

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МБУЗ «ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

А.Ф. БАБЦЕВА, О.С. ЮТКИНА, Е.Б. РОМАНЦОВА



Учебное пособие для студентов

БЛАГОВЕЩЕНСК, 2012

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МБУЗ «ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»**

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

А.Ф. БАБЦЕВА, О.С. ЮТКИНА, Е.Б. РОМАНЦОВА

**Учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического
факультетов**

БЛАГОВЕЩЕНСК, 2012

Рецензенты:

В.К. Козлов - член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО ДВГМУ.

В.Н. Лучанинова - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии №2 ГБОУ ВПО ВГМУ.

Авторский коллектив:

Бабцева Альбина Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Юткина Ольга Сергеевна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Романцова Елена Борисовна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Учебное пособие «Медицинская генетика» составлено в соответствии с программой по медицинской генетике для студентов высших медицинских учебных заведений по специальностям - «лечебное дело» и «педиатрия», ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ 2004 г. В пособии представлен достаточный объем информации по основным разделам предмета, включающим вопросы истории развития генетики, методов клинической генетики используемых при постановке диагноза наследственного заболевания, особенности клинико-морфологического осмотра больного, классификации и характеристики наследственных заболеваний, врожденных пороков развития. В приложениях представлены схема написания фенотипического паспорта больного, а также тесты и задачи. При составлении учебного пособия использованы современные монографии, материалы периодической печати, данные интернет-сайтов.

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальностям «лечебное дело» и «педиатрия», №17-29/533 от 19.12.2011г

©ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия, 2012

©Бабцева А.Ф., Юткина О.С., Романцова Е.Б., 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
1. Введение в медицинскую генетику	6
1.1 Наследственная патология, определение и классификация	7
1.2 Клиническая классификация наследственных болезней	8
1.3 Тестовые задания по теме «Введение в медицинскую генетику»	11
2. Семиотика наследственной патологии	12
2.1 Этапы постановки диагноза наследственной болезни	13
2.2 Признаки наследственных болезней	17
2.3 Тестовые задания по теме «Семиотика наследственной патологии»	19
3. Методы изучения наследственности человека	20
3.1 Клинико-генеалогический метод	20
3.2 Цитогенетический метод	24
3.3 Биохимический метод	26
3.4 Молекулярно-генетические методы	27
3.5 Массовый просеивающий метод (скрининг) выявления наследственной патологии	29
3.6 Тестовые задания по теме «Методы изучения наследственности человека»	33
4. Врожденные пороки развития	36
4.1 Мониторинг врожденных пороков развития	37
4.2 Тестовые задания по теме «Врожденные пороки развития»	39
5. Хромосомные синдромы	40
5.1 Числовые аномалии аутосом	41
5.2 Числовые аномалии половых хромосом	44
5.4 Структурные аномалии хромосом (хромосомные aberrации)	46
5.5 Тестовые задания по теме «Хромосомные синдромы»	47
6. Наследственные болезни с прогредиентным течением	49
6.1 Наследственные заболевания нервной системы	49
6.2 Наследственные заболевания легких	52
6.3 Наследственные заболевания крови	53
6.4 Наследственные заболевания сердечно-сосудистой системы	55
6.5 Наследственные болезни почек	57
6.6 Наследственные болезни ЖКТ, печени	58
6.7 Наследственные заболевания костно-мышечной системы	60
6.8 Наследственные болезни эндокринной системы	62
6.9 Тестовые задания по теме «Наследственные болезни с прогредиентным течением»	63

7. Наследственные болезни обмена веществ-----	65
7.1 Лизосомные болезни -----	66
7.2 Аминоацидопатии-----	77
7.3 Болезни углеводного обмена -----	80
7.4 Наследственные болезни транспорта метаболитов -----	84
7.5 Наследственные болезни желудочно-кишечного тракта-----	85
7.6 Тестовые задания по теме «Наследственные болезни обмена веществ»-----	86
8. Болезни с наследственным предрасположением-----	87
8.1 Классификация болезней с наследственной предрасположенностью -----	89
8.2 Моногенные формы-----	89
8.3 Полигенные формы -----	90
8.4 Тестовые задания по теме «Болезни с наследственным предрасположением»-----	99
9. Профилактика наследственных болезней-----	101
9.1 Профилактика наследственных болезней-----	101
9.2 Медико-генетическое консультирование -----	105
9.3 Тестовые задания по теме «Профилактика наследственных болезней» -----	108
10. Принципы лечения наследственной патологии -----	110
10.1 Этиологическая терапия-----	110
10.2 Патогенетическая терапия-----	117
10.3 Симптоматическая терапия -----	120
10.4 Тестовые задания по теме «Принципы лечения наследственной патологии»-----	122
12. Ситуационные задачи-----	124
13. 13.1 Эталоны ответов на ситуационные задачи-----	141
13.2. Эталоны ответов к тестовым заданиям -----	143
Приложение 1-----	144
Приложение 2 -----	148
Рекомендуемая литература-----	154

ВВЕДЕНИЕ

Любая соматическая патология человека всегда 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.

Материал, изложенный в пособии, содержит сведения о наиболее распространённых наследственных заболеваниях и пороках развития, методах их диагностики и профилактики. С целью закрепления изученного материала в приложениях представлены тестовые задания и клинические задачи с ответами. Авторы надеются, что данное пособие качественно улучшит подготовку студентов к практическим занятиям по медицинской генетике.

1. ВВЕДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ГЕНЕТИКУ

По статистике из 1000 новорожденных у 35-40 выявляется наследственная патология. Ежегодно в России рождается 180 тыс. детей с наследственными заболеваниями. Из них больше половины имеют врожденные пороки, около 35 тыс. - хромосомные болезни, и свыше 35 тыс. - генные болезни. Практически все разделы клинической медицины включают наследственные болезни. Например, около 70% случаев нарушений зрения и 45% тугоухости относятся к этой патологии. Среди нервных болезней выделяют около 350 генетически детерминированных заболеваний, в дерматологии - 250.

Общая генетика - фундаментальная наука - изучает вопросы наследственности и изменчивости, применительно ко всему живому 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. Общая генетика - теоретическая основа современной медицинской науки.

В медицине все большее значение приобретает генетика человека - наука, изучающая закономерности наследственности и изменчивости, организацию наследственных структур и их функционирование у здорового человека на всех уровнях его организации.

Клиническая или медицинская генетика исследует больного человека, его больных и здоровых родственников. В частности, она изучает роль генетических факторов в развитии патологии, генетические механизмы и закономерности передачи наследственных болезней, особенности патогенеза, методы диагностики, профилактики и лечения наследственных болезней, а также болезни с наследственной предрасположенностью. В основу клинической генетики положен синдромологический подход в изучении наследственной патологии.

Принципы современной медицинской генетики:

- наследственные болезни возникают в результате общей наследственной изменчивости человека;
- популяции человека отягощены огромным «грузом» мутаций, как наследуемыми, так и вновь возникшими;
- на развитие наследственной патологии влияют генотип и внешняя среда;
- резко изменились среда обитания человека, планирование семьи и границы браков;
- клиническая генетика обладает большими возможностями в диагностике, профилактике и лечении наследственной патологии, основываясь на данных цитогенетики, биохимической генетики, геномики, иммуногенетики, молекулярной генетики, а также популяционной и экологической генетики;

- клиническая генетика владеет методами ранней доклинической, пренатальной и предимплантационной диагностики наследственных болезней.

1.1 НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Наследственные болезни и синдромы - это патологические состояния, в основе которых лежит изменение наследственного материала (мутация). Понятие «врожденные болезни» не является синонимом «наследственные болезни». Врожденная патология, выявляемая у ребенка при рождении, может быть вызвана не только мутациями, но и одними факторами внешней среды, которые повреждают плод (хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития плода, внутриутробные инфекции, травмы и т.д.).

В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, тип мутаций и характер взаимодействия со средой.

Наследственная патология делится на 5 основных групп:

хромосомные синдромы; генные болезни, которые делятся на моногенные (поражение одной пары аллельных генов) и полигенные (мультифакториальные или болезни с наследственным предрасположением); генетические болезни соматических клеток и болезни генетической несовместимости матери и плода.

Хромосомные синдромы характеризуются количественными (числовыми) и качественными (структурными) аномалиями половых и соматических хромосом у человека.

Моногенные заболевания - это патология, причиной которой являются мутации отдельных генов. Моногенные заболевания наследуются в соответствии с законами Менделя: по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному, X-сцепленному доминантному, X-сцепленному рецессивному, Y-сцепленному и митохондриальному пути наследования.

Мультифакториальные заболевания - это болезни с наследственной предрасположенностью, для проявления которых необходимо совместное действие наследственных и внешнесредовых факторов. Выделяют моногенные формы (патологическая мутация одного гена и воздействие нескольких строго специфических внешнесредовых факторов) и полигенные формы (сочетание патологических аллелей нескольких генов и воздействие комплекса неблагоприятных внешнесредовых факторов).

Генетические болезни соматических клеток - хромосомные перестройки в клетках, вызывающих активацию онкогенов (ретинобластома, опухоль Вильмса), спорадические случаи врожденных пороков развития, аутоиммунные процессы и старение.

Болезни генетической несовместимости матери и плода - гемолитическая болезнь новорожденных при несовместимости по группе крови и резус-фактору.

Существует клиническая классификация наследственных заболеваний, построенная по принципу ведущей системной патологии: нервные, нервно-мышечные, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи, глаз и др.

1.2 КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

I. Заболевания с поражением **НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ** (акантоцитоз (абеталипопротеинемия), болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз), нарушения обмена липидов, аминокислот и углеводов, мукополисахаридозы, синдром Криглера-Найяра, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля, синдром Луи-Бар, хорея Гентингтона и др.).

II. Болезни с поражением **КОСТНОЙ СИСТЕМЫ** (ахондроплазия, нейрофиброматоз, эпифизарная дисплазия, мукополисахаридозы, несовершенный остеогенез и др.).

III. Болезни с поражением **МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ** (амиотрофии Арана-Дюшена, Верднига-Гоффмана, Шарко-Мари-Тусса, дистрофии Куршманна-Баттена, Дюшена, Ландузи-Дежерина, Эрба-Рота, синдром Томсена и др.).

IV. Болезни с поражением **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ** (болезнь Фабри, мукополисахаридозы, синдромы Картагенера, Нунана, Холта-Орама, Элерса-Данло, Марфана).

V. Заболевания с поражением **КОЖИ** (акродерматит энтеропатический, акрокератоз бородавчатый Гопфа, альбинизм, синдромы Бека, Блоха-Сульцбергера, Бьёрнстада (курчавых волос), Ван-ден-Боша, Гольца (гипоплазия кожи фокальная), ихтиоз и др.).

VI. Болезни с поражением **ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ** (альбинизм, липидозы, синдромы Бера, Марфана, Элерса-Данло, галактоземия).

VII. Заболевания с поражением **МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ** (агенезия почек одно- и двусторонняя, адреногенитальный синдром, дисплазия почек и аплазия сетчатки, синдромы Альпорта, Олбрайта-Баттлера-Блумберга, Смита-Лемли-Опитца, Дебре-деТони-Фанкони).

VIII. Болезни с поражением **ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ** (легочный альвеолярный микролитиаз, муковисцидоз, синдромы Картагенера, Луи-Бар, Элерса-Данлоса, Хаммена-Рича).

IX. Болезни с поражением **ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ** (адреногенитальный синдром, гликогенозы, муковисцидоз, синдромы Гарднера, Пейтца-Егерса-Турена, Рандю-Ослера, Швахмана, целиакия и др.).

X. Патология **КРОВИ** (болезнь Верльгофа, гемолитическая анемия (лекарственная), связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, гемолитическая сфероцитарная анемия (болезнь Минковского-Шоффара), гемоглобинопатии (талассемии), геморрагическая

тромбастения Гланцмана, гемофилия А (недостаточность VIII фактора), гемофилия В (недостаточность IX фактора), эритропоэтическая порфирия).

XI. Болезни с поражением ОРГАНОВ СЛУХА (синдром Альпорта, глухонмота и дефект проводящей системы сердца (удлинение интервала QT на ЭКГ и обмороки), глухота проводящего типа с аномалией наружного уха, синдромы Пендредда, Ушера, слуховая неврома двусторонняя).

XII. Первичные ИММУНОДЕФИЦИТЫ (синдромы Блума, Брутона, Вискотта-Олдрича, Гитлина, Гуда, Джоба, Луи-Барр, Незелофа, Ди-Джорджи).

Мутации

В возникновении наследственных заболеваний и врожденных пороков развития лежит наследственная изменчивость, в которой львиную долю занимает мутационная изменчивость. Мутации - причина мутационной изменчивости - это любые изменения в нуклеотидной последовательности ДНК или в количестве ДНК. 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 (точечные).
2. Изменения структуры хромосом (хромосомные перестройки).
3. Изменение числа хромосом (геномные).

II. По характеру изменения фенотипа:

1. Летальные.
2. Морфологические.
3. Физиологические.
4. Биохимические.
5. Поведенческие.

III. По проявлению в гетерозиготе:

1. Доминантные.
2. Рецессивные.

IV. По условиям возникновения:

1. Спонтанные, неизвестна причина возникновения.
2. Индуцированные, возникающие в результате какого-то воздействия.

V. По степени отклонения от нормального фенотипа.

Для здоровья человека неблагоприятными могут оказаться последствия мутации любого типа - точечной, вызванной изменением структуры той или иной хромосомы или

нарушением числа хромосом. Специфичность медицинских последствий мутаций разных типов отражена в таблице 1.

Таблица 1.

Типы мутаций у человека и их последствия.

Тип мутаций	Характеристика	Последствия
Генные	Молекулярные изменения в генах	Нарушения синтеза первичных продуктов гена Генные болезни Мультифакториальные болезни
Хромосомные	Нарушения в структуре отдельных хромосом	Существенные нарушения органогенеза Летальные эффекты Хромосомные болезни
Геномные	Изменения числа хромосом или числа наборов хромосом	Глубокие нарушения эмбрионального развития Летальные эффекты Хромосомные болезни

Экогенетика

Медицинская генетика постоянно изучает среду обитания человека. В современном мире стремительно появляются новые факторы (химические, биологические, физические и др.), с которыми человек ранее не контактировал, вследствие чего генотип популяции не успевает быстро и адекватно реагировать на изменение среды. В подобных экологических условиях возникают наследственные болезни нового поколения - экогенетические болезни, представленные в таблице 2.

Таблица 2.

Примеры экогенетических болезней.

Фактор окружающей среды	Провоцирующий фактор	Генетически детерминированные системы	Патологическая реакция
Климат	Солнечная радиация	Ферменты репарации ДНК	Изъязвления кожи, рак
Производство	Красители бензидинового ряда	Ацетилтрансфераза	Рак мочевого пузыря
Бытовые вредности	Алкоголь	Альдегиддегидрогеназа	Патологическая

			чувствительность к алкоголю
Фармакологические препараты	Миорелаксанты	Псевдохолинэстераза E1	Остановка дыхания
Пищевые продукты	Молоко	Лактаза	Непереносимость молока

Экогенетические болезни, как правило, рецессивные, т.е. проявляются в гомозиготном состоянии по мутантному гену. Однако некоторые мутации, приводящие к экогенетическим болезням, проявляются и у гетерозиготных носителей. Такова, к примеру, пигментная ксеродерма - заболевание, относящееся к группе наследственных болезней, обусловленных дефектами систем репарации: установлено, что рак кожи у гетерозигот в этом случае развивается достоверно чаще, чем у лиц, не являющихся носителями мутантных генов. Повышенная частота проявления патологической реакции у гетерозиготных носителей соответствующих мутаций обуславливает существенное расширение группы риска. В этой связи экогенетические заболевания привлекают к себе все большее внимание специалистов разных областей медицины.

1.3 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ «ВВЕДЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ГЕНЕТИКУ»

Выберите один из предложенных ответов

1. ПРЕДМЕТ ИЗУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

- 1) заболевания животных
- 2) наследственные болезни человека
- 3) инфекционные болезни человека
- 4) болезни неонатального периода
- 5) травмы

2. ДЛЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ХАРАКТЕРНО

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

3. ДИПЛОИДНЫЙ НАБОР ХРОМОСОМ ОБРАЗУЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ

- 1) мейоза
- 2) деления половых хромосом
- 3) деления аутомсом

4. ГАПЛОИДНЫЙ НАБОР ХРОМОСОМ ОБРАЗУЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ

- 1) мейоза
- 2) митоза
- 3) деления аутомсом

5. МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ГЕНА

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

6. ОСНОВА ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

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

7. ПРИ ОБРАЗОВАНИИ ДИЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ

- 1) происходит расхождение бластомеров в процессе дробления
- 2) одна яйцеклетка оплодотворяется 2 сперматозоидами
- 3) две яйцеклетки оплодотворяются разными сперматозоидами

8. ПРИ ОБРАЗОВАНИИ МОНОЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ

- 1) происходит расхождение бластомеров в процессе дробления
- 2) одна яйцеклетка оплодотворяется 2 сперматозоидами
- 3) две яйцеклетки оплодотворяются разными сперматозоидами

9. НАИБОЛЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ТЕРАТОГЕННЫЙ ПЕРИОД

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

2. СЕМИОТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Наследственные болезни имеют большой удельный вес в общей патологии человека. Диагностика наследственной патологии - сложный и трудоёмкий процесс, в связи с разнообразием и сходством некоторых наследственных форм с ненаследственными болезнями (фенокопии), а также в связи с наличием редко встречающихся наследственных болезней (1:200000). Трудности диагностики обусловлены тем, что нозологический спектр наследственных болезней очень широк (более 3500 форм). Поэтому знание основных принципов клинической генетики поможет заподозрить наследственные болезни, а после дополнительных консультаций с врачом-генетиком, проведения параклинических и лабораторно-генетических обследований поставить точный диагноз.

Чтобы не «пропустить» наследственную болезнь, врач должен помнить о том, что наследственные болезни могут протекать под «маской» ненаследственных. В ряде случаев наследственная патология может сопутствовать основному, ненаследственному заболеванию, по поводу которого больной обратился к врачу.

2.1 ЭТАПЫ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

1) общее клиническое обследование больного в соответствии с современными требованиями, описанными в соответствующих руководствах;

2) при подозрении на конкретную наследственную болезнь необходимо проведение специализированного дифференциально-диагностического обследования.

При общем клиническом обследовании постановка диагноза должна завершиться одним из трёх заключений:

1) **диагноз ненаследственного заболевания** (достаточно общего клинического и лабораторного обследования - такие диагнозы, как конъюнктивит, острая пневмония, дизентерия, не требует генетического обследования);

2) **диагноз наследственной болезни** (клинического и параклинического обследования достаточно для диагностики таких «классических» наследственных заболеваний, как ахондроплазия, нейрофиброматоз, ретинобластома и т.д.);

3) **подозрение, что болезнь наследственная** (требуется применения специальных, дополнительных методов обследования - параклинических, лабораторно-генетических).

В клинической генетике для **постановки диагноза используют синдромологический метод**. С помощью предметно-образных знаков обозначают главные признаки врожденного или наследственного заболевания (синдрома). **Синдромологический подход** основан на общем клиническом методе обследования больных. Обязательным условием его применения служит знание врачом основных понятий клинической генетики, особенно таких базовых понятий, как: наследственный материал и уровни его организации, формы наследственной патологии, врожденное и наследственное заболевание (синдром), большая и малая аномалия развития.

Термин «**синдром**» в клинической генетике употребляется не для обозначения совокупности симптомов, объединённых единым патогенезом, а для обозначения самостоятельных нозологических единиц. Многие нозологически идентифицированные наследственные болезни называют синдромами. Обусловлено это тем, что такие нозологические формы были первоначально описаны как симптомокомплексы без понимания их этиологии. Хотя в дальнейшем расшифровывалась наследственная этиология данного симптомокомплекса или синдрома вплоть до полной генетической характеристики (хромосомные болезни, генные болезни, митохондриальные болезни), за наследственными болезнями, описанными вначале как синдромы, остался термин «синдром».

Клиническая диагностика наследственных болезней основывается на данных клинического, генеалогического и параклинического обследования:

I. Клинический метод.

II. Клинико-генеалогический метод.

III. Параклинический метод:

1) Общие.

2) Специальные.

I. Клинический метод (анамнез жизни и заболевания, объективное обследование больного и его родственников).

1) 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 предшествующий период бесплодия, хронические 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.).

- Весо-ростовые показатели при рождении (ЗВУР по гипопластическому и диспластическому типу, макросомия, макро- и микроцефалия, соответствие сроку гестации).

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

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

3) Объективный или клинико-морфологический осмотр.

Любое нарушение морфогенеза имеет диагностическую значимость, при обследовании больных необходимо проводить осмотр на предмет выявления признаков дизморфогенеза.

Семиотика наследственной патологии изучает признаки (симптомы) наследственных болезней, вызванных взаимодействием наследственных и средовых факторов.

Общая врачебная подготовка включает знание основных признаков и особенностей клинических проявлений наследственной патологии, общих принципов клинической диагностики, особенностей осмотра и физикального обследования пациентов и их родственников, клинико-генеалогический метод, синдромологический подход к диагностике наследственных болезней, оценку параклинических исследований. Решающее значение в

диагностике наследственных болезней имеют лабораторные генетические исследования: цитогенетические, молекулярно-генетические, биохимические и др.

Цель **клинико-морфологического осмотра** при наследственных болезнях, заключается в оценке морфотипа пораженного ребенка, когда диагностика основывается на внешнем «узнавании» того или иного синдрома - «портретная» диагностика. Во многих случаях выявляется характерный внешний вид больного, который делает разных больных из разных семей более схожими друг с другом, чем даже близкие родственники. Например: лицо эльфа (синдром Вильямса), птицеголовая карликовость (синдром Секкеля), гаргоилитический дисморфизм (мукополисахаридозы и муколипидозы), кошачий крик (синдром делеции короткого плеча хромосомы 5), кошачий глаз (синдром Шмида - Фраккаро), глаза лани (синдром частичной моносомии по длинному плечу хромосомы 22) и т. д. Внимание врача должно быть направлено также на выявление таких знаков у близких родственников больного.

Признаки дизморфогенеза являются составной частью наследственных и врождённых болезней. Они встречаются практически по всем системам и весьма разнообразны. Некоторые представления об их видах и числе можно найти в «Словаре признаков дизморфогенеза» (см. Приложения). 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. **Стигмы дизэмбриогенеза** встречаются у здоровых людей, но наличие нескольких признаков (более 5-6) указывает на необходимость более внимательного обследования больного на предмет врождённой или наследственной патологии.

Огромное разнообразие наследственных синдромов и множественных врожденных пороков развития (МВПР) характеризуется различными сочетаниями отдельных признаков (симптомов), общее число которых по некоторым оценкам превышает три тысячи. Они делятся на 3 группы:

- **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», «свистящее лицо», «лицо эльфа» и т. д.).

Патологический фенотип наследственного синдрома складывается из сочетания симптомов (минимальные диагностические признаки), создающих специфическое «фенотипическое ядро» заболевания, являющееся основой для установления диагноза.

Наряду с высокоинформативными симптомами в структуре наследственных синдромов присутствуют и фоновые признаки: симптомы, встречающиеся при многих наследственных синдромах, а также и в общей популяции, создающие фон «диспластичного» ребенка: эпикант, деформация ушных раковин, высокое небо, измененная дерматоглифика, клинодактилия, различные варианты синдактилии и т.д. Диагностическая значимость отдельно взятого признака этой группы невелика, однако недооценивать их не следует, особенно, когда к ребенку есть более серьезный повод «для претензий» в виде задержки физического, интеллектуального или полового развития и т.д.

Для их выявления детально оцениваются:

Производится планомерный, посистемный осмотр с выделением признаков:

- физическое развитие (антропометрия);
- костный возраст (своевременность закрытия зон роста длинных трубчатых костей);
- тип телосложения и наличие асимметрии скелета, его отделов;
- нарушение пигментации кожи, волос; структуры придатков кожи; сосудистые образования на коже, слизистых оболочках;
- наличие врожденных пороков развития и стигм дизэмбриогенеза;
- а-, 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 наследственного заболевания (синдрома) можно разделить на:

главные (основные или специфические) **признаки**. В их числе:

- *патогномоничные признаки* (низкий рост при карликовости);
- *ведущие признаки* (атаксия и телеангиэктазии при синдроме Луи-Бар);
- *типичные признаки* (сколиоз при заболеваниях соединительной ткани и скелета).

Неглавные (второстепенные или неспецифические) **признаки**. Например, клинодактилия мизинца встречается в норме, а также при синдроме Рассела-Сильвера.

Следует отметить, что все выделенные признаки должны быть оценены не сами по себе, а как показатели определенного патологического процесса. Любой знак может быть признаком наследственного заболевания, но может и не иметь такого значения, наблюдаясь у совершенно здорового человека.

2.2 ПРИЗНАКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

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

II признак - накопление определенных болезней у членов одной семьи. При анализе ведущая роль отводится клинико-генеалогическому методу, грамотно собранный семейный анамнез и анализ родословной помогает врачу в диагностике наследственного заболевания. При анализе родословной врач обязан учитывать пенетрантность и экспрессивность мутантного гена. В то же время наличие заболевания только у одного из членов родословной не исключает наследственного характера этой болезни (новая мутация, появление рецессивной гомозиготы).

III признак - редко встречающиеся специфические симптомы или их сочетание: голубые склеры при несовершенном остеогенезе, потемнение мочи на пеленках при алкаптонурии, мышинный запах при фенилкетонурии и др.

IV признак - наличие у большинства больных малых аномалий развития (микропризнаков, стигм дизэмбриогенеза).

V признак - при многих наследственных заболеваниях у больных выявляется соматическая аплазия, гипоплазия или гиперплазия, в результате нарушения взаимодействия клеточных слоев в эмбриогенезе (преобладание процессов пролиферации или дегенерации).

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. Все наследственные болезни проявляются в определенном возрасте. Так большинство хромосомных синдромов (Дауна, Патау, Эдвардса) клинически проявляются с момента рождения ребенка, тогда как первые симптомы фенилкетонурии наблюдаются к концу 3-4 месяца жизни, миопатия Эрба-Рота проявляется 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, т.е. накопление наследственных заболеваний у определенных национальностей. Причина такого накопления - нарушение панмиксии (случайного вступления в брак без учета генотипа). Примерами нарушения панмиксии служат изоляты. 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. Примеры заболеваний: 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.

Общие 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.

Ценные диагностические признаки врач получает при осмотре больного с проведением антропометрии (длина и масса тела, телосложение, пропорции, длина конечностей и туловища, окружности и др.) для выявления микроаномалий развития

(отклонения в развитии, которые выходят за пределы нормальных вариаций, но не нарушают функции органа). Они являются показателями эмбрионального дисморфогенеза и встречаются у людей и без наследственной патологии, но более 5-6 признаков указывает на необходимость обследования на врожденную или наследственную патологию.

При осмотре больного врач выявляет признаки, облегчающие дифференциальную диагностику. Например, запавшая переносица - признак мукополисахаридоза и ахондроплазии; искривление нижних конечностей - следствие не только рахита, но и 25 различных наследственных болезней. Умственная отсталость - имеется при более чем 100 наследственных синдромах. Наследственные формы заболеваний часто встречаются в практике окулистов. Так, атрофия зрительных нервов наблюдается при 15 наследственных болезнях, катаракта и помутнение хрусталика - более чем при 30.

2.3 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ «СЕМИОТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ»

Выберите один из предложенных ответов

1. 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
- 5) хронизация процесса и рецидивирование

2. ПЕРВЫЙ ЭТАП ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- 1) генеалогический метод
- 2) общее клиническое обследование
- 3) биохимический метод
- 4) цитогенетический метод
- 5) выявление гетерозиготоносителей

3. ВТОРОЙ ЭТАП ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- 1) общее клиническое обследование
- 2) специальные методы медицинской генетики
- 3) ультразвуковое исследование внутренних органов
- 4) электрокардиография
- 5) рентгенографическое обследование

4. 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
- 5) диагностика заболевания на основе параклинических данных

5. УТВЕРЖДЕНИЕ, ХАРАКТЕРНОЕ ДЛЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО СИНДРОМА

- 1) для диагностики синдрома необходимо наличие всех главных признаков
- 2) стигмы дизэмбриогенеза указывают на наличие аномалий развития внутренних органов
- 3) почти всегда синдромы диагностируются сразу после рождения
- 4) обычно синдромы являются результатом моногенной мутации
- 5) все синдромы имеют характерные стигмы дизэмбриогенеза

3. МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА

3.1 КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

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

Клинико-генеалогический метод широко используется в практике медико-генетического консультирования. Метод решает следующие задачи: установление наследственного характера и типа наследования заболевания, пенетрантность гена, анализ сцепления и локализации генов на хромосомах, изучение интенсивности изменения наследственного материала (частоты мутаций) у человека, расшифровка механизмов взаимодействия генов, расчет риска рождения больного ребенка, оценка прогноза заболевания.

I этап - составление родословной.

Для получения сведений о заболеваниях пробанда (исследуемый пациент) и его родственников применяют опрос, анкетирование, клиническое обследование, данные истории болезни или амбулаторных карт.

Сбор информации включает сведения о 3-4-х поколениях одной семьи. Сначала собирается информация о заболевании у пробанда, проводится его клиническое и лабораторное обследование. Затем исследуются другие родственники больного, его родители и сибсы - дети одной родительской пары. Уточняется информация о неблагоприятных исходах беременностей у женщин, повторных случаях аналогичного заболевания среди родственников.

Собранную информацию изображают графически. Римскими цифрами сверху вниз обозначают поколения. Потомство одного поколения нумеруют арабскими цифрами последовательно слева направо. Таким образом, любой представитель семьи получает персональный номер, например: II-3, III-5. Братья и сестры (сибсы) в родословной располагаются в порядке их рождения. Все исследованные индивиды располагаются строго по поколениям горизонтально. Людей, обладающих анализируемым признаком (заболеванием), выделяют штриховкой. В родословной указывают места проживания

бабушек и дедушек, а также их добрачные фамилии, для определения родственных браков, год рождения пробанда и его ближайших родственников.

Родословная собирается по одному или нескольким признакам. Изображение родословной сопровождается легендой (краткая запись с точной характеристикой), которая включает:

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.

II этап - генетический анализ родословной.

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, хорей Гентингтона, несовершенный остеогенез, брахидактилия, полидактилия и др.

1. Для большинства болезней с аутосомно-доминантным типом наследования характерны патологические состояния, не наносящие серьезного ущерба для здоровья и в большинстве случаев не влияющие на репродукцию.

2. Патологический признак проявляется в гомозиготном и гетерозиготном состоянии.

3. Патологический признак встречается в каждом поколении родословной - вертикальный тип наследования.

4. Соотношение больных и здоровых приближается к 1:1.

5. Соотношение пораженных мужчин и женщин одинаковое (мутантный ген находится 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 родителей рождаются дети, у которых мутантный ген находится в гомозиготном состоянии, в таком случае болезнь протекает тяжелее и возможна пренатальная смерть.

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 аминокислот, углеводов и жиров, муковисцидоз, мукополисахаридозы, гепатолентикулярная дегенерация (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-Сультцбергера, фолликулярный и пигментный кератоз, синдром Конради-Хюнермана, 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, возможна 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, доброкачественные опухоли (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.

3.2 ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД.

Цитогенетические методы исследования применяют для диагностики хромосомных синдромов. Они включают:

- определение полового хроматина,

- кариотипирование (кариотип - совокупность хромосом клетки) - определение количества и структуры хромосом с целью диагностики геномных мутаций и хромосомных aberrаций.

Показания для цитогенетического обследования больного:

- множественные пороки развития (трех и более систем);

- умственная отсталость в сочетании с нарушениями физического и полового развития;

- стойкое бесплодие у мужчин и женщин при исключении гинекологической и урологической патологии;

- привычное невынашивание беременности;

- нарушение полового развития (гипогонадизм, половые инверсии);

- небольшая масса ребенка, рожденного при доношенной беременности.

Определение X- и Y-хроматина.

Определение X- и Y- хроматина - метод экспресс-диагностики, определяющий истинную половую принадлежность.

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) уже на ранних этапах эмбрионального развития 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 мужского Y-полового хроматина (F-тельце) мазки окрашивают акрихином и просматривают с помощью люминисцентного микроскопа. Он обнаруживается в ядрах клеток мужского организма.

Определение полового хроматина используется в экспресс-диагностике хромосомных синдромов (таблица 3), 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 только после исследования кариотипа.

Таблица 3.

Содержание полового хроматина при различных состояниях.

Кариотип	Количество полового хроматина	Когда определяется
46, XX	1	Нормальный кариотип женщины
46, XY	0	Нормальный кариотип мужчины
45, X0	0	Синдром Шерешевского-Тернера
47, XXУ	1	Синдрома Клайнфельтера
47, XXX	2	Синдром трипло-Х
48, XXXУ	2	Синдрома Клайнфельтера
48, XXXX	3	Синдром поли-Х
49, XXXXУ	3	Синдром Клайнфельтера

Кариотипирование.

Для изучения хромосом используют клетки крови, костного мозга и культуры фибробластов. В метафазе митоза клетки обрабатывают колхицином, фиксируют и окрашивают. Для окраски хромосом используют краситель Романовского-Гимзы, 2%

ацеткармин или 2% ацетарсеин (рутинный метод) для выявления численных аномалий хромосом человека.

Для получения детальной картины структуры хромосом, идентификации (определения) отдельных хромосом или их сегментов используют способы дифференциального окрашивания (метод Гимза, G- и Q-бендинга).

Метафазные пластинки фотографируют. Из фотографий вырезают хромосомы, наклеивают их по порядку на лист бумаги - составляют кариограмму.

Для описания кариотипа человека разработана специальная номенклатура. Нормальный кариотип мужчины и женщины обозначают как 46,XY и 46,XX соответственно. При синдроме Дауна, характеризующемся наличием дополнительной хромосомы 21 (трисомия 21), кариотип женщин описывают как 47, XX 21+, а мужчины - 47, XY, 21+. При наличии структурной аномалии хромосомы указывают изменённое длинное или короткое плечо: 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 в свою очередь - на сегменты, и те и другие обозначают арабскими цифрами. Центромера хромосомы является исходным пунктом для отсчёта районов и сегментов.

Таким образом, для топографии хромосом, используют четыре метки: номер хромосомы, символ плеча, номер района и номер сегмента в пределах данного района. Например, запись 6p21.3 означает, что речь идёт о хромосоме 6-й пары, её коротком плече, районе 21, сегменте 3. Существуют ещё дополнительные символы, в частности pter - конец короткого плеча qter - конец длинного плеча.

Цитогенетический метод исследования позволяет обнаружить делеции и другие изменения в хромосомах размером приблизительно в 1 млн. оснований (нуклеотидов).

3.3 БИОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД

Биохимический метод определяет метаболиты, специфические для наследственных болезней нарушения обмена веществ (энзимопатий). Биохимическому анализу подлежат моча, пот, плазма и сыворотка крови, форменные элементы крови, фибробласты и лимфоциты.

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. Эти пробы просты и используют легкодоступный материал (кровь, моча).

На втором этапе применяют другие более сложные методы аналитической биохимии: электрофорез, тонкослойная хроматография, газовая и жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, магнитная резонансная спектроскопия, бомбардировка быстрыми нейтронами. Например, с помощью тонкослойной хроматографии мочи и крови можно диагностировать наследственные нарушения обмена аминокислот, олигосахаридов и гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Газовая хроматография применяется для выявления наследственных болезней обмена органических кислот. С помощью электрофореза гемоглобинов диагностируется вся группа гемоглобинопатий.

Показания для биохимического исследования:

- 1) умственная отсталость, психические нарушения;
- 2) нарушение физического развития - аномальный рост и строение волос, ногтей; искривление костей туловища и конечностей, чрезмерное отложение жира, гипотрофия или кахексия, тугоподвижность или разболтанность суставов;
- 3) плохое зрение или полная слепота, тугоухость или глухота;
- 4) судороги, мышечная гипотония, гипер- и гипопигментация, желтуха;
- 5) непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, частая рвота, диарея, жидкий стул, гепато- и спленомегалия; специфический запах мочи и пота;
- 6) мочекаменная болезнь, холестаз;
- 7) гемолитические анемии и др. состояния.

Биохимические методы применяются также для диагностики гетерозиготных состояний у взрослых. Шансы на встречу двух носителей одинакового патологического гена выше, если в брак вступают родственники, поскольку они могут унаследовать один и тот же рецессивный ген от своего общего предка. Предположить гетерозиготное носительство у женщины можно в случае, когда у женщины родились больные сыновья; ее отец поражен наследственной болезнью; женщина имеет больного брата или братьев; у двух дочерей одной матери родились больные сыновья (или сын); 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.), микроскопического исследования клеток крови и тканей, определения активности фермента, измененного в результате мутации. Так,

гетерозиготные носители фенилкетонурии реагируют на изменение фенилаланина более сильным повышением содержания аминокислоты в плазме, чем нормальные гомозиготы (болезнь обусловлена рецессивным аллелем).

Биохимический метод широко применяется в медико-генетическом консультировании для определения риска рождения больного ребенка. Успехи в области биохимической генетики способствуют более широкому внедрению диагностики гетерозиготного носительства в практику. Еще недавно можно было диагностировать не более 10-15 гетерозиготных состояний, в настоящее время - более 200. Однако следует отметить, что до сих пор имеется немало наследственных заболеваний, для которых методы гетерозиготной диагностики еще не разработаны.

3.4 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Среди основных методов ДНК-диагностики выделяют:

- дозовый блок-гибризационный анализ;
- анализ полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ);
- полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- анализ полиморфизма микросателлитных последовательностей.

Методы ДНК-диагностики позволяют осуществлять точную диагностику многих заболеваний, проводить дородовую диагностику наследственных болезней. Основой методов являются научные данные о строении и свойствах молекул ДНК и РНК, генах, закономерностях наследования признаков.

Для изучения генома человека и диагностики наследственных болезней, таких как фенилкетонурия, талассемии и др., проводится определение специфических нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК - генное зондирование или гибризационный анализ. Регистрация последовательностей небольшой длины (30 пар) нуклеотидов проводится с помощью меченых радиоактивных участков ДНК, названных зондами. Зонды гибризовались с изучаемыми участками ДНК - это блот-гибризация по Саузерну.

Широко используется полимеразная цепная реакция, метод предложен 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.

Прямая диагностика мутаций включает ряд методов:

- 1) определение нуклеотидной последовательности и выявление делеций, замены оснований и вставки в изучаемом фрагменте;

2) путем рестрикратного анализа выявление нарушения места рестрикции с помощью блот-гибридизации по Саузерну. Около 50% нуклеотидных замен ведет к изменению места рестрикции;

3) проведение аллелоспецифической гибридизации с синтетическими зондами, что позволяет обнаружить мутации в геномной ДНК;

4) химическое и ферментативное расщепление ДНК в местах неправильной сшивки оснований выявляет большую группу мутаций, ведущих к нестабильности ДНК. В основе метода лежит электрофорез двухцепочечной ДНК в нейтральном или равномерно денатурирующем геле;

5) регистрация изменения электрофоретической подвижности мутантных молекул ДНК;

6) трансляция белкового продукта осуществляется на основе получения специфической мРНК с добавлением лизата ретикулоцитов. Синтезируемый белок анализируют с помощью электрофореза. Изменение подвижности белка указывает на наличие мутации.

Косвенные методы выявления мутаций применяют в тех случаях, когда нуклеотидная последовательность гена еще не расшифрована, но известно его положение на генетической карте. Техника проведения анализа такая же, как и в прямой диагностике, но добавляются математические расчеты.

Метод генетики соматических клеток.

В основе метода лежат культивирование соматических клеток человека и получение из них клонов, их гибридизация и селекция. Так как соматические клетки несут в себе весь объем генетической информации, это дает возможность изучать на них генетические закономерности всего организма. Чаще всего используют клетки соединительной ткани (фибробласты) и лимфоциты крови.

Соматические клетки обладают рядом особенностей: быстро размножаются на питательных средах; легко клонируются и дают генетически однородное потомство; клоны могут сливаться и давать гибридное потомство; легко подвергаются селекции на специальных питательных средах; клетки человека хорошо и долго сохраняются при замораживании.

С помощью метода гибридизации соматических клеток:

- а) изучают метаболические процессы в клетке;
- б) выявляют локализацию генов в хромосомах;
- в) исследуют генные мутации;
- г) изучают мутагенную активность химических веществ.

3.5 МАССОВЫЙ ПРОСЕИВАЮЩИЙ МЕТОД (СКРИНИНГ) ВЫЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Скрининг (от англ. Screening - просеивание) - массовое обследование групп населения (беременных, новорожденных, этнических групп), направленное на выявление больных и носителей мутантного гена, с целью предупреждения рождения, ранней диагностики, эффективного лечения и профилактики тяжелых осложнений определенных заболеваний. Массовый, скрининговый метод выявления наследственных заболеваний является одним из эффективных подходов в доклинической диагностике и возможности нормокопирования фенотипа. Просеивающие программы не позволяют окончательно поставить диагноз, а только выявляют предположительно больных людей. Уточнение диагноза требует их повторного, подтверждающего обследования. По заключению ВОЗ, скрининг является начальным этапом в целом комплексе дальнейших диагностических и лечебных мероприятий, необходимых для коррекции состояния здоровья людей, страдающих тестируемым заболеванием.

Требования к программам неонатального скрининга на наследственные болезни («золотой стандарт» ВОЗ,1968):

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

Скрининговая программа включает следующие этапы:

I этап - получение образцов крови у всех новорожденных на 3-7 дни жизни и их немедленная транспортировка в лабораторию и лабораторное просеивающее тестирование.

II этап - подтверждающая лабораторная диагностика, среди позитивных результатов первичного скрининга, включая молекулярно-генетическое исследование.

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

IV этап - медико-генетическое консультирование семьи.

Схема организации скрининга:

1 уровень - родовспомогательные учреждения (забор крови и транспортировка в

лабораторию);

2 уровень - медико-генетические консультации (проведение 1 и 2 этапов скрининга, контроль за лечением, медико-генетическое консультирование семьи);

3 уровень - референсные центры (ДНК-диагностика лабораторный контроль качества контроль качества лечения);

4 уровень - международная сеть программ скрининга.

Из тысяч наследственных и врожденных заболеваний фенилкетонурия, муковисцидоз, галактоземия, адреногенитальный синдром и врожденный гипотиреоз (таблица 4) относятся к патологиям, при которых своевременно начатым ранним лечением можно предотвратить развитие заболевания и глубокую инвалидизацию. Названные болезни являются самыми частыми в популяции. Это послужило основанием введения во многих странах и в России (таблица 5) неонатального скрининга выявления среди новорожденных группы риска по этим пяти патологиям.

Нормативными документами, регламентирующими проведение скрининга среди новорожденных 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 Минздравсоцразвития России № 185 от 22.03.2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания».

Таблица 4.

Заболевания в программе неонатального скрининга в Российской Федерации в рамках Национального Приоритетного Проекта «Здоровье» в сфере здравоохранения

Заболевание	Частота	Возраст начала	Симптомы	Лечение
Фенилкетонурия	1:4500 - 1:20000	3-6 мес.	Задержка развития, судороги, «мышинный запах» мочи, дерматит и гипопигментация, умственная отсталость	Диетотерапия с 1-2 месяца жизни
Врожденный гипотиреоз	1:3000 - 1:6000	1-3 мес.	Макроглоссия, отечность, задержка развития, умственная отсталость	Гормонотерапия с 2-3 недель жизни
Галактоземия	1:14000 -1:60000	7-10 сутки	Срыгивания, рвота, желтуха, гепато- и спленомегалия, цирроз	Диетотерапия с 1-2 недели

			печени, судороги, катаракта. Летальность	жизни
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	1:10000 -1:15000	7-10 - сутки 3-5 лет	ППР, сольтеряющие кризы и летальность у мальчиков. Вирилизация гениталий у девочек.	Гормонотерапия с 1 недели жизни
Муковисцидоз	1:2000 - 1:2500	3-5 сутки до 6-12 мес.	Мекониальный илеус. Хронические обструктивные бронхолегочные и кишечные заболевания. Ранняя смертность.	Ферментотерапия с 6 мес. жизни

Таблица 5.

Становление скрининговых программ в Российской Федерации и за рубежом

Заболевания	Россия	За рубежом
Фенилкетонурия	с 1983-1984 гг	с 1964 года
Врожденный гипотиреоз	с 1993 года	с 1973 года
Адреногенитальный синдром	с 2006 года (в рамках национального проекта по здравоохранению)	Проводится во многих странах мира
Галактоземия		Проводится в некоторых странах мира
Муковисцидоз		

Для проведения скрининга забор крови у новорожденных производят на 4-й день жизни (у недоношенных - на 7-й день), используют образец крови, взятый из пятки ребенка, в виде капель наносят на специальную фильтровальную бумагу. Для проведения неонатального скрининга среди новорожденных используются наборы «Delfia Neonatal hTSN» (Wallac Oy, Финляндия) и «ТТГ-неоскрин» (Имуноскрин, Россия). Все исследования выполняются в лабораториях медико-генетических консультаций или центров.

Врожденный гипотиреоз не относится к наследственным болезням, но возникает у ребенка в периоде внутриутробного развития из-за поражения щитовидной железы, в частности, недостаточности тиреотропного гормона и др. Ведущая причина изменения функции щитовидной железы – это воспалительные изменения в ней, дефекты в зародышевых листках, применение беременной повышенных доз тиреостатических препаратов. При дефиците продуктов железы снижаются окислительные процессы во всех видах обмена веществ, что ведет к значительному нервно-психическому и физическому развитию ребенка. При врожденном гипотиреозе различают три формы: легкую,

среднетяжелую и тяжелую. Последняя (микседема) регистрируется сразу после рождения ребенка - слизистый отек, брадикардия, запоры, большой вес (более 4000 г), вялость, сонливость, отличают больного ребенка от его сверстников. При отсутствии лечения прогрессирует отставание психического и физического развития. Чаще врожденный гипотиреоз манифестирует, особенно при естественном вскармливании, на 4-6-м месяце жизни. До этого времени тиреотропные гормоны ребенок получает с молоком матери. Со временем их недостает организму, и у больного регистрируют тяжелые соматические и неврологические симптомы - дети начинают резко отставать в росте, весе, психическом развитии. Больные вяло реагируют на окружающее, перестают узнавать родителей. Голос низкий, «каркающий». Самое важное то, что применением гормонов щитовидной железы, в частности тироксина, можно предотвратить развитие инвалидизирующей симптоматики и изменить состояние больного в лучшую сторону.

Пороговой цифрой уровня тиреотропного гормона щитовидной железы для обследуемых в возрасте от 1 до 7 дней составляет 20 мкМЕ/мл, для детей 14 дней - 5 мкМЕ/мл и выше. Дети с повышенными значениями тиреотропного гормона, выявленными при неонатальном скрининге, подлежат постановке на диспансерное наблюдение с обязательным исследованием крови на уровень тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина.

При скрининге на фенилкетонурию проводят исследование уровня фенилаланина в крови. Детям из группы риска повторяют исследование на содержание фенилаланина с использованием аминокислотного анализатора, проводят молекулярно-генетическое исследование, при положительных тестах устанавливают диагноз фенилкетонурия и ребенку срочно назначают соответствующую диету и необходимое лечение.

При выявлении муковисцидоза в качестве скрининг-теста определяют уровень неонатального иммунореактивного трипсина, концентрация которого при муковисцидозе выше нормы, т.е. составляет более 70 нг/мл. Далее диагноз устанавливают у детей группы риска повторным исследованием уровня иммунореактивного трипсина, положительной потовой пробы на хлориды, назначают ДНК-диагностику по выявлению мутации. Необнаружение мутации не является поводом для исключения диагноза муковисцидоза. У больного может быть редкая мутация, которую невозможно идентифицировать в условиях данной лаборатории.

Группу риска детей с адреногенитальным синдромом выявляют по исследованию в образце крови 17-гидрооксипрогестерона (17-ОНП). Пороговая цифра концентрации этого белка составляет 30 нмоль/л, при таком показателе и выше исследование повторяют и выполняют ДНК-диагностику.

Для выявления галактоземии в предоставленном в лабораторию образце крови новорожденного исследуют содержание общей галактозы (галактоза и галактоза-1-фосфат). Результат скрининга можно считать отрицательным при уровне галактозы менее 400 мкмоль/л (7,2 мг/дл). Окончательный диагноз галактоземии устанавливают только после детального исследования активности ряда ферментов, обуславливающих нормальный обмен галактозы, и проведения молекулярно-генетического исследования.

Таблица 6.

Перечень заболеваний, включенных в программы массового неонатального скрининга в разных странах.

Группы	Заболевания
Аминоацидопатии/ ацидурии	фенилкетонурия, лейциноз, гомоцистинурия, цитрулинемия, аргининемия, тирозинемия, недостаточность биотинидазы
Органические ацидурии/ ацидемии	недостаточность аргининосукцинил-КоА-лиазы, пропионовая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, недостаточность изобутирил-КоА-дегидрогеназы, изовалерьяновая ацидемия, недостаточность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы, глутаровая ацидемия тип I, недостаточность 2-метилбутирил-КоА дегидрогеназы, недостаточность 3-метилкротил-КоА карбоксилазы, недостаточность бета-кетотиолазы
Дефекты β-окисления жирных кислот	недостаточность короткоцепочечной, среднецепочечной или длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы, множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы, недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы тип I и тип II, недостаточность карнитин/ацилкарнитинтрансферазы, дефекты транспорта карнитина
Врожденные эндокринопатии	врожденный гипотиреоз, врожденная гиперплазия коры надпочечников
Нарушения обмена углеводов	галактоземия
Лизосомные болезни	болезнь Тея-Сакса, болезнь Гоше
Нарушение транспорта метаболитов	муковисцидоз

Болезни системы крови	талассемия, серповидноклеточная анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
-----------------------	---

3.6 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ

«МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ЧЕЛОВЕКА»

Выберите один из предложенных ответов

1. НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ПРЕДПОЛАГАЕТ

- 1) обследование детей из учреждений для слабовидящих
- 2) исследование крови новорожденных на гликозаминогликаны
- 3) обследование новорожденных с целью выявления определенных форм наследственной патологии в доклинической стадии

2. ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ИСПОЛЬЗУЮТСЯ

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

3. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ БИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- 1) задержка психического развития в сочетании с мочекислым диатезом
- 2) гипопигментация, задержка моторного и речевого развития
- 3) олигофрения в сочетании с общей диспластичностью
- 4) все вышеперечисленное

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНЫХ 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

5. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ ДИАГНОСТИРУЮТСЯ

- 1) наследственные дефекты обмена веществ
- 2) мультифакториальные болезни
- 3) болезни, обусловленные изменением числа и структуры хромосом
- 4) инфекционные болезни

6. НЕОНАТАЛЬНОМУ СКРИНИНГУ ПОДЛЕЖАТ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- 1) адреногенитальный синдром
- 2) муковисцидоз
- 3) фенилкетонурия

- 4) гипотиреоз
- 5) галактоземия
- 6) все вышеперечисленные

7. СПЕЦИАЛЬНОЕ БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ НЕОБХОДИМО

- 1) при мышечной гипотонии, рвоте, отставании в психомоторном развитии
- 2) при хронической пневмонии, нарушениях всасывания в кишечнике
- 3) при снижении зрения, гепатоспленомегалии, умственной отсталости
- 4) при всех вышеперечисленных состояниях

8. ОСНОВНОЕ УСЛОВИЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

- 1) низкая частота гена болезни в популяции
- 2) отсутствие методов патогенетического лечения
- 3) точный, быстрый, простой в выполнении и недорогой метод
- 4) выраженный клинический полиморфизм болезни

9. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД ЯВЛЯЕТСЯ РЕШАЮЩИМ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ

- 1) моногенной патологии
- 2) синдромов с множественными врожденными пороками развития
- 3) хромосомной патологии
- 4) мультифакториальных болезней

10. СОВРЕМЕННЫЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

- 1) исследование полового хроматина
- 2) интерфазный анализ хромосом
- 3) молекулярно-цитогенетический метод
- 4) метод рутинной окраски

11. ДЛЯ КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ХАРАКТЕРНО

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

12. ДЛЯ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО ТИПА НАСЛЕДОВАНИЯ ХАРАКТЕРНО

- 1) родители больного ребёнка фенотипически здоровы, но аналогичное заболевание встречается у сибсов пробанда
- 2) сын никогда не наследует заболевание от отца
- 3) заболевание встречается одинаково часто у мужчин и женщин

13. ПРОБАНД - ЭТО

- 1) больной, обратившийся к врачу
- 2) здоровый человек, обратившийся в медико-генетическую консультацию
- 3) человек, впервые попавший под наблюдение врача-генетика
- 4) больной или носитель, изучаемого признака
- 5) индивидуум, с которого начинается сбор родословной

14. СИБСЫ - ЭТО

- 1) все родственники пробанда
- 2) дети одной родительской пары
- 3) родственники пробанда, лично обследованные врачом-генетиком

4. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки развития - стойкие морфологические изменения (таблица 7), выходящие за пределы вариаций строения, возникающие внутриутробно (таблица 8) и приводящие к нарушению функций организма или уродству.

Таблица 7.

Морфологические субстраты врожденных пороков развития.

Аплазия	Полное врожденное отсутствие органа
Гипоплазия	Недоразвитие органа с дефицитом его массы или размера
Гиперплазия	Увеличение массы или размера органа
Макросомия (гигантизм)	Увеличение длины и размеров тела ребенка в целом
Гетеротопия	Наличие клеток или тканей одного органа в другом
Гетероплазия	Нарушение дифференцировки тканей
Эктопия	Смещение органа или его расположение в необычном месте
Поли - приставка к названию органа - полидактилия, полиспления и т.д.	Удвоение или увеличение числа органов либо его частей или его части

Атрезия	Полное или частичное отсутствие отверстия в канале (например, в пищеводе)
Отсутствие сращения каких-либо структур	Например, расщелины губы и неба
Неразделение (слияние) органов	Например, пальцев - синдактилия

Таблица 8.

Врожденные пороки развития по времени возникновения.

Гаметопатии	Результат изменения наследственного материала в половых клетках родителей, пороки обусловлены генными или хромосомными мутациями
Бластопатии	Нарушение формирования зародыша в течение первых 15 дней его развития до начала маточно-плацентарного кровообращения, очень грубые дефекты (гибель зиготы, циклопия, двойниковые пороки)
Эмбриопатии	Нарушения формируются при поражении плода от 16-го дня до конца 8-й недели внутриутробного развития, большинство пороков развития возникают в этот период
Фетопатии	Возникают с 9-й недели беременности до родов, в этот период пороки возникают редко, но под воздействием неблагоприятных факторов возможно сохранение эмбрионального развития органа - расположение яичек в брюшной полости, недоразвитие отдельного органа плода

Врожденные пороки развития бывают изолированные, системные и множественные. Изолированные (80% случаев) - поражение только одного органа (врожденный порок сердца, врожденный вывих тазобедренного сустава, спинномозговая грыжа, стеноз привратника желудка, расщелина губы и (или) неба, пороки половых органов у мальчиков).

Системные пороки развития - поражение в пределах одной системы (ахондроплазия).

Множественные врожденные пороки (18% случаев) диагностируются при обнаружении у ребенка патологических изменений в двух и более системах органов, 80% детей с данной патологией погибают на первом году жизни.

В зависимости от причины возникновения - моногенные (17-20%), хромосомные (10-12%), мультифакториальные (40-65%) и экзогенные (3-5%) врожденные пороки.

Тератогенные факторы, формирующие врожденные пороки:

1) Эндогенные факторы:

- изменение наследственных структур в результате мутации;

- эндокринные или метаболические заболевания матери;
- «перезревание» половых клеток;
- возраст родителей повышает риск рождения ребенка с пороками развития.

2) Экзогенные факторы:

- биологические (инфекции TORCH - комплекса),
- химические (лекарственные, химические вещества, токсины, алкоголь и др.);
- физические (радиационные, механические и др.);

4.1 МОНИТОРИНГ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Одним из направлений работы по выявлению тератогенов является организация мониторинговых регистров врожденных пороков. В настоящее время успешно функционируют две основные программы мониторинга (таблица 9). Eurocat программа, поддерживаемая комиссией Европейского общества, для эпидемиологического обзора врожденных аномалий, и (ICBDMS) - International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems - программа, поддерживаемая ВОЗ, для отслеживания новых тератогенов в окружающей среде.

В 1998 году Минздравом РФ был издан приказ №162 от 10.09.98 «О мониторинге врожденных пороков развития» с целью обеспечения единого подхода к слежению за частотой врожденных пороков развития в сочетании с уровнем загрязнения окружающей среды тератогенными и мутагенными веществами в территориях Российской Федерации.

Цели и задачи мониторинга:

- определение частоты врожденных пороков развития в популяции;
- изучение динамики частоты врожденных пороков развития;
- проведение эпидемиологических исследований врожденных пороков;
- изучение этиологии врожденных пороков развития;
- выявление и контроль новых тератогенных факторов среды;
- оценка влияний на популяционные показатели частоты врожденных пороков программ пренатальной диагностики и первичной профилактики.

Таблица 9.

Сравнительные данные по системам мониторинга

Характеристики	Eurocat	ICBDMS
----------------	---------	--------

Число программ	35	28
Число стран	17	35
Число родов в год	400 000	2 500 000
Число беременностей	за 1980 - 94: 3 493 258	за 1974 - 94: 39 015 270
Виды пороков (различия)	Включаются только в Eurocat: аномалии глаз (в целом) катаракта, аномалии ушей (в целом), ВПС, пилоростеноз, аномалии уrogenитального тракта, наружных половых органов, неопределенный пол, мышечно-скелетные и соединительно-тканые аномалии, все хромосомные аномалии.	Включаются только в ICBDMS: экстрофия мочевого пузыря, эписпадия, синдром сливового живота
Максимальный возраст регистрируемых	Без границ, но лучшая информация по неонатальному периоду	До 1 года
Вид информации	Регистрационная форма Eurocat	Годовые данные в виде таблиц, описание случаев
Контроль данных	Контроль высокого качества осуществляется генетиками (по оригиналам описаний)	Не строгий (по таблицам)

Функционирование программ мониторинга во многих странах мира позволило выделить ряд конкретных тератогенных факторов риска врожденной патологии у плодов: поздний возраст рожениц, недостаточный уровень медицинской помощи беременным, внутриутробные инфекции, в т.ч. краснуха, самолечение, алкоголь, курение, дефицит фолиевой кислоты, недостаточное питание, незапланированные беременности, профессиональные вредности.

4.2 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ «ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ».

Выберите один из предложенных ответов

1. ВРОЖДЕННЫЙ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ РАЗВИТИЯ

- 1) не выходит за пределы нормы и не нарушает функцию органа
- 2) выходит за пределы нормы, но не нарушает функцию органа

3) выходит за пределы нормальных вариаций и нарушает функцию органа

2. ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ

1) не выходит за пределы нормы и не нарушает функцию органа

2) выходит за пределы нормы, но не нарушает функцию органа

3) выходит за пределы нормальных вариаций и нарушает функцию органа

3. УКАЖИТЕ КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

1) конец 1-й – начало 2-й недели гестации

2) конец 2-й – начало 3-й недели гестации

3) 7-8 неделя гестации

4. ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ЭТО

1) полиоз

2) сандалевидная щель

3) гипертелоризм

4) эктопия органа

5) готическое небо

5. ВЫБЕРИТЕ ПРАВИЛЬНЫЕ УТВЕРЖДЕНИЯ

1) гаметопатии приводят к нарушению оплодотворения или гибели зиготы

2) эмбриопатии возникают в период от 9-ой недели до родов

3) фетопатии возникают в первые дни жизни ребенка

6. ЭТИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

1) наследственная

2) экзогенная

3) мультифакториальная

4) все вышеперечисленное

7. К ИНФЕКЦИЯМ TORCH - КОМПЛЕКСА ОТНОСЯТСЯ

1) токсоплазмоз

2) краснуха

3) цитомегаловирусная инфекция

4) гепатит

5) все вышеперечисленные

8. ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ БЫВАЮТ

1) изолированные

2) системные

3) множественные

4) все вышеперечисленные

9. ВОЗДЕЙСТВИЕ ТЕРАТОГЕННОГО ЭФФЕКТА ЗАВИСИТ ОТ

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

10. СИНДРОМ ДАУНА МОЖЕТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

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

5. ХРОМОСОМНЫЕ СИНДРОМЫ

Хромосомные синдромы - врожденные патологические состояния с множественными врожденными пороками развития, причиной которых является изменение количества или структуры хромосом, в результате спорадических мутаций. Частота - 7-8:1000 новорожденных. В России эта патология регистрируется у 12 000 новорожденных ежегодно.

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

Хромосомные болезни делятся на две группы:

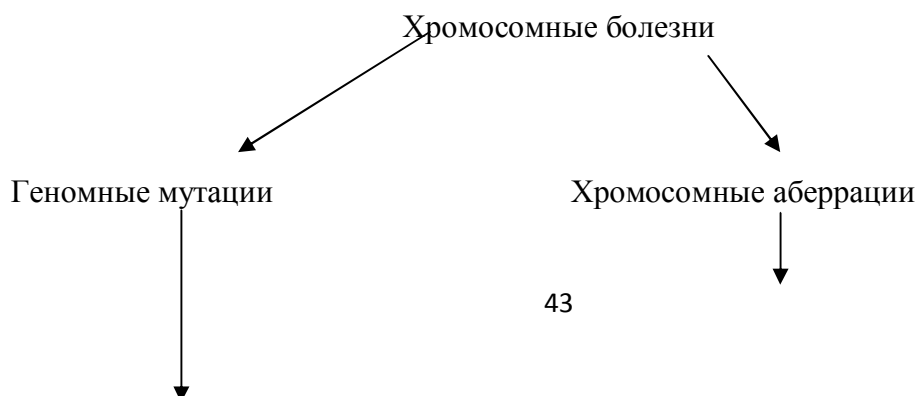
I группа - аномалии числа хромосом:

- нарушение числа аутосом,
- увеличение или уменьшение числа половых X- и Y-хромосом,
- полиплоидии - кратное увеличение гаплоидного набора хромосом.

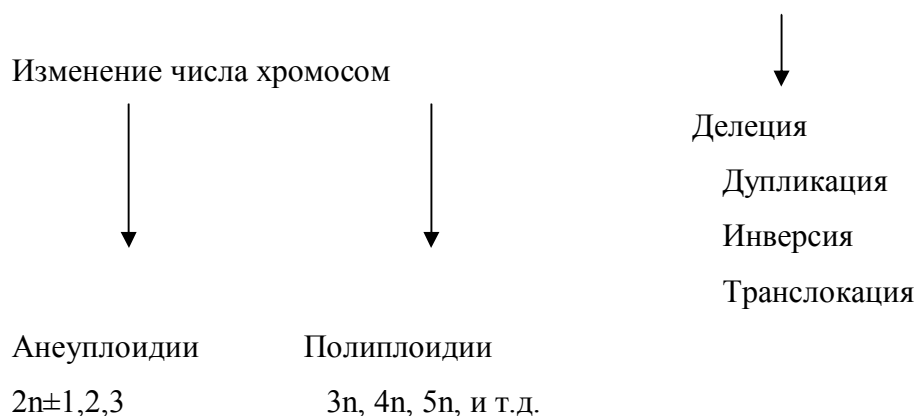
II группа - структурные нарушения (абберации) хромосом:

- транслокации - обменные перестройки между негомологичными хромосомами,
- делеции - потери участка хромосомы,
- инверсии - повороты участка хромосомы на 180°,
- дупликации - удвоения участка хромосомы,
- изохромосомия - повторяющийся генетический материал в обоих плечах,
- кольцевые хромосомы - соединение двух концевых делеций в обоих плечах

хромосомы.



Изменение структуры хромосом



Характерные общие признаки хромосомных синдромов: множественные врожденные пороки развития, замедленное внутриутробное и постнатальное развитие, черепно-лицевые дизморфии, задержка психического развития, нарушение функций внутренних органов.

Фенотип хромосомных аномалий: низкая масса при рождении, изменение формы черепа, микроцефалия, гипертелоризм, эпикант, уплощенная спинка носа, расщелина твердого неба, высокое, готическое небо, аномалии ушных раковин, короткая шея, косолапость, крипторхизм, гипоплазия полового члена, гипоспадия, пороки сердца, задержка физического и психического развития.

5.1 ЧИСЛОВЫЕ АНОМАЛИИ АУТОСОМ

Синдром Дауна (трисомия 21), впервые описан в 1866 г. английским педиатром А. Дауном. Частота 1:700-800 новорожденных. Рождение детей с болезнью Дауна зависит от возраста матери (чаще у женщин до 18 лет и старше 35 лет).

Основную долю (94%) составляют случаи полной трисомии 21-й хромосомы. Кариотип - 47,XY,21+ или 47,XX,21+. Около 2% больных детей имеют мозаичные варианты синдрома Дауна (часть клеток - содержит дополнительную хромосому, часть - нормальный кариотип). Мозаичные варианты сопровождаются менее выраженными изменениями фенотипа по сравнению с простой трисомией. В 4% случаев регистрируется транслокационные формы, 50% которых наследуются от родителей-носителей, а 50% - возникают вновь.

Фенотип синдрома Дауна: голова с уплощенным затылком; толстая кожная складка на задней поверхности шеи; скошенный и узкий лоб; лицо плоское, переносица широкая и вдавленная; язык большой и виден между губами; постоянно открытый рот, толстые губы; «монголоидный» разрез глаз; эпикант; ушные раковины маленькие и деформированные. Костно-мышечная система: низкий рост; короткая шея; воронкообразная или килевидная грудная клетка; широкие кисти и стопы с короткими пальцами; поперечная борозда на ладонях; первый палец на стопах широко отстоит от других пальцев - «сандалевидная щель»;

мышечная гипотония с разболтанностью суставов, поэтому новорожденные с синдромом Дауна лежат в кроватке, раскинув ручки и ножки.

При синдроме Дауна у 50% больных - врожденные пороки сердца (дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородок), пищеварительный тракт поражается в 15% случаев (атрезии или стенозы двенадцатиперстной кишки).

Для больных характерна умственная отсталость - дебильность - в 75% случаев, имбецильность - у 20% больных, идиотия - в 5% случаев. Дети легче осваивают навыки, связанные с физическими движениями, чем речевые. Дети внимательные, ласковые, терпеливые при обучении.

Средняя продолжительность жизни составляет 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.

Лечение больных с синдромом Дауна комплексное и неспецифичное:

- 1) Развитие моторных навыков и органов чувств.
- 2) Полноценное питание, массаж и гимнастика, развивающие занятия.
- 3) Использование ноотропных лекарственных средств.

4) Стимуляции двигательной активности ребенка - в возрасте от 0 до 2 месяцев необходимо в течение дня несколько разворачивать на живот, при этом под грудь подкладывают небольшую подушечку. В возрасте от 2 до 6 месяцев необходимо переворачивать ребенка на бочок и на животик. В возрасте от 6-12 мес. обучать пациента самостоятельно сидеть.

Прогноз: многие больные с трисомией 21 способны жить самостоятельно, создавать семьи, овладевать несложными профессиями при наличии специальных методов обучения и укрепления здоровья, правильного питания и ухода.

Синдром Патау (трисомия по 13-й хромосоме) впервые описан в 1960 г. К. Patau с соавторами у детей с пороками развития. Частота 1: 6 000 новорожденных, мальчики и девочки поражаются одинаково часто.

Около 80-85% всех случаев заболевания обусловлены нерасхождением хромосом в мейозе. Вероятность возникновения таких мутаций увеличивается с возрастом матери. Кариотип: 47,XX,13+ или 47,XY,13+. 15% случаев - результат транслокации 13-й хромосомы на хромосому группы D. Редко встречаются другие цитологические случаи: мозаицизм, изохромосомы, другие транслокации и т.д.

Хромосома 13 намного крупнее 21-й хромосомы, и ее трисомия вызывает значительно более тяжелые структурные и функциональные нарушения. Для беременности таким плодом

характерны в 50% случаев многоводие и угроза выкидыша. Роды наступают на 36-38-й неделе.

Фенотип синдрома Патау: множественные врожденные пороки развития головного мозга и лица. Микроцефалия. В теменной области - участок отсутствия кожи до 1 см в диаметре. Лоб скошенный, глазные щели узкие, переносица запавшая, глаза недоразвиты с помутнением роговицы, уши расположены низко и деформированы. Типичный признак синдрома Патау - двусторонние расщелины верхней губы и неба. Двусторонняя полидактилия на руках, флексорное положение кистей, дефекты перегородок сердца, незавершенный поворот кишечника, дефекты поджелудочной железы и печени. Почки увеличены в размерах, поликистоз. Неопущение яичек (крипторхизм) и недоразвитие полового члена у мальчиков, удвоение матки и влагалища у девочек.

Лечение детей с синдромом Патау неспецифическое. Оперативное лечение врожденных пороков развития, общеукрепляющее лечение, профилактика инфекционных и простудных заболеваний. Тщательный уход за такими пациентами облегчает их состояние, предупреждает инфекционные осложнения.

Прогноз: 95% детей с синдромом Патау умирают на 1-м году жизни. Однако некоторые больные с синдромом Патау живут несколько лет.

Синдром Эдвардса (трисомия 18) был описан в 1960 г. Почти во всех случаях регулярная трисомия 18-й хромосомы. Кариотип: 47,XX,18+ или 47,XY,18+. Мозаицизм и транслокационные формы редки. Частота 1:7000. Соотношение девочек и мальчиков с синдромом Эдвардса составляет 1:3.

Фенотип синдрома Эдвардса: множественные пороки развития лица, сердца, костной системы, половых органов. Дефекты развития конечностей, недоразвитие больших пальцев рук и лучевых костей, стопы с выступающей пяткой и провисанием свода (стопа-качалка), укорочение первой плюсневой кости. Спинномозговые грыжи и расщелины верхней губы, недоразвитие глаз - микрофтальмия. Череп долихоцефалический, с выступающим затылком, глазные щели короткие, нижняя челюсть и отверстие рта маленькие, челюсть скошена назад, ушные раковины деформированы и расположены низко, слуховой проход узкий, грудина укорочена, грудная клетка широкая. Отмечается флексорное положение кистей рук. При этом III и IV пальцы прижаты к ладони и частично перекрыты II и V пальцами. Мышечный тонус высокий. Дети лежат в кроватке, отведя голову назад, с согнутыми конечностями. У пациентов с синдромом Эдвардса - пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, в сочетании с недоразвитием клапанов аорты и легочной артерии), пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезия пищевода, незавершенный поворот кишечника и т.д.),

недоразвитие (гипоплазия) легких, сращение почек, удвоение мочеточников, крипторхизм у мальчиков.

Уход за больными в основном заключается в предупреждении инфекционных осложнений.

Прогноз: дети с синдромом Эдвардса умирают на 1-м году жизни от осложнений, связанных с врожденными пороками развития (асфиксия, сердечно-сосудистая недостаточность, пневмония, кишечная непроходимость). Для больных старшего возраста характерна глубокая умственная отсталость.

5.2 ЧИСЛОВЫЕ АНОМАЛИИ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

Частота полисомии по X- или Y-хромосомам - 1,5:1000-2:1000. В основном это полисомии XXX, XXU и XUУ, 25% - мозаичные типы полисомии.

Общая клиническая картина: нарушение полового развития и незначительное снижение интеллекта.

Синдромы полисомии X-хромосомы включают в себя трисомию X (кариотип - 47,XXX), тетрасомию X (48,XXXX), пентасомию X (49,XXXXX). Дополнительные X-хромосомы инактивируются, поэтому такие патологические состояния совместимы с жизнью.

Трисомия X-хромосомы среди новорожденных девочек составляет 1:1000. Женщины с кариотипом XXX в полном или мозаичном варианте имеют нормальное физическое и психическое развитие. Объясняется это тем, что в клетках две X-хромосомы гетерохроматинизированы, а функционирует одна, как у здоровой женщины. Однако при трисомии X с возрастом увеличивается риск возникновения психических заболеваний. Интеллектуальное развитие нормальное или на нижней границе нормы. У части женщин - аменорея, дисменорея, ранняя менопауза. Редко: микроцефалия, косоглазие, сколиоз, высокий рост, бесплодие.

Увеличение числа X-хромосом в кариотипе сопровождается усугублением поражения нервной системы, формированием пороков развития и нарушением функции половых органов. При тетрасомии и пентасомии X-хромосомы: снижение интеллекта от пограничной умственной отсталости до олигофрении, черепно-лицевые дизморфии, аномалии зубов, половых органов, судороги, пороки развития конечностей (маленькие их размеры, сращение лучевой и локтевой костей), врожденные пороки сердца, необычный внешний вид.

Терапия при синдроме полисомии по X-хромосоме симптоматическая.

Синдром Шерешевского-Тернера. Впервые этот синдром был описан русским ученым Н.А. Шерешевским в 1925 г. Частота 1:3000 новорожденных девочек. Чаще всего регистрируется полная моносомия по X-хромосоме (60% всех больных), из них в 80-85%

случаев имеет материнское происхождение, а в 15-20% - отцовское. Не менее 90% зачатий абортируется самопроизвольно.

Кариотип больных включает 45 хромосом с одной X-хромосомой (45,X0). Кроме истинной моносомии во всех клетках встречаются делеции короткого или длинного плеча X-хромосомы (46,XXp-; 46,XXq-). Мозаицизм - в 20% случаев.

Фенотип синдрома Шерешевского-Тернера: гипогонадизм, недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, врожденные пороки развития, низкий рост. При рождении: короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками, лимфатический отек кистей рук, предплечий, стоп и голеней. Врожденные пороки сердца и почек встречаются в 20% случаев.

В подростковом возрасте: задержка роста ребенка (80% всех случаев низкорослости у девочек обусловлены синдромом Шерешевского-Тернера). Рост взрослых девушек с этим заболеванием составляет в среднем 135-140 см. У девочек 12-14 лет выражена задержка полового развития, телосложение коренастое, на коже часто множество родинок, подбородок выступает вниз, уши расположены низко, шея широкая и короткая, иногда по бокам ее расположены кожные складки - «птериgium», низкий рост волос на задней поверхности шеи. Деформации скелета: грудная клетка широкая, «щитообразная» или «воронкообразная», вальгусное положение предплечий и голеней и др. Интеллектуальное развитие пациенток с близко к норме, характерны инфантильность и снижение познавательных способностей.

Мозаичные формы заболевания характеризуются стертыми клиническими проявлениями. Часть таких больных имеют нормальное или немного задержанное половое развитие, регулярные менструации, могут иметь потомство.

Лечение комплексное, направлено на исправление имеющихся аномалий. До 12-14 лет девочкам проводится терапия, корригирующая задержку роста. С 13-14 лет - гормональное лечение препаратами женских половых гормонов, которые вызывают формирование вторичных половых признаков и менструального цикла. Оперативное лечение врожденных пороков развития, пластическая хирургия – коррекция косметических нарушений. Проводится психотерапия.

Прогноз: современная гормональная терапия и экстракорпоральное оплодотворение с использованием донорской яйцеклетки дают возможность рождения здорового ребенка женщинам, имеющим моносомию по X-хромосоме.

Синдром Клайнфельтера. Впервые был описан в 1942 г. Частота 1:500-700 новорожденных. Около 80% всех случаев заболевания связаны с присутствием в кариотипе дополнительной X-хромосомы (47,XXY). У таких мальчиков можно обнаружить тельца Барра в 15-25% эпителиальных клеток слизистой щек, у других пациентов регистрируются мозаичные формы.

Фенотип формируется к 12-15 годам - недоразвитие яичек и вторичных мужских половых признаков, увеличиваются молочные железы - гинекомастия. Рост волос на лице скудный, голос сохраняет высокий тембр. Телосложение феминизировано с отложением жира на бедрах и в нижней части живота. В резко уменьшенных яичках - азооспермия, олигоспермия. Стойкое бесплодие. Больные высокого роста с диспропорционально длинными нижними конечностями, сколиоз, деформация грудной клетки. Катаракта, снижение слуха, врожденные пороки сердца, варикозное расширение вен. Умственная отсталость легкой степени или неустойчивость внимания, повышенная утомляемость, повышенная внушаемость, снижение инициативности, незрелость суждений.

Степень тяжести умственной отсталости растет с увеличением числа X-хромосом в кариотипе (больные с 49,XXXXY страдают глубокой олигофренией).

В лечении пациентов используют препараты мужских половых гормонов, которые коррегируют вторичные половые признаки, но не приводят к восстановлению сперматогенеза, больные имеют стойкое бесплодие.

Синдром дисомии по У-хромосоме (кариотип 47,XYU). Частота 1:1000 новорожденных мальчиков. Реже регистрируются трисомии У-хромосомы (48,XYUU) и тетрасомии У-хромосомы (49,XYUUU).

Фенотип: физическое и умственное развитие в большинстве случаев нормальное. Заметных отклонений в половой и эндокринной системах нет. Такие мужчины могут иметь детей. Для 35% пациентов с полисомией У-хромосомы характерны ускорение роста в детском возрасте, высокий рост у взрослого - не ниже 186 см, удлинение конечностей, грубые черты лица, выступающие надбровные дуги и переносье, увеличенная нижняя челюсть, большие ушные раковины, патология коленных и локтевых суставов, нарушение поведения (агрессивность, асоциальные поступки). У некоторых больных с возрастом развиваются шизофрения и эпилепсия. Часто регистрируется умственная отсталость, степень тяжести которой зависит от количества У-хромосом в кариотипе. Чем их больше, тем значительней интеллектуальная недостаточность.

Лечение при дисомии по У-хромосоме чаще не требуется. При наличии показаний проводятся гормонотерапия при недоразвитии гениталий, противосудорожная терапия и т.д.

5.4 СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ ХОМОСОМ (ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ).

Структурные аномалии хромосом несут меньший генный дисбаланс, чем трисомии, поэтому они описаны у живых детей для всех типов аутосом.

Синдром «кошачьего крика» - делеция короткого плеча одной из 5-й пары хромосом (5p-). Заболевание описано в 1963 г. Дж. Леженом. Соотношение мужчин и женщин - 1:1,3. Кариотип 46,XX,5p- или 46,XY,5p-. Частота 1:45 000.

Фенотип: необычный 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: продолжительность жизни зависит от тяжести пороков внутренних органов, медицинской помощи. Большинство больных умирают в первые годы жизни от пневмонии или сердечно-сосудистой недостаточности, некоторые достигают 10-летнего возраста. Единицы достигают 50-летнего возраста.

Синдром Прадера-Вилли (у мужчин) и синдром Ангельмана (у женщин)

Кариотип 46,XX,-15p или 46,XY,-15p.

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

Синдром Вольфа-Хиршхорна (частичная моносомия -4p) - делеция сегмента короткого плеча хромосомы 4. Частота 1:100 000.

Фенотип: многочисленные врождённые пороки, задержка физического и психомоторного развития. Внутриутробная гипоплазия: масса тела детей при рождении - 2000 г. Микроцефалия, клювовидный нос, гипертелоризм, эпикант, аномальные уши (часто с преаурикулярными складками), расщелины верхней губы и нёба, аномалии глазных яблок, антимонголоидный разрез глаз, маленький рот, гипоспадия, крипторхизм, сакральная ямка, деформация стоп и др.

Наряду с пороками развития наружных органов более чем у 50% детей имеются 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.

5.5 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ «ХРОМОСОМНЫЕ СИНДРОМЫ».

Выберите один из предложенных ответов

1. ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ, НЕ ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ У ЖИВОРОЖДЕННЫХ

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

2. ГЕНОМНЫЕ МУТАЦИИ

- 1) инверсии, транслокации, дупликации, делеции
- 2) полиплоидии, анеуплоидии, триплоидии, тетраплоидии
- 3) внутрихромосомные и межхромосомные перестройки

3. ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ

- 1) делеции
- 2) дупликации
- 3) инверсии
- 4) изохромосомы
- 5) все вышеперечисленные

4. ПОЛИПЛОИДИЯ - ЭТО

- 1) уменьшение числа хромосом в наборе на несколько пар
- 2) диплоидный набор хромосом в гамете
- 3) увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору

5. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КАРИОТИПА

- 1) в анамнезе умершие дети с множественными пороками развития
- 2) хроническое течение болезни с началом в детском возрасте
- 3) неврологические проявления (судороги, спастические парезы)

6. МЕТОД ТОЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОМОСОМНЫХ СИНДРОМОВ

- 1) клинический
- 2) дерматоглифики
- 3) цитогенетический
- 4) клинико-генеалогический
- 5) специфическая биохимическая диагностика

7. ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ ХРОМОСОМНЫХ СИНДРОМОВ

- 1) нарушения физического развития
- 2) умственная отсталость, врожденные пороки развития, сокращение продолжительности жизни
- 3) специфический запах мочи, пота

8. СИНДРОМ ДАУНА ЯВЛЯЕТСЯ РЕЗУЛЬТАТОМ

- 1) регулярной трисомии

- 2) транслокации
- 3) мозаицизма
- 4) всего вышеперечисленного

9. ДЛЯ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ХАРАКТЕРНЫ ГРУБЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

- 1) да
- 2) нет

10. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИМЕНЯЕТСЯ

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

6. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ С ПРОГРЕДИЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

6.1 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (НЕЙРОФИБРОМАТОЗ, СИНДРОМ ЛУИ - БАР, БОЛЕЗНЬ ХАРТНАПА)

Нейрофиброматоз - заболевание, характеризующиеся нейрофибромами, невриномами, гемангиомами и лимфангиомами. При 1 типе выявлены мутации в гене нейрофибромина с локализацией в коротком плече хромосомы 17q11.2, при 2 типе - мутации в гене мерлина 22q12.2. Величина гена - 350 000 пар нуклеотидов. Тип наследования - аутосомно-доминантный. 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.

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 случайной травматизации опухолевых узлов. Больные нейрофиброматозом не должны подвергаться инсоляции, стрессам и переутомлению.

Дифференциальный диагноз: туберозный склероз, другие факоматозы.

Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиоэктазия) - нейро-эктодермальная дисплазия.

Мутантный ген АТМ локализован в 11q22.3. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Частота - 1:300000.

Минимальные диагностические признаки: телеангиоэктазии, мозжечковая атаксия, снижение иммунологической реактивности.

Клиника: экспрессивность мутантного гена проявляется полиморфизмом вариантов развития и течения заболевания. Заболевание начинается в раннем возрасте, первые симптомы - нарушение походки, неловкость движений. Затем развивается мозжечковая атаксия (100%), отмечается дрожание головы и туловища, общая слабость. К школьному возрасту больные перестают самостоятельно ходить, обслуживать себя, появляются выраженные мозжечковые симптомы – интенционный тремор, адиадохокinez, мышечная гипотония, скандированная речь. Нередко отмечаются экстрапирамидные гиперкинезы в дистальных отделах конечностей, носящие атетоидный или хореаформный характер (90-100%). В тяжелых случаях - скованность движений, олигокинезия или брадикинезия. В дальнейшем нарушение конвергенции и ограничение движений глаз в сторону и вверх (80-90%), нистагм (90-100%), косоглазие, псевдоофтальмоплегия, бульбарные нарушения, гипорефлексия и дизартрия. Умственная отсталость, расстройства нейроэндокринной системы. В возрасте от 2 до 6 лет появляются телеангиоэктазии кожи, конъюнктивы и слизистой оболочки твердого и мягкого неба. Патология дыхательных путей: частые острые

респираторные заболевания, синуситы, пневмонии (60-80%), приводят к снижению функций внешнего дыхания, развитию ателектазов, пневмосклероза и бронхоэктазов. Повышен риск злокачественных образований, причем в 10-30% поражается лимфорегикулярная система. Нарушены Т- и В-клеточные системы иммунитета, отсутствуют сывороточные IgA, снижены IgG и E. Наблюдается: задержка физического развития, пигментные пятна, очаговая депигментация кожи, кератоз, склеродермия, седина, очаговая алопеция, кожа сухая, тонкая, повышенная ломкость волос, ногтей. 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.

Диагноз: клиническая триада. Кровь: дисгаммаглобулинемия. РЭГ: дистония мозговых сосудов. ЭЭГ: диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Пневмоэнцефалография: атрофия мозжечка. Патологоанатомическое исследование: аплазия или гипоплазия тимуса, лимфоузлов и селезенки, мозжечковая дегенерация (уменьшение клеток Пуркинье с дистрофией и атрофией белого вещества; изменение вен мягких мозговых оболочек мозжечка, аналогичное сосудистым изменениям на коже и слизистых оболочек), дисплазия яичников. Кариотипирование: хромосомные aberrации, трисомия 16, 19-20 хромосом.

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

Дифференциальный диагноз: атаксия без иммунодефицита, изолированный иммунодефицит IgA.

Болезнь Хартнапа - аминокислотурия, характеризующаяся пеллагроподобной фоточувствительной кожной сыпью и преходящей мозжечковой атаксией, содержание триптофана в крови не увеличено. Мутантный ген локализован в 5p15. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Частота 14219 (США).

Патогенез: дефект транспортной функции клеток слизистой кишечника и проксимальных отделов почечных канальцев, в результате нарушается адсорбция триптофана и большой группы других моноаминокарбоновых аминокислот с нейтральной, ароматической и гетероциклическими цепями. Развивается эндогенный дефицит никотиновой кислоты. Не всосавшийся триптофан разрушается кишечной микрофлорой с образованием индольных соединений, способных окрашивать мочу в голубой цвет.

Минимальные диагностические признаки: изменения психики, специфическая гипераминацидурия, фотодерматоз, боли в животе.

Клиника: манифестация в первые месяцы жизни, с возрастом клиническая картина уменьшается. Повышенная чувствительность кожи к УФ лучам – появление гиперемии, шелушения, пузырей; кожные изменения напоминают пеллагру. Нервная система – атаксия, хореоформный гиперкинез, интенционный тремор, повышение периостальных рефлексов, нистагм, нарушение конвергенции. Психика – депрессия, гиподинамия, фобии, галлюцинации, умственная отсталость. Склонность к коллаптоидным состояниям, сильным головным болям. Боли в животе, диарея, гепатоспленомегалия, остеопороз.

Диагноз: генерализованная гипераминоацидурия без повышения аминокислот в крови; повышенное выделение с мочой индольных соединений; отсутствие триптофана в крови. Диагностический тест: введение антибиотиков широкого спектра действия приводит к полному прекращению экскреции индольных продуктов с мочой.

Лечение: разгрузочные фруктово-сахарные дни, защита от инсоляции, никотиновая кислота, никотинамид, витамин В₆.

Прогноз: с возрастом для жизни благоприятный.

Дифференциальный диагноз: пеллагра, триптофанурия с карликовостью, гипертриптофанемия семейная, синдром “голубой пленки”, семейная гиперкальциемия с нефрокальцинозом и индиканурией.

6.2 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ (БОЛЕЗНЬ КАРТАГЕНЕРА, ХАММАНА-РИЧА)

Болезнь Картагенера (первичная цилиарная дискинезия; синдром дэкстрокардии, бронхоэктазов и синуситов) - полное или частичное обратное расположение внутренних органов, поражение бронхолегочной системы (бронхоэктазы, деформирующий бронхит) и придаточных пазух носа (полисинуситы, полипы и др.). Мутантный ген денеина картирован в 9p21-p13, 5p15-p14 и 7p21. Частота 1:20000-40000. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Манифестация заболевания происходит у детей в первые дни жизни, чаще всего как пневмония новорожденных. Истинный характер патологии устанавливается в школьном возрасте. Начало заболевания: одышка, быстрая утомляемость, кашель с выделением мокроты, затрудненное дыхание через нос. В околоносовых пазухах возникают синуситы и кисты. Изменения в легких носят распространенный характер. Частые обострения воспалительного процесса со склонностью к рецидивированию. Характерно наличие гнойного эндобронхита. Перкуторно - смещение границ относительной сердечной тупости вправо. Аускультативно - тоны сердца прослушиваются справа, в нижних отделах легких - большое количество сухих и влажных хрипов. Нарушение сердечной деятельности.

Диагноз: анамнез, клиника, параклиника. На обзорной рентгенографии -

декстрокардия, полное или частичное обратное расположение внутренних органов, ателектазы пораженных долей обоих легких. На бронхограммах - цилиндрические и смешанные бронхоэктазы. Рентгенологическое исследование носоглотки: гаймориты, пансинуситы и т.д. Фазовоконтрастное исследование биоптата слизистой оболочки носа и/или бронхов: отсутствие биения ресничек (синдром «неподвижных ресничек»). Исследование функции внешнего дыхания и основных гемодинамических показателей.

Лечение: бронхоэктазы подлежат оперативному лечению, долевые резекции предпочтительнее сегментарных. Предоперационная подготовка заключается в общеукрепляющей и противовоспалительной терапии, санации ЛОР-органов и трахеобронхиального дерева (повторные санационные бронхоскопии, аэрозольная терапия, постуральный дренаж и др.).

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

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. В других случаях - 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. Ранними рентгенологическими признаками являются 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 процесса – 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. При далеко зашедшем процессе по периферии легочных полей 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 с момента появления первых симптомов 4-6 лет. При своевременно начатом лечении возможно улучшение качества жизни, с сохранением работоспособности.

Дифференциальный диагноз: туберкулез, саркоидоз, пневмокониоз, пневмомикоз, лимфогенный карциноматоз, другие фиброзы легких, хронические легочные заболевания.

6.3 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ (АНЕМИЯ МИНКОВСКОГО-ШОФФАРА, ГЕМОФИЛИЯ)

Анемия Минковского-Шоффара (сфероцитоз наследственный, семейная шаровидно-клеточная гемолитическая анемия). Мутантный ген анкирина и спектрина локализован на хромосоме 8p11.2. Тип наследования - аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. 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 обычно в 3-10 лет. Тяжесть клинических проявлений варьирует. Старшие дети жалуются на тяжесть в левом подреберье, слабость, утомляемость, которые возникают в период кризов. Родители замечают периодически возникающую желтуху, задержку физического развития, гипогенитализм.

Течение заболевания характеризуется кризами 2-х типов. Гемолитический криз проявляется нарастанием анемии, одышкой, тошнотой, рвотой, болями в животе, адинамией

и повышением температуры до 38-40°, гепатоспленомегалией, нормохромной анемией (ретикулоцитоз 50-60% и выше). Апластический (арегенераторный) криз проявляется тяжелой гипохромией, анемией 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. Нередко встречается дефект межжелудочковой перегородки. На рентгенограмме черепа – значительное расширение диплоитического пространства с рисунком типа “щетки”.

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

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

Прогноз: для жизни благоприятный.

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

Гемофилия - наследственное заболевание, коагулопатия, характеризуется замедлением свертываемости крови и гематомным типом кровоточивости вследствие дефицита VIII или IX плазменных факторов свертывания крови. Тип наследования - рецессивный сцепленный с X - хромосомой. Частота 14:100 000 мальчиков.

Ранние клинические признаки: гематомы на волосистой части головы, внутричерепные кровоизлияния, кровоподтеки на лбу, конечностях, десневые кровотечения, из прикушенного языка, межмышечные гематомы на ягодицах, длительные кровотечения после вакцинации.

Диагностика гемофилии: анализ генеалогического и биологического анамнеза ребенка; выявление и оценка степени выраженности геморрагического синдрома.

Клиническая диагностика: характерен гематомный тип кровоточивости (гематомы - подкожные и межмышечные кровоизлияния, постепенно нарастающие после травмы, глубокие, напряженные, сопровождающиеся резким болевым синдромом); гемартрозы - кровоизлияния в суставы (коленные, голеностопные, локтевые, плечевые, лучезапястные), пораженный сустав увеличивается в размере, теплый на ощупь, болезненный, при повторных

кровоизлияниях развивается деформация и контрактура сустава; кровотечения из слизистых оболочек и раневой поверхности при прикусывании языка, прорезывании и смене зубов, после экстракции зуба или при оперативном вмешательстве, возможны спонтанные кровотечения, обычно отсроченные (через 1-24 часа), упорные, длительные, анемизирующие; внутренние кровотечения - почечные, желудочно-кишечные, гематомы брюшной полости, внутричерепные кровоизлияния, кровотечения при оперативных вмешательствах и др.

Лабораторная диагностика: клинический анализ крови, значительное удлинение времени свертывания при нормальном количестве тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время, время рекальцификации плазмы, определение уровней факторов свертывания крови.

6.4 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (СИНДРОМ МАРФАНА, НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ)

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). Тип наследования - аутосомно-доминантный. 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%), иридолиз (дрожание хрусталика), сферофакия (шаровидная форма хрусталика), микрофакия (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.

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. Вследствие деформации конечностей может снижаться рост. Другие скелетные аномалии: 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 переменны. 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 дентиногenezом. 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, платиспондилы, 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.

6.5 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (СИНДРОМ АЛЬПОРТА, СИНДРОМ ДЕ-ТОНИ-ДЕБРЕ-ФАНКОНИ)

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.

Синдром де Тони-Дебре-Фанкони (почечный канальцевый синдром Фанкони). Тип наследования предположительно аутосомно-рецессивный для I типа и аутосомно-доминантный для II типа. Мутантный ген в локусе 15q15.3.

Минимальные диагностические признаки: генерализованная гипераминацидурия, гиперфосфатурия, глюкозурия; отставание в росте, деформация скелета, спонтанные переломы.

Клиника. Выделяют два типа заболевания: I тип проявляется в детском возрасте, II - у взрослых. Наиболее тяжелая форма поражения проксимальных почечных канальцев - I тип. Заболевание обычно начинается на 2-м году жизни: отмечают отставание в росте, гипотрофия, вялость, раздражительность, снижение сопротивляемости инфекциям, мышечная гипотония, гипорефлексия, снижение артериального давления. Позднее появляются жажда, полиурия, деформации скелета по типу рахита, спонтанные переломы. Биохимически выявляют генерализованную гипераминацидурию, гиперфосфатурию, глюкозурию, повышенную экскрецию бикарбонатов, гипокалиемию, метаболический ацидоз. Рентгенологические изменения включают остеопороз, искривление длинных трубчатых костей, кифоз. При морфологическом исследовании обнаруживают истончение проксимальных канальцев почек в сочетании с общей дистрофией нефрона.

Дифференциальный диагноз: почечный канальцевый ацидоз и другие тубулопатии.

6.6 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЖКТ, ПЕЧЕНИ (БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА, КРИГЛЕРА-НАЙЯРА)

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепато-лентикулярная дегенерация) - нарушение обмена белков и меди, с циррозом печени и дистрофией головного мозга. Тип наследования - аутосомно-рецессивный, ген АТР7В локализован в локусе 13q14.3-q21.1. Частота 1:33000-5000.

Предвестники заболевания: нарушение деятельности печени и желудочно-кишечные расстройства (желтуха, боли в правом подреберье, диспепсия). Позднее - выраженный гепатолиенальный синдром. Нервная система - экстрапирамидные симптомы в виде мышечной ригидности, гиперкинезов и расстройств психики. Чувствительность не нарушена. Типичный симптом - кольцо Кайзера-Флешера - отложения по периферии роговой оболочки содержащего медь зеленовато-бурого пигмента (при поздних формах заболевания).

Желтовато-коричневая пигментация кожи туловища и лица. Частые геморрагические явления (кровоточивость десен, носовые кровотечения), мраморность кожи, акроцианоз. Суставные боли, профузный пот, остеопороз, ломкость костей. Слабоумие.

Клинические формы: 1. Брюшная форма - страдают дети, течение от нескольких месяцев до 3-5 лет, тяжелое поражение печени. 2. Ригидно - аритмогиперкинетическая (ранняя) форма - быстро прогрессирующее течение, преобладание мышечной ригидности, контрактур, торсионных насильственных движений, дизартрии, дисфагии, эпилептиформных припадков. Длительность 2-3 года, заканчивается летально. 3. Дрожательно-регидная форма - манифестация в юношеском возрасте, волнообразное течение, субфебрильная температура тела, тяжелая ригидность и дрожание, усиливающиеся при статическом напряжении мышц, движениях и волнениях, дисфагия и дизартрия. Продолжительность жизни 6 лет. 4. Дрожательная - начало в 20-30 лет, медленно прогрессирует, преобладает дрожание. 5. Экстрапирамидно-корковая (редко) - экстрапирамидные нарушения с апоплектиформно - пирамидными парезами, эпилептическими припадками, тяжелым слабоумием. Длительность 6-8 лет, заканчивается летально.

Диагноз: анамнез, клиника (наличие роговического кольца, геморрагический диатез). Моча: гиперкупрурия ($\text{Cu} > 200$ мкг/сут в моче), гипераминоацидурия (> 350 мг/сут). Капилляроскопия: атония капилляров, застойные явления.

Лечение: α -пеницилламин (до 1-2 г в сутки), тиоловые препараты, связывающие и выводящие медь из организма: унитиол в/м по 5 мл 5% р-ра - 25-30 инъекций. Курс повторять через 1-2 месяца. Диета молочно-растительная, богатая углеводами, бедная медью. При психозах - психотропные средства. Операции на вентролатеральном ядре таламуса для устранения тонических нарушений и гиперкинезов.

Прогноз: до появления тиоловых препаратов 90% больных умирало в возрасте до 30 лет. Сейчас прогноз более благоприятный.

Болезнь Криглера-Найяра (негемолитическая ядерная желтуха, дефицит печеночной глюкуронилтрансферазы, негемолитическая гипербилирубинемия) - пигментный гепатоз, вследствие генетически детерминированной энзимопатии. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Мутации в гене UDP-глюкуронилтрансферазы, локализованном в 2q37. Частота: в литературе описано 200 случаев

Патогенез: полное или частичное отсутствие глюкуронилтрансферазы приводит к неспособности печени конъюгировать билирубин, в результате чего свободный билирубин в сыворотке крови повышается в 15-20 раз от нормы, развивается интенсивная желтуха и тяжелая билирубиновая энцефалопатия.

Клиника: резко выраженная и стремительно нарастающая желтуха с первых суток жизни после рождения, с тяжелыми неврологическими нарушениями, из-за токсического действия свободного билирубина. Ядерная желтуха: судороги, гиперрефлексия, мышечный гипертонус, симптом “заходящего солнца”. Печень и селезенка не увеличены. Больные отстают в физическом и психическом развитии.

Диагноз: анамнез (семейный характер), клиника. Кровь - анемия и гемолиз не характерны, изменение функциональных проб печени, гипербилирубинемия превышает 340 мкмоль/л (20 мг/%), достигая 850 мкмоль/л, обнаруживается только свободный билирубин. Продукция билирубина при данном синдроме не повышена. Уровень сывороточного билирубина увеличивается при интеркуррентных заболеваниях. Желчь, полученная из желчевыводящих путей и желчного пузыря – бесцветная или бледно-желтая, отсутствует прямой билирубин и билирубингликуронид. Моча - уробилин в норме. Кал - содержание уробилиногена снижено (40-50% от нормы).

Патологическая анатомия: повреждение синусоидальной мембраны гепатоцита и гиперплазия гладкого эндоплазматического ретикулома в ней. Морфологические признаки повреждения нервной системы, миокарда и скелетных мышц.

Лечение: фототерапия (лампы дневного света, кварцевые, прямой солнечный свет), обменные гемотрансфузии, плазмаферез, трансплантация печени. Назначение фенобарбитала с целью стимуляции глюкуронилтрансферазы печени не приводит к уменьшению сывороточной концентрации билирубина.

Прогноз: неблагоприятный, 75% больных погибают в детском возрасте.

Дифференциальный диагноз: транзиторная желтуха, желтухи новорожденных, переходящая семейная гипербилирубинемия, гемолитические желтухи различного генеза.

6.7 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ (МИОДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА-БЕККЕРА, АХОНДРОПАЗИЯ)

Миодистрофия Дюшенна-Беккера - прогрессирующие дегенеративные изменения в мускулатуре без первичной патологии мотонейрона. Мутантный ген белка дистрофина локализован в Хр21.2. Тип наследования - X-сцепленный рецессивный. Частота миодистрофии Дюшенна 1:3500 мальчиков. Частота миодистрофии Беккера 1:30000 мальчиков.

Клиника: два типа псевдогипертрофической мышечной дистрофии - тип Дюшенна с тяжелым течением и доброкачественный тип Беккера.

Мышечная дистрофия Дюшенна начинается обычно в первые три года жизни, дети поздно начинают ходить, не умеют прыгать и бегать. Выраженные симптомы появляются в 2–3-х летнем возрасте в виде псевдогипертрофии икроножных мышц и изменения походки -

«утинная», с широко расставленными стопами, разведенными носками, отведенными назад плечами и поднятым подбородком. Ребенку трудно встать с пола. Заболевание неуклонно прогрессирует и к 10-11 годам дети прикованы к постели. Атрофия мышц приобретает восходящее направление: мышцы бедра→тазовый пояс→плечевой пояс→руки. Наблюдается псевдогипертрофия ягодичных, дельтовидных, мышц языка, живота. Атрофический процесс развивается в сердце, ЖКТ, далее - в мышцах лица, глотки и дыхательных путей.

Манифестация миодистрофии Беккера происходит не ранее 10-15 лет, течение мягкое, больные сохраняют работоспособность до 20-30 лет.

Диагноз: мышечная слабость, преимущественно в проксимальных группах мышц; повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови; поражение лиц мужского пола. При биопсии мышц - характерные изменения (перерождение мышц, некроз отдельных волокон). На ЭМГ - миопатия, на ЭКГ - поражение миокарда и нарушение проводимости.

Прогноз: средняя продолжительность жизни 20 лет. Смерть наступает обычно от легочных инфекций или сердечной недостаточности.

Ахондроплазия (диафизарная аплазия, хондродистрофический нанизм, болезнь Парро-Мари, врожденная хондродистрофия) - аномальный рост и развитие хрящевой ткани в эпифизах трубчатых костей и основании черепа, хрящевые зоны которых либо гипопластичные, либо аномально гиперплазированные. Тип наследования аутосомно-доминантный, но в 85% случаев - новые мутации, из-за резко сниженной способности больных иметь потомство. Заболевание обусловлено мутацией 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 трузубца, 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: с рождения – витаминотерапия, массаж, ЛФК, на ночь – 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 – общеукрепляющая терапия, массаж, ЛФК.

Дифференциальный диагноз: другие формы карликовости, ахондрогенез.

6.8 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ (ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ, АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ)

Врожденный гипотиреоз - недостаточность гормонов щитовидной железы. При первичном гипотиреозе (90% всех случаев) поражается щитовидная железа (аплазия или гипоплазия). Аутосомно-рецессивный тип наследования для мутаций, ведущих к утрате функции ТТГ и аутосомно-доминантный тип наследования для мутаций типа конститутивного приобретения функции. Частота 1:4000. Чаще встречается у девочек

Клиника: от легких форм до очень тяжелых. Развивается с первых месяцев жизни. Роды ребенка обычно происходят позже 40 недель. Новорожденные с массой тела выше 4 кг, отечность тканей лица, большой язык, отеки тыльной поверхности кистей и стоп, грубый голос. Больной ребенок плохо удерживает тепло, вяло сосет. Желтушность кожи может сохраняться до 1 месяца и более.

К 3-6 месяцам - ребенок отстает в росте и массе тела. Кожа сухая, желтовато-бледная, утолщенная, шелушится, язык большой, хриплый голос, ломкие, сухие волосы, холодные

кисти и стопы, запоры, мышечная гипотония. Лицо: широкая запавшая переносица, широко расставленные глаза, низкий лоб.

После 5-6 мес. нарастает 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.

Диагноз: исследуется тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ), тиреоидные гормоны: трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) крови. При гипотиреозе снижается уровень Т3 и Т4 в крови. Уровень ТТГ высокий при первичном и низкий при вторичном и третичном гипотиреозе.

Лечение - пожизненная гормональная терапия L-тироксином (1 раз в день утром за 30 мин до завтрака, 15-150 мкг/сут.). Питание - сбалансированное, кожу больных обрабатывают детским кремом. При отсутствии стула - очистительные клизмы. Курсы витаминотерапии, ноотропы, сосудистые средства, массаж, лечебная физкультура, занятия с логопедом.

Адреногенитальный синдром - наследственное нарушение биосинтеза стероидных гормонов. Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Мутантный ген стероид-21-гидроксилазы локализован в 6-й хромосоме (6p21.3), мутантный ген 11 β -гидроксилазы - 8q21. Частота 1:5000 новорожденных.

Клиника: 1) сольтеряющая форма - срыгивания, рвота, нарушение микроциркуляции, сонливость, потеря массы тела. 2) Простая вирилизующая форма - прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенная экскреция гормонов коры надпочечников. У девочек маскулинизация (от умеренной гипертрофии клитора - до полного сращения губо-мошоночных складок). Внутренние половые органы сформированы по женскому типу. У мальчиков вирильная форма адреногенитального синдрома не распознается (гениталии нормальные). Диагноз ставиться на 5-7 году жизни при появлении признаков преждевременного полового развития. 3) Аттенуированная (неклассическая) форма проявляется в подростковом возрасте. У девочек - умеренное увеличение клитора, раннее развитие молочных желез, ускорение костного возраста, нарушение менструального цикла, гирсутизм. Симптомами избытка андрогенов у мальчиков является ускоренный костный возраст и преждевременное оволосение. Латентная форма не имеет клинических проявлений, но в сыворотке крови - повышение уровня кортизола.

Диагноз: повышение в сыворотке крови 17-гидроксипрогестерона (выше 12 нМоль/л) при дефиците 21-гидроксилазы, повышение 11-дезоксикортизола (выше 35 нМоль/л) при

дефиците 11-гидроксилазы. Повышенная экскреция с мочой 17-КС, 17-ОКС. Опережение «костного» возраста. Необходимо определять генетический пол ребенка.

Лечение: кортизон, или преднизолон в сочетании с минералокортикоидами при простой вирильной форме, лечение сольтеряющей формы начинается с коррекции ОНН. Девочкам хирургическое лечение гениталий проводят в 3-4 года.

Прогноз при простой вирильной форме благоприятный для жизни, а при раннем лечении - и для нормального роста и полового развития. Для остальных форм адреногенитального синдрома прогноз неблагоприятный.

6.9 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ «НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ С ПРОГРЕДИЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ»

Выберите один из предложенных ответов

1. СИНДРОМ МАРФАНА СВЯЗАН С АНОМАЛИЯМИ

- 1) костной системы, что приводит к увеличению длины и толщины костей
- 2) мышечной ткани, что приводит к слабости сухожилий и связок
- 3) соединительной ткани (дилатация аорты и разболтанность суставов)
- 4) гормона роста (избыточное отложение жира, высокий рост)

2. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СИНДРОМА МАРФАНА

- 1) отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация
- 2) подвывих хрусталика, гиперподвижность суставов, воронкообразное вдавление грудины, высокий рост, зубные аномалии
- 3) умственная отсталость, макроорхизм, длинное лицо, высокий лоб, массивный подбородок, оттопыренные уши

3. ДЛЯ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА ХАРАКТЕРНО

- 1) заболевание выявляется у одного из родителей пробанда
- 2) экспрессивность гена в одной семье
- 3) наличие множественных пигментных невусов
- 4) аутосомно-доминантное наследование
- 5) все вышеперечисленное

4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА

- 1) врожденный порок сердца и лучевой кости и ее производных
- 2) анемия, гепатоспленомегалия, «башенный» череп
- 3) себорейные аденомы на щеках, депигментированные пятна

- 4) множественные пигментные пятна на коже; опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон, сколиоз, глиомы зрительного нерва

5. КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МИОДИСТРОФИИ

- 1) прогрессирующая мышечная слабость
- 2) псевдогипертрофия икроножных мышц
- 3) все перечисленные
- 4) повышение креатинфосфокиназы в сыворотке крови

6. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА

- 1) гипертелоризм, брахидактилия, крипторхизм, низкий рост
- 2) гонады представлены яичками, гипогонадизм
- 3) прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенная экскреция гормонов коры надпочечников
- 4) умственная отсталость, макроорхизм, оттопыренные уши

7. ДЛЯ СИНДРОМА ДЕ ТОНИ-ДЕБРЕ-ФАНКОНИ ХАРАКТЕРНО

- 1) полиурия
- 2) рахитоподобная деформация скелета
- 3) тахипноэ
- 4) поражение органов дыхания

8. ПРОТЕИНУРИЯ, ТУГОУХОСТЬ, ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ХАРАКТЕРНО ДЛЯ

- 1) гломерулонефрита
- 2) пиелонефрита
- 3) синдрома Альпорта
- 4) фосфат-диабета

9. ДЛЯ БОЛЕЗНИ КАРТАГЕНЕРА ХАРАКТЕРНО

- 1) декстрапозиция органов
- 2) все перечисленные признаки
- 3) бронхоэктазы
- 4) неподвижность реснитчатого эпителия бронхов
- 5) полисинуситы

10. ДЛЯ АНЕМИИ МИНКОВСКОГО-ШОФФАРА ХАРАКТЕРНО

- 1) спленомегалия, желтуха
- 2) гемолитическая анемия
- 3) все перечисленные признаки
- 4) снижение осмотической стойкости эритроцитов

5) радикальный метод лечения - спленэктомия

7. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Болезни обмена веществ, связанные с нарушением обмена углеводов, белков, жиров и др., в результате нарушения функции белков-ферментов (энзимов) - наследственные энзимопатии. Известно около 700 болезней обмена веществ, для 200 из них установлен биохимический дефект. Тип наследования чаще аутосомно-рецессивный, реже - аутосомно-доминантный или X-сцепленный.

Классификация наследственных болезней обмена веществ:

1. Лизосомные болезни (болезнь Ниманна-Пика, Фарбера, Гоше, Тея-Сакса, Вольмана, Фабри, метахроматическая лейкодистрофия, мукополисахаридоз, муколипидоз и др.).
2. Болезни дыхательной цепи митохондрий (синдром де Тони-Фанкони-Дебре, MELAS, MERRF, MMC, NARP и др.).
3. Пероксисомные болезни (синдром Целльвейгера, аденолейкодистрофия и др.).
4. Болезни углеводного обмена (галактоземия, гликогенозы и др.).
5. Аминоацидопатии (фенилкетонурия, тирозинемия, болезнь «кленового сиропа» и др.).
6. Органические ацидурии (болезнь «потных ног», синдром Рейе и др.).
7. Болезни пуринового и пиримидинового обмена (недостаточность аденозиндеаминазы, недостаточность пуридиннуклеозидфосфоорилазы и др.).
8. Болезни обмена гема и порфиринов (синдром Криглер-Найяра, Жильбера и др.).
9. Болезни обмена витаминов (мальабсорбция фолата, пиридоксин-зависимые судороги).
10. Болезни обмена металлов (болезнь Вильсона-Коновалова, Менкеса и др.).
11. Наследственные болезни транспорта метаболитов (муковисцидоз и др.).
12. Наследственные болезни желудочно-кишечного тракта (врожденная недостаточность лактазы, целиакия, экссудативная энтеропатия и др.).
13. Наследственные болезни соединительной ткани (синдром Марфана, несовершенный остеогенез, ахондрогенез, недостаточность α 1-антитрипсина и др.).
14. Наследственные болезни иммунной системы (первичные иммунодефициты).
15. Наследственные болезни крови и кроветворных тканей (гемоглобинопатии, гемофилия, гемолитические анемии и др.).
16. Наследственные эндокринопатии (адреногенитальный синдром, витамин D-зависимый рахит, нефрогенный несахарный диабет и др.).

7.1 ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ (БОЛЕЗНЬ ТЕЯ-САКСА, НИМАННА-ПИКА, ГОШЕ, ФАБРИ, МЕТАХРОМАТИЧЕСКАЯ ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ, МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ ДР.).

В основном эту группу составляют наследственные нарушения обмена липидов, это большая гетерогенная группа заболеваний с нарушениями на уровне их 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. При этих заболеваниях поражаются преимущественно клетки головного мозга (болезнь Тея-Сакса) или клетки паренхиматозных органов (болезни Ниманна-Пика, Гоше и др.).

Общие клинические 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. Продолжительность жизни больных может быть разной - от нескольких недель до нескольких десятилетий.

Болезнь Тея-Сакса - наиболее часто встречающаяся, инфантильная (острая) форма GM₂-ганглиозидоза (таблица 10).

Таблица 10.

	Болезнь Тея-Сакса
Этиология	Ген картирован на 15q23 - q24. Мутации структурного гена для α -субъединицы лизосомной гексозаминидазы А, приводящие к её недостаточности в головном мозге, печени, селезенке, культуре кожных фибробластов и т.д.
Генетика	Аутосомно-рецессивный тип наследования, распространена среди евреев ашкенази (частота 1:3000) и канадских французов.
Патогенез	Недостаточность лизосомального фермента гексозаминидазы А приводит к нарушению деградации в лизосомах GM ₂ -ганглиозида, являющегося важным компонентом мембран нейронов. Его накопление (наблюдается еще внутриутробно) в лизосомах нейронов приводит к прогрессирующей

	дисфункции и гибели нейронов головного мозга.
Начало	1-й год жизни (3-5 месяцев)
Клиника	<ul style="list-style-type: none"> -гипервозбудимость, гиперактузия, клонические судороги -задержка моторного развития -генерализованная прогрессирующая мышечная гипотония -после 1-го года жизни - полиморфные судороги -прогрессирующие психомоторные расстройства, регрессия навыков -прогрессирующая гипотрофия -с 6-10 мес. прогрессирующая слепота: дегенерация макулы, симптом «вишневой» косточки -на 2-м году жизни - микроцефалия -в терминальной стадии - децеребрационная ригидность -гибель на 2-м году жизни от децеребрации или интеркуррентных инфекций
Лабораторные данные	<ul style="list-style-type: none"> -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 -КТ/МРТ головного мозга -ЭНМГ
Дифференциальный диагноз	<ul style="list-style-type: none"> -GM₂-ганглиозидоз, тип О, АВ -болезнь Краббе -метахроматическая лейкодистрофия -болезнь Канавана -последствия перенесенного энцефалита (менингоэнцефалита) -митохондриальные болезни (болезнь Лея)
Дифференциально-диагностические маркеры	<ul style="list-style-type: none"> -прогрессирующие расстройства моторного развития во 2-м полугодии жизни -прогрессирующие психомоторные расстройства, регрессия навыков -дегенерация макулы, симптом «вишневой» косточки -изменения на КТ/МРТ головного мозга -недостаточность гексозаминидазы А в плазме, лейкоцитах, фибробластах.
Лечение	Симптоматическое
Профилактика	-проспективный скрининг на гетерозиготность у супружеских пар при этнической принадлежности к евреям-ашкенази

	-пренатальная диагностика возможна путем измерения активности гексозаминидазы А, анализа изозимного спектра гексозаминидаз в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона
--	---

Болезнь Ниманна-Пика (сфингомиелолипидоз) - наследственное заболевание, обусловленное дефектом лизосомной сфингомиелиназы, характеризуется накоплением сфингомиелина в лизосомах, поражением нервной системы и висцеральных органов (таблица 11).

Таблица 11.

	Клинические формы болезни Ниманна-Пика, типы А,В (I).		
	Острая IA (тип А)	Подострая IS (тип В)	Хроническая IC (тип Е)
Этиология	Ген картирован на 11p15.4-15.1. Мутация структурного гена для лизосомной сфингомиелиназы, приводящие к ее недостаточности в лейкоцитах, печени, селезенке, легких, мозге, плаценте, лимфоидной ткани и костном мозге.		
Генетика	Аутосомно-рецессивный тип наследования, распространена у евреев ашкенази, частота гетерозиготеносителей типа А - 1:60.		
Патогенез	Недостаточность фермента блокирует расщепление сфингомиелина на церамид и фосфохолин, который накапливается в лизосомах клеток висцеральных органов («пенистые» клетки).		
Начало	Неонатальный период или 1-й год жизни	До 3-х лет жизни	3-е десятилетие жизни
Клиника	-увеличение плаценты -гепатоспленомегалия -инфильтраты в легких -задержка НПР -рвота -диарея -гипертермия -гипотрофия -регрессия навыков -дегенерация макулы -с-м «вишневой» косточки -ранняя гибель	-гепатоспленомегалия -инфильтраты в легких -умственная отсталость -церебеллярная атаксия -экстрапирамидные гиперкинезы дегенерация макулы -гибель в 7-20 лет	-гепатоспленомегалия -инфильтраты в легких -энцефалопатия

Лабораторные данные	<ul style="list-style-type: none"> -микроцитарная анемия -тромбоцитопения -«пенистые» клетки в пунктате костного мозга, печени -снижена активность сфингомиелиназы в лейкоцитах, в культуре кожных фибробластов, биоптатов печени, селезенки -увеличение количества сфингомиелина, холестерина, бис(моноацилглицерол)фосфата в биоптатах печени -увеличение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в сыворотке -рентгенография легких -исследование глазного дна -УЗИ органов брюшной полости -исследование плаценты
Дифференциальный диагноз	<ul style="list-style-type: none"> - болезни Ниманна-Пика (тип С) - болезнь Гоше - болезнь Фарбера - GM₁ - ганглиозидоз - болезнь Вольмана - галактосиалидоз
Дифференциально-диагностические маркеры	<ul style="list-style-type: none"> - прогрессирующая гепатоспленомегалия - инфильтраты в легких - прогрессирующая задержка НПР - симптом «вишневой» косточки - «пенистые» клетки в пунктате костного мозга - недостаточность сфингомиелиназы в лейкоцитах, в фибробластов
Лечение	Методов эффективной казуальной терапии нет. Лечение симптоматическое.
Профилактика	Пренатальная диагностика с определением активности сфингомиелиназы в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона.

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 (таблица 12).

Таблица 12.

	Болезнь Гоше		
	Тип I - не нейропатический	Тип II – инфантильный или острый нейропатический	Тип III - подострый нейропатический
Этиология	Ген картирован на 1q21. Мутации структурного гена для лизосомной β -D-глюкозидазы (β -глюкоцереброзидазы), приводящие к ее недостаточности в клетках мезенхимного происхождения.		
Генетика	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 церамид 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 паренхиматозных 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	-гепатосплено-мегалия -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 -ЗНП -миоклонические судороги -апатия -обездвиженность -гибель в 9 мес.-2 года	-гепатосплено-мегалия -окуломоторные нарушения -офтальмоплегия -миоклонические судороги -генерализованные тонико-клонические судороги -деменция, атаксия -гибель в возрасте 12-17 лет
Лабораторные данные	-панцитопения -рентгенография -УЗИ внутренних	-тромбоцитопения -нормоцитарная анемия -лейкопения	

	органов	<p>-панцитопения</p> <p>-«клетки Гоше» в костном мозге, печени</p> <p>-высокая активность кислой фосфатазы и хитотриозидазы сыворотки</p> <p>-недостаточность β-D-глюкозидазы в лейкоцитах и фибробластах</p> <p>-ЭЭГ, КТ/МРТ головного мозга</p> <p>-рентгенография</p> <p>-УЗИ внутренних органов</p>
Дифференциальный диагноз	<p>-вирусный гепатит</p> <p>-остеомиелит</p> <p>-костный туберкулез</p> <p>-гемофилия</p> <p>-сфинголипидозы</p>	<p>-сфинголипидозы с гепатоспленомегалией</p> <p>-болезнь Ниманна-Пика (тип А, С)</p> <p>-болезнь Фарбера (атипичные формы)</p> <p>-GM₁ - ганглиозидоз</p> <p>-болезнь Вольмана</p> <p>-галактосиалидоз</p> <p>-врожденная окуломоторная апраксия</p>
Дифференциально-диагностические маркеры	<p>-прогрессирующая гепатосплено-мегалия</p> <p>-костные кризы</p> <p>-повышенная кровоточивость</p> <p>-панцитопения</p> <p>-недостаточность β-D-глюкозидазы в лейкоцитах и фибробластах</p>	<p>-прогрессирующая гепатоспленомегалия на первом году жизни</p> <p>-прогрессирующий специфический тип окуломоторных расстройств</p> <p>-прогрессирующая задержка психомоторного развития</p> <p>-анемия, тромбоцитопения</p> <p>-«пенистые» клетки в пунктате костного мозга</p> <p>недостаточность β-D-глюкозидазы в лейкоцитах и фибробластах</p>
Лечение	<p>Тип I - заместительная энзимотерапия - препараты «Цередаза» (фермент, выделенный из плаценты) и «Имиглюцераза» («Церезим») (рекомбинативный фермент) - осуществляется путем внутривенного введения 1 раз в 2 недели. Симптоматическая терапия - анальгетики во время костных кризов, хирургические вмешательства и протезирование. Противопоказаны, ранее широко применявшиеся, спленэктомия и трансплантация костного мозга.</p> <p>Тип II - методы эффективной казуальной терапии не описаны.</p> <p>Тип III - энзимотерапии препаратом «Имиглюцераза» («Церезим») -</p>	

	осуществляется путем внутривенного введения 1 раз в 2 недели.
Профилактика	Пренатальная диагностика путем определения активности β -D-глюкозидазы в культуре амниоцитах, биоптате и культуре хориона, методы ДНК-диагностики.

Болезнь Фабри - генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента α -галактозидазы А. Врожденная недостаточность этого фермента ведет к накоплению гликофинголипидов в клетках ретикулоэндотелиальной системы (таблица 13).

Таблица 13.

	Болезнь Фабри	
	Классическая форма	Атипичные формы
Этиология	Мутации структурного гена для лизосомной α -галактозидазы А, приводящие к ее недостаточности в большинстве висцеральных органов и биологических жидкостях. Ген картирован на Xq22.	
Генетика	Х-сцепленный рецессивный тип наследования. Частота 1:40 000.	
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.	
Начало	Детский возраст или пубертатный период.	
Клиника	Манифестация: сильные боли в конечностях, акропарестезии, ангиоэктазы, помутнение роговицы и хрусталика. Далее: поражение сердца, нервной системы, почек, желудочно-кишечного тракта 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	В анализах мочи: 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. ЭКГ, ЭхоКГ, КТ\МРТ головного мозга, ЭЭГ, ЭНМГ, исследование глазного дна и глазных сред и др.	

Диф. диагноз	Фукозидоз, сиалидоз, галактосиалидоз, болезнь Шиндлера.
Лечение	Симптоматическое: при акропарестезиях - α -адренергический блокатор феноксифензамин, дифенилгидантоина и карбамазепина, нейротропин. При почечной недостаточности - гемодиализ, трансплантация почек. Фермент-заместительная терапия - препарат «Фабразайм». Генотерапия.
Профилактика	Пренатальная диагностика – определение активности лизосомной α -галактозидазы в биопсии хориона и культуре амниоцитов и ДНК-анализ.

В группе лизосомных болезней накопления липидов выделяют **метахроматическую лейкодистрофию** (сульфатидный липидоз) - наследственное расстройство метаболизма миелина. В настоящее время участилось выявление этого заболевания среди психиатрического и неврологического контингента больных, благодаря широкому использованию методов нейровизуализации (таблица 14).

Таблица 14.

Метахроматическая лейкодистрофия (сульфатидный липидоз).				
	Врожденная форма	Инфантильная форма	Ювенильная форма	Взрослая форма
Этиология	Ген картирован на 22q13.31-qter. Мутации структурного гена для лизосомной арилсульфатазы А, приводящие к ее недостаточности в почках, печени, головном мозге, лейкоцитах, фибробластах, моче, слезах, слюне, костном мозге.			
Генетика	Аутосомно-рецессивный тип наследования.			
Патогенез	Недостаточность фермента блокирует гидролиз сульфата от цереброзидсульфатов в лизосомах клеток белого вещества и периферических нервов. Внутрилизосомное накопление липидов сопровождается гибелью нейронов и клеток глии, приводя к децеребрации.			
Начало	0-1 месяц	1-2-й год жизни	4-12 лет	14-62 года
Клиника	апноэ диспноэ цианоз тонико-клонически е судороги	прогрессирующая задержка психомоторного развития прогрессирующая мышечная	нарушение внимания моторная неловкость динамическая атаксия	прогрессирующее изменение личности потеря профессиональных навыков апатия

	мышечная гипотония гибель в течение 1-х суток	гипотония гипорефлексия тетрапарез полиартралгии атаксия бульбарно-псевдобульбарный синдром децеребрационная ригидность атрофия зрительных нервов дизартрия судороги гибель в 3-7 лет	тремор, гиперкинезы мышечный гипертонус атрофия зрительных нервов псевдобульбарный паралич судороги сгибательные контрактуры регрессия навыков гибель во 2-м десятилетии	эмоциональная лабильность нарушение памяти дезориентация психозы депрессия галлюцинации обездвиженность энурез, энкопрез атрофия зрительных нервов судороги спастический тетрапарез декортикационная поза
Лабораторные данные	<p>недостаточность арилсульфатазы А в лейкоцитах, фибробластах, биоптатах тканей, плазме, слюне</p> <p>увеличение концентрации сульфатидов в моче</p> <p>увеличение концентрации белка (100 мг/дл) и сульфатидов в спинномозговой жидкости</p> <p>КТ/МРТ головного мозга</p> <p>ЭЭГ</p> <p>ЭНМГ</p> <p>исследование глазного дна</p>			
Дифференциальный диагноз	<p>множественная сульфатазная недостаточность</p> <p>недостаточность белка-активатора, солибилизирующего цереброзидсульфат</p> <p>болезнь Краббе</p> <p>болезнь Фарбера</p> <p>GM₂ – ганглиозидоз</p> <p>нейрональный цероидный липофусциноз</p> <p>митохондриальные болезни (болезнь Лея)</p>			
Дифференциально-диагностиче	<p>прогрессирующие психомоторные расстройства</p> <p>регрессия навыков</p> <p>мышечная гипотония, переходящая в мышечный</p>		<p>деперсонализация</p> <p>эмоциональная лабильность</p>	

ские маркеры	гипертонус и в терминальной стадии развитие децеребрационной ригидности гемиплегия / тетраплегия прогрессирующая умственная отсталость прогрессирующая атаксия дизартрия мутизм атрофия зрительных нервов, слепота недостаточность арилсульфатазы А в лейкоцитах, фибробластах увеличение белка в спинномозговой жидкости изменения КТ/МРТ головного мозга (демиелинизация, атрофия)	беспокойство апатия мышечный гипертонус спастичность депрессия галлюцинации паранойя децеребрационная ригидность недостаточность арилсульфатазы А в демиелинизация, атрофия коры головного мозга
Лечение	Лечение симптоматическое.	
Профилактика	Пренатальная диагностика возможна путем определения активности арилсульфатазы А в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона, методом ДНК-диагностики.	

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** (таблица 15).

Таблица 15.

	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
Лабораторные данные	определение уровня ЛПНП-ХС в сыворотке крови биохимическая ЭКГ УЗИ внутренних органов
Дифференциальный диагноз	церамидный липидоз (болезнь Фарбера) неврональные цероидлипофузинозы болезнь Рефсума болезнь Вольмана
Лечение	Симптоматическое: диетотерапия с ограничением животных жиров плазмаферез 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
Профилактика	Проспективный скрининг на гетерозиготоносительство у супружеских пар группы риска. Медико-генетическое консультирование.

7.2 АМИНОАЦИДОПАТИИ (ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ, ТИРОЗИНЕМИЯ, БОЛЕЗНЬ «КЛЕНОВОГО СИРОПА» И ДР.)

Фенилкетонурия - наиболее часто встречающаяся аминокислотопатия (таблица 16) недостаточность фенилаланин-4-гидроксилазы, в результате чего блокируется процесс превращения фенилаланина в тирозин. В организме накапливаются токсичные фенилкетопроизводные соединения.

Таблица 16.

Частота фенилкетонурии.

Европа	1:15000	новорожденных
Ирландия	1:4500	новорожденных
Германия	1:6700	новорожденных
Чехия	1:8000	новорожденных
Швеция	1:30000	новорожденных
Россия	1:7000	новорожденных
Москва	1:11800	новорожденных
Белоруссия	1:5600	новорожденных
Турция	1:2600	новорожденных
Япония	1:11900	новорожденных

Фенотип ребенка с фенилкетонурией с рождения нормальный. С началом молочного питания в организме накапливается фенилаланин (фенилаланинемия) и его производные - фенилпировиноградная и фенилмолочная кислоты (нейротропные яды, разрушающие миелиновую оболочку аксонов, что приводит к слабоумию, судорожному синдрому). К 2-3 мес. жизни кожа и волосы светлеют, вследствие недостатка тирозина, являющегося частью обмена нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина), и меланина. Моча и пот имеют «мышинный» запах. Судорожный синдром и олигофрения развиваются во втором полугодии жизни.

Диагностика фенилкетонурии основана на совокупности генеалогических данных, результатах клинического и биохимического обследования (превышение уровня фенилаланина в крови более 900-1200 мкмоль/л, положительная проба Фелинга). Прямая диагностика фенилкетонурии с помощью ДНК-зондов.

Лечение: ограничение поступления фенилаланина с пищей. Грудных детей вскармливают смесями, содержащими белковые гидролизаты - «Лофеналак», «Аденилак», «Фенил-40», для детей старше года - «Фенилфри», «Тетрафен», «Фенил-100» и т.д. Далее

исключают белковые продукты: мясо, рыба, творог, яичный белок, хлеб и др. Добавляют овощи, фрукты, специальные низкобелковые продукты (особый хлеб, вермишель, крупу саго, варенье, мед и др.), на основе кукурузного крахмала. Суточная доза белка, получаемого ребенком за счет этих продуктов, не превышает 6-8 г. Соблюдать диету необходимо до 10-12 лет. Затем количество обычных продуктов постепенно увеличивается, и пациенты переводятся на вегетарианское питание. При повышенной физической или умственной нагрузке - заменители белка.

В комплексном лечении используют ноотропы, препараты с промедиаторным действием (наком и др.), поливитамины с минеральными солями, массаж, лечебную физкультуру.

Тирозинемия - молекулярная болезнь, связанная с мутацией структурного гена для цитозольной фумарилацетоацетатгидролазы, приводящая к ее недостаточности в печени, почках, лимфоцитах. Ген картирован на 15q23-q25. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Заболевание распространено у канадских французов в провинции Квебек. Частота 1:900 000.

Патогенез. Фермент экспрессируется в печени и почках, катализирует последнюю реакцию катаболизма тирозина - гидролиз фумарилацетоацетата на фумаровую и ацетоуксусную кислоты, что ведет к накоплению гепато/реналотоксичных продуктов - фумарилацетоацетата и метилацетоацетата и к образованию их насыщенных производных сукцинилацетоацетона и сукцинилацетона. Внутриклеточное накопление этих продуктов приводит к патологическим изменениям печени и почек: цирроз, диспластические изменения, гломерулосклероз и изменения канальцев, характерные для синдрома Фанкони.

Сукцинилацетон является ингибитором почечно-тубулярной функции и обуславливает накопление нейротоксичной аминокислоты, провоцируя возникновение порфирия-подобных кризов. При морфологическом исследовании находят дегенерацию аксонов с вторичной демиелинизацией.

Клиника. Различают острую (1) и хроническую (1) формы заболевания, которые иногда сочетаются в одной семье.

Острая форма. 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. Инфекции, стрессы приводят к развитию острых печеночных кризов - на фоне фебрильной температуры остро развивается асцит, желтуха, абдоминальные боли, кровотечения желудочно-кишечного тракта. Смерть в возрасте до 1 года от печеночной недостаточности, кровотечения, реже от цирроза или карциномы печени.

Хроническая форма. Начало болезни сходно с таковым при острой форме, но с более мягким хроническим течением. Возраст начала заболевания - 1-й год жизни: печеночные кризы, хроническая печеночная недостаточность с гепатомегалией или гепатоспленомегалией, почечно-тубулярная дисфункция, нефромегалия, рахитические изменения скелета, гипертрофическая кардиомиопатия, артериальная гипертензия, Неврологические кризы проявляются острыми приступами периферической полинейропатии: острая фаза характеризуется болезненными парестезиями, артериальной гипертензией, тахикардией, паралитической непроходимостью кишечника, иногда прогрессирующими параличами, длительностью 1-7 дней, после чего наступает период восстановления. Сильная болезненность заставляет ребенка принять вынужденную позу "легавой собаки" - предельного растяжения туловища и шеи (ошибочно диагностируется как менингит), иногда вызывает аутоагрессию (откусывание кончика языка, травматический вывих зубов). Мышечная слабость и параличи дыхательной мускулатуры иногда требуют искусственной вентиляции легких. Характерно возникновение аденоматоза и малигнизации печени (гепатокарцинома) у детей старше 2 лет. Смерть в раннем детстве (3-10 лет) от печеночной недостаточности, кровотечений, карциномы печени, неврологических кризов.

Диагностика. При исследовании крови определяются нормоцитарная анемия, лейкоцитоз, иногда тромбоцитоз, увеличение протромбинового времени, редко гематурия. Для уточнения диагноза исследуют лимфоциты, эритроциты, биоптат печени: активность фумарилацетоацетатагидролазы, проводят УЗИ, КТ органов брюшной полости, КТ/МРТ головного мозга.

Лечение. Специфическое лечение включает:

- 1) ограничение диетарного тирозина и фенилаланина (плазменные уровни тирозина не должны превышать 800 мкм/л);
- 2) 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогександион (NTBC), ингибитор дегидрогеназы 4-гидроксифенилпировиноградной кислоты, в дозе 0,5-1,0 мг/кг веса/день предотвращает продукцию малеилацетоацетата и фумарилацетоацетата и их производных, нормализует показатели функции печени, может предотвратить развитие цирроза печени и малигнизацию печени;
- 3) трансплантацию печени, гемодиализ.

Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем определения активности фумарилацетоацетатагидролазы в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона и путём идентификации сукцинилацетона методом газовой-жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии в амниотической жидкости.

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). Частота 1:39000. Ген локализован на длинном плече 11-й хромосомы.

Клиника: 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.

Традиционные методы лечение альбинизма неэффективны. Рекомендуется использовать различные средства защиты от ультрафиолетовых лучей.

Алкаптонурия - недостаточность гомогентизат-1,2-диоксигеназы, приводящая к накоплению промежуточного продукта распада тирозинагомогентиновой кислоты. Частота 3-5:1000000.

Клиника: проявляется в возрасте 40 лет и характеризуется патологией суставов конечностей и позвоночника и окрашиванием хрящевых тканей, а также склер, слизистых оболочек в охристожелтый цвет (охроноз). Диагностическое значение имеет быстрое потемнение на свету подщелоченной мочи вследствие окисления гомогентиновой кислоты, а также появления оранжевого осадка среди грязно-бурой жидкости после реакции мочи с реактивом Бенедикта.

Лейциноз (болезнь «кленового сиропа») - кетоацидурия, в результате нарушения окислительного декарбоксилирования продуктов превращения лейцина, валина и изолейцина (кетокислоты). Частота 1:90 000 - 120 000.

Клиника: 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. При тяжелом течении - летальный исход.

7.3 БОЛЕЗНИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА (ГАЛАКТОЗЕМИЯ, ГЛИКОГЕНОЗЫ И ДР.)

Галактоземия - энзимопатия, связанная с нарушением обмена пищевой галактозы, развитием катаракты, поражением печени, мозга, почек (таблица 17).

Таблица 17.

Анамнез	Начало заболевания в период новорожденности, после получения молока, богатого лактозой.
---------	---

	Течение - прогрессирующее
Жалобы	- жидкий стул - рвота
Клиника	- желтуха на 1 месяце жизни - увеличение печени - увеличение 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)
Лабораторно-инструментальная диагностика	1. Биохимические исследования: - галактоза крови (ТСХ, тест Гатри) - галактоза мочи (ТСХ Сахаров мочи) - аланиновая трансфераза (АлАТ) - аспарагиновая трансфераза (АсАТ) - билирубин не прямой - глюкоза крови - протеинурия - микрогематурия 2. Эхография печени: - признаки гепатита 3. Энзимодиагностика: - галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы эритроцитов - галактозо-4-эпимераза N 4. Гистологические исследования биоптата печени: - прецирротические и цирротические изменения
Дифференциальный диагноз	- врожденный гепатит - хронический гепатит - цирроз печени - сепсис - сахарный диабет

Фруктоземия - врожденный дефицит фруктозо-1-монофосфат-альдозы, ответственной за метаболизм пищевой фруктозы, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу. Проявляется заболевание преимущественно диареей при употреблении продуктов, содержащих фруктозу (таблица 18).

Таблица 18.

Анамнез	Начало - в первом полугодии жизни, после введения фруктов Течение - прогрессирующее в первые годы жизни, в школьном возрасте - улучшение
Жалобы	- значительное увеличение размеров живота - рвота - отвращение к сладкому
Клиническая картина	- значительная гепатомегалия при отсутствии увеличения селезенки - здоровые зубы - заметное улучшение после полного исключения сладкой пищи (диагностический элиминационный тест)
Инструментально-лабораторная диагностика	1. Гемограмма: тромбоциты 2. Биохимические анализы крови: - холестерин - аланиновая трансфераза (АлАТ) - аспарагиновая трансфераза (АсАТ) - 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
Дифференциальный диагноз	- хронический гепатит - цирроз печени - опухоль печени

Гликогенозы (болезнь Гирке, Помпе, Андерсена и др.) - энзимные нарушения обмена гликогена, приводят к накоплению в печени и других органов гликогена. Обобщенная характеристика этих заболеваний представлена в таблице 19.

Таблица 19.

Анамнез	Начало заболевания - постепенное, с первого года жизни Течение - прогрессирующие
Жалобы	Задержка психомоторного развития Отставание и непропорциональность физического развития Повышение аппетита Болезненные судороги мышц конечностей Общие гипогликемические судороги
Клиническая картина	Характерная внешность: «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
Лабораторно-инструментальная диагностика	1. Биохимические исследования: - аланиновая трансфераза (АлАТ) ↑ - аспарагиновая трансфераза (АсАТ) ↑ - холестерин ↑ - глюкоза - лактациоз - пируватациоз - гликоген в лимфоцитах ↑ - тесты с нагрузкой глюкозой (гликемическая кривая плоская, или

	<p>диабетоподобная, или с 2-мя вершинами; лактотемическая кривая: снижение исходно высокого уровня, повышение от нормального уровня лактаза)</p> <ul style="list-style-type: none"> - тесты с нагрузкой адреналином (слабая гипергликемическая реакция; повышение уровня лактата при 1 и 4 типах) <p>2. Гистологическое и гистохимическое исследование биоптата печени:</p> <ul style="list-style-type: none"> - невоспалительный фиброз - гликоген в цитоплазме и ядрах гепатоцитов - глюкозо-6-фосфатаза <p>3. Эхография:</p> <ul style="list-style-type: none"> - значительное увеличение печени за счет паренхимы
Дифференциальный диагноз	<ul style="list-style-type: none"> - хронический гепатит - фруктоземия - опухоли - врожденный порок сердца - цирроз печени - эписиндром - прогрессирующая мышечная дистрофия

7.4 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ТРАНСПОРТА МЕТАБОЛИТОВ (МУКОВИСЦИДОЗ И ДР.)

Муковисцидоз (кистозный фиброз) - нарушение транспорта ионов хлора и натрия через клеточные мембраны. Ген муковисцидоза локализован на длинном плече в хромосоме 7 (7q31-32), содержит 250 тыс. пар нуклеиновых оснований, включает 27 экзонов. Ген детерминирует синтез белка, называемого муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости.

Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Частота от 1:1700 до 1:6500.

Клиника: мекониальный илеус новорожденных (1%) - заполнение кишечника густым меконием к рождению (полная кишечная непроходимость). Кишечная форма (5-10%) - после перевода ребенка на искусственное вскармливание из-за недостатка панкреатических ферментов. Клинически проявляется вздутием живота, задержкой развития, обильным, зловонным, с большим количеством жира стулом, далее - холестатический гепатит, жировая инфильтрация, цирроз. Легочная форма (15-20%) - гиперпродукция вязкого секрета в

бронхолегочной системе, хронические воспалительные процессы (бронхиты, пневмонии), вторичные изменения (бронхоэктазы, эмфизема, пневмосклероз, легочное сердце). Дети умирают от дыхательной и сердечной недостаточности. Смешанная (легочно-кишечная) форма (65-75%) - сочетание кишечных и бронхолегочных симптомов.

Диагноз: определения ионов натрия и хлора в поте (натрий более 70 ммоль/л, хлор - 60 ммоль/л). Для прееклинической диагностики - измерение уровня иммунореактивного трипсина, для определения активности трипсиногена. Рентгенография легких, желудочно-кишечного тракта, функциональные тесты на функцию внешнего дыхания и оксигенацию крови.

Лечение: щадящий режим (организация спокойных игр, развлечений, прогулок), диетотерапия (высококалорийная - 130-150% возрастной нормы, увеличение поваренной соли до 1-5 г в сутки), ферментзаместительная терапия (креон, панзитрат - 1500-2000 ед. липазы/кг веса/1 кормление), витаминотерапия (жирорастворимые витамины), антибактериальная терапия (широкого спектра действия), муко- и бронхолитики, кинезиотерапия (дыхательная гимнастика, дренажное положение), физиотерапия (массаж, лечебная физкультура), психотерапия.

Прогноз: при своевременном и адекватном лечении благоприятный, продолжительность жизни больных в среднем 20-30 лет.

7.5 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (ВРОЖДЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛАКТАЗЫ, ЦЕЛИАКИЯ И ДР.)

Целиакия (болезнь Ги-Гертера-Гейбнера, глютенная энтеропатия) - непереносимость компонентов белка злаковых - проламина и глютеина (глютен). В разных злаках проламины имеют различное название: в пшенице - глиадин, во ржи - секалинин, в ячмене - гордеин, в овсе - авенин и др. Самая высокая концентрация проламинов определяется в пшенице, ячмене и ржи. Частота в России - 1:5000 - 1:10000 детей, в странах Европы 1:300. Тип наследования - аутосомно-доминантный. Выявлена основная ассоциация целиакии с локусами гена главного комплекса гистосовместимости, расположенного на хромосомах 14 и 6.

Клиническая симптоматика заболевания отличается большим полиморфизмом и зависит от возраста пациента. "Классическая" форма целиакии проявляется клинически через 4-8 недель после введения в питание глютенсодержащих прикормов или докорма (манная каша, геркулесовые отвары). Провоцирующими факторами могут служить кишечные инфекции, ОРВИ, стрессовые ситуации. Основными симптомами являются:

- обильный, зловонный, светлый, плохо отмывающийся стул 2 и более раз в сутки (80%), причем подобный стул может отмечаться периодически в течение жизни;

- увеличение размера живота (77%);
- боли в животе (77%), с локализацией в околопупочной области, чаще нарастание болевого синдрома происходит через 3-5 часов после приема пищи. Боли проходят самостоятельно или после дефекации;
- рвота (47%);
- дисфагия (89%);
- отставание массы тела и роста от основных показателей (60%);
- проявления сопутствующей пищевой аллергии - атопический дерматит (60%), респираторный аллергоз (33%);
- проявления фосфорно-кальциевой недостаточности - боли в костях, ночные и при физической нагрузке, переломы костей при неадекватной травме, поражение зубной эмали, кариес (50%);
- раздражительность, агрессивное поведение, беспокойный сон (63%);

Кроме основных проявлений, отмечаются общие симптомы витаминно-минеральной и белковой недостаточности: частые ОРВИ, мышечная слабость, парестезии, судорожный синдром (вплоть до эпилепсии), обмороки, дистрофические изменения волос и ногтей, фолликулярный гиперкератоз, хейлиты, стоматиты, повышенная кровоточивость, гипопропротеинемические отеки.

Течение целиакии характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии. Обострения могут протекать с прогрессирующим вовлечением в патологический процесс новых органов и систем.

Диагностика:

- 1) клинический - сочетание 3 основных симптомов и 2 и более дополнительных - подозрение на целиакию.
- 2) лабораторный - повышение уровня антиглиадиновых антител (АГА) классов А и G - целиакия возможна с большой степенью вероятности.
- 3) инструментальный - выявление атрофии слизистой оболочки 12-перстной кишки, визуально и характерные морфологические признаки - диагноз целиакии подтвержден;
- 4) при невозможности проведения второго и третьего этапов - пробная безглютеновая диета не менее 3 месяцев, а при снижении массо-ростовых показателей - не менее года.

Лечение: пожизненная диета с исключением продуктов, содержащих ячмень, овес, пшеницу, рожь: хлеб белый и черный, макаронные и мучные изделия, мороженое, некоторые йогурты, импортные сыры, колбасные изделия (из-за добавления муки), консервы, соусы, кетчуп, уксус (кроме яблочного), майонез, кондитерские изделия, растворимый кофе, красители, консерванты. Взрослым больным запрещается прием алкоголя и курение (из-за

опасности развития опухолевых заболеваний). Разрешаются изделия из рисовой, кукурузной муки, картофельного крахмала, а также рисовая, кукурузная, пшенная, гречневая каши.

Прогноз заболевания благоприятный при соблюдении диеты.

7.6 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ «НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ»

Выберите один из предложенных ответов

1. РЕГРЕССИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

- 1) при болезнях накопления
- 2) при аминокацидурии
- 3) при тератогенном воздействии во время внутриутробного развития
- 4) при хромосомных транслокациях

2. ДЛЯ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ ХАРАКТЕРНО

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

3. ДЛЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ ХАРАКТЕРНО

- 1) фенилкетонурия аутомно-рецессивное заболевание
- 2) одним из признаков фенилкетонурии является гипопигментация
- 3) назначение диеты позволяет избежать задержки умственного развития
- 4) у взрослых ограничения в диете могут быть сняты
- 5) все перечисленные признаки

4. ДЛЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА ХАРАКТЕРНО

- 1) дефицит лизосомальных ферментов метаболизма мукополисахаридов
- 2) гепатоспленомегалия
- 3) все перечисленные признаки
- 4) дисплазия скелета, карликовость, контрактура суставов
- 5) задержка интеллектуального развития

5. ГРУБЫЕ ЧЕРТЫ ЛИЦА, ГЕПАТОМЕГАЛИЯ И УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ ПРИ

- 1) мукополисахаридозе
- 2) нарушение углеводного обмена

- 3) аминокацидурии
- 4) недостаточности ферментов цикла мочевины

6. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МУКОВИСЦИДОЗА

- 1) хронические бронхоэктазы, правостороннее расположение сердца
- 2) грубые черты лица, кифосколиоз, порок клапанов сердца
- 3) рецидивирующие хронические пневмонии, нарушение функции поджелудочной железы, мальабсорбция, обильный зловонный стул
- 4) задержка роста, помутнение роговицы

7. ДИАГНОЗ МУКОВИСЦИДОЗА СТАВИТСЯ НА ОСНОВАНИИ

- 1) биохимического анализа мочи и крови
- 2) клиники, исследования концентрации ионов Na^+ и Cl^- в потовой жидкости
- 3) данных офтальмолога, кардиолога и параклинических методов
- 4) данных электромиографии и креатинфосфокиназы в сыворотке крови

8. 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.

Градации 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, всех членов семьи пробанда можно разделить на больных и здоровых, а болезни с наследственной предрасположенностью 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) определить эпидемиологию (распространенность) таких болезней во времени достаточно сложно, поскольку в популяциях генетическая предрасположенность и факторы среды широко варьируют;

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

8.1 КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

1) врождённые пороки развития (расщелина губы и нёба, спинномозговая грыжа, стеноз привратника, анэнцефалия и черепно-мозговая грыжа, 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:

8.2 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 моноаминоксидазы).

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.

8.3 ПОЛИГЕННЫЕ ФОРМЫ

Полигенная наследственная предрасположенность определяется сочетанием аллелей нескольких генов. Каждый аллель в отдельности скорее нормальный, чем патологический. Предрасполагает к болезням определенная 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 данных 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**:

1. Поскольку диагностика стёртых форм болезней трудна, необходимо обеспечить точную диагностику заболевания у всех явно или предположительно поражённых членов семьи.
2. 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.

3. 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.
4. 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 установился 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.

Ишемическая болезнь сердца - возникает вследствие уменьшения или прекращения снабжения миокарда кровью в связи с патологией в коронарных сосудах. В основе заболевания лежит сочетание средовых и генетических факторов (таблица 20).

Таблица 20.

Генетически детерминированные факторы риски по ИБС	Средовые факторы развития ИБС
<ul style="list-style-type: none"> -высокие концентрации в сыворотке крови общего ХС, ЛПНП; -низкая концентрация в сыворотке крови ЛПВП; -низкая рецепторная активность ЛПНП; -высокая концентрация в плазме крови фибриногена; -артериальная гипертензия; -гетерозиготность по гомоцистинурии; -пол пробанда (у женщин клиника возникает на 10-15 лет позже, в связи с высоким уровнем женских половых гормонов, морфологическими особенностями строения коллатеральных сосудов коронарных артерий); -гиперстенический тип телосложения; -личностные особенности (энергичность, ускоренный темп работы, стремление к достижению поставленных целей, высокая эмоциональность). 	<ul style="list-style-type: none"> -курение; -гиподинамия; -несбалансированное питание; -воздействие отрицательных психосоциальных факторов; -прием контрацептивных стероидов; -изменение минерального состава воды - длительный прием мягкой воды, бедной минеральными солями (Са, Mg, литий, цинк).

Язвенная болезнь

Язвенная болезнь - хроническое рецидивирующее заболевание с образованием язвы желудка или 12-перстной кишки, в результате нарушения общих и местных механизмов нервной и гуморальной регуляции основных функций гастродуоденальной системы и трофики, а также развития протеолиза слизистой оболочки (таблица 21).

Таблица 21.

Генетически детерминированные формы язвенной болезни	Средовые факторы развития язвенной болезни
<p>-Язвенная болезнь в целом как болезнь с наследственным предрасположением, характерным для мультифакториального наследования.</p> <p>-Язвенная болезнь, укладывающаяся в моногенный (чаще аутосомно-доминантный) тип наследования.</p> <p>-Язвенная болезнь, как одно из клинических проявлений нескольких наследственных синдромов.</p> <p>-Язвенное поражение гастродуоденальной системы при некоторых соматических заболеваниях.</p>	<p>-стрессовые факторы,</p> <p>-нарушение питания,</p> <p>-лекарственная терапия,</p> <p>-курение и др.</p>

Сахарный диабет

В этиологической классификации заболевания, принятой Американской диабетической ассоциацией, отражены все генетические факторы имеют решающее значение в возникновении сахарного диабета.

Этиологическая классификация сахарного диабета:

I. Сахарный диабет типа 1 (деструкция β -клеток, приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности):

- иммуно-опосредованный или аутоиммунный сахарный диабет;
- идиопатический сахарный диабет.

II. Сахарный диабет типа 2 (от преимущественно инсулиновой резистентности с относительной или умеренной инсулиновой недостаточностью до преимущественного дефекта секреции инсулина с резистентностью к инсулину).

III. Другие специфические типы сахарного диабета.

- генетические дефекты β -клеток, дефекты действия инсулина,
- болезни экзокринной части поджелудочной железы,
- эндокринопатии,
- сахарный диабет, индуцированный лекарствами или химикатами,
- инфекции,
- необычные формы иммуноопосредованного сахарного диабета.

IV. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с сахарным диабетом, сопровождающиеся нарушением толерантности к глюкозе или резистентностью к инсулину (генные: синдром Луи-Бар, муковисцидоз, анемия Фанкони, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гликогеноз I типа, подагра, гемохроматоз, хорея Гентингтона,

синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля, синдром Прадера-Вилли; хромосомные: синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера.

V. Гестационный сахарный диабет.

Генетическая предрасположенность к **сахарному диабету типа 1** обусловлена комбинациями генов в диабетогенных локусах. Известно более 15 диабетогенных локусов (локус генов HLA (хромосома 6), область гена инсулина (хромосома 11), локус сахарного диабета типа 1 (2q) - содержит ген CTLA-4 (белка, активирующего цитотоксические Т-лимфоциты) и др.). У больных сахарным диабетом типа 1 чаще выявляют два Ag HLA: B8 и B15.

Сахарный диабет 2 типа составляет 85% случаев сахарного диабета в развитых странах, риск его развития у родственников больных - 40%. В основе сахарного диабета тип 2 лежат дефекты генов, обуславливающие резистентность к инсулину и отвечающие за относительный дефицит инсулина. Выделяют моногенные (дефект одного гена) и полигенные (множественные дефекты) формы сахарного диабета тип 2.

К моногенным формам относятся юношеский сахарный диабет типа 2 (MODY) и некоторые варианты с митохондриальным наследованием.

В основе **сахарного диабета с митохондриальным** наследованием лежат точечные мутации митохондриальной ДНК, которая кодирует 13 ферментов окислительного фосфорилирования. В зависимости от характера мутации диабет может протекать как инсулинзависимый или как инсулиннезависимый.

Средовые факторы развития сахарного диабета:

- инфекции (вирусные: краснуха, ветряная оспа, эпид. паротит, вирус Коксаки, гепатит А, ротавирусы, цитомегаловирус и др.),
- нерациональная лекарственная терапия (адреналин, аминазин, кофеин, сальбутамол, фуросемид, кортикостероиды, тироксин, салицилаты, сульфаниламиды и др.),
- токсические вещества,
- травмы,
- операции,
- избыточная масса тела,
- атеросклероз,
- артериальная гипертензия,
- дислиппротеинемия,
- гиподинамия,
- несбалансированное питание, вскармливание коровьем молоком, продолжительность грудного вскармливания, нитраты,

- воздействие отрицательных психосоциальных факторов.

Бронхиальная астма и аллергия.

Бронхиальная астма - хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов.

Наследственная отягощённость бронхиальной астмы и аллергических заболеваний выявлена у 48-69% больных. Если оба родителя болеют бронхиальной астмой, то вероятность её развития у ребенка превышает 60%.

Генетические факторы риска развития бронхиальной астмы:

- высокий уровень специфического IgE,
- высокий уровень общего IgE,
- наличие бронхиальной гиперреактивности.

К настоящему моменту идентифицировано более 20 генов, имеющих значение в развитии бронхиальной астмы и атопии (таблица 22).

Таблица 22.

Гены, имеющие значение в развитии бронхиальной астмы и атопии.

Ген	Хромосома	Функция	Источник литературы
I15RA	3p26-p24	Рецептор к ИЛ-5	Ober C. et al., 1998
BHR1	5q31-33		Postma D.S. et al., 1995
ИЛ-3,4,5,9,13	5q31.1	Регуляция пролиферации и дифференцировки гемopoэтических и лимфопоэтических клеток, продукция Ig E, дифференцировка эозинофилов	Le Beau M.M. et al., 1993; Walley A.J. et al., 1996; Laitinen T. et al., 1997
GM-CSF	5q31.1	Фактор роста гранулоцитов	Meyers D.A. et al., 1994
ADRB2R	5q32-q34	Бронходилатация	Turki J. et al., 1995
TNF- α	6p21.3-p21.1	Цитокин воспаления	Moffant M.F. et al., 1997
TNF- β	6p21.3-p21.1	Цитокин воспаления	Moffant M.F. et al., 1997
HLA-DR	6p23-21	Представление Ag	Holgate S.T. et al., 1997
IGEL	11q12-q13	Контроль уровня Ig E	Cookson W.O.C. et al., 1992

FCER	11q12-q13	Компонент рецептора Ig E тучных клеток	Hill M.R. et al., 1996
CC16	11q12-q13	Противовоспалительный агент	Gao P.S. et al., 1998
IFNG	12q15-q24.1	Дифференциация Т-хелперов	Barnes K.C. et al., 1996
NOS1	12q15-q24.1	Синтез оксида азота	Barnes K.C. et al., 1996
HTR2	13q14-q21	Рецептор серотонина	Mao H.Q. et al., 1996
IL4R	16p12.1-p11.2	Рецептор к ИЛ-4	Mitsuyasy H. et al., 1998
IL9R	Xq28, Yq	Рецептор к ИЛ-9	Holroyd K. et al., 1998

Средовые факторы развития бронхиальной астмы:

- патологическое течение внутриутробного периода,
- недоношенность,
- ранний перевод на искусственное вскармливание, вскармливание коровьим молоком,
- нерациональное питание,
- аллергены,
- возраст,
- климат, экологическая ситуация,
- табачный дым,
- частые ОРВИ,
- психоэмоциональные нагрузки,
- нерациональная терапия и др.

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 (таблица 23).

Таблица 23.

Основные факторы, участвующие в формировании демиелинизирующих повреждений в
ЦНС

Генетические факторы	Экзогенные факторы	Другие факторы
HLA DR2	Вирусные и бактериальные инфекции Токсины Травмы головы	Патология иммунной системы Особенности питания
Гены Т-клеточного рецептора		
Гены фактора некроза опухолей		
Гены переменных участков тяжелых цепей Ig		
Гены белков миелина		

Рассеянный склероз ассоциирован с определёнными аллелями генов переменных 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 порогом 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.

8.4 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ «БОЛЕЗНИ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ»

Выберите один из предложенных ответов

1. ДЛЯ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ХАРАКТЕРНО

1) один ген и один средовой фактор

- 2) один ген и много средовых факторов
- 3) сочетание множества генетических и средовых факторов
- 4) много генов и один средовой фактор

2. ЭТИОЛОГИЯ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

- 1) действие двух аллелей гена одного локуса
- 2) хромосомные абберации
- 3) эффект единичного гена
- 4) аддитивный эффект многих генов с различным вкладом каждого

3. МЕТОДЫ, ДОКАЗЫВАЮЩИЕ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНУЮ ПРИРОДУ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 1) близнецовый
- 2) исследование ассоциации генетических маркёров с болезнью
- 3) все перечисленные
- 4) клинико-генеалогический
- 5) популяционно-статистический

4. ДЛЯ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ХАРАКТЕРНО

- 1) различия больных по полу и возрасту
- 2) широкий спектр клинических проявлений
- 3) популяционные различия в частоте
- 4) все перечисленное

5. МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- 1) гемохроматоз
- 2) галактоземия
- 3) сахарный диабет
- 4) муковисцидоз
- 5) семейная гиперхолестеринемия

6. НЕ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

- 1) врожденные пороки сердца, почек, диафрагмальная грыжа
- 2) гемофилия, талассемия, серповидно-клеточная анемия
- 3) шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз
- 4) рак желудка, рак поджелудочной железы
- 5) бронхиальная астма, нейродермит, атопический дерматит

7. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

- 1) артериальная гипертензия
- 2) повышенный уровень общего холестерина

- 3) повышенный уровень ЛПНП и ЛПОНП
- 4) все перечисленные

8. РЕАЛИЗАЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СПОСОБСТВУЮТ

- 1) жирная пища
- 2) все перечисленные факторы
- 3) высококалорийная диета
- 4) курение
- 5) стрессы

9. ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ИСПОЛЬЗУЮТ

- 1) диетотерапию
- 2) все перечисленные факторы
- 3) препараты, ускоряющие выведение липидов из организма
- 4) препараты, замедляющие всасывание холестерина в кишечнике
- 5) препараты, тормозящие синтез общего холестерина в печени

10. ОСНОВНОЙ КРИТЕРИЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ

- 1) группа крови АВО
- 2) пол и возраст пациента
- 3) гиперпепсиногенемия
- 4) профессия индивида

9. ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

9.1 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.

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 отрабатывались 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.).

9.2 МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

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

Задачи медико-генетической консультации:

1. Установление диагноза наследственной патологии (клинико-генеалогический, цитогенетический и молекулярно-генетический методы, анализы сцепления генов методами генетики соматических клеток и др.).
2. Пренатальная диагностика наследственных заболеваний (ультразвуковыми, цитогенетическими, биохимическими и др. методами).
3. 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:

1. Установление диагноза наследственной болезни.
2. Рождение ребенка с врожденным пороком развития.
3. Задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка.
4. Повторные спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения.
5. 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 производствах 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 аборт 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).

Таблица 24.

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

9.3 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ «ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ»

Выберите один из предложенных ответов

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АФП В КРОВИ БЕРЕМЕННОЙ ЯВЛЯЕТСЯ СКРИНИРУЮЩИМ МЕТОДОМ

- 1) хромосомной патологии
- 2) наследственных ферментопатий
- 3) врожденных пороков развития
- 4) гетерозиготности по гену ганглиозидоза C_{m2} (болезнь Тея-Сакса)
- 5) гемоглобинопатий

2. КРИТЕРИИ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА

- 1) диагностическая значимость (небольшой процент ложноположительных и отсутствие ложноотрицательных результатов)
- 2) стоимость диагностической программы не должна превышать стоимости содержания обществом больных
- 3) при положительном результате отсутствие необходимости в проведении повторного исследования с целью подтверждения диагноза
- 4) дорогостоящее лечение, при сомнительной эффективности

3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК

- 1) вероятность иметь определённое заболевание в течение жизни
- 2) вероятность возникновения наследственной болезни или болезни с наследственной предрасположенностью
- 3) вероятность внутриутробной гибели плода

4. СОСТОЯНИЯ, ДИАГНОСТИРУЕМЫЕ У ПЛОДА С ПОМОЩЬЮ УЗИ

- 1) фенилкетонурия
- 2) анэнцефалия
- 3) муковисцидоз
- 4) синдром Марфана
- 5) целиакия

5. СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ АМНИОЦЕНТЕЗА

- 1) 7-8 неделя
- 2) 11-12 неделя
- 3) 16-18 неделя
- 4) 24-26 неделя
- 5) 36-37 неделя

6. ВЫСОКИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- 1) 20-25%
- 2) 5-10%
- 3) 10-20%
- 4) 40-50%

7. СОСТОЯНИЯ, ДИАГНОСТИРУЕМЫЕ С ПОМОЩЬЮ БИОПСИИ ХОРИОНА

- 1) наследственные дефекты обмена веществ, хромосомные синдромы
- 2) множественные врождённые пороки развития
- 3) многоплодная беременность
- 4) изолированные врождённые пороки развития
- 5) единственный плод

8. КОРДОЦЕНТЕЗ ПРОВОДЯТ ПРИ ПОВЫШЕННОМ РИСКЕ

- 1) хромосомные синдромы, обусловленные структурными мутациями
- 2) наследственные болезни крови
- 3) всего вышеперечисленного
- 4) хромосомные синдромы, обусловленные числовыми мутациями

9. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

- 1) предупреждение зачатия детей с наследственными болезнями

- 2) предотвращение развития унаследованного заболевания
- 3) фенотипическая коррекция дефекта

10. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- 1) предупреждение развития заболевания у ребёнка
- 2) мероприятия по предотвращению беременности при высоком риске рождения больного ребёнка
- 3) диагностика болезни у эмбриона или плода
- 4) оценка риска развития заболевания у будущего ребёнка
- 5) диагностика гетерозиготного носительства рецессивных патологических генов у беременной

10. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Терапия любого наследственного и ненаследственного заболевания направлена на устранение причины болезни (этиологическая терапия), механизма болезни (патогенетическая терапия) и симптомов болезни (симптоматическая терапия).

Большинство наследственных болезней, благодаря прогрессу генетики, успешно лечатся. В США и Канаде проведена оценка лечения 65 наследственных болезней обмена. Методы лечения: предупреждение накопления субстрата (33% болезней), возмещение продукта (25%), возмещение фермента и кофермента (15%), трансплантация органов и тканей (22%).

Резистентность (невосприимчивость) 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.

10.1 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 трансгеноз 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.

Обнадеживающие результаты применения генотерапии и клеточной терапии были получены при лечении больных с гемофилией В, глиобластомой, муковисцидозом и семейной гиперхолестеринемией, многих формах рака, тяжелых 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 резкспрессируют 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 антивирусными свойствами, угнетающими репликацию вируса гриппа на поверхностных рецепторах клеточных мембран. Также отмечена антивирусная 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) - анاميцин, 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.

10.2 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 (таблица 25).

Таблица 25.

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 типов	Холестерин
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 ксантинооксидазы - фермента, катализирующего синтез мочевой кислоты при подагре или мочекишечной 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 элапразы 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** - цистатионурия, 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. (таблица 26).

Таблица 26.

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
Гиперлиппротеидемия, тип 2	Никотиновая кислота

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

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 полых венами (часть глюкозы после всасывания в кишечнике обходит печень и не откладывается 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) Внутритрубная терапия и хирургия. Применяется для проведения лекарственной или хирургической коррекции в ходе инвазивных процедур при пренатальной диагностике (декомпрессия при гидронефрозе и гидроцефалии, внутритрубная терапия гемолитической болезни новорожденных и др.).

10.3 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.

10.4 ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ «ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ»

Выберите один из предложенных ответов

1. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ТЕРАПИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

- 1) симптоматическая
- 2) этиопатогенетическая
- 3) этиотропная

2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ, ПОДДАЮЩИЕСЯ КОРРЕКЦИИ ДИЕТАМИ

- 1) нейрофиброматоз
- 2) фенилкетонурия
- 3) муковисцидоз
- 4) сфероцитоз
- 5) умственная отсталость с ломкой X-хромосомой

3. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ИНГИБИЦИЯ - КОРРЕКЦИЯ ОБМЕНА ВКЛЮЧАЕТ

- 1) ограничение поступления вещества с пищей
- 2) снижение интенсивности синтеза патологического субстрата
- 3) выведение из организма субстрата патологической реакции
- 4) защиту от поступления избыточных количеств продуктов катаболизма

4. ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ВОЗМОЖНА ПРИ СЛЕДУЮЩИХ УСЛОВИЯХ

- 1) мутантный ген должен быть идентифицирован и секвенирован
- 2) отсутствие другого эффективного лечения
- 3) знание патогенеза болезни для определения мишени генной терапии
- 4) при всех вышеперечисленных

5. ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ

- 1) при трансгенозе соматических клеток - замена аномального гена нормальным, при трансгенозе зародышевых клеток добавляется нормальный ген
- 2) трансгеноз соматических клеток, в отличие от трансгеноза зародышевых, не отражается на генотипе потомства больного
- 3) трансгеноз осуществляется постнатально, зародышевых - пренатально
- 4) после трансгеноза соматических клеток, в отличие от трансгеноза зародышевых, требуется пожизненная иммуносупрессивная терапия
- 5) трансгеноз соматических клеток применяется только при моногенных заболеваниях, зародышевых клеток – при хромосомных и мультифакториальных болезнях

6. УТВЕРЖДЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ КАК МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 1) помимо пересадки органов можно пересаживать отдельные клетки, участвующие в патогенезе болезней обмена
- 2) трансплантацию костного мозга от здорового индивида его sibсу с наследственным заболеванием расценивают как трансгеноз зародышевых клеток
- 3) при наследственных болезнях отторжение пересаженного органа возникает редко, так как аномальный генотип препятствует реакции «трансплантат против хозяина»
- 4) пересаженный донорский орган через некоторое время также может поражаться наследственным заболеванием

7. ДИЕТИЧЕСКОЕ ОГРАНИЧЕНИЕ УСТАНОВЛИВАЕТСЯ

- 1) при наследственной форме карликовости
- 2) для профилактики судорог у ребёнка с гипераммониемией
- 3) ребёнку с умственной отсталостью
- 4) при галактоземии
- 5) после пересадки печени больному семейной гиперхолестеринемией

8. УСИЛЕННОЕ ВЫВЕДЕНИЕ СУБСТРАТА ПРИМЕНЯЕТСЯ

- 1) при пересадке печени больному семейной гиперхолестеринемией
- 2) при судорогах у ребёнка с гипераммониемией
- 3) при синдроме Вильсона-Коновалова назначением пеницилламина для связывания внутриклеточных ионов меди

4) при умственной отсталости у ребенка назначением больших доз витаминов

5) при фенилкетонурии

9. АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПУТИ ОБМЕНА ПРИМЕНЯЮТСЯ

1) при судорогах у ребёнка с гипераммониемией вследствие недостаточности орнитинтранскарбамилазы

2) при пересадке печени больному семейной гиперхолестеринемией

3) при синдроме Вильсона-Коновалова

4) при умственной отсталости у ребенка назначением больших доз витаминов

5) при органической ацидемии у ребенка назначением карнитина для образования эфиров карнитина и их выведения

10. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

1) при судорогах у ребёнка с гипераммониемией

2) при пересадке печени больному семейной гиперхолестеринемией

3) при наследственной форме карликовости вследствие сниженной функции гипофиза назначением соматотропного гормона

4) при умственной отсталости у ребенка назначением больших доз витаминов

5) при органической ацидемии у ребенка назначением карнитина

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1.

У женщины 39 лет 5-я беременность, протекавшая с гестозом и угрозой прерывания, завершилась родами на 36-й неделе. Новорожденная девочка, с массой тела 2700 г, длиной тела 48 см, закричала сразу. При осмотре отмечается отек кистей и стоп, короткая шея с избыточными кожными складками, общая мышечная гипотония. При аускультации выслушивается систолический шум вдоль грудины слева.

1. О каком заболевании можно думать в данной ситуации.

Задача 2.

На приеме у эндокринолога областной поликлиники девочка 13 лет. Маму беспокоит, что девочка значительно отстает в росте от своих сверстников. Семья проживает в сельской местности. Ребенок от 3-й беременности, 1-х родов (возраст мамы - 27 лет). Предыдущие беременности заканчивались самопроизвольными выкидышами на ранних сроках. С раннего возраста у девочки отмечалось отставание в росте и развитии, родители связывали это с

плохим аппетитом и частыми простудными заболеваниями. У девочки - миопия II степени. В школе учится плохо. Осмотр: рост 128 см, нормального питания, избыточная кожная складка на шее, низкий рост волос на затылке. Наружные половые органы развиты по женскому типу, менархе не отмечалось. Ах0, Ма0, Р0, Ме0.

1. Поставьте предварительный диагноз.

Задача 3.

На военной медкомиссии юноша 16 лет. Рост 189 см, размах верхних конечностей превышает длину тела на 16 см, отмечаются проявления гинекомастии, неравномерное распределение подкожно-жирового слоя, гипоплазия наружных половых органов.

1. О каком заболевании можно думать в данной ситуации.

Задача 4.

В патологоанатомическом отделении - новорожденная девочка. Масса тела 2300 г, длина 45 см. При внешнем осмотре: микроцефалия, одностороннее незаращение верхней губы и неба, отсутствие подкожно-жирового слоя, шесть пальцев на левой стопе, поперечные ладонные складки на обеих кистях. На секции: гипоплазия мозжечка, дефект межжелудочковой перегородки, поликистоз обеих почек, двурогая матка.

1. Ваш предположительный диагноз?

Задача 5.

Мальчик в возрасте 2 мес., поступил в стационар с подозрением на наличие врожденного порока сердца (ДМЖП). Мама жалуется на плохой аппетит ребенка (в весе за 1-й месяц прибавил в 4 раза меньше нормы), отсутствие фиксации взгляда, частое беспокойство и плач. Анамнез: ребенок от 3-й беременности, протекавшей с гестозом, многоводием (маме 28 лет), 2-х родов в срок (первые роды закончились рождением здоровой девочки). Масса тела при рождении 2130 г. На искусственном вскармливании. Осмотр: долихоцефалическая форма черепа, микрогения и микростомия, короткие глазные щели, стопы с выдающейся пяткой и провисающим сводом, пупочная грыжа. Мышечная гипотония, признаки дисплазии тазобедренных суставов.

1. Ваш предварительный диагноз и план обследования.

Задача 6.

Новорожденный мальчик от 2-х срочных родов (возраст мамы 39 лет, 6-я беременность на фоне нефропатии, с угрозой прерывания на всем протяжении) с массой тела 2800г. К груди приложен через 3 часа, отмечалось обильное срыгивание. Второе кормление сопровождалось рвотой нествороженным молоком. При внешнем осмотре: платицефалия, латеральные углы глазных щелей расположены выше медиальных, эпикант, макроглоссия,

деформированные ушные раковины, варусная девиация мизинцев, на левой кисти - поперечная ладонная складка, на стопах - сандалевидная щель.

1. Назначьте дополнительное обследование и поставьте диагноз.

Задача 7.

Девочка 4-х лет направлена на консультацию к врачу-генетику. Находится на диспансерном учете с диагнозом: ВПС - ДМЖП. Задержка психомоторного развития. Вторичный хронический пиелонефрит (на фоне удвоения левой почки). Рецидивирующий бронхит. Двусторонний хронический отит. Анамнез: ребенок от 7-й беременности (маме 36 лет), 6-х родов (в семье здоровый ребенок 14 лет, 2-я беременность - рождение мертвого ребенка, три беременности закончились самопроизвольным абортом). Осмотр: монголоидный разрез глаз, микроцефалия, седловидный нос, мелкие зубы. Увеличен объем движений в суставах.

1. Поставьте предварительный диагноз на основании осмотра и анамнеза.

Задача 8.

На приеме у педиатра мальчик 3 мес. Мама жалуется на отставание в развитии (плохо держит голову, слабо реагирует на звуки) и запоры. При внешнем осмотре отмечается некоторая одутловатость лица и конечностей, брахицефалическая форма черепа, короткая шея, прогнатизм, глубоко запавшая переносица. Кожа бледная, сухая, волосы редкие и ломкие.

1. О каком заболевании можно думать в данной ситуации.

Задача 9.

На приеме у педиатра девочка 1 год 8 месяцев. Ребенок от 2-й беременности, 2 срочных родов, с массой тела 3800 г, длиной 52 см. У матери выявлено эутиреоидное увеличение щитовидной железы III степени (по Николаеву), во время беременности лечение тиреоидными гормонами не получала. Первая беременность окончилась рождением здорового ребенка. В период новорожденности у девочки отмечалась длительная желтуха, медленная эпителизация пупочной ранки. Из родильного дома выписана на 12 сутки. На первом году жизни склонность к запорам, плохая прибавка в весе, снижение двигательной активности. Голову держит с 6 месяцев, сидит с 10 месяцев, не ходит. Осмотр: состояние средней тяжести. Кожа бледная, сухая, тургор снижен, мышечная гипотония. Волосы редкие, сухие, ногти ломкие. Большой родничок открыт. Аускультативно дыхание проводится во все отделы. Тоны сердца приглушены. Живот увеличен в размерах («лягушачий» в положении лежа на спине), отмечается расхождение прямых мышц живота. Печень и селезенка не увеличены. В клиническом анализе крови: анемия.

1. Ваш предположительный диагноз?

Задача 10.

Мальчик 5 суток, от 1-й беременности, протекавшей без осложнений. Роды в срок. Масса при рождении 3200 г, длина 52 см. С рождения практически после каждого кормления рвота, обильная, периодически “фонтаном”, без примеси желчи. При осмотре ребенок бледный, беспокойный, кожа сухая, с “мраморным” рисунком. Подкожно-жировой слой развит слабо, ширина кожной складки на уровне пупка - 0,5 см, тургор тканей снижен, мышечная гипотония. Тоны сердца ритмичные, дыхание пуэрильное. Живот мягкий, безболезненный, во время осмотра у ребенка обильная рвота, объем которой превышал съеденное. Мочеиспускание 7-8 раз, запоры. В настоящее время масса ребенка 2700 г.

1. Поставьте предварительный диагноз и определите тактику врача.

Задача 11.

Ребенок 1 год 10 мес. родился в асфиксии, с массой 2900 г. У матери патология зрения, у отца тугоухость с рождения. До первого года развивался соответственно возрасту. Часто болеет ОРВИ. В возрасте 10 мес. впервые выявлены протеинурия до 0,99 г/л, лейкоцитурия до 40-50 в поле зрения, бактериурия. В возрасте 1 года 5 мес. выявлено удвоение полостной системы правой почки. После перенесенной пневмонии в 1 год 10 мес. протеинурия возросла до 2,6 г/л в сутки, появились впервые легкие периферические отеки. В анализах мочи - лейкоцитурия, гематурия, высокий удельный вес мочи.

1. Ваш предполагаемый диагноз?

Задача 12.

Мальчик 9 лет, поступил в стационар с жалобами на изменения в анализах мочи, понижение слуха. Анамнез: ребенок от 2-й беременности, 2-х срочных родов (1-й ребенок, мальчик, умер в возрасте 11 лет от почечной недостаточности, страдал снижением слуха с 3-х лет). Масса при рождении 2800 г, длина 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. В 3 года, после перенесенного ОРВИ, в моче: гематурия, лейкоцитурия, протеинурия до 600 мг/сут и задержка физического развития. Осмотр: состояние средней тяжести, кожа бледная, подкожно-жировой слой развит плохо, отеков, пастозности нет. Стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, эпикант, высокое небо, аномальная форма ушных раковин, искривление мизинца. АД 105/55 мм рт.ст. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС - 88 ударов в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. В анализе крови: анемия, в анализе мочи: белок - 0,9‰, лейкоциты - 6-7 в п/з, эритроциты - сплошь, относительная плотность - 1,007. Внутривенная урография: правосторонняя пиелоэктазия, нерезко выраженная дилатация чашечек, асимметрия размеров почек. Аудиометрия: выявлено снижение слуха на высоких частотах. Осмотр окулиста: катаракта I степени, миопия.

1. Ваш предположительный диагноз?

Задача 13.

На консультации у врача-генетика - два брата, 5 и 7 лет. Жалобы родителей относительно заболевания детей одинаковы: росли слабыми, часто болели простудными заболеваниями. Самостоятельно стали ходить после 1,5 лет, не устойчиво, пошатываясь. В дальнейшем неустойчивость при ходьбе усилилась, появилась неловкость и дрожание в руках. Родители здоровы, кровное родство отрицают. Клиническая картина заболевания у братьев имеет сходные черты. Мальчики отстают в росте и массе, кожа бледная. На конъюнктиве глаз ближе к наружному углу четко видны телеангиоэктазии. Лица амимичные, речь скандированная. Ходят пошатываясь. Координационные пробы выполняют неудовлетворительно. В покое в руках наблюдаются насильственные движения. Парезов нет. Мышечный тонус снижен. Расстройств чувствительности нет. Глазное дно без патологии. Рентгенограмма черепа без особенностей.

1. Ваш предварительный диагноз?

Задача 14.

Мальчик 6 мес. направлен на консультацию к кардиологу. Ребенок от 1-й беременности (с ОРВИ на 10-й неделе, угрозой выкидыша), срочных родов, с массой 3100 г, длиной 52 см, закричал сразу. Грудь сосал вяло, ежемесячная прибавка массы тела на первом году - 400-500 г. Вскармливание естественное. Трижды перенес ОРВИ. Анамнез: у мамы - хронический тонзиллит, у брата 8 лет - ВПС, у бабушки по линии матери - ИБС, по линии отца: у сестры - ревмокардит, дедушка умер от рака желудка, у бабушки - ГБ. Осмотр: состояние ребенка средней степени тяжести, беспокойный, кожа бледная, акроцианоз. Ушные раковины имеют аномальную форму. Арахнодактилия. ЧД 40 в мин., дыхание пуэрильное с единичными влажными хрипами, при перкуссии легочный звук. Верхушечный толчок в 4-5 межреберье, усиленный. Тоны сердца громкие, систолический шум во всех точках аускультации с эпицентром во 2 м/р слева от грудины, проводится на спину. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см. Мочеиспускание свободное.

1. Поставьте предварительный диагноз и назначьте обследование.

Задача 15.

В кардиологическое отделение поступила девочка 14 лет с жалобами на боли в сердце, нарушение сердечного ритма, одышку, влажный кашель. Объективно: девочка высокого роста, долихостеномелия, гиперподвижные суставы, грудной сколиоз, воронкообразная грудная клетка, долихоцефалия, «птичье» выражение лица, высокое

арковидное небо, общая мышечная гипотония, иридодонез, сферофакия, миопия, гетерохромия радужки, голубые склеры. Границы сердца расширены, систолический и диастолический шум. На рентгенограмме: остеопороз метафизов.

1. Поставьте и обоснуйте диагноз.

Задача 16.

Ребенок 14 суток, от первой физиологической беременности, маме 16 лет. Известно, что отцу ребенка 40 лет, служил в ракетных войсках. Объективно: ростдлина тела при рождении 46 см, вес 3200 г, мозговой череп преобладает над лицевым, нависающий лоб, выступающий затылок, седловидная переносица, глазной гипертелоризм, низко посаженные уши, микрогения, брахимелия, руки доходят до пупочного кольца. Appetit снижен, ребенок возбужден, сон нарушен, срыгивает, симптом Грефе, высокий мышечный тонус конечностей, опора на пальчики с перекрестом нижней трети голени.

1. Поставьте и обоснуйте диагноз.

Задача 17.

В больницу поступил ребенок 6 мес. с жалобами на беспокойство, раздражительность, плохой сон, отказ от приема пищи. Анамнез: при рождении отклонения от нормы не обнаружено. К 6 мес. отмечается утрата приобретенных навыков. Ребенок перестал ползать, утратил предречевые навыки. Осмотр: увеличение живота, диапедезное кровоизлияние, снижение мышечного тонуса. При пальпации болезненность печени и селезенки. Видны увеличенные лимфатические узлы, темно-желтые пятна на коже и коричневатые уплотнения на конъюнктивах, желтуха. Лабораторные методы исследования: гипохромная анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

1. Поставьте и обоснуйте диагноз.

Задача 18.

Девочка 3-х месяцев, от матери 45 лет с отягощенным соматическим (пролапс митрального клапана, хронический холецистит, реактивный панкреатит) и акушерским (кольпит, эрозия шейки матки) анамнезом. Беременность 5-я на фоне токсикоза. Роды на 42-й неделе беременности, масса ребенка при рождении ниже возрастной нормы. Вскармливание: до 2 месяцев - грудное, далее смесью «Малыш». Appetit всегда снижен. Объективно: масса тела ниже возрастной нормы. Псевдогидроцефалия. Лицо треугольной формы, маленькая нижняя челюсть, «карпий» рот, деформированные ушные раковины. Искривление мизинцев, частичное сращение 2 и 3 пальцев правой руки. Подкожно-жировой слой практически отсутствует. Кожа с сероватым оттенком, сухая, эластичность снижена, тургор тканей снижен. Видимые слизистые оболочки ярко-красного цвета. Трещины в углах рта, молочница, стоматит. Беспокойна, плаксива. Перкуторный звук легочный с коробочным

оттенком. Аускультативно - дыхание пуэрильное. ЧД 48 в 1 минуту. Тоны сердца глухие, дыхательная аритмия. ЧСС - 124 ударов в мин. Живот вздут из-за метеоризма. Стул неустойчивый, скудный. В клиническом анализе крови - гипохромная анемия, средней степени тяжести.

1. Поставить и обосновать диагноз.

Задача 19.

Мальчик 4-х лет. Поступил в стационар с жалобами на влажный кашель с выделением серозно-гнойной мокроты.

Анамнез: ребенок от 2-й беременности, протекавшей с токсикозом, 2-х срочных родов (первый ребенок, мальчик, болеет хронической пневмонией, гайморитом). Масса при рождении 3500 г, длина 51 см. Вскармливался естественно. Прикорм вводился своевременно. В массе прибавлял плохо. Вес в 1 год - 9 кг, в 2 года - 10,5 кг. Болен с первых дней жизни. Отмечались выделения из носа гнойного характера, затрудненное дыхание. В возрасте 8 месяцев впервые диагностирована пневмония. Повторные пневмонии наблюдались в возрасте 1 года и 2 лет. На первом году жизни трижды перенес отит. Со второго полугодия жизни - частые ОРВИ. У ребенка отмечался плохой аппетит, неустойчивый стул.

Осмотр: при поступлении масса тела 12 кг. Ребенок вялый, апатичный. Кожа бледная, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, симптом «барабанных палочек» и «часовых стекол». ЧД - 32 в 1 минуту. Перкуторно над легкими участки притупления преимущественно в прикорневых зонах, аускультативно: с двух сторон разнокалиберные влажные хрипы. Границы сердца: правая - по правой среднеключичной линии, левая - по левому краю грудины. Тоны сердца ритмичные, выслушиваются отчетливо справа, отмечается мягкий систолический шум, акцент II тона над легочной артерией. ЧСС - 100 ударов в мин. Печень +2 см из-под края левой реберной дуги. Пальпируется край селезенки справа. Живот несколько увеличен, мягкий, болезненный по ходу толстой кишки.

Рентгенограмма грудной клетки: легкие вздуты. Во всех легочных полях немногочисленные очаговоподобные тени, усиление и деформация бронхососудистого рисунка. Бронхоскопия: двухсторонний диффузный гнойный эндобронхит. Бронхография: двухсторонняя деформация бронхов, цилиндрические бронхоэктазы S 6,8,9,10 справа. Рентгенография гайморовых пазух: двухстороннее затемнение верхнечелюстных пазух.

1. Поставьте предварительный диагноз.

Задача 20.

Ребенку 4 мес., родители обратились с жалобами: снижение активности, рвота после каждого кормления, появление шелушения и сухости кожи лица, предплечий и голеней. Девочка часто и беспричинно вздрагивает. Анамнез: ребенок от здоровых молодых

родителей. Беременность и роды протекали нормально, масса при рождении 3200 г, закричала сразу. В первые два месяца стала удерживать голову в вертикальном положении, сосредотачивать взгляд на предметах, улыбаться. Осмотр: телосложение правильное, подкожно-жировой слой развит слабо, кожный покров бледный, экзематозные проявления на коже лица, предплечий, голеней. Волосы светлые, тонкие, ломкие, глаза голубые. Взгляд безразличный, на улыбку не реагирует. Определяется нистагм. Лежа на животе, плохо удерживает голову. Опора на ножки слабая. Пассивные движения в конечностях в полном объеме, мышечный тонус равномерно снижен. Сухожильные рефлексы высокие, равномерные. Нарушений чувствительности не отмечается. С диагностической целью на пеленку, смоченную мочой ребенка нанесена капля реактива Феллинга, при этом получена зеленая окраска.

1. Ваш предварительный диагноз.

Задача 21.

К участковому педиатру обратилась мама с ребенком 6 мес. с жалобами на кожные высыпания в течение недели и судорожные приступы, появившиеся дважды за последние сутки. Кожные высыпания мать связывает с употреблением в пищу красного яблока. Анамнез: ребенок родился здоровым (от 1-й физиологичной беременности, срочных родов, с массой тела 3000 г) и до последнего времени развивался нормально. У ребенка светлая кожа и волосы, глаза голубые. На коже лица и ягодиц имеются экзематозные высыпания. От ребенка исходит неприятный “мышинный” запах.

1. Поставьте предварительный диагноз, назначьте обследование.

Задача 22.

В инфекционную больницу поступила девочка 2-х месяцев. Со слов матери с пятого дня жизни у ребенка отмечается рвота, жидкий стул после каждого кормления, девочка находится на естественном вскармливании. В 1 месяц появилось желтушное окрашивание кожи. Осмотр: ребенок пониженного питания, масса тела ниже возрастной нормы. Кожный покров желтушный, печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см. Двигательная активность понижена, не фиксирует взгляд, не улыбается. Из анамнеза известно, что старший брат девочки умер в возрасте 5 лет от печеночной недостаточности.

1. Поставьте предварительный диагноз.

Задача 23.

В больницу поступил ребенок 5 лет с пупочной невправляемой грыжей. Осмотр: массивный череп, короткая шея, грубые черты лица, грудная клетка деформирована, веслообразные ребра, роговица помутневшая, задержка нервно-психического развития. При пальпации живота в области пупка обнаруживается выпячивание не вправляемое в брюшную

полость, отмечается увеличение печени и селезенки. В анализе мочи гликозаминогликонурия.

1. Поставьте и обоснуйте диагноз.

Задача 24.

В детское отделение поступил ребенок на 4-м месяце жизни. Жалобы на снижение аппетита, периодическую рвоту, вялость, адинамию, приступы удушья. Объективно: масса тела снижена, кожа цианотичная, отеки, увеличение языка. Аускультативно: тахикардия, систолический шум на верхушке. Перкуторно: увеличены границы сердца. На ЭКГ выраженные признаки диффузных изменений миокарда, укорочение PR. В моче определяется белок, ацетон. Выявлено большое количество гликогена в лейкоцитах.

1. Поставьте и обоснуйте диагноз. Дифференциальный диагноз.

Задача 25.

Мальчик, 3 месяца, поступил в отделение кишечных инфекций детской больницы с диагнозом: «Острый гастроэнтероколит. Эксикоз II степени». Анамнез: ребенок от 1-й физиологической беременности, срочных родов, с массой тела 3650 г, длиной 51 см. Период новорожденности - без особенностей. До 3 месяцев развивался нормально, не болел. Вскармливание естественное.

В последние 14 дней мама заметила беспокойство ребенка после кормления. Мальчик не выдерживал перерывы между кормлениями, в связи с чем мама стала допаивать ребенка сладким чаем. Несколько раз было обильное срыгивание, стул участился до 2-3 раз в сутки, усилилось беспокойство. Мама расценила это как признаки голодания ребенка и ввела докорм сладкой смесью. Через 2 дня после введения докорма стул участился до 8 раз в сутки, стал обильным, водянистым, с большим количеством газов; после каждого кормления - рвота. Ребенок стал очень беспокойным. Лицо осунулось. Осмотр: состояние тяжелое. Проведена парентеральная регидратация глюкозо-солевыми растворами, с переводом на энтеральную регидратацию растворами оралита и глюкозы. Ребенок быстро вышел из состояния эксикоза. Рвота и диарея прекратились. В первые дни мальчик получал дозированное кормление сцеженным материнским молоком, но из-за резкого падения лактации и отсутствия донорского молока на 5-й день ребенок получил докорм сладкой смесью. На 6-й день возобновилась рвота, стул вновь стал жидким, водянистым и участился до 4 раз в сутки.

1. Поставить и обосновать диагноз.

Задача 26.

В стационар поступил мальчик 2-х месяцев. Родители молодые, ребенок от 4-й беременности (на фоне токсикоза и угрозой прерывания), 4-х срочных родов (первые 3

ребенка умерли в периоде новорожденности от диспепсии, причина которой не установлена), масса при рождении ниже возрастной нормы. С рождения на грудном вскармливании. В возрасте 4-х суток появилась желтуха, с 20-дневного возраста - диспепсические расстройства (частый жидкий стул зеленоватого цвета, рвота.) Ребенок начал терять в массе. Желтушное окрашивание кожи сохраняется. Осмотр: состояние тяжелое, масса тела не соответствует норме. Подкожно-жировой слой отсутствует на животе, груди, резко истончен на конечностях, сохранен на лице, кожа бледная, с желтовато-сероватым оттенком, сухая, легко собирается в складки. Рот яркий, большой, в углах рта трещины («рот воробья»). Тургор тканей и мышечный тонус снижены. Аппетит отсутствует. Ребенок раздражителен, сон беспокойный. Живот вздут, печень +4 см из-под реберного края, плотной консистенции. Селезенка не пальпируется. Стул со скудными каловыми массами, зеленого цвета. В анализе крови гипохромная, гипорегенераторная анемия. Посев кала на патогенную флору: отрицательный. Анализ мочи на галактозу: в моче обнаружено большое количество галактозы.

1. Поставить и обосновать диагноз.

Задача 27.

Девочка 12 месяцев. Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, на фоне токсикоза 1-й половины, срочных родов, с массой тела 3200 г, длиной 50 см, закричала сразу. Период новорожденности протекал без особенностей. На грудном вскармливании до 7 месяцев. Аппетит удовлетворительный, иногда срыгивала, стул нормальный. Временами отмечалась вялость и повышенная потливость ребенка, особенно по утрам. Был однократный эпизод судорожных подергиваний конечностей. Осмотр: масса тела ниже нормы. Обращает на себя внимание «кукольное лицо», короткая шея, выступающий за счет гепатомегалии живот. Кожа обычной окраски, венозная сеть на передней брюшной стенке не выражена. В легких дыхание жестковатое, хрипов нет, ЧД 28 в 1 минуту. Границы сердца: правая - по правому краю грудины, левая - на 0,5 см влево от сосковой линии. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 120 ударов в мин. Печень выступает на 10 см, плотная, селезенка не пальпируется. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Клинический анализ крови без патологии. УЗИ печени: увеличение всех отделов печени, больше правых, повышение эхогенности паренхимы.

1. Поставить и обосновать диагноз.

Задача 28.

Ребенок 1,5 лет, поступил в отделение с неустойчивым стулом, беспокойством, болями в животе. Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, 2 срочных родов. Масса при рождении 3200 г, длина 50 см. Раннее развитие без особенностей. Вскармливание грудное до

1 года, прикорм по возрасту. Ребенок рос и развивался хорошо. Анамнез болезни: впервые разжижение стула, вздутие живота появилось в 6 месяцев при введении в пищу каши на цельном молоке. Исключение молока и замена его на низколактозные смеси привело к быстрому улучшению состояния. 2 дня назад при попытке введения молока появилась рвота, жидкий стул, метеоризм, боли в животе. Для обследования ребенок поступил в стационар. Семейный анамнез: сестра 5 лет и мать ребенка не «любят» молоко. Осмотр: ребенок правильно телосложения, удовлетворительного питания. Кожный покров чистый, слизистые оболочки обычной окраски. Зубы 6/6, белые. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 120 ударов в мин. Живот мягкий, несколько вздут, пальпация по ходу кишечника незначительно болезненна, отмечается урчание. Стул 2 раза в сутки пенистый, с кислым запахом. После нагрузки с лактозой появился жидкий стул. В копрограмме: стул желтый, кашицеобразный, мышечные волокна - единичные, жирные кислоты - незначительного количества, крахмал - немного, йодофильная флора - много. Кал на углеводы: реакция положительная.

1. Поставить и обосновать диагноз.

Задача 29.

Девочка 25 дней, поступила в отделение патологии новорожденных с жалобами на рвоту, жидкий стул, плохую прибавку массы тела, желтушность кожи. Из анамнеза известно, что родители молодые, здоровые. Мать не переносит молоко, работает маляром. Беременность 2-я, первый ребенок умер в периоде новорожденности (диагноз - цирроз печени, энтероколит). Настоящая беременность протекала с токсикозом 1-й половины. Роды в срок, масса тела при рождении 3800 г, длина тела 55 см. На грудном вскармливании. В возрасте 3-х суток жизни появилось желтушное окрашивание кожного покрова и склер, которое сохраняется до настоящего времени. С 14 дней жизни появилась рвота, частый жидкий зеленый стул, начала терять в весе. Осмотр: состояние тяжелое, вялая. Кожа иктеричная, акроцианоз. В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены. Живот вздут, печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см, плотной консистенции, селезенка не увеличена. Стул со скудными каловыми массами. На голених плотные отеки. В клиническом анализе крови: анемия. Кал па кишечную группу: трижды отрицательный. Консультация окулиста: двусторонняя катаракта.

1. О каком заболевании может идти речь?

Задача 30.

Мальчик 8 мес. Родители обратились к врачу с жалобами на отставание ребенка в психомоторном развитии. Из анамнеза известно, что ребенок родился в срок от нормально протекавшей беременности, с массой тела 3500 г. Роды нормальные, период

новорожденности протекал без особенностей. Первые месяцы жизни развивался нормально: следил за предметами, улыбался, хорошо удерживал голову, опирался на ножки, лежа на животе опирался на руки. В 4-4,5 мес. было замечено, что ребенок стал вздрагивать при внезапном звуке, перестал улыбаться, интересоваться игрушками, стал безразличным. На протяжении последующих трех месяцев утратил приобретенные ранее двигательные навыки. При осмотре в возрасте 8 мес.: телосложение правильное, удовлетворительного питания. Взгляд на предметах не фиксирует. Создается впечатление, что ребенок не видит. Самостоятельно не сидит, на ноги не опирается, движения в конечностях не координированные, размашистые. Мышечный тонус в конечностях равномерно снижен. Сухожильные рефлексy высокие, брюшные отсутствуют. Нарушений чувствительности нет.

1. Ваш предварительный диагноз?

Задача 31.

Мама девочки 6,5 месяцев обратилась к педиатру с жалобами на то, что ее ребенок не переворачивается, не сидит, не встает на ножки. Анамнез жизни: девочка от 1-й физиологической беременности, от 1-х срочных родов, масса при рождении 2900 г. Вскармливание грудное. К 1,5 месяцам стала удерживать голову, с 2,5 - 3 месяцев переворачивается со спины на живот и обратно. Анамнез заболевания: с 3,5 мес. у ребенка - рвота, отказ от пищи, за 4-й месяц прибавка в массе составила 100 г. В 4 мес. переболела ОРВИ, осложненной обструктивным бронхитом, лечение получала в стационаре. После выписки из стационара мама заметила, что девочка стала менее активна, перестала переворачиваться, интересоваться игрушками, узнавать близких. Осмотр: состояние ребенка тяжелое. Кожный покров кофейно-желтой окраски. Признаки гипотрофии (дефицит массы 18 %). В легких дыхание пуэрильное, проводится по всем полям. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, пальпируется край печени (выступает из-под края реберной дуги на 3 см) плотно-эластичной консистенции. Селезенка выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см. Мышечная гипотония. Самостоятельно не сидит, не следит за игрушкой, взгляд фиксирован.

1. О каком заболевании у ребенка следует думать?

Задача 32.

В клинику поступил мальчик 1 года с жалобами на многократную рвоту, снижение аппетита, кашель, повышение температуры до 38,7 градусов. Из анамнеза заболевания: ребенок заболел в 6 мес., когда впервые появилась рвота, отказ от приема пищи, кожный покров желтушной окраски, наблюдалось отставание в нервно-психическом развитии, отмечалось снижение слуха и зрения. Объективно: состояние ребенка средней тяжести, сознание ясное, поведение адекватное, гипотрофия. Кожа кофейно-желтой окраски, живот резко увеличен в размерах. Аускультативно: в легких выслушиваются влажные хрипы. При

пальпации живота: печень резко увеличена, нижний край печени пальпируется в правой паховой области, резко увеличена селезенка. В биохимическом анализе крови: повышенное содержание сфингомиелина в плазме крови. Микроскопия красной крови: зернистые клетки Пика. Окулист: симптом «вишневой косточки».

1. Поставьте и обоснуйте диагноз.

Задача 33.

Мальчик 8 лет поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на частый мучительный кашель с выделением вязкой мокроты, одышку при небольшой физической нагрузке, повышение температуры тела до 37,3-37,8⁰С, утомляемость. Анамнез: ребенок от 2-й беременности (с угрозой прерывания), срочных родов, масса 3200 г, длина тела 52 см. В раннем возрасте - недостаточная прибавка в массе и росте. Часто болеет ОРВИ, бронхитами до 5-6 раз в год. Осмотр: резко пониженное питание, полигиповитаминоз, тоны сердца умеренно приглушены. Грудная клетка увеличена, дыхание жесткое, влажные хрипы слева. Живот вздут, печень выступает из-под реберной дуги на 2 см. В приемном отделении у ребенка был стул, выделилось небольшое количество каловых масс, блестящих на вид, без слизи.

1. Поставьте предварительный диагноз.

Задача 34.

Мальчик 7 лет на приеме у педиатра. Ребенок от молодых, здоровых родителей. Известно, что племянница отца страдает упорной дистрофией, причина не установлена. Анамнез: мальчик плохо прибавляет массу тела, часто болеет простудными заболеваниями, склонность к запорам. Осмотр: ребенок пониженного питания, бледный, с явлениями полигиповитаминоза. Живот вздут, болезненный в правом подреберье и около пупка. Печень выступает из-под края реберной дуги на 5 см. Селезенка не пальпируется. Стул до 3 раз в неделю, обильный. Диурез достаточный. В копрограмме: обилие мышечных волокон, нейтрального жира, внутриклеточного и внеклеточного крахмала.

1. Ваш предварительный диагноз?

Задача 35.

Девочка, 5 лет, поступила в клинику с жалобами на затрудненное дыхание, мучительный кашель, резкое истощение. Анамнез: больна с раннего возраста, анорексия, задержка физического развития, частые простудные заболевания. Психическое развитие соответствует возрасту. Мать и отец здоровы, бабушка по линии матери страдает хроническим бронхитом, у бабушки по линии отца - хронический колит, послеоперационная грыжа. Осмотр: состояние тяжелое, температура тела 39⁰С, бледно-серая кожа. Мучительный кашель, мокрота слизисто-гнойного характера, отделяется с трудом. Рост 125 см, масса 16 кг.

Грудная клетка деформирована. Перкуторный звук с коробочным оттенком, местами - с притуплением; аускультативно: дыхание проводится неравномерно, рассеянные влажные разнокалиберные хрипы. Тоны сердца приглушены. Живот увеличен в размерах, пальпируются вздутые кишечные петли. Стул нерегулярный, обильный, зловонный, с жирным блеском.

1. Поставьте предположительный диагноз.

Задача 36.

Мальчик 8 лет поступил с жалобами на высокую температуру, одышку, малопродуктивный кашель. Анамнез: от 3-й беременности (дети от 1-й и 2-й беременности умерли в неонатальном периоде от кишечной непроходимости). Болен с рождения: трижды перенес пневмонию, частые бронхиты. Осмотр: состояние мальчика тяжелое, пониженного питания, кожа бледная, цианоз носогубного треугольника, симптомы «часовых стекол» и «барабанных палочек». ЧД - 40 в 1 минуту, ЧСС - 98 ударов в мин. Грудная клетка бочкообразная, над легкими с перкуторный звук с тимпаническим оттенком. Аускультативно: справа дыхание ослаблено, слева - жесткое, разнокалиберные влажные и сухие хрипы, больше слева. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Печень +6 см. Селезенка не пальпируется. Стул обильный, с жирным блеском, замазкообразный. В клиническом анализе крови - анемия, легкой степени, в копрограмме - большое количество нейтрального жира. Рентгенограмма грудной клетки: усиление и резкая двухсторонняя деформация бронхососудистого рисунка, преимущественно в прикорневых зонах, густые фиброзные тяжи. В области средней доли справа значительное понижение прозрачности.

1. Сформулируйте диагноз данному больному.

Задача 37.

Мальчик, 4 месяца, от 2-й беременности (токсикоз 2-й половины). Ребенок от 1-й беременности погиб в результате кишечной непроходимости в возрасте 3-х дней. Вторые роды срочные, без осложнений, масса тела 2900 г, длина 48 см. За 1-й месяц жизни прибавил в массе 230 г при хорошем аппетите. С 2 мес. переведен на искусственное вскармливание смесью «Малыш», введен творог, в это же время появился сухой навязчивый кашель, принявший затем приступообразный характер. Через 2 недели кашель стал влажным. На рентгенограмме: расширение корней легких с обеих сторон. Осмотр: масса тела 4650 г, длина 58 см; голову не держит, плечевой пояс не фиксирует. Улыбается, гулит, узнает мать. Бледен, кожный покров сухой, легкий периоральный цианоз. Подкожный жировой слой отсутствует на животе и груди, истончен на бедрах. Тургор тканей снижен. Пульс 144 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, тоны сердца приглушены, короткий систолический шум. Частота дыхания 40 в 1 мин, над легкими при перкуссии - тимпанит.

Дыхание жесткое. Живот умеренно вздут, печень выступает из-под реберной дуги на 4 см, край плотный; селезенка не пальпируется. Стул обильный, светлый, с неприятным гнилостным запахом.

1. Поставить и обосновать диагноз.

Задача 38.

На приеме у педиатра девочка 3-х лет. Масса тела - 10 кг, рост 87 см. Ребенок от молодых здоровых родителей, 2-й беременности (на фоне анемии), срочных родов. В годовалом возрасте перенесла анемию, рахит, ОРВИ. С 2-лет рецидивирующий синусит, задержка физического развития, запоры. Двоюродный брат (возраст 1,5 года) страдает упорной дистрофией, причина не установлена. Осмотр: девочка бледная, пониженного питания, кожный покров сухой, трещины в углах рта, язык яркий, сухой, сосочки сглажены, зев рыхлый, слизисто-гнойное отделяемое на задней стенке глотки. Подчелюстные лимфоузлы увеличены до размеров фасоли. Тоны сердца приглушены, короткий систолический шум. ЧД 20 в 1 мин. Над легкими перкуторный звук с тимпаническим оттенком, локального укорочения нет. Дыхание жесткое, хрипов нет. Живот вздут, умеренно болезненный в правом подреберье и около пупка. Печень выступает из-под реберной дуги на 2,5 см, край ровный, острый. Симптомы Ортнера, Кера положительны. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание не изменено. В крови - анемия, легкой степени, в копрограмме - обилие мышечных волокон, нейтрального жира, жирных кислот, внутриклеточного и внеклеточного крахмала.

1. О каком заболевании можно думать в данной ситуации?

Задача 39.

Девочка 3-х лет поступила в стационар с жалобами на кашель, затрудненное носовое дыхание, утомляемость, кратковременные боли в животе. Эти симптомы отмечались в течение 3-4 мес. Анамнез: от 1-й беременности, срочных родов с массой тела 3150 г, длиной 51 см. Грудное вскармливание до 6 мес. С 2-х месяцев задержка физического развития, 4 раза болела острой пневмонией, с рождения обильный стул, 2-3 раза в день. Девочка плохо переносит жару, становится вялой, старается прилечь. Ребенок плохо ест, но бывают эпизоды повышенного аппетита. Очень любит соленое. Осмотр: пониженного питания, рост 90 см, масса тела 11 кг. Кожа сухая, слизистая оболочка полости рта бледная. Одышка экспираторного типа, ЧД 46 в 1 мин. Перкуторно над легкими коробочный звук с укорочением в нижних отделах слева. Дыхание жесткое, в нижних отделах выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Живот мягкий, вздут, при пальпации безболезненный. Печень выступает из-под реберной дуги на 3 см.

1. Поставить и обосновать диагноз.

Задача 40.

Ребенок 11 мес. поступил в отделение острых кишечных инфекций повторно, с жалобами на обильный зловонный стул до 5-6 раз в сутки, рвоту, отказ от еды, жажду. Сходная клиника послужила поводом для 1-й госпитализации, когда ребенку было 6 мес. (посевы кала на патогенную флору – отрицательные). По рекомендации педиатра мама после выписки из стационара воздерживалась от введения злакового прикорма, который впервые был предложен ребенку за 3 недели до первой госпитализации в виде манной каши. В рацион ребенка с 7-ми месяцев были введены гречневая и рисовая каши. В возрасте 10 месяцев мама вновь ввела ребенку манную кашу. Осмотр: ребенок пониженного питания, бледный. Определяются симптомы классического рахита, живот резко вздут, пальпация затруднена из-за беспокойства ребенка. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см.

1. О каком заболевании можно думать в данной ситуации.

Задача 41.

Девочка 7 месяцев на приеме педиатра. Жалобы: отсутствие аппетита, плохая прибавка массы тела, плаксивость, обильный стул. Анамнез: от 2 беременности (1 беременность - медаборт), от 1 срочных родов, масса при рождении 3200 г. На грудном вскармливании до 3 месяцев, далее искусственное - адаптированными смесями. С 5 мес. введен злаковый прикорм: манная, рисовая, овсяная каши; с 6 мес. - овощное пюре. После введения в рацион каш у ребенка - обильный, липкий, зловонный стул. За 5 и 6 месяцев ребенок прибавил в массе не более 500 г. Осмотр: состояние ребенка тяжелое, кожа бледная, сухая, волосы и ногти ломкие, на ногтях белые пятна, подкожножировой слой и тургор тканей снижены, мышечная гипотония. Тоны сердца ясные, на верхушке систолический шум, дыхание пуэрильное. Живот значительно увеличен в объеме. Стул обильный, пенистый, жирный, зловонный, без слизи и крови.

1. О каком заболевании следует думать, обоснуйте ответ.

Задача 42.

Девочка, 12 мес., поступила в клинику с жалобами на беспокойство, потерю аппетита, снижение массы тела, разжиженный светлый стул 3-4 раза в день. Девочка от немолодых родителей, от 6-й беременности (1-я - мед. аборт, 2-5-я - выкидыши), с угрозой прерывания, токсикозом, 1-х срочных родов, с массой тела 3200 г. Грудное вскармливание до 3 месяцев, затем искусственное. В 5 мес. введено овощное пюре, в 6 мес. - манная, овсяная, гречневая, пшеничная каши. С 7 мес. у девочки стул 5-7 раз в день, пенистый, светлый, с неприятным запахом и жирным блеском, начала терять в массе. Девочка стоит при поддержке, самостоятельно не ходит, раздражительная, плаксивая. Осмотр: девочка резко пониженного питания, жировой слой на туловище отсутствует, на конечностях слабо выражен, тургор

тканей снижен. Кожная складка расправляется медленно, выражены мраморность и сухость кожи, нарушена пигментация кожи на груди и лице. Видимые слизистые бледные, сухие. Сосочки языка сглажены, зев без катаральных явлений. Зубы 2/2, с дефектами эмали. Пульс 134 уд/мин, ритмичный. Тоны сердца глухие. Систолический дующий шум над верхушкой сердца. Над легкими перкуторный звук с тимпаническим оттенком. Дыхание жесткое, хрипов нет. Живот резко вздут, увеличен в размере (это придает ребенку вид «паука»), при пальпации умеренно болезненный во всех отделах. Печень выступает на 4,5 см ниже края реберной дуги.

1. Поставить и обосновать диагноз.

Задача 43.

Мальчик 13 лет поступил с припухлостью и болью в левом коленном суставе. Ранее возникали отсроченные кровотечения после экстракции зубов, после незначительных травм - из слизистых десен, носа. Из анамнеза: брат матери умер от кровотечения во время операции, у прадеда по линии матери - заболевания суставов. При поступлении состояние средней тяжести, левый коленный сустав увеличен в объеме, горячий на ощупь, движения в нем ограничены из-за болезненности. Гематома в области правого бедра. Легкие, сердце без патологии.

1. Поставьте предварительный диагноз.

Задача 44.

В стационар поступил мальчик 3-х лет с жалобами на тяжесть и боли в левом подреберье, утомляемость, желтушность кожного покрова, повышение температуры тела. Из анамнеза: в периоде новорожденности ребенок перенес конъюгационную гипербилирубинемию. При интеркуррентных заболеваниях возникает желтушное окрашивание кожи и склер. Объективно: ребенок вялый, кожный покров и слизистые оболочки бледные, иктеричные, выраженная гепатоспленомегалия. Башенный череп, глазной гипертелоризм, гетерохромия радужки, прогнатия, крыловидные лопатки. Параклинические данные: анемия, ретикулоцитоз, аномальная форма эритроцитов с уменьшением диаметра, снижением осмотической резистентности эритроцитов, билирубинемия за счет непрямой фракции.

1. Поставьте и обоснуйте диагноз.

Задача 45.

Девочка 3-х лет поступила в стационар с жалобами на резкую слабость, чувство тяжести в левом подреберье, желтушность кожного покрова. Из анамнеза известно, что ребенок родился от 2-й физиологической беременности, срочных родов, с массой тела 3100 г, длиной 50 см. С 2,5 мес. отмечена периодически возникающая желтуха различной степени

выраженности, не сопровождающаяся обесцвечиванием кала и изменением цвета мочи, а также кожным зудом. У матери в анамнезе желчнокаменная болезнь с эпизодами желтухи. Ранее девочку не обследовали. При осмотре: состояние при поступлении тяжелое. Выражены боли в животе. Кожный покров бледный, желтый, склеры иктеричные. Печень выступает из-под реберной дуги на 3 см, край ровный, гладкий, плотноэластичный. Селезенка выступает из-под реберной дуги на 7 см, плотная, безболезненная при пальпации. Моча соломенно-желтого цвета. Стул оформленный, коричневого цвета. Обращает на себя внимание седловидная переносица, готическое небо, высокое стояние десен, узкие зубные дуги. Анализ крови: Нb-88 г/л, эр- $2,1 \times 10^{12}$ /л, ц.п.-0,8, L- 16×10^9 /л, э-1%, б-1%, п-3%, с-34%, л-51%, м-10%, СОЭ-22 мм/ч, ретикулоциты - 28%, микроцитоз, 60% эритроцитов имеют сферическую форму.

1. Ваш предположительный диагноз?

Задача 46.

Ребенок 2,5 лет, от 2-й беременности (с токсикозом 1-й половины, нефропатией во 2-й половине), срочных родов, с массой 3400 г, длиной 52 см. Период новорожденности протекал удовлетворительно. Сидит с 7 месяцев, стоит с 11 месяцев, ходит с 2-х лет. Семейный анамнез: родители мальчика здоровы, матери 23 года, отцу 28 лет, первый ребенок здоров. С 5,5 месяцев: уплощение и облысение затылка, размягчение краев большого родничка. Имеющиеся изменения оценивались как проявления витамин D-дефицитного рахита, проведено лечение, но в возрасте 1 года 9 месяцев появились варусные деформации костей, «утиная походка».

Осмотр: задержка физического развития, варусные деформации нижних конечностей, мышечная гипотония, кариес зубов. В анализе крови: увеличена активность щелочной фосфатазы, снижено содержание кальция и фосфора. В анализе мочи: снижено содержание кальция, фосфора. Рентгенография трубчатых костей: системный остеопороз, метафизы расширены, контуры неровные; расслоение надкостничного слоя.

1. Поставить и обосновать диагноз.

Задача 47.

Мальчик 4-х лет, от 1-й беременности, протекавшей с токсикозом, срочных родов, с массой тела 3300 г, длиной 51 см. Рос и развивался удовлетворительно. Зубы с 8 месяцев. На первом году жизни с профилактической целью получал витамин D. Ходит с 1 года 3 месяцев. Большой родничок закрыт с 1 года 6 месяцев. Часто болеет ОРВИ. Семейный анамнез: у отца с детства выражена варусная деформация нижних конечностей, низкорослость; мать здорова. В 1 год 3 месяца у ребенка появилась деформация голеней. Получал массаж, соленые ванны, препараты кальция. К концу второго года жизни походка стала «утиной», варусная

деформация нарастала. В возрасте 3 лет направлен на консультацию в нефро-урологический центр. Осмотр: жалобы на утомляемость, боли в ногах и позвоночнике при нагрузке. Походка «утиная». Рост 87 см. Выражена варусная деформация голеней и бедер, мышечная гипотония, «браслетки», реберные «четки», увеличение коленных и голеностопных суставов. В клиническом анализе крови изменений нет. В биохимическом анализе крови: увеличена активность щелочной фосфатазы. В биохимическом анализе мочи: повышено содержание фосфора и кальция. Рентгенография трубчатых костей: общий остеопороз, варусная деформация голеней, бедер, расширение метафизов, больше в медиальных отделах, склерозирование диафизов.

1. Поставить и обосновать диагноз.

Задача 48.

В стационар поступила девочка, 11 лет, жалобы: отрыжка «кислым», боли в эпигастрии, появляющиеся натощак, через 1,5-2 часа после еды, ночью, купируются приемом пищи. Из анамнеза: у мамы ребенка язвенная болезнь желудка, у отца - гастрит, у бабушки - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Учится в гимназии, занимается 3 раза в неделю хореографией, музыкой, английским языком. По характеру интраверт. Объективно: кожа бледно-розовая, чистая. При осмотре живота: при поверхностной и глубокой пальпации мышечный дефанс и болезненность в эпигастрии и пилородуоденальной области, также болезненность в точке Дежардена и Мейо-Робсона. Печень не увеличена, безболезненная. По другим органам без патологии. Стул регулярный, оформленный. Параклинические данные: в крови, моче изменений нет. Эзофагогастродуоденоскопия: слизистая оболочка пищевода розовая, кардия смыкается. В желудке мутная слизь, слизистая оболочка с очаговой гиперемией, в антруме на стенках множественные разнокалиберные выбухания. Слизистая оболочка луковицы дуоденум - очагово гиперемирована, отечная, на задней стенке язвенный дефект 0,8x0,6 см, округлой формы с гиперемированным валиком, дно покрыто фибрином. Биопсийный тест на НР-инфекцию: положительный (++)

1. Поставьте предварительный диагноз и обоснуйте.

Задача 49.

У ребенка 7 лет развился приступ удушья на 4-й день пребывания в летнем лагере, расположенном в лесной зоне. Накануне беспокоила головная боль, кожный зуд, покашливание. Из анамнеза известно, что ребенок родился от 1-й беременности (токсикоз, ангина - мама лечилась антибиотиками), роды в срок, масса при рождении 3200 г, длина 52 см. На первом году жизни - атопический дерматит, на 2-3 году жизни - пищевая аллергия на продукты: шоколад, малина, апельсины. Диета не соблюдалась. В возрасте 6 лет впервые появилось слезотечение в мае, летом ринит и конъюнктивит, лечение не получал, указанные

симптомы проходили самостоятельно. У бабушки бронхиальная астма, мама страдает экземой.

1. О каком заболевании можно думать в данной ситуации?

Задача 50.

В отделение интенсивной терапии поступил 5-летний мальчик. Анамнез: от 2-й беременности (с нефропатией), 2-х срочных родов, с массой 4500 г, длиной 52 см. Ребенок часто болеет ОРВИ. После перенесенного стресса (начал посещать детский сад) в течение последних 1,5 месяцев отмечалась слабость, вялость. Ребенок похудел, начал много пить и часто мочиться. На фоне ОРВИ состояние ребенка резко ухудшилось, появилась тошнота, рвота, боли в животе, фруктовый запах изо рта, сонливость. Осмотр: состояние тяжелое, без сознания. Кожные и ахилловы рефлексы снижены. Кожа сухая, имеются следы расчесов, тургор тканей и тонус глазных яблок снижены, черты лица заострены, выраженная гиперемия кожи в области щек и скуловых дуг. ЧСС 140 ударов в минуту, АД 75/40 мм рт.ст. Язык обложен белым налетом. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Живот при пальпации напряжен, печень выступает на +2 см из-под края реберной дуги, болезненная при пальпации. Мочеиспускание обильное. В крови: глюкоза 28,0 ммоль/л, в моче - ацетон.

1. Ваш предположительный диагноз?

11.1 ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Синдром Шерешевского-Тернера.
2. Синдром Шерешевского-Тернера.
3. Синдром Клайнфельтера.
4. Синдром Патау.
5. Синдром Эдвардса.
6. Синдром Дауна.
7. Синдром Дауна.
8. Врожденный гипотиреоз.
9. Врожденный гипотиреоз.
10. Пилоростеноз.
11. Синдром Альпорта.
12. Синдром Альпорта.
13. Синдром Луи-Бар.
14. Синдром Марфана.
15. Синдром Марфана.
16. Ахондроплазия.

17. Болезнь Вильсона-Коновалова.
18. Синдром Рассела-Сильвера. Пренатально-постнатальная гипотрофия. Гипохромная анемия, средней степени тяжести.
19. Синдром Картагенера.
20. Фенилкетонурия.
21. Фенилкетонурия.
22. Галактоземия.
23. Мукополисахаридоз.
24. Гликогеноз.
25. Недостаточность сахаразы.
26. Галактоземия, Пренатально-постнатальная гипотрофия. Анемия гипохромная, гипорегенераторная.
27. Гликогеноз, тип I (болезнь Гирке). Постнатальная гипотрофия.
28. Первичная лактазная недостаточность.
29. Галактоземия.
30. Болезнь Тея-Сакса.
31. Болезнь Тея-Сакса.
32. Болезнь Нимана-Пика.
33. Муковисцидоз, легочная форма.
34. Муковисцидоз, кишечная форма.
35. Муковисцидоз, смешанная форма.
36. Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение; правосторонняя среднедолевая пневмония, ДН I, анемия, легкой степени.
37. Муковисцидоз, смешанная форма. Постнатальная гипотрофия.
38. Муковисцидоз, кишечная форма. Гипотрофия. Анемия легкой степени.
39. Муковисцидоз, смешанная форма.
40. Целиакия, типичная форма, период клинической манифестации.
41. Целиакия, типичная форма, период клинической манифестации.
42. Целиакия, типичная форма, период клинической манифестации. Гипотрофия.
43. Гемофилия.
44. Сфероцитарная гемолитическая анемия Минковского-Шоффара. Гемолитический криз.
45. Сфероцитарная гемолитическая анемия Минковского-Шоффара. Гемолитический криз.
46. Витамин D-зависимый рахит.

47. Фосфат-диабет (витамин D-резистентный рахит).
48. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, обострение, Н. pylori - ассоциированная, неосложненная.
49. Бронхиальная астма. Приступный период.
50. Сахарный диабет I типа, гипергликемическая кома.

12. ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

- 1) Ответы на тестовые задания «Введение в медицинскую генетику»
1-2. 2-1. 3-3. 4-1. 5-4. 6-2. 7-3. 8-1. 9-2.
- 2) Ответы на тестовые задания по теме «Семиотика наследственной патологии»
1-1. 2-2. 3-2. 4-2. 5-5.
- 3) Ответы на тестовые задания по теме «Методы изучения наследственности человека»
1-3. 2-3. 3-4. 4-4. 5-3. 6-6. 7-4. 8-3. 9-3. 10-3. 11-4. 12-3. 13-4. 14-2.
- 4) Ответы на тестовые задания по теме «Врожденные пороки развития»
1-2. 2-3. 3-1. 4-4. 5-1. 6-4. 7-5. 8-4. 9-2. 10-1.
- 5) Ответы на тестовые задания по теме «Хромосомные синдромы»
1-3. 2-2. 3-5. 4-3. 5-1. 6-3. 7-2. 8-4. 9-2. 10-3.
- 6) Ответы на тестовые задания по теме «Наследственные болезни с прогрессирующим течением»
1-3. 2-2. 3-5. 4-4. 5-3. 6-3. 7-2. 8-3. 9-2. 10-3.
- 7) Ответы на тестовые задания по теме «Наследственные болезни обмена веществ»
1-1. 2-4. 3-5. 4-3. 5-1. 6-3. 7-2.
- 8) Ответы на задания по теме «Болезни с наследственным предрасположением»
1-3. 2-4. 3-3. 4-4. 5-3. 6-2. 7-4. 8-2. 9-2. 10-3.
- 9) Ответы на задания по теме «Профилактика наследственных болезней. Медико-генетическое консультирование»
1-3. 2-3. 3-2. 4-2. 5-3. 6-1. 7-1. 8-3. 9-1. 10-3
- 10) Ответы на задания по теме «Принципы лечения наследственной патологии»
1-1. 2-2. 3-2. 4-4. 5-2. 6-1. 7-4. 8 -3. 9-5. 10-3.

-тонкие, грубые, ломкие, курчавые, гипер- и гипотрихоз, алопеция (тотальная, очаговая), высокая или низкая линия роста волос на лбу, полиоз и др.;

НОГТИ

-без изменений;

-тонкие, гипопластичные, выпуклые, бороздчатые, утолщенные и др.;

МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА

-без изменений;

-атрофия, гипотрофия, гипертрофия, псевдогипертрофия, гипоплазия и др.;

МОЗГОВОЙ ЧЕРЕП

форма головы окружность головы головной индекс

-без изменений;

-acroцефалия, брахицефалия (головной индекс 81,0 (для новорожденных - 83) и выше), долихоцефалия (головной индекс между 55 и 76 (для новорожденных - до 78)), гидроцефалия, макроцефалия, микроцефалия, платицефалия, пахицефалия, плагиоцефалия, скафоцефалия, теменные бугры, выступающий затылочный бугор, плоский затылок, дефекты в костях черепа и др.;

ЛИЦО

-без изменений;

-плоское, овальное, длинное, круглое, квадратное, треугольное, узкое, асимметричное, старческое, гротескное, амимичное, “птичье”, “свистящее” др.;

ЛОБ

-без изменений;

-выпуклый, высокий, покатый, широкий, узкий, скошенный и др.;

УШНЫЕ РАКОВИНЫ

продольный размер поперечный размер

расположение деформации

-без изменений;

-большие, маленькие, деформированные, гипопластичные, выступающие, низко- или высокорасположенные, ротированные кзади, с недоразвитием хрящей, с аномалиями завитка, противозавитка, козелка; с присосшими мочками, с аномалиями размеров мочки, с преаурикулярными выростами и др.;

ОБЛАСТЬ ГЛАЗ, ВЕКИ, РЕСНИЦЫ, БРОВИ

расстояние между наружными углами глаз

расстояние между внутренними углами глаз

расстояние между зрачками

характер глазной щели, глазных яблок, век, ресниц, бровей, надбровных дуг

-без изменений;

-гипер- (индекс межорбитальной окружности превышает 6,8) и гипотелоризм (индекс межорбитальной окружности соответствует 3,8 и ниже) глаз, монголоидные или антимонголоидные глазные щели, экзофтальм, эндофтальм, микрофтальм, макрофтальм, криптофтальм, птоз, эктропион, эпикант, телекант, катаракта, голубые склеры, гетерохромия радужных оболочек, корэктопия, поликория, синофриз, политрихия, дистихиаз и др.;

НОС

длина носа

ширина носа

-без изменений;

-маленький (большой), короткий (длинный), широкий (узкий), седловидный, плоский, вздернутый, грушевидный, клювовидный, шаровидный, с раздвоенным кончиком, с вывернутыми ноздрями, с гипоплазией крыльев и др.;

ФИЛЬТР

длина фильтра

-без изменений;

-глубокий (плоский), короткий (длинный), широкий и др.;

ГУБЫ, ПОЛОСТЬ РТА, НЕБО, ЯЗЫК, ЗУБЫ

ширина рта

характер изменений губ, полости рта, мягкого и твердого нёба, языка, уздечки языка, зубов, прикуса

-без изменений;

-микро- и макростомия, рот открытый, впалый, губы тонкие (толстые), губа отвислая, вывернутая, полная, приподнятая, изогнутая, вздернутая; небо узкое, широкое, высокое, арковидное, короткое; хейлосхиз, палатосхиз, хейлопалатосхиз, олиго- и гиподонтия, преждевременное прорезывание зубов, задержка в прорезывании зубов, выступающие резцы, открытый прикус (невозможность полностью сомкнуть зубы), глубокий прикус (нижние фронтальные зубы заходят высоко за верхние), микрогнатия (мелкая верхняя челюсть), макродентия (слишком крупные центральные верхние резцы), микродентия (непропорционально мелкие зубы), адентия (врожденное отсутствие зубов), "рыбий зуб" (клык похож на резец), диастема, дисплазия эмали, ранний кариес; макро- и микроглоссия, анкилоглоссия, глоссоптоз, лобуляция языка, широкий альвеолярный отросток и др.;

ВЕРХНЯЯ И НИЖНЯЯ ЧЕЛЮСТИ

характер изменений верхней и нижней челюстей

-без изменений;

-микрогнатия, ретрогнатия, микрогения, прогнатизм и др.

ШЕЯ, ПЛЕЧЕВОЙ ПОЯС

характер изменений шеи, плечевого пояса

-без изменений;

-шея - длинная (короткая), шейный птеригиум, кривошея и др.;

-плечи - узкие, покатые и др.;

-ключицы - гипоплазия и др.;

ГРУДНАЯ КЛЕТКА

характер изменений грудной клетки

окружность грудной клетки

-грудная клетка - узкая (широкая), короткая (длинная), бочкообразная, щитовидная, воронкообразная, килевидная, а- или микроксифоидия (отсутствие или маленький мечевидный отросток), асимметрия грудной клетки и др.;

-ребра - короткие, аномалии числа (добавочные), формы и др.;

МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

-без изменений

-гипертелоризм сосков, гипотелоризм, ателия, полителия и др.;

ЛОПАТКИ - выступающие, крыловидные и др.;

ПОЗВОНОЧНИК

характер изменений, позвоночника

-кифоз, сколиоз, кифосколиоз, лордоз, ограниченная подвижность позвоночника, люмбализация, сакрализация, spina bifida и др.

ОБЛАСТЬ ЖИВОТА

характеристика области живота, окружность живота

-диастаз, гипо- или аплазия мышц передней брюшной стенки, расположение пупка, врожденные грыжи (белой линии живота, паховые, бедренные) и др.;

НАРУЖНЫЕ ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ

характеристика наружных половых органов

-гипогонадизм, крипторхизм, анорхизм, монорхизм, макроорхизм, шалевидная мошонка, гипертрофия клитора, гипоплазия малых половых губ, недоразвитие больших половых губ, незаращение пахового канала и др.;

ВЕРХНИЕ И НИЖНИЕ КОНЕЧНОСТИ

длина верхней и нижней конечности, длина плеча, предплечья, кисти, ладони, среднего пальца кисти, длина бедра, голени, стопы, большого пальца стопы, характеристика суставов

-без изменений;

-долихостеномелия, брахи- и долихомелия, фокомелия, симптом трезубца, сандалевидная щель между 1 и 2 пальцами стопы, брахидактилия, арахнодактилия, изодактилия, камптодактилия, клинодактилия и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ - выделить основные признаки дисморфогенеза, стигмы дисэмбриогенеза, их значимость и общее количество, предположить наличие у больного наследственного заболевания (по фенотипическим признакам), патологии внутренних органов и составить приблизительный план обследования больного с целью постановки окончательного диагноза.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ (МЕЖДУНАРОДНАЯ СТАТИСТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ, ДЕСЯТЫЙ ПЕРЕСМОТР)

Нарушения обмена веществ, класс IV, (E70-E90).

E70 Нарушения обмена ароматических аминокислот

E70.0 Классическая фенилкетонурия

E70.1 Другие виды гиперфенилаланинемии

E70.2 Нарушения обмена тирозина

E70.3 Альбинизм

E70.8 Другие нарушения обмена ароматических аминокислот

E70.9 Нарушения обмена ароматических аминокислот неуточненные

E71 Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью и обмена жирных кислот

E72 Другие нарушения обмена аминокислот

E72.0 Нарушения транспорта аминокислот (цистиноз, цистинурия, синдром Фанкони (-де Тони) (-Дебре), болезнь Хартнапа, Синдром Лоу)

E72.8 Другие уточненные нарушения обмена аминокислот

E72.9 Нарушения обмена аминокислот неуточненные

E73 Непереносимость лактозы

E73.0 Врожденная недостаточность лактазы

E73.1 Вторичная недостаточность лактазы

E73.8 Другие виды непереносимости лактозы

E73.9 Непереносимость лактозы неуточненная

E74 Другие нарушения обмена углеводов

E74.0 Болезни накопления гликогена (сердечный гликогеноз, болезни Андерсена, Кори, Форбса, Герса, Мак-Ардла, Помпе, Таури, Гирке, недостаточность фосфорилазы печени)

E74.1 Нарушения обмена фруктозы

E74.2 Нарушения обмена галактозы (галактоземия)

E74.3 Другие нарушения всасывания углеводов в кишечнике

E74.4 Нарушения обмена пирувата и гликонеогенеза

E74.8 Другие уточненные нарушения обмена углеводов

E74.9 Нарушение обмена углеводов неуточненное

E75 Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов

E75.0 Ганглиозидоз- GM₂ (болезнь Сендхоффа, Тея-Сакса)

E75.1 Другие ганглиозидозы

E75.2 Другие сфинголипидозы (болезнь Фабри (-Андерсон), Гаучера, Краббе, Нимана-Пика, Синдром Фабера, метахроматическая лейкоцисторфия)

E75.3 Сфинголипидоз неуточненный

E75.4 Липофусциноз нейронов (болезнь Баттена, Бильшовского - Янского, Куфса, Шпильмейера - Фогта)

E75.6 Болезнь накопления липидов неуточненная

E76 Нарушения обмена гликозаминогликанов

E76.0 Мукополисахаридоз, тип I (синдромы Гурлер, Гурлер-Шейе, Шейе)

E76.1 Мукополисахаридоз, тип II (синдром Гунтера)

E76.2 Другие мукополисахаридозы

E76.3 Мукополисахаридоз неуточненный

E76.8 Другие нарушения обмена глюкозаминогликанов

E76.9 Нарушение обмена глюкозаминогликанов неуточненное

E77 Нарушения обмена гликопротеинов

E77.0 Дефекты посттрансляционной модификации лизосомных ферментов

E77.1 Дефекты деградации гликопротеидов

E77.8 Другие нарушения обмена гликопротеидов

E77.9 Нарушения обмена гликопротеидов неуточненные

E78 Нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии

E78.0 Чистая гиперхолестеринемия

E78.1 Чистая гиперглициридемия

E78.2 Смешанная гиперлипидемия

E78.3 Гиперхиломикронемия

- E78.4 Другие гиперлипидемии
- E78.5 Гиперлипидемия неуточненная
- E78.6 Недостаточность липопротеидов
- E78.8 Другие нарушения обмена липопротеидов
- E78.9 Нарушения обмена липопротеидов неуточненные

E79 Нарушения обмена пуринов и пиримидинов

- E79.0 Гиперурикемия
- E79.1 Синдром Леша-Нихена
- E79.8 Другие нарушения обмена пуринов и пиримидинов
- E79.9 Нарушение пуринового и пиримидинового обмена неуточненное

E80 Нарушения обмена порфирина и билирубина

- E80.0 Наследственная эритропоэтическая порфирия
- E80.1 Порфирия кожная медленная
- E80.2 Другие порфирии
- E80.3 Дефекты каталазы и пероксидазы
- E80.4 Синдром Жильберта
- E80.5 Синдром Криглера-Найяра
- E80.6 Другие нарушения обмена билирубина
- E80.7 Нарушение обмена билирубина неуточненное

E83 Нарушения минерального обмена

- E83.0 Нарушения обмена меди (болезнь Менкеса, Вильсона)
- E83.1 Нарушения обмена железа (гемохроматоз)
- E83.2 Нарушения обмена цинка (энтеропатический акродерматит)
- E83.3 Нарушения обмена фосфора (недостаточность кислой фосфатазы, семейная гипофосфатемия, гипофосфатазия, витамин-Д-резистентный рахит)

- E83.4 Нарушения обмена магния
- E83.5 Нарушения обмена кальция
- E83.8 Другие нарушения минерального обмена
- E83.9 Нарушение минерального обмена неуточненное

E84 Кистозный фиброз

- E84.0 Кистозный фиброз с легочными проявлениями
- E84.1 Кистозный фиброз с кишечными проявлениями
- E84.8 Кистозный фиброз с другими проявлениями или комбинированный
- E84.9 Кистозный фиброз неуточненный

E85 Амилоидоз

- E85.0 Наследственный семейный амилоидоз без невропатии
- E85.1 Невротический наследственный семейный амилоидоз
- E85.2 Наследственный семейный амилоидоз неуточненный
- E85.8 Другие формы амилоидоза
- E85.9 Амилоидоз неуточненный

Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения, класс XVII, (Q00-Q89).

Q00-Q07 Врожденные аномалии [пороки развития] нервной системы

- Q00 Анэнцефалия и подобные пороки развития
- Q01 Энцефалоцеле
- Q02 Микроцефалия
- Q03 Врожденная гидроцефалия
- Q04 Другие врожденные аномалии [пороки развития] мозга
- Q05 Spina bifida [неполное закрытие позвоночного канала]
- Q06 Другие врожденные аномалии [пороки развития] спинного мозга
- Q07 Другие врожденные аномалии [пороки развития] нервной системы

Q10-Q18 Врожденные пороки развития глаза, уха, лица и шеи

- Q10 Врожденные аномалии века, слезного аппарата и глазницы
- Q11 Анофтальм, микрофтальм и макрофтальм
- Q12 Врожденные аномалии [пороки развития] хрусталика
- Q13 Врожденные аномалии [пороки развития] переднего сегмента глаза
- Q14 Врожденные аномалии [пороки развития] заднего сегмента глаза
- Q15 Другие врожденные аномалии [пороки развития] глаза
- Q16 Врожденные аномалии уха, вызывающие нарушение слуха
- Q17 Другие врожденные аномалии [пороки развития] уха
- Q18 Другие врожденные аномалии [пороки развития] лица и шеи

Q20-Q28 Врожденные пороки развития системы кровообращения

- Q20 Врожденные аномалии сердечных камер и соединений
- Q21 Врожденные аномалии сердечной перегородки
- Q22 Врожденные аномалии легочного и трехстворчатого клапанов
- Q23 Врожденные аномалии аортального и митрального клапанов
- Q24 Другие врожденные аномалии [пороки развития] сердца
- Q25 Врожденные аномалии [пороки развития] крупных артерий
- Q26 Врожденные аномалии [пороки развития] крупных вен
- Q27 Другие врожденные аномалии системы периферических сосудов

Q28 Другие врожденные аномалии системы кровообращения

Q30-Q34 Врожденные аномалии [пороки развития] органов дыхания

Q30 Врожденные аномалии [пороки развития] носа

Q31 Врожденные аномалии [пороки развития] гортани

Q32 Врожденные аномалии [пороки развития] трахеи и бронхов

Q33 Врожденные аномалии [пороки развития] легкого

Q34 Другие врожденные аномалии [пороки развития] органов дыхания

Q35-Q37 Расщелина губы и неба [заячья губа и волчья пасть]

Q35 Расщелина неба [волчья пасть]

Q36 Расщелина губы [заячья губа]

Q37 Расщелина неба и губы [волчья пасть с заячьей губой]

Q38-Q45 Другие врожденные аномалии органов пищеварения

Q38 Другие врожденные аномалии [пороки развития] языка, рта и глотки

Q39 Врожденные аномалии [пороки развития] пищевода

Q40 другие врожденные аномалии верхней части пищеварительного тракта

Q41 Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз тонкого кишечника

Q42 Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз толстого кишечника

Q43 Другие врожденные аномалии [пороки развития] кишечника

Q44 Врожденные аномалии желчного пузыря, желчных протоков и печени

Q45 Другие врожденные аномалии [пороки развития] органов пищеварения

Q50-Q56 Врожденные аномалии [пороки развития] половых органов

Q50 Врожденные аномалии яичников, фаллопиевых труб и широких связок

Q51 Врожденные аномалии [пороки развития] тела и шейки матки

Q52 Другие врожденные аномалии женских половых органов

Q53 Неопущение яичка

Q54 Гипоспадия

Q55 Другие врожденные аномалии мужских половых органов

Q56 Неопределенность пола и псевдогермафродитизм

Q60-Q64 Врожденные аномалии [пороки развития] мочевой системы

Q60 Агенезия и другие редукционные дефекты почки

Q61 Кистозная болезнь почек

Q62 Врожденные нарушения проходимости почечной лоханки и врожденные аномалии мочеточника

Q63 Другие врожденные аномалии [пороки развития] почки

Q64 Другие врожденные аномалии [пороки развития] мочевой системы

Q65-Q79 Врожденные деформации костно-мышечной системы

- Q65 Врожденные деформации бедра
- Q66 Врожденные деформации стопы
- Q67 Врожденные деформации головы, позвоночника и грудной клетки
- Q68 Другие врожденные костно-мышечные деформации
- Q69 Полидактилия
- Q70 Синдактилия
- Q71 Дефекты, укорачивающие верхнюю конечность
- Q72 Дефекты, укорачивающие нижнюю конечность
- Q73 Дефекты, укорачивающие конечность неуточненную
- Q74 Другие врожденные аномалии [пороки развития] конечности(ей)
- Q75 Другие врожденные аномалии [пороки развития] костей черепа и лица
- Q76 Врожденные аномалии позвоночника и костей грудной клетки
- Q77 Остеохондродисплазия с дефектами трубчатых костей и позвоночника
- Q78 Другие остеохондродисплазии
- Q79 Другие врожденные аномалии костно-мышечной системы

Q80-Q89 Другие врожденные аномалии [пороки развития]

- Q80 Врожденный ихтиоз
- Q81 Буллезный эпидермолиз
- Q82 Другие врожденные аномалии [пороки развития] кожи
- Q83 Врожденные аномалии [пороки развития] молочной железы
- Q84 Другие врожденные аномалии [пороки развития] наружных покровов
- Q85 Факоматозы, не классифицированные в других рубриках
- Q86 Синдромы врожденных аномалий, обусловленные экзогенными факторами
- Q87 Другие уточненные синдромы врожденных аномалий несколько систем
- Q89 Другие врожденные аномалии [пороки развития]

Хромосомные нарушения, класс XVII, (Q90-Q99).

- Q90 Синдром Дауна
- Q91 Синдром Эдвардса и синдром Патау
- Q92 Другие трисомии и частичные трисомии аутосом
- Q93 Моносомии и утраты части аутосом
- Q95 Сбалансированные перестройки и структурные маркеры
- Q96 Синдром Тернера
- Q97 Другие аномалии половых хромосом, женский фенотип
- Q98 Другие аномалии половых хромосом, мужской фенотип

- Q98.0 Синдром Клайнфелтера, кариотип 47,XXY
- Q98.1 Синдром Клайнфелтера, мужчина с более чем двумя X-хромосомами
- Q98.2 Синдром Клайнфелтера, мужчина с 46,XX-кариотипом
- Q98.4 Синдром Клайнфелтера неуточненный
- Q98.5 Кариотип 47,XY
- Q98.6 Мужчина со структурно измененными половыми хромосомами
- Q98.7 Мужчина с мозаичными половыми хромосомами
- Q98.8 Другие уточненные аномалии половых хромосом, мужской фенотип
- Q98.9 Аномалия половых хромосом, мужской фенотип, неуточненная
- Q99 Другие аномалии хромосом
- Q99.1 46,XX истинный гермафродит
- Q99.2 Ломкая X-хромосома

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник для ВУЗов. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2004, 480с.
2. Гайнутдинов И.К., Юрковская Э.Д. Медицинская генетика. Учебник. - М.: «М.», 2008, 336с.

Дополнительная:

1. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. Учебное пособие. - М., 2007, 448 с.
2. Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии. Учебное пособие. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2010, 832 с.
3. Волгарева Г.М. Основы мутагенеза (учебная лекция). - М., 2007.
4. Генова О.А., Филиппова В.В., Морозова Н.В., Козлов В.К. Руководство к практическим занятиям по медицинской генетике. Руководство. - Хабаровск: Издательство Дальневосточного государственного медицинского университета, 2008, 163с.
5. Инге-Вечтомов С.Г. Общая генетика. Методическое пособие. - С-Пб., 2008.
6. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Нутритивный статус пациентов с муковисцидозом и применение у них заместительной панкреатической терапии. - М., 2006.
7. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. - М., 2007.
8. Козлова С.И., Ижевская В.Л. Медико-генетическое консультирование. - М., 2005.
9. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. - М., 2005, 364 с.
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. - М., 1995.
11. 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.
12. Притчард Д.Дж., Корф Б.Р. Наглядная медицинская генетика / перевод с английского под редакцией Н.П. Бочкова. - М.:«ГЭОТАР-Медиа», 2009.
13. Черная Н.Л., Шилкина В.В. Новорожденный ребенок. - С-Пб., 2009.
14. Чертов А.Д., Бабцева А.Ф., Посохов П.С., Паршина Е.А. Основы медицинской генетики. Учебное пособие. - Благовещенск, 2003.

МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА

Учебное пособие

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтичекому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов, обучающихся по специальностям «лечебное дело» и «педиатрия», №17-29/533 от 19.12.2011г

Медицнская генетика. Учебное пособие/Бабцева А.Ф., Юткина О.С., Романцова Е.Б. – Благовещенск, 2012. - 165 с.

Сдано в набор 1.09. 2012

Подписано в печать 15.09. 2012 г.

Формат 60x90/16 Бумага офсетная.

Заказ № 110. Условный печ. л. 9.05

Тираж 200 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Буквица»

675000 г. Благовещенск, ул. Б. Хмельницкого, 9, тел. 53015-10