.

Авторы выражают огромную признательность Кириллу Шевчуку, студенту 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА за помощь в подготовке данного учебного пособия и надеются, что пособие качественно улучшит подготовку студентов к практическим занятиям по медицинской генетике.

1. ВВЕДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ГЕНЕТИКУ

Общая генетика - фундаментальная наука - изучает вопросы наследственности и изменчивости всего живого на Земле. Наследственность - свойство организма повторять в ряду поколений сходные признаки, типы обмена веществ и индивидуальное развитие. Изменчивость - явление, обеспечивающее в эволюции естественный отбор, благодаря которому у потомства появляются новые признаки. В медицине большее значение приобретает генетика человека - наука, изучающая закономерности наследственности и изменчивости, организацию наследственных структур и их функционирование у здорового человека. Медицинская генетика изучает закономерности передачи от поколения поколению наследственных болезней, а также разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, в том числе и болезней с наследственной предрасположенностью.

Задачи медицинской генетики:

- определение последовательности нуклеотидов в геноме человека, точной локализации генов и создание банка генов,
- выявление новых тератогенных факторов и их нейтрализация,
- предотвращение воздействия негативных факторов на наследственность,
- выявление носителей наследственных заболеваний среди родителей,
- изучение наследственной предрасположенности (сопротивляемости, устойчивости, невосприимчивости) к наследственным болезням,
- внедрение медико-генетического консультирования,
- доклиническая диагностика наследственной патологии путем пренатальной (дородовой) диагностики и экспресс-диагностики,
- диагностика заболеваний и их лечение, на данных цитогенетики, биохимической генетики, геномики, иммуногенетики, молекулярной генетики,
- применение генной инженерии и генной терапии наследственных болезней.

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Предпосылки развития учения о наследственности человека XVIII-XIX вв.: клеточная теория (Теодор Шванн), доказательства клеточной преемственности (Рудольф Вирхов) и теория естественного отбора (Чарльз Дарвин). Так, по теории Ч. Дарвина (1868) от клеток организма отделяются частицы - геммулы, которые через кровь попадают в половые клетки. В 1884г. К.Негели предположил, что передача наследственных задатков идет через идиоплазму. Немецкий цитолог Вильгельм Ру (1883) открыл линейное расположение в хромосомах наследственных факторов (хроматиновых зерен) и продольное расщепление хромосом во время деления. В 1892 г. А. Вейсман выдвинул теорию “зародышевой плазмы” - хроматиновые структуры ядер половых клеток.

Основоположник учения о наследственности - Грегор Иоганн Мендель (1822-1884) - чешско-австрийский биолог-генетик, аббат - открыл закономерности наследования моногенных признаков (законы Менделя), возникающие у организмов рецессивные мутации не исчезают, а сохраняются в гетерозиготном состоянии. Основоположник медицинской генетики, нейrogenетики - С.Н. Давиденков (1880-1961) - советский учёный-медик, действительный член АМН СССР (1945), заслуженный деятель науки РСФСР (1934), организовал первые в мире медико-генетические консультации (Москва, 1920; Ленинград, 1934), предложил классификацию наследственных заболеваний нервной системы, поставил вопрос о необходимости составления каталога генов человека.

В 1900 г. последовало переоткрытие законов Менделя тремя учеными: Г. де Фризом (голл.), К. Корренсом (нем.) и Э. Чермаком (австр.). В 1906 г. английские ученые У. Бэтсон и Р. Пеннет описали первый случай отклонения от законов Менделя, названный позже сцеплением генов. В этом же году английский генетик Л. Донкастер в опытах с бабочкой обнаружил явление сцепления признака с полом. В начале XX в. начинается изучение стойких наследственных изменений мутаций (Г. де Фриз, С. Коржинский). В 1908 г. Г. Харди и В. Вайнберг сформулировали закон генетики популяций о постоянстве частот генов. В 1953 г.

Дж. Уотсон (амер. биолог) и Ф. Крик (англ. химик) создали модель молекулы ДНК. В 1959 г. была открыта хромосомная природа болезней.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ.

Мутация - это любые изменения в нуклеотидной последовательности или в количестве ДНК. Они характерны для всех клеток и передаются из поколения в поколение. Понятие «мутация» ввел голландский ботаник Гуго де Фриз, впервые опубликовав основные положения в 1901 г. в труде «Мутационная теория».

Классификация мутаций:

I. По характеру изменения генотипа:

1. Генные мутации: нарушения синтеза первичных продуктов гена (моногенные мультифакториальные болезни).
2. Хромосомные: структурные (делеция, инверсия, дупликация, транслокации, изохромосомы), количественные (полиплоидия $3n$, $4n$, ..., анеуплоидия $2n \pm 1, 2, 3, \dots$) (нарушения органогенеза, летальные эффекты, хромосомные аномалии).

II. По характеру изменения фенотипа:

1. Летальные - гены (в гомозиготном состоянии) ведут к летальному исходу в раннем эмбриогенезе или в раннем постнатальном периоде.
2. Морфологические - изменение роста и формирования органов.
3. Физиологические.
4. Биохимические - изменяющие жизнедеятельность организма.
5. Поведенческие.

III. По проявлению в гетерозиготе: доминантные, рецессивные.

IV. По условиям возникновения: спонтанные, индуцированные.

V. По локализации в клетке: ядерные, цитоплазматические

VI. По степени отклонения от нормального фенотипа.

VII. По значению: патогенные (гибель эмбриона, развитие наследственных болезней), благоприятные (повышение жизнеспособности организма или вида), нейтральные (не влияют на жизнедеятельность организма).

Патогенез наследственных болезней определяется тремя факторами:

- 1) характером повреждения наследственных структур;
- 2) генетически детерминированными морфофизиологическими особенностями организма;
- 3) воздействиями окружающей среды.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Наследственные болезни и синдромы - патологические состояния, в основе которых лежит изменение наследственного материала (мутация). «Врожденные болезни» не являются синонимом «наследственные болезни» выявляются у ребенка при рождении, могут быть вызвана не только мутациями, но и факторами внешней среды (задержка внутриутробного развития плода, внутриутробные инфекции, травмы и т.д.).

Генетическая классификация наследственных болезней

1. Хромосомные синдромы (количественные (числовые) и качественные (структурные) аномалии половых и соматических хромосом у человека).
2. Генные болезни: моногенные наследственные болезни (поражение одной пары аллельных генов) и полигенные (болезни с наследственной предрасположенностью, мультифакториальные).
3. Врожденные пороки развития.
4. Генетические болезни соматических клеток (хромосомные перестройки в клетках, вызывающих активацию онкогенов (ретинобластома, опухоль Вильмса), спорадические случаи врожденных пороков развития, аутоиммунные процессы и старение).
5. Болезни генетической несовместимости матери и плода (гемолитическая болезнь новорожденных при несовместимости по группе крови и резус-фактору).

2. СЕМИОТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Диагностика наследственной патологии трудоёмкий процесс, в связи со сходством наследственных болезней с ненаследственными (фенокопии), с наличием генетической гетерогенности, клинического полиморфизма и отсутствия патогномоничных признаков наследственных болезней. Редко встречающаяся генетическая патология, затрудняет приобретение клинического опыта. Знание врачом основ семиотики, общих принципов клинической диагностики, особенностей осмотра пациентов и их родственников, клинико-генеалогического метода, синдромологического подхода поможет заподозрить наследственные болезни, а после консультации врача-генетика, проведения параклинических и лабораторно-генетических исследований поставить точный диагноз. Врач должен знать, что наследственные болезни могут протекать под «маской» ненаследственных и сопутствовать основной ненаследственной болезни, по поводу которой пациент обратился к врачу. **Семиотика** наследственной патологии изучает признаки (симптомы) наследственных болезней, вызванных взаимодействием наследственных и средовых факторов.

Принципы синдромологического метода:

- клиническое мышление и знание врачом основ клинической генетики (организация наследственного материала, формы и признаки наследственной патологии, тератогенез, большие и малые аномалии развития и др.);
- нарушение морфогенеза имеет диагностическую значимость, необходимо проводить осмотр пациента на предмет выявления признаков дизморфогенеза;
- обозначение с помощью предметно-образных знаков главных признаков врожденного или наследственного заболевания (синдрома);
- «синдром» в клинической генетике самостоятельная нозологическая единица;
- «фенотипическое ядро», «портретная диагностика», патологический фенотип заболевания складывается из сочетания симптомов (минимальные диагностические признаки) и является основой для установления диагноза;

- стигмы дизэмбриогенеза могут служить показателями патологического процесса и должны оцениваться в комплексе, и могут быть у здорового человека.

ЭТАПЫ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

1 этап - Клинический:

1. **Сбор жалоб.**
2. **Сбор анамнеза + Клинико-генеалогический метод!**
3. **Объективный осмотр + Клинико-морфологический осмотр!**

В результате I этапа формируется 3 варианта предварительного диагноза:

- 1) не наследственное заболевание (конъюнктивит, острая пневмония, дизентерия, не требует генетического обследования);
- 2) наследственная патология («узнаваемые» наследственные заболевания: как ахондроплазия, нейрофиброматоз, синдром Дауна и т.д.);
- 3) подозрение на наследственную патологию (необходимо применение генетических обследования).

2 этап - Параклинический:

1. Общие методы исследования: клинико-биохимические (нарушения обмена веществ), гематологические (гемоглобинопатии), иммунологические (первичные иммунодефициты), эндокринологические (врождённый гипотериоз, аденогенитальный синдром), электрофизиологические (миодистрофии, болезни нервной системы), рентгенорадиологические (хондродистрофия, нейрофиброматоз), УЗИ (врождённые пороки развития) и др.

2. Специальные генетические методы исследования (цитогенетический, молекулярно-генетический, биохимический генетический и др.):

Клинический метод:

- 1) Сбор жалоб производится по общепринятой методике.
- 2) Анамнез жизни:
 - Место жительства родителей, наличие профессиональных вредностей, экологическая обстановка.
 - Акушерско-гинекологический анамнез матери (наличие спонтанных

выкидышей, особенно на ранних сроках, мертворождений, рождений детей с ВПР и наследственными заболеваниями, смерть детей в раннем возрасте, длительный период бесплодия, воспалительные заболевания урогенитальной зоны, в том числе инфекции, передаваемые половым путем). Грамотная и тщательная оценка акушерского и перинатального анамнеза, с учетом различных факторов риска.

- Течение настоящей беременности (перенесенные заболевания, периоды гипертермии, медицинские вмешательства, прием лекарственных препаратов, воздействие тератогенных и мутагенных факторов на эмбрион и плод и др.).

- Вес-ростовые показатели при рождении (гипотрофия, макросомия, макро- и микроцефалия, соответствие сроку гестации).

- Динамика весоростовых показателей и нервнопсихического развития на 1-м году жизни (остановка, регрессия, дисгармоничность).

Анамнез заболевания: время манифестации первых симптомов, динамика клинической картины, резистентность к терапии, склонность к затяжному и течению, полисистемность поражения, наличие нетипичных симптомов.

3) Объективный осмотр + Клинико-морфологический осмотр!

Цель **клинико-морфологического осмотра** выявить признаки дизморфогенеза, уровень стигматизации и оценить морфотип пациента, используя «узнавание» того или иного синдрома - «портретную» диагностику. Характерный внешний вид больного делает разных пациентов из разных семей более схожими друг с другом, чем даже близкие родственники. Например: лицо эльфа (синдром Вильямса), птицеголовая карликовость (синдром Секкеля), гаргоилический дисморфизм (мукополисахаридозы и муколипидозы), кошачий крик (синдром делеции короткого плеча хромосомы 5) и т.д. Внимание врача должно быть направлено на выявление таких знаков у родственников пациента.

Признаки дизморфогенеза являются составной частью наследственных и врождённых болезней, встречаются во всех системах и весьма разнообразны. Большинство **признаков дизморфогенеза** нарушают функцию того органа, к которому они относятся. Однако несколько десятков признаков не нарушают

функции. Они относятся к микроаномалиям развития, врождённым морфогенетическим вариантам или стигмам дизэмбриогенеза - это такие морфологические отклонения в развитии, которые выходят за пределы нормальных вариаций, но не нарушают функции органа (в отличие от врождённого порока развития). Они являются неспецифическими признаками эмбрионального дизморфогенеза, отражающими отклонения в гомеостазе развития и вызваны тератогенными факторами. Уровень стигматизации - указывает о степени неблагополучия внутриутробного развития (5-6 стигм - норма, 7-10 стигм - умеренный, 11-15 стигм - выраженный, 16 и более - высокий).

КЛАССИФИКАЦИЯ СТИГМ ДИЗЭМБРИОГЕНЕЗА

Стигмы дизэмбриогенеза по месту локализации:

1) Стигмы дизэмбриогенеза глаз - эпикант, гипертелоризм, монголоидный разрез глаз, гетерохромия радужной оболочки и др.

2) черепно-лицевые стигмы дизэмбриогенеза - сросшиеся брови, широкая переносица, седловидный нос, короткая шея и др.

3) Стигмы дизэмбриогенеза ротовой области - высокое нёбо, диастема, расщепление языка, прогения, прогнатия, микрогнатия и др.

4) Стигмы дизэмбриогенеза уха - низкорасположенные уши, приросшая мочка, околоушные придатки, деформации ушной раковины и др.

5) Стигмы дизэмбриогенеза рук - поперечная складка на ладони, отсутствие сгибательной складки на мизинце, полисиндактилия, клино-капмтодактилия, арахнодактилия, брахидактилия, дистрофия ногтей и др.

6) Стигмы дизэмбриогенеза ног - сандалиевидная щель (глубокая борозда между 1 и 2 пальцем), поли-син-брахи-арахнодактилия и др.

7) Стигмы дизэмбриогенеза кожи и туловища - крыловидные складки на шее, пигментация, кожи, невусы, депигментация, гемангиомы, короткая шея и др.

Клиническая классификация стигм дизэмбриогенеза:

- *альтернативные*: либо есть, либо нет (преаурикулярные папилломы, шейные фистулы, четырехпальцевая складка ладони и т. д.);

- **измерительные:** признаки, определяемые количественным значением (удлинение, укорочение, увеличение, уменьшение и др.; арахнодактилия, брахидактилия, макроцефалия, микроцефалия и т. д.);

- **описательные:** признаки, характеризующиеся изменениями кожи, волос, мягких тканей и др., которые требуют сравнительных характеристик (пятна на коже цвета «кофе с молоком», «птичье лицо», «лицо эльфа» и т. д.).

Производится планомерный, посистемный осмотр с выделением признаков:

- физическое развитие (антропометрия);
- костный возраст (закрытие зон роста длинных трубчатых костей);
- тип телосложения и наличие асимметрии скелета, его отделов;
- изменения кожи, придатков кожи; сосудистые образования;
- наличие врожденных пороков развития и стигм дизэмбриогенеза;
- гипо-, гипертрофии мышц, судороги, насильственные движения, параличи;
- гипоплазия наружных и внутренних гениталий, отсутствие вторичных половых признаков, интерсексуальное строение наружных гениталий;
- своеобразный запах от кожи, пота и мочи больного;
- гепато-, сплено-, гепатоспленомегалия неясной этиологии;
- грубые аномалии скелета;
- слепота, врожденная катаракта, дефект радужки, птоз;
- нарушение слуха;
- судорожный синдром и другая неврологическая симптоматика;
- задержка психомоторного и речевого развития.

ПРИЗНАКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

I признак - полисистемность и полиорганность поражения. В основе лежит плейотропия, т.е. множественное фенотипическое действие одного гена.

II признак - накопление патологии в одной семье.

III признак - специфические симптомы: голубые склеры при несовершенном остеогенезе, темная моча при алкаптонурии, мышинный запах при фенилкетонурии

IV признак - наличие у пациентов признаков дизморфогенеза.

V признак - соматическая аплазия, гипоплазия или гиперплазия у пациентов, в результате пролиферации или дегенерации в эмбриогенезе.

VI признак - нарушение течения беременности и пренатального развития плода (прерывание беременности, мало- и многоводие, несоответствие размеров и массы плода и новорожденного их гестационному возрасту и др.).

VII признак - многие наследственные болезни носят врожденный характер. Фенотипическая картина около 25% генных болезней и практически все хромосомные синдромы начинают формироваться в антенатальный период.

VIII признак - клиническая манифестация заболевания зависит от возраста больного. Так большинство хромосомных синдромов (Дауна, Патау, Эдвардса) проявляются с рождения ребенка, первые симптомы фенилкетонурии наблюдаются в 3-4 месяца жизни, миопатия Эрба-Рота - в 20 лет, подагра - после 40 лет.

IX признак - многие наследственные заболевания весьма устойчивы к терапии, хотя в некоторых случаях лечение эффективно.

X признак - многие наследственные заболевания имеют медленное прогрессирующее хроническое течение, несмотря на проводимое лечение.

XI признак - этническая предрасположенность (накопление наследственных заболеваний у определенных национальностей). Причина - нарушение панмиксии (случайного вступления в брак без учета генотипа). Пример: изолят - популяция, численностью менее 1500 человек, в которой представители другой группы (национальной, религиозной и др.) составляют не более 1%, а частота внутригрупповых браков не менее 90%. Если изолят существует не менее 100 лет (4 поколения), то степень родства между его членами на уровне троюродных сибсов (талассемия - максимальная частота выявлена в

Юго-Восточной Азии и в Дагестане; болезнь Тея-Сакса (амавротическая идиотия) - липидоз с аутосомно-рецессивным типом наследования широко распространен среди евреев Ашкенази.

XII признак - при многих наследственных болезнях смерть наступает от заболеваний, осложняющих течение основного патологического процесса.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- отставание в умственном и физическом развитии,
- непереносимость пищевых и лекарственных веществ,
- в акушерском анамнезе частые выкидыши и мертворождения,
- первичное бесплодие (женское и мужское),
- первичная аменорея и недоразвитие вторичных половых признаков,
- необычный запах мочи и пота,
- кровнородственный брак.

3. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Генеалогия - учение о родословных, графическое изображение родственных связей между членами одной семьи в нескольких поколениях.

Задачи клинико-генеалогического метода:

- установление наследственного характера признака,
- определение типа наследования,
- анализ сцепления генов и картирование хромосом,
- изучение интенсивности мутационного процесса,
- расшифровка механизмов взаимодействия генов,
- медико-генетическое консультирование (расчет риска рождения больного ребенка, оценка прогноза заболевания).

Этапы клинико-генеалогического метода:

I этап - сбор сведений о семье пробанда и изображение родословной

Родословная изучается по одному или нескольким признакам. Сбор информации включает сведения о 3-4-х поколениях одной семьи. Сведения о болезнях пробанда (исследуемый пациент) и его родственников берут из опроса, историй болезни или амбулаторных карт. Собирается информация о заболевании у пробанда, проводится его полное обследование и исследуются другие родственники пациента, его родители и сибсы - дети одной родительской пары. Уточняется информация о исходах беременностей у женщин, случаях аналогичного заболевания среди родственников. Собранную информацию изображают графически. Римскими цифрами сверху вниз обозначают поколения. Потомство одного поколения нумеруют арабскими цифрами последовательно слева направо. Каждый представитель семьи получает персональный номер, например: II-3, III-5. Сибсы в родословной располагаются в порядке их рождения. Все исследованные индивиды располагаются строго по поколениям горизонтально. Анализируемый признаком (заболеванием) выделяют графически.

Изображение родословной сопровождается легендой:

1. Описание состояния здоровья члена родословной.
2. Возраст начала и характер течения заболевания у больных.
3. Причину смерти и возраст на момент смерти члена родословной.
4. Описание методов диагностики и идентификации заболеваний, перечень источников медицинских и других сведений.
5. Места проживания родственников, их добрачные фамилии, для определения родственных браков.
6. Год рождения пробанда и его родственников.

II этап - генетический анализ родословной и выводы.

После оформления изображения родословной приступают к ее анализу, целью которого является установление наследственного характера признака.

Аутосомно-доминантный тип наследования.

Болезнь Реклингхаузена, синдромы Марфана, Элерса-Данло, ахондроплазия, хорea Гентингтона, несовершенный остеогенез, брахидактилия, полидактилия и др.

1. Патологические состояния, не наносящие серьезного ущерба для здоровья и в большинстве случаев не влияющие на репродукцию.
2. Признак проявляется в гомозиготном и гетерозиготном состоянии.
3. Признак встречается в каждом поколении - вертикальный тип.
4. Соотношение больных и здоровых приближается к 1:1.
5. Соотношение мужчин и женщин одинаковое (ген в аутосоме).
6. Пораженные мужчины и женщины одинаково передают патологический признак своим детям - мальчикам и девочкам.
7. У здоровых детей больных родителей все потомство здоровое.
8. В браке двух больных рождаются дети, с мутантным геном в гомозиготном состоянии (пренатальная смерть, тяжелое течение болезни).
9. В браке здорового и носителя патологического признака 50 % потомства наследуют патологический признак, 50% - потомство здоровое.
10. Чем тяжелее болезнь отражается на репродукции, тем больше пропорция спорадических случаев (новые мутации).
11. Полиморфизм клинической картины в семье (экспрессия генов).
12. Высокая вариабельность сроков начала болезни в одной семье.

Аутосомно-рецессивный тип наследования.

Нарушения обмена веществ, муковисцидоз, мукополисахаридозы, болезнь Вильсона-Коновалова), адреногенитальный синдром и др.

1. Большинство болезней с аутосомно-рецессивным типом наследования отличаются тяжелой патологией, под контролем естественного отбора.
2. Патологический признак проявляется только в гомозиготном состоянии. Гетерозиготоносители фенотипически не отличаются от здоровых лиц.

3. Патологический признак чаще проявляется через поколение, с большой частотой у сибсов пробанда - горизонтальный тип наследования.
4. Родители больного ребенка фенотипически здоровы, но являются гетерозиготными носителями мутантного гена.
5. С ростом числа сибсов растет частота патологического признака.
6. С ростом числа кровнородственных браков растет частота признака.
7. В браке 2-х гетерозиготных носителей мутантного гена риск появления больного - 25%, здорового - 25%, носителей мутантного гена - 50%.
8. В браке 2-х больных (гомозиготных) супругов все дети больные.
9. В браке больного со здоровым (здоровый не гетерозиготен) фенотипически здоровые дети (гетерозиготные носители мутантного гена).
10. В браке больного с носителем мутантного гена - 50% больных детей, что имитирует доминантный тип наследования (псевдоминирование), 50% - фенотипически здоровых детей (гетерозиготные носители мутантного гена).
11. Оба пола поражаются одинаково.

X - сцепленный доминантный тип наследования.

Витамин Д-резистентный рахит, синдром Блоха-Сульцбергера, фолликулярный кератоз, частичная липодистрофия с липотрофным диабетом и др.

1. Женщина, унаследовав от одного из родителей патологический ген, является гетерозиготным носителем (у нее 2 X-хромосомы), а мужчина - гомозиготным носителем (у него 1 X-хромосома).
2. Поражаются и мужчины и женщины, больных женщин в 2 раза больше, чем мужчин.
3. Больные женщины передают мутантный ген 50% сыновей и 50% дочерей.
4. Больной мужчина передает мутантный ген всем дочерям и не передает сыновьям, т.к. последние получают от отца Y-хромосому.

5. Женщины (гетерозиготные носители) болеют менее тяжело, чем мужчины (гомозиготные носители).

6. У женщин высокий полиморфизм клинической картины.

7. Мальчики (гомозиготные носители) болеют тяжело (синдром недержания пигмента, синдром Гольтца-Горлина) с летальным исходом, пренатальная смерть. Болеют только девочки (гетерозиготные носители).

X - сцепленный рецессивный тип наследования.

Гемофилия А и В, болезнь Леша-Нихана, дальтонизм, олигодантия, гиподантия, подагра, синдром тестикулярной феминизации, болезнь Фабри и др.

1. Женщина является гетерозиготным носителем, т.е. фенотипически здорова. Болеют только мужчины.

2. Доля унаследованных случаев более 2/3.

3. Больные мужчины передают патологический ген всем своим дочерям и не передают сыновьям.

4. Все фенотипически здоровые дочери больных мужчин являются носительницами мутантного гена.

5. В браке женщины-носительницы мутантного гена со здоровым мужчиной 50% мальчиков - больные, 50% мальчиков - здоровые, 50% девочек - носительницы мутантного гена, 50% девочек - здоровые.

6. В браке женщины-носительницы мутантного гена с больным мужчиной 50% мальчиков - больные, 50% мальчиков - здоровые, 50% девочек - носительницы мутантного гена, 50% девочек - больные.

7. В браке здоровой женщины (не носительницы мутантного гена) с больным мужчиной 100% мальчиков - здоровы, 100% девочек - носительницы.

8. Здоровые мужчины не передают патологический признак потомству.

9. Болезни с нарушенной репродукцией (миодистрофия Дюшенна-Беккера) в 2/3 случаях наследуются от матерей-носительниц и в 1/3 - это новые спорадические мутации. Болеют только мальчики.

Y - сцепленный тип наследования.

Мужское бесплодие.

1. В Y-хромосоме находятся гены - отвечающие за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующие интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющий оволосение ушной раковины.
2. Признак передается всем мальчикам.
3. Признак проявляется только у лиц мужского пола.
4. Патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, наследоваться не могут, такие индивиды стерильны.

Митохондриальный тип наследования.

Атрофия зрительного нерва Лебера, митохондриальная миопатия, синдром Кернса-Сейра, онкоцитомы, прогрессирующие офтальмоплегии.

1. Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток (в каждой яйцеклетке - 25 000 митохондрий, содержащей кольцевую хромосому).
2. Болезнь передается только от матери.
3. Болеют и девочки, и мальчики.
4. Больные отцы не передают болезни ни дочерям, ни сыновьям.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД.

Цель цитогенетического метода - диагностика хромосомных синдромов, с помощью кариотипирования (геномные и хромосомные мутации) и определения полового хроматина (гендерная принадлежность, мутации половых хромосом).

Показания для цитогенетического обследования пациента:

- подозрение на хромосомную аномалию,
- множественные пороки развития (трех и более систем);
- задержка умственного и физического развития;
- бесплодие у мужчин и женщин при исключении гинекологической и урологической патологии;
- привычное невынашивание беременности;
- нарушение полового развития (гипогонадизм, половые инверсии);
- гипотрофия ребенка, рожденного при доношенной беременности;

- рождение детей с врожденными пороками развития.

Кариотипирование.

Для изучения хромосом используют клетки крови, костного мозга и фибробласты. В метафазе митоза клетки обрабатывают колхицином, фиксируют и окрашивают красителем Романовского-Гимзы, 2% ацеткармин или 2% ацетарсеин для выявления численных аномалий хромосом. Для изучения структурных изменений используют дифференциальное окрашивание (метод Гимза, G- и Q-бендинга). Метафазные пластинки фотографируют и составляют кариограмму. Кариотип мужчины и женщины обозначают как 46,XY и 46,XX соответственно. При синдроме Дауна (трисомия 21), кариотип женщин 47, XX 21+, а мужчины - 47, XY, 21+. При структурной аномалии указывают: буквой p - короткое плечо, q - длинное плечо, t - транслокация. Так, при делеции короткого плеча хромосомы 5 (синдром «кошачьего крика») женский кариотип - 46, XX, 5p-. Каждое плечо разделяется на районы, а они - на сегменты, те и другие обозначают арабскими цифрами. Таким образом, для топографии хромосом, используют четыре метки: номер хромосомы, символ плеча, номер района и номер сегмента в пределах данного района (запись 6p21.3 означает, что речь идёт о хромосоме 6-й пары, её коротком плече, районе 21, сегменте 3). Существуют дополнительные символы: pter - конец короткого плеча qter - конец длинного плеча.

Определение X- и Y- хроматина.

Определение X- и Y- хроматина - экспресс-диагностика половой принадлежности. Исследуют клетки слизистой оболочки ротовой полости, вагинального эпителия или волосяной луковицы. В ядрах клеток женщин в диплоидном наборе присутствуют две хромосомы X, одна из которых полностью инактивирована (спирализована, плотно упакована) и видна в виде глыбки гетерохроматина прикреплённого к оболочке ядра. Инактивированная хромосома X называется половым хроматином или тельцем Барра, для его выявления в ядрах клеток мазки окрашивают ацетарсеином и препараты просматривают с помощью обычного светового микроскопа. В норме у женщин обнаруживают одну глыбку X-хроматина, а у мужчин её нет. Для выявления в ядрах клеток мужского организма

Y-полового хроматина (F-тельце) мазки окрашивают акрихином и просматривают с помощью люминисцентного микроскопа.

Определение полового хроматина используется в экспресс-диагностике хромосомных синдромов, при неясном поле новорожденного после 1 мес. жизни, первичной аменореи, нарушении менструального цикла, бесплодии у мужчин и женщин, недифференцированной олигофрении, при нарушении набора половых хромосом, в судебной медицине для определения пола индивида. Определение X- и Y-хроматина - скрининговый метод, окончательный диагноз хромосомной болезни ставят после исследования кариотипа.

БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД

Цель биохимического метода - диагностика болезней нарушения обмена веществ (энзимопатий), путем определения метаболитов в биологически активных жидкостях и клетках организма (моча, пот, кровь, фибробласты, лимфоциты и др.).

Показания для биохимического обследования пациента:

- умственная отсталость, психические нарушения;
- нарушение физического развития, искривление костей, чрезмерное отложение жира, гипотрофия, тугоподвижность или разболтанность суставов;
- плохое зрение или полная слепота, тугоухость или глухота;
- судороги, мышечная гипотония, гипер- и гипопигментация, желтуха;
- непереносимость пищевых продуктов и лекарственных препаратов, рвота, диарея, гепато - и спленомегалия; специфический запах мочи и пота;
- мочекаменная болезнь, холестаз;
- гемолитические анемии и др. состояния;

На первом этапе обследования (экспресс-диагностика) применяются методы массового биохимического скрининга: пробы Феллинга (на фенилкетонурию), Альтгаузена (гликогенозы), Бенедикта (галактоземия, фруктоземия), проба на гипераминоацидурию, микробиологический тест Гатри (ФКУ и др. аминокислотопатии). Разработаны простые качественные

биохимические тесты для экспресс-диагностики гипотиреоза, муковисцидоза, для выявления нарушений обмена билирубина, болезни Тея-Сакса, гепатолентикулярной дегенерации и др.

На втором этапе применяют сложные методы аналитической биохимии: электрофорез, тонкослойная хроматография, газовая и жидкостная хроматография, хромато-масс-спектрометрия, магнитная резонансная спектроскопия, бомбардировка быстрыми нейтронами (тонкослойная хроматография мочи и крови - нарушения обмена аминокислот, олигосахаридов и гликозаминогликанов (мукополисахаридов), газовая хроматография - болезни обмена органических кислот, электрофорез гемоглобинов – гемоглобинопатии).

Выявление гетерозиготности:

Биохимические методы применяются для диагностики гетерозиготных состояний. Шансы на встречу двух носителей одинакового патологического гена выше, если в брак вступают родственники и могут унаследовать один и тот же рецессивный ген от общего предка. Предположить гетерозиготное носительство у женщины можно в случае, когда у нее родились больные сыновья; ее отец поражен наследственной болезнью; женщина имеет больного брата; у двух дочерей одной матери родились больные сыновья; у здоровых родителей родился больной сын, а у матери в родословной есть больные мужчины.

Выявление гетерозиготных носителей того или иного заболевания возможно путем использования биохимических тестов (прием фенилаланина для выявления фенилкетонурии, прием сахара - сахарного диабета и т.д.), исследования клеток крови и тканей, определения активности фермента, измененного в результате мутации (гетерозиготные носители фенилкетонурии реагируют на изменение фенилаланина повышением содержания аминокислоты в плазме). Диагностика гетерозиготного носительства применяется в медико-генетическом консультировании для расчета риска рождения больного ребенка.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

Цель молекулярно-генетического метода - выявления вариаций (повреждений) в структуре участка ДНК (аллеля, гена, региона хромосомы), в основе которых лежат генно-инженерные манипуляции с ДНК и РНК.

Показания для молекулярно-генетического обследования пациента:

- диагностика генных заболеваний,
- дородовая диагностика наследственных болезней.

Методы ДНК-диагностики:

- полимеразная цепная реакция: анализ полиморфизма длин амплифицированных фрагментов, анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, аллельспецифичная полимеразная цепная реакция, количественная полимеразная цепная реакция;

- мультиплексная лигазозависимая амплификация;
- секвенирование;
- масс-спектрометрия;
- метод биологических микрочипов;
- метилспецифичная полимеразная цепная реакция;
- метилчувствительная полимеразная цепная реакция;
- бисульфитный сиквенс;

- методы мутационного скрининга (анализ перестроек ДНК-блоттингом по Саузерну, анализ полиморфизма конформации одноцепочечной ДНК, электрофорез двуцепочечной ДНК в градиенте денатуранта, гетеродуплексный анализ, химическое обнаружение неспаренных нуклеотидов, защита от РНКазы).

Полимеразная цепная реакция предложена в 1983 г. американским ученым Карри Муллисом, за что он был удостоен Нобелевской премии. Полимеразная цепная реакция - метод, позволяющий обнаруживать и многократно копировать (амплифицировать) относительно короткие участки ДНК. Для проведения реакции необходимо точное знание нуклеотидной последовательности этого фрагмента ДНК. Для получения ДНК берут лейкоциты крови, клетки слизистой оболочки рта или, если изучается геном эмбриона, - околоплодная жидкость. Для

проведения молекулярно-генетических исследований используют небольшой фрагмент ДНК, содержащий интересующие гены. Для его получения применяют специальные ферменты рестриктазы (*рестрикции* - ограничение), они режут молекулу ДНК в строго определённом месте. Используя наборы разных рестриктаз, удаётся вырезать из молекулы ДНК нужные фрагменты небольшого размера. Следующий этап - увеличение количества полученных фрагментов ДНК. Это возможно благодаря способности молекулы ДНК к самоудвоению. Увеличение копий ДНК называют амплификацией (*амплификацио* - усиление, увеличение). В живом организме амплификация - естественный процесс репликации ДНК, а в лабораторных условиях его подменяет специальная методика - полимеразная цепная реакция. Полученная ДНК является материалом для исследований.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Неонатальный скрининг - обследование новорожденных, с целью выявления носителей мутантного гена, доклинической диагностики, нормокопирования фенотипа, лечения и профилактики осложнений наследственных заболеваний.

Правила отбора болезней для неонатального скрининга:

- заболевание клинически и лабораторно хорошо изучено;
- частота заболевания в популяции достаточно высокая;
- заболевание с высоким риском инвалидизации или летальным исходом;
- лабораторные тесты не дают ложноотрицательных результатов, соотношение истинноположительных и ложноположительных не менее 1:5;
- тесты простые, безопасные, экономичные и этически приемлемые;
- имеется эффективная профилактика и лечение данного заболевания;
- скрининг централизован, административно и экономически реален.

Этапы неонатального скрининга:

I этап - забор крови у новорожденных на 4-7-й день жизни, транспортировка тест-бланка в лабораторию массового скрининга.

II этап - первичная диагностика, формирование группы риска.

III этап - уточнение клинического диагноза с помощью более точных биохимических и молекулярно-генетических методов.

IV этап - лечение (не позднее 1 мес. после рождения), диспансеризация больных, лабораторный и клинический контроль за эффективностью лечения.

V этап - медико-генетическое консультирование семьи.

Нормативные документы в РФ, регламентирующие проведение неонатального скрининга на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз, является приказ МЗ РФ № 316 от 30.12.1993 г. «О совершенствовании медико-генетической службы Минздрава Российской Федерации»; на муковисцидоз, адреногенитальный синдром и галактоземию - приказ МЗ РФ № 185 от 22.03.2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

При скрининге на **фенилкетонурию** исследуют уровень фенилаланина в крови: концентрация 2,1-8,0 мг/л - доброкачественная гиперфенилаланиемия (наблюдение в течение года, ежемесячный контроль фенилаланина), выше 8,0 мг/л - фенилкетонурия (назначение диетотерапии и медикаментозного лечения).

При **врожденном гипотиреозе** пороговым уровнем тиреотропного гормона для новорожденных в возрасте 1-7 дней составляет 20 мкМЕ/мл, для детей старше 14 дней - 5 мкМЕ/мл и выше, при 50 мкМЕ/мл и выше определяют уровень трийодтиронина и тироксина в крови и назначают гормональную терапию.

Для выявления **галактоземии** в образце крови новорожденного исследуют содержание галактозы, галактоза-1-фосфата и активности Г-1-ФУТ. Результат скрининга считают отрицательным при уровне галактозы менее 7,1 мг/дл.

Группу риска новорожденных с **адреногенитальным синдромом** формируют при превышении 30 нмоль/л 17 α -гидрооксипрогестерона в крови.

В качестве скрининг-теста **муковисцидоза** определяют уровень неонатального иммунореактивного трипсина, концентрация которого при муковисцидозе составляет более 70 нг/мл. Далее диагноз подтверждают у детей

группы риска повторным исследованием иммунореактивного трипсина, положительной потовой пробы на хлориды, назначают ДНК-диагностику.

4. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки развития - возникшие внутриутробно, стойкие морфологические изменения органа, системы органов или всего организма, выходящее за пределы вариаций строения, и приводящее к нарушению функции пораженного органа.

Этиология врожденных пороков развития.

Причина	Удельный вес
Генные мутации	20%
Хромосомные синдромы	25%
Внешнесредовые факторы (тератогены, материнские факторы)	8%
Множественные факторы (мультифакториальные пороки)	32%
Неустановленные причины	15%

Патогенез врожденных пороков развития.

Мальформация	структурный дефект изначально аномального органа, части органа или участка тела (первичный порок) (синдромы множественных пороков развития, дефекты нервной трубки, врожденные пороки сердца, расщелины губы и нёба и др.).
Дизрупция	морфологический дефект изначально нормального органа, части органа или участка тела (вторичный порок) (внутриутробные ампутации конечностей и др.).
Деформация	нарушение формы, размера или положения части тела, обусловленное механическим воздействием на нормально развитые органы или части тела плода (позиционная косолапость, асимметрия черепа и др.).
Дисплазия	нарушенная организация клеток в тканях и ее

	морфологический результат (множественность поражений при синдроме Марфана обусловлена дисплазией соединительной ткани).
--	---

Врожденные пороки развития по времени возникновения.

Гаметопатии	Генные или хромосомные мутации в гаметах (наследственные синдромы)
Бластопатии	Поражение бластоцисты, т.е. зародыша 15 дней после оплодотворения до начала маточно-плацентарного кровообращения (сиреномелия, циклопия, двойниковые пороки, моносомия, трисомия)
Эмбриопатии	Повреждение эмбриона от 16 дня после оплодотворения, до конца 8 недели, большинство пороков развития возникают в этот период
Фетопатии	повреждения плода с 9-й недели беременности до родов (сохранение эмбрионального развития органа (крипторхизм), гипоплазия органов, лекарственная, алкогольная, эндокринные фетопатии)

Морфологические субстраты врожденных пороков развития.

Агенезия	Полное врожденное отсутствие органа.
Аплазия	Полное врожденное отсутствие органа с наличием его сосудистой ножки.
Гипоплазия	Недоразвитие органа с дефицитом его массы или размера
Гиперплазия	Увеличение массы или размера органа за счет увеличения количества клеток
Гипотрофия	Уменьшение массы тела плода или новорожденного.
Гипертрофия	Увеличенная масса или размеры органа за счет объема клеток

Макросомия (гигантизм)	Увеличение длины и размеров тела ребенка в целом
Гетеротопия	Наличие клеток, тканей или целых участков органа в другом органе или в тех же зонах того же органа, где их быть не должно
Гетероплазия	Нарушение дифференцировки тканей
Эктопия	Смещение органа или его расположение в необычном месте
Поли - приставка к названию органа	Удвоение или увеличение числа органов либо его частей или его части, полиспления и т.д.
Атрезия	Полное или частичное отсутствие отверстия в канале (например, в пищеводе)
Отсутствие сращения структур	Расщелины губы и неба
Неразделение органов	Синдактилия
Стеноз	Сужение канала или отверстия.
Персистирование	Сохранение эмбриональных структур, исчезающих к определенному периоду развития (открытое овальное окно или артериальный проток у ребенка старше трех месяцев).
Дисхрония	Нарушение темпов (ускорение или замедление) развития.

Последовательность возникновения врожденных пороков развития

Первичные	непосредственно обусловленные воздействием тератогенного фактора (генетического или экзогенного).
Вторичные	осложнение первичных и патогенетически с ними связаны (атрезия водопровода мозга (первичный порок), приводит к развитию гидроцефалии (вторичный) или spina bifida (первичный), сопровождается косолапостью (вторичный).

По распространенности врожденных пороков развития в организме

Изолированные	локализованные в одном органе (стеноз привратника или персистирование артериального протока)
Системные	пороки в пределах одной системы (артрогриппоз)
Множественные	пороки, локализованные в органах двух и более систем

Клиническая классификация врожденных пороков развития.

- Пороки ЦНС и органов чувств
- Пороки лица и шеи
- Пороки сердечно-сосудистой системы
- Пороки дыхательной системы
- Пороки органов пищеварения
- Пороки костно-мышечной системы
- Пороки мочевой системы и половых органов
- Пороки эндокринных желез
- Пороки кожи и ее придатков

Тератогенные факторы, формирующие врожденные пороки:

1 группа - биологические: инфекции (**ИППП**, **TORCH**-комплекс – **T**-токсоплазмоз; **O** - (**othe**) – другие инфекции (сифилис, хламидиоз, энтеровирусная инфекция, гепатиты А и В, гонококковая инфекция, листериоз; вероятные: корь, паротит; гипотетические: грипп А, лимфоцитарный хориоменингит, вирус папилломы человека и др.; **R** - краснуха; **C**- цитомегаловирус; **H** - герпес);

2 группа - химические:

- лекарственные препараты (гидантоин, талидомид, ретиноевая кислота, тетрациклин, варфарин, антиконвульсанты, антитиреоидные препараты, химиопрепараты, свинец, литий, ртуть, противозачаточные препараты и др.),
- алкоголь, никотин, наркотические вещества,
- химические промышленные и бытовые вещества,
- гипоксия,
- неполноценное питание,

➤ эндокринные заболевания и метаболические дефекты у матери (сахарный диабет, фенилкетонурия и др.);

3 группа - физические

- радиационные воздействия,
- механическое воздействия на плод:

- внутриматочные: ВПР, опухоли матки, маловодие ограничивают движение и рост плода (вывих бедра, гипоплазия легких, артрогриппоз и др.)

- внешние: нарушение кровоснабжения плода, образованию складок амниотического мешка (амниотические сращения - тяжи Симонара) приводящие к гипоплазии конечностей, поперечным ампутациям (амниотические перетяжки).

Тератогенный терминационный период (критические периоды внутриутробного развития) - срок, на протяжении которого тератогены способны вызывать пороки развития:

1-й период – 1 - 2-я неделя, имплантация и плацентация.

2-й период - 3-я - 6-я недели, основной органогенез.

3-й период - 20-24-я недели, становление анатомо-функциональных связей.

5. ХРОМОСОМНЫЕ СИНДРОМЫ

Хромосомные синдромы - врожденные патологические состояния, в результате геномных или хромосомных спорадических мутаций.

Кариотип человека - 46 хромосом, у женщин 44 аутосомы и пара половых хромосом XX, у мужчин - XY. Соответственно: 46, XX; 46, XY.

Характерные общие признаки хромосомных синдромов: множественные врожденные пороки развития, задержка внутриутробного и постнатального физического развития, черепно-лицевые дизморфии, задержка нервно-психического развития, нарушение функций внутренних органов.

Классификация хромосомных синдромов (аномалий):

I группа - количественные (числовые) аномалии хромосом, в результате геномных мутаций:

1. Анеуплоидии $2n \pm 1, 2, 3$ - утрата или приобретение хромосомы
 - изменение числа аутосом (47XX21+, 47XY13+, 47XX18+)
 - изменение числа половых хромосом (45XO, 47XXY).

2. Полиплоидии $2n \pm n, 2n, 3n$ и т.д. (3n - триплоидия, 4n - тетраплоидия, 5n - пентаплоидия и т.д.) - кратное увеличение гаплоидного набора хромосом.

II группа - качественные (структурные) аномалии хромосом, в результате хромосомных мутаций:

- транслокации - перенос участка одной хромосомы на другую хромосому,
- делеции - потери участка хромосомы,
- инверсии - повороты участка хромосомы на 180° ,
- дубликации - удвоения участка хромосомы,
- изохромосомия - повторяющийся генетический материал в обоих плечах,
- кольцевые хромосомы - соединение двух концевых делеций в обоих плечах хромосомы,
- дицентрическая хромосома – воссоединение двух порезженных хромосом.

Синдром Дауна - хромосомная аномалия, с трисомией 21 хромосомы, впервые описан в 1866 г. английским педиатром А. Дауном.

Этиология
Кариотип - 47,XY,21+ или 47,XX,21+. Частота 1:600-700 новорожденных. Полная трисомия 21 (95%) - не расхождение хромосом в мейозе (материнское - 85-90%, отцовское - 10-15%; 75% нарушений - в первом делении мейоза у матери и 25% - во втором); 2% - мозаичные варианты.
Патогенез
Ген главного фермента антиоксидантной защиты - супероксиддисмутаза в сегменте длинного плеча хромосомы 21 (его гиперэкспрессия нарушает регуляцию активных форм кислорода, гиперпродукция свободных радикалов приводит к нейродегенеративным процессам в ЦНС, раннему старению и др.)
Клиника
Брахицефалия, монголоидный разрез глаз, эпикант, пятна Брушфильда, катаракта,

миопия, открытый рот, аномалии зубов, короткий нос, плоская переносица, избыток кожи на шее, короткие конечности, поперечная четырехпальцевая ладонная складка, сандалевидная щель. Врожденные пороки сердца (ДМПП, ДМЖП, открытый артериальный проток) и ЖКТ. Умственная отсталость.
Диагностика
Постнатальное кариотипирование, FISH-анализ и/или хромосомный микроматричный анализ. Пренатальная диагностика: биопсия ворсин хориона, амниоцентез (кариотипирование, микроматричный анализ хромосом); УЗИ плода (утолщение шейной складки). В материнской сыворотке: уровень плазменного белка А в конце первого триместра и альфа-фетопротеина, бетта-ХГЧ (хорионического гонадотропина человека), неконъюгированного эстриола и ингибина в начале второго триместра (15–16 нед гестации). Неинвазивный пренатальный скрининг: свободные внеклеточные фрагменты ДНК плода, из крови матери.
Лечение
Развитие моторных навыков и органов чувств, стимуляции двигательной активности ребенка, полноценное питание, массаж, гимнастика, социализация, обучение симптоматическая терапия.
Прогноз
Средняя продолжительность жизни - 20 лет. Примерно треть детей с синдромом Дауна погибают на первом году жизни (острые инфекции и злокачественные заболевания крови). Редко больные доживают до 50 лет.

Синдром Патау - хромосомная аномалия, с трисомией 13 хромосомы, впервые описан в 1960 г. К.Патау у детей с пороками развития.

Этиология
Кариотип: 47,XX,13+ или 47,XY,13+. Частота 1: 10 000 новорожденных. 80-85% - не расхождение хромосом в мейозе, 15% - результат транслокации 13-й хромосомы на хромосому группы D во время формирования гамет или на этапе образования зиготы. Редко: мозаицизм, изохромосомы, другие транслокации и т.д.

утроения 13-ой хромосомы
Патогенез
Генетическая мутация в основном возникает de novo, как случайное событие. Наследственные формы синдрома Патау связаны с наличием робертсоновской (сбалансированной) транслокации у родителей. Вновь возникшая робертсоновская транслокация может наследоваться, не вызывая синдром Патау у ребенка, но увеличивая риск рождения детей с данной аномалией в последующих поколениях.
Клиника
Характеризуется микроцефалией, расщелинами верхней губы и нёба, низко посаженными деформированными ушными раковинами, микрогенией, гипотелоризмом, дисплазией сетчатки, полидактилией, поперечной ладонной складкой и множественными пороками внутренних органов: врожденными пороками сердца (дефекты перегородок и крупных сосудов), незавершенным поворотом кишечника, поликистозом почек и удвоением мочеточника. Крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов, удвоение матки и влагалища. Для детей характерна глубокая идиотия.
Диагностика
Постнатальное кариотипирование, FISH-анализ и/или хромосомный микроматричный анализ. Пренатальная диагностика: биопсия ворсин хориона, амниоцентез (кариотипирование, микроматричный анализ хромосом); УЗИ плода (по аномалиям конечностей и задержке роста плода). В материнской сыворотке: уровень плазменного белка А в конце первого триместра и альфа-фетопротеина, бетта-ХГЧ (хорионического гонадотропина человека), неконъюгированного эстриола и ингибина в начале второго триместра. Неинвазивный пренатальный скрининг: свободные внеклеточные фрагменты ДНК плода, из крови матери.
Лечение
Оперативное лечение врожденных пороков развития, общеукрепляющее лечение, профилактика инфекционных и простудных заболеваний.

Прогноз
95% детей умирают на 1-м году жизни

Синдрома Эдвардса - хромосомная аномалия, с трисомией 18 хромосомы, описан в 1960 г.

Этиология
Кариотип: 47,XX,18+ или 47,XY,18+. Частота 1:6000-8000 случаев. 90% полная трисомия 18 хромосомы, при первом делении мейоза у матери.
Патогенез
Критический регион, ответственный за формирование клинических признаков - сегмент 18q11.
Клиника
Гипотрофия, долихоцефалия, гипертелоризм, низко посаженные уши аномальной формы, микрогнатия, микрофтальмия, микростомия и скошенный подбородок. Аномалии развития конечностей, гипоплазия ногтей, недоразвитие больших пальцев рук и лучевых костей, стопы с выступающей пяткой и провисанием свода, укорочение первой плюсневой кости. Мышечный тонус высокий. Дети лежат в кроватке, отведя голову назад, с согнутыми конечностями. Комбинированные пороки сердечно-сосудистой системы, незавершенный поворот кишечника, пороки развития почек, крипторхизм. Задержка психомоторного, умственного развития,
Диагностика
Постнатальное кариотипирование, FISH-анализ и/или хромосомный микроматричный анализ. Пренатальная диагностика: биопсия ворсин хориона, амниоцентез (кариотипирование, микроматричный анализ хромосом); УЗИ плода (задержка роста плода). В материнской сыворотке: уровень плазменного белка А в конце первого триместра и альфа-фетопротеина, бетта-ХГЧ (хорионического гонадотропина человека), неконъюгированного эстриола и ингибина в начале второго триместра (15–16 нед гестации). Неинвазивный пренатальный

скрининг: свободные внеклеточные фрагменты ДНК плода, из крови матери.
Лечение
Поддерживающая терапия, предупреждение инфекционных осложнений.
Прогноз
95% детей умирают на 1-м году жизни.

Синдрома Шерешевского-Тернера - моносомия X-хромосомы. Впервые этот синдром был описан русским ученым Н.А. Шерешевским в 1925 г.

Этиология
Кариотип 45,X0. Частота 1:3000-5000 новорожденных. Полная моносомия X-хромосомы (60%), 80-85% - материнское происхождение, 15-20% - отцовское; 20% - делеция короткого или длинного плеча X-хромосомы (46,XXp-; 46,XXq-), мозаицизм. 90% - абортируется самопроизвольно.
Патогенез
Вместо 2х половых хромосом имеется одна X-хромосома, что приводит к нарушению половой дифференцировки и соматическим аномалиям. Врожденное отсутствие половых желез в пубертатный период вызывает гипогенитализм. Сопутствующие симптомы (задержка роста, врожденные пороки сердца, пороки развития почек и т.д.) зависят от генной патологии аутосом. Гонады отсутствуют, вместо них имеются лишь соединительнотканые тяжи. Матка гипоплазирована.
Клиника
Низкий рост, птериgium, короткая шея, бочкообразная грудная клетка, вальгусная девиация коленных и локтевых суставов, снижение зрения и слуха, гипогонадизм, задержка полового развития, отсутствие вторичных половых признаков, первичная аменорея, бесплодие, врожденные пороки сердца и почек, инфантилизм, низкий голос. При рождении: лимфатический отек кистей рук, предплечий, стоп и голеней.
Диагностика
Клиника (лимфатический отек, гипогонадизм, птериgium и др.).

<p>Цитогенетическое тестирование путем кариотипирования, FISH-анализа и/или хромосомного микроматричного анализа.</p> <p>Тест на сопутствующие заболевания.</p> <p>Для выявления пороков - УЗИ, КТ, МРТ.</p>
<p>Лечение</p>
<p>До 12-14 лет - гормон роста, корригирующий задержку роста.</p> <p>С 13-14 лет - препараты женских половых гормонов (эстроген), для формирования вторичных половых признаков и менструального цикла. Далее противозачаточные таблетки с прогестином, чтобы сохранить вторичные половые признаки. Психотерапия. Оперативное лечение врожденных пороков развития, коррекция косметических нарушений.</p>
<p>Прогноз</p>
<p>Гормональная терапии и экстракорпоральное оплодотворение дают возможность рождения здорового ребенка женщинам, с моносомией X.</p>

Синдром Клайнфельтера - в кариотипе не менее двух хромосом X и не менее одной хромосомы Y. Впервые был описан в 1942 г.

<p>Этиология</p>
<p>Кариотип 47.XXY; 48.XXYY; 48.XXXY и 49.XXXXY. Частота 1:1000 новорожденных мальчиков. В 60% случаев дополнительные X-хромосомы – материнские, в 40% - мозаичные формы. У мальчиков - тельца Барра в 15-25% эпителиальных клеток слизистой щек.</p>
<p>Патогенез</p>
<p>Наличие дополнительной X-хромосомы -> Дегенеративные изменения в яичках, нарушение их развития и функционирования -> Недостаточная выработка тестостерона -> Повышение гонадотропина и гиперэстрогения -> Слабое развитие вторичных половых признаков -> Половые клетки не выживают в яичках, что приводит к уменьшению количества спермы и андрогенных гормонов, бесплодие</p>
<p>Клиника</p>

<p>Фенотип формируется к 12-15 годам: гипогонадизм, гипогенитализм, дегенерация герминативного эпителия, гиалиноз семенных канатиков, азооспермия или олигоспермия, бесплодие, телосложение по женскому типу, гинекомастия, слабое оволосение лица, подмышечных впадин и лобка. Высокий рост, высокий голос, диспропорционально длинные конечности, сколиоз, деформация грудной клетки. Катаракта, снижение слуха, врожденные пороки сердца, варикозное расширение вен. Интеллект снижен, утомляемость, внушаемость, снижение инициативности, незрелость суждений.</p>
<p>Диагностика</p>
<p>Постнатально - на основании данных клинической картины. Цитогенетическое тестирование путем кариотипирования, FISH-анализа и/или хромосомного микроматричного анализа.</p>
<p>Лечение</p>
<p>Саплементация тестостерона в период полового созревания, для коррекции вторичных половых признаков (не приводят к восстановлению сперматогенеза), мышечной массы, скелета и психосоциального статуса. Логотерапия и нейрокоррекция когнитивных нарушений.</p>
<p>Прогноз</p>
<p>Для жизни благоприятный</p>

Синдром полисомии X-хромосомы - (синдром трипло-X).

<p>Кариотип 47,XXX (трисомия X) 48,XXXX (тетрасомия X), 49,XXXXX (пентасомияX). Частота 1,5:1000-2:1000 новорожденных девочек. Женщины с кариотипом XXX имеют нормальное физическое и психическое развитие (две X-хромосомы гетерохроматинизированы, а функционирует одна, как у здоровой женщины). С возрастом увеличивается риск возникновения психических заболеваний. Интеллектуальное развитие на нижней границе нормы. Аменорея, дисменорея, ранняя менопауза. Микроцефалия, косоглазие, сколиоз, высокий рост, бесплодие. Увеличение числа X-хромосом в кариотипе: усугубление поражения нервной системы, формирование пороков развития и</p>
--

нарушение функции половых органов, олигофрения, черепно-лицевые дизморфии, аномалии зубов, половых органов, судороги.

Терапия при синдроме полисомии по X-хромосоме симптоматическая.

Прогноз. Способность к деторождению может сохраняться, но вследствие формирования анеуплоидных гамет возникает повышенный риск рождения детей с нарушениями числа хромосом X.

Синдром «кошачьего крика» - делеция короткого плеча одной из 5-й пары хромосом (5p-), описан в 1963 г. Дж. Леженом.

Кариотип 46,XX,5p- или 46,XY,5p-.

Частота 1:45 000. Соотношение мужчин и женщин - 1:1,3.

Фенотип: плач, напоминающий требовательный кошачий крик или мяуканье, из-за сужения гортани, мягкости хрящей, меньших размеров надгортанника, складчатости слизистой оболочки. Лунообразное лицо, гипертелоризм, микроцефалия, микрогения, эпикант, высокое нёбо, плоская спинка носа, антимонголоидный разрез глаз. Мышечный тонус снижен. С возрастом ребенка специфический крик и мышечная гипотония исчезают. Врожденные пороки сердца и некоторых других внутренних органов. Задержка умственного и физического развития, микроцефалия (малые размеры черепа), косоглазие, атрофия зрительных нервов, изменение сетчатки.

Прогноз: зависит от тяжести пороков внутренних органов, медицинской помощи, умирают в первые годы жизни от пневмонии или сердечно-сосудистой недостаточности. Единицы достигают 50-летнего возраста.

Синдром Вольфа-Хиршхорна (частичная моносомия -4p) - делеция сегмента короткого плеча хромосомы 4.

Кариотип 46, XX, 4p16.3- или 46, XY, 4p16.3- Частота 1:20 000-50 000.

Фенотип: врождённые пороки, задержка физического и психомоторного развития, внутриутробная гипоплазия: масса тела детей при рождении - 2000 г. Микроцефалия, клювовидный нос, гипертелоризм, эпикант, уши с преаурикулярными складками, расщелины верхней губы и нёба, аномалии

глазных яблок, антимонголоидный разрез глаз, маленький рот, гипоспадия, крипторхизм, сакральная ямка, деформация стоп и др. У 50% детей - пороки внутренних органов (сердца, почек, ЖКТ).

Прогноз: жизнеспособность детей резко снижена. Большинство умирают в возрасте до 1 года. Описан лишь 1 больной в возрасте 25 лет.

Синдром Прадера-Вилли (у мужчин)

Кариотип 46,XY,del15q11-q13pat - отсутствие отцовской копии участка хромосомы 15q11-13, находятся гены, в регуляции которых задействован геномный импринтинг. Большинство случаев спорадические, для редких описанных семейных случаев характерно неменделевское наследование.

Фенотип: мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы, микроцефалия, арковидное небо, кариес, микродонтия, гипоплазия ушей, сколиоз, синдактилия, нарушение координации движений, судороги, сахарный диабет.

Терапия: диета с ограничением жиров и углеводов, гонадотропины для вторичных половых признаков, гормон роста, логопед, дефектолог.

Синдром Ангельмана (у женщин) - «синдром Петрушки», синдромом «смеющейся куклы» или «марионетки».

Кариотип 46,XX, del15q11 - q13mat - потеря материнских копий генов при делеции сегмента или одноотцовская дисомия, транслокация или мутации одного гена в этой области.

Фенотип: гипотрофия; поздно начинают сидеть и ходить; задержка развития речи; нарушение высказывания мыслей при хорошем их понимании; гиперактивность ребенка; хаотичные движения конечностями или мелкий тремор; нарушение концентрации внимания; эпилепсия; деформация черт лица (редкие зубы, широкий рот, массивный подбородок, выдвинутый вперед); смех без повода; характерная «марионеточная» походка на прямых ногах; уплощенный затылок; косоглазие; микроцефалия; проблемы со сном.

Терапия: противосудорожные препараты (при эпилепсии); мелатонин

(улучшающий сон); профилактика гастроэзофагеального рефлюкса; поведенческая и коммуникативная терапия; трудотерапия для самообслуживания; логопед, физиотерапия; хирургическое вмешательство.

Синдром Лангера-Гидеона - трихоринофаланговый синдром.

Кариотип 46,XX, del8q24.11 - q24.13 или 46,XY, del8q24.11 - q24.13 - микроделеция локуса q24.1 хромосомы 8.

Частота синдрома 1:25 000 новорожденных.

Фенотип: черепно-лицевые аномалии (длинный грушевидный нос, гиперплазия нижней челюсти, большие оттопыренные ушные раковины); множественные хрящевые экзостозы, приводящие к неравномерному росту конечностей и их асимметрии, искривление позвоночника, конические эпифизы, короткопалость, мышечная гипотония, задержка психоречевого развития, впоследствии умственная отсталость различной степени.

Лечение симптоматическое. Прогноз для жизни благоприятный.

6. МОНОГЕННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ

Нейрофиброматоз - заболевание, характеризующиеся нейрофибромами, невриномами, гемангиомами и лимфангиомами. При 1 типе - мутации в гене нейрофибромина с локализацией в коротком плече хромосомы 17q11.2, при 2 типе - мутации в гене мерлина 22q12.2. Частота 1:3500 новорожденных.

Клиника: 1. Светло-коричневые пигментные пятна цвета «кофе с молоком», на туловище, шеи. У детей их должно быть не менее 5, а диаметр не менее 5 мм. У взрослых - не менее 6, а диаметр - не менее 15 мм. 2. Решающий признак - наличие 2-х нейрофибром любого типа и более или одной плексиформной нейрофибромы. Нейрофибромы возникают на любом участке тела, захватывая кожные нервы, по ходу нервных стволов, захватывая крупные нервы и нервные сплетения (плексиформные нейрофибромы). 3. Множественные пигментные пятна в подмышечной ямке, паховой области, в естественных складках кожи.

Возникают в детстве, количественно оценить трудно. 4. Костные изменения (кифосколиоз, приподнятые лопатки, дисплазия крыла клиновидной кости, врожденное искривление, асимметрия или утончение трубчатых костей, частые переломы, ложные суставы, псевдоартрозы). Дисплазия глазницы сочетается с плексиформными нейрофибромами, которые могут распространяться на височные области. 5. Глиома зрительного нерва. 6. Узелки Лиша на радужной оболочке, не влияющие на зрение, появляются после полового созревания. Для их обнаружения пользуются щелевой лампой. 7. Наличие нейрофиброматоза у родственников 1 степени родства. 8. Умственная отсталость, судороги.

Диагноз выставляют на основании анамнеза, клинической картины, данных рентгенологического и морфологического (биопсия) обследования.

Дифференциальный диагноз: туберозный склероз, другие факоматозы.

Лечение: оперативное удаление болезненных, изъязвленных или малигнизированных опухолей, затрудняющих движение, сдавливающих органы.

Прогноз: благоприятный, трудоспособность при очаговой форме наступает редко, при распространенном процессе - резко снижается.

Для профилактики прогрессирования болезни рекомендуется предотвращение травматизации опухолевых узлов. Больные нейрофиброматозом не должны подвергаться инсоляции, стрессам и переутомлению.

Болезнь Хаммана-Рича (диффузный идиопатический интерстициальный фиброз легких, диффузный фиброзирующий альвеолит, идиопатический фиброзирующий альвеолит) - прогрессирующий диффузный пневмофиброз с развитием дыхательной недостаточности, гипертензией малого круга кровообращения и легочного сердца. Мутантный ген сурфактантного С белка локализован в 10q22.2-q23.1, 8p21, 4q31.1.

Манифестация клиники в различном возрасте, мужчины поражаются чаще.

Минимальные диагностические признаки: симптомы хронической легочной недостаточности, рентгенологические признаки фиброза легких.

Клиника: начало острое, с лихорадкой, кашлем с мокротой и быстро

нарастающей одышкой. Иногда - постепенное, и первый симптом - деформация пальцев в виде барабанных палочек. Аускультативно: распространенная звонкая крепитация в нижних отделах легких. Ведущие признаки: нарастающая одышка, малопродуктивный кашель, чувство стеснения в груди. Далее нарастают явления дыхательной недостаточности, цианоз, признаки гипертензии малого круга кровообращения и хронического легочного сердца, кровохарканье. Появление лихорадки связано с возникновением бактериальной пневмонии.

Диагностика: на основании клинической и рентгенологической картины. Ранние рентгенологические признаки - усиление и деформация легочного рисунка, в нижних и средних отделах легочных полей, их прозрачность понижается за счет появления множества тяжистых теней, идущих радиально от корней к периферии по ходу бронхов и сосудов. Характерен сетчатый, ячеистый рисунок, из-за разрастания соединительной ткани вокруг долек и ацинусов. По мере прогрессирования - уплотнение теней и утолщение пристеночной, междолевой и диафрагмальной плевры, вовлечение верхних отделов легких, появление нечетких очаговых небольших, сливающихся теней. Снижение подвижности диафрагмы, облитерация реберно-диафрагмальных синусов. Далее появляются кистовидные полости до 2-3 см, с уровнем жидкости. Томография и бронхография позволяют обнаружить бронхоэктазы в нижнемедиальных отделах легких. При исследовании функции внешнего дыхания - рестриктивный тип нарушения вентиляции, снижение диффузионной способности легких, артериальная гипоксемия. Для уточнения диагноза - исследуют трансбронхиальный или трансторакальный биоптат легкого, бронхоальвеолярную лаважную жидкость. В периферической крови - ускоренное СОЭ, дыхательный эритроцитоз, гипергаммаглобулинемия, наличие ревматоидных и антинуклеарных факторов, повышение уровня Ig A.

Лечение: в начальной фазе - глюкокортикостероиды (преднизолон), при выраженном фиброзе - цитостатики (азатиоприн, циклофосфамид), купренил.

Прогноз: неблагоприятный, средняя продолжительность жизни 4-6 лет. При

раннем лечении улучшение качества жизни, сохранение работоспособности.

Дифференциальный диагноз: туберкулез, саркоидоз, пневмоконииоз, пневмомикоз, лимфогенный карциноматоз, хронические легочные заболевания.

Анемия Минковского-Шоффара (сфероцитоз наследственный, семейная шаровидно-клеточная гемолитическая анемия). Мутантный ген анкирина и спектрина локализован на хромосоме 8p11.2. Частота 2,2:10000.

Минимальные диагностические признаки: желтуха, анемия, спленомегалия, микросфероцитоз, пониженная осмотическая резистентность эритроцитов.

Клиника: в 50% случаях заболевание проявляется в периоде новорожденности, имитируя гемолитическую болезнь новорожденного. Диагноз ставится в 3-10 лет. Старшие дети жалуются на тяжесть в левом подреберье, слабость, утомляемость в период кризов. Родители замечают периодически возникающую желтуху, задержку физического развития, гипогенитализм.

Кризы 2-х типов: гемолитический - нарастание анемии, одышка, тошнота, рвота, боли в животе, адинамия и повышение температуры до 38-40°, гепатоспленомегалия, нормохромная анемия (ретикулоцитоз 50-60% и выше). Апластический (арегенераторный) криз - тяжелая гипохромия, анемия без ретикулоцитоза и желтухи, размеры селезенки меньше, чем при гемолитическом кризе. Желтуха не сопровождается обесцвечиванием кала, темной мочой, кожным зудом. Характерны: "башенный" череп, гипертелоризм глаз, гетерохромия радужки, прогнатия, высокое небо, узкие зубные дуги, нарушения развития зубов, западение переносицы, кривошея, полидактилия, синдактилия, дефект межжелудочковой перегородки. На рентгенограмме черепа - расширение диплоитического пространства с рисунком типа "щетки".

Диагноз: анамнез, клиника, параклиника: анемия, сфероцитоз, снижение среднего диаметра и осмотической резистентности эритроцитов, нормобласты.

Лечение: радикальный метод - спленэктомия, возможна с 5-летнего возраста. При кризах - трансфузия эритроцитарной массы, инфузионная терапия.

Прогноз: для жизни благоприятный.

Дифференциальный диагноз: аутоиммунная гемолитическая анемия, наследственная несфероцитарная анемия с дефицитом эритроцитарных ферментов: Г-6-ФДГ, глутатион-редуктазы, пируваткиназы, талассемия, при которых не обнаруживается сфероцитоз, не смещается кривая Прайс-Джонса и повышается осмотическая стойкость эритроцитов (талассемия).

Синдром Марфана - наследственное заболевание соединительной ткани. Мутантный ген фибриллина 1 картирован в хромосоме 15q15-q21.3, атипичные формы синдрома Марфана вызваны мутациями гена белка, трансформирующего фактор роста β (14q24). Частота 1:10000.

Клиника: 1. Высокий рост, диспропорция в длине туловища и конечностей, арахнодактилия, плоскостопие, долихостеномелия, конечности длинные и тонкие, гиперподвижность суставов или контрактура суставов. Сколиоз (60%), грудной лордоз, гиперкифоз, воронкообразная или килевидная грудная клетка, широкие промежутки между рёбрами. Долихоцефалия, узкое «птичье» лицо, высокое арковидное небо. Уши тонкие и малоэластичные. Гипотония и гипотрофия мышечной ткани. Недоразвитие вертлужной впадины. 2. Глаза: двусторонний подвывих хрусталика (75%), иридоденез (дрожание хрусталика), сферофакция (шаровидная форма хрусталика), микрофакция (уменьшение размеров хрусталика), миопия, отслойка сетчатки, гетерохромия радужки, мегалокорнея и голубые склеры. 3. Сердечно-сосудистая система: вегето-сосудистые расстройства, систолический и диастолический шум, аневризма лёгочного ствола, аортальная регургитация, расслоение аорты, застойные сердечные нарушения, кальцификация митрального отверстия, аритмия. Геморрагический синдром. Митральная регургитация в результате пролапса митрального клапана. 4. Кожа: паховые грыжи, атрофические стрии. 5. Легкие: спонтанный пневмоторакс. 6. ЦНС: эктазия твердой мозговой оболочки, пояснично-крестцовое менингоцеле.

Диагностика: параклиника (гиперэкскреция с мочой гликозаминогликанов и оксипролина). Рентгенограммы (сколиоз, остеопороз метафизов). ЭКГ (бессимптомная дилатация аорты, дегенерации клапанов).

Лечение: хирургическое (реконструктивная сердечно-сосудистая операция), пропранолол (анаприлин) для предупреждения раннего расслоения аорты. Эстрогены с прогестероном у девушек для полового созревания.

Прогноз для жизни при адекватной коррекции благоприятный.

Синдром Элерса - Данло («гиперэластичность кожи», несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова - Элерса - Данлоса) – наследственное системное заболевание соединительной ткани, с генетической мутацией, влияющей на синтез коллагена. В зависимости от типа заболевания синдром может проявляться повышенной ранимостью и растяжимостью кожи, чрезмерной подвижностью суставов, склонностью к кровотечениям, деформациями грудной клетки и позвоночника и птозом внутренних органов.

- **Классический тип** - повышенная подвижность и деформация суставов, вялость кожи, сколиоз. Мутации в гене COL5A1, COL5A2 или COL1A1 влияют на синтез фибриллярных коллагенов I и V типа, частота 2-5 на 100 000 населения.

- **Гиперподвижный тип** - гиперподвижность суставов, хронические мышечно-скелетными боли и незначительные поражения кожи. Мутации гена COL3A1 или гена TNXB, частота 1:10 000 - 15 000.

- **Сосудистый тип** - повышенная хрупкость сосудов и спонтанные разрывы артерий, внутренние кровотечения, представляет угрозу для жизни пациента. Мутация в гене COL3A1 вызывает нарушение синтеза проколлагена (коллаген типа III), частота 1 : 100 000.

- **Кифосколиозный тип** - редко встречающийся тип, характерны деформации позвоночника (кифоз и сколиоз), миопия, разрывы роговицы и другие изменения в глазном яблоке, мышечная гипотония. Мутация гена PLOD1 - дефицит лизингидролазы. Описано всего около 60 случаев.

- **Артрохалазия** - повышенная мобильность суставов, гиперрастяжимая кожа и маленький рост. Мутации генов COL1A1 или COL1A2, затрагивают коллаген I типа (нарушения расщепления проколлагена). Выявлено 30 случаев.

- **Дерматоспараксис** - редкий тип, который отличается мягкостью, вялостью и обвисанием кожи. Мутация гена ADAMTS2, выявлено 10 случаев.

Клиника. Классический тип - гладкая, эластичная и легко ранимая кожа, гиперподвижные суставы с вывихами, подвывихами и растяжением связок (коленная чашечка, плечевой, височно-челюстной, пястно-фаланговый суставы); пониженный мышечный тонус, может препятствовать развитию моторных навыков; грыжи или смещение внутренних органов, а в результате ранимости кожи после травм остаются обширные шрамы.

Гиперподвижный тип - свобода и нестабильность суставов, растяжения, вывихи, подвывихи, переразгибание суставов (мизинец можно согнуть более чем на 90 градусов, локтевой сустав переразгибается на 10 и более градусов и т.д.), плоскостопие, высокое и узкое небо, скученные зубы, бархатно-гладкая кожа, склонная к повреждениям, кровоподтеки, ранний остеопороз, постуральная ортостатическая тахикардия, пролапс митрального клапана.

Сосудистый тип - гиперподвижность, хрупкость стенок сосудов кожи и оболочек органов, их частые разрывы или выпячивание стенок артерий (аневризмы), тонкость, бледность и прозрачность кожи (видна сетка сосудов), наличие трещин, разрывов и обширных кровоподтеков. Характерные черты лица - тонкий нос, большие глаза, маленький подбородок, тонкие губы, маленький рост.

Кифосколиозный тип - гипермобильность суставов, мышечная гипотония, задержка моторных навыков, сколиоз (тяжелая форма, ранняя инвалидность), ранимость кожи и сосудов, отслойка сетчатки, атрофические шрамы и синяки.

При артрохалазии - врожденный вывих бедра, тяжелая гипермобильность суставов и повторные вывихи, гиперэластичная кожа, синяки и атрофические шрамы, мышечная гипотония, кифосколиоз, остеопения.

Для дерматоспараксиса характерны - чрезвычайная хрупкость кожи, в результате чего появляются долго незаживающие синяки, образующие атрофические шрамы раны и ссадины, мягкая и податливая кожа, которая образует складки из-за ее избытка (благодаря чрезмерному количеству кожи на

лице больной напоминает больных с «вялой кожей» (cutis laxa)), грыжи.

Диагностика. Анамнез заболевания и генеалогические данные. Обследование опорно-двигательной системы, кожи (признак синдрома Элерса - Данлоса - повышенная растяжимость кожи, которую можно оттянуть на 1,5-2 см в тех местах, где у здорового человека это сделать невозможно) и подвижность суставов. Гистологическое, гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование биоптатов кожи. Молекулярно-генетические исследования.

Лечение симптоматическое. Для сердечно-сосудистой и нервной систем, нормализации процессов в опорно-двигательном аппарате и коже - витамины (витамины А, Е, В, С и др.), метаболические средства (карнитин-хлорид), минеральные комплексы, нейрометаболические стимуляторы. Остеокеа или остеогенон для минерализации костей, зубов, глюкозамин – для регенерации хрящевой ткани, трофические препараты, способствующие заживлению кожи (инозин, АТФ, коэнзим Q10). Магнитотерапия, лазерная акупунктура и другие физиотерапевтические процедуры, массаж и лечебная физкультура; рефлексотерапия; богатая белком диета, заливные блюда и костные бульоны.

Прогноз в основном благоприятный, но у классического типа из-за риска развития артропатий (вторичных поражений суставов) и сосудистого типа из-за риска разрывов сосудов и кровотечений) - неблагоприятный.

Ахондроплазия (диафизарная аплазия, хондродистрофический нанизм, болезнь Парро-Мари) - недоразвитие хрящевой ткани в эпифизах трубчатых костей и основании черепа, хрящевые зоны которых либо гипопластичные, либо аномально гиперплазированные. В 85% случаев - новые мутации, из-за сниженной способности больных иметь потомство. Мутация гена рецептора-3 фактора роста фибробластов, локализованного в 4p16.3. Частота 1:100000.

Минимальные диагностические признаки: диспропорциональная карликовость за счет укорочения конечностей.

Клиника: низкий рост (при рождении - 46-48 см, средний рост мужчин - 131 см, женщин – 124 см) при сохранении нормальной длины туловища, ожирение.

Аномальная форма черепа (нависающий лоб, выступающий затылок), увеличенный бугристый мозговой череп, гидроцефалия, гипоплазия средней трети лица с глубокой переносицей), косоглазие. Укорочение конечностей, за счет проксимальных отделов, с их деформацией и утолщением. У новорожденных руки доходят до пупочного кольца, у взрослых – до паховой связки. Кисти широкие и короткие, симптом трезубца, брахидактилия, изодактилия. Поясничный горб, выраженный поясничный лордоз, ограничение разгибания в локтевых и коленных суставах, варусное искривление ног, гипотония. Частые средние отиты в детстве, кондуктивная тугоухость. Дыхательная недостаточность вследствие обструкции верхних дыхательных путей. Задержка у детей моторного развития, при сохранном интеллекте. При прогрессирующей гидроцефалии - неврологические симптомы, при сужении позвоночного канала - сдавление спинного мозга с параплегией ног.

Рентгенография периода роста: центры окостенения появляются в обычные сроки, эпифизы запястья и предплюсны формируются из нескольких центров окостенения неправильной формы. Эпифизарные центры окостенения уплощены, эпиметафизарные зоны дугообразно искривлены, метафизы расширены, отмечается ускоренное окостенение синхондрозов костных сегментов.

Рентгенография сформировавшегося скелета: сужение спинномозгового канала, кубовидная форма тел позвонков, укорочение и утолщение трубчатых костей, расширение метафизов с аномальным окостенением, широкие межпозвонковые диски, уплощение основания черепа, уменьшение большого затылочного отверстия. Развернутые крылья подвздошной кости таза, уплощение крыши вертлужной впадины.

Лечение: витаминотерапия, массаж, ЛФК, корригирующие шины. Для стимуляции роста костей - раздражение эпифизарных зон роста (УВЧ-терапия, грязи). Ребенок должен спать на животе, на твердой поверхности. В метафизы около эпифизарных зон роста - аутотрансплантанты и др. Использование косых или Z-образных остеотомий с применением аппарата Илизарова для удлинения

конечностей, в постоперационном периоде - массаж, ЛФК.

Дифференциальный диагноз: другие формы карликовости, ахондрогенез.

Несовершенный остеогенез (болезнь Лобштейна-Вролика) - наследственное заболевание, проявляющееся повышенной ломкостью костей, обусловленное нарушением функций остеобластов, что приводит к нарушению эндостального и периостального окостенения. Мутантный ген коллагена I типа A1 локализован в 17q21.31-q22.05 и коллагена I типа A2 локализован в 7q22.1. Тип наследования - аутосомно- доминантный (I, II, IV типы) и аутосомно-рецессивный (III тип). Частота 7,2:10000, наиболее распространен IV тип.

Минимальные диагностические признаки: повышенная ломкость костей.

Клиническая характеристика. Типичный признак - склонность к переломам длинных трубчатых костей, ребер и ключиц при минимальной травме. Переломы костей черепа, таза и фаланг встречаются крайне редко. Множественные переломы костей приводят к их укорочению и искривлению, образованию ложных суставов; кости голени могут приобретать саблевидную форму. Другие скелетные аномалии: низкий рост, кифосколиоз, воронкообразная или килевидная грудная клетка. Рентгенологически выявляют остеопороз, истончение кортикального слоя, тонкие диафизы с расширенными метафизами, костные переломы и мозоли. Тела позвонков имеют двояковогнутую форму («рыбьи позвонки»). Кости черепа истончены, швы расширены, с большим количеством вормиевых косточек. Умственное развитие в пределах нормы. Фенотипические проявления синдрома варьибельны. Выделяют четыре типа несовершенного остеогенеза. I тип характеризуется относительно доброкачественным течением без выраженных скелетных деформаций. Наблюдаются множественные переломы длинных трубчатых костей, обычно в детском или юношеском возрасте, рост больных может быть нормальный. У больных голубые склеры, тонкая легко ранимая кожа, тугоухость (смешанная форма), пролапс митрального клапана, умеренная гипермобильность суставов. Выделяют отдельно I тип А, который характеризуется помимо обычных признаков несовершенным дентиногенезом.

Зубы обычно желто-коричневые, опалесцирующие («янтарные»), легко разрушаются. Характерны голубые склеры. II тип - врожденный, проявляется множественными внутриутробными переломами ребер и конечностей, внутричерепными кровоизлияниями и нарушением дыхания, что приводит к смерти новорожденных. У больных голубые склеры, тонкая кожа, платиспондилия, плоские вертлужные впадины. При рождении у детей наблюдается «поза лягушки». III тип характеризуется тяжелыми прогрессирующими деформациями скелета, низким ростом при рождении и у взрослых, инвалидизацией. У больных треугольное лицо, широкий лоб и выступающие виски. На втором десятилетии жизни отосклероз приводит к снижению слуха. Слабость связочного аппарата и мышечная гипотония проявляются разболтанностью суставов и грыжами. Склеры нормальной окраски. IV тип - количество переломов минимальное, наблюдаются остеопороз, сколиоз, тугоухость. Склеры нормальной окраски. Дифференциальный диагноз: гипофосфатазия; ювенильный идиопатический остеопороз.

Лечение: щадящий образ жизни, диета, богатая белком, кальцием, фосфором и магнием, массаж, физиотерапия. Лекарственная терапия: костеобразующие препараты, направленные на восстановление костной ткани (фториды, кальцитонин) и антирезорбенты, способные замедлить потерю костной массы (соли кальция, витамин Д, биофосфонаты) витамины С, В.

Синдром Альпорта (наследственный нефрит с глухотой). Тип наследования - аутосомно-доминантный, X-сцепленный рецессивный, предположительно аутосомно-рецессивный. При X-сцепленной форме - мутации гена COL4A5, локализованного в Xq22, при аутосомно-рецессивной - мутации в генах COL4A3 и COL4A4 в 2q36-q37.

Клиника: основные признаки - гематурия (100%), протеинурия (70-80%), снижение слуха. Функция почек у женщин, как правило, не нарушена. У мужчин заболевание протекает тяжелее, часто развивается почечная недостаточность. Обнаруживаются пороки развития почек: удвоение, незавершенный поворот,

сужение прилоханочного отдела мочеточника. В 50% случаев (чаще у мальчиков) отмечается двустороннее нейросенсорное снижение слуха, начинающееся обычно в первые годы жизни. У 15% больных выявляются аномалии глаз: передний или задний лентиконус, сферофакия, врожденная катаракта. У родственников больных встречается изолированная патология почек или слуха. Предполагается существование 6 типов синдрома Альпорта: 1) классический ювенильный аутосомно-доминантный синдром Альпорта с глухотой; 2) X-сцепленный рецессивный синдром Альпорта с глухотой; 3) X-сцепленный рецессивный синдром Альпорта взрослых с глухотой; 4) X-сцепленный рецессивный синдром Альпорта взрослых без глухоты и других дефектов; 5) аутосомно-доминантный синдром Альпорта с глухотой и тромбоцитопенией; 6) аутосомно-рецессивный ювенильный синдром Альпорта с глухотой.

Дифференциальный диагноз: наследственная нефропатия без глухоты; доброкачественная семейная гематурия; нефронофтиз.

7.МОНОГЕННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ С АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ.

Муковисцидоз (кистозный фиброз) - аутосомно-рецессивное многогенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желёз жизненно важных органов и систем.

Формы	Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью	Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы
Этиология	Ген CFTR (МВТР - трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза) картирован 7q31.2 (выделено 2000 мутаций), нарушает секрецию и транспорт Cl^+ . Частота 1:600-1:7000. В РФ 1:9000 новорождённых.	
Патогенез	Ген CFTR контролирует структуру и функцию одноимённого белка, который отвечает за транспорт хлора, увеличивается реабсорбция	

	натрия и воды, секрет густеет, скапливается, поражаются экзокринные железы лёгких, ЖКТ, печени, поджелудочной железы, мочеполовой системы, потовые и слюнные железы.
Начало	От рождения
Клиника	Бронхообструктивный синдром, деструкция паренхимы легких, легочная гипертензия, сердечная недостаточность, хронический риносинусит, кишечная непроходимость, гепатолиенальный синдром, цирроз печени, экзо- и эндокринная недостаточность поджелудочной железы; сахарный диабет, азооспермия.
Диагностика	Неонатальный скрининг по иммунореактивному трипсину; потовая проба (натрий более 70 ммоль/л, хлор - 80 ммоль/л); измерение панкреатической эластазы-1 в кале (норма - более 200 ЕД/г); молекулярно-генетическое исследование - мутации гена CFTR; в крови - анемия, лейкоцитоз, снижение ЦП, аномальные формы эритроцитов; копрограмма – нейтральный жир, клетчатка, мышечные волокна, крахмал; микробиологическое исследование; биохимический анализ крови - повышение АЛАТ, АСАТ, ЩФ, ХС, липиды, триглицериды билирубина, снижение амилазы, липазы, электролитов; РГ легких - инфильтративные и склеротические изменения; спирометрия - снижение показателей ФВД.
Диф. диагноз	Врожденные аномалии бронхиального дерева. Туберкулез. Иммунодефицитные состояния. Первичная цилиарная дискинезия.
Дифференциально-диагностические маркеры	«Соленый» привкус» кожных покровов, деформации грудной клетки, концевые фаланги и ногти по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол», признаки хронического гайморита, полипозного синусита, муковисцидоз-ассоциированные заболевания печени, панкреатит, эндокринная недостаточность поджелудочной железы, у большинства пациентов мужского пола снижена фертильность.
Лечение	Увеличение каллоража до 120-150%, потребления белка (20% от

	суточного калоража) и жира (35-40% калоража); муколитики: Пульмозим (Дорназа альфа) 2,5 мг/сут; бронхолитики: сальбутамол 100-200 мкг; АБТ: амоксициллин + клавулоновая кислота 60-90 мг/кг, ингаляции тобрамицина 300 мг х 2 раза, цефтриаксон 50-80 мг/кг; панкреатин 1000 ЕД/кг; урсодезоксихолевая кислота 15-30 мг/кг; холекальциферол 1500 – 10 000 МЕ/сут; кинезиотерапия, физиотерапия, психотерапия.
Прогноз	При своевременном и адекватном лечении благоприятный, продолжительность жизни больных в среднем 20-30 лет.

Целиакия (болезнь Ги-Гертера-Гейбнера) - иммуноопосредованное заболевание, в ответ на употребление глютена предрасположенными индивидуумами и характеризуется глютен-зависимой клиникой и наличием антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG), антител к эндомизию (EMA), антител к деамидированным пептидам глиаина (anti-DGP), наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов и энтеропатии.

Этиология	Гены HLA-DQ2 (у 90-95% пациентов) и HLA-DQ8 (у 5-10%) расположены на коротком плече 6р21 хромосомы. Средовой фактор целиакии: глютен (клейковина) - белковый компонент злаковых культур: пшеницы (глиадин), ржи (секалин) и ячменя (гордеин). Частота 1:100 - 1:250.
Патогенез	Пептиды глиаина в составе молекул HLA-DQ2/DQ8 презентуются глютен-специфическим CD4+Т-лимфоцитам с последующим иммуновоспалительным процессом в слизистой оболочке тонкой кишки. Под действием тканевой трансглутаминазы-2 в молекуле глиаина формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает сродство пептидов к участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов. Активированные CD4 клетки продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ , IL10, IL15, IL21),

	повреждающие энтероциты, стимулируют В-лимфоциты к продукции антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и структурам слизистой оболочки, они с током крови попадают в печень, головной мозг и нервную систему, лимфатические узлы, почки, кожу, что определяет системность клиники целиакии.
Формы	Типичная целиакия, наличие симптомов мальабсорбции Атипичная целиакия, отсутствуют гастроинтестинальные симптомы Потенциальная целиакия - высокий уровень антител и генетических маркеров при нормальной слизистой оболочки тонкой кишки. Рефрактерная целиакия - отсутствие ответа на безглютеновую диету
Периоды	Латентный период от момента введения глютена до клиники Активный период - клиническая манифестация Период неполной ремиссии - через 3-6 мес безглютеновой диеты Период полной ремиссии - через 1-1,5 года безглютеновой диеты
Клиника	Гастроинтестинальные симптомы, нарушение физического развития, проявления гипокальциемии, остеопении, гематологические проявления. У детей старшего возраста присоединяются поражения кожи и слизистых, нарушение репродуктивной функции, неврологические проявления.
Диагностика	Кровь: увеличение IgA, антител к трансглутаминазе (anti-tTG), эндомиозию (EMA), деамидированным пептидам глиадина (anti-DPG) Биопсия: увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, различная степень атрофии ворсинок и гиперплазия крипт Генодиагностика: наличие аллелей HLA DQ2/DQ8
Диф. диагноз	Аллергическая энтеропатия, аутоиммунная энтеропатия, врожденные аномалии кишечного эпителия, лямблиоз, диарея, ассоциированная с другими аномалиями, болезнь Уиппла, Крона.
Лечение	Диетотерапия (строгая пожизненная безглютеновая диета) Панкреатин 1000 ед/кг; Линекс по 280-560 мг; Урсодезоксихолевая

	кислота 10 мг/кг; L- тироксин 25 5 мг/кг под контролем уровня ТТГ, Т 3 и Т 4; Преднизолон 1-2 мг/кг при тяжелом течении.
Прогноз	Нормокопирование (третичная профилактика) - прогноз при диетотерапии с рождения благоприятный.

Адреногенитальный синдром (врожденная гиперплазия коры надпочечников) - наследственное нарушение биосинтеза стероидных гормонов надпочечниками, характерна триада: низкая концентрация кортизола, высокое содержание АКТГ в крови и двусторонняя гиперплазия надпочечников.

Этиология	Мутантный ген CYP21 стероид-21-гидроксилазы локализован в 6-й хромосоме (6p21.3), мутантный ген 11 β -гидроксилазы - 8q21. Мутация I172N характерна для вирильной формы заболевания, мутации V281L и P30L при неклассическом варианте заболевания. Частота 1:10 000 - 1:16 000 новорожденных. В РФ 1:9218.
Патогенез	Делеция гена или замена гена на псевдоген приводят к полной потере ферментативной активности 21-гидроксилазы, манифестирующей симптомами минералокортикоидной недостаточности (обезвоживание, гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз), глюкокортикоидной (гипогликемия, гипотензия, шок и коллапс) и выраженной вирилизацией.
Формы	недостаточность 21-гидроксилазы (классическая, неклассическая), недостаточность 11 β -гидроксилазы (классическая, неклассическая), недостаточность 3 β -гидроксистероидной дегидрогеназы, недостаточность 17 α -гидроксилазы с недостаточностью 17,20-лиазы или без нее, недостаточность 20.22-десмолазы (липоидная гиперплазия коры надпочечников), недостаточность метилоксидазы I и II типа
Клиника	Общие симптомы: гипофункция коры надпочечников и нарушение полового развития. В 90-95% всех случаев - дефицит 21-гидроксилазы: неклассическая форма - с умеренным

	ферментативным дефектом и гиперандрогенией в постнатальном периоде; классическая форма (выраженная недостаточность 21-гидроксилазы и внутриутробная вирилизация), которая делится на простую вирильную (около 25% случаев) и сольтеряющую (более 75% больных), при которой нарушен синтез альдостерона и возникают угрожающие жизни сольтеряющие кризы.
Диагностика	Неонатальный скрининг: повышение в сыворотке крови 17 α -гидроксипрогестерона (выше 30 нмоль/л у доношенных новорожденных и выше 60 нмоль/л у недоношенных). Определение в крови K ⁺ и Na ⁺ , в моче 17-КС, 17-ОКС. «костного» возраста, генетического пола ребенка.
Лечение	Глюкокортикоиды, минералокортикоидами, лечение сольтеряющей формы начинается с коррекции ОНН, хирургическое лечение.
Прогноз	При простой вирильной форме и заместительной терапии с рождения - благоприятный.

Врожденный гипотиреоз - снижение функции щитовидной железы, вплоть до полного прекращения, что в эмбриональном и постэмбриональном периоде онтогенеза приводит к задержке развития и дифференцировки всех органов и систем человека, и в первую очередь ЦНС.

Этиология	Частота в Ливане - 1:1650 новорожденных, в Европе и Северной Америке 1:4000-5000 в Японии 1:6000-7000. В РФ 1:3236. У девочек в 2 раза чаще, чем у мальчиков.
Патогенез	90% детей имеют первичный гипотиреоз, вызванный в 22-42% агенезией, в 35-42% эктопией щитовидной железы, а в 24-36% - дисгормоногенез. В основе любой формы ВГ лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к грубому нарушению процессов роста, дифференцировки всех тканей и систем организма. Гипотироксинемия ведет к развитию дисметаболизма, снижению скорости протекания окислительных

	процессов, уменьшению активности ферментативных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости и накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена.
Формы	Первичный гипотиреоз - патология щитовидной железы, вторичный гипотиреоз - нарушение регуляции функций щитовидной железы пораженным гипофизом, третичный гипотиреоз - нарушение гипоталамической регуляции тиреотропной функции гипофиза, транзиторный гипотиреоз.
Клиника	Новорожденные с массой тела выше 4 кг (срок гестации позже 40 недель), отек лица, кистей и стоп, большой язык, грубый голос, ребенок быстро перпохлаждается, вяло сосет. Желтушность кожи сохраняется до 1 месяца и более. К 3-6 месяцам - сниженный аппетит, плохая прибавка массы тела, метеоризм, запоры, сухость, бледность и шелушение кожи, гипотермия (холодные кисти, стопы), ломкость, сухость и тусклость волос, мышечная гипотония. После 5-6 мес. задержка психомоторного и физического развития, умственная отсталость. Укорачиваются шея, конечности и пальцы, усиливаются грудной кифоз и поясничный лордоз, кисти и стопы широкие, низкий рост. Усугубляются деформации лица, восковая бледность и утолщение кожи, грубый голос, мышечная гипотония, запоры. Кардиомегалия, глухость тонов, брадикардия, вздутый живот, пупочные грыжи, анемия, гиперхолестеринемия.
Диагностика	При гипотиреозе снижается уровень в крови трийодтиронина и тироксина, повышается тиреотропный гормон гипофиза при первичном и понижается при вторичном и третичном гипотиреозе. Неонатальный скрининг – норма ТТГ до 20 мкМЕ/мл.
Лечение	Пожизненная гормональная терапия L-тироксином, 15-150 мкг/сут. Сбалансированное питание, очистительные клизмы. Витаминотерапия, ноотропы, массаж, ЛФК, логопед.

Прогноз	При первичном гипотиреозе и заместительной терапии с рождения - благоприятный.
---------	--

Синдром Луи-Барр (атаксия-телеангиоэктазия, нейро-эктомезодермальная дисплазия) - наследственное нейродегенеративное заболевание с мозжечковой атаксией, телеангиэктазиями, нарушением иммунитета и склонностью к злокачественным новообразованиям; повышенной ломкостью хромосом; чувствительностью клеток к действию ионизирующей радиации.

Этиология	Мутантный ген АТМ фермент ДНК-топоизомераза 208900, КФ 5.99.1.3, ген АТМ, 11q22-q23. Частота - 1:300000 новорождённых.
Патогенез	Фермент ДНК-топоизомераза, кодируемый АТМ, опознаёт наличие повреждения ДНК, рекрутирует другие белки для репарации ДНК, позволяет клетке производить репарацию её ДНК до завершения клеточного деления. Если повреждение ДНК слишком тяжелое, АТМ становится посредником в процессе запрограммированной гибели клеток (апоптоза). В отсутствие белка АТМ, возникает геномная нестабильность, которая вызывает неврологическую дегенерацию, дефекты иммунной системы, иммунно-связанный рак, прогерические изменения, онкологию, гонадную дисгенезию.
Клиника	Поражение ЦНС: мозжечковая атаксия появляется с первых лет жизни (когда пациент начинает ходить) и прогрессирует, дизартрия (невнятная, медленная или искажённая речь), экстрапирамидные симптомы - гипокинезия, хореоатетоз (в старшем возрасте), спинно-мозжечковая атаксия с нарушением глубокой и вибрационной чувствительности появляется в возрасте 12–15 лет, окуломоторная апраксия (нарушение функций глазодвигательных нервов). Нарушения иммунитета: гипоплазия тимуса, снижение IgG или IgA, лимфопения и снижение клеточного иммунитета. Поражение сосудов: телеангиэктазии - образования венозного происхождения, появляются позже, чем атаксия (в 3-6 лет), на

	<p>конъюнктиве (сосудистые «паучки»), затем на коже лица, ушных раковин, локтях, подколенных ямок, в местах трения кожи.</p> <p>Другие системы: раннее поседение волос, атрофические изменения кожи лица, пигментные пятна, себорейный дерматит, отставание в росте, задержка умственного развития, частые пневмонии, синуситы, новообразования различной локализации (лейкемия, лимфомы, глиомы, медуллосаркомы), для женщин характерен гипогенитализм, снижение толерантности к глюкозе, диабет.</p> <p>Обнаруживаются черты status dysgraphicus – незарощение дужек позвонков, расщепление неба, грыжи и др. “Малые” симптомы: гиперсаливация, характерная поза – больные сидят с опущенной головой, амимия, медленное прогрессирование заболевания.</p>
<p>Диагностика</p>	<p>Диагноз: клиническая триада.</p> <p>Кровь: дисгаммаглобулинемия, снижены IgA, IgG, IgE, лимфопения, отсутствие белка АТМ в белых клетках крови, или мутации в каждом из генов АТМ[en] данного лица.</p> <p>МРТ: Атрофия мозжечка. РЭГ: дистония мозговых сосудов. ЭЭГ: диффузные изменения биоэлектрической активности мозга.</p> <p>Патологоанатомическое исследование: гипоплазия тимуса, лимфоузлов и селезенки, мозжечковая дегенерация (уменьшение клеток Пуркинье с атрофией белого вещества; изменение вен мягких мозговых оболочек мозжечка, аналогичное сосудистым изменениям на коже и слизистых оболочек), дисплазия яичников.</p> <p>Кариотипирование: хромосомная нестабильность (хромосомные aberrации, трисомия 16, 19-20 хромосом).</p>
<p>Диф. диагноз</p>	<p>Церебральный паралич, атаксия Фридрейха, глазодвигательная апраксия Когана, изолированный иммунодефицит IgA.</p>
<p>Лечение</p>	<p>Эффективного лечения не существует: симптоматическая терапия, витаминно- и физиотерапия.</p>

Прогноз	Прогноз: неблагоприятный. Больные погибают от легочных инфекций (50%), злокачественных новообразований (20%).
---------	---

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепато-лентикулярная дегенерация)-заболевание с неврологическими, печеночными, психиатрическими, костно-мышечными нарушениями вследствие отложения меди в органах и тканях.

Формы	Брюшная	Ригидно-аритмо-гиперкинетическая	Дрожательн о-ригидная	Дрожательная	Экстрапирамидно-корковая
Этиология	Мутация гена АТР7В 13q14.3-q21.1 снижает функцию медьтранспортирующей АТФ-азы и способствует накоплению меди в организме. Частота 1:7000-10000. В РФ 0,39-0,41 на 100 000 населения, детей 16,9%.				
Патогенез	АТР7В-ген кодирует медьтранспортирующую АТФ-азу (АТФ-аза-7В, АТФ-аза-2, АТФ-аза Р-типа), приводит к снижению гепатобилиарной экскреции меди и нарушению встраивания меди в церулоплазмин, в результате циркулирует апоцерулоплазмин. Перегруженные медью гепатоциты распадаются и формируют синдром цитолиза, что приводит к повышению уровня свободной меди в крови и суточной экскреции ее с мочой и накоплению в органах-мишенях. Свободная медь токсична и провоцирует гемолитические кризы.				
Манифестация	Детский возраст	В 20-30 лет	В 20-30 лет	В 20-30 лет	В 20-30 лет
Продолжительность	от мес до 3-5 лет	2-3 года	6 лет	10-15 лет	6-8 лет
Клиника	<u>Поражение печени:</u> гепатомегалия, спленомегалия, стеатогепатит, аутоиммуноподобный, острый гепатит, острая печеночная недостаточность с гемолизом, цирроз печени. <u>Поражение ЦНС:</u> тремор, нарушение походки, слюнотечение, дизартрия, дисфагия,				

	ригидная дистония, псевдобульбарный синдром, вегетососудистая дистония, мигреноподобные головные боли, бессонница, дистонические атаки. <u>Психиатрические симптомы</u> : депрессия, тревожные расстройства, изменения личности, психоз.
Лабораторная диагностика	<p>Кровь: снижение церулоплазмينا, связанной меди; повышение свободной меди, АЛТ, АСТ; гипербилирубинемия, гемолитическая анемия.</p> <p>Моча: гиперкупурия ($\text{Cu} > 200$ мкг/сут в моче), гипераминоацидурия (> 350 мг/сут).</p> <p>УЗИ: гепатомегалия с диффузными изменениями паренхимы печени.</p> <p>Биопсия печени: содержание меди > 250 мкг/г</p> <p>Офтальмолог: кольца Кайзера-Флейшера,</p> <p>Молекулярно-генетическое тестирование: мутация гена АТР7В</p> <p>МРТ головного мозга: гиперинтенсивность сигнала базальных ядер, ствола головного мозга, таламуса, мозжечка с диффузной атрофией коры и белого вещества.</p> <p>КТ головного мозга: понижение плотности в области базальных ядер</p> <p>Электроэнцефалография: судорожный синдром</p>
Диф. диагноз	Первичный склерозирующий холангит, ОВГ, ХВГ, гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезни Гоше, Ниманна-Пика, Паркинсона, хорея Гентингтона,
Лечение	<p>Диетотерапия: ограничение продуктов богатых медью (печень, креветки, орехи, шоколад, грибы).</p> <p>Пеницилламин (связывает медь и увеличивает ее мочевую экскрецию) от 250-500 мг/сут. до 20 мг/кг/сут., постоянно</p> <p>Цинка сульфат (препятствует всасыванию в ЖКТ меди) 150 мг/сут.</p> <p>Триентин 750 - 1500 мг/сут, поддерживающая доза 250-500 мг/сут.</p>
Прогноз:	До появления тиоловых препаратов 90% больных умирало в возрасте до 30 лет. Сейчас прогноз более благоприятный.

Профилактика	Пренатальная диагностика: амниоцентез на 15-18 неделях беременности путем молекулярно-генетического анализа.
--------------	--

Болезнь Картагенера (первичная цилиарная дискинезия, болезнь Зиверта-Картагенера, синдром неподвижных ресничек, двигательная цилиопатия) - заболевание, с поражением подвижных структур клеток (реснички и жгутики), проявляется рецидивирующими и хроническими инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и зеркальным расположением внутренних органов.

Этиология	Мутантный ген динеина картирован в 9p21-p13, 5p15-p14 и 7p21. Частота 1: 2265 – 1:40000 населения.
Патогенез	Дефект строения динеиновых ручек ресничек и жгутиков, транспозиция радиальных спиц и микротрубочек, полное отсутствие ресничек или аномалия белка тяжелой цепи аксонемального динеина. В организме реснички и жгутики есть во многих органах и системах: мерцательный эпителий респираторного тракта, Кортиева органа уха, жгутики сперматозоидов, реснитчатые клетки эпендимы желудочков головного мозга, фоторецепторы сетчатки глаза, желчевыводящие пути, почечные канальцы, фаллопиевы трубы, эмбриональный узел, обеспечивающий поворот внутренних органов во внутриутробном развитие (декстрапозиция внутренних органов). Неподвижность или низкая активность ресничек приводит к многочисленным нарушениям: рецидивирующие инфекции, хронический бронхит, пансинусит, назальный полипоз, хронический отит, цирроз печени, внутренняя гидроцефалия, поликистоз почек, у мужчин – бесплодие, у женщин - внематочная беременность.
Клиника	При УЗИ плода: обратное расположение внутренних органов (situs inversus) или гетеротаксия (situs ambiguus) (декстрогастрия, декстрокардия, аномально расположенная печень), врожденные пороки сердца, полиспления, аспления, гипоплазия поджелудочной железы, мальротация кишечника, церебральная вентрикуломегалия.

	<p>В периоде новорожденности: у 75% доношенных новорожденных - респираторный дистресс-синдром, торпидные к терапии риниты, внутренняя гидроцефалия. В старшем возрасте: риниты, хронические синуситы, назальный полипоз. Хронический продуктивный кашель с гнойной или слизисто-гнойной мокротой, рецидивирующие бронхиты, пневмонии, ателектазы, бронхоэктазы. При аускультации: двустороннее разнокалиберные влажные хрипы, сухие свистящие хрипы на фоне удлиненного выдоха. Отиты с выпотом жидкости в полость среднего уха и кондуктивной тугоухостью. В подростковом периоде: клинические проявления, описанные выше и назальный полипоз, признаки хронической гипоксии: деформация фаланг пальцев по типу «барабанных пальцев» и ногтевых пластинок по типу «часовых стекол».</p>
<p>Диагностика</p>	<p>Характерная клиническая картина; скрининг - снижение уровня оксида азота в выдыхаемом назальном воздухе; фазовоконтрастное исследование биоптата слизистой оболочки носа, бронхов: отсутствие биения ресничек (синдром «неподвижных ресничек»); электронная микроскопия (обнаружение аномалий строения ресничек); микробиологическое исследования мокроты или трахеального аспирата; КТ грудной полости, придаточных пазух носа: бронхит, ателектазы, дэкстракардия, пневмосклероз, бронхоэктазы, пансинусит, недоразвитие лобных пазух; исследование ФВД с 5 лет при спирометрии проба с бронхолитиком (положительна у 50%), с 6 лет - бодиплетизмография: обструктивные, комбинированные нарушения; исследование газов крови и сатурации: гипоксемия; диагностическая и лечебная трахеобронхоскопия: идентификации микробного возбудителя, биопсия слизистой оболочки бронха; Эхо-КТ с доплеровским анализом: легочная гипертензия и формирование легочного сердца;</p>

	аудиологическое обследование: снижение слуха.
Диф. диагноз	Муковисцидоз, первичные иммунодефицитные состояния, врожденные аномалии бронхиального дерева, сердечно-сосудистой системы, бронхоэктазы другого происхождения, бронхиальная астма, синдромы Сениора-Лукена, Альстрёма, Бардет-Бидля.
Лечение	Кинезитерапия, ирригационная терапия; при обострении - амоксициллин, цефалоспорины; при бронхообструктивном синдроме: ипратропия бромид, фенотерол, сальбутамол; пероральные муколитики (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин); коррекция рациона.
Прогноз	Зависит от характера поражения легких, при лечении и реабилитации относительно благоприятный.

8. МОНОГЕННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ С X-СЦЕПЛЕННЫМ-ДОМИНАНТНЫМ, X-СЦЕПЛЕННЫМ-РЕЦЕССИВНЫМ, Y-СЦЕПЛЕННЫМ, МИТОХОНДРИАЛЬНЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ

Витамин D-резистентный рахит - X-сцепленное, доминантное заболевание, в основе которого лежит нарушение фосфорно-кальциевого гомеостаза.

Этиология	Наследуется по X-сцепленному доминантному типу. Генетически гетерогенен: Xp22.2-p22.12; 12p13.3; 5q35. Частота: 1:20000 живых новорожденных.
Патогенез	Нарушается реабсорбция фосфора в проксимальных почечных канальцах, приводящая к гипофосфатемии, нарушению минерализации костей скелета и зубов, развитию рахита. Чувствительность эпителия почечных канальцев к действию эндогенного паратиреоидного гормона повышена. Чувствительность

	почечных канальцев к действию витамина D снижена, что вызывает вторичную гиперфункцию паращитовидных желез и увеличение клиренса фосфатов. Нарушается первичное всасывание кальция и фосфора в кишечнике. Изменяется синтез витамина D в печени и почках, в частности 25-оксихолекальциферола.
Начало	В 1-2 года
Клиника	Задержка роста, приземистость, деформация ног, «утинная походка», болевой синдром в костях и мышцах, гипоплазия зубной эмали, расширения пространства пульпы, рахитические деформации скелета, позднее прорезывание зубов, кариес, абсцессы.
Диагностика	Rg- широкие диафизы с утолщением кортикального слоя, грубый рисунок трабекул, повышенное общее содержание кальция в скелете. БХ - гипофосфатемия; активность ЩФ повышена; гиперфосфатурия.
Дифференциальный диагноз	Врождённая ломкость костей (несовершенный остеогенез); первичная хондродистрофия; гипотиреоз; гипофосфатазия; гиперфосфатазия; наследственные рахитоподобные заболевания.
Лечение	Препараты фосфора - 10 мг/кг постоянно; Кальцитриол 5-10 нг/кг постоянно;

Синдром Блоха-Сульцбергера (недержание пигмента) - это редкий дерматоз, при котором аномалии кожи и ее придатков сочетаются с повреждением других органов и систем эктодермального происхождения.

Этиология	Мутация гена <i>IKVKG</i> в локусе Xq28 X-хромосомы. Наследуется по доминантному X-сцепленному механизму. Частота 1 на 50 тыс. новорожденных.
Патогенез	Мутация гена <i>IKVKG</i> приводит к каскадным механизмам апоптоза клеток, имеющих эктодермальное происхождение.
Клиника	1 стадия буллёзная - наличие эритемы, везикул и/или пустул при рождении или их появление в первые 6-8 нед, формируют линейную форму на конечностях и круговую на туловище.

	<p>2 стадия гипертрофическая - пузыри начинают регрессировать с образованием гиперкератотических наложений.</p> <p>3 стадия пигментная - пятна гиперпигментации коричневого цвета в виде линейных и/или циркулирующих форм располагаются вдоль линии Блашко.</p> <p>4 стадия атрофическая - атрофические, гиперхромные линейные поражения, преимущественно на коже конечностей, с отсутствием на этих участках волос</p>
Диагностика	<p>Кровь: лейкоцитоз с выраженной эозинофилией.</p> <p>Гистология кожи: эозинофильные инфильтраты и/или внеклеточные гранулы меланина, эпидермальный некроз и спонгиоз.</p> <p>МРТ головного мозга: микроангиопатические процессы.</p> <p>Окулист: макулярная васкулопатия и ранняя ишемия.</p>
Лечение	<p>Антисептики для обработки кожи</p> <p>Адвантан мазь 0,1%- 15г для наружного применения</p> <p>Преднизолон 1-2 мг/кг при выраженных воспалительных изменениях.</p> <p>Ортодантического и офтальмологического лечение по показаниям</p>

Синдром Конради-Хюнермана - гетерогенная группа заболеваний, при которых характерна точечная кальцификация костей скелета.

Этиология	<p>Мутации в гене EBP, который кодирует эпопамил-связывающий белок холестерол-дельта-изомераза, фермент, участвующий в биосинтезе холестерина. Ген картирован в регионе Xp11.23. Тип наследования - X-сцепленный доминантный.</p> <p>Частота 1:400 000 новорожденных.</p>
Патогенез	<p>Мутации в гене EBP приводят к накоплению предшественников холестерина, снижению его уровня в вовлеченных тканях, множественным аномалиям развития.</p>

Начало	Внутриутробно
Клиника	Ассиметричное укорочение конечностей; контрактуры суставов; сколиоз; кифоз; плоское лицо; запавшая переносица; гипоплазия скуловых костей; антимонголоидный разрез глаз; катаракта; эритема; ихтиоз; ихтиоз; редкие жесткие волосы; общая слабость.
Лабораторная диагностика	Биохимический анализ крови: высокий уровень холестерина; Rg: деформация тел позвонков, укорочение трубчатых костей, точечная кальцификация; признаки дистрофии костной ткани; Гистопатологическое исследование: хондродистрофические поражения; Молекулярно-генетическое исследование: мутации в гене EBP.

Липодистрофия с липотрофным диабетом - состояние, характеризующееся патологией жировой ткани в месте введения инсулина.

Этиология	Резистентность к инсулину, аномалия инсулиновых рецепторов с метаболическими нарушениями, X-сцепленный доминантный
Патогенез	До настоящего времени не ясен
Клиника	Общая или частичная потеря подкожного жира. Чрезмерное отложение жировой ткани в некоторых частях тела, чаще всего это лицо. Атрофия жира. Заболевание диабетом. Резистентность к инсулину.
Диагностика	Биопсия: разрастания фиброзной ткани и резкое снижение васкуляризации поражённого участка кожи
Лечение	Высокоочищенные инсулины (Актрапид дозировка определяется индивидуально на основании концентрации глюкозы крови) Препараты инсулина человек (Хумулин дозировка определяется индивидуально на основании концентрации глюкозы крови)
Профилактика	Правильный подбор препарата, дозировки и времени введения существенно снижают риск липодистрофии.

Гемофилия - геморрагическое заболевание, связанное с нарушением коагуляции, возникающее вследствие дефицита факторов VIII или (и) IX свертывания крови, при нормальной активности фактора Виллебранда.

Типы	Гемофилия А	Гемофилия В	Сочетанная гемофилия
Этиология	Мутация в генах F8C и F9 на X-хромосоме (Xq28 и Xq27.1-2), приводит к дефициту факторов свертывания крови VIII и IX.		
Генетика	X-сцепленный рецессивный тип наследования, распространенность 10-14 больных на 100000 мужчин. При этом соотношение гемофилии А и гемофилии В составляет в среднем 4: 1		
Патогенез	Дефицит факторов VIII и IX приводит к увеличению времени свертывания крови и геморрагическому синдрому.		
Формы	Тяжелая: активность факторов VIII или IX менее 1%;	Среднетяжелая: активность фактора VIII или IX 1 - 5%;	Легкая: более 5 и менее 50%.
Клиника	В неонатальном периоде: кефалогематомы, гематомы мягких тканей, кровотечение из пупочного канатика. Геморрагический синдром: межмышечные гематомы, посттравматические кровотечения из слизистых полости рта и кровоизлияния в крупные суставы, гематурия, желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в ЦНС, кровотечения и кровоизлияния при проведении инвазивных манипуляций. Посттравматические гематомы и длительные кровотечения. Легкая гемофилия может никак не проявляться на протяжении всей жизни.		
Лабораторная диагностика	ОАК: постгеморрагическая анемия; Коагулограмма: общее время свертывания крови удлинено, АЧТВ удлинено, протромбиновое время - в норме и тромбиновое время – в норме. Биохимический анализ крови: активность факторов VIII или IX менее 50%; нормальная активность фактора Виллебранда, наличие		

	ингибитора к факторам VIII или IX. Молекулярно-генетическая диагностика: мутация в генах F8C и F9
Дифференциальный диагноз	Болезнь Виллебранда Тромбоцитопатии/тромбоцитопении Болезнью Стюарта-Прауэра Наследственная гипоконвертинемия
Лечение	Заместительная терапия: гемофилия А: FVIII в дозе 20-40 МЕ/кг 3 р/нед.; гемофилия В: FIX в дозе 25-40 МЕ/кг 2 р/нед. Ингибиторы фибринолиза: Аминокапроновая кислота 50 - 100 мг/кг (не более 5 г.) в\в капельно или перорально каждые 6 – 8 часов. Транексамовая кислота 25 мг/кг 1-3 р/сут. в\в или перорально. Десмопрессин: в разовой дозе 0,3 мкг/кг в\в или подкожно
Профилактика	Пренатальная диагностика: Хорионбиопсия 9-14 на недели беременности и Амниоцентез на 15-17 недели.

Мышечная дистрофия Дюшенна и Беккера - X-сцепленные рецессивные заболевания, с прогрессивной слабостью проксимальных мышц.

Форма	ПМД Дюшенна	ПМД Беккера
Классификация по стадиям	доклиническая - до появления симптомов; ст. 1 - на момент установления диагноза; ст. 2 - ранняя амбулаторная (ходячая); ст. 3 - поздняя амбулаторная (ходячая); ст. 4 - ранняя неамбулаторная (неходячая); ст. 5 - поздняя неамбулаторная (неходячая).	
Этиология	Мутация гена DMD, кодирующего белок дистрофин, что приводит к некрозу и замещению мышечной ткани.	
Генетика	Тип наследования - X-сцепленный рецессивный, ген картирован в регионе Xp21.2-p21.1. Распространённость 1:5000 новорожденных.	
Патогенез	Дистрофин отвечает за соединение цитоскелета каждого мышечного волокна с основной базальной пластинкой через белковый комплекс. Отсутствие дистрофина приводит к проникновению избыточного	

	<p>кальция в саркомеру. Вода наполняет митохондрии, которые разрываются. Митохондриальная дисфункция приводит к усилению стресса, вызванного цитозольным-кальциевым сигналом и усилению производства стресс-индуцированных активных форм кислорода. Увеличиваются проявления окислительного стресса, который в итоге приводит к смерти клетки. Мышечные волокна подвергаются некрозу, заменяются жировой и соединительной тканью.</p>	
Начало	2-5 лет	10-20 лет
Клиника	<p>Двигательная пассивность; неловкость; утомляемость при ФН; «утиная» походка, «приёмы Говерса»; мышечные атрофии; лордоз, сколиоз, деформация грудной клетки; снижение/утрата сухожильных рефлексов; кардиомиопатии с нарушениями ритма; развитие ДН или СН.</p>	<p>Слабость и утомляемость при ФН, боли в ногах и болезненные мышечные спазмы; «утиная» походка, «приёмы Говерса»; псевдогипертрофии икроножных мышц; атрофии в области тазового пояса и бёдер; кардиомиопатия; гипогенитализм, атрофии яичек.</p>
Диагностика	<p>Биохимический анализ крови: повышение КФК (10-100раз), повышение трансаминаз, повышение ЛДГ. Молекулярно-генетическое исследование: мутации гена DMD. Инструментальная диагностика: ЭМГ - уменьшение, снижение амплитуды ПДЕ, полифазия, спонтанная активность м.в.; ЭНМГ - снижение М-ответов; УЗИ мышц - признаки мышечной дегенерации; ЭКГ - изменения ЧСС, ритма, проводимости; эхоКГ - систолическая дисфункция, дилатация левого желудочка, гипертрофия миокарда, митральная регургитация.</p>	
Лечение	<p>Диета, обогащенная белками, микроэлементами и витаминами; ЛФК. Терапия ГКС: преднизолон - 0,5 мг/кг через день, постоянно. Метаболическая терапия: витамины В, D; Q10.</p>	

Хирургическое лечение: коррекция контрактур; стабилизация позвоночника; трахео-, гастростомия в терминальных состояниях.

Синдром Леша-Нихана - это наследственное заболевание, с нарушением обмена пуринов, избыточным накоплением мочевой кислоты в организме.

Этиология	Мутации в гене HPRT1 локализованная на длинном плече хромосомы X в регионе Xq26.2-q26.3. X- сцепленный рецессивный тип наследования. Частота 1:380000 живорожденных.
Патогенез	Дефицит ГФРТ приводит к накоплению в клетках гуанина и гипоксантина, из которых образуется мочевая кислота.
Начало	С 3-6 месяцев.
Клиника	Снижение мышечного тонуса, задержка психомоторного развития, гиперкинезы, аутоагрессивное поведение, гиперурикемия, глюкозурия, уратная нефропатия.
Диагностика	Кровь: повышенное содержание мочевой кислоты Моча: повышенная экскреция уратов КТ и МРТ: атрофические изменения в полушариях мозга ПЭТ: снижение уровня дофамина, активности ферментов биосинтеза дофамина и потребления дофамина клетками базальных ядер. Генодиагностика: мутация в гене HPRT1
Лечение	Пожизненная диетотерапия (ограничение продуктов, содержащих пурины, и увеличение количества ощелачивающих продуктов), Магурлит по 2г 3 раза в день под контролем рН мочи, Аллопуринол от 3,7 до 9,7 мг кг в сутки, Баклофен 5 мг в сутки, Аденозил-L-метионин 10-25 мг/кг/сут
Профилактика	Пренатальная ДНК-диагностика проводится женщинам из группы риска носительства мутации

Дальтонизм - особенность зрения, выражающаяся в сниженной способности или полной неспособности видеть или различать все или некоторые цвета.

Формы	Полный дальтонизм	Дихромазия	Монохроматия
Этиология	Мутация в X-хромосоме и 7-й хромосоме приводит к нарушению развития цветовых конусов.		
Генетика	X-сцепленный рецессивный тип наследования при нарушении красного и/или зелёной части спектра; в 7-й хромосоме для сине-фиолетовой области спектра.		
Патогенез	Люди с нормальным цветным зрением имеют в колбочках все три пигмента. Мутации в X-хромосоме и 7-й хромосоме ведут к нарушению при развитии одного или нескольких из трёх наборов цветовых конусов в глазу. Когда отсутствует один или нескольких пигментов или пигмент присутствует, но в недостаточном количестве, возникают проблемы с восприятием цвета.		
Клиника	<p>Проявляется в неспособности дифференцировать цвета.</p> <p>Ахроматопсия - полное отсутствие цветного зрения.</p> <p>Частичная цветовая слепота: нарушение восприятия красной (дейтераномалия), зелёной части спектра (протаномалия), в сине-фиолетовой области спектра (трианомалия).</p>		
Диагностика	<p>Полихроматические таблицы Рабкина</p> <p>Тест Ишихара: люди, зрение которых не имеет аномалий, будут видеть на картинках одни цифры, а дальтоники — другие.</p> <p>Обследование с использованием аномалоскопа, FALANT-тест</p>		
Диф диагноз	Атрофия сетчатки, ретинопатии, катаракта, возрастная макулодистрофия, диабетическая нейропатия.		
Лечение	<p>Методами генной инженерии – внедрением в клетки сетчатки недостающих генов, используя вирусные частицы как вектор.</p> <p>Коррекция цветовосприятия линзами с неодимовыми стёклами для людей с пониженным восприятием красного (протаномалия) и зелёного (дейтероаномалия)</p>		

Подагра - развивающееся при гиперурикемии системное тофусное заболевание, с отложением кристаллов моноурата натрия и воспалением.

Формы	По клиническому течению:	1) острый подагрический артрит;	2) межприступная и рецидивирующий артрит;	3) хроническая тофусная подагра.
	По течению:	Лёгкое - 1-2 приступа в год	Средней тяжести - 3-4 приступа в год	Тяжелое - > 4 приступов в год
Этиология	Мутации в 38 локусов, основные: SLC2A9 и ABCG2. Тип наследования аутосомно-доминантный. Частота 5-70:1000 (мужчины), 1-10:1000 (женщины).			
Патогенез	Повышение уровня мочевой кислоты выше 420 мкмоль/л, образование кристаллов МУН в синовиальной жидкости и прилегающих тканях, которые запускают каскад иммунных реакций. Происходит фагоцитоз кристаллов, повышается концентрация Na в клетках, идёт компенсаторный приток воды в цитоплазму и их набухание, выход K, индуцируется активация инфламмасом, синтезируются провоспалительные цитокины и хемокины, возникает воспаление, клинически - острый приступ артрита. Хронический воспалительный процесс продолжается вне приступа.			
Начало	Мужчины - 40+ лет, женщины - 60+ лет.			
Клиника	Артрит: болевой синдром; поражение плюснефаланговых суставов, распространение на крупные суставы; локально - припухлость, гипертермия, гиперемия; астенический синдром; тахикардия; образование тофусов; метаболический синдром. Хроническая подагра: деформации, контрактуры суставов, уролитиаз; тофусы; обструкция мочевыводящих путей; метаболический синдром; сердечно-сосудистые нарушения.			

Диагностика	Лабораторная: анализ синовиальной жидкости - кристаллы МУН; биохимический анализ крови - гиперурикемия >420 мкмоль/л; общий анализ мочи; проба по Зимницкому. Rg-исследование суставов - тофусы в костях, вблизи суставов, эрозии суставов, остеолит эпифиза, уплотнение тканей с кальцификатами (в зависимости от стадии); УЗИ почек и мочевых путей.
Лечение	Немедикаментозное: изменение образа жизни, исключение факторов риска; малоуглеводная, малопуриновая диета. Медикаментозная терапия: приступ: колхицин - 1мг/ч до купирования приступа, преднизолон - 30 мг/сут до купирования приступа; аллопуринол -100 мг/сут с повышением на 100мг каждые 2 нед, до целевого уровня мочевой кислоты. Межприступный период и хроническая подагра: аллопуринол - 100 мг/сут постоянно.

Синдром тестикулярной феминизации - нечувствительность тканей органов-мишеней к андрогенам, при нарушении связывающей способности рецепторов андрогенов или пострецепторным дефектом.

Этиология	Мутации гена AR, расположенного в X хромосоме. X-сцепленный рецессивный тип.
Патогенез	Из-за нарушений в структуре гена AR кодируемый им белок-рецептор дефектный, в зависимости от типа мутаций его реакция на воздействие тестостерона и сходных с ним соединений изменяется. У больных отсутствует чувствительность к андрогенам, ответственным за формирование мужского фенотипа. При этом чувствительность к эстрогенам сохранена, и закономерно формируется женский фенотип при отсутствии производных мюллеровых протоков.
Формы	Полная форма - синдром Морриса полный блок рецепторного аппарата и полная нечувствительность тканей к влиянию андрогенов. Неполная форма - исходно неполный блок рецепторного аппарата или спонтанная активация части рецепторов в пубертатном периоде

Клиника	<p>Мужской тип - мужской фенотип без отклонений, но имеется мужское бесплодие.</p> <p>Преимущественно мужской тип - изолированная гипоспадия высокой степени и/или микропенис, разделенная мошонка.</p> <p>Амбивалентный тип - микропенис, напоминающий клитор, разделённая мошонка, напоминающая половые губы, промежностно-мошоночная гипоспадия.</p> <p>Преимущественно женский тип - гипертрофия клитора и/или сращение половых губ, уrogenитальный синус с коротким слепом заканчивающимся влагалищем.</p> <p>Женский тип - фенотипически являются женщинами, признаков вирилизации нет, за исключением увеличенного клитора.</p>
Диагностика	<p>Гинекологический и урологический осмотр - слепом заканчивающееся влагалище, отсутствие шейки, не пальпируется матка и её придатки.</p> <p>Кровь - высокий уровень тестостерона, уровень эстрадиола выше, чем у мужчин, но ниже, чем у женщин в норме.</p> <p>УЗИ - в малом тазу не визуализируется матка и яичники.</p> <p>Генодиагностика - определение мутаций гена AR</p> <p>Кариотипирование - определяются мужской кариотип - 46 XY</p>
Лечение	<p>При полной форме двустороннее удаление тестикул.</p> <p>При неполной форме - пластика внешних половых органов.</p> <p>После назначается медикаментозная терапия: Климодиен 2мг+2мг 1 раз в день, Остеогенон 830 мг 1 раз в сутки.</p>
Профилактика	<p>Консультация генетика перед зачатием при отягощенном анамнезе.</p> <p>Для профилактики остеопороза прием калиция и витамина Д</p>

Моногенные наследственные болезни с Y-сцепленным типом наследования

Y-хромосома несет менее 100 генов. Большинство из них обуславливают развитие организма по мужскому типу, участвуют в контроле сперматогенеза, роста тела и зубов. Мутации в этих генах нарушают конъюгацию половых хромосом в

мужском мейозе и приводят к бесплодию. Остальные гены участвуют в контроле детерминации пола и сперматогенеза. Так, на Y-хромосоме находятся гены SRY (sex determining region – определяющий получасток) и AZF (азоспермии фактор), ответственные за программу половой дифференцировки и сперматогенез. Мутации в любом из этих генов приводят к нарушениям развития яичек и блоку сперматогенеза, что выражается в азоспермии. Такие мужчины страдают бесплодием. Мутациями в одном из генов, расположенных в Y-хромосоме, обусловлены некоторые формы ихтиоза, гипертрихоз.

Атрофия зрительного нерва Лебера - прогрессирующая митохондриальная цитопатия, поражение зрительного нерва, выпадение центральных полей зрения.

Этиология	Локус: m. G3460A или m. G11778A или m. T14484C, митохондриальной ДНК.
Генетика	Тип наследования – митохондриальный. Частота 1:10000 -50000 человек.
Патогенез	Мутации митохондриальной ДНК приводят к избирательной дегенерации ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов, образующих зрительные нервы. Ганглиозные клетки сетчатки гибнут по механизму запрограммированной клеточной смерти, который запускается избытком глутамата и реактивных форм кислорода. Нарушения при атрофии зрительных нервов Лебера ограничиваются преимущественно ганглиозными клетками сетчатки с сохраненным пигментным эпителием и слоя фоторецепторов.
Начало	От 8 до 60 лет
Клиника	1) досимптомная стадия; 2) острая фаза: снижение зрения; 3) атрофическая стадия: зрение снижается до возможного минимума. Редко: нарушения сердечной проводимости, экстрапирамидные симптомы, судороги, сахарный диабет.
Диагностика	Лабораторная: ДНК-диагностика мутации в митохондриальной ДНК. Осмотр окулиста: нет боли, отёка ДЗН, нет эффекта от применения

	кортикостероидов, восстановление невозможно.
Диф диагноз	Ретробульбарный неврит, инфильтративное поражение ЗН, компрессионное поражение ЗН.
Лечение	Симптоматическая: кортексин - 10мг/сут, курсом 10 дней; актовегин 200мг/сут, курсом 10 дней; мильгамма - 1000г/сут, курсом 10 дней; аскорбиновая кислота - 2,0/сут, курсом 20 дней. Экспериментальная: идебенол - 900мг/сут; генная терапия.

Митохондриальные миопатии - заболевания мышц, которые возникают из-за нарушения функции тканевого дыхания при патологиях митохондрий.

Этиология	Мутации ядерной ДНК, кодирующей работу митохондрий. Митохондриальный тип наследования
Патогенез	При мутации ядерной ДНК митохондрии становятся неполноценными, образуется нехватка АТФ и больше всего в условиях недостатка энергии страдают мышечные и нервные клетки.
Клиника	Миопатический синдром, судорожные приступы, мозжечковая атаксия, нейросенсорная тугоухость, офтальмопатия, офтальмоплегия, птоз, расстройства глотания, нарушения работы проводящей системы сердца
Диагностика	Кровь: повышенный уровень молочной кислоты. Биопсия мышечной ткани: митохондрии собираются по краям мускульной ткани, придавая ей рваный, красноватый вид. Электромиография: уменьшение амплитуды и длительности регистрируемых потенциалов двигательных единиц Цитоморфоденситометрия: снижение числа органелл при увеличении их объема, уменьшение оптической плотности гранул, нарушения ферментативной активности. Генодиагностика: мутация ядерной ДНК
Лечение	Кетогенная диета L-аргинин 3-9 г в день

	<p>Энерготропные препараты (Витамины группы В, аскорбиновая кислота, схема назначается индивидуально)</p> <p>Антиконвульсанты (Диазепам 6-10 мг в сутки)</p>
--	---

Синдром Кернса-Сейера - митохондриальная миопатия, характеризуется изолированным поражением мышц, контролирующих движения век и глаз.

Этиология	Удаление мтДНК размером 1.3-8kb, наиболее распространенным удалением является 4.9kb и простирается от позиции 8469 до позиции 13147 в геноме. Митохондриальный тип наследования.
Патогенез	Мутация в митохондриальной ДНК приводит к элиминация генов ND5, ND4, ND4L, ND3, COXIII, приводящая к нарушению компонентов дыхательной цепи митохондрий, а также элиминация промежуточных генов тРНК, обуславливающая нарушение синтеза белка. «Испорченный» геном митохондрий продолжает копироваться в искаженной форме при каждом делении клетки. Это приводит к неравномерному распределению дисфункциональных митохондрий. Поскольку среди его главных функций – нормальный энергетический обмен, то начинают страдать те органы, где затраты энергии максимальны (нервные волокна, сенсорная система, мышцы).
Клиника	Начало до 20-летнего возраста. Уменьшение двигательной активности глаз; ухудшение четкости зрения; птоз одного или двух век; минимизация движений глазным яблоком до полного их отсутствия. Пигментная ретинопатия. Нарушения сердечной проводимости: обморок, непереносимость физических нагрузок и брадикардия. Церебральная фолатная недостаточность. Нарушения слуха, координации движений; проблемы с глотанием пищи и слюны; атрофия мышц конечностей. Продолжительность жизни до 24-36 лет
Диагностика	<p>Прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментный ретинит, атаксия, интенционный тремор;</p> <p>Биопсия: «рваные красные волокна» в биоптатах мышечной ткани</p>

	<p>ПЦР мышечной митохондриальной ДНК: удаление мтДНК</p> <p>Кровь: Уровень молочной кислоты и пировиноградной кислоты повышается, уменьшение соотношения АТФ/АДФ.</p> <p>СМЖ: повышенный уровень белка > 1 г/л, повышенный уровень молочной кислоты. ЭКГ: АВ-блокада</p>
Диф диагноз	Хроническая прогрессирующая внешняя офтальмоплегия, синдром Пирсона,
Лечение	Коэнзим Q10 60-120 мг в течение 3 месяцев

Прогрессирующая внешняя офтальмоплегия - митохондриальное заболевание с медленно прогрессирующей невозможностью перемещения глаз и бровей.

Этиология	Мутации митохондриальной тРНК в нуклеotide 3243. Митохондриальный тип наследования
Патогенез	Нарушения функции мышц глаза и приводят к невозможности движения глаз, невозможности движения бровей
Клиника	Двухсторонний птоз; симметричная офтальмоплегия; слабость глазодвигательной мышечной группы, лицевых мышц и мышц конечностей; мягкие нарушения зрения. Дополнительные симптомы: непереносимость физических нагрузок, катаракты, потеря слуха, нейропатии сенсорных аксонов, атаксии, клиническая депрессия, гипогонадизм и паркинсонизм.
Диагностика	Биопсия: скопление расширенных митохондрий ПЦР крови: мутация в мтДНК. МРТ: объем мышц не изменен
Диф диагноз	Миастенией, болезнь Грейвса, окулофарингеальная мышечная дистрофия
Лечение	Коэнзим Q10 60-120 мг в течение 3 месяцев. Птоз может быть исправлен хирургией

9. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

Фенилкетонурия - аминоацидопатия, с нарушением превращения фенилаланина в тирозин и накоплением токсичных фенилкетопроизводных соединений, обусловленная дефицитом фенилаланингидроксилазы.

Этиология	<p>Гиперфенилаланемия ФАГ-дефицитная (фенилаланин4-гидроксилаза) - мутантный ген PAH 12q22q24.2.</p> <p>Гиперфенилаланинемия BH4-дефицитная (тип А) (6-пирувоил-тетрагидро-птеринсинтаза (PTPS) - ген PTS 11q22.3q23.3.</p> <p>Гиперфенилаланинемия BH4-дефицитная (тип В) (гуанозин-трифосфат-циклогидролаза (GTPCH) – ген GCHI 14q22.1q22.2.</p> <p>Гиперфенилаланинемия BH4-дефицитная (тип С) (дигидро-птеридин-редуктаза (DHPR) - ген QDPR 4p15.31.</p> <p>Гиперфенилаланинемия BH4-дефицитная (тип D) (птерин-4-альфакарбиноламиндегидратаза (PCD) – ген PCBD 10q22.</p> <p>ДОФА-зависимая дистония BH4-дефицитная (сепиаптерин-редуктаза (SPR) - ген SPR 2p13.2.</p> <p>Гиперфенилаланинемия не-BH4-дефицитная (J-домен-содержащий белок 1 (JDP1) - ген DNAJC12 10q21.3.</p> <p>Аутосомно-рецессивный тип наследования.</p>
Частота	От 1:4370 в Турции до 1:80500 в Японии. В РФ 1:7000.
Патогенез	Блокирование гидроксилирования фенилаланина и превращения его в тирозин приводит к накоплению фенилаланина в организме и снижение образования тирозина, далее активация альтернативных путей метаболизма фенилаланина с образованием фенилпирувата, фенилацетата, фениллактата, оказывающих токсический эффект на ЦНС, паренхиматозные органы и др.
Формы	<p>Легкая форма (фенилаланин - 120-360 мкмоль/л) - наблюдение.</p> <p>Умеренная форма (360-1200 мкмоль/л) - частичная гипофенилаланиновая диета.</p>

	Тяжелая форма (>1200 мкмоль/л) - строгая диета.
Клиника	Фенотип при рождении нормальный. С началом молочного питания нейротропные яды разрушают миелиновую оболочку аксонов. С 2-3 мес. жизни отмечается вялость, повышенная раздражительность, беспокойство, гипертонус мышц, гиперрефлексия, экзематозная сыпь, «мышинный запах» пота и мочи. С 6 мес.: регресс в моторном и психоречевом развитии, микроцефалия, позднее прорезывание зубов, светлые волосы, голубые глаза, экзема, дерматит, фолликулярный кератоз, гнойничковые инфекции. При отсутствии лечения - умственная отсталость ($IQ < 50$), эпилептические приступы, атаксия, гиперкинезы, когнитивные нарушения, тревожность, депрессия.
Диагностика	Неонатальный скрининг - содержание фенилаланина в крови выше 2,0 мг% (120 мкмоль/л); фенилаланин в плазме крови (тандемная масс-спектрометрия) более 1200 мкмоль/л (20 мг/дл); молекулярно-генетическое исследование: поиск мутаций в гене PAH (секвенирование по Сенгеру), делеций и дупликаций гена PAH (метод MLPA), мутаций в генах PTS, QDPR, GCH1, PCBD1, SPR, DNAJC12 (массовое параллельное секвенирование); проведение нагрузочного теста с сапроптерином (20 мг/кг); МРТ головного мозга: прогрессирующие изменения белого вещества мозга, кальцификаты; электроэнцефалография: эпилептическая активность мозга; рентгеноденситометрия: остеопороз.
Лечение	Гипофенилаланиновая диета (исключения высокобелковых продуктов и замена лечебными продуктами) - Афенилак, Нутриген PREMIUM, PKU Анамикс Инфант ХР Максамейд; COMIDA-PKU MD мил ФКУ и др.

	Сапроптерин (аналог тетрагидробиоптерина) от 2 до 20 мг/кг/сут; допаминергические препараты (коррекция экстрапирамидного синдрома) леводопа 10-15 мг/кг в сутки; холекальциферол 1500-4000 МЕ/сут постоянно.
Профилактика	Пренатальный скрининг: УЗИ плода при сроках 11-14, 15-16, 18-21, 25-26 и 30-34 недели беременности недели; медико-генетическое консультирование: выявление гетерозиготности мутаций в гене PAH; консультирование женщин с гиперфенилаланиемией, при планировании семьи для предупреждения рождения ребенка с синдромом «материнской фенилкетонурии»

Тирозинемия (гепаторенальная тирозинемия) - заболевание, обусловленное мутацией гена PAH, кодирующего фермент фумарилацетогидролазу

Этиология	Ген PAH (с.554-1G>T, с.1062+5G>A, с.1025C>T (Pto342Leu) с.1090G>C (Glu364Gln), кодирующий фермент фумарилацетогидролазу картирован на 15q23-q25 (14 экзонов) Аутомно-рецессивный тип наследования.
Патогенез	Фумарилацетогидролаза превращает тирозин в фумарат и ацетоацетат. При мутации гена PAH образуются высокотоксичные фумарилацетоацетат и малеилацетоацетат и их метаболиты - сукцинилацетон и сукцинилацетоацетат, которые блокируют цикл Кребса и окислительное фосфорилирование, что приводит к циррозу печени, печеночной недостаточности, ренальной тубулопатии, гипофосфатемическому рахиту, синдрому Фанкони. Сукцинилацетон ингибирует аминолевулинатдегидратазу (нарушается биосинтез гема) - порфирия, боли в животе, артериальная гипертензия, периферическая полинейропатия.
Частота	1:100 000 - 120 000. В Канаде 1:1846, в Чеченской республике - 1:16020 с.1025C>T (Pto342Leu)

	<p>Острая форма: начало в 2-3 мес жизни, лихорадка, рвота, обезвоживание, диарея, асцит, гепатоспленомегалия, динамическая непроходимость кишечника, желтуха (острый гепатит), желудочно-кишечное кровотечение, безбелковые отеки, анасарка, кровотечения за счет снижения белково-синтетической функции печени, «капустный» запах тела; гипергидроз, гиперестезия, задержка физического развития,</p> <p>Хроническая форма: начало 3-4 года, клиника острой формы и задержка роста, смены зубов, рахитоподобное заболевание вследствие тяжелой тубулопатии; периферическая нейропатия, острые абдоминальные кризы; «тирозинемические» кризы, которые провоцируются приемом высокобелковой пищи и сопровождаются лихорадкой, рвотой, интоксикацией; кардиомиопатия и артериальная гипертензия.</p>
<p>Диагностика</p>	<p>Тандемная масс-спектрометрия: сукцинилацетон в моче и крови выше 0-2 мМ/моль, тирозин выше 200 мкМоль/л.</p> <p>Альфа-фетопротеин крови у детей от 0 до 3 мес. выше 1000 нг/мл; в 3 мес - 18 лет выше 12 нг/мл.</p> <p>Генетическое исследование: мутации гена FAN (с.554-1G>T, с.1062+5G>A, с.1025C>T (Pго342Leu) с.1090G>C (Glu364Gin).</p> <p>Оценка кроветворения, воспалительных процессов, состояния внутренних органов, инфекционных осложнений, нутритивного статуса пациента (анализ крови, мочи, УЗИ, КТ, МРТ брюшной полости и почек, дуплексное сканирование сосудов печени, почек, селезенки, эластография печени, холангиопанкреатография, сцинтиграфия почек, гепатобилисцинтиграфия,</p>
<p>Лечение</p>	<p>Диетотерапия с ограничением тирозина и фенилаланина пожизненно (Нутриген-tyg-phe, TYR Анамикс Инфант. XPHEN, TYR Тирозидон).</p>

	<p>Патогенетическая терапия - нитизинон (NTBC, 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогексанедион) 1-2 мг/кг/сут;</p> <p>Трансплантация печени. Нельзя: парацетамол, амоксициллин, диазепам, вальпроевая кислота</p>
Диф. диагноз	<p>Цитомегаловирус, Эпштейна-Барр вирус, герпес 1, 2 и 6 типов, TORCH инфекции, галактоземия, фруктоземия, болезнь Ниманна-Пика, Вильсона, неонатальный гемохроматоз, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, митохондриальная цитопатия, отравление грибами, лекарственными средствами, цистиноз, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони, гипофосфатазия.</p>
Прогноз	<p>90% пациентов без лечения и трансплантации печени погибают в возрасте до 10 лет.</p>
Профилактика	<p>Пренатальная диагностика: ДНК-диагностика биоптата ворсин хориона на 9-11 неделе и/или клеток амниотической жидкости на 20-22 неделе беременности, активность фумарилацетогидролазы, сукцинилацетона методом газовой-жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии в амниотической жидкости.</p>

Алкаптонурия - недостаточность гомогентизат-1,2-диоксигеназы, приводящая к накоплению продуктов распада тирозинагомогентициновой кислоты.

Этиология	<p>Мутация гена оксидазы гомогентициновой кислоты (HGD), локализованный на длинном плече 3 хромосомы (3q 21-23).</p> <p>Дефицит фермента гомогентициназы (гомогентициновой оксидазы) при расщеплении тирозина и фенилаланина.</p> <p>Аутосомно-рецессивный тип наследования.</p>
Частота	<p>Общемировая частота встречаемости алкаптонурии оценивается в 1 случай на 250 000 – 1 000 000 человек. В России зарегистрировано 57 случаев заболевания.</p>
Патогенез	<p>В норме гомогентициновая кислота под действием гомогентициназы трансформируется в малеилацетоуксусную</p>

	<p>кислоту и далее расщепляется до ацетоуксусной и фумаровой кислот, которые участвуют в последующих биохимических циклах. Дефицит фермента - гомогентизиновая кислота не подвергается дальнейшему метаболизму - превращается в хиноновые полифенолы (пигмент алкаптон), которые накапливаются в соединительных тканях и в больших количествах экскретируются с мочой (до 4-8 г в сутки).</p>
Клиника	<p>Начало в возрасте 40 лет: патология суставов конечностей и позвоночника и окрашивание хрящевых тканей, склер, слизистых оболочек в охристожелтый цвет (охроноз); периодические боли и тугоподвижность в поясничном отделе позвоночника, крупных суставах; упорный реактивный синовит коленного сустава; кальцификация межпозвоночных дисков; в синовиальной жидкости кристаллические массы темно-коричневого цвета.</p>
Диагностика	<p>Определение уровня гомогентизиновой кислоты в моче с помощью газовой хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (Быстрое потемнение на свету подщелоченной мочи вследствие окисления гомогентизиновой кислоты. Появления оранжевого осадка среди грязно-бурой жидкости после реакции мочи с реактивом Бенедикта.);</p> <p>Молекулярная диагностика - выявление мутаций в гене HGD.</p> <p>компьютерная томография и МРТ для визуализации поражения суставов, ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов старше 40 лет, а также УЗИ брюшной полости.</p>
Лечение	<p>Соблюдения низкобелковой диеты.</p> <p>Нитисинон - препарат для лечения тирозинемии I типа (подавляет превращение тирозина в гомогентизиновую кислоту, тем самым снижая ее выведение с мочой более чем на 95 %. Это приводит к уменьшению охроноза и замедляет прогрессирование</p>

	<p>заболевания).</p> <p>С целью улучшения метаболизма тирозина при алкаптонурии: показан прием витамина С, нестероидных противовоспалительных средств, спазмолитиков, хондропротекторов, внутрисуставное введение гидрокортизона, гиалуроновой кислоты.</p> <p>Бальнеофизиотерапевтические процедуры (радоновые ванны, грязелечение, парафиновые аппликации).</p> <p>Ортопедохирургической коррекции – эндопротезирования коленных, тазобедренных или плечевых суставов.</p> <p>Протезирование митрального или аортального клапана.</p>
--	---

Лейциноз (болезнь «кленового сиропа») - кетоацидурия, в результате нарушения окислительного декарбоксилирования продуктов превращения лейцина, валина и изолейцина (кетокислоты).

Этиология	<p>Обусловлена мутациями в генах, кодирующих E1, E2 и E3 компоненты комплекса ферментов дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью: ген BCKDHA (E1α-субъединица) локализован на длинном плече хромосомы 19 (19q13.1-q13.2); ген BCKDHB (E1β-субъединица) - на коротком плече хромосомы 6 (6p22-p21); ген DBT (E2-протеин) – на коротком плече хромосомы 1 (1p31); ген DLD (E3-протеин)- на длинном плече 7 хромосомы (7q31-q32).</p> <p>Аутосомно-рецессивный тип наследования.</p>
Частота	1:90 000 – 120 000. В США 1 : 180 000 новорожденных, среди меннонитов в штате Пенсильвания – 1 на 176 детей.
Патогенез	Нарушение обмена и накопление в биологических жидкостях аминокислот с разветвленной цепью, а так же их производных – 2-оксо-изокапроновой, 2-гидрокси-изокапроновой, 2-оксо-3-метилвалериановой, 2-оксо-изовалериановой, 2-гидрокси-

	<p>изовалериановой и 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислот. Основной нейротоксический эффект обусловлен высоким уровнем лейцина и его метаболитов. Большую роль в патогенезе играет кетоацидоз, осмотическая дисрегуляция, гипонатриемия, отек и атрофия ткани мозга, вторичная гипераммониемия, недостаточность глюконеогенеза и гипогликемия, а также дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования.</p>
Клиника	<p>Рвота, запах мочи, напоминающего запах кленового сиропа или отвара овощей, связанным с большим количеством выделяемых кетокислот: лейцина, валина и изолейцина. Нарушаются сухожильные рефлексы, гипотония мышц, генерализованные и очаговые судороги, изменение ритма дыхания, отмечается умственная отсталость.</p>
Диагностика	<p>Исследование: КОС и газов крови (метаболический кетоацидоз), уровня глюкозы в крови (гипогликемия), уровня Na в крови (гипонатриемия), уровня молочной кислоты (лактата) в крови, уровня аммиака в крови (гипераммониемия), кетоновых тел в моче экспресс-методом, комплексное определение концентрации аминокислот и ацилкарнитинов в крови методом тандемной масс-спектрометрии, комплексное определение содержания органических кислот в моче анализ генов BCKDHA, BCKDHB, DBT и DLD всем пациентам с клиническими и биохимическими проявлениями лейциноза МРТ головного мозга, нейросонография, УЗИ брюшной полости</p>
Лечение	<p>Диетотерапия с ограничением белка, добавление изолейцина и валина с помощью монодобавок соответствующих аминокислот всем пациентам с лейцинозом с целью восполнения их дефицита Терапия эпилептических приступов с индивидуальным подбором</p>

	противосудорожных препаратов пациентам с лейцинозом, левокарнитин 50мг/кг/сут (в 2-3 приема в течение суток) - с целью усиления связывания метаболитов аминокислот, начальная доза тиамин составляет 50-200 мг/сут, которую пациент получает в течение 1 мес с оценкой ВСАА в плазме и/или толерантности к диетическим ВСАА (в качестве кофакторной терапии с целью снижения уровня лейцина в плазме)
Профилактика	Неонатальный скрининг; консультация врача-генетика; обследование родителей с целью выявления гетерозиготного носительства ранее выявленных мутаций с последующим использованием результатов обследования при проведении пренатальной диагностики и преимплантационной диагностики.

Альбинизм (глазно-кожный) - дефект синтеза фермента тирозиназы, необходимого для нормального меланинообразования. В сочетании с поражением различных органов и систем формирует несколько наследственных синдромов (Ципрковского-Марголиса, Ваарденбурга-Клейна, Чедиака-Хигаси).

Этиология	Мутация гена alb-OCA1, локализованного на длинном плече 11-й хромосомы. Аутосомно-рецессивный тип наследования.
Частота.	1:17 000. Наиболее распространен альбинизм среди жителей Африки. Все типы глазо-кожного альбинизма наследуются по аутосомно-рецессивному типу, глазной альбинизм имеет X-сцепленное рецессивное наследование.
Патогенез	Ген кодирует последовательность фермента тирозиназы, и при nonsense-мутациях его производство в организме останавливается, синтез меланина прекращается, что и становится причиной тяжелого глазокожного альбинизма.
Формы	Глазокожный альбинизм тип 1А - nonsense-мутация гена alb-OCA1, которая «выключает» его экспрессию.

	<p>Глазокожный альбинизм тип 1В - мутация гена alb-OCA1, при этом экспрессия возможна - синтезируется дефектный фермент тирозиназа с разной степенью активности.</p> <p>Глазокожный альбинизм тип 2 - мутация гена, кодирующего Р-белок, являющийся элементом мембраны внутриклеточных меланосом. В результате транспорт тирозина в клетке нарушается, и синтез меланина не происходит даже при нормальной активности тирозиназы.</p> <p>Глазокожный альбинизм тип 3 - мутация гена TRP-1, который контролирует образование эумеланина. Встречается только у африканцев, вызывает развитие коричневой окраски кожи и волос и умеренные офтальмологические нарушения.</p> <p>Глазной альбинизм рецессивный и связанный с X-хромосомой - мутация гена GPR143, отвечающего за внутриклеточную передачу информации.</p> <p>Аутосомно-рецессивный глазной альбинизм - его не удалось связать с конкретными генетическими нарушениями. Предполагается, что часть является глазными формами глазокожных типов патологии – 1В и 2.</p>
Клиника	<p>Тотальная депигментация кожи, волос, глаз. Кожа больных розово-красная, не загорает, отсутствуют невусы, пигментные пятна, нистагм, светобоязнь, красный зрачковый рефлекс. Острота зрения снижена. Снижена резистентность к инфекциям, эпилепсия, бесплодие, рак кожи.</p>
Диагностика	<p>Общий осмотр: белые или светлые волосы; кожа; светло-серые, светло-голубые с розовым оттенком глаза; косоглазие, нистагм (непроизвольные быстрые движения глаз).</p> <p>Консультация и осмотр офтальмолога.</p> <p>Визометрия (определение остроты зрения).</p>

	<p>Офтальмоскопия (глазное дно). При этом обнаруживается гипопигментация (уменьшения или отсутствия пигмента (окрашивающего вещества)) глазного дна.</p> <p>Биомикроскопии (осмотр глаз под увеличением и дополнительным освещением с помощью специального оптического прибора - щелевой лампы).</p> <p>Электроретинография: регистрация электрических сигналов от сетчатки к мозгу для определения глазной формы альбинизма.</p> <p>Химическое исследование луковицы волоса на тиразназу (определяет наличие фермента тиразназы и тип альбинизма).</p> <p>Анализ ДНК (с помощью специальных тестов можно обнаружить ген альбинизма). Возможна также консультация дерматолога, медицинского генетика.</p>
Лечение	<p>Традиционные методы лечение альбинизма неэффективны.</p> <p>Рекомендуется использовать различные средства защиты от ультрафиолетовых лучей.</p>

Гомоцистинурия - гетерогенная группа наследственных заболеваний обмена веществ, относящаяся к аминокислоропатиям, обусловленная нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, в первую очередь метионина.

Этиология	<p>Вызвана дефицитом фермента цистатион-β-синтазы (CbS), участвующего в преобразовании метионина в цистеин, проявляется при наличии гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене CBS, локализованном на длинном плече хромосомы 21 (21q22).</p> <p>Тип наследования аутосомно - рецессивный.</p>
Частота	<p>От 1:58 000 до 1:335 000 новорожденных. Высокая частота в странах Ближнего Востока. Так, в Катаре средняя частота составляет от 1:1 800 до 1:8 000 человек.</p>

Патогенез	Вследствие недостаточности цистатион-β-синтазы нарушается цикл преобразования (метилювания и деметилювания) серосодержащей аминокислоты метионина.
Формы	Классическая форма обусловлена дефицитом цистатионин-β-синтазы. Различают 8 форм гомоцистинурии в зависимости от фермента, дефицит которого вызывает проявления болезни, ассоциированные с мутациями генов CBS, MTHFR, MMACHC, MMADHC, MTRR, LMBRD1, MTR и ABCD4.
Клиника	<p>Классическая гомоцистинурия дебютирует в первые годы жизни, остальные формы проявляются на первом-втором десятилетиях жизни. Родители ребенка обращаются с жалобами на задержку интеллектуального и психомоторного развития, скелетные деформации (вальгусная установка коленных суставов, кифосколиозы, нарушения осанки, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки). По мере развития заболевания наблюдаются кардиоваскулярная патология, частые переломы (у детей старшего возраста) и различные патологии глазного аппарата: сублюксация (частичное смещение) хрусталиков, часто осложняющаяся вторичной глаукомой, миопия, атрофия зрительного нерва, катаракта и отслойка сетчатки. У пациентов могут возникать тромбозы, которые становятся главной причиной инфаркта миокарда или инсульта.</p> <p>Нервная система: задержка психомоторного развития, умственная отсталость, парезы, параличи, нарушения походки, инсульты, судороги.</p> <p>Сердечно-сосудистая система: тромбозы, тромбоэмболии, инфаркты, инсульты, пролапс митрального клапана.</p> <p>Костная система: деформация грудной клетки, искривление позвоночника, остеопороз, переломы.</p>

	<p>Глаза: миопия, глаукома, подвывих хрусталика, катаракта, отслойка сетчатки, атрофия зрительных нервов</p> <p>Другие системы: грыжи, панкреатит, депрессии, психозы</p>
<p>Диагностика</p>	<p>Исследование уровня гомоцистеина в крови,</p> <p>Комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом тандемной масс-спектрометрии,</p> <p>Определение спектра аминокислот и ацилкарнитинов в сухих пятнах крови методом ТС,</p> <p>молекулярно-генетический метод для идентификации гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций CBS, MTHFR, MMACHC, MMADHC, MTRR, LMBRD1, MTR, ABCD4, MPT в сосудистом режиме для диагностики сосудистых аномалий, тромбозов, инсультов,</p> <p>офтальмоскопия, измерение внутриглазного давления, осмотр врача-офтальмолога для диагностики эктопии, сублюксации (или люксации) хрусталика и других нарушений функции зрения</p> <p>Диагностический тест с пиридоксином</p>
<p>Лечение</p>	<p>низкобелковая диета, ограничение метионина, для возмещения незаменимых аминокислот назначают специальные аминокислотные смеси, лишенные метионина (ХМЕТ Analog, ХМЕТ Махамум, ХМЕТ Махамайд, ХМЕТ Номидон)</p> <p>терапия пиридоксином (витамин В6) для нормализации метаболических процессов, гепатопротекторы, ноотропы, препараты кальция, железа; проводятся курсы массажа, лазерной акупунктуры и рефлексотерапии, ЛФК.</p>

10. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ.

Галактоземия - энзимопатия, связанная с нарушением обмена пищевой галактозы, развитием катаракты, поражением печени, мозга, почек.

Этиология	<p>Галактоземия тип I (ГАЛ I) - мутация GALT, картированном на 9p13.3 - дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛТ).</p> <p>Галактоземия тип II (ГАЛ II) - мутация GALK1, картированном на 17q25.1 - дефицит галактокиназы (ГАЛК).</p> <p>Галактоземия тип III (ГАЛ III) - мутация GALE на 1p36.11 - дефицит уридин-дифосфат (УДФ)-галактозо-4-эпимеразы (ГАЛЭ)</p>
Частота	<p>В РФ 1:20 000, данных о частоте ГАЛ II, III нет.</p> <p>ГАЛ I встречается у 1:53554 новорожденных в США.</p> <p>ГАЛ II колеблется от 1:2200000 до 1:50000 живых новорожденных у цыганского населения Болгарии и Боснии.</p>
Патогенез	<p>В результате недостаточности любого из трех ферментов - ГАЛТ, ГАЛК или ГАЛЭ - в крови повышается концентрация галактозы.</p> <p>При снижении активности ферментов ГАЛТ и ГАЛЭ, помимо избытка галактозы, в организме пациента накапливается избыточное количество галактозо-1-фосфата, что считается основным патогенетическим фактором, обуславливающим клинику ГАЛ и формирование отсроченных осложнений.</p>
Клиника	<p>Жидкий стул, рвота, желтуха на 1 месяце жизни, увеличение печени и селезенки, асцит, отставание в нервно-психическом развитии, катаракта, отеки на ногах и общие отеки, заметное улучшение или выздоровление после полного исключения молочной пищи (диагностический элиминационный тест).</p>
Диагностика	<p>Биохимические исследования: галактоза крови (тест Гатри), галактоза мочи, аланиновая и аспарагиновая трансферазы, билирубин непрямой, глюкоза крови.</p> <p>Моча: протеинурия, микрогематурия</p>

	<p>Эхография печени: признаки гепатита.</p> <p>Энзимодиагностика: галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы эритроцитов, галактозо-4-эпимераза N.</p> <p>Гистологические исследования биоптата печени: прецирротические и цирротические изменения.</p>
Лечение	<p>Диета пожизненное исключение из рациона продуктов и лекарственных препаратов, содержащих галактозу и лактозу (смеси основе сои, гидролизата казеина 24 или элементарной смеси), инфузионная терапия, антибактериальная терапия, заместительная терапия (кальций, холекальциферол, эстрадиол, прогестаген), хирургическое лечение, психолого-педагогическое сопровождение, консультативная помощь врача-логопеда.</p>

Фруктоземия - врожденный дефицит фруктозо-1-монофосфат-альдолазы, ответственной за метаболизм пищевой фруктозы, проявляется заболевание преимущественно диареей при употреблении продуктов, содержащих фруктозу

Этиология	<p>Более 30 видов мутаций ALDOB-гена альдолазы B, расположенного в локусе q22.3 9-й хромосомы, наиболее частые из них - A149P, A150P, A175D и N335K - дефицит фермента фруктозо-1-фосфатаальдолазы (альдолазы B).</p> <p>Аутосомно-рецессивный тип наследования.</p>
Частота	От 1:100 000 до 1:130 000 новорожденных.
Патогенез	<p>В результате дефицита альдолазы B идет накопление фруктозо-1-фосфата (продукта промежуточного метаболизма фруктозы), запускающего каскад патологических реакций. Фруктозо-1-фосфат подавляет активность ферментов, катализирующих высвобождение глюкозы из гликогена (гликогенолиз), в результате чего возникает снижение уровня глюкозы в крови. При гипогликемии клетки начинают пребывать в состоянии энергетического дефицита. Для его восполнения ускоряется мобилизация липидов из жировых</p>

	<p>депо. Жирные кислоты поступают в печень для окисления и синтеза триглицеридов и липопротеинов. Но при их массивном поступлении печень не справляется, в результате чего жирные кислоты конденсируются и образуют кетоновые тела, являющиеся кислотами. Развивается метаболический ацидоз, при котором снижается тонус сосудов, что приводит к нарушению кровообращения органов и тканей. Также нарушается фосфорный обмен, возникает гипофосфатемия. Для пополнения недостатка фосфатов начинается распад адениловых нуклеотидов, конечным продуктом которых является мочевая кислота. Снижение экскреции уратов в условиях ацидоза приводит к гиперурикемии (вторичная подагра). С целью компенсации ацидоза из костной ткани в обмен на ионы водорода начинает вытесняться кальций, который затем выводится с мочой. Развивается остеопения.</p>
Клиника	<p>Начало - в первом полугодии жизни, после введения фруктов. Течение - прогрессирующее в первые годы жизни, в школьном возрасте – улучшение. Значительное увеличение размеров живота, рвота, отвращение к сладкому, значительная гепатомегалия при отсутствии увеличения селезенки, улучшение после полного исключения сладкой пищи (элиминационный тест).</p>
Диагностика	<ol style="list-style-type: none"> 1. Гемограмма: тромбоциты 2. Биохимические анализы крови: холестерин, аланиновая и аспарагиновая трансферазы, глюкоза, фруктоза. 3. Биохимический анализ мочи: фруктоза 4. Эхография печени: значительное увеличение печени, поглощение ультразвука. 5. Гистологическое исследование биоптата печени: жировой гепатоз, невоспалительный фиброз. 6. Гистохимические исследования ткани печени, почек, тонкой

	кишки: активность фруктозо-1-фосфальдолазы.
Лечение	<p>Исключение фруктозы и сахарозы из рациона (смеси без содержания сахара с лактозой и декстринмальтозой). Из-за недостаточного веса таким детям нужно раньше вводить в прикорм мясо, яйца и рыбу. Высокое количество фруктозы содержится в яблоках, грушах, винограде, вишне, арбузе, финиках, манго, меде. Следует избегать сладких напитков, так как они содержат высокофруктозный сироп. Ограничить пищу, богатую фруктанами - спаржа, лук, чеснок, чечевица, красная фасоль, свекла, пшеничные продукты (хлеб, макароны, мучная выпечка). Исключить сахарозаменяющие подсластители (ксилит, маннит, сорбит, эритрит), т.к. все они являются производными фруктозы. Запрещено применять лекарственные препараты, содержащие сорбитол и сахар в качестве вспомогательных веществ. При относительной недостаточности альдолазы В и слабовыраженных симптомах разрешены продукты с умеренным количеством фруктозы – абрикосы, сливы, смородина, брусника, цитрусовые, киви, морковь, ревень. Рекомендуется читать информацию о количестве фруктозы на упаковках продуктов – при ее содержании более 80 мг на 100 г, их употребление следует ограничить.</p>

Гликогенозы (болезнь Гирке, Помпе, Андерсена и др.) - энзимные нарушения обмена гликогена, приводят к накоплению в печени и других органов гликогена.

Этиология	<p>ГБ Ia типа - мутация в гене G6PC, кодирующем глюкозо-6-фосфатазу, что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника, а также в островках-клеток поджелудочной железы и желчного пузыря. Генный локус гликогеновой болезни Ia типа соответствует 17q21.31. Он содержит 5 экзонов и занимает около 12,5 kb геномной ДНК. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.</p>
-----------	--

ГБ Ib типа - мутация гена SLC17A4, кодирующего митохондриальный транспортный белок T1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к ее недостаточности в печени, почках, слизистой оболочке кишечника. Генный локус ГБ Ib соответствует 11q23.3. Он содержит 9 экзонов и занимает от 4 до 5,3 kb геномной ДНК. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

ГБ III типа - мутация гена AGL, кодирующего гликогендеветвящий фермент, который представляет собой большой мономерный белок с молекулярной массой приблизительно 160 кД и имеет 2 каталитических единицы: амило-1,6-глюкозидазу и 4-глюканотрансферазу. Подавляющее большинство больных имеют дефицит этого фермента как в печени, так и в мышцах (подтип IIIa), однако примерно у 15% пациентов он отмечается только в печени (подтип IIIb). В редких случаях селективное снижение активности либо амило-1,6-глюкозидазы, либо 4-глюканотрансферазы приводит к развитию подтипов IIIc и IIId болезни соответственно. Генный локус ГБ III типа соответствует 1p21.2. Он содержит 35 экзонов, занимающих 85 kb геномной ДНК. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

ГБ IV типа - мутация в гене GBE1, кодирующем амило-1,4:1,6-глюканотрансферазу, что приводит к ее недостаточности в печени, мышцах, лейкоцитах, эритроцитах и фибробластах. Генный локус ГБ IV типа соответствует 3p12.2. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

ГБ VI типа - мутация в гене PYGL, кодирующем фосфорилазу печени. Генный локус ГБ VI типа соответствует 14q21.1. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

ГБ IXa типа - мутация гена PNKA2, кодирующего 2-субъединицу печеночной киназы фосфорилазы, что приводит к ее

	<p>недостаточности в печени и эритроцитах (подтип IXa1) или только в печени (подтип IXa2). Генный локус ГБ IXa типа соответствует Хр22.13. Тип наследования — X-сцепленный.</p> <p>ГБ IXb типа - мутация гена PFKFB, кодирующего -субъединицу мышечной/печеночной киназы фосфоорилазы. Генный локус ГБ IXb типа соответствует 16q12.1. Тип наследования —аутосомно-рецессивный.</p> <p>ГБ IXc типа - мутация гена PFKG2, кодирующего тестикулярную/печеночную изоформу-субъединицы киназы фосфоорилазы. Генный локус ГБ IXc типа соответствует 16p11.2. Установлено, что ген PFKG2 содержит 10 экзонов и занимает 9,5 kb геномной ДНК. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.</p>
Частота	<p>В РФ составляет 0,34 на 100 000 детского населения.</p> <p>ГБ Ia типа в общей популяции составляет 1:100 000–300 000.</p> <p>ГБ Ib типа - у 20% пациентов всех больных гликогенозом I типа.</p> <p>ГБ III типа - 24% от всех больных гликогенозами. ГБ III тип в Израиле - 1:5 400. В Европе 1:83 000 живых новорожденных, в странах Северной Америки - 1:100 000 живых новорожденных. В США ГБ III типа 1:100 000.</p> <p>ГБ IV типа - 0,3% всех пациентов гликогенозами.</p> <p>ГБ IX типа - в 25% случаев дефицит киназы фосфоорилазы.</p> <p>IXb и IXc типы - в литературе имеются единичные описания.</p>
Патогенез	<p>Патогенез ГБ Ia типа: глюкозо-6-фосфатаза катализирует конечную реакцию глюконеогенеза и гидролиза гликогена, расщепляя глюкозо-6-фосфат на глюкозу и неорганический фосфат и являясь единственным источником обеспечения организма глюкозы.</p> <p>Накопление субстрата блокированной реакции, глюкозо-6-фосфата, стимулирует гликолиз и накопление лактата, который, синтезируясь в эритроцитах и мышечной ткани, не может быть</p>

превращен в глюкозу в печени (блокада глюконеогенеза). Стимуляция гликолиза ведет к увеличению синтеза глицерола и ацетил-КоА, субстратов и кофакторов синтеза триглицеридов в печени. Глюкагон также стимулирует метаболические пути, угнетающие окисление жирных кислот в митохондриях, что сопровождается дикарбоновой ацидурией. Поражение почек при ГБ I типа заключается в формировании фокально-сегментарного гломерулосклероза: это связано с персистирующей гиперлипидемией, артериальной гипертензией, гиперурикемией.

Патогенез ГБ Ib типа: недостаточность белка T1 сопровождается недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы. Специфическим признаком ГБ Ib типа является нейтропения и ухудшение функции нейтрофилов. У таких больных нарушена двигательная способность нейтрофилов и их активность. Патологические изменения связаны с нарушением транспорта глюкозы через мембрану полиморфноядерных лейкоцитов. Микросомальный транспорт глюкозо-6-фосфата играет определенную роль в антиоксидантной защите нейтрофилов, а генетическая поломка транслоказы глюкозо-6-фосфатазы ведет к апоптозу и нейтрофильной дисфункции у больных с ГБ Ib типа.

Патогенез ГБ III типа: амило-1,6-глюкозидаза участвует в метаболизме гликогена в точках ветвления гликогенового «дерева». Фермент является бифункциональным, с одной стороны превращая лимит-декстрин в гликоген с наружными цепями нормальной длины и, с другой, освобождая глюкозу путем гидролиза -1,6-глюкозидной связи. Мутация фермента сопровождается нарушением высокоспецифического процесса гликогенолиза, приводя к накоплению в тканях (печень, мышцы) молекул гликогена аномальной формы с укороченными

наружными цепями, который оказывает цитотоксическое действие, приводя к дисфункции соответствующих органов.

Патогенез ГБ IV типа: амило-1,4:1,6-глюкантрансфераза участвует в метаболизме гликогена при точках ветвления гликогенового «дерева». Она соединяет сегмент из шести -1,4-сцепленных глюкозидных остатков наружных цепей гликогена с гликогеновым «деревом» -1,6-глюкозидной связью. Мутация фермента нарушает нормальный синтез гликогена, что приводит к образованию аномального полисахарида с амилопектиноподобной структурой (полигликозгликан). Накапливаясь в различных тканях, включая печень и мышцы, он повреждает их клетки.

Патогенез ГБ IX типа: дефицит любой из субъединиц киназы фосфоорилазы b нарушает процесс фосфорилиза печеночной фосфоорилазы b в фосфоорилазу a, что ведет к нарушению активации последней и к невозможности расщепления гликогена. Фосфокиназа состоит из 4 разных субъединиц, каждую из которых кодируют различные гены, располагающиеся в различных хромосомах и по-разному экспрессирующиеся в различных тканях: (PHKA2), (PHKAB), (PHKG2), (CALM1). Субъединицы выполняют регуляторные функции, каталитическую функцию, функцию связывания ионов Ca^{2+} . Субъединица имеет две изоформы - мышечную и печеночную, кодируемые двумя разными генами, располагающимися на X-хромосоме. Гены, кодирующие остальные субъединицы, находятся в аутосомных хромосомах. Мутации в генах PHKA2, PHKAB и PHKG2 вызывают ГБ IXa, IXb и IXc типов соответственно. При развитии одной из четырех основных форм болезни поражаются соответственно, по убыванию частоты встречаемости: печень; печень и мышцы; только мышцы; только сердце.

<p>Формы</p>	<p>Гликогеновая болезнь ГБ I типа:</p> <p>ГБ Ia типа (болезнь фон Гирке, гепаторенальный гликогеноз, гепатонефромегальный гликогеноз, дефицит глюкозо-6 фосфатазы).</p> <p>ГБ Ib типа - дефицит микросомального транспортного белка.</p> <p>ГБ III типа (болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз, дефицит амило1,6-глюкозидазы, дефицит гликоген-деветвящего фермента «дебранчера»). ГБ III типа: IIIa, IIIb, IIIc и IIId.</p> <p>ГБ IV типа (болезнь Андерсен, дефицит амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы, дефицит гликоген-ветвящего фермента, амилопектиноз).</p> <p>ГБ VI типа (болезнь Херса (Эра), дефицит фосфорилазы печени).</p> <p>ГБ IX типа - дефект фермента киназыфосфорилазы в гепатоцитах.</p> <p>ГБ IXa1 и IXa2 типа (IXa1 - X-сцепленный печеночный гликогеноз типа I, ГБ VIII, VIa, VIb (формально); IXa2 - X-сцепленный печеночный гликогеноз типа II).</p> <p>ГБ IXb типа (дефицитмышечной/печеночной киназы фосфорилазы).</p> <p>ГБ IXc типа (недостаточность тестикулярной/печеночной изоформы-субъединицы киназы фосфорилазы).</p>
<p>Клиника</p>	<p>Начало заболевания - постепенное, с первого года жизни, течение – прогрессирующие. Задержка психомоторного развития, отставание и непропорциональность физического развития, повышение аппетита, болезненные судороги мышц конечностей, гипогликемические судороги, «кукольное лицо», большой живот, тонкие конечности, увеличение и уплотнение печени, увеличение селезенки, поражение сердца, поражение почек с исходом в хроническую почечную недостаточность, гипертрофия с гипотонией поперечно-полосатых мышц</p>

Диагностика	<p>Биохимические исследования: аланиновая и аспарагиновая трансфераза, холестерин, глюкоза, лактациоз, пируватациоз, гликоген в лимфоцитах, тесты с нагрузкой глюкозой (гликемическая кривая плоская, или диабетоподобная, или с 2-мя вершинами; лактоземическая кривая: снижение исходно высокого уровня, повышение от нормального уровня лактаза), тесты с нагрузкой адреналином (слабая гипергликемическая реакция; повышение уровня лактата при 1 и 4 типах)</p> <p>Гистологическое и гистохимическое исследование биоптата печени: невоспалительный фиброз, гликоген в цитоплазме и ядрах гепатоцитов, глюкозо-6-фосфатаза.</p> <p>Эхография: значительное увеличение печени за счет паренхимы.</p>
Лечение	<p>Диета, направленные на борьбу с гипогликемией, метаболическим ацидозом, кетозом, гиперлипидемией, коррекцию нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта.</p> <p>Ведение пациентов мультидисциплинарной командой, включающей педиатра, гастроэнтеролога, генетика, диетолога, нефролога, кардиолога, невролога, гематолога, ортопеда, хирурга и медицинского психолога. Консультации указанных специалистов назначаются в соответствии с клиническими проявлениями заболевания при первичной диагностике и динамическом наблюдении (при наличии показаний).</p>

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) - наследственная лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы и протекающая с задержкой роста, умственной отсталостью, поражением нервной системы, сердечно-легочными нарушениями, гепатоспленомегалией, множественными дизостозами, помутнением роговицы.

Этиология	Мутация гена IDUA хромосоме 4p16.3, кодирующего альфа-L-
-----------	--

	идуридазу. Аутосомно-рецессивный тип наследования.
Частота	Панэтническое заболевание, частота 1:100 000 новорожденных. 50%-80% пациентов имеют тяжелую форму заболевания. МПС I H/S синдром Гурлер-Шейе 1:100 000 - 1:500 000. МПС I S синдром Шейе - 1:500 000 новорожденных
Патогенез	При МПС I типа дефицит альфа-L-идуридазы приводит к накоплению гепарансульфата и дерматансульфата, и как следствие лицевой дизморфизм, гепатоспленомегалия, поражение сердца, дыхательной системы, изменения скелета, неврологические, гематологические и офтальмологические изменения.
Формы	Синдром Гурлер (мукополисахаридоз I H - тяжелая форма) Синдром Шейе (мукополисахаридоз I S - легкая форма) Синдром Гурлер-Шейе (мукополисахаридоз I H/S-промежуточная форма)
Клиника	Мукополисахаридоз тип IS (Синдром Шейе - легкая форма). Первые признаки заболевания появляются в возрасте 3-8 лет., Пациенты гиперстенического телосложения с сильно развитой мускулатурой, черты лица грубые, широкий рот с пухлыми губами, нижняя прогнатия. Развивается ограничение движений в суставах верхних конечностей, а также тугоподвижность, возникшие и прогрессирующие контрактуры суставов кистей, множественный дизостоз, помутнение роговицы. МПС I H/S (Синдром Гурлер-Шейе) - промежуточная форма. Первые симптомы появляются к возрасту 3-5 лет. Характерны: лицевые дизморфии, тугоподвижность суставов, низкорослость, помутнение роговицы, скафоцефалия, макроцефалия, запавшая переносица, пухлые губы, помутнение роговицы, микрогнатия, умеренный гипертрихоз, утолщение кожных покровов. МПС I H (Синдром Гурлер, Пфаундлера-Гурлер) - тяжелая форма

	<p>Первые признаки заболевания появляются на первом году жизни. С рождения наблюдаются увеличение печени, пупочные или пахово-мошоночные грыжи. Задержка психомоторного развития, умственная отсталость, грубые черты лица, пороки клапанов сердца, помутнение роговицы, задержка роста, тугоподвижность суставов. «Гаргоилизм» к концу первого года жизни. Тугоподвижность суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника, хронические отиты и частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, поражение внутренних органов, сердечно-легочной, центральной и периферической нервной систем. Снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменения мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, поражения черепных нервов, смешанная и нейросенсорная тугоухость, помутнение роговицы. Пациенты погибают в возрасте до 10 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности.</p>
<p>Диагностика</p>	<p>Определение активности фермента альфа-L-идуронидазы, количественный и качественный анализ ГАГ мочи, молекулярно-генетические исследования гена IDUA, проведение анализа крови биохимического: общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды, проведение клинического анализа крови, проведение МРТ, КТ, УЗИ органов брюшной полости, рентгенографии верхних и нижних конечностей, электронейромиография, спирометрия электроэнцефалография.</p>
<p>Лечение</p>	<p>Зместительная терапия - ларонидаза (рекомбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток до достижения возраста 2,5 лет при нормальных или субнормальных показателях развития, симптоматическая терапия.</p>

11. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

Нарушения обмена липидов - гетерогенные заболевания с нарушениями на расщепления, всасывания, транспорта, а также промежуточного обмена.

Выделяют два основных типа наследственных нарушений обмена липидов:

- внутриклеточные липидозы (накопление липидов в клетках тканей),
- болезни с нарушением обмена липопротеидов, содержащихся в крови (семейная гиперхолестеринемия и др.).

Внутриклеточные липидозы.

Внутриклеточные липидозы (группа лизосомных болезней) в свою очередь разделены на две подгруппы - ганглиозидозы и сфингомиелолипидозы. Поражаются преимущественно клетки головного мозга (болезнь Тея-Сакса) или клетки паренхиматозных органов (болезни Ниманна-Пика, Гоше и др.).

Общие симптомы: прогрессирующие слабоумие, двигательные расстройства, поражение опорно-двигательного аппарата, кожи, глаз и внутренних органов (почки, печень, селезенка). Для внутриклеточных липидозов характерно формирование патологических изменений после периода полного здоровья ребенка и регрессия ранее приобретенных навыков.

Болезнь Тея-Сакса - GM2-ганглиозидоз, тип I, входит в группу лизосомных болезней накопления, обусловлен недостаточностью гексозаминидазы A и накоплению ганглиозида GM2.

Этиология	Ген "HEXA" картирован на 15q23-q24 кодирует α -субъединицу фермента гексозаминидазы A, необходимую для расщепления компонентов мембраны нейронов. Аутосомно-рецессивный тип наследования.
Частота	У евреев ашкенази 1:3000 новорожденных. Болезнь распространена у франкофонов Квебека в Канаде и в штате Луизиана в США
Патогенез	Дефицит или отсутствие гексозаминидазы A и дефицит белка GM2-активатора приводят к накоплению ганглиозидов в нейронах (GM2-ганглиозида, GA2, гликолипида глобозида), являющимися важным

	компонентом мембран нейронов. Накопление (наблюдается еще внутриутробно) в лизосомах нейронов приводит к прогрессирующей дисфункции и гибели нейронов головного мозга.
Формы	Младенческая: клиника - в первые месяцы жизни. Ювенильная: дебют в возрасте от 3 до 6 лет С поздним началом
Начало	1-й год жизни (3-5 месяцев)
Клиника	Гипервозбудимость, гиперакузия, клонические судороги, задержка моторного развития, генерализованная прогрессирующая мышечная гипотония. С 6-10 мес. прогрессирующая слепота: дегенерация макулы, симптом «вишневой» косточки. После 1-го года жизни - полиморфные судороги, прогрессирующие психомоторные расстройства, регрессия навыков, прогрессирующая гипотрофия На 2-м году жизни – микроцефалия. В терминальной стадии - децеребрационная ригидность. Гибель на 2-м году жизни от децеребрации или интеркуррентных инфекций. Ювенильная форма: дизартрия, мозжечковой атаксией, судороги, недержание мочи и психоэмоциональные нарушениями в виде повышенной раздражительности и психозов. Форма с поздним началом: мозжечковой атаксией, психиатрическими нарушениями, атрофией мышц, при этом зрительные и когнитивные нарушения не наблюдаются.
Диагностика	Молекулярно-генетический анализ гена HEXA. Энзимодиагностика: недостаточность или отсутствие гексозаминидаза А, повышена активность или нормальная гексозаминидаза В и тотальная гексозаминидаза N в культуре лейкоцитах, кожных фибробластах, плазме, аутоптатах головного мозга, моче, слезах, слюне. Исследование глазного дна: вишнево-красного макулярного пятна

	КТ/МРТ головного мозга: гипо/дисмиелинизации вещества головного мозга диффузного характера, включая подкорковые структуры.
Диф диагноз	GM ₂ -ганглиозидоз, тип O, AB, болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Канавана, последствия энцефалита (менингоэнцефалита), митохондриальные болезни (болезнь Лея)
Лечение	<p>Электростимуляция мышц</p> <p>Ферментозаместительная терапия: использование интратекальные или интрацеребровентрикулярные инфузий гексозаминидазы А</p> <p>Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток</p> <p>Фармакологические шапероны: приметамин, ингибиторы иминосхаров и гликопротеина програнулина, которые связываются с ферментом и не допускают его разрушения.</p> <p>Субстрат-редуцирующая терапия: проводилось клиническое исследование с применением пациентами миглустата</p> <p>Генотерапия: разработка направлений с использованием рекомбинантных вирусных векторов.</p>
Профилактика	<p>Перспективный скрининг гетерозиготности у супружеских пар при этнической принадлежности к евреям-ашкенази.</p> <p>Пренатальная диагностика: биопсия ворсин хориона 7-16 неделя и амниоцентез с 16 по 20 неделю: молекулярно-генетическое исследование гена HEXA, измерение активности гексозаминидазы А, анализа изозимного спектра гексозаминидаз.</p>

Болезнь Ниманна-Пика (сфингомиелолипидоз) - дефект лизосомной сфингомиелиназы, накопление сфингомиелина в лизосомах, поражение нервной системы и висцеральных органов.

Этиология	Мутации в генах NPC1 (в 95% случаев) или NPC2 (4% случаев), картированы на 18q11-q12, 14q24, 11p15.4-15.1, что ведет к нарушению внутриклеточного транспорта липидов и накоплению
-----------	---

	холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях. Аутосомно-рецессивный тип наследования
Частота	Заболевание панэтническое. Частота заболевания составляет в среднем 0,66 -0,83 на 100000 живых новорожденных
Патогенез	Гены NPC1и NPC2 кодируют белки клеточной мембраны, отвечающие за транспорт холестерина и липидов внутри клетки. Внутрилизосомное накопление холестерина ингибирует активность сфингомиелиназы и приводит к накоплению сфингомиелина в клетках паренхиматозных органов (печени, селезенки, почках) и нервной системе. При микроскопии во всех органах обнаруживаются «пенистые» клетки Ниманна – Пика. Цитоплазма гистиоцитов приобретает цвет морской волны («sea-blue histiocytes») из-за отложения липопигмента или цероида.
Формы	Перинатальная (начало в возрасте <3 месяцев), ранняя младенческая (в возрасте от 3 месяцев до 2 лет), поздняя младенческая (в возрасте 2 до 6 лет), ювенильная (в возрасте 6-15 лет) и подростковая/взрослая (в возрасте старше 15 лет)
Клиника	Центральная гипотония, нарушение походки, мозжечковая атаксия, дистония, дисметрия, дисдиадохокinez, дизартрия и дисфагия, геластическая катаплексия, эпилептические припадки, нейросенсорная тугоухость, снижение когнитивных функций, психозы, синдром холестаза, гепатоспленомегалия.
Диагностика	Лабораторная: молекулярно-генетическое исследование - мутации в генах NPC1-2; диагностический тест - определение холестан-3,5,6-триола в плазме крови; определение лизосфингомиелина 509 в плазме крови или пятнах высушенной крови; БХ - снижение альбумина, фибриногена, лабораторные показатели, определяемые для оценки внешнего пути свёртывания крови, холестерина, повышение АЛТ, АСТ, триглицеридов, снижение ЛПНП и ЛПВП.

	<p>КАК - микроцитарная анемия, тромбоцитопения. «Пенистые» клетки в пунктате костного мозга, печени</p> <p>Инструментальная: МРТ ГМ - церебральная\мозжечковая атрофия; ЭЭГ - дифференцировка с эпилепсией; УЗИ органов брюшной полости - спено\гепатоспленомегалия.</p>
Дифференциальный диагноз	<p>Прогрессирующий паралич взора, множественная системная атрофия, деменция с тельцами Леви, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Тэя Сакса, дефицит витамина В 12, энцефалопатия Верника, болезнь Гентингтона, Крейтцфельдт-Якоб синдром, органическая ацидемия, нарушение цикла мочевины, болезнь Вильсона, миоклоническая эпилепсия, болезнь Ниманна-Пика (тип С)</p>
Лечение	<p>Диета: с пониженным содержанием дисахаридов и олигосахаров.</p> <p>Патогенетическое: Миглустат (N-бутил-деоксиноиримицин) молекула иминосахара, которая действует как конкурентный ингибитор фермента, глюкозилцерамидсинтазы, который катализирует первый фиксированный этап синтеза гликосфинголипидов - 200 мг, 6 мес - год, с повторными курсами.</p> <p>Симптоматическое: АБТ - при осложнениях, по чувствительности; нейролептики при психозах; урсодезоксихолевая кислота.</p>
Профилактика	<p>Дородовая диагностика: консультация врача-генетика, выявление мутаций в генах NPC1-2.</p>

Болезнь Гоше – генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента β -D-глюкозидазы. Врожденная недостаточность этого фермента ведет к накоплению глюкоцереброзида в клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно в печени, селезенке и костном мозге.

	Тип I - не нейропатический	Тип II – инфантильный или острый нейропатический	Тип III - подострый нейропатический
Этиология	450 мутаций гена GBA, картирован на 1q21, лизосомной β -D-		

	глюкозидазы (β -глюкоцереброзидазы)		
Частота	Высокая частота у евреев-ашкенази (мутация-N370S). Частота 1:450.	Распространен равномерно. Частота 1:40 000.	Высокая частота в Швеции (мутация-L444P)
Патогенез	Фермент β -D-глюкозидаза находится внутри лизосом и отвечает за расщепление β -D-глюкоцереброзида на керамид и глюкозу. В результате недостаточной активности лизосомной β -D-глюкозидазы не происходит полного расщепления глюкоцереброзидов, они накапливаются в лизосомах клеток органов (тип II и III) и в макрофагах (тип I). «Нагруженные» липидами «клетки Гоше», вызывают в органах и костной ткани инфильтрации и инфаркты.		
Начало	От рождения до 80 лет	1-й год жизни (3-й месяц)	От 1-го месяца до 14 лет
Клиника	-гепатоспленомегалия -геморрагический синдром -остеопеническая и остеолитическая дегенерация скелета -костные кризы -инфильтраты в легких -ХПН -цирроз печени	-дисфагия, ларингоспазм -аспирационная пневмония -мышечная дистония -гепатоспленомегалия -окуломоторные нарушения -гиперрефлексия -регрессия навыков -ЗНПР -миоклонические судороги -апатия обездвиженность -гибель в 9 мес.-2 года	-гепатоспленомегалия -окуломоторные нарушения -офтальмоплегия -миоклонические судороги -генерализованные тонико-клонические судороги -деменция, атаксия -гибель в возрасте 12-17 лет
Диагностика	Лабораторная: КАК – панцитопения, анемия, тромбоцитопения,		

ка	лейкопения; БХ - снижение липопротеидов, Fe, B12, фолиевой кислоты, Ca; коагулограмма - удлинение АЧТВ и ПВ; определение активности β -D-глюкозидазы - снижение; высокая активность кислой фосфатазы и хитотриозидазы сыворотки, недостаточность β -D-глюкозидазы в лейкоцитах и фибробластах; «клетки Гоше» в костном мозге, печени, молекулярно-генетическое исследование - мутации гена GBA. Инструментальная: Rg - деформации скелета; МРТ - инфильтрация костного мозга; денситометрия - снижение минеральной плотности; УЗИ, МРТ печени и селезёнки - очаговые поражения; фиброэластометрия - прогрессирующий фиброз.	
Дифференциальный диагноз	-вирусный гепатит -остеомиелит -костный туберкулез -гемофилия -сфинголипидозы	-сфинголипидозы с гепатоспленомегалией -болезнь Ниманна-Пика (тип А, С) -болезнь Фарбера (атипичные формы) -GM ₁ - ганглиозидоз -болезнь Вольмана -галактосиалидоз -врожденная окуломоторная апраксия
Лечение	Энзимотерапия - «Имиглюцераза» («Церезим») (рекомбинативный фермент) - осуществляется путем внутривенного введения 1 раз в 2 недели. Симптоматическая терапия - анальгетики во время костных кризов, хирургические вмешательства и протезирование.	
Профилактика	Пренатальная диагностика путем определения активности β -D-глюкозидазы в культуре амниоцитах, биоптате и культуре хориона, методы ДНК-диагностики - выявление мутаций в гене GBA..	

Болезнь Фабри - генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента α -галактозидазы А, ведет к накоплению гликосфинголипидов в клетках ретикулоэндотелиальной системы.

	Классическая форма	Атипичные формы
Этиология	Мутация гена GLA, картирован на длинном плече хромосомы	

	<p>Xq22.1, кодирующего фермент α- галактозидазу А. 60-70% женщин - гетерозиготных носительниц имеют тяжелые клинические проявления, как и у больных мужчин.</p> <p>X-сцепленный рецессивный тип наследования</p>	
Частота	Частота от 1 на 117 000 до 1 на 476 000 живых новорожденных.	
Патогенез	Недостаточность α -галактозидазы приводит к накоплению в лизосомах церамидтригексозида (эндотелий сосудов и эпителий органов), дигалактозилцерамида (почки, поджелудочная железа, сердце, легкие, нервные ганглии и др.), вызывая многоочаговую окклюзию малых сосудов, обуславливая явления ишемии и инфаркта в органах и системах.	
Формы	Классическая (дебют в любом возрасте, мультисистемное поражение).	Неклассическая (позднее начало, поражение одной системы органов).
Клиника	Манифестация: сильные боли в конечностях, акропарестезии, ангиоэктазы, помутнение роговицы и хрусталика. поражение сердца, нервной системы, почек, ЖКТ и др. Смерть наступает от уремии в среднем в 40 лет.	Мягкое, асимптоматическое течение, с преимущественным поражением сердца. В некоторых случаях выявляется мягкая протеинурия.
Диагностика	<p>Анализ мочи: микроальбуминурия, протеинурия, гемтурия, цилиндрурия, клетки почечного эпителия, полиурия, липидные глобулы в виде «мальтийского креста». В анализах крови: анемия, ретикулоцитоз, повышенная свертываемость. В биоптате костного мозга: макрофаги с «пенистой» цитоплазмой.</p> <p>Биохимический анализ: снижение α- галактозидазы А, Lyso-GB3</p> <p>Молекулярно-генетическое исследование: мутация в гене GLA</p> <p>MPT головного мозга: поражение белого вещества, очаги ишемии,</p>	

	<p>доплер-ЭхоКГ: гипертрофия левого желудочка, фиброз миокарда, нарушение диастолической функции, ЭКГ: аритмии, гипертрофия левого желудочка.</p> <p>Осмотр врачом-офтальмологом: «воронкообразная» кератопатия, задняя субкапсулярная катаракта и поражение сосудов сетчатки.</p>
Диф. диагноз	Фукозидоз, сиалидоз, галактосиалидоз, болезнь Шиндлера.
Лечение	<p>Ферментная заместительная терапия:</p> <p>Агалсидаза альфаводят 0,2 мг/кг в/в один раз в 2 недели, Агалсидаз бета 1,0 мг/кг в/в один раз в 2 недели.</p> <p>При терминальной почечной недостаточности лечение проводить гемодиализом и/или трансплантацией почки.</p> <p>Симптоматическое: при акропарестезиях - α-адренергический блокатор феноксibenзамин, дифенилгидантоина и карбамазепина, нейротропин.</p>
Профилактика	<p>Пренатальная диагностика: биопсия ворсин хориона 7-16 неделя, измерения активности α- галактозидазы А в клетках.</p> <p>Молекулярно-генетическое исследование: мутация в гене GLA;</p> <p>Консультация врача-генетика: расчет генетического риска.</p>

Болезнь Помпе - дефицит фермента кислой мальтазы в лизосомах.

Этиология	<p>Мутация гена GAA, кодирующий кислую α-глюкозидазу.</p> <p>Аутосомно- рецессивный тип наследования.</p>
Патогенез	<p>Мутации приводят к дефициту фермента кислой α-глюкозидазы, идет накопление гликогена в лизосомах и нарушается функция клеток скелетной мускулатуры, сердечной мышцы, печени.</p>
Частота	<p>В южном Китае и на Тайване 1:40.000-50.000.</p> <p>В Австрии 1:8.684. В Голландии 1:138.000</p>
Варианты	<p>Младенческая болезнь Помпе манифестирует в период новорожденности, болезнь Помпе с поздним началом</p>

Клиника	Младенческая болезнь Помпе: с 2-3 мес. появляется мышечная гипотония и прогрессирующая мышечная слабость, плотность мышц, увеличение языка, слабость мышц лица, признаки дыхательной и сердечной недостаточности, задержка физического развития. Болезнь Помпе с поздним началом: благополучное развитие в младенчестве, манифестирует после года. Проявляется миопатическим синдромом, умеренной органомегалией, задержкой формирования двигательных навыков, дыхательной недостаточностью.
Диагностика	Кровь: снижение активности кислой α-глюкозидазы, повышение КФК и натрийуретического пептида, повышение активности АСТ и АЛТ. Генодиагностика: мутации гена GAA. ЭНМГ: нарушение функции периферических двигательных волокон и нервно-мышечной передачи ЭКГ и ЭхоКГ: кардиомегалия, гипертрофия миокарда и нарушения ритма сердца. УЗИ: умеренное увеличение печени
Лечение	Диета Ферментозаместительная терапия: α-глюкозидаза альфа 20 мг/кг 1 раз в две недели
Профилактика	Пренатальная диагностика: анализ ДНК из биоптата ворсин хориона на 11 неделе беременности или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 22 неделе беременности.

Лейкодистрофии (сульфатидный липидоз) – группа лизосомных нейродегенеративных заболеваний с разрушением миелина в мозге

	Врожденная форма	Инфантильная форма	Ювенильная форма	Взрослая форма
Этиология	Метахроматическая лейкодистрофия: мутация гена 22q13.31-qter, кодирующего лизосомную арилсульфатазу А. Суданофильная лейкодистрофия: мутация гена ABCD1 хромосомы			

	<p>X, локус Xq28, кодирующий белок ALDP</p> <p>Глободно-клеточная лейкодистрофия (болезнь Краббе): мутация в гене GALC в 14q31, кодирует фермент галактозилцерамидазу</p> <p>Спонгиозная дегенерация Ван-Богарта-Бертрана: мутация гена ASPA, в 17-й хромосоме, кодирующий аспартоацилазу.</p> <p>Болезнь Александра: мутации гена GFAP 17q21, кодирующий белок GFAP. Лейкодистрофия Галлервордена-Шпатца: aberrации в гене пантотенаткиназы локус 20p12.3–p13 20-й хромосомы</p>			
Генетика	<p>Аутосомно-рецессивный тип наследования (метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Краббе, спонгиозная дегенерация Ван-Богарта-Бертрана, лейкодистрофия Галлервордена-Шпатца)</p> <p>Аутосомно-доминантный тип (болезнь Александра)</p> <p>X-сцепленный рецессивный тип (суданофильная лейкодистрофия)</p>			
Патогенез	<p>Генетически детерминированный энзимный дефект (лизосомная арилсульфатаза А, белок ALDP, галактозилцерамидаза, аспартоацилаза, белок GFAP, пантотенаткиназа) ведет к обменным нарушениям с отложением определенного метаболита (сульфатида, эфиры холестерина с измененной химической структурой, недоокисленные липиды, N-ацетил-аспарагиновую кислота, измененный белок GFAP, цистеин) в нервных структурах и соматических органах. Следствием метаболической аномалии является разрушение миелина оболочек нервных стволов и проводящих путей, гибель нейронов с замещением их разрастающейся глиальной тканью.</p>			
Начало	0-1 месяц	1-2-й год жизни	4-12 лет	14-62 года
Клиника	<p>апноэ</p> <p>диспноэ</p> <p>цианоз</p> <p>тонико-</p>	<p>прогрессирующая задержка психомоторного развития</p>	<p>нарушение внимания</p> <p>моторная неловкость</p>	<p>прогрессирующее изменение личности</p> <p>потеря</p>

	клонические судороги мышечная гипотония гипорефлексия тетрапарез полиартралгии атаксия гибель в течение 1-х суток	прогрессирующая мышечная гипотония гипорефлексия тетрапарез полиартралгии атаксия бульбарно-псевдобульбарный синдром децеребрационная ригидность атрофия зрительных нервов дизартрия судороги гибель в 3-7 лет	динамическая атаксия тремор, гиперкинезы мышечный гипертонус атрофия зрительных нервов псевдобульбарный паралич судороги сгибательные контрактуры регрессия навыков гибель во 2-м десятилетии	профессиональных навыков апатия эмоциональная лабильность нарушение памяти дезориентация психозы депрессия галлюцинации обездвиженность энурез, энкопрез атрофия зрительных нервов судороги спастический тетрапарез декортикационная поза
Лабораторные данные	Кровь: недостаточность арилсульфатазы А в лейкоцитах, эфиры холестерина с измененной химической структурой, сниженная активность галактоцереброзидазы. Моча: увеличение сульфатидов, увеличение N-ацетил-аспарагиновой кислоты. Спинномозговая жидкость: увеличение концентрации белка (100 мг/дл) и сульфатидов. МРТ и КТ головного мозга: очаги демиелинизации. ЭЭГ: повышение внутричерепного давления, замедление или отсутствие а-ритмов. ЭНМГ: замедление скорости нервной передачи ПЭТ: снижение метаболизма в зоне паллидума Глазное дно: симптом „вишневой косточки,,			

	Биопсия мозга: волокна Розенталя Генодиагностика: Мутация гена 22q13.31-qter, мутации гена ABCD1, мутация в гене GALC, Мутация в гене ASPA, мутацию в гене GFAP на 17-й хромосоме, мутация в гене 20p12.3–p13 20-й хромосомы.
Диф диагноз	GM ₂ – ганглиозидоз, нейрональный цероидный липофусциноз митохондриальные болезни (болезнь Лея)
Лечение	Дегидратационная терапия: Лазикс 1 мг/кг , но не больше 20 мг или гипотиазид Антиконвульсивная терапия: Карбамазепин детям до 6 лет 10-20 мг/кг/сут в 2-3 дозы, 6-12 лет 100 мг/сут. Или клоназепам детям до 6 лет 250 мкг/сут, 6-12 лет 500 мкг/сут. Трансплантация пуповинной крови или пересадка костного мозга.
Профилактика	Пренатальная диагностика: биопсия ворсин хориона и амниотической жидкости и нахождение в них недостаточности ферментов (для метахроматической лейкодистрофии, глобоидно-клеточной лейкодистрофии и суданофильной лейкодистрофии)

Гиперлипидемии.

Болезни с нарушением метаболизма липопротеидов в крови или гиперлипидемии - повышение уровня липидов в плазме крови, в которой они содержатся с альбумином в виде эмульсии. Липопротеиды обеспечивают транспортировку холестерина и триглицеридов к органам. Причиной наследственных гиперлипидемий обычно является нарушение обмена липопротеидов (дефект рецепторов липопротеидов). Избыток липидов в крови приводит в первую очередь к поражению органов сердечно-сосудистой системы.

Наиболее ярким представителем этой группы заболеваний является **семейная гиперхолестеринемия.**

	Семейная гиперхолестеринемия.
Генетика	Частота гетерозиготных форм 1:500, частота гомозиготных форм 1:250 000.

Этиология	Тип наследования - аутосомно-доминантный. Выявлено 4 класса мутации генов рецепторов ЛПНП, в результате нарушается синтез, транспорт, связывание и кластеризация ЛПНП в клетке.
Патогенез	ЛПНП транспортируют две трети всего холестерина плазмы и наиболее богатые им (содержание холестерина до 45-50%). ЛПНП являются основной транспортной формой холестерина для нужд сосудистой стенки, и при патологических условиях - источником накопления его в стенке сосудов, что обуславливает развитие раннего и резко выраженного атеросклероза.
Начало	В детском возрасте.
Клиника	ранняя гиперхолестеринемия, ксантомы на коже, на сухожилиях липоидная дуга на роговице, в период полового созревания - атероматозное поражение устья аорты и крупных артерий, стеноз венечных артерий, что проявляется систолическим шумом на аорте ишемическая болезнь сердца, панкреатит, смерть, от острой коронарной недостаточности, в возрасте до 30 лет
Диагностика	определение уровня ЛПНП-ХС в сыворотке крови, биохимическая, ЭКГ, УЗИ внутренних органов
Диф диагноз	церамидный липидоз (болезнь Фарбера), неврональные цероидлипофусцинозы, болезнь Рефсума, болезнь Вольмана
Лечение	Симптоматическое: диетотерапия с ограничением животных жиров плазмоферез один раз в 2 недели при гетерозиготных формах семейной гиперхолестеринемии - лекарственные средства, снижающие уровень холестерина и липопротеидов в крови и ограничивающие их всасывание в кишечнике шунтирование - анастомоз между тощей и подвздошной кишками, для снижения всасывания холестерина, трансплантация печени

12. БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ

Болезни с наследственной предрасположенностью - наряду с болезнями, этиологически обусловленными наследственностью (генные и хромосомные) или факторами среды (травмы, ожоги), есть группа болезней, которые развиваются у лиц с соответствующим генотипом (сочетание «предрасполагающих» аллелей) при провоцирующем действии неблагоприятных факторов среды. В настоящее время эта группа составляет 90% от общего числа наследственной патологии человека.

Многие из фенотипических признаков человека контролируются большим количеством генов. Каждый из этих генов действует независимо от других. В большинстве случаев изменчивость фенотипических признаков в популяции отражает совместное действие совокупности генов и факторов внешней среды. Давно известно о существовании «семейной» предрасположенности ко многим распространённым заболеваниям, таким как сахарный диабет, злокачественные опухоли, бронхиальная астма, язвенная болезнь, артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ревматизм, цирроз печени, шизофрения и др., однако их генетический компонент не наследуется по законам Менделя. Такой тип наследования носит название мультифакториального.

Наследуемость - это степень, с которой предрасположенность к заболеванию определяется генетическими факторами в сравнении с факторами окружающей среды.

Градация наследуемости изучаемого признака выражается в метрических единицах и называется **фенотипическим значением**.

Этиология и патогенез данных болезней сложны и во многом не изучены. В основе наследственной предрасположенности лежит широкий генетический полиморфизм популяций человека по ферментам, белкам и антигенам. В популяциях человека не менее 25-30% локусов (из 40 000) представлено двумя аллелями и более. Следовательно, индивидуальные комбинации аллелей невероятно многообразны. Они обеспечивают **генетическую уникальность**

каждого человека, его способности, физические отличия и реакции организма на патогенные факторы окружающей среды.

Аддитивное взаимодействие нескольких генов и факторов среды определяет характер семейного накопления для большинства болезней с наследственной предрасположенностью.

Существуют **три степени наследственной предрасположенности и воздействия среды**: слабая, умеренная, сильная. При слабой наследственной предрасположенности и небольших воздействиях среды организм поддерживает гомеостаз и болезнь не развивается, но при усилении воздействия вредных факторов среды определённый процент лиц уже заболевает. При большей степени наследственной предрасположенности факторы среды приводят к большему числу заболевших.

Отличия болезней с наследственной предрасположенностью от других форм наследственной патологии (генных и хромосомных болезней):

1) при генных болезнях, членов семьи пробанда можно разделить на больных и здоровых, а мультифакториальные болезни имеют непрерывные клинические переходы в пределах одной и той же нозологической формы;

2) для болезней с наследственной предрасположенностью характерно различие в их проявлении и тяжести течения в зависимости от пола и возраста;

3) изучить распространённость таких болезней во времени сложно, т.к. в популяциях генетическая предрасположенность и факторы среды широко варьируют;

4) высокая частота болезней с наследственной предрасположенностью в определённых семьях (накопление), обусловленная генетической конституцией семьи.

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

1) врождённые пороки развития (расщелина губы и нёба, спинномозговая грыжа, стеноз привратника, анэнцефалия, гипоспадия и др.);

2) психические и нервные болезни (шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз, рассеянный склероз и др.);

3) болезни среднего возраста (псориаз, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемическая болезнь сердца и др.). Более 90 % всех случаев хронической неинфекционной патологии человека.

Выделяют два класса болезней с наследственной предрасположенностью:

МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ

Моногенная наследственная предрасположенность связана с патологической мутацией одного гена, но для патологического проявления мутации требуется обязательное действие нескольких строго специфических внешнесредовых факторов. Эта предрасположенность, наследуется по аутосомно-рецессивному или X-сцепленному рецессивному типу, но не соответствует менделевским типам наследования, поскольку носитель на протяжении жизни должен контактировать с «проявляющим» фактором. К настоящему времени известно более 40 локусов, мутации в которых вызывают болезнь при действии «проявляющего» фактора, специфичного для каждого гена.

Примерами таких болезней служат развитие патологических состояний у лиц, принимающих лекарства, необычные реакции на продукты питания, факторы внешней среды химического и физического характера и т.д. Эти состояния подробно изучают разделы медицинской генетики: фармагенетика и экогенетика.

Примахиновая анемия или фавизм. В основе патогенеза лежит гемолиз эритроцитов, наступающий лишь у некоторых людей после приема лекарственных препаратов (около 30 наименований, в том числе и противомаларийного препарата примахина, сульфаниламидов) или употребления в пищу конских бобов *Vicia faba*. Генетическая основа - мутация гена, контролирующего синтез фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Последствием этой мутации является снижение активности данного фермента, особенно в стареющих эритроцитах, что и обуславливает их распад - гемолиз. Заболевание наследуется сцепленно с X-хромосомой по рецессивному типу.

Обладатели данной мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии устойчивы к малярии, в связи, с чем она достаточно широко распространена в ряде популяций Африки, Азии, Средиземноморья, Закавказья.

Мигрень, развивается после приема сыра (провоцируют - катехоламины), шоколада (низкая активность в организме фермента моноаминооксидазы).

Специфические реакции людей на алкоголь. В популяциях азиатских народов встречаются особенно часто. У лиц, принимающих небольшое количество алкоголя, наблюдается покраснение лица и развиваются признаки алкогольного отравления, что связано с нехваткой фермента - алкогольдегидрогеназы, расщепляющего спирт.

Непереносимость жирной пищи - в раннем возрасте лица страдают атеросклерозом, инфарктом миокарда.

Гены **непереносимости лактозы** широко распространены в популяциях Юго-Восточной Азии (до 95-100% корейцев, китайцев, японцев), среди американских негров и индейцев (70-75%). Суть этого дефекта сводится к отсутствию выработки в кишечнике фермента лактазы, при этом ферментативное расщепление лактозы заменяется бактериальным, что ведет к развитию диареи.

Целиакия в связи с непереносимостью белка клейковины пшеницы и ржи - глиадина. При этом нарушается всасывание в тонком кишечнике воды, жиров, углеводов, белков, что сопровождается диареей, потерей веса, повышенным выведением азота и др. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью.

Примерами различных реакций на физические факторы внешней среды может являться индивидуальная чувствительность к холоду, солнечному свету, солям тяжелых металлов и т.д.

Как видно из выше изложенного, эту группу болезней также относят к энзимопатиям, но клинические проявления наступают лишь в случаях действия провоцирующих факторов, устранение которых оказывает терапевтический эффект.

ПОЛИГЕННЫЕ ФОРМЫ

Полигенная наследственная предрасположенность определяется сочетанием аллелей нескольких генов. Каждый аллель в отдельности скорее нормальный, чем патологический. Предрасполагает к болезням определённая их комбинация. Определение этих генов и их аллелей затруднена. Свой патологический потенциал они проявляют вместе с комплексом нескольких внешнесредовых факторов. Это **мультифакториальные болезни**.

Признаки полигенного наследования:

1. Чем реже встречается болезнь в популяции, тем выше риск для родственников пробанда и тем больше разница в величине риска между родственниками I и II и II и III степени родства.
2. Чем сильнее выражена болезнь у пробанда, тем выше риск заболевания для его родственников.
3. Риск для родственников пробанда будет выше, если имеется другой больной кровный родственник.
4. В случае разницы в частоте болезни по полу риск для родственников будет выше, если пробанд относится к менее поражаемому полу.

Диагностика болезней с наследственной предрасположенностью:

Для доказательства полигенной природы наследственной предрасположенности к болезням применяют 3 метода: клинико-генеалогический, близнецовый и популяционно-статистический.

1. Клинико-генеалогический метод.

1. Пробанды делят на группы в зависимости от наличия в родословной больных. При этом способе анализа данными пробандами являются только больные, от которых получены сведения в отношении этой же болезни для родственников. Например, у лиц с гипертонической болезнью собирают сведения о наличии гипертонии у живых или умерших родителей. Затем всех пробандов делят на группы: а) имеющих родителей без гипертонической болезни; б)

имеющих одного больного родителя; в) имеющих двух больных родителей, и проводят количественное сравнение полученных групп.

2. Частоту больных среди родственников можно сравнить в группе больных пробандов и в специально подобранной контрольной группе (с учётом пола, возраста, этнической принадлежности, бытовых условий, производственных вредностей и т.д.). Всю работу по сбору клинико-генеалогических данных проводят строго идентично для родственников соответствующей степени родства. Например, из большого числа студентов отбирают две примерно равные по величине группы: больные язвенной болезнью и здоровые. Далее собирают клинико-генеалогические данные о наличии язвенной болезни у родителей, братьев, сестёр и сравнивают частоту язвенной болезни у родственников здоровых и больных студентов.

3. Заболеваемость в семьях больных можно сравнить с популяционной частотой этой же болезни - это комбинация клинико-генеалогического и популяционно-статистического методов. Его применяют для изучения наследственной природы шизофрении, аллергии, ревматизма и др.

При клинико-генеалогическом изучении болезней с наследственной предрасположенностью при сборе анамнеза надо учитывать следующие **моменты**:

Поскольку диагностика стёртых форм болезней трудна, необходимо обеспечить точную диагностику заболевания у всех явно или предположительно поражённых членов семьи.

При оценке выраженности болезни у разных членов семьи следует отмечать сходство фенотипического проявления среди различных поражённых родственников (форма течения болезни, возраст начала, степень тяжести, реакция на лекарства и т.д.). Большое сходство клинической картины указывает на существенное значение генетической компоненты и, следовательно, на высокий риск развития заболевания у близких кровных родственников.

Степень кровного родства среди больных членов семьи должна быть установлена

точно. При полигенном характере болезни это очень важно знать для оценки риска, потому что степень риска у близких родственников резко возрастает.

Необходимо собирать подробные и точные сведения о действии факторов среды в пре- и постнатальном периодах. Это позволяет существенно уточнить прогнозы.

2. Близнецовый метод для доказательства наследственной предрасположенности.

Близнецовый метод считается достаточно объективным и чувствительным. Все исследования проводятся путём сравнения конкордантности моно- и дизиготных близнецов. С помощью близнецового метода проведены исследования природы предрасположенности к сердечно-сосудистым болезням, к атопии, к инфекционным болезням и др. Во всех случаях конкордантность монозиготных близнецов в несколько раз выше, чем дизиготных.

3. Популяционно-статистические методы.

Такие подходы используются для доказательства наследственной предрасположенности к распространённым болезням не так часто, как клинико-генеалогический или близнецовый методы, хотя в ряде случаев они дают убедительные доказательства в пользу предрасположенности.

Например, находят такие районы, в которых в одной и той же местности проживают разные этнические группы, сохраняющие брачную изоляцию. Если в этих группах установлен сходный образ жизни и питания, род занятий, то разница в частоте изучаемой болезни будет обусловлена различиями в комплексах генов каждой популяции. Районы совместного проживания разных этнических групп с брачной изоляцией имеются в Азербайджане (азербайджанцы, русские, армяне), Узбекистане (узбеки, русские, таджики), Грузии (грузины, абхазцы) и других странах и республиках. При использовании популяционно-статистических методов надо быть особенно внимательным в подборе групп: должны быть одинаковыми внешние условия или, наоборот, надо выбрать строго изолированные этнические группы.

4. Молекулярно-генетические методы диагностики мутаций и генотипирования по многим маркерам позволяют проводить доклиническую диагностику наследственной предрасположенности. Для генов: 1) вызывающих злокачественные новообразования (ретинобластома, опухоль Вильмса, разные формы колоректального рака, рак молочной железы и др.); 2) способствующих развитию атеросклероза (рецептор ЛПНП, система свёртывания крови и др.); 3) определяющих некоторые формы гипертонической болезни.

5. Генетико-эпидемиологический вариант изучения наследственной предрасположенности к болезни - сочетание популяционно-статистического, клинико-генеалогического и близнецового методов. С возрастом увеличивается вклад наследственной предрасположенности в развитие патологии. Доля наследственной предрасположенности к болезням в детском возрасте около 10%, в среднем возрасте - 15-20%, а в пожилом - 25-50%. Это видно из увеличения с возрастом числа обращений к врачу, занятости коечного фонда, высокой частоты выхода на пенсию по инвалидности, из сокращения продолжительности жизни.

Ишемическая болезнь сердца – уменьшение снабжения миокарда артериальной кровью, связана с патологическим процессом в системе коронарных артерий. По данным ВОЗ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 31% и является самой частой причиной смертельных исходов во всем мире. На территории РФ этот показатель составляет 57,1%, из которых на долю ИБС выпадает более половины всех случаев (28,9%), что в абсолютных цифрах составляет 385,6 человек на 100 тысяч населения в год.

Генетические и средовые факторы реализации предрасположенности.

Генотипы	Генетически детерминированные факторы риски ишемическая болезнь сердца	Средовые факторы
Ген липазы липопротеинов (LPL) - 8p22	- высокие концентрации в сыворотке крови общего ХС, ЛПНП - низкая концентрация в сыворотке крови ЛПВП	Курение употребление алкоголя гиподинамия

<p>Ген аполипопротеин а Е (АРОЕ) – 19 хромосома</p> <p>Ген, кодирующий эндотелиальную NOS (NOS-3) - 7q35-7q36</p> <p>Ген АТГ - 1q42</p>	<p>- высокая концентрация в плазме крови фибриногена</p> <p>- повышенная концентрация в плазме крови гомоцистеина (концентрация гомоцистеина увеличивается у пожилых и коррелирует с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний)</p> <p>- пол пробанда (женщины болеют реже мужчин почти в 3 раза, клиника возникает на 10-15 лет позже, в связи с высоким уровнем женских половых гормонов, морфологическими особенностями строения коллатеральных сосудов коронарных артерий)</p> <p>- возраст пробанда (более высокая заболеваемость старших возрастных групп)</p> <p>- гиперстенический тип телосложения</p> <p>- личностные особенности (энергичность, ускоренный темп работы, стремление к достижению поставленных целей, высокая эмоциональность)</p> <p>- артериальная гипертензия</p>	<p>несбалансированное питание</p> <p>избыточная масса тела, ожирение</p> <p>воздействие отрицательных психосоциальных факторов</p> <p>прием контрацептивных стероидов</p> <p>изменение минерального состава воды, длительный прием мягкой воды, бедной минеральными солями (Са, Mg, литий, цинк)</p>
---	---	--

Сахарный диабет - группа метаболических заболеваний, с хронической гипергликемией, как результат нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов, что сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов. В мире этим заболеванием страдает 371 миллион человек, что составляет 7 процентов от всего населения Земли. Основная причина роста болезни – кардинальное изменение образа жизни. По подсчетам статистиков, если ситуацию не менять, к 2025 году количество диабетиков

возрастет в два раза. В количественном плане СД 2 типа составляет 85%-90% от общего числа больных, страдающих этим заболеванием. По данным экспертов ВОЗ, в 1989 году во всем мире насчитывалось 98,9 млн. больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа, в 2000 году – 157,3 млн. пациентов.

Генетические и средовые факторы реализации предрасположенности.

Гены (СД 1 типа)	Средовые факторы развития
<ul style="list-style-type: none"> - локус МНС II класса - 6p21 - ген инсулина (INS) - 11p5 - ген протеина тирозиновой фосфатазы 22 (PTPN22) - 1p13.3-p13.1 - ген, кодирующий α цепь рецептора к ИЛ-2 (IL2RA) - 10p15 - ген IFIH1, также известный как MDA5 - 2q24 - ген-белок, активирующий цитотоксические Т-лимфоциты (CTLA-4) - локус сахарного диабета типа 1 (2q) 	<ul style="list-style-type: none"> - вирусы (Коксаки, краснуха) - токсические вещества - некоторые лекарственные вещества (адреналин, аминазин, стрептозоцин) - травмы поджелудочной железы, операции - заболевания экзокринной части поджелудочной железы (панкреатит) - дислипидемия - несбалансированное питание - атеросклероз
Гены (СД 2 типа)	Средовые факторы развития
<ul style="list-style-type: none"> - Ген, кодирующий ядерный рецептор β-катенина - TCF7L2 (канонического активатора Wnt-сигнального пути, белки Wnt-сигнального пути играют центральную роль в нормальном эмбриогенезе, делении и дифференцировке клеток) - 10q25.3 - Ген KCNQ1 (кодирует α-субъединицу канала транспорта ионов калия, 	<ul style="list-style-type: none"> - ожирение - вирусы (Коксаки, краснуха) - токсические вещества - некоторые лекарственные вещества (адреналин, аминазин, стрептозоцин) - травмы поджелудочной железы, операции - заболевания экзокринной части

<p>возможный механизм действия связан с нарушением деполяризации клеточной мембраны и уменьшением секреции инсулина) - 11p15.5</p> <p>- Ген вольфрамина WSF1 (кодирует трансмембранный белок мембран эндоплазматического ретикулума, он участвует в регуляции гомеостаза ионов кальция) - 4p16.1</p> <p>- Ген, кодирующий белок Kir6 - 2KCNJ11 (одну из двух субъединиц АТФ-зависимого калиевого канала, этот канал влияет на секрецию инсулина β-клетками посредством изменения мембранного потенциала) - 11p15.1</p> <p>ABCC8 11p15.1</p> <p>- Ген адипопектина - ADIPOQ (адипонектин – белок, секретируемый адипоцитами, который влияет на чувствительность тканей к инсулину) - 3q27</p> <p>- Ген MTNR1B (кодирует рецептор мелатонина 1B) - 11q14.3</p>	<p>поджелудочной железы</p> <p>(панкреатит)</p> <p>- дислипотеинемия</p> <p>- несбалансированное питание</p> <p>- атеросклероз</p>
---	--

Гипертоническая болезнь - стойкое повышение систолического и диастолического артериального давления в результате нарушения нейроэндокринной регуляции сосудистого тонуса. 26% взрослого населения по всему миру страдает гипертонией. В год регистрируется более 9 000 000 случаев эссенциальной гипертензии, более 600 000 человек умирает в год с этим диагнозом. Смертность 6,5%

Генетические и средовые факторы реализации предрасположенности.

Гены	Генетически детерминированные факторы риска	Средовые факторы развития
<p>FURIN (кодирует про-протеин конвертазу)</p> <p>GOSR2 (кодирует транспортный белок аппарата Гольджи, имеются сведения, что он связан с семейными случаями ГБ)</p> <p>-CYP11B2 - альдостеронсинтаза (фермент, который участвует в синтезе альдостерона)</p> <p>CYP17A1 (принимает участие в стероидогенезе, этот ген причастен к формированию наследственной гиперплазии надпочечника, а его мутантный аллель является редким вариантом и оказывает</p>	<p>- высокие концентрации в сыворотке крови общего ХС, ЛПНП</p> <p>- низкая концентрация в сыворотке крови ЛПВП</p> <p>высокая концентрация в плазме крови фибриногена</p> <p>- повышенная концентрация в плазме крови гомоцистеина (концентрация гомоцистеина увеличивается у пожилых и коррелирует с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний)</p> <p>- пол пробанда (женщины болеют реже мужчин почти в 3 раза, клиника возникает на 10-15 лет позже, в связи с высоким уровнем женских половых гормонов,</p>	<p>- курение</p> <p>- алкоголизм</p> <p>- гиподинамия</p> <p>- избыточное потребление поваренной соли</p> <p>- воздействие отрицательных психосоциальных факторов</p> <p>- прием контрацептивных стероидов</p> <p>- изменение минерального состава воды</p> <p>- длительный прием мягкой воды, бедной минеральными солями</p> <p>(Ca, Mg, литий, цинк</p>

<p>сильное влияние на АД)</p> <p>GNB3 (кодирует</p> <p>многофункциональный</p> <p>белок G, этот белок</p> <p>локализуется в клеточных</p> <p>мембранах</p> <p>кардиомиоцитов,</p> <p>гладкомышечных клетках</p> <p>сосудов, фибробластах и</p> <p>вовлечён в процессы</p> <p>передачи сигнала с</p> <p>поверхности клеток, от</p> <p>рецепторов,</p> <p>регулирующих</p> <p>сосудистый тонус)</p> <p>GUCY1A3-GUCY1B3</p> <p>NPPANPPB</p> <p>GNAS-EDN3</p>	<p>морфологическими</p> <p>особенностями строения</p> <p>коллатеральных сосудов</p> <p>коронарных артерий)</p> <p>- возраст пробанда (более</p> <p>высокая заболеваемость</p> <p>старших возрастных</p> <p>групп)</p> <p>- гиперстенический тип</p> <p>телосложения</p> <p>- личностные</p> <p>особенности</p> <p>(энергичность,</p> <p>ускоренный темп работы,</p> <p>стремление к достижению</p> <p>поставленных целей,</p> <p>высокая</p> <p>эмоциональность)</p>	
---	--	--

Язвенная болезнь - образование дефекта в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки. Язвенная болезнь является распространенным заболеванием (1,6±0,1 на 1000 детей по данным Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии). У школьников ЯБ встречается в 7 раз чаще, чем у дошкольников (2,7 на 1000 и 0,4 на 1000, соответственно), у городских детей – в 2 раза чаще, чем у сельских. Соотношение мальчиков и девочек 3:1. В структуре ЯБ у детей язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) представлена в 81% случаев, реже встречаются ЯБ желудка (13%) и сочетанная локализация язвенных дефектов в желудке и двенадцатиперстной кишке – 6%.

Генетические и средовые факторы реализации предрасположенности.

Гены	Генетически детерминированные факторы риска	Средовые факторы развития
<p>- Интерлейкин 1-бета IL-1B (ингибитор кислотной секреции в желудке) - 2q13</p> <p>- Интерлейкин-6 IL-6 (цитокин, регулирующий гуморальные и клеточные реакции) - 7p15.3</p> <p>- Фактор некроза опухолей альфа TNFA (провоспалительный цитокин, синтезирующийся, в основном, макрофагами и моноцитами, играющий важную роль в инициации и усилении иммунновоспалительного ответа на инфицирование <i>H.pylori</i>) - 6p21.33</p> <p>- Ген - трансформирующий ростовой фактор - бета 1 TGFb1 (регулирует такие биологические процессы, как клеточная пролиферация,</p>	<p>- принадлежность к 0 (I) группе крови и сопутствующая ей гиперплазия обкладочных клеток</p> <p>- генетически детерминированная высокая плотность париетальных клеток</p> <p>- дефицит ингибиторов трипсина</p> <p>- врожденный дефицит антитрипсина</p> <p>- повышенная возбудимость обкладочных клеток, обусловленная ваготонией</p> <p>- нарушение антродуоденального кислотного тормоза</p> <p>- несекреторный статус (неспособность выделять со слюной и желудочным соком</p>	<p>- инфицированность <i>Helicobacter pylori</i></p> <p>- нервно-рефлекторное воздействие на желудок и двенадцатиперстную кишку со стороны других пораженных органов ЖКТ (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, кишечника), а также сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной систем</p> <p>- наличие очагов хронической инфекции, глистно-паразитарная инвазия</p> <p>- снижение сопротивляемости организма ребенка после перенесенных заболеваний</p> <p>- длительный и беспорядочный прием</p>

<p>дифференциация, адгезия, а также продукция и деградация белков внеклеточного матрикса, тем самым играя существенную роль в процессе заживления ран и восстановления тканей) - 19q13.1</p> <p>- Матриксная металлопротеиназа -1 MMP-1 (имеет способность расщеплять коллаген I типа) - 11q22.2</p> <p>- ABO-антигены ABO - 9q34.2</p> <p>- Пепсиноген C PGC (неактивный белковый предшественник пепсина, превращающийся в него в присутствии соляной кислоты желудочного сока)- 6p21.1</p> <p>- Фактор роста эндотелия сосудов VEGF - 6p21.1</p> <p>- Циклооксигеназа-1 COX-1 (PTGS1) - 9q32-q33.3</p>	<p>антигены системы АВН, которые отвечают за выработку гликопротеинов слизистой оболочки желудка</p> <p>- недостаток фукогликопротеинов в желудочной слизи</p> <p>- высокое содержание пепсиногена I в крови</p> <p>- высокие показатели содержания ацетилхолина и холинэстеразы в сыворотке крови</p> <p>- гиперплазия G-клеток антрального отдела желудка с гиперпродукцией гастрина</p>	<p>медикаментов (нестероидных противовоспалительных препаратов, салицилатов, некоторых антибиотиков, сульфаниламидов)</p> <p>- недостаток в пище микроэлементов, витаминов, белка</p> <p>- нарушение режима дня и питания, еда всухомятку, быстрая еда</p> <p>- нервно-эмоциональное напряжение</p>
--	--	---

Ожирение - результат чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью. У взрослых людей ожирению соответствует индекс

массы тела (ИМТ), больший или равный 30. Численность детей раннего возраста, имеющих ожирение, во всем мире увеличилась с 32 миллионов в 1990 году до 41 миллиона в 2016 году. Если эта тенденция продолжится, то число детей с избыточным весом к 2025 году вырастет до 70 миллионов.

Генетические и средовые факторы реализации предрасположенности.

Гены	Генетически детерминированные факторы риска	Средовые факторы развития
<p>Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом PPARγ - 3p25</p> <p>Ген протеина-2, связывающий жирные кислоты FABP2 - 4q28-4q31</p> <p>Липолитический рецептор ADRB2 5q31-q32</p>	<p>повышенная активность ферментов липогенеза</p> <p>- снижение активности ферментов липолиза</p> <p>психологические нарушения пищевого поведения (например, психогенное переедание), приводящие к расстройству приёма пищи</p> <p>- склонность к стрессам</p> <p>- нарушение функций гипоталамуса</p> <p>- Синдром Прадера-Вилли</p>	<p>- малоподвижный образ жизни</p> <p>- эндокринные заболевания (гипогонадизм, гипотериоз, инсулинома)</p> <p>- недосыпание</p> <p>- прием нейролептиков</p> <p>- прием системных глюкокортикостероидов, гормональных контрацептивов</p> <p>- нервно-эмоциональное напряжение</p> <p>- переедание, злоупотребление высокоуглеводной, жирной пищей</p>

Бронхиальная астма - хроническое воспаление дыхательных путей, с свистящим дыханием, одышкой, стеснением в груди, кашлеи, в сочетании с обратимой обструкцией дыхательных путей. Согласно отчету Глобальной сети Астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 358 млн. человек страдают данным заболеванием, 14 % из них дети. Распространенность симптомов БА по данным на 2007 г. составила: у детей 6-7 лет 11,1% - 11,6%, среди подростков 13-14 лет 13,2% - 13,7%.

Генетические и средовые факторы реализации предрасположенности.

Гены	Генетически детерминированные факторы риски	Средовые факторы развития
<ul style="list-style-type: none"> - Рецептор к ИЛ-5 IL5RA - 3p26-p24 - ИЛ3,4,5,9, 13 (продукция Ig E, дифференцировка эозинофилов) - 5q31.1 - Фактор роста гранулоцитов GM-CSF - 5q31.1 - Ген ADRB2R (бронходилатация) - 5q32-q34 - Цитокин воспаления TNF-α 6p21.3-p21.1 - Цитокин воспаления TNF-β - 6p21.3-p21.1 - Ген HLA-DR (представление Ar) - 6p23-21 - Ген IGEL (контроль уровня Ig E) - 11q12-q13 - Компонент рецептора Ig E тучных клеток FCER - 11q12-q13 - Противовоспалительный агент CC16 - 11q12-q13 - Дифференциация Т-хелперов IFNG - 12q15-q24.1 - Синтез оксида азота NOS1 - 	<ul style="list-style-type: none"> - пол пробанда (чаще встречается у мальчиков) - возраст пробанда (ранний и дошкольный возраст) - высокий уровень специфического IgE - высокий уровень общего IgE - наличие бронхиальной гиперреактивности 	<ul style="list-style-type: none"> патологическое течение внутриутробного периода, недоношенность, ППЦНС - молодой возраст матери, многоплодная беременность ранний перевод на искусственное вскармливание, вскармливание коровьим молоком - нерациональное питание (продукты животного происхождения, богатые жирами, белками и рафинированными легкоусваиваемыми углеводами) - ожирение (риск формирования астмы выше на 50%)

<p>12q15-q24.1</p> <p>- Рецептор серотонина HTR2 -</p> <p>13q14-q21</p> <p>- Ген FLG (флагрин) – агрегация кератина, поддержание интактности эпителия</p> <p>- Ген SPINK5 – ингибитор сериновых протеаз, экспрессируемых эпителием</p> <p>- CCL-5, -11, -24, -26 – хемокины Т-лимфоцитов и эозинофилов</p> <p>- CC16 – ингибитор дендритических клеток</p> <p>- GATA3, TBX, STAT6 – транскрипционные факторы, участвующие в поляризации Т-хелперов1/2</p> <p>- FCER1A – цепь высокоаффинного Fc рецептора</p> <p>- RAD50 – регулятор экспрессии генов ИЛ13, 4, 5, 3</p> <p>- NOD1/CARD4 – внутриклеточный рецептор распознавания чужеродных детерминант</p> <p>- ADAM33 – металлопротеаза,</p>		<p>- контакт с аллергенами (особенно полисенсibilизация) – различные пищевые продукты, медикаменты, повторные респираторные заболевания</p> <p>- неблагоприятный климат (газы, дым, повышенная влажность, промышленные химические вещества)</p> <p>- неблагоприятные погодные условия (низкие температуры, повышение влажности, жара, перепады температуры и атмосферного давления)</p> <p>- курение (активное и пассивное)</p> <p>- частые ОРВИ</p> <p>- физическая нагрузка - стрессы</p>
--	--	---

участвующая в формировании гладкой мускулатуры и нейрогенезе		
--	--	--

Злокачественные новообразования.

В большинстве случаев злокачественные опухоли развиваются у генетически предрасположенных лиц, на которых воздействовали средовые канцерогенные факторы. Возникновение таких форм рака не подвержено наследованию по закону Менделя (мультифакториальные или спорадические формы). Некоторые формы рака обусловлены мутациями в одном гене (моногенные) и наследуются по законам Менделя (наследственные или семейные формы). Наследственную природу имеют ретинобластома, нейробластома, опухоль Вильмса, семейный полипоз толстой кишки, некоторые формы рака молочной железы и др.

Рассеянный склероз.

Рассеянный склероз - аутоиммунное заболевание неясной этиологии, с поражением белого вещества головного и спинного мозга (демиелинизацией) при участии активированных Т-лимфоцитов и макрофагов. Генетическим факторам отводится важная роль в развитии рассеянного склероза.

Современные представления о патогенезе рассеянного склероза основаны на мультифакториальном наследовании заболевания, подразумевающим участие нескольких генетических локусов, обуславливающих предрасположенность к развитию заболевания, и внешних факторов. Сочетание таких воздействий формирует патологический процесс - хроническое воспаление, аутоиммунные реакции и демиелинизацию.

Основные факторы, участвующие в формировании демиелинизирующих повреждений в ЦНС.

Генетические факторы	Экзогенные факторы	Другие факторы
HLA DR2	Вирусные и	Патология

Гены Т-клеточного рецептора	бактериальные инфекции Токсины Травмы головы	иммунной системы Особенности питания
Гены фактора некроза опухолей		
Гены вариабельных участков тяжелых цепей Ig		
Гены белков миелина		

Рассеянный склероз ассоциирован с определёнными аллелями генов вариабельных цепей молекул HLA - DR и DQ, которые наследуются сцепленно. Этот гаплотип, обозначаемый по Международной номенклатуре как DRB1*1501, DQA1*0102-DQB1*0602, соответствует гаплотипу Dw2 при клеточном типировании. Данные гены расположены на хромосоме 6, у больных рассеянным склерозом их выявляют в 60%, по сравнению с 20% в общей популяции.

Алкоголизм.

Наследственная предрасположенность к развитию алкоголизма полигенная, и формируется при наличии факторов генетической и биохимической предрасположенности. Основное направление в изучении наследственной предрасположенности к алкоголизму - исследование роли генетических факторов, детерминирующих действие алкоголя на рецепторы головного мозга и его метаболизм в организме. Подверженность алкоголизму ассоциирована с повышенной толерантностью к этанолу, то есть с высокими порогами чувствительности ЦНС к алкоголю.

Алкоголь оказывает свое влияние на ЦНС, взаимодействуя с рецепторами нейромедиаторов, которые генетически детерминированы, поэтому возникновение мутаций в них служит причиной наследственной предрасположенности к алкоголизму. Например, установлена связь алкоголизма с аллелями генов рецепторов γ -аминомасляной кислоты и дофамина ЦНС.

Окисление этанола осуществляется в печени с участием трёх ферментных систем: алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы и цитохрома P4502E1 (CYP2E1). Молекулярная структура и функциональная активность этих ферментов генетически детерминированы, для них характерен генетический

полиморфизм. Различные аллели генов кодируют подгруппы ферментов, которые отличаются по скорости метаболизма этанола. Возникновение мутаций в генах приводит к синтезу функционально неполноценных ферментов. Ряд аллелей указанных ферментов (особенно алкогольдегидрогеназы) ассоциируются с наследственной предрасположенностью к алкоголизму.

Генетический прогноз и тяжесть течения при мультифакториальных заболеваниях зависят от следующих факторов:

- возраста и пола больного, работы его эндокринной системы, неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды (язвенной болезнью желудка чаще страдают мужчины, а патологией щитовидной железы - женщины);
- чем ниже частота распространенности заболевания в популяции, тем выше риск для родственников пробанда иметь такую же патологию;
- чем сильнее выраженность болезни у члена семьи, тем выше вероятность унаследования группы генов предрасположенности у его родственников;
- чем больше родственников имеют нарушения, тем выше вероятность иметь такую же патологию для здоровых членов семьи.

Прогресс в изучении болезней с наследственной предрасположенностью обеспечивается расшифровкой генома человека. На основе «инвентаризации» генов предрасположенности и знания условий их патологического проявления могут разрабатываться профилактические мероприятия, включая своевременную диспансеризацию лиц, предрасположенных к заболеванию.

Важное значение в профилактике большинства мультифакториальных заболеваний имеет здоровый образ жизни: правильный режим дня с рациональной физической нагрузкой и достаточным сном, сбалансированное питание, исключение алкоголя, наркотиков и курения, использование защитных средств при работе с вредными излучениями и веществами.

13 ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ.

Профилактика - комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения наследственных и врожденных болезней.

Наследственная патология с профилактической точки зрения делится на три категории:

- 1) спонтанные мутации (анеуплоидии и тяжёлые формы доминантных мутаций),
- 2) наследуемые болезни (генные и хромосомные),
- 3) болезни с наследственной предрасположенностью.

Профилактика наследственных заболеваний

- I. Первичная
- II. Вторичная
- III. Третичная

Первичная профилактика включает в себя действия, которые направлены на предупреждение рождения больного ребенка. Она реализуется через:

- Планирование деторождения путем выбора оптимального репродуктивного возраста
- Отказ от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врожденной патологии (в том числе при браках с кровными родственниками и гетерозиготными носителями патологического гена).
- Жесткий контроль содержания мутагенов и тератогенов в окружающей среде.

Вторичная профилактика осуществляется путем прерывания беременности в случае высокой вероятности заболевания плода или пренатально диагностированной болезни. Осуществляется путем: медико-генетического консультирования; проведения скрининга беременных с помощью биохимических методов; УЗИ – диагностики; применения инвазивных методов обследования (например, биопсии ворсин хориона, амниоцентеза)

Третичная профилактика предполагает коррекцию проведения патологических генотипов путем назначения раннего лечения при обнаружении патологии. Осуществляется с помощью скрининга новорожденных для выявления наследственных форм патологии, а также раннего назначения корректирующего лечения.

Под третичной профилактикой наследственной патологии подразумевают коррекцию проявления патологических генотипов. С ее помощью можно добиться полной нормализации или снижения выраженности патологического процесса. Предотвращение развития наследственного заболевания включает в себя комплекс лечебных мероприятий, которые можно осуществлять внутриутробно или после рождения. В данном случае профилактические мероприятия тесно связаны с лечением наследственных болезней, и четкой границы между ними нет.

Различают первичную, вторичную и третичную профилактику наследственной и врожденной патологии:

Первичная профилактика - действия, направленные на предупреждение зачатия больного ребёнка, путем планирования деторождения и улучшения среды обитания человека.

Планирование деторождения включает три основные позиции.

1. Оптимальный репродуктивный возраст женщины – 21-35 лет (ранние или поздние беременности увеличивают вероятность рождения ребёнка с наследственной патологией).

2. Отказ от деторождения в случаях высокого риска наследственной и врожденной патологии (при отсутствии надежных методов пренатальной диагностики, лечения и реабилитации больных).

3. Отказ от деторождения в кровнородственных браках и между двумя гетерозиготными носителями патологического гена.

Улучшение среды обитания человека направлено на предупреждение вновь возникающих мутаций, путём жёсткого контроля содержания мутагенов и

тератогенов в окружающей среде. Известно, что 20% всех наследственных болезней в каждом поколении - болезни, обусловленные новыми мутациями

Вторичная профилактика осуществляется путём прерывания беременности в случае высокой вероятности заболевания плода или пренатально диагностированной болезни. Прерывание делают только в установленные сроки и с согласия женщины. Основанием для элиминации эмбриона или плода является наследственная болезнь.

Прерывание беременности - решение не самое лучшее, но в настоящее время оно является единственным практически пригодным при большинстве тяжёлых или смертельных генетических дефектов.

Третичная профилактика (нормокопирование) - получение нормального фенотипа путем коррекции патологического генотипа.

Третичная профилактика применяется как при наследственных болезнях, так и при болезнях с наследственной предрасположенностью. С её помощью можно добиться полной нормализации или снижения выраженности патологического процесса. Для некоторых форм наследственной патологии она может совпадать с лечебными мероприятиями в общемедицинском смысле. Примерами третичной профилактики могут быть целиакия, галактоземия, фенилкетонурия, гипотиреоз. Целиакия, непереносимость злакового белка глютена, проявляется с началом прикорма ребёнка манной кашей. Исключение глютена из пищи полностью избавляет ребёнка от тяжелейшей патологии желудочно-кишечного тракта.

Мероприятия по профилактике проводятся до зачатия ребенка и заканчиваются общепопуляционным обследованием. При этом используются два принципиально разных подхода (семейный и популяционный) одновременно.

Современной основой профилактики наследственной патологии являются теоретические разработки в области генетики человека и медицины, которые позволили понять: 1) молекулярную природу наследственных болезней, механизмы и процессы их развития в пре- и постнатальном периодах; 2)

закономерности сохранения мутаций (а иногда и распространения) в семьях и популяциях; 3) процессы возникновения и становления мутаций в зародышевых и соматических клетках.

В генетическом плане выделяют 5 подходов к профилактике наследственной патологии:

1. Управление экспрессией генов. Зная механизмы действия патологических генов, можно разрабатывать методы их фенотипической коррекции, т.е. управлять пенетрантностью и экспрессивностью. Примером управления экспрессией генов является предупреждение последствий фенилкетонурии, галактоземии и врождённого гипотиреоза. Клиническая картина этих болезней формируется в постнатальном периоде. В связи с этим принцип третичной профилактики в данном случае простой. Болезнь должна быть диагностирована в течение нескольких дней после рождения, чтобы сразу применить методы профилактического лечения, т.е. лечения, предупреждающего развитие патологического фенотипа (клинической картины). Нормокопирование может достигаться диетическими (при фенилкетонурии, галактоземии) или лекарственными (при гипотиреозе) методами.

Коррекция проявления патологических генов может начинаться с эмбриональной стадии развития, так называемая периконцепционная и перинатальная профилактика наследственных болезней. Указанный период охватывает несколько месяцев до зачатия и заканчивается родами. Так, например, гипофенилаланиновая диета для матери во время беременности уменьшает проявления фенилкетонурии в постнатальном периоде у ребёнка. Было замечено, что врождённые аномалии нервной трубки (полигенный характер наследования) реже встречаются у детей женщин, употребляющих достаточное количество витаминов.

Третичная профилактика на основе управления экспрессией генов особенно важна и эффективна для предупреждения болезней с наследственной предрасположенностью. Исключение из среды факторов, способствующих

развитию патологического фенотипа, а иногда и обуславливающих его, прямой путь к профилактике таких болезней. Хотя профилактика мультифакториальных состояний более сложная, поскольку они вызываются взаимодействием нескольких факторов среды и полигенных комплексов, все же при правильном семейном анализе можно добиться заметного замедления развития болезни и уменьшения ее клинических проявлений в результате исключения действия проявляющих средовых факторов. На этом принципе основана профилактика гипертонической болезни, атеросклероза, рака легких.

2. Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией.

Механизмы элиминации нежизнеспособных эмбрионов и плодов отработывались эволюционно. У человека это спонтанные аборт и преждевременные роды, в 50% случаев прерванных беременностей у плодов имеются врожденные пороки развития или наследственные болезни. Таким образом, элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией заменяет спонтанный аборт как природное явление. Методы пренатальной диагностики быстро развиваются, поэтому этот профилактический подход получает все большее значение. Показанием для прерывания беременности служит установление диагноза наследственного заболевания у плода и проводится с согласия женщины. Естественный отбор у человека в течение внутриутробного периода позволил американскому эмбриологу Дж. Уоркани в 1978 г. сформулировать концепцию тератаназии - естественный процесс отсеивания плодов с врожденной патологией, путем создания непереносимых условий для плода с патологией, хотя такие условия вполне приемлемы для нормального плода. Научные разработки направлены на поиск методов индуцированной селективной гибели плода с патологическим генотипом. Методы должны быть физиологичными для матери и абсолютно безопасными для нормального плода.

3. Генная инженерия на уровне зародышевых клеток.

Профилактика наследственных болезней будет наиболее полной и эффективной, если в зиготу встроить ген, заменяющий мутантный ген. Это введение нормального аллеля в

геном путем трансфекции, обратная мутация патологического аллеля, «включение» нормального гена в работу, «выключение» мутантного гена. Сложности очевидны, но предпосылки для коррекции генов человека в зародышевых клетках уже созданы. Их можно обобщить в виде следующих положений:

1. Первичная расшифровка генома человека завершена, особенно на уровне секвенирования нормальных и патологических аллелей. Интенсивно развивается функциональная геномика, благодаря которой будут известны межгенные взаимодействия.

2. Гены человека нетрудно получить в чистом виде химическим или биологическим синтезом (ген глобина человека был одним из первых искусственно полученных генов).

3. Разработаны методы включения генов в геном человека векторами или в чистом виде путем трансфекции.

4. Методы направленного химического мутагенеза позволяют индуцировать специфические мутации в строго определенном локусе (получение обратных мутаций - от патологического аллеля к нормальному).

5. В экспериментах на животных получены доказательства трансфекции отдельных генов на стадии зигот (дрозофила, свинья и др.). Введенные гены функционируют в организме-реципиенте и передаются по наследству, хотя и не всегда по законам Менделя. Например, ген гормона роста крыс, введенный в геном зигот мышей, функционирует у родившихся мышей. Такие трансгенные мыши значительно больше по размерам и массе тела, чем обычные.

4. Планирование семьи. При высоком (более 20%) риске рождения больного ребенка рекомендован отказ от деторождения, после квалифицированной медико-генетической консультации, когда нет методов пренатальной диагностики или для семьи по различным соображениям неприемлемо прерывание беременности. Отказ от кровнородственных браков или ограничение деторождения в них может рассматриваться как метод профилактики

наследственной патологии. Окончание деторождения до 30-35 лет один из факторов профилактики наследственных болезней (для женщин после 30-35 лет повышается вероятность рождения ребенка с хромосомной болезнью, для мужчин - с отдельными генными болезнями).

5. Охрана окружающей среды. Наследственная изменчивость человека постоянно пополняется новыми мутациями. Вновь возникающие спонтанные мутации определяют 20% всей наследственной патологии. Для некоторых тяжелых доминантных форм новые мутации являются причиной 90% наследственных болезней и более.

Наряду со спонтанным мутагенезом у человека возможен индуцированный мутагенез (радиационный, химический, биологический), он носит универсальный характер на всех уровнях организации наследственности. Индуцированный мутагенез служит дополнительным источником наследственных болезней, поэтому он должен быть полностью исключен.

Методы проверки внешних факторов на мутагенность разработаны, их можно ввести в гигиенические регламентации при охране окружающей среды. Этот вопрос очень важен, потому что мутагенные эффекты факторов окружающей среды проявляются не в экспонированной популяции, а в потомстве в нескольких поколениях.

К охране среды обитания человека относится исключение из нее факторов, вызывающих экогенетические патологические реакции (для лиц с пигментной ксеродермой (гомозигот) исключают контакт с ультрафиолетовыми лучами, для лиц с недостаточностью ингибитора протеаз - с пылью, для носителей мутации порфиринового гена - с барбитуратами и т.д.).

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Основным методом профилактики врожденной и наследственной патологии является специализированная медицинская помощь - **медико-генетическое консультирование.**

Задачи медико-генетической консультации:

Установление диагноза наследственной патологии (клинико-генеалогический, цитогенетический и молекулярно-генетический методы, анализы сцепления генов методами генетики соматических клеток и др.).

Пренатальная диагностика наследственных заболеваний (ультразвуковыми, цитогенетическими, биохимическими и др. методами).

Определение типа наследования заболевания.

4. Оценка величины риска рождения больного ребенка.

5. Пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.

Показания для медико-генетического консультирования:

Установление диагноза наследственной болезни.

Рождение ребенка с врожденным пороком развития.

Задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка.

Повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения.

Выявление патологии в ходе просеивающих программ: близкородственные браки, воздействие тератогенов в первые 3 месяца беременности и др.

Медико-генетическое консультирование включает четыре этапа: диагностику, прогнозирование, заключение и совет и использует клинико-генеалогический метод, цитогенетическое исследование, биохимические, иммунологические и другие параклинические методы. При применении пренатальной диагностики диагностируется заболевание у плода.

Прогнозирование и оценку риска развития наследственной или врожденной патологии для потомства определяют после постановки диагноза. Следующая важная задача генетика состоит в том, чтобы убедительно и доходчиво довести заключение до сведения консультирующихся и объяснить так, чтобы она была обязательно включена в процесс мотивации и выбора решений о дальнейшем деторождении. По данным литературы, при установленном в пренатальном периоде диагнозе у плода не все женщины принимают решение о прерывании беременности. При тяжелых хромосомных болезнях прерывают беременность

только 83% женщин, при пороках нервной трубки - 76%, при других формах хромосомных аномалий - 30%. Чем тяжелее наследственная болезнь, тем настоятельнее врач должен рекомендовать отказаться от деторождения. Но в любом случае принятие решения о деторождении остается за семьей.

Критерием эффективности медико-генетического консультирования является снижение груза патологической наследственности, а результатом работы консультации - изменение поведения супругов, принятие правильного решения по вопросам планирования семьи, лечения и прогноза здоровья больного.

Пренатальная диагностика наследственных болезней.

Пренатальная (дородовая) диагностика наследственных болезней - это комплексная быстро развивающаяся область медицины, использующая УЗИ, оперативную технику (хорионбиопсия, амнио- и кордоцентез, биопсия мышц и кожи плода) и лабораторные методы (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические).

Эффективность медико-генетического консультирования значительно возрастает, благодаря использованию современных методов пренатальной диагностики. При ее помощи возможно задолго до рождения ребенка определить заболевание и, если необходимо, прервать беременность. Забота семьи о здоровье будущего ребенка требует оценки генетических и средовых факторов риска исхода беременности и использование методов пренатальной диагностики.

Показаниями к проведению пренатальной диагностики являются:

- точно установленное наследственное заболевание в семье,
- возраст матери выше 35 лет, отца - от 40 лет,
- наличие в семье заболевания, связанного с полом,
- наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей (особенно транслокаций и инверсий),
- гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при аутосомно-рецессивном заболевании,
- наличие в анамнезе беременной длительной работы на вредных для

здоровья производства или проживания в местах с повышенным радиационным фоном и др.,

- повторные спонтанные прерывания беременности или рождение ребенка с врожденными пороками развития, сахарный диабет, эпилепсия, инфекции у беременной, лекарственная терапия.

Необходимые условия пренатальной диагностики:

1. Врачи, определяя показания к инвазивной пренатальной диагностике, должны знать ограничения метода.

2. Пренатальная диагностика должна включать два этапа. Первый этап - выявление семей с повышенным риском неблагоприятного в генетическом плане исхода беременности и использование методов просеивающей диагностики. Второй этап - уточняющая пренатальная диагностика. Инвазивные или неинвазивные, лабораторные, дорогостоящие, трудоемкие методы уточняющей диагностики применяют только у женщин с факторами риска.

3. Специалисты по пренатальной диагностике (акушер-гинеколог, врач-генетик, врач лаборант-генетик) должны знать диагностические ограничения метода в их лаборатории.

4. Специалисты должны строго соблюдать стандарты определений показаний и выполнения процедур и лабораторных анализов осуществлять текущий контроль качества работы, а также иметь статистику исходов беременностей и расхождений диагнозов. Контроль - после абортов или после рождения ребенка.

Методы пренатальной диагностики:

1) Просеивающие:

- определение концентрации а-фетопротеина (АФП);
- выявление уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ);
- определение уровня несвязанного эстриола;
- определение ассоциированного с беременностью плазменного белка А;
- выделение клеток или ДНК плода из организма матери.

2) Неинвазивные:

- ультразвуковое исследование плода (УЗИ).

3) Инвазивные (таблица 24):

- биопсия хориона и плаценты;

- амниоцентез (прокол плодного пузыря для получения околоплодной жидкости);

- кордоцентез (взятие крови из пуповины);

- фетоскопия (введение зонда и осмотр плода).

Инвазивная диагностика.

Биопсия ворсин хориона	Сроки	Цитогенетическое исследование
Трансцервикальная	1 триместр 8-10 недель	Биохимическое исследование
Трансабдоминальная	С 11-22 недель - плацентобиопсия	Молекулярно-генетическое исследование
Амниоцентез	Ранний 9-11 недель	Цитогенетическое исследование
Трансвагинальный	Общепринятый 15-18 недель	Биохимическое исследование
Трансабдоминальный		Молекулярно-генетическое исследование
Кордоцентез	II триместр 18-22 неделя	Цитогенетическое, биохимическое и молекулярно-генетическое исследования, диагностика болезней крови плода, ВУИ, иммунодефицитных состояний.
Фетоскопия (не используется)	II триместр 18-23 неделя	Визуализация внешних ВПР
Биопсия тканей плода	II триместр 14-16 неделя	Печень Кожа

14. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Резистентность наследственной патологии к терапии объясняет преимущественное применение в настоящее время симптоматической терапии, тогда как радикальная этиологическая и патогенетическая терапия большинства форм наследственной патологии отсутствует, или находится на стадии разработки. Главным остается принцип индивидуализации - лечить больного, а не болезнь.

3 основных принципа лечения наследственной патологии

1. **Этиотропная терапия** (устранение причины болезни). Методом лечения является генная терапия, целью которой является внесение в клеточный геном пораженных органов нормально экспрессируемого «здорового гена», выполняющего функцию мутантного («больного» гена).

2. **Патогенетическая терапия (воздействие на механизм болезни)** включает в себя

- Заместительную терапию – введение в организми дефицитного вещества
- Коррекцию метаболизма путем: ограничения попадания в организм веществ, метаболически не усваивающихся; выведения из организма метаболитов, накапливающихся в нем в избытке; регуляция активности ферментов
- Хирургическую коррекцию дефектов

3. **Симптоматическая терапия** направлена на устранение симптомов, усугубляющих состояние пациента.

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Этиологическая терапия наследственной патологии занимает особое место в молекулярной медицине, ибо только она позволяет полностью устранить причину болезни.

Радикальная терапия нацелена на замену:

- мутантного гена в поврежденной клетке его нормальной копией -

генотерапия;

- поврежденных соматических клеток стволовыми клетками - клеточная терапия;

- поврежденных тканей новыми тканями - тканевая терапия.

В молекулярной медицине появились и интенсивно развиваются нанотехнологии, нано-биотехнологии и наномедицина.

Генотерапия как метод коррекции генетических дефектов. В экспериментах с РНК- и ДНК-содержащими вирусами опухолей (начало 70-х годов) выявлена способность вирусов переносить гены в трансформированные клетки и сформулирована концепция использования вирусов как переносчиков генов, т.е. концепция создания векторной системы (рекомбинантная ДНК). В 80-х годах была доказана высокая эффективность переноса генов векторами в клетки млекопитающих *in vitro* и *in vivo*.

Принципиальные вопросы генной терапии у человека решены. Во-первых, гены можно изолировать вместе с фланкирующими (пограничными) областями, содержащими в себе важные регуляторные последовательности. Во-вторых, изолированные гены нетрудно встроить в чужеродные клетки. «Хирургия» трансплантации генов многообразна.

Генная терапия развивается удивительно быстро. Первый протокол генной терапии у человека был составлен в 1987 г., проверен в 1989 г., а с 1990 г. уже началась генная терапия больных. На данный момент 60% клинических испытаний по генной терапии находятся на 1-й фазе (определение токсигенности и проверка безопасности введения генных конструкций), 20% - на стадии оценки эффективности переноса гена и лечебной эффективности и только около 2% - в фазе оценки терапевтической эффективности. В настоящее время насчитывается около 60 болезней, при которых проходят испытания методов генной терапии (семейная гиперхолестеринемия, болезнь Гоше, наследственные формы низкорослости, муковисцидоз, различные формы рака, иммунодефициты и др.).

Генная терапия осуществляется двумя путями: через трансгенез

изолированных из организма соматических клеток *in vitro* или через прямой трансгеноз клеток в организме *in vivo*.

Трансгеноз (перенос генетического материала) направлен на соматические клетки-мишени, заранее выделенные из организма (лимфоциты, клетки костного мозга, фибробласты, опухолевые клетки). Наиболее эффективными переносчиками ДНК в клетки являются «природные шприцы» - вирусы. Совершенствование невирусных методов (химических и физических) продолжается, для исключения введения чужого генетического материала.

Конечный этап трансгеноза соматических клеток - это реимплантация трансгенных клеток-мишеней. Она может быть органотропной (печеночные клетки вводят через воротную вену) или эктопической (клетки костного мозга - через периферическую вену).

Прямой трансгеноз (*in vivo*) осуществляется путем создания рекомбинантного генетического вектора с заданным геном, тканеспецифическим (органотропным) или неспецифическим, трансгеноз происходит в клетках-мишенях или в любых клетках организма.

Генотерапия основана на коррекции генетических дефектов путем введения в «больную» клетку молекул специфического лекарства, придающего ей ранее несвойственные нормальные функции. В роли лекарства выступает клонированный ген или искусственно синтезированная молекула мРНК.

Обнадёживающие результаты применения генотерапии и клеточной терапии были получены при лечении больных с гемофилией В, глиобластомой, муковисцидозом и семейной гиперхолестеринемией, многих формах рака, тяжёлых инфекционных заболеваний (бешенство, столбняк, СПИД) и миодистрофии Дюшенна.

В настоящее время находится на стадии разработки терапия опухолей (60% испытаний), МБ (12%), сердечнососудистых болезней (8%) и инфекционных болезней (6%), включая СПИД и гепатит В. По экспертным оценкам, шансы на успех составляют 60-70%.

Существуют три подхода к генотерапии.

Первый подход - введение нормальных генетических структур при сохранении патологических копий.

Второй подход - подавление экспрессии продуктов дефектного гена путем:

- введения генов-убийц;
- блокирования экспрессии онкогенов;
- введения в опухолевые клетки нормальных копий генов-супрессоров опухолевого роста.

Третий подход - повышение иммунореактивности клеток-мишеней или активация иммунной системы организма.

Все три подхода перспективны для лечения онкологических и вирусных заболеваний.

Варианты практического применения генной терапии приведены ниже.

Недостаточность аденозиндезаминазы. Девочка 4-х лет (США) страдала первичным иммунодефицитом (тяжелая комбинированная форма), обусловленным мутацией в гене аденозиндезаминазы. Все 4 года девочка жила в стерильном боксе. Лимфоциты больной заранее были отделены от остальных элементов крови, Т-лимфоциты стимулированы к росту. Затем *in vitro* в них был введен ген аденозиндезаминазы с помощью ретровирусного вектора. Приготовленные таким образом «генно-инженерные» лимфоциты были возвращены в кровотоки. Данное событие произошло 14 сентября 1990 г., эта дата считается днем рождения практической генной терапии. С этого года стал выходить журнал «Генная терапия».

Семейная гиперхолестеринемия. Рецепторы ЛПНП, играющие ключевую роль в обмене холестерина, синтезируются в клетках печени, которые являются клетками-мишенями. Больной была сделана частичная (около 15%) гепатэктомия. Удаленную долю печени промыли раствором коллагеназы, получили 6 млн. гепатоцитов и вырастили в чашках на питательной среде. Во время роста в культуре для включения нормального гена ЛПНП использовали ретровирусный

вектор как передающий агент. Трансгенные гепатоциты были собраны и введены пациентке через катетер в воротную вену (чтобы клетки достигли печени). Через несколько месяцев при биопсии печени обнаружили, что в некоторых клетках функционирует новый ген. Содержание ЛПНП в крови упало на 15-30%. Улучшение состояния больной позволило проводить лечение только лекарствами, снижающими уровень холестерина.

Генотерапия инфекционных болезней.

А) **Антисенсы** - это олигонуклеотиды, блокирующие специфические области генома инфекта, тем самым блокируется способность мРНК инфекта к трансляции и размножению в клетках организма хозяина либо образуется триплетная спираль, препятствующая дальнейшей транскрипции мРНК инфекта.

Б) **Генетическая вакцина** - это новый класс антимикробных генотерапевтических препаратов. Генетическая вакцина при ВИЧ-1 повышает устойчивость Т-лимфоцитов к вирусу.

Генотерапия опухолей.

Ряд опухолей вызывается вирусами. Поэтому здесь были использованы подходы и методы генотерапии инфекционных заболеваний. При генной терапии злокачественных новообразований необходимо обеспечить селективность, специфичность, чувствительность и безопасность переноса генов.

Стратегия генотерапии рака: повышение иммуногенности опухоли путем вставки цитокиновых генов, генов, кодирующих главный комплекс гистосовместимости, лимфоцитарных лигандов; направленная доставка (векторирование) опухолевидных цитокинов в клетки, которые в пределах опухоли реализуют токсические эффекты (например, в лимфоциты, инфильтрующие опухоли); использование опухолеспецифических пролекарственных активаторов, т.е. вставка ферментативно пролекарственно-активирующих генов, сливающихся с промоторными системами, которые реализуются через дифференциально контролируемую (опухолеспецифическую) транскрипцию; введение маркирующих генов, которые обеспечивают выявление

оставленных после операции или разрастающихся опухолей; искусственная репрессия функций генов путем вставки генов, кодирующих комплементарную (антисмысловую) мРНК репрессируемого гена (онкогены, гены лекарственной резистентности).

Имеются попытки генотерапии опухолей путем введения в клетки резецированной опухоли генов интерлейкина-2 или фактора некроза опухоли. Далее эти клетки вводят подкожно в область бедра. Через 3 нед. удаляют регионарный лимфоузел (для места введения смеси трансгенных опухолевых клеток). Культивируют Т-лимфоциты, выделенные из этого узла и размножают лимфоциты из опухоли (опухольинфильтрирующие). Пациенту вводят общую массу лимфоцитов, что обеспечивает иммунную реакцию на опухолевые клетки. Так лечили больных злокачественной меланомой, раком почки, запущенным раком разных органов.

Генотерапия в трансплантологии. Решение генотерапевтических проблем в трансплантологии направлено на создание эффективных методов, предупреждающих развитие острого и хронического воспаления и отторжение трансплантата с помощью ряда генов. Перспективное направление генной терапии - трансплантация тканей и костного мозга. Гены вводимых стволовых клеток активизируют дифференцировку костномозговых клеток - лимфоцитов, моноцитов, полинуклеаров, эритробластов (лечение иммунодефицитных состояний, гемоглобинопатии, болезни Гоше), трансплантация гепатоцитов (лечение фенилкетонурии, гиперхолестеринемии, дефицита альфа-1-антитрипсина), пересадка клеток Лангерганса (лечение ювенильной формы сахарного диабета).

Регенераторная медицина.

Использование клеток, выделенных из разных органов и тканей, для лечения наследственных заболеваний получило название регенераторной медицины. В ней два направления: клеточная и тканевая терапия, или инженерия.

Клеточная терапия.

Клеточная терапия строится на основе инженерии, предусматривающей введение в клетку или удаление из нее конкретного гена. Известны два подхода по доставке гена в клетку: вирусные и невирусные векторы; предварительное выделение клеток (лимфоциты, фибробласты, стволовые клетки), в которые вводится необходимый ген. После этого клетки наращиваются, тестируются и поставляются пациенту обратно. Главными инструментами клеточной инженерии являются дендритные клетки и стволовые клетки.

Дендритные клетки участвуют в определении направленности иммунных реакций (модулируют их) при опухолях, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях.

Особенности иммунотерапии онкологических заболеваний с помощью дендритных клеток: первая особенность - дендритные клетки способны мигрировать через ткани и проникать в опухоль, где захватывают опухоль-специфические антигены, переваривают их и реэкспрессируют для эффективной индукции клеточно-опосредованного иммунного ответа; вторая особенность - дендритные клетки, применяются для терапии некурабельных больных, имеющих множественные метастазы и не поддающихся лечению традиционными методами.

Стволовые клетки. Известны два типа стволовых клеток: эмбриональные и соматические. И те, и другие имеют как преимущества, так и недостатки. В последние годы большие надежды связаны со стволовыми гемопоэтическими клетками, которые используются в качестве клеток-мишеней в 40% случаев клеточной терапии на основе стволовых клеток, ибо эти клетки способны к самоподдержанию, что снижает риск элиминации гена, введенного с их помощью. Определенные надежды связаны с другой разновидностью стволовых клеток - миобластами: ими предполагается лечить наследственные миопатии.

Тканевая инженерия.

Тканевая инженерия является основным инструментом экзогенного управления молекулярными процессами в разных тканях. Разработка и внедрение

ее методов стали необходимыми для понимания тонких механизмов клеточной дифференцировки, пролиферации и миграции, а также функционирования тканей.

При создании новых инженерных тканей применяется множество подходов:

Первый подход - пересадка компонентов кожи при лечении ожогов или введение кожных эквивалентов, восстанавливающих эпителиально-стромальные дефекты с помощью культивированных фибробластов дермы, растущих в трехмерном коллагеновом геле.

Второй подход - это имплантация клеток, содержащих молекулы и белковые факторы, индуцирующие репарацию или регенерацию функций поврежденной ткани, например, добавление стимуляторов роста костной ткани при болезнях периодонта в стоматологии.

Третий подход - это использование внутреннего потенциала тканей и органов для восстановления поврежденных функций.

Четвертый подход - культивирования клеток на микроносителях, с целью оптимизации (модификации) технологии выращивания клеток и увеличения сроков жизни трансплантата (инженерной ткани). К микроносителям относятся коллагеновые микросферы, поверхности пленок разного биохимического состава, пересаживаемые на поврежденные участки кожи.

Следует отметить, что самым доступным клеточным субстратом для человека оказалась богатая белками плазма крови, например адгезивный субстрат из тромбина и фибриногена, стабилизированный протеазным ингибитором - апротинином.

Нанотехнологии, нанобиотехнологии и наномедицина.

Нанотехнологи оперируют нанообъектами (мембраны, жидкие кристаллы, липосомы, мицеллярные системы и микроэмульсии, нанокомпозиты, нанотрубки, пористые материалы, тонкие пленки, ультрадисперсные порошки). Нанобиотехнологии позволяют понять малые компоненты живого и неживого и оценить их важную роль в функционировании клетки организма. На основе нанобиотехнологии стремительно развивается наномедицина.

Наномедицина - путь перехода к медицине субмолекулярной, атомной и субатомной, т.е. медицине будущего, связанной с внедрением в практику нанобиотехнологий, разрабатываемых с целью эффективной диагностики и лечения наследственных и ненаследственных болезней человека. Использование атомно-силовых, оптико-биосенсорных, нанопроводных методов диагностики и наноструктур с терапевтическим действием, способных выполнять сложнейшие микрооперации в клетках и тканях: от обнаружения и мониторинга поведения патологических генов (микроорганизмов) до их уничтожения, а также восстановления наследственного материала поврежденных клеток и тканей, обеспечения необходимыми веществами и придания им ряда других функций, позволят значительно повысить чувствительность, сократить время диагностики заболеваний и эффективно лечить наследственные заболевания.

В настоящее время разрабатываются нанобиотехнологии, связанные с наномедициной:

- нанодиагностикумы или нанобиосенсоры в диагностике;
- молекулярные нанополупроводные и нанопоровые детекторы в диагностике, счетчики молекул и сиквенс-анализаторы ДНК;
- наночастицы - контейнеры для доставки лекарств и наночастицы - лекарства;
- синтетический геном на основе молекулы ДНК как самовоспроизводящейся системы;
- нанотехнологии в регенеративной медицине;
- медицинские нанороботы, имитирующие функции разных клеток.

Нанодиагностикумы и нанобиосенсоры. Одним из перспективных подходов стало создание наносенсоров, способных работать в живом организме. Например, был создан отечественный микросенсор для определения содержания глюкозы и инсулина в крови (чип размерами 5-8 мм, вживляемый в тело пациента и регистрирующий уровень глюкозы в крови путем преобразования биохимической реакции в электрический сигнал). В последние годы на его основе

разработан принципиально новый тип имплантируемого под кожу микросенсора для фотометрического контроля уровня глюкозы на основе углеродных нанотрубок, имеющих специфическое флуоресцентное покрытие. Такой наномикросенсор не только контролирует, но и оптимизирует уровни глюкозы и инсулина в крови.

Молекулярные нанодетекторы. В последние годы возросло число работ по анализу молекул с помощью атомно-силовой микроскопии и сканирующей туннельной микроскопии. Были получены изображения: мембранного белка цитохрома P4502B4, встроенного в фосфолипидный бислой мембраны; водорастворимых белков и их комплексов для иммуноглобулинов, ферритина, фосфорилазы и фосфорилпротеинкиназы; комплексов антиген-антитело для диагностики инфекционных болезней, рака и сердечно-сосудистых заболеваний.

Наночастицы как диагностикумы и лекарства. В молекулярной медицине используются наноматериалы, повышающие эффективность имеющихся лекарственных препаратов, позволившие создать новые лекарства - фуллерены, представляющие собой аллотропную форму углерода C^{60} с одинаковой длиной двойных и одинарных бензольных связей. Причем фуллерены способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, что позволяет использовать их для лечения нейродегенеративной болезни Паркинсона. Синтезированы фуллерены с выраженными противовирусными свойствами, угнетающими репликацию вируса гриппа на поверхностных рецепторах клеточных мембран. Также отмечена противовирусная активность фуллеренов и их производных в отношении ВИЧ.

Получены конъюгаты наночастиц золота с антителами против рецептора антидермального фактора роста (используются для диагностики рака): они не соединяются с нормальными клетками, но соединяются с клетками опухоли.

Разработаны наночастицы и нанокапсулы на основе кремния - они применяются для брахитерапии неоперабельного рака печени. При этом разрушение опухолевых клеток происходит за счет действия на них

радиоактивного фосфора ^{32}P в нанокапсулах.

Наночастицы как транспортные системы для доставки лекарств. Лекарства, снабженные системами доставки, нетоксичны, биodeградируемы, не вызывают аллергических реакций, имеют высокое сродство к биологическим мембранам. Это коллоидные инертные транспортные системы. В мире разработано множество сертифицированных наносистем для доставки противоопухолевых препаратов, снабженных фосфолипидной системой транспорта (мицеллы, липосомы) - анамицин, винкристин, дауномицин, доксорубицин, третионин, каклипокаин, тамоксифен, циклоспорин и др.

Медицинские нанороботы. В молекулярной медицине появились возможности применения генохирургии, которая постепенно сменит генотерапию. Суть генохирургии заключается в том, что с помощью контролируемого врачом наноробота (например, «лазерного скальпеля») в больной клетке будет выделен и удален мутантный ген и вместо него будет вставлен нормальный ген.

В самых оптимистических прогнозах зарубежные наномедицинские технологи предполагают, что уже в ближайшие два десятилетия медицинские нанороботы станут обязательным инструментом оснащения врачебного кабинета.

Таким образом, эра этиотропной терапии человека уже началась, определены принципы и методические подходы, отобраны болезни, потенциально подлежащие этому лечению. Работа продолжается одновременно в разных странах и в различных направлениях. Уже очевидно, что этиотропная терапия, а в частности генотерапия будет применяться для лечения не только наследственных болезней, но и злокачественных опухолей и хронических вирусных инфекций.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Патогенетическая терапия направлена на устранение или блокирование механизмов наследственной болезни. Она воздействует на обмен веществ в организме и проводится путем коррекции гормональных и метаболических нарушений, связанных с изменениями концентрации и функционирования

утилизируемых в клетках и тканях субстратов и их метаболитов, являющихся белковыми и небелковыми продуктами экспрессии патологических генов. Патогенетическая терапия зависит от:

- пути утилизации субстрата - это воздействие на путь, по которому субстрат вводится извне (например, с пищей), или на путь синтеза субстрата в самом организме;

- дефицита продуктов метаболизма субстрата; например, при ИБО коррекция путей утилизации субстрата и его метаболитов зависит от того, являются ли симптомы заболевания следствием накопления метаболического продукта - предшественника метаболического блока, или они появляются в результате дефицита конечного метаболического продукта.

Методы патогенетической терапии.

1) Диетотерапия с ограничением или прекращением поступления в организм продукта, метаболизм которого нарушен в результате дефекта белка-фермента (диетотерапия при фенилкетонурии (пища без фенилаланина), при тирозинемии (коррекция фенилаланином и тирозином) и т.д.). Исключение указанных предшественников из пищевого рациона дает выраженный положительный лечебный эффект. Позитивный результат подобного лечения получен и при других наследственных болезнях обмена .

Наследственные метаболические расстройства, требующие исключения из рациона предшественников токсических метаболитов.

Метаболические расстройства	Исключаемые пищевые компоненты
Фенилкетонурия	Фенилаланин
Гомоцистинурия	Метионин, гомоцистин
Болезнь «кленового сиропа»	Лейцин, изолейцин, валин
Метилмалоновая, пропионовая ацидемия	Изолейцин, метионин, треонин, валин
Гиперлипопротеидемия 1- и 2-го	Холестерин

ТИПОВ	
Изовалериановая ацидемия	Лейцин
Галактоземия	Галактоза (молочные продукты)
Целиакия	Глутен
Подагра	Пурины
Болезнь Рефсума	Фитановая кислота
Гемохроматоз	Железо
Болезнь Вильсона-Коновалова	Медь

2) Устранение метаболического блока и выведение накапливающегося субстрата через обходные метаболические пути, с помощью:

- приема лекарств - например, для стимуляции ферментов дыхательных цепей митохондрий при митохондриальных болезнях назначают лекарственные препараты, содержащие филлохинон (витамины К₁ и К₃), янтарную кислоту, рибофлавин, никотинамид, витамины С и Е; эти препараты являются донорами и акцепторами электронов, обеспечивающих антиоксидантный эффект в клетках и тканях организма;

- введения коферментов (витаминов); например, при метилмалоновой ацидемии назначается кобаламин (витамин В₁₂); при гомоцистинурии и пиридоксинзависимых судорогах - пиридоксин (витамин В₆); при недостаточности биотиназы - биотин; при атаксии с дефицитом витамина Е - витамин Е; при витамин-Д-резистентном рахите - витамин В; при системной недостаточности карнитина - L-карнитин;

- введения чистого фермента в клетки-мишени; это наиболее эффективный способ патогенетической терапии, но при его применении следует соблюдать ряд условий (стерильность и неиммуногенность вводимых ферментов, необходимость преодоления иммунной защиты организма, точная доставка фермента в клетку-мишень). Примеры: индукция фенобарбиталом ферментных систем при синдромах Жильбера и Криглера-Найяра, заместительная ферментная терапия при болезнях Помпе, Фабри, мукополисахаридозах, висцеральных формах

лизосомных болезней без поражения ЦНС, применение церезима при болезни Гоше.

3) Подавление активности ферментов, например, при порфирии, сопровождающейся высокой активностью аминолсвуленат-синтетазы, назначают гематин, который ингибирует действие этого фермента. Широко применяется индукция активности глюкуронилтрансферазы фенобарбиталом при гемолитической болезни новорожденных, аллопуринола для снижения активности ксантиноксидазы - фермента, катализирующего синтез мочевой кислоты при подагре или мочекишлом диатезе.

4) Стимуляция выведения субстрата, препаратами, связывающими продукт выведения и делающими его нетоксичным, а сам продукт выводится через почки или желудочно-кишечный тракт (при болезни Вильсона-Коновалова, успешно применяется Д-пенициламин, содержащий сульфгидрильные группы, образующие комплексы с тяжелыми металлами, в том числе медью, при органических ацидуриях - применение L-карнитина).

5) Заместительная терапия.

- **возмещение недостающего субстрата** - при врожденном гипотиреозе раннее назначение тироксина предотвращает развитие болезни, при врожденной гипоплазии коры надпочечников заместительная терапия стероидными гормонами, при гипофизарном нанизме - гормоном роста и др.

- **возмещение недостающего фермента** - введение аденозиндезаминазы при иммунодефиците, церамидгалактозидазы (церезим) при болезни Гоше, сульфатазы - при метахроматической лейкодистрофии, альдуразима при мукополисахаридозе 1-го типа и элапазы при мукополисахаридозе 2-го типа и др. Используются аналоги человеческих энзимов, полученные с использованием технологий рекомбинантных ДНК. Препараты вводятся длительно при точно подтвержденном диагнозе.

- **добавление кофактора** - цистатионинурия, при которой лечебное действие принадлежит витамину В₆, метилмалоновая ацидурия - введению

витамина В₁₂ (кобаламина); гормонов - включение гормонов щитовидной железы при врожденном гипотиреозе, инсулина - при сахарном диабете, кортизола - при адреногенитальном синдроме; белков, например, гамма-глобулина - при гипогамма-глобулинемии, антигемофильного глобулина при гемофилии; цинка - при энтеропатическом акродерматите и др.

Наследственные болезни обмена веществ, при которых отмечен лечебный эффект от дополнительного назначения витаминов и кофакторов.

Наследственные болезни обмена веществ	Витамины
Пиридоксинзависимые: анемия, судороги, дерматиты, гомоцистинурия, цистатионурия, нарушение обмена триптофана	В ₆ (пиридоксин)
Болезнь Хартнапа	Никотиновая кислота
Тиаминзависимые: анемия, ацидоз, гипераланинемия	В ₁ (тиамин)
Мальабсорбция фолиевой кислоты, недостаточность фруктозо-1,6-фосфодиэстеразы	Фолиевая кислота
Абеталипопротеидемия, мукополисахаридозы	Витамин А
Синдром мальабсорбции	Витамины А, Д, Е, К
Биотинзависимые: пропионацидемия, глицинурия	Биотин
Гипертирозинемия, алкаптонурия, цистиноз	Витамин С
Витамин Д-резистентный рахит, синдром Лоу, цистиноз	Витамин Д
Гипотромбинемия	Витамин К
Гипероксалоэ	Пиридоксин
Гиперлипопротеидемия, тип 2	Никотиновая кислота

б) Избирательная индукция синтеза одних ферментов и подавление синтеза других ферментов применяется для терапии подагры, когда индуцируется синтез гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы и, наоборот, подавляется синтез фосфо-рибозилпирофосфата.

7) Замещение поврежденных клеток и тканей

- переливание крови - при болезни Фабри, гемофилии, гемоглобинопатиях,
- пересадка почек - при поликистозе почек у взрослых и болезни Фабри,
- трансплантация органов и клеток (содержащих нормальную ДНК) - трансплантация вилочковой железы при синдроме Ди Джорджи (аплазия вилочковой железы и паращитовидных желез), при синдроме Незелофа (поражение Т-клеток); костного мозга при синдроме Вискотта - Олдрича (тяжелое комбинированное иммунодефицитное состояние); селезенки при болезни Гоше; печени при болезни Вильсона - Коновалова, Ниманна - Пика; почки при болезни Фабри, цистинозе, болезни Гоше, семейном поликистозе, амилоидозе.

8) Хирургическое лечение больных с наследственной и врожденной патологией - коррекция, удаление, трансплантация. Шунтирование (изменение пути патологического превращения субстратов патологических реакций) проводится при гликогенозах I и III типов - анастомоз между воротной и нижней поллой венами (часть глюкозы после всасывания в кишечнике обходит печень и не откладываясь в ней в виде гликогена). Аналогичный обходной путь применяется при семейной гиперхолестеринемии (тип IIa) - анастомоз между тощей и подвздошной кишками (снижение всасывания холестерина). Широко используется хирургическое удаление поврежденных тканей (колоэктомия при семейном аденоматозном полипозе кишечника, спленэктомия при сфероцитарной анемии, удаление фибром при нейрофиброматозе Реклингаузена). Реконструктивная хирургия улучшает качество жизни больных с врожденными пороками сердца, при незаращении верхней губы и т.д.

9) Внутриутробная терапия и хирургия. Применяется для проведения лекарственной или хирургической коррекции в ходе инвазивных процедур при пренатальной диагностике (декомпрессия при гидронефрозе и гидроцефалии, внутриутробная терапия гемолитической болезни новорожденных и др.).

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Симптоматическая терапия широко применяется при всех формах патологии человека. Она направлена на облегчение состояния больного, снижение темпа прогрессирования и тяжести течения патологического процесса, предотвращение развития осложнений.

Для симптоматической терапии общей патологии обычно используются лекарственные препараты, локальные хирургические вмешательства, физиотерапевтические методы.

При наследственной патологии проводится лекарственная терапия функциональных нарушений разных органов и систем организма, психолого-педагогическая коррекция патологии поведения, интеллектуального дефицита и умственной отсталости. Например, при бронхиальной астме и муковисцидозе назначаются бронхолитики и дыхательная гимнастика, улучшающие легочное дыхание; при прогрессирующих мышечных дистрофиях и митохондриальных болезнях - препараты, улучшающие тканевое дыхание; при скелетных дисплазиях, миопатиях и мукополисахаридозах - электрофорез лекарств, грязевые аппликации и другие физиотерапевтические процедуры; при врожденных аномалиях развития, деформациях суставов и конечностей, моторно-сенсорных нейропатиях и мукополисахаридозах - хирургическая коррекция.

Новое направление - **фетальная медицина и эмбриональная хирургия** - оперирование еще не родившего младенца (диафрагмальные грыжи, кисты, обструктивные уropатии и др.).

Разрабатываются методы консервативной пренатальной терапии.

Есть положительный опыт лечения метилмалоновой ацидурии во внутриутробном периоде большими дозами витамина В₁₂, недостаточности карбоксилазы - биотином, врожденной недостаточности 21-гидроксилазы - при использовании кортикостероидов (со 2-го триместра беременности). К этой группе терапевтических вмешательств можно отнести и использование диеты с

низким содержанием фенилаланина у беременных женщин, гетерозиготных по гену фенилкетонурии.

Фетальная медицина способствует не только терапевтической коррекции выявленных нарушений у плода во внутриутробном периоде, но и помогает оптимизировать лечебные мероприятия в постнатальном периоде.

Ведущим направлением деятельности медико-генетических учреждений является предупреждение возникновения и распространения генетически обусловленных состояний в семье и обществе. На это направлены **основные организационные формы профилактики**: диагностика гетерозиготного носительства; пренатальная диагностика и внутриутробная коррекция патологии плода; преคลินิกеская (пресимптоматическая) диагностика; медико-генетическое консультирование; ранняя постнатальная диагностика (идентификация) наследственных болезней, поддающихся лечению; диспансеризация семей с наследственной патологией; контроль мутагенности факторов окружающей среды и гигиеническая регламентация (профилактика новых мутаций); пропаганда медико-генетических знаний.

Лечение наследственных болезней - необычайно трудная задача, не всегда эффективно решаемая, но, несмотря на это, терапия должна быть постоянной и настойчивой. Необходимо активно развивать методы генной терапии, трансплантацию органов и тканей, фармакотерапию, методы по восстановлению нормального гомеостаза. Нестойкость и недостаточная выраженность эффектов терапии не означают отказа от ее постоянного проведения не только с клинической точки зрения, но и по деонтологическим соображениям.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один вариант ответа.

1. ДЛЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ХАРАКТЕРНО

- 1) полиорганность поражения, резистентность к терапии
- 2) острое течение
- 3) благоприятный исход заболевания
- 4) отсутствие хронизации процесса

2. ОСНОВА ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

- 1) мутагенная изменчивость
- 2) модификационная изменчивость
- 3) комбинативная изменчивость
- 4) естественный отбор

3. МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ГЕНА

- 1) белок
- 2) хромосома
- 3) триплет нуклеотидов
- 4) участок ДНК

4. НАИБОЛЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ТЕРАТОГЕННЫЙ ПЕРИОД

- 1) ранний фетальный
- 2) эмбриональный
- 3) поздний фетальный
- 4) период образования гаметы

5. МЕТОД СОСТАВЛЕНИЯ И АНАЛИЗА РОДОСЛОВНОЙ ВПЕРВЫЕ БЫЛ ПРЕДЛОЖЕН:

- 1) Ф. Гальтоном;
- 2) Т. Морганом;
- 3) Г. Менделем;
- 4) Н. Бочковым.

6. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ

- 1) полиорганностью поражения, резистентностью к терапии
- 2) острым течением
- 3) благоприятным исходом заболевания
- 4) отсутствием хронизации процесса

7. ПРИЗНАК НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

- 1) вовлеченность в патологический процесс нескольких органов и систем
- 2) манифестация, строго определенная во времени
- 3) вовлеченность в патологический процесс всех членов семьи
- 4) волнообразное течение

8. ВТОРОЙ ЭТАП ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- 1) общее клиническое обследование
- 2) специальные методы медицинской генетики (клинико-генеалогический, цитогенетический, молекулярно-генетический и др.)
- 3) ультразвуковое исследование внутренних органов
- 4) электрокардиография

9. СИНДРОМОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

- 1) анализ генотипа больного с целью установления диагноза
- 2) обобщенный анализ всех фенотипических проявлений с целью выявления устойчивого сочетания признаков для установления диагноза
- 3) анализ результатов параклинических методов исследования
- 4) диагностика заболевания на основе анамнестических данных

10. УТВЕРЖДЕНИЕ, ХАРАКТЕРНОЕ ДЛЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО СИНДРОМА

- 1) для диагностики синдрома необходимо наличие всех главных признаков
- 2) стигмы дизэмбриогенеза указывают на аномалии развития внутренних органов
- 3) почти всегда синдромы диагностируются сразу после рождения
- 4) все синдромы имеют характерные стигмы дизэмбриогенеза

11. ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ИСПОЛЬЗУЮТСЯ

- 1) клетки костного мозга
- 2) клетки печени
- 3) лимфоциты периферической крови
- 4) биоптат семенника

12. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

- 1) умственная отсталость, врожденные пороки развития органов и систем
- 2) привычное невынашивание беременности
- 3) катаракта, гепатоспленомегалия, отставание в развитии
- 4) нарушение поведения, имбецильность, необычный запах мочи

13. ДЛЯ КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ХАРАКТЕРНО

- 1) составление родословной с последующим обследованием пробанда
- 2) составление родословных
- 3) прослеживание передачи признаков среди родственников одного поколения
- 4) прослеживание передачи признаков среди родственников в ряду поколений

14. ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ЭТО

- 1) полиоз
- 2) сандалевидная щель
- 3) гипертелоризм
- 4) эктопия органа

15. СЛЕДСТВИЕМ ТЕРАТОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МОЖЕТ БЫТЬ

- 1) расщелина губы/нёба
- 2) синдром Марфана
- 3) сиреномелия
- 4) гемофилия

16. ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ

- 1) выходит за пределы нормальных вариаций и нарушает функцию органа
- 2) не выходит за пределы нормы и не нарушает функцию органа
- 3) выходит за пределы нормы, но не нарушает функцию органа
- 4) не выходит за пределы нормы, но нарушает функцию органа

17. СТИГМА ДИЗЭМБРИОГЕНЕЗА

- 1) выходит за пределы нормы, но не нарушает функцию органа
- 2) выходит за пределы нормальных вариаций и нарушает функцию органа
- 3) выходит за пределы нормы, но не нарушает функцию органа
- 4) не выходит за пределы нормы, но нарушает функцию органа

18. ВОЗДЕЙСТВИЕ ТЕРАТОГЕННОГО ЭФФЕКТА ЗАВИСИТ ОТ

- 1) гестационного возраста плода при тератогенном воздействии
- 2) пола ребенка
- 3) взаимодействие с другими факторами
- 4) генетической предрасположенности плода

19. СИНДРОМ ДАУНА МОЖЕТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

- 1) со стороны сердечно-сосудистой системы (ДМЖП, ОАП)
- 2) врожденная контрактура суставов
- 3) конская стопа
- 4) курчавые волосы

20. НЕТ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ У ЖИВОРОЖДЕННЫХ

- 1) трисомии по аутосомам
- 2) трисомии по половым хромосомам
- 3) моносомии по аутосомам
- 4) моносомия по X-хромосоме

21. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИМЕНЯЕТСЯ

- 1) при синдроме Лежена
- 2) при синдроме Патау
- 3) при синдроме Клайнфельтера
- 4) при синдроме Эдвардса

22. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ЛЕЖЕНА

- 1) плач, похожий на крик кошки, низкая масса тела при рождении, умственная отсталость, микроцефалия, множественные стигмы дизэмбриогенеза
- 2) микроцефалия, микрофтальмия, расщелина губы и/или неба, врожденный порок сердца (ДМЖП, ДМПП, коарктация аорты)
- 3) мышечная гипотония, гипогонадизм, акромикрия, микроцефалия, высокое арковидное небо, кариес, микродонтия, гипоплазия ушей, сколиоз, синдактилия
- 4) монголоидный разрез глаз, низкий рост, брахицефалия, брахидактилия, брахимелия, макроглоссия, врожденные пороки сердца

23. ПРИЗНАКИ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО НАСЛЕДОВАНИЯ

- 1) вертикальный тип наследования
- 2) сцепленный с X-хромосомой
- 3) проявляется не в каждом поколении
- 4) болеют чаще мальчики

24. ДЛЯ СИНДРОМА МАРФАНА ХАРАКТЕРНО

- 1) гипермобильность, гиперупругость кожи и выраженная хрупкость тканей
- 2) высокий рост, арахнодактилия, подвывих хрусталика и аневризма аорты
- 3) гематурия, нейросенсорная тугоухость, передний лентиконус
- 4) низкий рост, брахидактилия, нависающий лоб

25. ЭРИТРОЦИТЫ ПРИ АНЕМИИ МИНКОВСКОГО- ШОФФАРА

- 1) сфероциты
- 2) серповидная форма
- 3) шиповидная форма
- 4) макроциты

26. ДЛЯ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ХАРАКТЕРНО

- 1) склонность к переломам длинных трубчатых костей, ребер и ключиц при минимальной травме, голубые склеры
- 2) повышенная растяжимость кожи, чрезмерная подвижность суставов, деформации грудной клетки и позвоночника и птоз внутренних органов
- 3) идиопатический фиброзирующий альвеолит
- 4) пятна по типу «кофе с молоком»

27. ДЛЯ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО НАСЛЕДОВАНИЯ ХАРАКТЕРНО

- 1) сцепление с половыми хромосомами
- 2) признак встречается в каждом поколении; признак встречается у детей, у которых один из родителей имеет изучаемый признак;
- 3) проявляется не в каждом поколении
- 4) болеют чаще мальчики

28. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА ЛУИ-БАРРА

- 1) учащение стула, полифекалия, стеаторея; увеличение окружности живота на фоне снижения массы тела; дистрофия
- 2) редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма и накоплением меди в органах и тканях, поражением печени и ЦНС
- 3) мозжечковая атаксия, телеангиэктазии кожи и конъюнктивы глаз, недостаточность Т-клеточного звена иммунитета
- 4) хронические бронхоэктазы, правостороннее расположение сердца, хронические синуситы

29. ДЛЯ СИНДРОМА КАРТАГЕНЕРА ХАРАКТЕРНО

- 1) рецидивирующие хронические пневмонии, нарушение функции поджелудочной железы, мальабсорбция, обильный зловонный стул
- 2) грубые черты лица, кифосколиоз, деформация грудины, низкий рост, порок клапанов сердца, умственная отсталость
- 3) задержка психомоторного и физического развития, умственная отсталость, сухая кожа, макроглоссия, хриплый голос, ломкие, сухие волосы, холодные кисти и стопы, запоры, мышечная гипотония
- 4) хронические бронхоэктазы, правостороннее расположение сердца, хронические синуситы

30. ДЛЯ Х-СЦЕПЛЕННОГО-РЕЦЕССИВНОГО ТИПА ХАРАКТЕРНО

- 1) тяжелая патология, признак проявляется только в гомозиготном состоянии, через поколение, с большой частотой у сибсов пробанда, родители больного ребенка фенотипически здоровы, но являются гетерозиготными носителями мутантного гена
- 2) женщина является гетерозиготным носителем; болеют только мужчины; больные мужчины передают патологический ген своим дочерям и не передают сыновьям; здоровые мужчины не передают патологический признак потомству
- 3) признак встречается в каждом поколении; признак встречается у детей, у которых один из родителей имеет изучаемый признак; мужчины и женщины с изучаемым признаком встречаются с одинаковой частотой
- 4) лиц мужского пола, патологические мутации, затрагивающие формирование семенников или сперматогенез, наследоваться не могут, такие индивиды стерильны

31. ДЛЯ ВИТАМИН Д-РЕЗИСТЕНТНОГО РАХИТА ХАРАКТЕРНО

- 1) гематомы на волосистой части головы, внутричерепные кровоизлияния, кровоподтеки на лбу, конечностях, десневые кровотечения, из прикушенного языка, межмышечные гематомы на ягодицах, длительные кровотечения после вакцинации
- 2) клиника проявляется в возрасте 1-2 лет, задержка роста, приземистость, варусные деформации ног, «утиная» походка, выраженный болевой синдром в костях и мышцах, гипоплазия эмали постоянных зубов, интеллект не поражен
- 3) значительная задержка моторного и речевого развития ребенка, мышечная гипотония, генерализованные гиперкинезы, спастический гипертонус в ногах, когнитивные нарушения

- 4) задержка психомоторного и физического развития, умственная отсталость, сухая кожа, макроглоссия, хриплый голос, ломкие, сухие волосы, холодные кисти и стопы, запоры, мышечная гипотония

32. ДЛЯ ГЕМОФИЛИИ ХАРАКТЕРНО

- 1) задержка психомоторного и физического развития, умственная отсталость, сухая кожа, макроглоссия, хриплый голос, ломкие, сухие волосы, холодные кисти и стопы, запоры, мышечная гипотония
- 2) клиника проявляется в возрасте 1-2 лет, задержка роста, приземистость, варусные деформации ног, «утиная» походка, выраженный болевой синдром в костях и мышцах, гипоплазия эмали постоянных зубов, интеллект не поражен
- 3) значительная задержка моторного и речевого развития ребенка, мышечная гипотония, генерализованные гиперкинезы, спастический гипертонус в ногах, когнитивные нарушения
- 4) гематомы на волосистой части головы, внутричерепные кровоизлияния, кровоподтеки на лбу, конечностях, десневые кровотечения, из прикушенного языка, межмышечные гематомы на ягодицах, длительные кровотечения после вакцинации

33. КЛИНИКА СИНДРОМА ЛЕША–НАЙХАНА

- 1) задержка психомоторного и физического развития, умственная отсталость, сухая кожа, макроглоссия, хриплый голос, ломкие, сухие волосы, холодные кисти и стопы, запоры, мышечная гипотония
- 2) клиника проявляется в возрасте 1-2 лет, задержка роста, приземистость, варусные деформации ног, «утиная» походка, выраженный болевой синдром в костях и мышцах, гипоплазия эмали постоянных зубов, интеллект не поражен
- 3) значительная задержка моторного и речевого развития ребенка, мышечная гипотония, генерализованные гиперкинезы, спастический гипертонус в ногах, когнитивные нарушения
- 4) гематомы на волосистой части головы, внутричерепные кровоизлияния, кровоподтеки на лбу, конечностях, десневые кровотечения, из прикушенного языка, межмышечные гематомы на ягодицах, длительные кровотечения после вакцинации

34. К У-СЦЕПЛЕННЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ ОТНОСИТСЯ

- 1) синдром Блоха-Сульцбергера
- 2) синдром тестикулярной феминизации
- 3) мужское бесплодие
- 4) синдром Конради-Хюнермана

35. ЭТИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

- 1) инверсии
- 2) взаимодействие средовых и генетических факторов
- 3) анеуплоидия
- 4) точечная генная мутация

36. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТИРОЗИНЕМИИ

- 1) начало болезни - 1-й год жизни: рвота, диарея, дегидратация, задержка физического развития, гипотрофия, лихорадка, мышечная гипотония, специфический "капустный" запах тела, желтуха, гепатомегалия или гепатоспленомегалия, асцит, отеки, мелена
- 2) слабоумие, судорожный синдром, кожа и волосы светлые, вследствие недостатка тирозина, являющегося частью обмена нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина), и меланина
- 3) проявляется в старшем возрасте, патология суставов конечностей и позвоночника и окрашиванием хрящевых тканей, склер, слизистых оболочек в охристожелтый цвет (охроноз), потемнение на свету подщелоченной мочи
- 4) рвота, запах мочи, напоминающего запах кленового сиропа или отвара овощей (кетокислоты: лейцин, валин и изолейцин), нарушение сухожильных рефлексов, гипотония мышц, судороги, изменение ритма дыхания, умственная отсталость

37. ДЛЯ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ ХАРАКТЕРНО

- 1) ацидоз в раннем возрасте
- 2) сонливость, заторможенность, рвота у ребенка раннего возраста
- 3) необычный запах мочи и пота метаболический
- 4) задержка умственного развития

38. ПАТОЛОГИЯ, ПРИЗНАК ПРОЯВЛЯЕТСЯ ТОЛЬКО В ГОМОЗИГОТНОМ СОСТОЯНИИ, ЧЕРЕЗ ПОКОЛЕНИЕ, С БОЛЬШОЙ ЧАСТОТОЙ У СИБСОВ ПРОБАНДА, РОДИТЕЛИ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА ФЕНОТИПИЧЕСКИ ЗДОРОВЫ, НО ЯВЛЯЮТСЯ ГЕТЕРОЗИГОТНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ МУТАНТНОГО ГЕНА

- 1) для аутосомно-рецессивного наследования
- 2) для аутосомно-доминантного наследования
- 3) для х-сцепленного-рецессивного наследования
- 4) для х-сцепленного-доминантного наследования

39. ГАЛАКТОЗЕМИЯ ЭТО

- 1) энзимопатия, связанная с нарушением обмена пищевой галактозы, развитием катаракты, поражением печени, мозга, почек
- 2) врожденный дефицит фруктозо-1-монофосфат-альдозазы, ответственной за метаболизм пищевой фруктозы
- 3) энзимные нарушения обмена гликогена, приводящие к накоплению в печени и других органов гликогена
- 4) группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов

40. ГЛИКОГЕНОЗ ЭТО

- 1) энзимные нарушения обмена гликогена, приводящие к накоплению в печени и других органов гликогена
- 2) группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов
- 3) энзимопатия, связанная с нарушением обмена пищевой галактозы, развитием катаракты, поражением печени, мозга, почек
- 4) врожденный дефицит фруктозо-1-монофосфат-альдозазы, ответственной за метаболизм пищевой фруктозы

41. ОСНОВНОЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

- 1) аутосомно-рецессивный тип наследования
- 2) аутосомно-доминантный тип наследования
- 3) Х-сцепленный-рецессивный тип наследования
- 4) Х-сцепленный-доминантный тип наследования

42. БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

- 1) целиакия, фавизм
- 2) мукополисахаридоз
- 3) хронический бронхит, пневмония
- 4) сахарный диабет, ожирение, ИБС

43. МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫМ БОЛЕЗНЯМ СВОЙСТВЕННО

- 1) низкая частота в популяции
- 2) средняя частота в популяции
- 3) высокая частота в популяции
- 4) меняющаяся частота в популяции

44. ЭТИОЛОГИЯ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- 1) действие двух аллелей гена одного локуса
- 2) микроделеции и другие микроперестройки какой-либо хромосомы
- 3) эффект единичного гена
- 4) аддитивный эффект многих генов с различным относительным вкладом каждого в патогенез

45. ПРЕДРАСПОЛОЖЕНЫ К БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

- 1) мальчики раннего возраста
- 2) девочки и мальчики в пубертатном периоде
- 3) женщины в пожилом возрасте
- 4) мужчины 30-40 лет

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1 - 1	2 - 2	3 - 4	4 - 2	5 - 1	6 - 1	7 - 1	8 - 2	9 - 2
10 - 4	11 - 3	12 - 4	13 - 4	14 - 4	15 - 1	16 - 1	17 - 1	18 - 1
19 - 1	20 - 3	21 - 3	22 - 1	23 - 1	24 - 2	25 - 1	26 - 1	27 - 2
28 - 3	29 - 4	30 - 2	31 - 2	32 - 4	33 - 3	34 - 3	35 - 4	36 - 1
37 - 3	38 - 1	39 - 1	40 - 1	41 - 1	42 - 4	43 - 3	44 - 4	45 - 1

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

Клиническая генетика: Учебник/Бочков Н.П., В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред Н.П. Бочкова. 4 изд., дополн. и перераб. – М: ГЭОТАР Медиа, 2011. 592 с.: ил. +CD

Наследственные болезни : национальное руководство / под ред. акад. РАМН Н.П. Бочкова, акад. РАМН Е.К. Гинтера, акад. РАМН В.П. Пузырева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 936 с.

Дополнительная:

Бабцева А.Ф., Юткина О.С., Романцова Е.Б. Учебное пособие с грифом УМО «Медицинская генетика», Благовещенск, 2011.

Гайнутдинов И.К., Юровская Э.Д. Медицинская генетика. Учебник. - М.: «М.», 2008, 336 с.

Генетика в клинической практике: рук- во для врачей. Горбунова В.Н. и др.- СПб: СпецЛит, 2015.-329с.

Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. Учебное пособие. - М., 2007, 448 с.

Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. Учебное пособие. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2010, 832 с.

Чертов А.Д., Бабцева А.Ф., Посохов П.С., Паршина Е.А. Основы медицинской генетики. Учебное пособие. - Благовещенск, 2004. . – 217 с

Ньюсбаум Р., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.А. Медицинская генетика: учебное пособие/перевод с английского под редакцией Н.П. Бочкова. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2010, 624 с.

Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. - М., 2005, 364 с.

Клинические рекомендации Болезнь Ниманна – Пика тип С / ред. совет: Куцев С.И. и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 46 с.

Клинические рекомендации Болезнь Помпе / ред. совет: Куцев С.И. и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 53 с.

Клинические рекомендации Болезнь «кленового сиропа» / ред. совет: Байдакова Г.В и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 64 с.

Клинические рекомендации Болезнь Фабри / ред. совет: Куцев С.И. и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 45 с.

Клинические рекомендации другие сфинголипидозы (болезнь Гоше) / ред. совет: Байдакова Г.В. и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 44 с.

Клинические рекомендации Кистозный фиброз (муковисцидоз) / ред. совет: Баранов А.А. и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 225 с.

Клинические рекомендации Мукополисахаридоз тип I / ред. совет: Байдакова Г.В. и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 84 с.

Клинические рекомендации нарушения обмена галактозы (Галактоземия) / ред. совет: Байдакова Г.В.и др. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 69 с.

Клинические рекомендации нарушения обмена меди (болезнь Вильсона – Коновалова) / ред. совет: Багаева М.Э. и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 55 с.

Клинические рекомендации нарушение обмена серосоединяющих аминокислот (гомоцистинурия) / ред. совет: Баранов А.А. и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 44 с.

Клинические рекомендации Наследственная тирозинемия I типа / ред. совет: Багаева М.Э. и др. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 67 с.

Клинические рекомендации первичная цилиарная дискинезия у детей / ред. совет: Баранов А.А.и др. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 28 с.

Клинические рекомендации Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидробиоптерина у детей / ред. совет: Баранов А.А. и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 43 с.

Клинические рекомендации Целиакия / ред. совет: Баранов А.А. и др. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 58 с.