

А. Г. ЧИСТЫЙ

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Минск БГМУ 2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

А. Г. ЧИСТЫЙ

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2021

УДК 616-056.7-053.1-053.2(075.8)
ББК 57.33я73
Ч-68

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 23.12.2020 г., протокол № 14

Рецензенты: д-р мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики детских болезней Белорусского государственного медицинского университета В. В. Строгий; каф. неонатологии Белорусской медицинской академии последипломного образования

Чистый, А. Г.

Ч-68 Генные болезни : учебно-методическое пособие / А. Г. Чистый. – Минск : БГМУ, 2021. – 32 с.

ISBN 978-985-21-0778-5.

Изложены современные взгляды на проблему генных болезней, а также отражена значимость их своевременной диагностики. Кроме этого, представлены основные моменты этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения данных заболеваний.

Предназначено для студентов 6-го курсов педиатрического факультета.

УДК 616-056.7-053.1-053.2(075.8)
ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-0778-5

© Чистый А. Г., 2021
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2021

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Генные болезни являются одной из наиболее интересных и основополагающих проблем в медицинской генетике. В настоящее время медицинским работникам все чаще приходится сталкиваться с проявлениями наследственной патологии, число которой неуклонно растет. Эти заболевания могут с высокой вероятностью явиться причиной инвалидности или преждевременной гибели пациента.

В Республике Беларусь ежегодно рождается свыше 3500 детей с врожденными и наследственными заболеваниями. Часть детей умирает в раннем возрасте, большинство из оставшихся в живых являются инвалидами с детства. Большая часть из них имеют выраженные отклонения в развитии, препятствующие полноценной социальной интеграции, а в ряде случаев — ограничивающие нормальную жизнедеятельность.

Средняя продолжительность жизни больных с врожденной и наследственной патологией снижена по сравнению с общей популяцией. Установлено, что более 50 % случаев самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности, врожденной глухоты и слепоты, а также умственной отсталости обусловлены наследственными факторами. Проблема врожденной и наследственной патологии является актуальной не только с медицинской точки зрения. Она негативно влияет на демографическую ситуацию в стране, а также имеет большое социально-экономическое значение в связи с нетрудоспособностью больных тяжелыми наследственными заболеваниями и незанятостью в производстве лиц, осуществляющих уход за ними.

Цель занятия: изучить основные вопросы этиопатогенеза, основные принципы классификации и диагностики генных болезней, а также разобрать клинические проявления некоторых генных заболеваний.

Задачи занятия:

1. Ознакомиться с эпидемиологией, этиологией и классификацией наиболее часто встречающихся генных заболеваний.
2. Разобрать особенности клинических проявлений генных болезней.
3. Изучить общие проблемы лечения и диагностики пациентов с генными болезнями.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы студенту необходимо повторить из курсов:

- 1) биологии: этиологию и эпидемиологию генных и хромосомных болезней; наследственность и изменчивость; типы наследования; генотип и фенотип; методы исследования в медицинской генетике;
- 2) патологической физиологии: семиотика основных синдромов.

Контрольные вопросы:

1. Классификация генных болезней.
2. Патогенез генных болезней.

3. Клинические проявления, классификация и диагностика синдрома Марфана.
4. Клинические проявления, классификация и диагностика нейрофиброматоза.
5. Клинические проявления, классификация и диагностика муковисцидоза.
6. Клинические проявления, классификация и диагностика фенилкетонурии.
7. Клинические проявления, классификация и диагностика гликогенозов.
8. Клинические проявления, классификация и диагностика X-сцепленных генных болезней.

ВВЕДЕНИЕ

Генные болезни — разнородная по клиническим проявлениям группа заболеваний, обусловленных генными мутациями.

Генные болезни составляют значительную долю наследственной патологии и насчитывают сегодня более 4500 заболеваний. По данным литературы, в разных странах они выявляются у 30–65 детей в расчете на 1000 новорожденных, что составляет 3,0–6,5 %, а в структуре общей смертности детей до 5 лет на их долю приходится 10–14 %. Многие генные болезни, несмотря на достаточно высокий уровень медико-биологических знаний, представляют значительные трудности в своевременной диагностике и эффективном лечении и часто приводят к значительному нарушению качества жизни больных, инвалидизации и раннему летальному исходу.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Генные заболевания многочисленны и отличаются выраженным клиническим полиморфизмом. В основу классификации моногенных болезней положено несколько принципов: генетический, патогенетический или клинический.

Наиболее часто на практике применяется классификация, основанная на **генетическом принципе**. Согласно данной классификации выделяют:

1. Аутосомно-доминантные заболевания.
2. Аутосомно-рецессивные заболевания.
3. X-сцепленные доминантные заболевания.
4. X-сцепленные рецессивные заболевания.
5. Y-сцепленные заболевания.
6. Митохондриальные заболевания.

Клинический принцип классификации основан на вовлечении в патологический процесс той или иной системы органов (наследственные болезни опорно-двигательного аппарата, эндокринной системы, сердечно-сосудистой системы и т. д.).

В основе **патогенетического принципа** классификации наследственных болезней лежит выделение ведущего патогенетического звена (нарушение обмена веществ, аномалии морфогенеза и их комбинации).

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза любой генной болезни лежит действие мутантного аллеля, вызывающее образование первичного патологического субстрата, запускающего каскад биохимических процессов, оказывающих воздействие на клетки, органы и системы организма.

Следует отметить, что молекулярные основы патогенеза многих наследственных заболеваний до конца не изучены.

Существует несколько уровней патологического воздействия мутантных генов:

1. Молекулярный:

1) синтез избыточного количества конечного или промежуточного субстрата метаболических реакций;

2) синтез белков с аномальной структурой (серповидно-клеточная анемия);

3) отсутствие выработки первичного субстрата метаболических реакций (фенилкетонурия);

4) снижение выработки первичного субстрата метаболических реакций (талассемия).

2. Клеточный:

1) нарушение активности лизосомальных ферментов (мукополисахаридозы);

2) биохимические нарушения в пероксисомах (синдром Целлвегера);

3) отсутствие белковых рецепторов на мембранах (муковисцидоз, синдром тестикулярной феминизации);

4) нарушение взаимодействия в работе клеток (одно из звеньев патогенеза миопатии Дюшенна).

3. Органный.

4. Организменный.

Основными характеристиками генных болезней являются специфичность клинической картины, генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм.

К особенностям клинической картины генных заболеваний относится:

1. Разный возраст манифестации заболевания.
2. Клиническое многообразие проявлений.
3. Хроническое и прогрессирующее течение заболевания.

В основе **разнообразия периодов клинической манифестации** генных заболеваний лежат строгие временные закономерности онтогенетической регуляции экспрессии генов. Так, начало и окончание функционирования каждого гена строго закреплено за определенным периодом онтогенеза, мутантные гены не являются исключением. Весомый вклад в период манифестации вносят и индивидуальные особенности генома человека, воздействие других генов на мутантный ген, влияние факторов внешней среды на организм.

Клиническое многообразие генных болезней. Ведущей причиной клинического многообразия генных болезней является *плейотропное* действие патологических генов.

Плейотропия — явление множественного действия гена. Выражается в способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков.

Различают два варианта плейотропии:

- 1) первичная, или структурная;
- 2) вторичная, или функциональная.

При первичной плейотропии патологическим является продукт гена, при этом его влияние распространяется на множество признаков в организме. Ярким примером плейотропного действия гена является синдром Марфана — болезнь, в основе которой лежит дефект синтеза коллагена. В результате в патологическую картину заболевания вовлечено большинство коллагеновых структур организма: деформация скелета, патология глаз, сердечно-сосудистой системы, легких и ЦНС.

Под вторичной плейотропией понимают первичное фенотипическое проявление гена, которое обуславливает проявление вторичных признаков. В качестве примера вторичного плейотропного действия гена можно рассмотреть серповидно-клеточную анемию. Аномальный гемоглобин S в гетерозиготном состоянии фенотипически первично проявляется серповидно-клеточной анемией, которая приводит к вторичным фенотипическим проявлениям в виде анемии, гепатолиенального синдрома, поражения сердца и мозга, невосприимчивости к малярии.

Патологические гены не всегда проявляются в фенотипе. Кроме того, они могут проявляться с разной степенью выраженности. Вероятность проявления данного аллеля в фенотипе называется *пенетрантностью*. Если аллель всегда проявляется в фенотипе, то говорят о полной пенетрантности, если аллель не проявляется в фенотипе в различных случаях, то говорят о неполной пенетрантности.

Для генных болезней характерно **хроническое и прогрессирующее течение**. В основе прогрессирующей течения данной группы заболеваний лежит непрерывное функционирование патологического гена. В дальнейшем к имеющемуся воздействию присоединяются вторичные процессы, которые усиливают первично запущенный патологический процесс.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

СИНДРОМ МАРФАНА

Синдром Марфана — наследственное заболевание соединительной ткани с аутомно-доминантным типом наследования, которое проявляется со стороны сердечно-сосудистой и скелетной систем, а также органов зрения. В основе патогенеза лежит мутация гена, кодирующего синтез белка фибриллин-1 (FBN1), который в свою очередь является частью белка соединительной ткани — коллагена.

Частота встречаемости синдрома Марфана в популяции составляет 1–2 случая на 10 000 новорожденных, в равной степени проявляется у лиц мужского и женского пола. В 70–85 % случаях заболевание является наследственным, в остальных — развивается вследствие спонтанных мутаций, часто в виде миссенс-мутаций.

Клинические проявления заболевания:

1. Сердечно-сосудистая система:
 - кистозная дегенерация аорты, которая характеризуется фрагментацией эластичных волокон, сокращением гладкомышечных клеток, отложением коллагена и мукополисахаридов в среднем слое;
 - сужение аортального клапана;
 - дилатация корня аорты и ее расслоение.
2. Органы зрения:
 - эктопия хрусталика;
 - близорукость;
 - глаукома;
 - катаракта;
 - отслоение сетчатки.
3. Опорно-двигательный аппарат:
 - избыточный рост;
 - непропорциональный рост длинных трубчатых костей;
 - сколиоз и его прогрессирование даже после достижения «скелетной зрелости»;

– аномалии позвонков — широкие поперечные отростки, узкие и короткие корни дужек, наличие узур в месте входа питательной артерии в тело позвонка, истончение замыкательных пластинок; снижение минеральной плотности костной ткани;

– аномалии шейного отдела позвоночника — передне-задняя нестабильность в атланта-аксиальном сочленении;

– протрузия вертлужной впадины;

– деформация грудной клетки (килевидная грудь, грудь «сапожника»);

– гипермобильность суставов;

– плоскостопие;

– мышечная гипотония;

– другие ортопедические проявления.

4. Дыхательная система: спонтанный пневмоторакс.

5. Нервная система: эктазия дуральной оболочки, проявляющаяся в виде расширения спинномозгового канала в любом месте вдоль позвоночника, истончение ножек дужек и самих дужек, расширение канала нервов или переднее менингоцеле.

Диагностика. Диагноз синдрома Марфана устанавливается на основании критериев Ghent Nosology, которые были разработаны еще в 1986 г. и четко выделяли больных с данным синдромом на фоне недифференцированных дисплазий соединительной ткани и аномалий развития.

Для постановки диагноза по Ghent Nosology необходимо наличие как минимум четырех диагностических критериев у пациента, включая генетическую предрасположенность, т. е. наличие симптомов заболевания у ближайших родственников.

Диагностические критерии синдрома Марфана по классификации Ghent Nosology:

1. Патология опорно-двигательной системы:

1) большие критерии:

– килевидная деформация грудной клетки;

– воронкообразная деформация грудной клетки III–IV степени;

– сколиоз III–IV степени;

– отношение длины верхнего сегмента тела к нижнему;

– арахнодактилия (тест Steinberg, Walker–Murdoch);

– разгибательная контрактура в локтевом суставе;

– плоскостопие;

– протрузия вертлужной впадины;

2) малые критерии:

– воронкообразная деформация грудной клетки I–II степени;

– гипермобильность суставов;

– сколиоз I–II степени;

– высокое небо и неравномерный рост зубов;

– аномалии черепа и лица (долихоцефалия, гипоплазия скул, «птичье» лицо).

2. Патология органов зрения:

1) большие критерии: эктопия (вывих, подвывих) хрусталиков (после 40 лет);

2) малые критерии:

- уплощение роговицы;
- увеличение аксиальной оси глаза, миопия;
- гипоплазия радужки и цилиарной мышцы.

3. Патология сердечно-сосудистой системы:

1) большие критерии:

- дилатация корня аорты, расширение синуса Вальсальвы;
- расслаивающая аневризма аорты (после 40 лет);

2) малые критерии:

- пролапс митрального клапана;
- дилатация легочной артерии (после 40 лет);
- кальцификация митрального кольца (после 40 лет);
- дилатация и расслоение других сосудов (после 40 лет).

4. Патология бронхолегочной системы:

1) большие критерии: отсутствуют;

2) малые критерии:

- апикальная буллезная эмфизема легких;
- спонтанный пневмоторакс.

5. Патология кожи и мягких тканей:

1) большие критерии: отсутствуют;

2) малые критерии:

- атрофические стрии;
- рецидивирующие грыжи.

6. Патология твердой мозговой оболочки:

1) большие критерии: эктазия твердой мозговой оболочки, рахишизис позвонков, спинномозговая грыжа;

2) малые критерии: отсутствуют.

7. Генетические признаки:

1) большие критерии:

– мутация в гене фибриллин-1 в аутосоме 15q21.1;

– наличие клинических критериев (фенотип) у родителей, детей, сибсов;

– наследование маркера гаплотипа ДНК;

2) малые критерии: отсутствуют.

Следует отметить зависимость многих диагностических критериев от возраста: несовершеннолетним пациентам, у которых присутствуют симптомы синдрома Марфана, необходимо провести дополнительные обследования после 18 лет.

Кроме сбора анамнеза и физикальных методов обследования, пациентам с синдромом Марфана необходимо проведение таких методов исследования, как компьютерная томография органов грудной клетки, МРТ поясничного отдела позвоночника, УЗИ сердца. Пациенты должны находиться под динамическим наблюдением офтальмолога, невролога, ортопеда.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена) является наследственным заболеванием, которое характеризуется формированием опухолей в области нервных тканей, что впоследствии провоцирует возникновение различного типа костных и кожных аномалий.

Нейрофиброматоз является одной из наиболее распространенных форм моногенной наследственной патологии с аутосомно-доминантным типом наследования и встречается в популяции с частотой от 1 : 2000 до 1 : 4000 населения. В основе патогенеза заболевания лежат нарушения, возникающие в процессе эмбрионального развития, сопровождающиеся локальным разрастанием различных мезодермальных и эктодермальных элементов в коже, периферических нервах, центральной нервной системе, наличием типичных пигментных пятен цвета «кофе с молоком», аномалий развития костного скелета, а также рядом других клинических проявлений в различных органах и системах. Примечательно, что нейрофиброматоз, симптомы которого встречаются как среди мужчин, так и среди женщин с одинаковой частотой, чаще всего проявляет себя в детстве, пик манифестации заболевания приходится на период полового созревания.

Классификация:

1. Нейрофиброматоз I и II типов — генетические заболевания без какого-либо расового или полового преобладания. Их локусы находятся соответственно на хромосомах 17q11.2 и 22q12.2. Расположенные здесь гены кодируют синтез супрессоров опухолевого роста, обеспечивающий динамический контроль клеточного роста. При генетическом дефекте в соответствующих хромосомах динамическое равновесие регуляции роста смещается в сторону пролиферации и возникает доброкачественный опухолевый рост.

Оба типа заболевания характеризуются 100%-ной пенетрантностью, т. е. больны все носители патологического гена, но экспрессия гена, т. е. степень выраженности вызванных генным дефектом нарушений различна. Так, даже в одной семье могут наблюдаться как слабовыраженные, так и тяжелые случаи болезни.

К основным клиническим проявлениям относятся: пятна цвета «кофе с молоком» на коже, нейрофибромы любого типа, гиперпигментации подмышечной или паховой областей, глиомы зрительных нервов, узелки Лиша (пигментированные гамартомы радужки), костные аномалии (истончение кортикального слоя трубчатых костей, часто приводящее к формированию ложных суставов, дисплазии основной кости);

2. Нейрофиброматоз III типа характеризуется сочетанием признаков нейрофиброматоза I и II типов.

3. Нейрофиброматоз IV типа характеризуется только диффузными нейрофибромами и пигментацией по типу «кофе с молоком».

4. Нейрофиброматоз V типа — сегментарная форма нейрофиброматоза с локализацией специфического поражения в одной области тела или в одном органе.

5. Нейрофиброматоз VI типа проявляется только наличием пятен по типу «кофе с молоком».

6. Нейрофиброматоз VII типа характеризуется более поздним началом и наличием изолированной нейрофибросаркомы.

7. Нейрофиброматоз VIII типа — смешанная группа.

В последнее время большинство форм (помимо нейрофиброматоза II типа) считаются abortивными формами нейрофиброматоза I типа и в качестве самостоятельных нозологических форм не выделяются. Исключением может быть сегментарный нейрофиброматоз V типа, когда типичные проявления нейрофиброматоза I типа локализуются в одном или нескольких соседних дерматомах.

Нейрофиброматоз I типа является самым частым наследственным заболеванием из группы факоматозов (группа наследственных прогрессирующих заболеваний, характеризующихся сочетанным поражением кожи, глаз, нервной системы и внутренних органов) и характеризуется предрасположенностью к возникновению опухолей периневрия.

Частота встречаемости составляет 1 : 4000 новорожденных. генетический дефект локализуется в зоне 11.2 17-й хромосомы (17q11.2).

Ген нейрофиброматоза I кодирует синтез белка — нейрофибромина, который участвует в инактивации белков-промоторов (ras-протеина и его аналогов), обеспечивая тем самым динамический контроль клеточного роста. Данный ген является одним из основных генов-супрессоров опухолевого роста для примерно 30 % тканей организма человека (в первую очередь нейроэктодермального происхождения), пролиферация которых определяется системой ras-протеинов. В остальных тканях ген нейрофиброматоза I неактивен.

Смещение равновесия роста клеток в сторону пролиферации происходит при повреждении гена нейрофиброматоза I в одной из хромосом 17-й пары, когда 50 % синтезируемого нейрофибромина становятся дефектны-

ми. В то же время остающийся неповрежденным аллельный (находящийся в парной 17-й хромосоме) ген нейрофиброматоза I обеспечивает синтез 50 % нормального нейрофибромина. Выраженность клинических проявлений нейрофиброматоза определяется состоянием общего противоопухолевого иммунитета организма и может различаться в широком диапазоне, но возникающие при этом неоплазии будут доброкачественными.

В случае утраты нормального аллельного гена нейрофиброматоза I, что может быть результатом либо спонтанной генной мутации, либо утраты парной 17-й хромосомы, т. е. при потере клеткой гетерозиготности, в связи с грубым нарушением процесса инактивации *ras*-протеинов начинается бурный неконтролируемый рост клетки. Таким образом, возникает злокачественная опухоль, чаще миелоидного ряда, или злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (*malignant peripheral nerve sheath tumor* — MPNST), ранее называвшаяся нейрофибросаркомой или нейробластомой.

Клинические проявления заболевания. Ведущими симптомами заболевания являются множественные нейрофибромы по ходу периферических нервов, которые определяются в виде болезненных округлых узелков в толще кожи, варьирующих по своим размерам и локализации.

Характерным для заболевания, начиная с периода новорожденности, является высыпание мелких пятен кофейного цвета типа веснушек в подмышечных впадинах, паховой области, на других участках тела со складками, которые обычно возникают в детстве. Больше чем у половины пациентов отдельные гиперпигментные пятна являются врожденными. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа.

У детей в допубертатном периоде должно выявляться не менее 5 пятен диаметром более 5 мм. К кожным проявлениям можно также отнести сосудистые пятна, участки депигментации, гипертрихоз, очаговое поседение волос. Пятна «кофе с молоком» могут увеличиваться в размерах и количестве, а также с возрастом приобретать более темную окраску. Обычно они имеют овальную форму, располагаются в разных частях тела, с преимущественной локализацией на груди, спине и животе, варьируют в размере — от точечных до нескольких сантиметров в диаметре.

От легкого надавливания многие элементы втягиваются в кожу (симптом «кнопки от звонка»). При пальпации они часто безболезненны, но если в патологический процесс вовлечены периферические нервы, то возникают боли, гипостезии (пониженная чувствительность к раздражителям). Мягкие кожные опухоли возникают к 10–14 годам, наиболее интенсивное увеличение их числа отмечается в период полового созревания, так же как число неврином и шванном. У детей, особенно первых лет жизни, опухоли, как правило, отсутствуют. В ряде случаев возможно развитие плексиформных нейрофибром — диффузных опухолевидных разрастаний по ходу нервных стволов и сплетений. Плексиформные нейрофибромы состоят из

кожных и подкожных элементов, образующих гигантские опухоли, и представляют собой наиболее серьезное осложнение нейрофиброматоза I. Данные образования могут трансформироваться во внутричерепные и интраспинальные опухоли.

К дополнительным признакам нейрофиброматоза I типа относятся изменения костной системы: сколиозы (наиболее частое поражение опорно-двигательного аппарата), псевдоартрозы, локальный гигантизм, врожденное искривление или утончение длинных трубчатых костей, ложный сустав, патологические переломы, дисплазия крыла клиновидной кости. Достаточно частым проявлением нейрофиброматоза I типа являются лицевые дисморфии: глазной гипертелоризм, аномалии строения глазных щелей, неправильная форма черепа, деформация ушных раковин и др. Для пациентов с нейрофиброматозом I типа характерны низкий рост и макроцефалия. Черепно-лицевая дисплазия может затрагивать любую часть свода черепа, но чаще всего отмечается в затылочной части в области лямбдовидного шва.

Среди поражений нервной системы встречаются гипертензионно-гидроцефальный, судорожный синдромы, опухоли ЦНС (глиома зрительного нерва, глиома ствола мозга, астроцитомы, эпендимомы), отставание в умственном развитии, нередким симптомом поражения нервной системы при нейрофиброматозе I является эпилепсия. Гидроцефалия в большинстве случаев становится следствием стеноза силвиева водопровода. Данная патология обычно развивается медленно и выявляется на поздних этапах.

Поражение органов зрения проявляется в развитии глом, которые могут быть односторонними или двусторонними, локализоваться в области перекреста зрительных нервов, а также по ходу зрительных нервов и зрительных трактов. В итоге снижение зрения возникает в результате компрессионного давления на зрительный нерв развивающегося новообразования или увеличенного 3-го желудочка (как результат окклюзионной гидроцефалии).

Среди других новообразований нервной ткани можно отметить астроцитомы, которые поражают полушария, мозжечок, базальные ганглии или ствол мозга.

Умственная отсталость наблюдается у небольшого числа пациентов с нейрофиброматозом. Как правило, она не грубая и не прогрессирует.

Диагностические критерии. Согласно классификации Национального института здоровья (США) существует семь общих признаков нейрофиброматоза I:

1. Наличие шести или более пятен цвета «кофе с молоком» размером минимум 15 мм у взрослых и 5 мм у детей. Эти пятна обычно присутствуют при рождении или появляются в течение первых двух лет жизни.

2. Две или более нейрофибромы любого типа или хотя бы одна плексиформная нейрофиброма. Нейрофибромы вырастают на нервных волокнах и состоят из клеток, которые обычно окружают нервные волокна. Эти опухоли часто развиваются в возрасте от 10 до 15 лет.

3. Веснушки, которые появляются в подмышечной или паховой области, обычно к возрасту 7 лет.

4. Глиома зрительного нерва — самая частая опухоль головного мозга в первом десятилетии жизни.

5. Два или более крошечных желто-коричневых или коричневых узелка Лиша (маленькие скопления пигмента, находящиеся в радужной оболочке глаза).

6. Различные костные поражения.

7. Родственник первой степени родства с нейрофиброматозом I типа по вышеперечисленным критериям.

При постановке диагноза нейрофиброматоза I типа рекомендуется использовать диагностические критерии, рекомендованные Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу. Согласно этим критериям нейрофиброматоз I типа может быть диагностирован при наличии у пациента не менее двух из вышеуказанных признаков.

Муковисцидоз

Муковисцидоз является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний лиц белой расы и характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, полиорганный манифестацией, тяжелым течением и высокой летальностью.

Частота заболеваемости муковисцидозом в разных популяциях существенно варьирует от 1 : 2600 в Европе до 1 : 150 000–300 000 в Японии. По оценке ВОЗ, в мире ежегодно рождается 45 000–50 000 больных муковисцидозом, а число гетерозиготных носителей гена насчитывает многие десятки миллионов. Следует отметить, что, не проявляясь в виде заболевания с развернутой клинической картиной, гетерозиготное носительство накладывает определенный отпечаток на фенотипические особенности индивидуума.

Муковисцидоз считается типичным моногенным, аутосомно-рецессивным заболеванием, обусловленным мутацией гена CFTR (трансмембранного регулятора муковисцидоза). К наиболее распространенным мутациям, классифицируемым по тяжести фенотипических проявлений, относятся «тяжелые» (F508del, 1677delTA, G542X, N1303K, W1282X, CFTRdele 2,3 (21kb), 621+1G-T, 1717-1G-A), «мягкие» (R117H, G551S, R347P, T338I), «варьирующие» (3849+10kbC-T, R334W, IVS8polyT-5T, G85E) мутации.

CFTR локализуется в апикальной части мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки желез внешней секреции (в бронхах, поджелудочной железе, кишечнике, урогенитальном тракте), он регулирует транспорт электролитов (главным образом хлора) между этими клетками и межклеточной жидкостью. Последние исследования показали, что CFTR является собственно хлоридным каналом. Мутации гена муковисцидоза нарушают не только транспорт, но и секрецию ионов хлора. При затруднении их прохождения через клеточную мембрану увеличивается реабсорбция натрия железистыми клетками, нарушается электрический потенциал просвета, что вызывает изменение электролитного состава и дегидратацию секрета желез внешней секреции. В результате выделяемый секрет становится чрезмерно густым и вязким. При этом страдают легкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочная железа, мочеполовая система (табл. 1).

Таблица 1

Патогенез муковисцидоза

Органы и системы	Патологические процессы	Конечный результат
Легкие	Бронхообструкция, снижение толерантности к инфекции, колонизация дыхательных путей <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другими патологическими микроорганизмами, хроническое воспаление дыхательных путей бронхоэктазы, деструкция паренхимы легких	Дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, сердечная недостаточность
Поджелудочная железа	Обструкция протоков железы, появление кист, недостаточность поджелудочной железы (внутренне- и внешнесекреторная), кишечная мальабсорбция	Нарушение стула, снижение нутритивного статуса (у детей — отставание в развитии), авитаминозы, выпадения прямой кишки, сахарный диабет
Печень	Холестаз, холелитиаз	Цирроз печени
Кишечник	Увеличение вязкости/адгезивности каловых масс	Кишечная непроходимость
Репродуктивная система (у мужчин)	Обструкция и последующая атрезия выносящих протоков яичек, азооспермия	Бесплодие

Для муковисцидоза свойственно прогрессирующее течение, частые обострения, обусловленные в первую очередь активностью инфекционных агентов (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*). Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти больных (95 %).

Анализ, проведенный на большинстве материалов пациентов с муковисцидозом, показал, что дети с мутациями F508del, CFTRdele 2,3 (21kb), G542X, N1303K, W1282X имеют более тяжелое течение заболевания с ранней манифестацией, с быстрым развитием осложнений, полиорганной недостаточности и, как правило, с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

Классификация. В настоящее время в клинической классификации выделяют:

1. Формы заболевания:
 - 1) смешанная с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы (75–80 %);
 - 2) преимущественно легочная (15–20 %);
 - 3) преимущественно кишечная (5 %);
 - 4) печеночная с явлениями цирроза, портальной гипертензией и асцитом;
 - 5) изолированная электролитная (псевдосиндром Бартера);
 - 6) мекониевая непроходимость (5–10 %);
 - 7) неонатальная гипертрипсиногемия;
 - 8) атипичные и стертые.
2. Тяжесть состояния (по шкале Швахмана–Брасфильда):
 - 1) хорошее (71–100 баллов);
 - 2) удовлетворительное (56–70 баллов);
 - 3) средней тяжести (41–55 баллов);
 - 4) тяжелой степени (менее 40 баллов).
3. Генетический диагноз (тип мутации).
4. Клинические проявления.
5. Осложнения:
 - 1) со стороны легких: абсцессы, ателектазы, пневмотораксы, пиопневмотораксы, кровохаркание, кровотечение, легочная недостаточность;
 - 2) со стороны сердечно-сосудистой системы: легочное сердце, легочная гипертензия, сердечная недостаточность;
 - 3) со стороны желудочно-кишечного тракта: поражение слюнных желез, нарушения моторики ЖКТ (гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром дистальной интестинальной обструкции, хронические запоры), поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, аппендицит, мекониевый илеус, инвагинация, инфекционные энтероколиты (*Giardia lamblia*, *Clostridium difficile*), кровотечение, выпадение прямой кишки, фиброзирующая колонопатия, онкологические заболевания ЖКТ);
 - 4) со стороны печени: внепеченочная обструкция желчного протока, холелитиаз, желтуха, цирроз, гепатоспленомегалия, портальная гипертензия, гиперспленизм, варикозное расширение вен пищевода, асцит, печеночная недостаточность, энцефалопатия;

- 5) со стороны поджелудочной железы: панкреатит, сахарный диабет;
- б) задержка физического развития.

Клиническая картина. У большинства пациентов первые симптомы муковисцидоза выявляются уже на первом году жизни, хотя известны случаи, когда заболевание манифестирует достаточно поздно — вплоть до зрелого возраста.

В зависимости от возраста наблюдаются следующие клинические проявления муковисцидоза:

1. Грудной возраст:

- рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка;
- рецидивирующая или хроническая пневмония;
- отставание в физическом развитии;
- неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул;
- хроническая диарея;
- выпадение прямой кишки;
- затяжная неонатальная желтуха;
- соленый вкус кожи;
- тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде;
- хроническая гипoeлектролитемия;
- данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями;
- гипопроотеинемия / отеки.

2. Дошкольный возраст:

- стойкий кашель с гнойной мокротой или без нее;
- диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка;
- отставание в весе и росте;
- выпадение прямой кишки;
- инвагинация;
- хроническая диарея;
- симптом «барабанных палочек»;
- кристаллы соли на коже;
- гипотоническая дегидратация;
- гипoeлектролитемия и метаболический алкалоз;
- гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени.

3. Школьный возраст:

- хронические респираторные симптомы неясной этиологии;
- *Pseudomonas aeruginosa* в мокроте;
- хронический синусит;
- назальный полипоз;

- бронхоэктазы;
- симптом «барабанных палочек»;
- хроническая диарея;
- синдром дистальной интестинальной обструкции;
- панкреатит;
- выпадение прямой кишки;
- сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами;
- гепатомегалия;
- заболевание печени неясной этиологии.

4. Подростки и взрослые:

- гнойное заболевание легких неясной этиологии;
- симптом «барабанных палочек»;
- панкреатит;
- синдром дистальной интестинальной обструкции;
- сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами;
- признаки цирроза печени и портальной гипертензии;
- отставание в росте;
- задержка полового развития;
- инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола;
- снижение фертильности у лиц женского пола.

Диагностика. Диагноз муковисцидоза подтверждается при наличии одного или более характерных фенотипических проявлений заболевания в сочетании с выявлением мутаций гена CFTR при генотипировании, или увеличения уровня хлоридов в секрете потовых желез пациента (> 60 ммоль/л), или при уровне трансэпителиальных назальных электрических потенциалов в диапазоне от -40 mV до -90 mV.

При отсутствии фенотипических проявлений диагноз муковисцидоза может считаться установленным в тех случаях, когда:

- у обследуемого выявлена мутация гена CFTR и/или положительные результаты потовой пробы, а у родных братьев или сестер обследуемого подтвержден муковисцидоз;

- мутация гена CFTR и/или положительные результаты потовой пробы были выявлены у новорожденного.

Скрининг должен проводиться у всех новорожденных. На первом этапе в высушенном пятне крови оценивают содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ). Образцы с повышенным содержанием ИРТ (более 70 нг/мл) направляют на повторный тест на 21–28-й день (2-й этап). При положительном повторном результате (более 40 нг/мл) проводится потовая проба (3-й этап).

В случае положительного результата этой пробы (более 60 ммоль/л по Гибсону–Куку или более 80 ммоль/л при определении проводимости пота на аппарате «Nanoduct») муковисцидоз считается подтвержденным. В слу-

чае 2 положительных анализов крови на ИРТ и получения пограничных результатов потовой пробы показана ДНК-диагностика (4-й этап). Если при ее проведении обнаружена хотя бы одна мутация гена муковисцидоза, то выставляют диагноз «муковисцидоз». Если потовая проба отрицательна, но обнаружена одна мутация гена, то ребенок является носителем мутации гена.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Фенилкетонурия — группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина, поступающей в организм человека с белковой пищей. Фенилкетонурия объединяет несколько генетически гетерогенных форм нарушения обмена фенилаланина, сходных по клиническим признакам: классическая фенилкетонурия (фенилкетонурия I типа), обусловленная дефицитом фенилаланин-4-гидроксилазы и птеринзависимые формы гиперфенилаланинемии, связанные с дефектом птеринового кофактора.

Частота фенилкетонурии значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1 : 4300 в Турции до 1 : 80 500 в Японии. Наибольшую распространенность заболевание получило у лиц европеоидной расы, однако и у них его частота существенно варьирует в различных регионах и этнических группах. По данным европейских центров скрининга фенилкетонурии, частота заболевания в восточно-европейской популяции выше, чем в популяциях запада и юго-запада Европы. Так, частота фенилкетонурии в Ирландии составляет 1 : 4500 новорожденных, тогда как в Италии — 1 : 12 280. В скандинавских популяциях частота фенилкетонурии исключительно низка, особенно в Финляндии (1 : 71 000) и Швеции (1 : 43 230). В Республике Беларусь частота встречаемости фенилкетонурии составляет 1 : 6000 новорожденных.

Классификация. *Классическая фенилкетонурия* (фенилкетонурия I типа) обусловлена дефицитом фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, ведущим к накоплению фенилаланина и продуктов его распада в биологических жидкостях. Заболевание вызвано мутацией гена фенилаланин-4-гидроксилазы, локализуемого на длинном плече хромосомы 12.

Фенилкетонурия II типа обусловлена дефицитом дигидроптеридин-редуктазы, вследствие которого развиваются метаболические блоки на путях превращения фенилаланина в тирозин.

Фенилкетонурия III типа связана с недостаточностью 6-пирувоил-тетрагидроптеринсинтазы, участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина из дигидронеоптеринтрифосфата.

Существует классификация фенилкетонурии в зависимости от уровня фенилаланина в крови (табл. 2).

Рабочая классификация фенилкетонурии в зависимости от уровня фенилаланина крови

Форма заболевания	Уровень фенилаланина в сыворотке крови	
	мкмоль/л	мг/дл
Здоровые дети	0–120	0–2
Легкая гиперфенилаланинемия	120–600	2–10
Легкая фенилкетонурия	600–900	10–15
Среднетяжелая форма фенилкетонурии	900–1200	15–20
Классическая форма фенилкетонурии	Более 1200	Более 20

В основе патогенеза фенилкетонурии лежит недостаточность фермента печени фенилаланингидроксилазы, которая приводит к нарушениям процессов гидроксилирования фенилаланина в тирозин. В результате этого происходит накопление избыточного количества фенилаланина и его токсических метаболитов (фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислот, фенилэтиламина и др.) в биологических жидкостях организма, что оказывает токсическое действие на центральную нервную систему.

Клиническая картина. Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но после первого кормления с молоком матери к ним начинает поступать фенилаланин, что приводит к запуску патологического процесса. Клинически классическая фенилкетонурия обычно манифестирует в возрасте 2–6 месяцев. Первыми проявлениями болезни служат вялость ребенка, отсутствие интереса к окружающему, иногда повышенная раздражительность, беспокойство, срыгивания, нарушение мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония), судороги, признаки аллергического дерматита. Отчетливо формируется задержка моторного и психоречевого развития, возможно формирование микроцефалии и гидроцефалии. Характерны такие фенотипические особенности, как гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз. Обращает внимание своеобразный «мышинный» запах мочи больных.

Эпилептические приступы встречаются почти у половины больных и в некоторых случаях могут служить первым признаком болезни. Приступы судорог носят упорный характер и плохо поддаются антиконвульсантной терапии. При отсутствии специфического лечения болезнь медленно прогрессирует. Умственная отсталость достигает, как правило, глубокой степени, IQ составляет около 20 единиц (норма 85–115 единиц). В психологическом статусе больных отмечают нарушение игровой и предметной деятельности, отсутствие дифференцировки эмоциональных реакций, недостаточность экспрессивной и импрессивной речи.

Если у ребенка с гиперфенилаланинемией, выявленного при проведении неонатального скрининга и находящегося на диете с ограничением фенилаланина, отмечается нарушение неврологического статуса, необходимо исключить птеринзависимые формы фенилкетонурии.

Диагностика фенилкетонурии в большинстве случаев не вызывает трудностей в виду повсеместного биохимического скрининга новорожденных на наличие гиперфенилаланинемии.

На уточняющем этапе проводится повторное обследование всех детей с первичной гиперфенилаланинемией. При содержании фенилаланина в крови от 2,1 до 8,0 мг/дл предполагается доброкачественная гиперфенилаланинемия. Ребенок наблюдается в медико-генетической консультации в течение первого года жизни с ежемесячным контролем уровня фенилаланина крови.

При концентрации фенилаланина в крови выше 8,0 мг/дл диагностируется фенилкетонурия, назначается диетотерапия, на основании эффективности которой планируются мероприятия по уточнению диагноза и выбору дальнейшей тактики необходимого лечения.

Для уточнения нозологической формы гиперфенилаланинемии в некоторых странах проводится фенилаланин-нагрузочный тест с определением концентрации тирозина и активности фенилаланингидроксилазы.

Следующим этапом для уточнения классической фенилкетонурии является молекулярно-генетическая диагностика. В большинстве лабораторий существуют наборы, позволяющие определять частые мутации в гене фенилаланингидроксилазы.

На заключительном этапе проводится медико-генетическое консультирование семьи, планируется пренатальная диагностика. При отсутствии данных неонатального скрининга диагностика заболевания основывается на совокупности генеалогического анамнеза, результатов клинического и биохимического обследования, возможна молекулярная диагностика. Главным биохимическим критерием для установления диагноза остается высокое содержание фенилаланина в сыворотке крови.

ГЛИКОГЕНОЗЫ

Гликогенозы — группа наследственных заболеваний, обусловленных недостаточностью одного или нескольких ферментов, участвующих в распаде гликогена. Полимеры гликогена, которые не подвергаются деградации даже тогда, когда организму необходима глюкоза в крови, накапливаются в клетках печени и мышц.

Выделяют печеночные или мышечные формы гликогенозов в зависимости от преобладания поражения.

К мышечным относят гликогенозы V и VII типов, к печеночным — I, III, IV, VI, VIII, IX, X, XI типов.

Гликогеноз I типа (болезнь Гирке). В основе заболевания лежит дефект фермента глюкозо-6-фосфатазы. Манифестация заболевания характеризуется отсутствием аппетита, появлением рвоты, гипогликемических судорог, которые выявляются сразу после рождения или в грудном возрасте. В дальнейшем в патологический процесс вовлекается печень и почки, развивается гепатомегалия и нефромегалия за счет гликогенной инфильтрации.

Для детей с гликогенозом I типа характерны отставание в росте, диспропорциональные формы тела (большая голова, короткие шея и ноги), кукольное лицо, гипотония мышц, позднее половое созревание, резкие гипогликемические провалы. Нервно-психическое развитие детей с болезнью Гирке, как правило, не страдает.

Гликогеноз II типа (болезнь Помпе) — заболевание, ведущим патогенетическим звеном которого является дефект фермента мальтазы. Клинически болезнь Помпе проявляется расстройством дыхания, беспокойством, адинамией, отсутствием аппетита, задержкой роста, мышечной гипотонией. На более поздних этапах заболевания развивается гипертрофия миокарда, гепато- и спленомегалия. Частым осложнением гликогеноза II типа являются гипостатические пневмонии, бронхиты, ателектазы легких, наблюдаются миодистрофия, гипореклексия, спастические параличи. Мышечная форма гликогеноза II типа возникает только в мышцах при дефиците кислой α -1,4-глюкозидазы. Болезнь проявляется в более поздние сроки и по клинической картине напоминает миопатию.

Гликогеноз III типа (болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз) обусловлен дефектом фермента амило-1,6-глюкозидазы. Заболевание манифестирует с первых месяцев жизни ребенка и проявляется развитием гепатомегалии, мышечной гипотонии, гипертрофии отдельных групп мышц. В некоторых случаях у пациентов отмечаются нарушение сердечной проводимости и кровообращения, гипертрофия миокарда. Развитие заболевания замедляется после пятилетнего возраста или в пубертатном развитии ребенка.

Гликогеноз IV типа (болезнь Андерсена, амилопектиноз, диффузный гликогеноз с циррозом печени) обусловлен дефектом фермента амило-(1,4-1,6)-трансглюкозилазы. Болезнь наблюдается с первых месяцев жизни и характеризуется развитием гепато- и спленомегалии, цирроза печени, желтухой, гипогликемией.

Гликогеноз V типа (болезнь Мак-Ардла, миофосфорилазная недостаточность) — гликогеноз, в основе которого лежит дефект фермента мышечной фосфорилазы. Характерными признаками данного заболевания являются транзиторная миоглобинурия и снижение концентрации лактата в крови после физической нагрузки.

Гликогеноз VI типа (болезнь Герса, гепатофосфорилазная недостаточность) обычно проявляется на первом году жизни и характеризуется задержкой роста, кукольными чертами лица и гипергликемией.

Гликогеноз VII типа (болезнь Таруи, миофосфофруктокиназная недостаточность) — клинически симптомы схожи с гликогенозом V типа.

Гликогеноз VIII типа (болезнь Томсона) — ведущими клиническими симптомами являются увеличение размеров печени, атаксия и нистагм.

Гликогеноз IX типа (болезнь Хага) — наследуется по X-сцепленному рецессивному типу наследования, клинически проявляется развитием гепатомегалии.

Гликогеноз X типа. Дефект фермента при данном типе заболевания найден в печени, мышцах. Клинические проявления: гепатомегалия, мышечные боли и спазмы мышц после физических нагрузок.

Гликогеноз XI типа. Дефект фермента обнаружен в печени и почках. Характеризуется значительным увеличением печени и резкой задержкой роста. Наблюдаются симптомы гипофосфатемического рахита.

X-СЦЕПЛЕННЫЕ ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

В настоящее время описано свыше 350 заболеваний, которые ассоциируются с X-хромосомой. При этом степень проявления симптомов зависит от пола. Как правило, полная форма заболевания встречается по большей части у мужчин, поскольку они являются гемизиготными организмами по генам, находящимся на X-хромосоме.

Мутационное изменение может затрагивать рецессивный ген, сцепленный с X-хромосомой. В таком случае заболевание называется X-сцепленным рецессивным. При этом у гетерозиготных по гену женщин не проявляются признаки патологии, однако они могут передавать ее по наследству. Гомозиготы в большинстве случаев являются летальными.

При мутациях доминантного гена, расположенного на X-хромосоме, говорят о X-сцепленном доминантном заболевании. В таком случае оно проявляется у обоих полов, как правило, у гетерозиготных женщин заболевание протекает в более благоприятной форме. Гомозиготные организмы обычно летальны.

Сцепленные с X-хромосомой заболевания не передаются от отца к сыну. При рождении мальчики получают от отца Y-хромосому, а не его X-хромосому с аномальной версией гена. Зато при рождении дочери такое заболевание всегда передается, делая ребенка как минимум носителем мутации.

Проявления X-сцепленных доминантных болезней

Такие заболевания менее распространены, чем X-сцепленная рецессивная патология. При этом они с большой вероятностью вызывают внутриутробную гибель плода мужского пола с гемизиготностью по мутантному признаку. Поэтому некоторые заболевания, также сопровождающиеся частыми самопроизвольными прерываниями беременности,

считаются обусловленными X-сцепленными доминантными дефектами (к примеру, очаговая мезоэктодермальная дисплазия и синдром Франческетти–Ядассона).

Если у женщины имеется гомозиготный доминантный ген нелетального характера, то все ее дети будут получать одну версию мутационного изменения. Для гетерозиготного случая по наследству ген-мутант получит половина детей, независимо от пола. Гемизиготные мужчины могут передать такой аллель только дочерям (причем всем без исключения). Этим объясняется наблюдаемая статистика: если в семье имеется нелетальный X-сцепленный доминантный дефект, то будет отмечаться преобладание больных женщин.

Примером заболевания с X-сцепленным типом наследования является **гипофосфатемический рахит** (витамин D-резистентный рахит).

Гипофосфатемический рахит — это наследственное рахитоподобное заболевание, обусловленное нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальных почечных канальцах с последующей гипофосфатемией, нарушением всасывания кальция и фосфора в кишечнике.

X-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит относится к редким наследственным заболеваниям и встречается с частотой 1 : 20 000 живых новорожденных.

Патогенез. За счет поломки генов нарушается реабсорбция фосфора (т. е. обратное всасывание фосфора из первичной мочи в кровь) в проксимальных почечных канальцах, что приводит к потере фосфора из организма. Недостаток фосфора является причиной нарушения минерализации костей скелета и зубов, что приводит к развитию рахита. При данном заболевании снижается активность 1- α -гидроксилазы в почках, поэтому нарушается образование из неактивной формы витамина D (т. е. холекальциферола) той формы, которая является биологически активной, т. е. кальцитриола (1,25(OH)₂D), в связи с чем назначение препаратов нативного витамина D (холекальциферол, Аквадетрим, Вигантол) является неэффективным.

При некоторых формах наряду с потерей фосфора нарушается регуляция синтеза паратгормона и 1,25(OH)-2D, что может приводить к развитию гиперпаратиреоза, гиперкальциурии с формированием нефрокальциноза.

Клинические проявления: как правило, манифестация заболевания отмечается на 1–2-м году жизни ребенка, при некоторых формах начало клинических проявлений отмечается в более позднем возрасте (5–6 лет). Корреляции между генотипом и фенотипом не отмечено. В одной семье тяжесть клинических проявлений между родственниками с данным заболеванием может быть различной.

Основными клиническими признаками гипофосфатемического рахита являются:

- рахитические деформации грудной клетки, гипертрофия лобных бугров на первом году жизни;
- прогрессирующие деформации ног с момента начала ходьбы;
- «переваливающаяся» походка;
- мышечная слабость;
- задержка роста;
- боль в костях;
- позднее прорезывание зубов или частый кариес и абсцессы.

На первом году жизни у ребенка отмечаются характерные признаки рахита: гипотония, формирование лобных и теменных бугров, рахитические «браслетки» на лучезапястных суставах, «четки» на ребрах, варусная или О-образная деформация ног, переваливающаяся походка (по типу «утиной»). В последующем может сформироваться вальгусная (или Х-образная) деформация ног.

У некоторых пациентов в раннем детском возрасте может сформироваться краниостеноз. Отмечается задержка прорезывания зубов, со 2–3-го года жизни отмечается истончение эмали, частый кариес, спонтанные абсцессы зубов по причине формирования прикорневых кист. На 2–3-м году отмечается замедление динамики роста, дети отстают в физическом развитии, в последующем отставание в росте нарастает, что может быть связано с прогрессирующими деформациями ног. Деформации ног ведут к диспропорциональному телосложению за счет укорочения нижнего сегмента.

Отмечается полная резистентность к препаратам нативной формы витамина D.

С возрастом у пациентов появляется значительно выраженный болевой синдром в области коленных суставов и их тугоподвижность (артроз), нефрокальциноз, кальцификация связок, остеопороз, снижение слуха (кальцификация связок)

Диагностика: при всех формах гипофосфатемического рахита в крови определяется низкий уровень фосфора. Как правило, в период активного роста ребенка в крови резко повышена активность щелочной фосфатазы при нормальном уровне кальция. В моче при всех формах гипофосфатемического рахита определяется гиперфосфатурия. Концентрация $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке и степень кальциурии варьируют и зависят от молекулярной основы заболевания. Уровень паратиреоидного гормона в крови может быть нормальным или умеренно повышенным.

На первом году жизни у ребенка с гипофосфатемическим рахитом уровень фосфора крови может быть на нижней границе нормы, поэтому необходимо обязательно проводить определение тубулярной реабсорбции фосфатов в моче. Важно сравнивать получаемые показатели фосфора

крови пациента с референсными значениями с учетом возраста и пола. В раннем детском возрасте (до 3 лет) уровень фосфора в крови значительно выше, чем в подростковом.

При проведении рентгенологического исследования длинных трубчатых костей отмечаются характерные рахитические изменения структуры: бокаловидные утолщения зон метафизов, размытость, «изъеденность» структуры метафизов. При рентгенографии грудной клетки можно отметить наличие утолщений (рахитические «четки») в зоне соединения костной и хрящевой частей ребер.

Проявления X-сцепленных рецессивных болезней

Для X-сцепленных рецессивных заболеваний характерно преобладанием среди заболевших лиц мужского пола, все их дочери являются гетерозиготными носительницами, но при этом фенотипически здоровы. Среди сыновей гетерозиготных матерей соотношение больных и здоровых равно 1 : 1.

Частным случаем X-сцепленного рецессивного наследования является крисс-кросс наследование, в результате которого признаки отцов проявляются у дочерей, а признаки матерей — у сыновей.

К наиболее часто встречающимся X-сцепленным рецессивным заболеваниям относятся:

1. Наследственное нарушение цветового зрения (дальтонизм). Разной степенью слабости красно-зеленого восприятия в Северной Европе страдают примерно 8 % мужчин и 0,5 % женщин.

2. X-сцепленный ихтиоз. На коже пациентов появляются сухие огрубевающие участки вследствие избыточного накопления сульфированных стероидов. Встречается у 1 из 2000–6000 мужчин.

3. Мышечная дистрофия Дюшенна. Заболевание сопровождается дегенерацией мышечной ткани и приводит к смерти в молодом возрасте. Встречается у 1 из 3600 новорожденных мужского пола.

4. Гемофилия А и В (классическая гемофилия). Заболевание, связанное с недостаточностью VIII фактора свертываемости крови, встречается у одного из 4000–5000 мужчин.

5. Синдром Вискотга–Олдрича — заболевание, характеризующееся иммунологическими нарушениями, тромбоцитопенией и атопическим дерматитом, частота встречаемости 1 на 250 000 мальчиков.

X-сцепленный ихтиоз относится к генодерматозам, которые включены в Менделирующие Нарушения Кератинизации (MeНК), и характеризуется генерализованным гиперкератозом и образованием кожных чешуек. X-сцепленный ихтиоз поражает только мужчин и занимает второе место среди наиболее часто встречающихся типов ихтиоза.

Его распространенность среди мужчин составляет 1 : 2000–1 : 6000. Начальные признаки заболевания могут появиться в первые дни после

рождения в виде распространенных незритематозных, полигональных, слабо прилегающих чешуек. Эти чешуйки позже постепенно приобретут сероватый или черноватый цвет и станут четко выделяться на туловище, сгибательных и разгибательных поверхностях конечностей и на шее («грязная шея»). Кожные складки, ладони и подошвы остаются неповрежденными. Шелушение уменьшается с возрастом и в летний период.

У матери ребенка с X-сцепленным ихтиозом может наблюдаться задержка родов (недостаточное раскрытие цервикального канала). Внекожные проявления, такие как нарушение опущения яичек в мошонку, выявляются приблизительно у 20 % пациентов с X-сцепленным ихтиозом, но обычно не является результатом гипогонадизма.

Для этой формы заболевания характерно помутнение роговицы, но оно не ухудшает зрения. От синдрома дефицита внимания и гиперреактивности, преимущественно невнимательного подтипа, страдает 40 % мальчиков. Критериям аутистического спектра нарушения поведения или связанного с ним нарушения развития речи соответствуют 25 % больных.

В редких случаях может возникать серьезная внекожная симптоматика (например, аносмия или односторонняя аплазия почек), при которой случай ихтиоза рассматривается как часть синдрома (синдромный X-сцепленный ихтиоз).

X-сцепленный ихтиоз является результатом аномалии метаболизма липидов в эпидермисе, которая возникает вследствие мутаций или делеций в гене стероидной сульфатазы STS. Дефицит STS через каскад биохимических реакций приводит к уменьшению десквамации ороговевших кератиноцитов с сохранением гиперкератоза.

Диагноз основывается на клинической симптоматике и семейном анамнезе (чешуйчатость у родственников мужского пола, задержка родов у женщин). Диагноз подтверждается биохимическими (электрофорез сывороточных протеинов, тест активности STS в фибробластах или лейкоцитах) и молекулярными/цитогенетическими исследованиями (ПЦР, флуоресцентная гибридизация). Гистология и электронная микроскопия кожи полезны при дифференциальной диагностике с простым ихтиозом (*ichthyosis vulgaris*).

Также дифференциальная диагностика проводится с аутосомно-рецессивным врожденным ихтиозом, т. е. ламеллярным ихтиозом.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Классификация генных болезней по генетическому принципу включает в себя:

- а) аутосомно-доминантные заболевания;
- б) аутосомно-рецессивные заболевания;
- в) миссенс-заболевания;
- г) митохондриальные заболевания.

2. Укажите уровни воздействия патологических генов:

- а) молекулярный;
- б) клеточный;
- в) органнй;
- г) организменный;
- д) популяционный;
- е) все ответы верны.

3. Плейотропия — это:

- а) способность гена проявляться в гетерозиготном состоянии;
- б) явление множественного действия гена;
- в) критическое воздействие гена на организм.

4. Укажите тип наследования при синдроме Марфана:

- а) аутосомно-доминантный;
- б) аутосомно-рецессивный;
- в) Y-сцепленный;
- г) X-сцепленный.

5. Перечислите признаки, характерные для синдрома Марфана:

- а) жировая дистрофия печени;
- б) избыточный рост;
- в) дефекты аорты и аортального клапана;
- г) задержка умственного и физического развития.

6. Укажите тип наследования нейрофиброматоза:

- а) аутосомно-доминантный;
- б) аутосомно-рецессивный;
- в) Y-сцепленный;
- г) X-сцепленный.

7. Перечислите признаки, характерные для нейрофиброматоза:

- а) жировая дистрофия печени;
- б) избыточный рост;
- в) множественные нейрофибромы;
- г) задержка умственного и физического развития.

8. Укажите тип наследования при муковисцидозе:

- а) аутосомно-доминантный;
- б) аутосомно-рецессивный;
- в) Y-сцепленный;
- г) X-сцепленный.

9. Классификация муковисцидоза по форме заболевания включает в себя:

- а) смешанную форму с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхолегочной системы;
- б) преимущественно легочную форму;
- в) форму с преимущественным поражением ЦНС;
- г) форму с преимущественным поражением ЖКТ.

10. Скрининг муковисцидоза основан на определении уровня:

- а) иммунореактивного трипсина;
- б) фенилаланина;
- в) цереброзидазы;
- г) амилазы.

11. Укажите тип наследования при фенилкетонурии:

- а) аутосомно-доминантный;
- б) аутосомно-рецессивный;
- в) Y-сцепленный;
- г) X-сцепленный.

12. Укажите тип наследования при витамин D-резистентном рахите:

- а) аутосомно-доминантный;
- б) аутосомно-рецессивный;
- в) Y-сцепленный;
- г) X-сцепленный доминантный.

Ответы: 1 — а, б, г; 2 — а, б, в, г; 3 — б; 4 — а; 5 — б, в; 6 — а; 7 — в; 8 — б; 9 — а, б, г; 10 — а; 11 — б; 12 — г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бочков, Н. П.* Клиническая генетика : учеб. / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 136–203.
2. *Пашков, А. А.* Лекции по медицинской генетике : учеб. пособие / А. А. Пашков. Витебск : ВГМУ, 2003. С. 48–51.
3. *Дюбкова, Т. П.* Врожденные и наследственные болезни у детей (причины, проявления, профилактика) : учеб.- метод. пособие / Т. П. Дюбкова. Минск : Асобны, 2008. С. 19–23.
4. *Молекулярная цитогенетика в диагностике хромосомных и генных болезней у детей* / С. Г. Ворсанова [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиат. 2006. № 6. С. 23–29.
5. *Шевередина, Е. В.* Генные болезни : учеб. пособие / Е. В. Шевередина. Москва : Свято-Дмитриевское училище сестер милосердия, 2010–2011. С. 18–30.
6. *Фищенко, Я. В.* Синдром Марфана (обзор литературы) / Я. В. Фищенко // Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2013. № 1. С. 66–72.
7. *Гвоздев, А. А.* Распространенный нейрофиброматоз центральной нервной системы, случайно выявленный при магнитно-резонансной томографии (клиническое наблюдение) / А. А. Гвоздев, М. М. Адрианов, П. М. Котляров // Радиология. 2010. № 2. С. 44–48.
8. *Шнайдер, Н. А.* Нейрофиброматоз первого типа: болезнь Реклингхаузена / Н. А. Шнайдер, А. И. Горелов // Сибирское медицинское обозрение. 2007. № 3 (44). С. 91–95.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Введение	4
Классификация генных болезней.....	4
Патогенез	5
Клинические проявления некоторых генных болезней.....	7
Синдром Марфана	7
Нейрофиброматоз	10
Муковисцидоз	14
Фенилкетонурия	19
Гликогенозы	21
X-сцепленные генные болезни.....	23
Самоконтроль усвоения темы	28
Список использованной литературы	30

Учебное издание

Чистый Антон Геннадьевич

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск И. И. Саванович
Редактор Ю. В. Киселёва
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 01.04.21. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 50 экз. Заказ 130.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ПОЗИТОРИЙ БГМУ

ISBN 978-985-21-0778-5



9 789852 107785