

**Министерство Высшего и среднего специального  
образования Республики Узбекистан**

**Бухарский Государственный медицинский институт  
имени Абу Али ибн Сины**

**Кафедра неврологии**

**“ Утверждаю”**

**Проректор по учебным и воспитательным  
работам к.м.н., доц. Жарилкасинова Г.Ж.**

\_\_\_\_\_ 2019 г  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

**Учебно-методический  
комплекс по медицинской генетики  
для студентов 4 курса стоматологического факультета**

**Бухара-2019 год**

Рабочая программа составлена на основе типовой учебной программы и учебного плана

**Составитель:**

**Уринов М.Б.** – д.м.н. доц. кафедры неврологии

**Рецензенты:**

**Болтаев К.Ж.** - заведующий кафедрой факультативной и госпитальной терапии, гематологии, эндокринологии, к.м.н.

**Бабажанова З.Х.** - заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней к.м.н.

Рабочая программа составлена на основе типовой учебной программы и учебного плана по направлению 5510100 лечебное дело 5111000 - проф. Образования (5510100-лечебное дело) обсуждена и утверждена на кафедральном заседании кафедры неврологии « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Заведующий кафедрой неврологии: **Ходжиева Д.Т.** д.м.н. \_\_\_\_\_

Рабочая программа составлена на основе типовой учебной программы и учебного плана по направлению 5510100 лечебное дело, 5111000 - проф. Образования (5510100-лечебное дело) обсуждена и утверждена на научно методическом Совете БУХМИ протокол № \_\_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Методист: Жумаева Ш.Б.**

## Оглавление

Введение.....

### **Лекционные занятия**

- 1-тема: Антропогенетика. Медицинская генетика. Успехи и перспективы развития медицинской генетики. Предмет, задачи и методы мед. Генетики. Классификация наследственной патологии.....
- 1.1. Модель технологии обучения.....
- 1.2. Технологическая карта лекции( технологическая карта проблемной лекции).....
- 2-тема: Наследственная патология человека. Наследственные болезни. Хромосомные и генные болезни.....
- 2.1. Модель технологии обучения.....
- 2.2. Технологическая карта лекции.....

### **Практические занятия**

- 1-тема: Методы медицинской генетики .....
- 1.1. Технологическая карта практического занятия.....
- 2-тема: Хромосомные болезни .....
- 2.1. Технологическая карта практического занятия.....
- 3-тема: Моногенные болезни.....
- 3.1. Технологическая карта практического занятия.....
- 4-тема: Моногенные болезни.....
- 4.1. Технологическая карта практического занятия.....
- 5-тема: Туболопатии. Болезни нарушения обмена в-в соединит. ткани.
- 5.1. Технологическая карта практического занятия.....
- 6-тема: Генетическая обусловленность МФЗ
- 6.1. Технологическая карта практического занятия.....
- 7-тема: Медико-генетическое консультирование
- 7.1. Технологическая карта практического занятия.....
- 8-тема: Итоговое занятие
- 8.1. Технологическая карта практического занятия.....

## Аннотация

Данный учебно-методический комплекс предназначен для студентов 4 курса направления высшего медицинского дело по предмету стоматологическое дело в медицинское генетики. Обучения студентов предмету медицинское генетики является подготовка к самостоятельной работе путем освоения теоретических, методических и практических навыков с учетом требований государственного стандарта по предмету медицинское генетики, включая генетическое болезни нервной системы, основные симптомы генетических болезней, этиологию, патогенез, клиническое течение, методы обследования, роль врача при лечении повладение навыками оказания экстренной медицинской помощи при некоторых острых состояниях. С помощью этого учебно-методического комплекса у студентов формируется знания по определению понятия о генетических заболеваниях, их этиологии, патогенезу, классификации, клиническим проявлениям, течению, осложнениям, принципу лечения и профилактики. Роль врача процесс при диагностики генетических болезней, составление врачебного диагноза для стоматологического курса. Благодаря этому учебнику у студентов стоматологического факультета, вырабатывается навыки по диагностическому – параклиническому обследованию генетических больных. Студенты стоматологического курса должен уметь владеть навыками построения и формировки медицинского диагноза, составления врачебного плана обследования и роль врачей при лечении неврологических больных, оказания первой помощи при острых неврологических состояниях. Студент стоматологического факультета должен освоить фармакокинетики препаратов, применяемых в неврологии, знать врачебные навыки интерпретации результатов дополнительных методов исследования генетических больных (ЭЭГ, РЭГ, ЭНМГ, ЭхоЭС, ЯМР-томография головного и спинного мозга, коагулограмма и ликворологическое исследование). На данном учебно-методическом комплексе для лучшего освоения предмета изложены тестовые вопросы, ситуационные задачи, контрольные вопросы, показательные слайды, практические навыки по данному предмету.

## **Annotasiya**

O'quv-uslubiy majmua (O'UM) – davlat ta'lim standarti va fan dasturida belgilangan talabalar tomonidan egallanishi lozim bo'lgan bilim, ko'nikma, malaka va kompetentsiyalarni shakllantirishni, o'quv jarayonini kompleks loyihalash asosida kafolatlangan natijalarni olishni, mustaqil bilim olish va o'rganishni hamda nazoratni amalga oshirishni ta'minlaydigan, talabaning ijodiy qobiliyatlarini rivojlantirishga yo'naltirilgan o'quv –uslubiy manbadir.

Kafedra xodimlari tomonidan ishlab chiqilgan ushbu o'quv-uslubiy majmua 4 kurs stomatologiya faculteti talabalari uchun mo'ljallangan bo'lib, bu umumiy kasbiy fanlar 3-bloki o'quv adabiyotlari turkumiga kiradi, hamda davlat standartlari va namunaviy o'quv dasturi mazmuniga mos. O'quv uslubiy majmuada namunaviy dastur asosida asab kasalliklari etiologiya va patogenezi, klinik manzarasi, zamonaviy diagnostika va davolash printsiplari to'liqligicha yoritilgan. Ushbu qo'llanmada nevrologik kasalliklar bo'yicha hamshiraning roli, axborot yig'ishi, bemor muammolarini to'g'ri aniqlay bilish, tashxisini qo'ya bilish va nevrologik kasalliklarni davolashda vrachning o'rni haqida ma'lumotlar yoritib berilgan. Majmua mavzuga oid testlar va slaydlar bilan boyitilgan.

Majmuada fanning maqsadi, fanning vazifalari, fanning mazmuni, ma'ruza mavzulari, amaliy mashg'ulotlari va mustaqil ish mavzulari, ajratilgan vaqt, fanning boshqa fanlar bilan o'zaro boqliqligi (integratsiya), talabalar boshqa fanlardan egalashi lozim bo'lgan bilim va ko'nikmalar, fanni o'qitishda foydalanadigan yangi pedagogik texnologiyalar, talabalar egalashi lozim bo'lgan amaliy ko'nikma va malakalar, namunaviy dasturdagi asosiy adabiyotlar va qo'shimcha manbalar, chet el adabiyotlari, fan bo'yicha talabalar bilimi baholash va nazorat qilishning reyting tizimi Nizomi, glossariy (lug'atlar izohi), ma'ruzalar o'qish texnologiyasi va mazmuni (asosiy yechilishi lozim muammolar, ma'ruza matni, nazorat savollari va adabiyotlar ro'yxati), amaliy mashg'ulotlar (mavzu, maqsad va mohiyati, yechilishi lozim bo'lgan muammolar, nazariy qismi, adabiyotlar va internet saytlari), amaliy ko'nikmalarni qadamma –qadam bajarish texnologiyasi, mashg'ulotda qo'llanadigan interaktiv usullar texnologiyasi, vaziyatli masalalar, tarqatma materiallar keng yoritib berilgan.

## **Annotation**

This educational and methodical complex is intended for students of the 4th year of higher medical education in the subject of dental medicine and medical genetics. Teaching students the subject of medical genetics is preparation for independent work by mastering theoretical, methodological and practical skills, taking into account the requirements of the state standard on the subject of medical genetics, including genetic diseases of the nervous system, the main symptoms of genetic diseases, etiology, pathogenesis, clinical course, methods of examination, the role of doctors in the treatment of mastering the skills of emergency medical care for certain acute conditions.

With the help of this educational and methodological complex, students develop knowledge on the definition of the concept of genetic diseases, their etiology, pathogenesis, classification, clinical manifestations, course, complications, the principle of treatment and prevention. The role of doctors is the process of diagnosing genetic diseases, making a medical diagnosis for a dental course.

This educational and methodical complex is intended for students of the 4th year of higher medical education in the subject of dental medicine and medical genetics. Teaching students . Thanks to this textbook, students of the faculty of dentistry develop skills for diagnostic and paraclinical examination of genetic patients. Students of the dental course should be able to master the skills of building and forming a medical diagnosis, drawing up a medical examination plan and the role of doctors in the treatment of neurological patients, first aid in acute neurological conditions.

A student of the faculty of dentistry must master the pharmacokinetics of drugs used in neurology, know the medical skills of interpreting the results of additional research methods for genetic patients (EEG, REG, ENMG, Echoes, NMR tomography of the brain and spinal cord, coagulogram and liquorological research). This educational-methodical complex for the best development of the subject contains test questions, situational tasks, control questions, demonstration slides, practical skills in this subject.

**Предисловие.**  
*Актуальность предмета.*

*Данная программа определяет объём теоретических знаний и практических навыков, которыми должен овладеть студент при обучении медицинской генетики на 3 курсе лечебного и медико - педагогического факультета.*

*Программа отражает современное состояние развития различных аспектов медицинской генетики.*

#### **Цель и задачи обучения.**

**Основной целью изучения медицинской генетики является овладение студентами теоретическими знаниями и практическими навыками для последующего их применения на других клинических дисциплинах.**

#### **Задачи**

- приобретение студентами пропедевтических навыков для правильного сбора анамнеза и осмотра больного с целью описания фенотипа
- овладение знаниями о природе наследственных заболеваний человека-этиологии, механизмов патогенеза, причин клинического полиморфизма и использовании этих знаний для дифференциальной диагностики
- обучение навыкам по проведению адекватных профилактических мероприятий-выявление групп повышенного риска среди населения, понимание медико-генетического консультирования и перинатальной диагностики в профилактике врожденной и наследственной патологии человека, знание основ медико-социальной реабилитации соответствующих контингентов больных
- овладение представлениями о генетических основах индивидуального ответа на лекарственное воздействие
- обучение элементарным практическим навыкам в области цитогенетической, биохимической и перинатальной диагностики.

#### **2. Требования к знаниям, умениям и навыкам по учебной дисциплине:**

Студент должен знать:

- современные представления о геноме человека.
- особенности клинических проявлений наследственной патологии общие принципы.
- клинической диагностики наследственной болезней, причины происхождения и диагностическая значимость морфогенетических вариантов.
- значение и основы клинико-генеалогического метода для диагностики наследственной типы наследования заболеваний и признаков человека.
- Область применения цитогенетических методов сложность виды и возможности.
- Цитогенетического метода в диагностики наследственных болезней общую характеристику хромосомной патологии, показание к применению цитогенетического исследования и дополнительных специальных методов обследования.
- Общие проблемы лечения, социальной адаптации и реабилитации больных с хромосомной патологией, проблемы профилактики хромосомных болезней.
- Уровни биохимической диагностики, основные классы биохимических нарушений
- Методы, используемые для диагностики дефектов обмена, показание к биохимическому, генетическому исследованию. Принципы молекулярно-генетических методов диагностики, их возможности и ограничения.
- Общие вопросы этиологии, патогенеза, клинической генетики, моногенных заболеваний.
- Показания к применению специальных методов обследования, методы профилактики и лечение изученных митохондриальных заболеваний, принципы патогенетического и симптоматического лечения и генной терапии.
- Общую характеристику болезней с наследственной предрасположенностью, принципы отнесения индивида к группе повышенного риска по конкретному заболеванию.
- Принципы, этапы и содержание медико-генетического консультирования. Показания для направления больного на медико-генетического консультирование.

-Принципы и методы перинатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний, показание, сроки проведения, противопоказания.  
-Массовые просеивающие программы, назначения, условия проведения, перечень заболеваний, подлежащих скринингу.

### **Связь с другими дисциплинами учебного плана.**

При обучении мед.генетики показано взаимосвязь с такими дисциплинами как мед. биология, нервный болезни, педиатрия, эндокринология, психиатрия, травматология, гематология, инфекционные болезни. Предусматривается преемственность и интеграция с этими дисциплинами по различным разделам медицинской генетики.

Медицинская биология создаёт фундамент для выявления типа наследования признаков. Нервный болезни характеризуют картину болезнью с наследственной предрасположенностью и наследственных болезнью. Педиатрия определяет какие болезни проявляются с самого раннего возраста, каково их профилактика и принципы лечения. Эндокринологии встречаются с наследственными заболеваниями, обусловленными недостаточностью гормонов. В психиатрические клиники госпитализируют больных, часть которых страдают наследственными заболеваниями (хромосомные, генные).

### **Современные информационные и педагогические технологии в изучении предмета**

Положения, связанные с процессом преподавания и определяющие качество образования: преподавание на высоком научно-педагогическом уровне, чтение проблемных лекций, организация учебного процесса в виде вопросов и ответов, использование передовых педагогических технологий и мультимедийных средств, перед студентами ставить проблемы, которые будут заставлять их клинически мыслить, требовательность, индивидуальная работа со студентами, приучение студентов к свободному общению, вовлечение научным исследованиям.

*При планировании курса применяются следующие концептуальные подходы:*

***Обучение, направленное на личность.** Предполагает всестороннее развитие каждого участника образовательного процесса. В свою очередь при планировании учебного процесса нужно учитывать не только личность отдельного обучающегося, но и специфику его будущей специальности.*

***Системный подход.** Образовательные технологии должны содержать все признаки системы: логику процесса, связь всех его частей, целостность.*

***Деятельный подход.** Означает учебный процесс направленный на формирование личности, активизация и интенсификация деятельности обучающегося, в процессе обучения учитывать все способности и возможности студента, раскрытие его инициативности.*

***Диалогический подход.** Этот подход означает нужду создания учебных отношений. В результате этого усиливаются способности личности самоактивации и самореализации личности.*

***Организация учебного процесса на основе сотрудничества.** Означает необходимость демократичности, равенства, при формировании содержания процесса обучающегося и обучаемого и обращения внимания на необходимость внедрения сотрудничества при оценке полученных результатов.*

***Проблемное обучение.** Способ преподнесения содержания образования в виде проблем помогает активировать деятельность обучающегося. В результате этого обеспечивается самостоятельная деятельность студентов.*

***Применение современных методов и приемов передачи информации – внедрение новых информационных и компьютерных технологий в учебный процесс.***



*Методы и техника обучения. Лекции, проблемное обучение, кейс-стади, пинборд, парадокс и метод проектирования, практическая работа.*

*Формы организации учебного процесса: диалог, сотрудничество и фронтальное взаимообучение, коллектив и группа.*

*Средства обучения: наряду с традиционными формами обучения (учебник, тексты лекций) компьютер и информационные технологии.*

*Методы коммуникации: непосредственное взаимное общения основанное на оперативной обратной связи с обучающимися.*

*Методы и средства обратной связи: наблюдение, блиц-опрос, диагностика обучения на основе анализа данных текущего, промежуточного и итогового контроля.*

*Методы и средства руководства: планирование учебных занятий на основе хронологической карты, совместные действия преподавателя и студента для достижения поставленной цели, контроль не только аудиторных но и вне аудиторных работ.*

*Мониторинг и оценка: плановый контроль результатов обучения в течении каждого занятия и всего. В конце цикла оценить уровень знаний студентов.*

*В процессе изучения предмета будут применяться обучающие и проверяющие компьютерные программы, раздаточные материалы по темам занятия*  
*Интерактивные методы :*

*«Мозговой штурм»*

*Универсальный метод свободной выработки множества идей по изучаемой теме, проблеме, направленный на поиск решения.*

*Основные положения: генерация идей, чем необычнее идея, тем она лучше, фиксация поступающих идей, комбинация идей и их развитие.*

*Этапы реализации:*

- деление на «малые» группы*
- подготовка доски или листов для записи идей*
- постановка проблемы для обсуждения*
- ознакомление с правилами работы*
- обсуждение проблемы, обобщение идей*
- аргументация решений*
- подведение итогов*

*«Дискуссия»*

*Правила ведения дискуссии:*

- 1. Дискуссия направлена на решение проблемы*
- 2. Не говори долго, соблюдай регламент*
- 3. Выступай только по теме*
- 4. Правильно понимай позицию оппонента, а не искажай её*
- 5. Умей выслушать до конца оппонента*
- 6. Не давай выхода полемическому задору. Будь готовым признать свою ошибку*
- 7. Умей высказывать несогласие оппоненту, давая критическую оценку.*
- 8. Умей предложить другое решение.*

*«Деловая игра»*

*Деловая игра (ДИ)- основное назначение: выработка практических и коммуникативных навыков деятельности по приобретаемой профессии.*

*Принципы организации учебных ДИ:*

- принцип имитационного моделирования профессиональной ситуации*
- принцип проблемности содержания ДИ*
- принцип коллективной совместной деятельности в условиях ролевого взаимодействия*
- принцип диалогового общения и взаимодействия партнёров*
- принцип двуплановости игровой учебной деятельности.*

Сценарный план- это логически правдоподобная совокупность событий, происходящих в одном временном интервале друг за другом.

Этапы подготовки ДИ:

I. Подготовительный- выбор темы

- определение цели игры

-составление сценарного плана

-повторение базисных знаний

II. Ход игры - распределение ролей

-создание ситуаций

-игровое действие

-коррекционные мероприятия

III. Разбор игры -анализ удачных и не удачных решений и действий

-определение оптимальных решений

-подведение итогов.

«Слабое звено»

Игра состоит из нескольких раундов. В каждом раунде студентам в малых группах задаются два вопроса по очереди. Вопросы по данной тематике, коротко и четко сформулированные. Каждый правильный ответ отмечается знаком "+", а не правильный ответ отмечается знаком "-". В конце раунда, студент получивший два минуса удаляется из игры. Таким образом, студент удалившийся после первого раунда получает -ниже 55баллов, после второго раунда студент получает- выше 70 баллов, студент, сумел удержаться до конца игры получает-выше 86 баллов.

Метод «инцидента». На клинически кафедрах, с целью обучения студентов действиям в экстремальных ситуациях применяется методика инцидента. Студентам предъявляют краткую информацию по проблеме в виде любого типа ситуационной задачи. Необходимо провести анализ этой задачи и принять быстрое решение за 0,5-1,5 минут.

Это методика резко активизирует мышление студентов и пручает их к работе в экстремальных ситуациях. Такой рейтинг необходимо для подготовки к условиям «медицины катастроф» или ургентного состояния

Метод «Трехступенчатого интервью». В каждой группе (по 3 чел.) распределяются роли: «врач», «больной», «эксперт-ВОП», «больным»ананимно сообщается диагноз. Каждая группа проводит консультацию в течение 10-15 мин. «эксперт» оценивает и записывает действия врача в раздела:

1. Что сделано правильно;

2. что сделано неправильно;

3. как надо было сделать

Каждая группа демонстрирует консультацию с комментариями эксперта, которые оцениваются всеми участниками обучения. Другой вариант – студенты выступают в роли экспертов на реальной консультации врача и больного в поликлинике, обсуждение проводится всей группой и педагогом.

### Объем учебной нагрузки

Трудоем- кость в часах	Распределение объема учебной нагрузки по видам аудиторных занятий (в час).			Самостоятельная работа
	Лекции	Практические занятия	Клинические занятия	
64	8	10	18	28

Основная теоретическая часть (лекционные занятия)

### Рабочий план лекционных занятий

№	Тема	Краткая аннотация	Часы
1.	Введение. Содержание и значение предмета, цель, задачи и значение медицинской генетики.	Основные стадии развития медицинской генетики, история развития генетики. Классификация наследственных заболеваний. Методы изучения медицинской генетики. Клинико-генеологический, цитогенетический, метод близнецов, популяционно-статистический, дерматоглифика и др. Изучить древовидную структуру, анализ, хромосомы человека и половой хроматин, работать с пациентами.	2
2.	Наследственные заболевания	Этиология, патогенез, критерии диагностики и лечения наследственных заболеваний, клиника. Хромосомные заболевания. Этиология и патогенез хромосомных заболеваний. Моногенные заболевания.	2
3.	Нейродегенеративные заболевания	Нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рутин Гентингтона, миопатия). Этиология, патогенез и принципы лечения нейродегенеративных заболеваний. Основные направления профилактики нейродегенеративных заболеваний и принципы медико-генетического консультирования.	2
4.	Профилактика наследственных заболеваний.	Пренатальная диагностика генетических заболеваний. Современные методы пренатальной диагностики (УТТ, биопсия хориона, фетоскопия, кордовамниоцентез). Методы скрининговой диагностики.	2
	<b>Итого:</b>		<b>8</b>

## Содержание лекции

Тема 1: Введение. Сущность, цель, задачи и значение медицинской генетики. Введение. История, основные этапы развития медицинской генетики. Классификация наследственных заболеваний. Методы изучения медицинской генетики. Клинические - генеалогические, цитогенетические, близнецовые, популяционные - статистические, дерматоглифические и другие методы: создание, анализ древовидной структуры, введение человеческого хромосом и полового хроматина, работа с пациентами. Характеристики персонажей у людей. Генерация генеалогии поколений по изучению наследования символов у близнецов. Изучение структуры ладоней и кожи пальцев. Ознакомление с методом подготовки исследований на хромосомах человека. Исследование метода определения полового хроматина. Осн: 1,2 Доп: 1, 2, 3, 4

Тема 2: Наследственные заболевания. Этиология, патогенез, критерии диагностики и лечения наследственных заболеваний, клиника. Хромосомные заболевания. Этиология и патогенез хромосомных заболеваний. Моногенные заболевания. Критерии, специфичные для моногенных заболеваний. Принципы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики. Заболевания наследственных заболеваний. Этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика. Основные принципы диагностики и лечения наследственных заболеваний. Осн: 1,2 Доп: 1, 2, 3, 4

Тема 3: Нейродегенеративные заболевания. Нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рутин Гентингтона, миопатия). Этиология, патогенез и принципы лечения нейродегенеративных заболеваний. Основные направления профилактики нейродегенеративных заболеваний и принципы медико-генетического консультирования. Проблемы нейродегенеративного заболевания, адаптации и реализации больных с заболеванием.

Осн: 1,2 Доп: 1, 2, 3, 4

Тема 4: Профилактика наследственных заболеваний. Пренатальная диагностика генетических заболеваний. Современные методы пренатальной диагностики (УТГ, биопсия хориона, фетоскопия, кордовамниоцентез). методы скрининговой диагностики. Руководство по медико-генетическому консультированию, как рассчитать риск рождения больного ребенка, как определить патологические генные носители, планирование семьи. Осн: 1,2 Доп: 1, 2, 3, 4

### Тематические планы практических и клинических мероприятий

№	Содержание практических занятий	Практическое занятие	Клиническое занятие	Итого
1.	Роль и значение медицинской генетики в работе ВОП. Методы обследования наследственных заболеваний (клинико-генетические, цитогенетические, близнецы и др.). Классификация наследственных заболеваний. Медико-генетические проблемы.	2	2	4
2	Хромосомные заболевания. Изменения в количестве и структуре хромосом. Пренатальная диагностика.	2	2	4
3.	Генная структура и функции у человека. Моногенные заболевания. Заболевания, связанные с нарушениями аминокислотного обмена (FUU, тирозиноз, цистиноз, гомоцистинурия, алкаптонурия), заболевания, связанные с нарушениями углеводного обмена (галактоземия, фруктоземия, гликогенозы).	2	2	4
4	Заболевания, связанные с нарушением жирового обмена. Генные заболевания. Кистозный. Врожденный	2	2	4

	гипотиреоза. Синдром Марфана. Лечение генных расстройств. Фармакогенетика.			
5	Нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезни Паркинсона, хорея Гентингтона. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, диффдиагностика. Нервная мышечная дистрофия – миопатия	1	5	6
6	Мультифакториальные заболевания. Этиология, патогенез, дифференциальная диагностика.	1	5	6
	<b>итого</b>	<b>10</b>	<b>18</b>	<b>28</b>

### Содержание практических занятий

№	Названия практических занятий и их краткое изложение с внедрением новых педагогических технологий	литературы
1	Роль и значение медицинской генетики в работе ВОП. Методы обследования наследственных заболеваний (клинико-генетические, цитогенетические, близнецы и др.). Классификация наследственных заболеваний. Медико-генетическое консультирование. (круг лый стол)	Осн: 1,2 Доп: 1, 2, 3, 4
2	Хромосомные заболевания. Изменения в количестве и структуре хромосом. Пренатальная диагностика. (найди свою половинку)	Осн: 1,2 Доп: 1, 2, 3, 4
3	Генная структура и функции у человека. Моногенные заболевания. Заболевания, связанные с нарушениями аминокислотного обмена (ФКУ, тирозиноз, цистиноз, гомоцистинурия, алкаптонурия), заболевания, связанные с нарушениями углеводного обмена (галактоземия, фруктоземия, гликогенозы). (Ручка на середине стола)	Осн: 1,2 Доп: 1, 2, 3, 4
4	Заболевания, связанные с нарушением жирового обмена. Генные заболевания. Кистозный. Врожденный гипотиреоза. Синдром Марфана. Лечение генных расстройств. Фармакогенетика. (Кто больше? Кто быстрее?)	Осн: 1,2 Доп: 1, 2, 3, 4
5	Нейродегенеративные заболевания (болезни Альцгеймера, Паркинсона, хорея Гентингтона). Этиология, патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, нервная мышечная дистрофия - миопатия (Дюшена, Эрба, Ландузи Герина, Беккера) (трех ступенчатое интервью)	Осн: 1,2 Доп: 1, 2, 3, 4
6	Мультифакториальные заболевания. Этиология, патогенез, дифференциальная диагностика. (Я достойна этого)	Осн: 1,2 Доп: 1, 2, 3, 4

Практические занятия должны проводиться одним учителем в классе, оснащенном мультимедийными устройствами. Уроки следует преподавать с помощью активных и интерактивных методов, и будут использоваться соответствующие учебные и информационные технологии. Во время практических занятий соблюдаются следующие дидактические практики:

- четко определить цель практических занятий;
- Предоставить студентам возможность самостоятельно зафиксировать результат
- Теоретическая и методическая подготовка студентов;
- Составление и ведение анамнеза пациентов с инфекционными и детскими инфекционными заболеваниями, выявленными на заседании кафедры.

#### **Инструкция и рекомендации по организации учебно-клинической практики**

Во время сеанса клинической практики пациент должен лично осмотреть пациента, поговорить с ним и обеспечить связь. За это время студент должен жить с жизнью и настроением клиники. Осмотрите пациента и оцените внутренние и внешние органы на

основе пропедевтики внутренних болезней. Оцените состояние пациента и помогите улучшить его состояние. Пациент должен вести себя как врач у пациента.

### Учебно-клиническая практика

Тема исследования будет в отделениях многопрофильной больницы, скрининговых центрах, лаборатории практических навыков.

### Содержание клинических уроков

№	Названия клинических занятий и краткое содержание
1	Роль и значение медицинской генетики в работе ВОП. Методы обследования наследственных заболеваний (клинико-генетические, цитогенетические, близнецы и др.). Медико-генетическое консультирование.
2	Хромосомные заболевания. Изменения в количестве и структуре хромосом. Пренатальная диагностика.
3	Диагностика заболеваний, связанных с нарушениями аминокислотного обмена (КОЕ, тирозиноз, цистиноз, гомоцистинурия, алкаптонурия).
4	Диагностика заболеваний, вызванных нарушением жирового обмена. Кистозный. Кнопка гипотиреоза. Синдром Марфана. Лечение генных расстройств. Фармакогенетика.
5	Курация пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хоря Гентингтона. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, диф.диагностика.
6	Мультифакториальные заболевания. Этиология, патогенез, дифференциальная диагностика.

### Тематический план самостоятельной работы студентов

№	Тема самостоятельной работы	часы
1	Альбинизм, этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика.	5
2	Дерматоз кожи, диабет без диабета.	5
3	Новые заболевания нервной системы (миопатия), новые методы медицинской генетики	5
4	Семейная гиперхолестеринемия, дисметаболическая нефропатия	5
5	Врожденные заболевания крови (гемофилия). Многофакторные заболевания	4
6	Метаболизм у пациентов с наследственными заболеваниями, особенности нервной системы у пациентов с наследственными заболеваниями	4
	<b>итого</b>	<b>28</b>

Независимая работа над предметом сделана вне классной комнаты и классной комнаты.

**Для организации самостоятельной работы студента используются следующие формы:**

- демонстрировать практические навыки, подтвержденные в симуляционных, имитационных и симуляционных залах / центрах, в дополнение к занятиям в классе, в количественном и качественном выполнении педагогического контроля и в приобретении практических навыков;

- количественное и качественное выполнение дежурного врачебно-педагогического контроля и отражение практических навыков в клинических дежурствах, внеклассных, организованных в поликлиниках и клинических учебных заведениях медицинских вузов;

- Участие в лечении пациентов с врачом или дежурным врачом;
- проведение интервью и лекций по санитарному просвещению среди населения;
- самостоятельное изучение некоторых теоретических тем с помощью учебной литературы;
- подготовка тезисов на данную тему;
- работа и лекция по конкретной или научной литературе (монографии, статьи) по разделам или темам науки;
- решение ситуационных и клинических проблем;
- тематические исследования (тематические исследования, основанные на реальных клинических ситуациях и клинических ситуациях).
- разработка и пополнение графических органайзеров;
- создание и удаление кроссвордов;
- Широкое использование презентаций и видеороликов при подготовке и самостоятельной работе и т. Д.

Список практических навыков:

1. Сбор анамнеза информации от Пробанда и его родителей
2. Генеалогическая структура и ее анализ.
3. Определение форм и вариантов возникновения заболеваний.
4. Диагностика фенотипических врожденных морфогенетических вариантов.
5. Последовательность применения терминов, использованных в описании фенотипа.
6. Оценка этических и деонтологических вопросов в МГГ (молекулярная генетика) и пренатальной диагностике

#### **ЛИТЕРАТУРЫ:**

##### **Основная литература:**

1. Алимходжаева П.Р., Туйчибаева Н.М., Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С. Методы исследования медицинской генетики. Учебник - Ташкент. "Ильм зиё" .2015г.
2. Нишонбоев К.Н., Эшонкулов О.Ю., Босимов М.Ш. Медицинская генетика. Школьные учебники. - Ташкент. "Гео Фан Полиграф". 2017.
3. Ибодуллаев З.Р. Неврологические заболевания. Школьные учебники. - Ташкент. «Наука и техника».

##### **Дополнительная литература:**

1. Ye.K.Ginter. Медицинская генетика. Учебник. Москва. «Медицина» в 2003 году.
2. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Учебник. Москва. "Медицинский". 1996г.г.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник. Москва. Медицина, 1997, 2002.гг.
4. Тимальянова Е.К. Медицинская генетика. Учебник. Ростов. Феникс, 2003.g.

##### **Internet saytlari**

1. [www:buxdti.uz](http://www.buxdti.uz)
2. [www.minzdrav.uz](http://www.minzdrav.uz)
3. [www.tma.uz](http://www.tma.uz)
4. [www.medicinform.ru](http://www.medicinform.ru)
5. [www.medlinks.ru](http://www.medlinks.ru)
6. [www.medline.com](http://www.medline.com)
7. [www.up-to-date.com](http://www.up-to-date.com)
8. [www.med-katalog.ru](http://www.med-katalog.ru)
9. [health.rambler.ru](http://health.rambler.ru)

**Технология обучение лекционных занятий.**

**Занятие-1.**

**Тема: Антропогенетика. Медицинская генетика. Успехи и перспективы развития медицинской генетики. Предмет, задачи и методы мед. генетики. Классификация наследственной патологии.**

Основные этапы развития медицинской генетики. Современные достижения в развитии медицинской и клинической генетики. Методы медицинской генетики: клинико – генеалогический, близнецовый, популяционно – статистический, биохимический, дерматоглифика, ДНК зондирования, цитогенетический.

**1.1. Модель технологии обучения.**

Время занятия – 2 часа	Число студентов: 18
Форма занятия	Введение – информационная лекция.
План лекции	<p><b>1.Введение.</b></p> <p>1.1. История развития медицинской генетики в Республике Узбекистан.</p> <p>1.2. Основные этапы развития медицинской генетики.</p> <p>1.3. Современные достижения в развитии медицинской и клинической генетики.</p> <p><b>2. Методы медицинской генетики</b></p> <p>2.1. клинико – генеалогический</p> <p>2.2. близнецовый</p> <p>2.3. популяционно – статистический</p> <p>2.4. биохимический</p> <p>2.5. дерматоглифика</p> <p>2.6. ДНК зондирования</p> <p>2.7. цитогенетический.</p>
Цель занятия:	Ознакомление студентов с предметом мед.генетики, о его роли в медицине, краткая история мед.генетики. Научить студентов методам исследования генетики.
Методы обучения	демонстративный, лекция, беседа
Формы обучения	массовый, группами
Средства обучения	Учебное пособие, содержание лекции, проектор, компьютер
Обстоятельство обучения	Методически оборудованная аудитория
Мониторинг и оценивание	Устный контроль: вопрос-ответ

**1.2. Технологическая карта лекционного занятия.**

Стадии и время работы	Педагог	Обучающиеся (студенты)
Подготовительная стадия (10 минут)	<p>1. Подготовка содержания лекции.</p> <p>2. Приготовление демонстративных слайдов для лекции</p> <p>3. Список литературы использованных на данной лекции:</p>	<p>Слушают</p> <p>Записывают</p>



	<p>-Клиническая генетика. Бочков Н.П., Москва, Медицина, 1997.</p> <p>-Медицинская генетика для врачей. Лильин Е.Т, Богомаров Е.А, Гофман –Кадошников П.Б. Москва Медицина 1983г</p> <p>-Медицинская гегнетика // Бочков Н.П.,Захаров А.Ф.,ИвановВ.И.,Медицина,1984</p> <p>-Тиббиёт генетикаси // Нишанбаев К.Н., Хамраева Ф.А., Эшонкулов О.Э. Абу Али Ибн Сино, 2000</p>	
1 - Введение в тему (15 минут)	<p><b>1. Ознакомление с целью и задачами данной лекции:</b></p> <p><u>Цель:</u> Ознакомление студентов с предметом мед.генетики, о его роли в медицине, краткая история генетики. Научить студентов методам исследования мед.генетики.</p> <p><u>Задачи:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Предмет мед.генетики, места положение этого предмета в медицине.</li> <li>2. Основные этапы развития медицинской генетики.</li> <li>3. Методы медицинской генетики</li> </ol> <p><b>2. Вопросы по теме.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Основоположники мед.генетики.</li> <li>• Основные этапы развития медицинской генетики</li> <li>• Методы медицинской генетики</li> </ul>	<p>Слушают Студенты отвечают на заданные вопросы</p>
2 – основная стадия (55 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Объясняет тему и демонстрирует слайды</li> <li>2. Демонстрирует лекцию с помощью мультимедий</li> </ol>	<p>Слушают, записываю Слушают</p>
Заключительная стадия (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Заключение</li> <li>2. дается самостоятельная работа</li> <li>3. дается домашние задание</li> </ol>	<p>Слушают записывают записывают</p>

### Содержание лекции:

#### **Введение**

Требования к чистоте и качеству экспериментов на живых организмах все время возрастают, так как результаты экстраполируются на человека. Ошибка здесь недопустима. Так, например, в конце 1970-х гг. биохимики синтезировали снотворный препарат талидомид. Препарат изучали на грызунах, и т.к. побочных эффектов обнаружено не было, выпустили снотворное в производство. По миру родилось 20 тыс. детей-уродов с отсутствием конечностей. Оказалось, что у грызунов есть фермент, нейтрализующий отрицательное воздействие препарата, а у приматов такого фермента нет.

Причины, по которым человек не должен использоваться в качестве объекта генетических исследований:

1. Человек обладает сознанием, поэтому скрещивать его с «желательной» особью не допустимо.
2. Малочисленность потомства.
3. Очень медленная смена поколений.
4. Менять условия внешней среды запрещено.
5. У человека слишком много хромосом.

В 1988г четырнадцать стран объединились по международной программе, которая называется «Геном человека».

В качестве объектов генетических исследований используются три группы живых организмов:

1. растительные или ботанические (теплицы, плодоносящие сады, опытные участки);
2. животные или зоологические. Требования к зоологическим объектам: - небольшие размеры;  
-неприхотливость разведения;  
-недорогое содержание;  
-высокая жизнеспособность;  
-высокая плодовитость;  
-наряду с четкими видовыми признаками должно быть множество мутантных линий;  
- малое число хромосом.
3. микроорганизмы (бактерии и вирусы). Главные условия – стерильность и безопасность.

#### **Генеалогический метод.**

Первые родословные составлялись с целью показать социальное положение человека. В 1865г Гальтон стал изучать родословные с целью ответа на вопрос – почему во многих профессиях встречаются династии. Изучал механизмы передачи гениальных, интеллектуальных, творческих способностей человека. В настоящее время генеалогический метод используется на базе центров медико-генетического консультирования.

Метод позволяет установить:

1. Является ли патология наследственной или приобретенной;
2. Позволяет установить тип или характер наследования
  - а) аутосомно-доминантный характер – патологии будут встречаться в каждом поколении у большинства членов семьи.
  - б) аутосомно-рецессивный характер – патологии будут встречаться не в каждом поколении и лишь у отдельно взятых лиц.
  - в) сцепленное с полом – передается через Y- или X-хромосому (более 150 заболеваний).
3. Генотипы;
4. Сделать вывод о степени риска наследования патологий.

#### Правила составления родословных

1. Сбор информации о состоянии здоровья членов семьи и регистрация данных.
2. Составление родословной:
  - – женский пол
  - – мужской пол
  - ◇ - пол не установлен

- – больной человек

д - аборт и т.д.

Каждому поколению отводится одна горизонтальная строка, поколения нумеруются сверху вниз римскими цифрами. Арабскими цифрами обозначается порядок рождения детей. Слева – старшие по возрасту дети. Лицо, для которого строится родословная, называется пробанд. Степень проявления признака фенотипически - экспрессивность. Пенетрантность – процент проявления патологий. Обусловлен комплексным влиянием внешней среды. Как правило, человек узнает информацию о своих близких родственниках по нескольким каналам: письменная, устная информация, генетический анализ, дактилоскопия. Два индивидуума в популяции могут считаться близкими родственниками, если имеют общих предков не далее, как в третьем поколении, т.е. обязательно нужно иметь информацию о родителях, дедушках, прадедушках. Близкородственными браками считаются браки между двоюродными и троюродными членами семьи. Кровные браки – браки между родителями и детьми, родными братом и сестрой. Коэффициент инбридинга показывает вероятность наличия общих генов у двух родственников.

$$КИ = 1 * (0,5)^n$$

где n – генерационное расстояние, т.е. сумма шагов по родословной от одного родственника вверх до общих предков, а затем вниз по родословной до второго родственника. Коэффициент инбридинга может иметь практическое значение в плане наследования имущества богатого родственника, если он не оставил завещания. Или, например, известно, что прабабушки А.С. Пушкина и Л.Н. Толстого были родными сестрами. Не они ли передали свои гениальные гены, которые сделали правнуков писателями? При подсчете коэффициента инбридинга, получаем :

$$КИ = 2 * (0,5)^8 = 1/128.$$

Таким образом, видно, что вероятность наличия общих генов у Пушкина и Толстого ничтожно мала.

#### Близкородственные браки. Гены в изолятах.

##### Причины изоляции человеческих популяций

1. Географическая. Генетически предаваемые заболевания: глухонмота, альбинизм, шизофрения, олигофрения, ахроматопсия.
2. Этническая. В Панаме есть изолированная популяция, где возник альбинизм. Раньше альбиносам было запрещено вступать в брак и иметь детей, но сейчас почти в каждой семье есть альбиносы. Жители популяции получили название «Дети луны».
3. Религиозная. В США насчитывается 8 тыс. человек, которые входят в секту меннонитов – очень маленькие карлики с лишними пальцами.

Крупномасштабные исследования свидетельствуют, что близкородственные браки приводят к повышению патологии у потомства в несколько раз – это так называемая инбредная депрессия, т.е. снижение большинства иммунных показателей, невысокая плодовитость, укороченный жизненный цикл и патологии.

Страны	% больных детей в неродственных браках	% больных детей в близкородственных браках
Япония	1,0	1,7

Франция	3,5	12,8
Швеция	4,0	16,0
США	9,8	16,2

Клинические проявления болезни могут значительно варьировать в зависимости от экспрессивности и пенетрантности генов.

Экспрессивность – степень фенотипической выраженности мутантного гена. Например, у 100 человек с одинаковым геном – носителем глухонемоты, степень глухоты разная.

Пенетрантность – частота проявления гена среди его носителей. Например, отосклероз. А – патология, а – норма. При генотипе АА – почти абсолютная глухота. Пенетрантность = 30%, т.е. на сто человек с генотипом Аа, отосклероз проявится у 30, остальные будут нормальными.

Пределы варьирования пенетрантности и экспрессивности от 0 до 100%. Если признак обладает 100% пенетрантностью и 100% экспрессивностью, то у всех лиц патология проявится фенотипически и максимально. Экспрессивность и пенетрантность сильно зависят от условий внешней среды, если только они не 100%.

Генеалогический метод заключается в анализе родословных и позволяет определить тип наследования (доминантный, рецессивный, аутосомный или сцепленный с полом) признака, а также его моногенность или полигенность. На основе полученных сведений прогнозируют вероятность проявления изучаемого признака в потомстве, что имеет большое значение для предупреждения наследственных заболеваний. При аутосомном наследовании признак характеризуется равной вероятностью проявления у лиц обоих полов. Различают аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование. При аутосомно-доминантном наследовании доминантный аллель реализуется в признак как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. При наличии хотя бы у одного родителя доминантного признака последний с разной вероятностью проявляется во всех последующих поколениях. Однако для доминантных мутаций характерна низкая пенетрантность. В ряде случаев это создает определенные трудности для определения типа наследования. При аутосомно-рецессивном наследовании рецессивный аллель реализуется в признак в гомозиготном состоянии. Рецессивные заболевания у детей встречаются чаще при браках между фенотипически нормальными гетерозиготными родителями. У гетерозиготных родителей (Аа х Аа) вероятность рождения больных детей (аа) составит 25%, такой же процент (25%) будут здоровы (АА), остальные 50% (Аа) будут также здоровы, но окажутся гетерозиготными носителями рецессивного аллеля. В родословной при аутосомно-рецессивном наследовании заболевание может проявляться через одно или несколько поколений.

Интересно отметить, что частота появления рецессивного потомства значительно повышается при близкородственных браках, так как концентрация гетерозиготного носительства у родственников значительно превышает таковую в общей массе населения. Сцепленное с полом наследование характеризуется, как правило, неравной частотой встречаемости признака у индивидуумов разного пола и зависит от локализации соответствующего гена в X- или Y-хромосоме. В X- и Y-хромосомах человека имеются гомологичные участки, содержащие парные гены. Гены, локализованные в гомологичных участках, наследуются так же, как и любые другие гены, расположенные в аутосомах. По-

видимому, негомологичные гены имеются и в Y-хромосоме. Они передаются от отца к сыну и проявляются только у мужчин (голандрический тип наследования). У человека в Y-хромосоме находится ген, обуславливающий дифференцировку пола. В X-хромосоме имеется два негомологичных участка, содержащих около 150 генов, которым нет аллельных в Y-хромосоме. Поэтому вероятность проявления рецессивного аллеля у мальчиков более высока, чем у девочек. По генам, локализованным в половых хромосомах, женщина может быть гомозиготной или гетерозиготной. Мужчина, имеющий только одну X-хромосому, будет гемизиготным по генам, которым нет аллелей в Y-хромосоме.

Наследование, сцепленное с X-хромосомой, может быть доминантным и рецессивным (чаще рецессивным). Рассмотрим X-сцепленное рецессивное наследование на примере такого заболевания человека, как гемофилия (нарушение свертывания крови). Известный всему миру пример: носитель гемофилии королева Виктория была гетерозиготной и передала мутантный ген сыну Леопольду и двум дочерям. Эта болезнь проникла в ряд королевских домов Европы и попала в Россию.

### **Популяционный метод.**

Методы генетики популяций широко применяют в исследованиях человека. Внутрисемейный анализ заболеваемости неотделим от изучения наследственной патологии как в отдельных странах, так и в относительно изолированных группах населения. Изучение частоты генов и генотипов в популяциях составляет предмет популяционно-генетического исследования. Это дает информацию о степени гетерозиготности и полиморфизма человеческих популяций, выявляет различия частот аллелей между разными популяциями. Считают, что закон Харди — Вайнберга свидетельствует о том, что наследование как таковое не меняет частоты аллелей в популяции. Этот закон вполне пригоден для анализа крупных популяций, где идет свободное скрещивание. Сумма частот аллелей одного гена, согласно формуле Харди — Вайнберга  $p+q=1$ , в генофонде популяции является величиной постоянной. Сумма частот генотипов аллелей данного гена  $p^2+2pq+q^2=1$  также величина постоянная. При полном доминировании, установив в данной популяции число рецессивных гомозигот ( $q^2$  — число гомозиготных особей по рецессивному гену с генотипом  $aa$ ), достаточно извлечь квадратный корень из полученной величины, и мы найдем частоту рецессивного аллеля  $a$ . Частота доминантного аллеля  $A$  составит  $p = 1 - q$ . Вычислив таким образом частоты аллелей  $a$  и  $A$ , можно определить частоты соответствующих генотипов в популяции ( $p^2=AA$ ;  $2pq=Aa$ ). Например, по данным ряда ученых, частота альбинизма (наследуется как аутосомный рецессивный признак) составляет 1:20 000 ( $q^2$ ). Следовательно, частота аллеля  $a$  в генофонде будет  $q^2=1/20000 = 1/141$  и тогда частота аллеля  $A$  будет  $p=1-q$ .  $p=1 - 1/141=140/141$ . В этом случае частота гетерозиготных носителей гена альбинизма ( $2pq$ ) составит  $2(140/141) \times (1/141) = 1/70$ , или 1,4%. Статистический анализ распространения отдельных наследственных признаков (генов) в популяциях людей в разных странах позволяет определить адаптивную ценность конкретных генотипов. Однажды возникнув, мутации могут передаваться потомству на протяжении многих поколений. Это приводит к полиморфизму (генетической неоднородности) человеческих популяций. Среди населения Земли практически невозможно (за исключением однойцевых близнецов) найти генетически одинаковых людей. В гетерозиготном состоянии в популяциях находится значительное количество рецессивных аллелей (генетический груз), обуславливающих развитие различных наследственных заболеваний. Частота их возникновения зависит от концентрации рецессивного гена в популяции и значительно повышается при заключении близкородственных браков.

### **Близнецовый метод.**

Этот метод используют в генетике человека для выяснения степени наследственной обусловленности исследуемых признаков. Близнецы могут быть однояйцевыми (образуются на ранних стадиях дробления зиготы, когда из двух или реже из большего числа бластомеров развиваются полноценные организмы). Однояйцевые близнецы генетически идентичны. Когда созревают и затем оплодотворяются разными сперматозоидами две или реже большее число яйцеклеток, развиваются разнаяйцевые близнецы. Разнаяйцевые близнецы сходны между собой не более чем братья и сестры, рожденные в разное время. Частота появления близнецов у людей составляет около 1% (1/3 однояйцевых, 2/3 разнаяйцевых); подавляющее большинство близнецов является двойнями.

Так как наследственный материал однояйцевых близнецов одинаков, то различия, которые возникают у них, зависят от влияния среды на экспрессию генов. Сравнение частоты сходства по ряду признаков пар одно- и разнаяйцевых близнецов позволяет оценить значение наследственных и средовых факторов в развитии фенотипа человека.

### **Цитогенетический метод.**

Цитогенетический метод используют для изучения нормального кариотипа человека, а также при диагностике наследственных заболеваний, связанных с геномными и хромосомными мутациями. Кроме того, этот метод применяют при исследовании мутагенного действия различных химических веществ, пестицидов, инсектицидов, лекарственных препаратов и др. В период деления клеток на стадии метафазы хромосомы имеют более четкую структуру и доступны для изучения. Диплоидный набор человека состоит из 46 хромосом: 22 пар аутосом и одной пары половых хромосом (XX — у женщин, XY — у мужчин). Обычно исследуют лейкоциты периферической крови человека, которые помещают в специальную питательную среду, где они делятся. Затем готовят препараты и анализируют число и строение хромосом. Разработка специальных методов окраски значительно упростила распознавание всех хромосом человека, а в совокупности с генеалогическим методом и методами клеточной и генной инженерии дала возможность соотносить гены с конкретными участками хромосом. Комплексное применение этих методов лежит в основе составления карт хромосом человека.

Цитологический контроль необходим для диагностики хромосомных болезней, связанных с анеуплоидией и хромосомными мутациями. Наиболее часто встречаются болезнь Дауна (трисомия по 21-й хромосоме), синдром Клайнфелтера (47 XXY), синдром Шершевского — Тернера (45 XO) и др. Потеря участка одной из гомологичных хромосом 21-й пары приводит к заболеванию крови — хроническому миелолейкозу. При цитологических исследованиях интерфазных ядер соматических клеток можно обнаружить так называемое тельце Барри, или половой хроматин. Оказалось, что половой хроматин в норме есть у женщин и отсутствует у мужчин. Он представляет собой результат гетерохроматизации одной из двух X-хромосом у женщин. Зная эту особенность, можно идентифицировать половую принадлежность и выявлять аномальное количество X-хромосом. Выявление многих наследственных заболеваний возможно еще до рождения ребенка. Метод пренатальной диагностики заключается в получении околоплодной жидкости, где находятся клетки плода, и в последующем биохимическом и цитологическом определении возможных наследственных аномалий. Это позволяет поставить диагноз на ранних сроках беременности и принять решение о ее продолжении или прерывании.

### **Метод дерматоглифика.**

Дактилоскопия – изучение узоров пальцев кисти.

Генетики изучают узоры папиллярных линий, представляющие собой выросты эпидермисы кожи, с 1926г. Закладка папиллярных линий происходит в 3 – 4 месяца внутриутробной жизни и в течение жизни не меняется. Когда в генетическом аппарате происходит «поломка», в первую очередь искажается, уклоняется от нормы рисунок папиллярных линий. В 1926г это было показано на лицах с синдромом Дауна. В настоящее время список генетических заболеваний, отражающихся на кончиках пальцев, очень длинный. Например, синдром Дауна (21 хромосомная пара), синдром Патуа (13, 14 ,15 пары), синдром Эдвардса (18 пара), неврофиброматоз и др. Есть заболевания, которые проявляются фенотипически лишь в возрасте 12–13 лет или даже 20–45 лет. Есть патологии, вызванные факторами внешней среды, но по клиническим симптомам совпадающие с наследственными. Например, мозжечковая атаксия, фенотипически проявляющаяся в возрасте 20–45 лет (снижение тонуса мышц, особенно нижних конечностей, нарушение координации движений, падение интеллекта, зрения) соответствует виллюйскому энцефалиту, причиной которого является укус клеща.

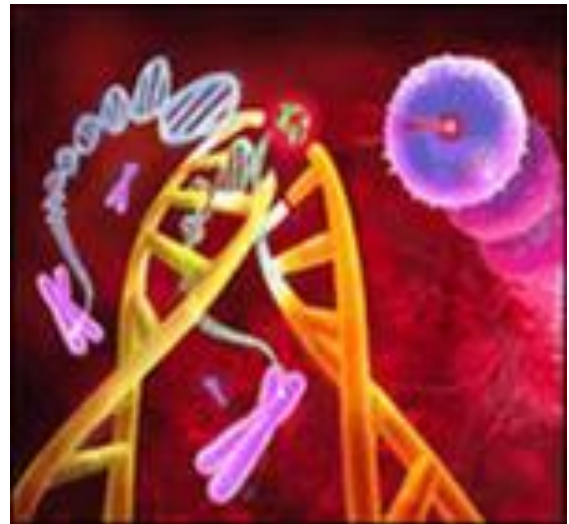
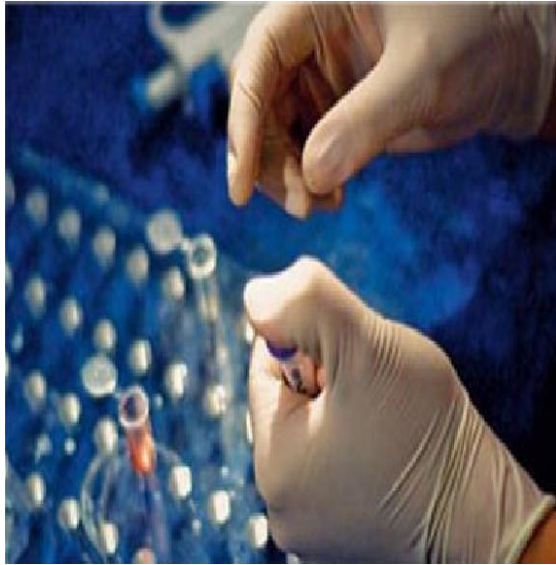
Дактилоскопия позволяет установить возраст, половую принадлежность, расу, степень родства, предрасположенность к наследственным патологиям, физические задатки и др.

Выделяют три основных типа папиллярных узоров:

1. Завиток (W)
2. Петля (L). Различают правосторонние петли, левосторонние, двойные и переход от петли к завитку.
3. Дуга (A). Различают высокие шатровые и простые плоские.

**Биохимический метод.**

Наследственные заболевания, которые обусловлены генными мутациями, изменяющими структуру или скорость синтеза белков, обычно сопровождаются нарушением углеводного, белкового, липидного и других типов обмена веществ. Наследственные дефекты обмена можно диагностировать посредством определения структуры измененного белка или его количества, выявления дефектных ферментов или обнаружения промежуточных продуктов обмена веществ во внеклеточных жидкостях организма (крови, моче, поте и т.д.). Например, анализ аминокислотных последовательностей мутационно измененных белковых цепей гемоглобина позволил выявить несколько наследственных дефектов, лежащих в основе ряда заболеваний, — гемоглобинозов. Так, при серповидно-клеточной анемии у человека аномальный гемоглобин вследствие мутации отличается от нормального заменой только одной аминокислоты (глутаминовой кислоты на валин). В практике здравоохранения кроме выявления гомозиготных носителей мутантных генов существуют методы выявления гетерозиготных носителей некоторых рецессивных генов, что особенно важно при медико-генетическом консультировании. Так, у фенотипически нормальных гетерозигот по фенилкетонурии (рецессивный мутантный ген; у гомозигот нарушается обмен аминокислоты фенилаланина, что приводит к умственной отсталости) после приема фенилаланина обнаруживается повышенное его содержание в крови. При гемофилии гетерозиготное носительство мутантного гена может быть установлено с помощью определения активности фермента, измененного в результате мутации.





## Лекция-2.

### Тема: Наследственная патология человека. Наследственные болезни. Хромосомные и генные болезни.

#### 2.1. Модель технологии обучения.

Время занятия – 2 часа	Число студентов: 18
Форма занятия	Введение – информационная лекция.
План лекции	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Хромосомные болезни: синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Шерешевского – Тернера, Клайнфельтера, Лежена, Вольфа-Хиршхона.</li><li>2. Генные болезни: ферментопатии, нарушения мембранных белков.</li><li>3. Принципы диагностика и лечения наследственных болезней.</li><li>4. Пренатальная диагностика наследственных заболеваний.</li><li>5. Принципы медико – генетического консультирования.</li></ol>
Цель занятия:	Ознакомить хромосомные и генные болезни, их этиопатогенез, клиника, принципы диагностики и лечения наследственных болезней.
Методы обучения	демонстративный, лекция, беседа
Формы обучения	массовый, группами
Средства обучения	Учебное пособие, содержание лекции, проектор, компьютер
Обстоятельство обучения	Методически оборудованная аудитория
Мониторинг и оценивание	Устный контроль: вопрос-ответ

#### 2.2. Технологическая карта лекционного занятия.

Стадии и время работы	Педагог	Обучающиеся (студенты)
Подготовительная стадия (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Подготовка содержания лекции.</li><li>2. Приготовление демонстративных слайдов для лекции</li><li>3. Список литератур использованных на данной лекции: -Клиническая генетика. Бочков Н.П., Москва, Медицина, 1997. -Медицинская генетика для врачей. Лильин Е.Т, Богомаров Е.А, Гофман –Кадошников П.Б. Москва Медицина 1983г</li></ol>	Слушают Записывают

	<p>-Медицинская гегнетика // Бочков Н.П.,Захаров А.Ф.,ИвановВ.И.,Медицина,1984</p> <p>-Тиббиёт генетикаси // Нишанбаев К.Н., Хамраева Ф.А., Эшонкулов О.Э. Абу Али Ибн Сино, 2000</p>	
1 - Введение в тему (15 минут)	<p><b>1. Ознокамление с целью и задачами данной лекции:</b></p> <p><b>Цель:</b> Ознокомить хромосомные и генные болезни, их этиопатогенез, клиника, принциры диагностики и лечения наследственных болезней.</p> <p><b>Задачи:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Хромосомные болезни: синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Шерешевского – Тернера, Клайнфельтера, Лежена, Вольфа-Хиршхона.</li> <li>2. Генные болезни: ферментопатии, нарушения мембранных белков.</li> <li>3. Принциры диагностика и лечения наследственных болезней.</li> <li>4. Пренатальная диагностика наследственных заболеваний.</li> <li>5. Принципы медико – генетического консультированная.</li> </ol> <p><b>2. Вопросы по теме.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Классификация хромосомные болезни.</li> <li>2. Синдром Дауна, этиопатогенез, клиника.</li> <li>3. Синдромы Эдвардса и Патау, этиопатогенез, клиника</li> <li>4. Синдромы Шерешевского – Тернера и Клайнфельтера, этиопатогенез, клиника.</li> <li>5. Синдром Лежена и Вольфа-Хиршхона, этиопатогенез, клиника.</li> <li>6. Генные болезни: ферментопатии, нарушения мембранных белков.</li> <li>7. Принциры диагностика и лечения наследственных болезней.</li> <li>8. Принципы медико – генетического консультированная.</li> </ol>	<p>Слушают Студенты отвечают на заданные вопросы</p>
2 – основная стадия (55 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Объясняет тему и демонстрирует слайды</li> <li>2. Демонстрирует лекцию с помощью мультимедий</li> </ol>	<p>Слушают, записывают Слушают</p>
Заключительная стадия (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Заключение</li> <li>2. дается самостоятельная работа</li> <li>3. дается домашние задание</li> </ol>	<p>Слушают записывают записывают</p>

## Содержание лекции:

### **Введение**

Одной из наиболее актуальных проблем современной медицинской генетики является определение этиологии и патогенеза наследственных заболеваний. Цитогенетические и молекулярные исследования имеют высокую диагностическую информативность и ценность при решении данной проблемы, так как хромосомные аномалии встречаются с частотой от 4 до 34% при различных наследственных синдромах.

Хромосомные синдромы – большая группа патологических состояний, возникающих в результате аномалии количества и/или структуры хромосом человека. Клинические проявления при хромосомных нарушениях наблюдаются с рождения и не имеют прогрессирующего течения, поэтому правильнее называть эти состояния синдромами, а не заболеваниями.

Частота хромосомных синдромов составляет 5-7 на 1000 новорожденных. Аномалии хромосом достаточно часто возникают, как в половых, так и в соматических клетках человека.

В работе рассматриваются наследственные синдромы вызванные численными мутациями хромосом – трисомии (трисомия 21 – синдром Дауна, трисомия 18 – синдром Эдвардса, трисомия 13 – синдром Патау, трисомия 8 – синдром Варкани, трисомия X 947, XXX).

Целью работы является: изучение цитогенетических и клинических проявлений трисомий, возможных рисков и методов диагностики.

причина проявление трисомия человек

### **Численные хромосомные мутации**

Анеуплоидия— наследственное изменение, при котором число хромосом в клетках не кратно основному набору. Может выражаться, например, в наличии добавочной хромосомы ( $n + 1$ ,  $2n + 1$  и т. п.) или в нехватке какой-либо хромосомы ( $n - 1$ ,  $2n - 1$  и т. п.). Анеуплоидия может возникнуть, если в анафазе I мейоза гомологичные хромосомы одной или нескольких пар не разойдутся.

В этом случае оба члена пары направляются к одному и тому же полюсу клетки, и тогда мейоз приводит к образованию гамет, содержащих на одну или несколько хромосом больше или меньше, чем в норме. Это явление известно под названием нерасхождение.

Когда гамета с недостающей или лишней хромосомой сливается с нормальной гаплоидной гаметой, образуется зигота с нечетным числом хромосом: вместо каких-либо двух гомологов в такой зиготе их может быть три или только один. [1, 10]

Зигота, в которой количество аутосом меньше нормального диплоидного, обычно не развивается, но зиготы с лишними хромосомами иногда способны к развитию. Однако из таких зигот в большинстве случаев развиваются особи с резко выраженными аномалиям.

Формы анеуплоидии:

**Моносомия** — это наличие всего одной из пары гомологичных хромосом. Примером моносомии у человека является синдром Тернера, выражающийся в наличии всего одной половой (X) хромосомы. Генотип такого человека  $X0$ , пол — женский. У таких женщин отсутствуют обычные вторичные половые признаки, характерен низкий рост и сближенные соски. Встречаемость среди населения Западной Европы составляет 0,03 %. [2, 10]

В случае обширной делеции в какой-либо хромосоме иногда говорят о частичной моносомии, например синдром кошачьего крика.

**Трисомия** — Трисомией называют появление в кариотипе дополнительной хромосомы. Самым известным примером трисомии является болезнь Дауна, которую часто называют трисомией по хромосоме 21. Результатом трисомии по хромосоме 13 является синдром Патау, а по хромосоме 18 — синдром Эдвардса. Все названные трисомии — аутосомные. Другие трисомии по аутосомам нежизнеспособны, погибают внутриутробно и, по-видимому, теряются в виде спонтанных аборт. Жизнеспособными являются индивидуумы с дополнительными половыми хромосомами. Более того, клинические проявления дополнительных хромосом X или Y могут быть весьма незначительными. [2]  
Другие случаи нерасхождения аутосом:

Трисомия 16 выкидыш

Трисомия 9 Трисомия 8 (синдром Варкани). [3]

#### **Случаи нерасхождения половых хромосом:**

XXX (женщины без фенотипических особенностей, у 75% наблюдается умственная отсталость различной степени, алалия. Нередко недостаточное развитие фолликулов в яичниках, преждевременное бесплодие и ранний климакс (необходимо наблюдение эндокринолога). Носительницы XXX плодовиты, хотя риск спонтанных аборт и хромосомных нарушений у потомства у них несколько повышен по сравнению со средними показателями; частота проявления 1:700) [1, 2, 3]

XXY, Синдром Клайнфельтера (мужчины, обладающие некоторыми вторичными женскими половыми признаками; бесплодны; яички развиты слабо, волос на лице мало, иногда развиваются молочные железы; обычно низкий уровень умственного развития)

XYY: мужчины высокого роста с различным уровнем умственного развития. [3]

#### **Тетрасомия и пентасомия**

Тетрасомия (4 гомологичные хромосомы вместо пары в диплоидном наборе) и пентасомия (5 вместо 2-х) встречаются чрезвычайно редко. Примерами тетрасомии и пентасомии у человека могут служить кариотипы XXXX, XXYY, XXXY, XYYY, XXXXX, XXXXY, XXXYY, XYYYY и XXYYY. Как правило, с нарастанием количества "лишних" хромосом увеличивается тяжесть и выраженность клинических симптомов. [5,7]

Характер и тяжесть клинических симптомов при различных типах хромосомных перестроек, определяются степенью нарушения генетического баланса и, как следствие, гомеостаза в организме человека. Можно отметить лишь некоторые общие закономерности клинических проявлений хромосомных синдромов.

Недостаток хромосомного материала приводит к более выраженным клиническим проявлениям, чем его избыток. Частичные моносомии (делеции) по определенным участкам хромосом сопровождаются более тяжелыми клиническими проявлениями, чем частичные трисомии (дупликации), что обусловлено потерей ряда генов, необходимых для роста и дифференцировки клеток. В этом случае структурные и количественные перестройки хромосом, в которых локализованы гены, экспрессирующиеся в раннем эмбриогенезе, часто оказываются летальными и обнаруживаются у абортусов и мертворожденных. К гибели эмбриона на ранней стадии развития приводят полные моносомии по аутосомам, а также трисомии по 1, 5, 6, 11 и 19 хромосомам. Наиболее часто встречаются трисомии по хромосомам 8, 13, 18 и 21. [3, 6, 7]

Для большинства хромосомных синдромов, обусловленных аномалиями аутосом, характерны пренатальная гипотрофия (малый вес ребенка при доношенной беременности), пороки развития двух и более органов и систем, а также задержка темпов раннего психомоторного развития, олигофрения и снижение показателей физического развития

ребенка. У детей с хромосомной патологией часто выявляют увеличение количества, так называемых, стигм дизэмбриогенеза или малых аномалий развития. В случае наличия пяти и более таких стигм говорят о повышении порога стигматизации у человека. К стигмам дизэмбриогенеза можно отнести наличие сандалевидной щели между первым и вторым пальцами на ногах, диастему (увеличение расстояния между передними резцами), расщепление кончика носа и другие. [2, 4, 5]

Для аномалий половых хромосом, в противоположность аугосомным синдромам, не характерно наличие выраженного интеллектуального дефицита, некоторые больные имеют нормальное или даже выше среднего умственное развитие. У большинства больных с аномалиями половых хромосом возникает бесплодие и невынашивание беременности. Необходимо отметить, что бесплодие и самопроизвольное прерывание беременности при аномалиях половых хромосом и аугосом имеет различные причины. При аномалиях аугосом прерывание беременности часто обусловлено наличием хромосомных перестроек, несовместимых с нормальным эмбриональным развитием, или элиминацией несбалансированных по хромосомному материалу зигот, эмбрионов и плодов. При аномалиях половых хромосом в большинстве случаев наступление беременности и ее вынашивание невозможно по причине аномалии сперматозоидов или аплазии или резкой гипоплазии, как наружных, так и внутренних половых органов. В целом, аномалии половых хромосом приводят к возникновению менее выраженных клинических симптомов, чем аномалии аугосом. [7]

Тяжесть клинических проявлений зависит от соотношения нормального и аномального клеточных клонов. [6, 7]

Полные формы хромосомных аномалий характеризуются более тяжелыми клиническими проявлениями, чем мозаичные.

Таким образом, учитывая все клинико-генетические и генеалогические данные больных с хромосомными синдромами, показания к исследованию кариотипа у детей и взрослых следующие:

- малый вес новорожденного при доношенной беременности;
- врожденные пороки развития двух и более органов и систем;
- врожденные пороки развития двух и более органов и систем в сочетании с олигофренией;
- недифференцированная олигофрения;
- бесплодие и привычное невынашивание беременности;
- наличие сбалансированной хромосомной перестройки у родителей или сибсов пробандов.

### **Клинико-генетические характеристики трисомий**

Наиболее распространенный тип количественных аномалий хромосом - трисомии и тетрасомии по одной из пар. У живорожденных чаще всего встречаются трисомии по 8, 9, 13, 18, 21 и 22 аугосомам. При возникновении трисомии по другим аугосомам (особенно большим метацентрическим и субметацентрическим), эмбрион оказывается нежизнеспособным и гибнет на ранних сроках внутриутробного развития. Летальный эффект имеют и моносомии по всем аугосомам. [2, 3]

Выделяют два онтогенетических варианта трисомий: транслокационный и регулярный. Первый вариант достаточно редко выступает в качестве этиологического фактора и составляет не более 5% всех случаев трисомий по аугосомам. Транслокационные варианты синдромов хромосомных трисомий могут появляться у потомков носителей

сбалансированных хромосомных перестроек (чаще всего, робертсоновских или реципрокных транслокаций и инверсий), а также возникать de novo. [3]

Остальные 95% случаев трисомий по аутосомам представлены регулярными трисомиями. Существует две основные формы регулярных трисомий: полная и мозаичная. В подавляющем большинстве случаев (до 98%) обнаруживаются полные формы, возникновение которых может быть обусловлено, как гаметическими мутациями (нерасхождением или анафазным отставанием хромосомы при мейотическом делении одной единственной гаметы), так и наличием сбалансированных хромосомных перестроек во всех клетках родителей.

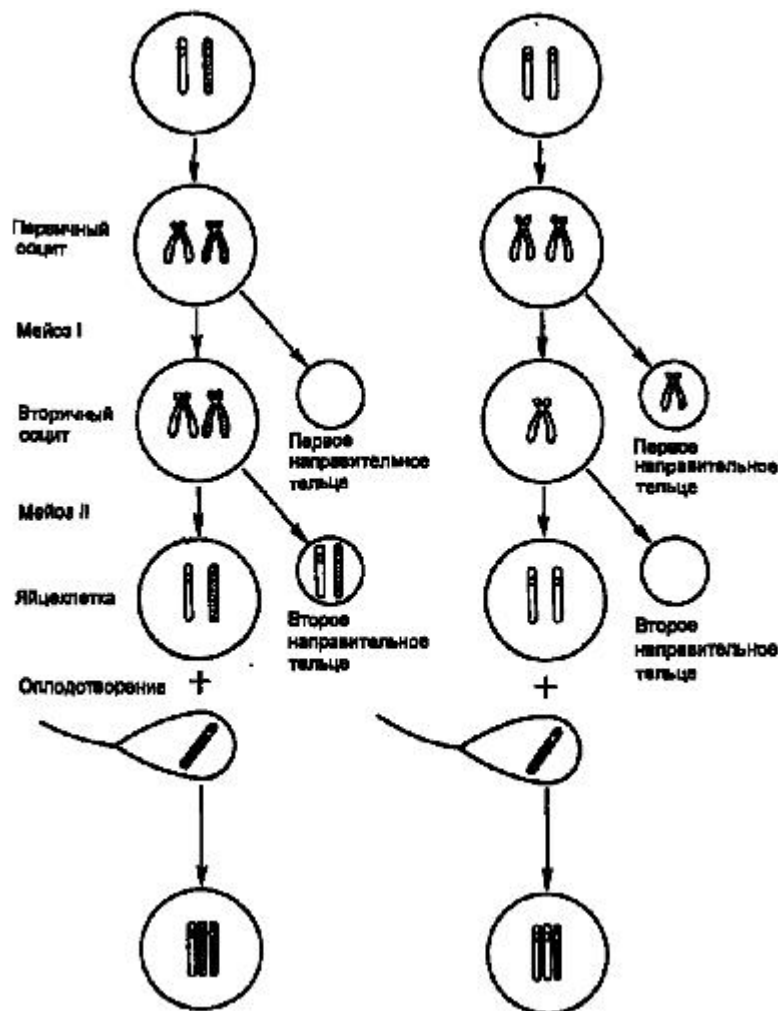
В редких случаях наследование количественных хромосомных перестроек происходит от родителей, имеющих полную форму трисомии (например, по X- или 21-хромосоме).

Мозаичные формы трисомий составляют около 2% всех случаев и характеризуются различным соотношением нормальных и трисомных клеточных клонов, которое и определяет вариабельность клинических проявлений.

Приводим основные клинико-цитогенетические характеристики трех наиболее распространенных вариантов полных трисомий по аутосомам у человека. [3]

Обычно трисомии возникают из-за нарушения расхождения гомологичных хромосом в анафазе мейоза I. В результате в одну дочернюю клетку попадают обе гомологичные хромосомы, а во вторую дочернюю клетку не попадает ни одна из хромосом бивалента (такую клетку называют нулисомной). Иногда, однако, трисомия может быть результатом нарушения расхождения сестринских хроматид в мейозе II. В этом случае в одну гамету попадают две совершенно одинаковые хромосомы, что в случае ее оплодотворения нормальным спермием даст трисомную зиготу. Этот тип хромосомных мутаций, ведущих к трисомии, называют нерасхождением хромосом. Отличия в исходах нарушения расхождения хромосом в мейозе I и II иллюстрирует рис. 1. Аутосомные трисомии возникают из-за нерасхождения хромосом, наблюдающегося преимущественно в оогенезе, но и в сперматогенезе нерасхождение аутосом также может быть. Нерасхождение хромосом может происходить и на ранних стадиях дробления оплодотворенной яйцеклетки. В этом случае в организме присутствует клон мутантных клеток, который может захватывать большую или меньшую часть органов и тканей и иногда давать клинические проявления, сходные с теми, которые наблюдают при обычной трисомии. [1, 4]

Причины нерасхождения хромосом остаются неясными. Известный факт связи между нерасхождением хромосом (особенно хромосомы 21) и возрастом матери до сих пор не имеет однозначной интерпретации. Некоторые исследователи полагают, что это может быть связано со значительным промежутком времени между конъюгацией хромосом и образованием хиазм, которые происходят у плода женского пола, т.е. достаточно рано и с расхождением хромосом в диакинезе, наблюдающемся у женщин в детородном возрасте. Следствием старения ооцитов могут быть нарушение образования веретена и другие нарушения механизмов завершения мейоза I. Рассматривается также версия об отсутствии образования хиазм в мейозе I у плодов женского пола, которые необходимы для последующего нормального расхождения хромосом. [2]



Нерасхождение в мейозе I Нерасхождение в мейозе II  
Рис. 1. Мейотическое нерасхождение

### Цитогенетическая характеристика синдрома Дауна

Самой частой из трисомий и вообще одной из самых частых наследственных болезней является трисомия 21, или синдром Дауна. Цитогенетическая природа синдрома Дауна была установлена Ж. Леженом в 1959 г. Синдром встречается в среднем с частотой 1 на 700 живорожденных, но частота синдрома зависит от возраста матерей и повышается с его увеличением. У женщин старше 45 лет частота рождения больных с синдромом Дауна достигает 4 %. [2]

Цитогенетическими причинами синдрома Дауна являются регулярная трисомия — 95 %, транслокации хромосомы 21 на другие хромосомы — 3 % и мозаицизм — 2 %. Молекулярно-генетические исследования позволили выявить критический район хромосомы 21, ответственный за основные клинические проявления синдрома Дауна, — 21q22. [2, 4, 7]

Причиной синдрома Дауна также может быть робертсоновская транслокация. Если вовлечены хромосомы 21 и 14, что случается нередко, то в результате может образоваться зигота с трисомией по хромосоме 21, которая приведет к рождению ребенка с болезнью Дауна. Для робертсоновских транслокаций с участием хромосомы 21 риск рождения такого ребенка составляет 13 %, если носителем транслокации является мать, и 3 %, если носитель — отец. Возможность рождения ребенка с болезнью Дауна у родителей с робертсоновской транслокацией, в которой участвует хромосома 21, надо постоянно иметь в виду, так как

риск повторного рождения больного ребенка разный при регулярной трисомии 21, обусловленной нерасхождением хромосом, и трисомии 21, связанной с носительством Робертсоновской транслокации одним из родителей. В том случае, когда Робертсоновская транслокация является результатом слияния длинных плеч хромосом 21, все гаметы будут несбалансированными: 50 % будет иметь две хромосомы 21 и 50 % будет нулисомной по хромосоме 21. В семье, в которой один из родителей является носителем такой транслокации, все дети будут с болезнью Дауна. [16]

Повторный риск при регулярной трисомии 21 составляет примерно 1:100 и зависит от возраста матери. При семейной транслокации показатели риска варьируют от 1 до 3 %, если носителем транслокации является отец, и от 10 до 15 %, если носителем транслокации является мать. Как уже отмечалось, при редких случаях транслокации 21q21q повторный риск составляет 100 %. [2]

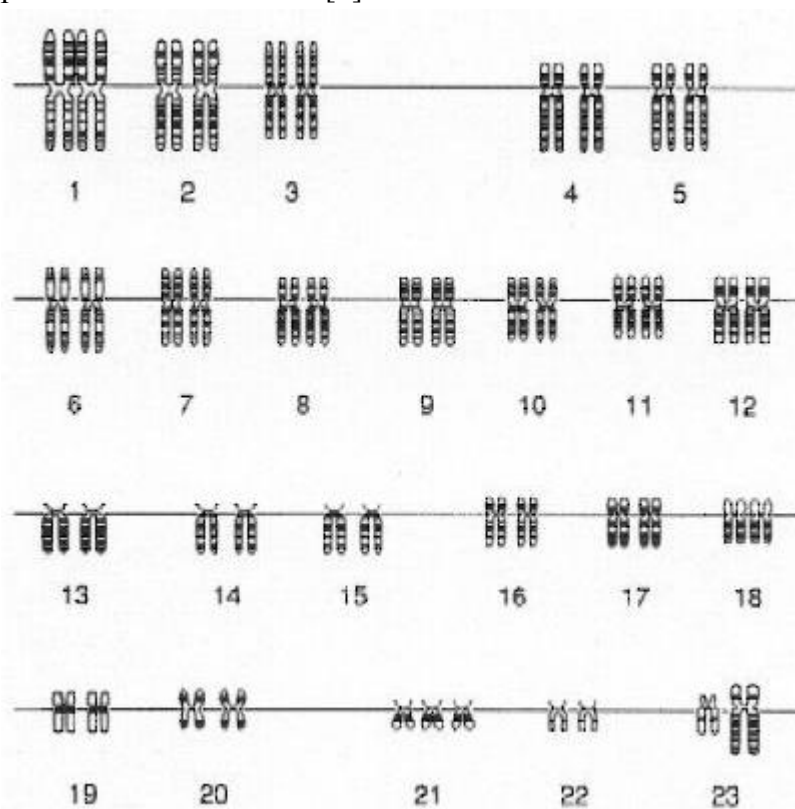


Рис. 2 Схематическое изображение кариотипа мужчины, страдающего синдромом Дауна. Нерасхождение хромосом G21 в одной из гамет привело к трисомии по этой хромосоме. Таким образом, Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны. Однако основную долю (94—95%) составляют случаи простой полной трисомии 21 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе. При этом материнский вклад нерасхождения в эти гаметические формы болезни составляет 80%, а отцовский — только 20%. Причины такой разницы неясны. Небольшая (около 2%) доля детей с синдромом Дауна имеет мозаичные формы (47+21/46). Примерно 3—4% больных с синдромом Дауна имеют транслокационную форму трисомии по типу Робертсоновских транслокаций между акроцентриками (D/21 и G/21). Почти 50% транслокационных форм наследуется от родителей-носителей и 50% — транслокации, возникшие de novo. Соотношение мальчиков и девочек среди новорождённых с синдромом Дауна составляет 1:1.



### Клинические проявления синдрома Дауна

Синдром Дауна, трисомия 21, — наиболее изученная хромосомная болезнь. Частота синдрома Дауна среди новорождённых равна 1:700—1:800, не имеет какой-либо временной, этнической или географической разницы у родителей одинакового возраста. Частота рождения детей с синдромом Дауна зависит от возраста матери и в меньшей мере от возраста отца (рис. 3).

С возрастом существенно возрастает вероятность рождения детей с синдромом Дауна. Так, в возрасте 45 лет она составляет около 3%. Высокая частота детей с синдромом Дауна (около 2%) наблюдается у рано рожаящих женщин (до 18 лет). Следовательно, для популяционных сравнении частоты рождения детей с синдромом Дауна надо принимать во внимание распределение рожаящих женщин по возрасту (доля женщин, рожаящих после 30—35 лет, среди всех рожаящих). Это распределение меняется иногда в течение 2—3 лет для одного и того же населения (например, при резком изменении экономической ситуации в стране). В связи с уменьшением в 2 раза числа женщин, рожаящих после 35 лет, в последние 15 лет в Белоруссии и России число детей с синдромом Дауна снизилось на 17—20%. Увеличение частоты с увеличением материнского возраста известно, но в то же время необходимо понимать, что большинство детей с синдромом Дауна рождены матерями, возраст которых младше 30 лет. Это связано с большим числом беременностей в этой возрастной группе по сравнению со старшей группой.

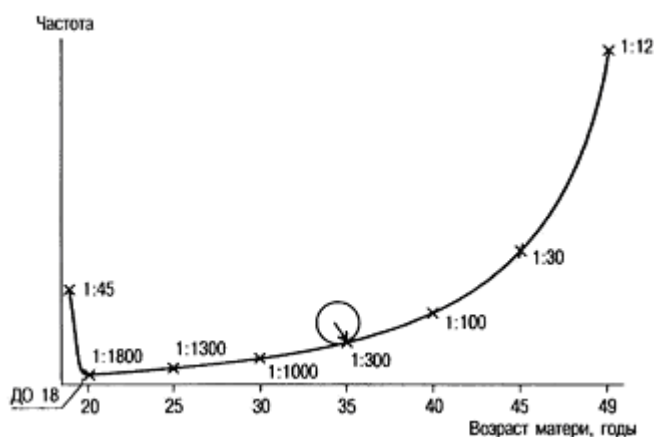


Рис. 3 Зависимость частоты рождения детей с синдромом Дауна от возраста матери

В литературе описана «пучковость» рождения детей с синдромом Дауна в определённые промежутки времени в некоторых странах (городах, провинциях).

Эти случаи можно объяснить скорее стохастическими колебаниями спонтанного уровня нерасхождения хромосом, чем воздействием предполагаемых этиологических факторов (вирусная инфекция, низкие дозы радиации, хлорофос).

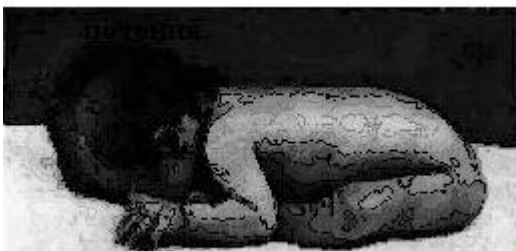
Клиническая симптоматика синдрома Дауна разнообразна: это и врождённые пороки развития, и нарушения постнатального развития нервной системы, и вторичный иммунодефицит и др.

Дети с синдромом Дауна рождаются в срок, но с умеренно выраженной пренатальной гипоплазией (на 8—10% ниже средних величин). Многие симптомы синдрома Дауна заметны при рождении, в последующем они проявляются более чётко. Квалифицированный педиатр ставит правильный диагноз синдрома Дауна в родильном доме не менее чем в



Рис. 4 Дети разного возраста с характерными чертами синдрома Дауна (брахицефалия, круглое лицо макроглоссия и открытый рот эпикант, гипертелоризм, широкая переносица, косоглазие)

90% случаев. Из черепно-лицевых дизморфий отмечаются монголоидный разрез глаз (по этой причине синдром Дауна долго называли монголоидизмом), круглое уплощённое лицо, плоская спинка носа, эпикант, крупный (обычно высунутый) язык, брахицефалия, деформированные ушные раковины (рис. 4).



На трех рисунках представлены фотографии детей разного возраста, и у всех имеются характерные черты и признаки дизэмбриогенеза.

Характерна мышечная гипотония в сочетании с разболтанностью суставов (рис. 5). Часто встречаются врождённый порок сердца, клинодактилия, характерные изменения дерматоглифики (четырёхпальцевая, или «обезьянья», складка на ладони — рис. 5.6, две кожные складки вместо трёх на мизинце, высокое положение трирадиуса и др.). Пороки ЖКТ наблюдаются редко. Частота какого-либо симптома в 100% случаев, кроме низкого роста, не отмечена. В табл. 5.2 и 5.3 представлена частота внешних признаков синдрома Дауна и основных врождённых пороков внутренних органов.

Диагноз синдрома Дауна ставится на основании частоты сочетания нескольких симптомов (табл. 1 и 2). Следующие 10 признаков наиболее важны для постановки диагноза, наличие 4—5 из которых достоверно указывает на синдром Дауна: 1) уплощение профиля лица (90%); 2) отсутствие сосательного рефлекса (85%); 3) мышечная гипотония (80%); 4) монголоидный разрез глаз (80%); 5) избыток кожи на шее (80%); 6) разболтанность суставов (80%); 7) диспластичный таз (70%); 8) диспластичные (деформированные) ушные раковины (40%); 9) клинодактилия мизинца (60%); 10) четырёхпальцевая сгибательная складка (поперечная линия) на ладони (40%). Большое значение для диагностики имеет динамика физического и умственного развития ребёнка. При синдроме Дауна и то и другое задерживается. Рост взрослых больных на 20 см ниже среднего. Задержка в умственном развитии достигает имбецильности, если не применяются специальные методы обучения. Дети с синдромом Дауна ласковые, внимательные, послушные, терпеливые при обучении. Коэффициент умственного развития (IQ) у разных детей широко варьирует (от 25 до 75). [1,2,3] Реакция детей с синдромом Дауна на факторы окружающей среды часто патологическая в связи со слабым клеточным и гуморальным иммунитетом, снижением репарации ДНК, недостаточной выработкой пищеварительных ферментов, ограниченными компенсаторными возможностями всех систем. По этой причине дети с синдромом Дауна

часто болеют пневмониями, тяжело переносят детские инфекции. У них отмечается недостаток массы тела, выражен авитаминоз.

**Таблица 1. Наиболее частые внешние признаки синдрома Дауна(по Г. И. Лазюку)**

Порок и.ш признак	Частота, % общего числа больных
Мозговой череп и лицо	98,3
Брахицефалия	81,1
Монголоидный разрез глазных щелей	79,8
Эпикант	51,4
Плоская спинка носа	65,9
Узкое нёбо	58,8
Большой высунутый язык	9
Деформированные ушные раковины	43,2
Костно-мышечная. система, конечности	100,0
Низкий рост	100,0
Деформация грудной клетки	26,9
Короткие и широкие кисти	64,4
Клинодактилия мизинца	56,3
Укороченная средняя фаланга V пальца кисти с одной сгибательной складкой	?
Четырёхпальцевая складка на ладони	40,0
Сандалевидная щель	?
Глаза	72,1
Пятна Брашфилда	68,4
Помутнение хрусталика	32,2
Косоглазие	9

**Таблица 2. Основные врождённые пороки внутренних органов при синдроме Дауна (по Г. И. Лазюку с дополнениями)**

Пораженная система и порок	Частота %
Сердечно-сосудистая система	53,2
Дефект межжелудочковой перегородки	31,4
Дефект межпредсердной перегородки	24,3
Открытый атриовентрикулярный канал	9
Аномалии крупных сосудов	23,1
Органы пищеварения	15,3
Атрезия или стеноз двенадцатиперстной кишки	6,6
Атрезия пищевода	0,9
Атрезия прямой кишки и ануса	1,1
Мегаколон	1,1
Мочевая система (гипоплазия почек, гидроуретер, гидронефроз)	5,9

Врождённые пороки внутренних органов, сниженная приспособленность детей с синдромом Дауна часто приводят к летальному исходу в первые 5 лет. Следствием изменённого иммунитета и недостаточности репарационных систем (для повреждённой ДНК) являются лейкозы, часто встречающиеся у больных с синдромом Дауна. [8, 11]

Дифференциальная диагностика проводится с врождённым гипотиреозом, другими формами хромосомных аномалий. Цитогенетическое исследование у детей показано и при подозрении на синдром Дауна, и при клинически установленном диагнозе, поскольку цитогенетическая характеристика пациента необходима для прогноза здоровья будущих детей у родителей и их родственников. [14]

Этические проблемы при синдроме Дауна многоплановы. Несмотря на повышение риска рождения ребёнка с синдромом Дауна и другими хромосомными синдромами, врач должен избегать прямых рекомендаций по планированию беременности у женщин старшей возрастной группы, так как возрастной риск остаётся достаточно низким, особенно с учётом возможностей пре-натальной диагностики.

Неудовлетворённость у пациентов часто вызывает форма сообщения о синдроме Дауна у ребёнка. Поставить диагноз синдрома Дауна по фенотипическим признакам обычно можно немедленно после родоразрешения. Врач, пытающийся отказаться от установления диагноза до исследования кариотипа, может потерять уважение родственников ребёнка. Важно сообщить родителям по крайней мере о ваших подозрениях как можно скорее после родоразрешения. Нецелесообразно полностью информировать родителей ребёнка с синдромом Дауна немедленно после родоразрешения. Нужно дать достаточно сведений, чтобы ответить на их немедленные вопросы и поддерживать их до того дня, когда станет возможно более детальное обсуждение. Немедленная информация должна включать объяснение этиологии синдрома для исключения взаимных обвинений супругов и описание исследований и процедур, необходимых для того, чтобы полностью оценить здоровье ребёнка. [1, 14]

Полное обсуждение диагноза нужно провести, как только родители, по крайней мере частично, оправятся от стресса родоразрешения, обычно в пределах 1-х суток. К этому времени у них возникает комплекс вопросов, на которые необходимо отвечать точно и определённо. На эту встречу приглашают обоих родителей. В этот период ещё слишком рано нагружать родителей всей информацией о заболевании, так как эти новые и сложные понятия требуют времени для восприятия. [1,8]

Не пытайтесь делать прогнозы. Бесполезно пробовать с точностью предвидеть будущее любого ребёнка. Древние мифы типа «по крайней мере он будет всегда любить и наслаждаться музыкой» непростительны. Важно отметить, что способности каждого ребёнка развиваются индивидуально. [1, 2, 3]

Лечебная помощь детям с синдромом Дауна многопланова и неспецифична. Врождённые пороки сердца устраняют оперативно. Постоянно проводится общеукрепляющее лечение. Питание должно быть полноценным. Необходимы внимательный уход за больным ребёнком, защита от действия вредных факторов окружающей среды (простуда, инфекции). Многие больные с три-сомией 21 теперь способны вести самостоятельную жизнь, овладевают несложными профессиями, создают семьи.

## Синдром Эдвардса – трисомия 18

При цитогенетическом исследовании обычно обнаруживают регулярную трисомию 18. Как и при синдроме Дауна, выявляется связь между частотой трисомии 18 и возрастом матери. В большинстве случаев дополнительная хромосома имеет материнское происхождение. Около 10 % трисомии 18 обусловлены мозаицизмом или несбалансированными перестройками, чаще робертсоновскими транслокациями. [2]

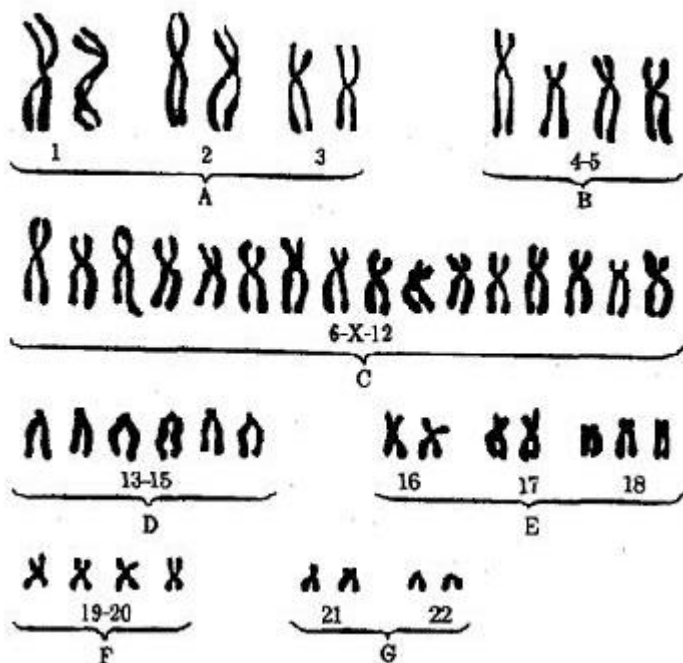


Рис. 7 Кариотип Трисомия 18

Клинических различий между цитогенетически различающимися формами трисомии нет. Частота синдрома Эдвардса составляет 1:5000—1:7000 новорождённых. Соотношение мальчиков и девочек равно 1:3. Причины преобладания больных девочек пока неясны. При синдроме Эдвардса отмечается выраженная задержка пренатального развития при полной продолжительности беременности (роды в срок). На рис. 8-9 представлены пороки развития, характерные для синдрома Эдвардса. В первую очередь это множественные врождённые пороки развития лицевой части черепа, сердца, костной системы, половых органов.

Череп долихоцефалической формы; нижняя челюсть и отверстие рта маленькие; глазные щели узкие и короткие; ушные раковины деформированные и низко расположенные. Из других внешних признаков отмечаются флексорное положение кистей, аномально развитая стопа (пятка выступает, сводно провисает), I палец стоп короче II. Спинномозговая грыжа и расщелина губы встречаются редко (5% случаев синдрома Эдвардса).

Многообразная симптоматика синдрома Эдвардса у каждого больного проявляется лишь частично. Частота отдельных врожденных пороков приведена в табл. 3.

Таблица 3. Основные врождённые пороки при синдроме Эдвардса (по Г. И. Лазюку)

Пораженная система и порок (признак)	Относительная частота, %
Мозговой череп и лицо	100,0
микрөгения	96,6

низко расположенные и(или) деформированные ушные раковины	95,6
долихоцефалия	89,8
высокое нёбо	78,1
расщелина нёба	15,5
микростомия	71,3
Опорно-двигательный аппарат	98,1
флексорное положение кистей	91,4
дистальное расположение I пальца кисти	28,6
гипоплазия и аплазия I пальца кисти	13,6
короткий и широкий I палец стопы	79,6
стопа-качалка	76,2
кожная синдактилия стоп	49,5
косолапость	34,9
короткая грудина	76,2
ЦНС	20,4
гипоплазия и аплазия мозолистого тела	8,2
гипоплазия мозжечка	6,8
Глаза (микрофтальмия)	13,6
Сердечно-сосудистая система	90,8
дефекты межжелудочковой перегородки	77,2
в том числе входящие в комбинированные пороки	65,4
дефекты межпредсердной перегородки	25,2
в том числе входящие в комбинированные пороки	23,8
аплазия одной створки клапана лёгочной артерии	18,4
аплазия одной створки клапана аорты	15,5
Органы пищеварения	54,9
дивертикул Меккеля	30,6
незавершённый поворот кишечника	16,5
атрезия пищевода	9,7
атрезия желчного пузыря и жёлчных ходов	6,8
эктопия ткани поджелудочной железы	6,8
Мочевая система	56,9
сращение почек	27,2
удвоение почек и мочеточника	14,6
кисты почек	12,6
гидро- и мегалоуретер	9,7
Половые органы	43,5
крипторхизм	28,6
гипоспадия	9,7
гипертрофия клитора	16,6

Как видно из табл. 3, наиболее значимыми в диагностике синдрома Эдвардса являются изменения мозгового черепа и лица, опорно-двигательного аппарата, пороки развития сердечно-сосудистой системы.

Дети с синдромом Эдвардса умирают в раннем возрасте (90% — до 1 года) от осложнений, обусловленных врождёнными пороками развития (асфиксия, пневмония, кишечная непроходимость, сердечно-сосудистая недостаточность). Клиническая и даже патологоанатомическая дифференциальная диагностика синдрома Эдвардса сложна. Во всех случаях показано цитогенетическое исследование. Диагностика синдрома Эдвардса особенно затруднена во время беременности, несмотря на наличие такого эффективного метода диагностики аномалий развития плода, как УЗИ. Косвенными признаками по данным УЗИ, указывающими на синдром Эдвардса у плода, могут стать малая величина плаценты, недоразвитие или отсутствие одной из пупочных артерий в пупочном канатике. На ранних сроках УЗИ не позволяет обнаружить в случае синдрома Эдвардса каких-либо грубых аномалий развития. Из-за данной совокупности диагностических трудностей вопроса о своевременном прерывании беременности обычно не возникает, и женщины до конца вынашивают таких детей. Какого-либо метода лечения синдрома Эдвардса не существует. [12]

### Синдром Патау – трисомия 13

Синдром Патау выделен в самостоятельную нозологическую форму в 1960 г. в результате генетического исследования, проведённого у детей с врождёнными пороками развития. Частота синдрома Патау среди новорождённых равна 1:5000—1:7000. Цитогенетические варианты этого синдрома следующие. Простая полная трисомия 13 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей (главным образом у матери) встречается у 80—85% больных. Остальные случаи обусловлены в основном передачей дополнительной хромосомы (точнее, её длинного плеча) в робертсоновских транслокациях типа D/13 и G/13. Обнаружены и другие цитогенетические варианты (мозаицизм, изохромосома, неробертсоновские транслокации), но они встречаются крайне редко. Клиническая и патологоанатомическая картина простых трисомных форм и транслокационных не различается. [1, 2]

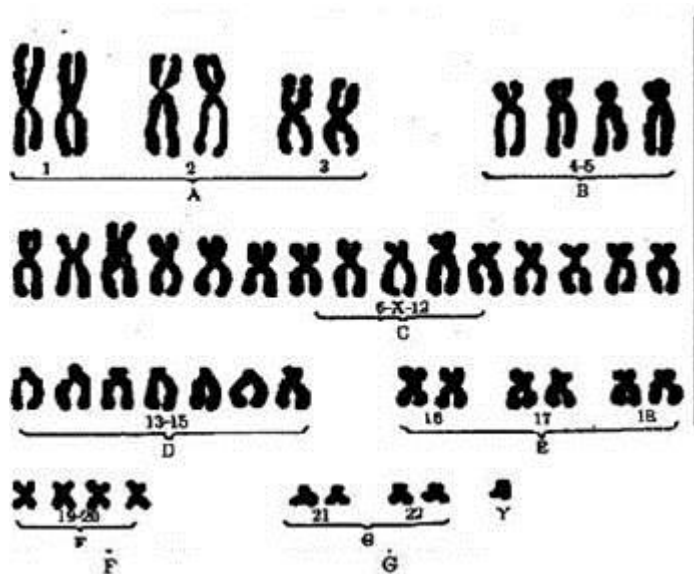


Рис. 10 Кариотип Трисомия 13

Соотношение полов при синдроме Патау близко к 1:1. Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25—30% ниже средних величин), которую

нельзя объяснить небольшой недоношенностью (средний срок гестации 38,3 нед). Характерное осложнение беременности при вынашивании плода с синдромом Патау — многоводие: оно встречается почти в 50% случаев синдрома Патау.

Для синдрома Патау характерны множественные врожденные пороки развития головного мозга и лица (рис. 11).

Это патогенетически единая группа ранних (и, следовательно, тяжёлых) нарушений формирования головного мозга, глазных яблок, мозговой и лицевой частей черепа. Округлость черепа обычно уменьшена, встречается и тригоноцефалия. Лоб скошенный, низкий; глазные щели узкие, переносье запавшее, ушные раковины низко расположенные и деформированные.

Типичный признак синдрома Патау — расщелины верхней губы и нёба (обычно двусторонние). Всегда обнаруживаются пороки нескольких внутренних органов в разной комбинации: дефекты перегородок сердца, незавершенный поворот кишечника, кисты почек, аномалии внутренних половых органов, дефекты поджелудочной железы. Как правило, наблюдаются полидактилия (чаще двусторонняя и на руках) и флексорное положение кистей. Частота разных симптомов у детей с синдромом Патау представлена в табл. 4.

Клиническая диагностика синдрома Патау основывается на сочетании характерных пороков развития. При подозрении на синдром Патау показано УЗИ всех внутренних органов.

В связи с тяжёлыми врождёнными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95% — до I года). Однако некоторые больные живут несколько лет. Более того, в развитых странах отмечается тенденция увеличения продолжительности жизни больных с синдромом Патау до 5 лет (около 15% детей) и даже до 10 лет (2—3% детей).

**Таблица 4. Основные врождённые пороки при синдроме Патау (по Г. И. Лазюку)**

Пораженная система и порок	Относительная частота, %
Лицо и мозговой череп	96,5
низко расположенные и(или) деформированные ушные раковины	80,7
расщелина верхней губы и нёба	68,7
в том числе только нёба	10,0
микрогения	32,8
дефект скальпа	30,8
Опорно-двигательный аппарат	92,6
полидактилия кистей	49,0
полидактилия стоп	35,7
флексорное положение кистей	44,4
стопа-качалка	30,3
ЦНС	83,3
аринэнцефалия	63,4
в том числе голопрозэнцефалия	14,5
микроцефалия	58,7



аплазия и гипоплазия мозолистого тела	19,3
гипоплазия мозжечка	18,6
в том числе гипоплазия и аплазия червя	11,7
аплазия и гипоплазия зрительных нервов и трактов	17,2
Глазное яблоко	77,1
микрофтальмия	70,5
колобома радужки	35,3
помутнение хрусталика	25,9
анофтальмия	7,5
Сердечно-сосудистая система	79,4
дефект межжелудочковой перегородки	49,3
в том числе компонент комбинированного порока	44,8

Лечебная помощь детям с синдромом Патау неспецифическая: операции по поводу врождённых пороков развития (по жизненным показаниям), общеукрепляющее лечение, тщательный уход, профилактика простудных и инфекционных болезней. Дети с синдромом Патау практически всегда имеют глубокую идиотию. [13]

### **Синдром Варкани – трисомия 8**

Клиническая картина синдрома трисомии 8 впервые описана разными авторами в 1962 и 1963 гг. у детей с отставанием в умственном развитии, отсутствием надколенника и другими врождёнными пороками развития. Цитогенетически констатирован мозаицизм по хромосоме из группы С или О, поскольку индивидуальной идентификации хромосом в тот период ещё не было. Полные трисомии 8, как правило, летальны. Их часто обнаруживают у пренатально погибших эмбрионов и плодов. Среди новорождённых трисомия 8 встречается с частотой не более чем 1:5000, преобладают больные мальчики (соотношение мальчиков и девочек 5:2). Большинство описанных случаев (около 90%) относится к мозаичным формам. Заключение о полной трисомии у 10% больных основывалось на исследовании одной ткани, чего в строгом смысле недостаточно для исключения мозаицизма. [1, 15]

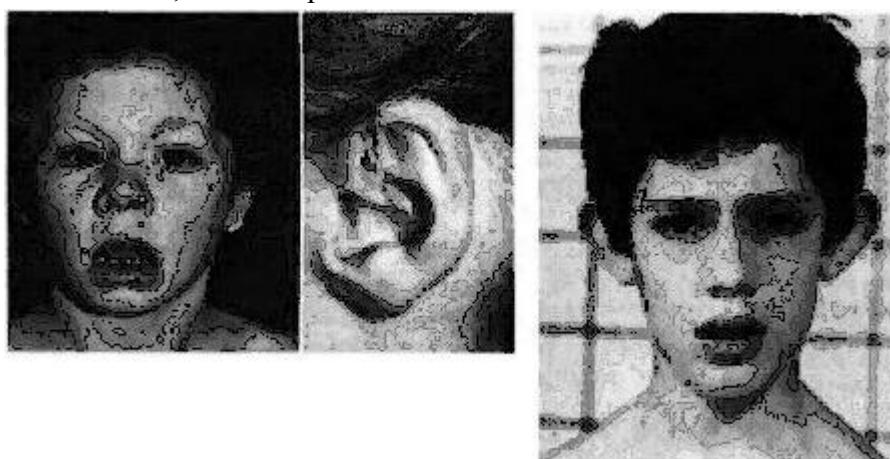


Рис. 12 Трисомия 8 (мозаицизм). Вывернутая нижняя губа; эпикант; аномальная ушная раковина

Трисомия 8 — результат вновь возникшей мутации (нерасхождение хромосом) на ранних стадиях бластулы, за исключением редких случаев новой мутации в гаметогенезе. Различий в клинической картине полных и мозаичных форм не выявлено. Тяжесть

клинической картины широко варьирует. Причины таких вариаций неизвестны. Корреляций между тяжестью заболевания и долей трисомных клеток не обнаружено. [5, 15] Дети с трисомией 8 рождаются доношенными. Возраст родителей из общей выборки не выделяется

Для болезни наиболее характерны отклонения в строении лица, пороки опорно-двигательного аппарата и мочевой системы (рис. 12-14). При клиническом обследовании выявляются выступающий лоб, косоглазие, эпикант, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз и сосков, высокое нёбо (иногда расщелина), толстые губы, вывернутая нижняя губа, большие ушные раковины с толстой мочкой, контрактуры суставов, камптодактилия, аплазия надколенника, глубокие борозды между межпальцевыми подушечками, четырёхпальцевая складка, аномалии ануса. При УЗИ выявляются аномалии позвоночника (добавочные позвонки, неполное закрытие позвоночного канала), аномалии формы и положения ребер или добавочные ребра. В табл. 5.6 приведены обобщённые данные о частоте отдельных симптомов (или пороков) при трисомии 8.

У новорождённых встречается от 5 до 15 симптомов и более.

При трисомии 8 прогноз физического, психического развития и жизни неблагоприятный, хотя описаны пациенты в возрасте 17 лет. Со временем у больных проявляются умственная отсталость, гидроцефалия, паховая грыжа, новые контрактуры, аплазия мозолистого тела, новые изменения скелета (кифоз, сколиоз, аномалии тазобедренного сустава, узкий таз, узкие плечи).

Методов специфического лечения нет. Оперативные вмешательства производятся по жизненным показаниям. [1, 15]

**Таблица 4. Основные признаки трисомии 8 (по Г. И. Лазюку)**

Порок (признак)	Относительная частота, %
Умственная отсталость	97,5
Выступающий лоб	72,1
Характерное лицо	83,6
Косоглазие	55,3
Эпикант	50,7
Высокое нёбо (или расщелина)	70,9
Вывернутая нижняя губа	80,4
Микрогнатия	79,2
Ушные раковины с аномалиями мочек	77,6
Короткая и (или) складчатая шея	57,9
Аномалии скелета	90,7
Аномалии ребер	82,5
Контрактуры	74,0
Камптодактилия	74,2
Длинные пальцы	71,4
Клинодактилия	61,4
Сколиоз	74,0
Узкие плечи	64,1
Узкий таз	76,3
Аплазия (гипоплазия) надколенника	60,7

Аномалии тазобедренного сустава	62,5
Аномалии расположения пальцев стоп	84,1
Глубокие борозды между межпальцевыми подушечками	85,5
Косолапость	32,2
Паховая грыжа	51,0
Крипторхизм	73,2

### **Трисомия х (47, ххх)**

Трисомия-Х. Трисомия-Х впервые описана Р. Jacobs и соавт. в 1959 г. Среди новорождённых девочек частота синдрома составляет 1:1000 (0,1 %), а среди умственно отсталых – 0,59%. Женщины с кариотипом 47, ХХХ в полном или мозаичном варианте имеют в основном нормальное физическое и психическое развитие. Чаще всего такие индивиды выявляются случайно при обследовании. Это объясняется тем, что в клетках две Х-хромосомы гетерохроматинизированы (два тельца полового хроматина) и лишь одна, как и у нормальной женщины, функционирует. Дополнительная Х-хромосома с возрастом увеличивает в два раза риск заболевания каким-либо психозом. [10] Как правило, у женщины с кариотипом ХХХ не отмечается отклонений в половом развитии, такие индивиды имеют нормальную плодовитость, хотя риск хромосомных нарушений у потомства и спонтанных абортс повышен. Интеллектуальное развитие нормальное или на нижней границе нормы. Лишь у некоторых женщин с трисомией Х отмечаются нарушения репродуктивной функции (вторичная аменорея, дисменорея, ранняя менопауза и др.). Аномалии развития наружных половых органов (признаки дизэмбриогенеза) обнаруживаются лишь при тщательном обследовании, выражены незначительно, а поэтому не служат поводом для обращения женщин к врачу.

Риск рождения ребенка с трисомией по Х-хромосоме повышен у пожилых матерей. Для фертильных женщин с кариотипом 47,ХХХ риск рождения ребенка с таким же кариотипом невелик. По-видимому, существует защитный механизм, предотвращающий образование или выживание анеуплоидных гамет или зигот. [1, 9]

Варианты синдрома Х-полисомии без У-хромосомы с числом, большим, чем 3, встречаются редко. С увеличением числа дополнительных Х-хромосом нарастает степень отклонения от нормы. У женщин с тетра- и пентасомией описаны отклонения в умственном развитии, черепно-лицевые дизморфии аномалии зубов, скелета и половых органов Однако женщины даже с тетра-сомией по Х-хромосоме имеют потомство. [1, 9, 10]



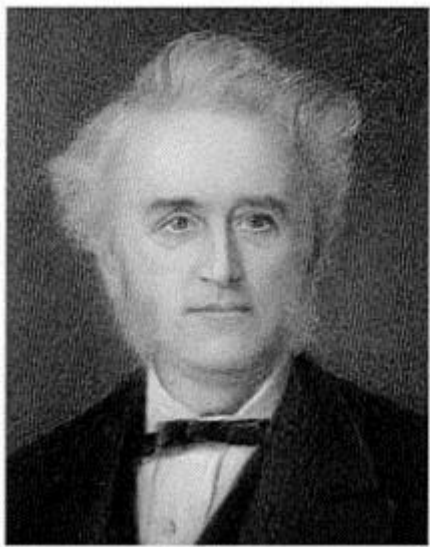
Рис. 16 Кариотип женщины с синдромом трисомии X

## ВЫВОДЫ

- В представленной работе были рассмотрены синдромы трисомий: синдром Дауна – трисомия 21, синдром Эдвардса – трисомия 18, синдром Патау – трисомия 13, синдром Варкани – трисомия 8 и синдром трисомии X. Описаны их клинические и генетические проявления, возможные риски.
- Среди новорождённых наиболее распространена трисомия по 21-й хромосоме, или синдром Дауна ( $2n + 1 = 47$ ). Эта аномалия, названная так по имени врача, впервые описавшего её в 1866 г., вызывается нерасхождением хромосом 21.
- Часто встречающейся у человека является трисомия по 16-й хромосоме (более одного процента случаев беременности). Однако следствием этой трисомии является спонтанный выкидыш в первом триместре.
- Синдром Дауна и сходные хромосомные аномалии чаще встречаются у детей, рождённых немолодыми женщинами. Точная причина этого неизвестна, но, по-видимому, она как-то связана с возрастом яйцеклеток матери.
- Синдром Эдвардса: при цитогенетическом исследовании обычно обнаруживают регулярную трисомию 18. Около 10 % трисомии 18 обусловлены мозаицизмом или несбалансированными перестройками, чаще робертсоновскими транслокациями.
- Синдром Патау: Простая полная трисомия 13 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей.
- Остальные случаи обусловлены в основном передачей дополнительной хромосомы (точнее, её длинного плеча) в робертсоновских транслокациях. Обнаружены и другие цитогенетические варианты (мозаицизм, изохромосома, неробертсоновские транслокации), но они встречаются крайне редко.
- Синдром Варкани: клиническая картина синдрома трисомии 8 впервые описана разными авторами в 1962 и 1963 гг. у детей с отставанием в умственном развитии, отсутствием надколенника и другими врождёнными пороками развития. Цитогенетически констатирован мозаицизм по хромосоме 8.

· Синдром трисомии ХХХ женщины без фенотипических особенностей, у 75% наблюдается умственная отсталость различной степени, алалия.

### Синдром Дауна



Английский врач Джон Лэнгдон Даун первый в 1862 году описал и охарактеризовал синдром, впоследствии названный его именем, как форму психического расстройства. Широко известным понятие стало после опубликования им доклада на эту тему в 1866 году. Из-за эпикантуса Даун использовал термин *монголоиды* (синдром же называли «монголизмом»). Представление о синдроме Дауна было очень привязано к расизму вплоть до 1970-х годов.

В XX веке синдром Дауна стал достаточно распространённым. Больные наблюдались, но только малая часть симптомов могла быть купирована. Большинство больных умирали младенцами или детьми. С возникновением евгенического движения в 33-х из 48 американских штатов и в ряде других стран начали программы по принудительной стерилизации лиц с синдромом Дауна и сопоставимыми степенями инвалидности. Это также входило в программу умерщвления Т-4 в нацистской Германии. Судебные проблемы, научные достижения и протесты со стороны общества привели к отменам таких программ в течение десятилетия после окончания Второй Мировой Войны.

До середины XX века причины синдрома Дауна оставались неизвестными, однако была известна взаимосвязь между вероятностью рождения ребёнка с синдромом Дауна и возрастом матери, также было известно то, что синдрому были подвержены все расы. Существовала теория о том, что синдром вызван сочетанием генетических и наследственных факторов. Другие теории придерживались мнения, что он вызван травмами во время родов.

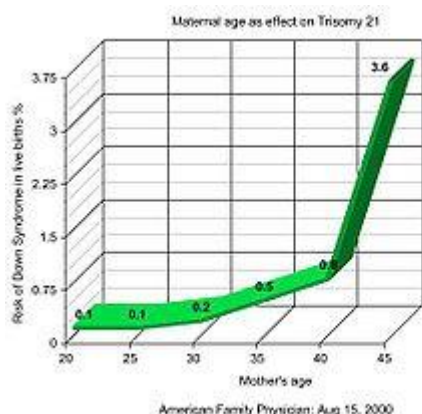
С открытием в 1950-х годах технологий, позволяющих изучать кариотип, стало возможно определить аномалии хромосом, их количество и форму. В 1959 году Жером Лежен обнаружил, что синдром Дауна возникает из-за трисомии 21-й хромосомы.

В 1961 году восемнадцать генетиков написали редактору «The Lancet», что *Монгольский идиотизм «вводит коннотации в заблуждение»* и что это «неловкий термин» и он должен быть изменён. «The Lancet» поддерживает название «синдром Дауна». Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально убрала название «монголизм» в 1965 году после обращения монгольских делегатов. Однако даже 40 лет спустя название «монголизм» появляется в ведущих медицинских пособиях, например в «Повсеместных и систематических патологиях» 4-го издания (2004), под редакцией профессора сэра Джеймса Андервуда. Защитники прав больных и родители больных приветствовали ликвидацию монголоидного ярлыка, повешенного на их детей. Первая группа в США, Монголоидный Совет Развития, изменила своё название на «Национальная ассоциация синдрома Дауна» в 1972 году.

В 1975 году Национальный институт здравоохранения США провёл конференцию по стандартизации номенклатуры. Они рекомендовали ликвидацию притяжательной формы:

Требуется прекратить использование притяжательной формы по отношению к эпониму, так как первооткрыватель не страдал от данного расстройства.

Несмотря на это, название «синдром Дауна» до сих пор используется во всех странах.



### Эпидемиология

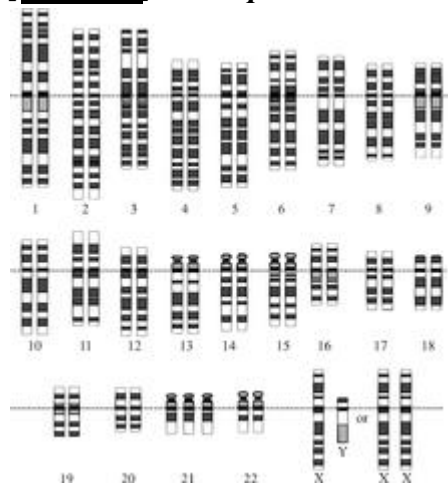
График показывает вероятность возникновения синдрома Дауна в зависимости от возраста матери. Синдром Дауна не является редкой патологией — в среднем наблюдается один случай на 700 родов; в данный момент, благодаря пренатальной диагностике, частота рождения детей с синдромом Дауна уменьшилась до 1 к 1100. У мальчиков и у девочек аномалия встречается с одинаковой частотой.

Частота рождений детей с синдромом Дауна 1 на 800 или 1000. В 2006 году Центр по контролю и профилактике заболеваний оценил как один на 733 живорождённых в США (5429 новых случаев в год). Около 95 % из них по трисомии 21-й хромосомы. Синдром Дауна встречается во всех этнических группах и среди всех экономических классов.

Возраст матери влияет на шансы зачатия ребёнка с синдромом Дауна. Если матери от 20 до 24, вероятность этого 1 к 1562, если матери от 35 до 39, то 1 к 214, а в возрасте старше 45, вероятность 1 к 19. Хотя вероятность и увеличивается с возрастом матери, 80 % детей с данным синдромом рождаются у женщин в возрасте до 35 лет. Это объясняется более высокой рождаемостью в данной возрастной группе. По последним данным отцовский возраст, особенно если старше 42 лет, также увеличивает риск синдрома.

Современные исследования (по состоянию на 2008 год) показали, что синдром Дауна обусловлен также случайными событиями в процессе формирования половых клеток и/или беременности. Поведение родителей и факторы окружающей среды на это никак не влияют. После аварии на Чернобыльской АЭС было обнаружено увеличение числа врождённых патологий в различных районах Белоруссии между 1986 и 1994 годами, однако оно было примерно одинаковым как в загрязнённых, так и в чистых районах. В январе 1987 года было зарегистрировано необычно большое число случаев синдрома Дауна, однако последующей тенденции к увеличению заболеваемости не наблюдалось.

## [править] Патофизиология



Кариотип (хромосомный набор) человека с синдромом Дауна. В 21-й паре три хромосомы вместо двух

Синдром Дауна — хромосомная патология, характеризующаяся наличием дополнительных копий генетического материала по 21-й хромосоме, либо полностью (трисомия), либо частично (например, за счёт транслокации). Последствия от наличия дополнительной копии сильно различаются в зависимости от степени копии, генетической истории и чистой случайности. Синдром Дауна встречается как у людей, так и у других видов (например был обнаружен у обезьян и мышей). Совсем недавно исследователи вывели трансгенных мышей с наличием 21-й человеческой хромосомы (в дополнение к стандартному набору мышей). Добавление генетического материала может проводиться в разных направлениях. Типичный человеческий кариотип обозначается как 46,XY (мужской) или 46,XX (женский) (различие в поле несёт Y-хромосома).

### Трисомия

Трисомия — это наличие трёх гомологичных хромосом вместо пары в норме.

Синдром Дауна и сходные хромосомные аномалии чаще встречаются у детей, рождённых немолодыми женщинами. Точная причина этого неизвестна, но, по-видимому, она как-то связана с возрастом яйцеклеток матери.

Трисомия происходит из-за того, что во время мейоза хромосомы не расходятся. При слиянии с гаметой противоположного пола у эмбриона образуется 47 хромосом, а не 46, как без трисомии.

Трисомия 21-й хромосомы в 95 % случаев является причиной возникновения синдрома Дауна, и в 88 % случаев из-за нерасхождения материнских гамет и в 8 % — мужских.

### Мозаицизм

Трисомия обычно вызвана нерасхождением хромосом при формировании половых клеток родителя (гамет), в этом случае все клетки организма ребёнка будут нести аномалию. При мозаицизме же нерасхождение возникает в клетке зародыша на ранних стадиях его развития, в результате чего нарушение кариотипа затрагивает только некоторые ткани и органы. Данный вариант развития синдрома Дауна называется «мозаичный синдром Дауна» (46, XX/47, XX, 21). Данная форма синдрома является как правило более лёгкой (в зависимости от обширности изменённых тканей и их расположения в организме), однако более трудна для пренатальной диагностики.

По данному типу синдром появляется в 1—2 % случаев.

## **Робертсоновские транслокации**

Дополнительный материал 21-й хромосомы, вызывающий синдром Дауна, может появиться за счёт робертсоновских транслокаций в кариотипе одного из родителей. В данном случае длинное плечо 21-й хромосомы прикреплено к плечу другой хромосомы (чаще всего 14-й [45, XX, дер (14; 21) (q10; q10)]). Фенотип у человека с робертсоновскими транслокациями соответствует норме. Во время репродукции, нормальный мейоз повышает шанс на трисомию 21-й хромосомы и рождения ребёнка с синдромом Дауна. Транслокации с синдромом Дауна часто называют *семейный синдром Дауна*. Это не зависит от возраста матери и показывает скорее равную роль родительских организмов в появлении синдрома Дауна. Данный тип появления синдрома занимает 2—3 % от всех случаев.

### **Дублирование части хромосомы 21**

Очень редко, но части хромосом могут делиться. Это создаст дополнительные копии некоторых, но не всех генов из 21-й хромосомы. Если продублируются фрагменты, обуславливающие физические и психологические проявления синдрома Дауна, то ребёнок родится с этим синдромом. Такое дублирование происходит крайне редко и не существует оценки периодичности данного явления.

### **Формы синдрома Дауна**

Примерно в 91 % случаев возникает ненаследственный вариант болезни — простая полная трисомия 21 хромосомы, обусловленная нерасхождением хромосом во время мейоза. Примерно у 5 % больных наблюдается мозаицизм (не все клетки содержат лишнюю хромосому). В остальных случаях синдром вызван спорадической или наследуемой транслокацией 21-й хромосомы. Как правило, такие транслокации возникают в результате слияния центромеры 21-й хромосомы и другой акроцентрической хромосомы. Фенотип больных определяется трисомией 21q22. Повторный риск рождения ребёнка с синдромом Дауна у родителей с нормальным кариотипом составляет около 1 % при обычной трисомии у ребёнка.

Информация об этих редких формах значима для родителей, так как риск рождения других детей с синдромом Дауна различен при разных формах. Тем не менее, для понимания развития детей эти различия не так важны. Хотя профессионалы склонны считать, что дети с мозаичной формой синдрома Дауна отстают в своём развитии меньше детей с другими формами этого синдрома, достаточно убедительных сравнительных исследований на эту тему пока нет.

### **Характеристика**

Синдром Дауна - врожденное нарушение развития, проявляющееся умственной отсталостью, нарушением роста костей и другими физическими аномалиями. Это одна из наиболее распространенных форм умственной отсталости; ею страдает примерно 10% больных, поступающих в психиатрические лечебницы. Для больных с синдромом Дауна характерно сохранение физических черт, свойственных ранней стадии развития плода, в том числе узких раскосых глаз, придающих больным внешнее сходство с людьми монголоидной расы, что дало основание Л. Дауну называть в 1866 данное заболевание «монголизмом» и предложить ошибочную теорию расовой регрессии, или эволюционного отката. На самом деле синдром Дауна не связан с расовыми особенностями и встречается у представителей всех рас.

Помимо уже упоминавшихся особенностей строения глаз у больных с синдромом Дауна выявляются и другие характерные признаки: маленькая округлая голова, гладкая влажная отечная кожа, сухие истонченные волосы, маленькие округлые уши, маленький нос, толстые губы, поперечные бороздки на языке, который зачастую высунут наружу, т. к. не помещается



в полости рта. Пальцы короткие и толстые, мизинец сравнительно мал и обычно загнут вовнутрь. Расстояние между первым и вторым пальцами на кистях и стопах увеличены. Конечности короткие, рост, как правило, значительно ниже нормы.

Интеллект больных обычно снижен до уровня умеренной умственной отсталости. Коэффициент интеллектуального развития колеблется между 20 и 49, хотя в отдельных случаях может быть выше или ниже этих пределов. Даже у взрослых больных умственное развитие не превышает уровень нормального семилетнего ребенка. В руководствах традиционно описываются такие черты больных с синдромом Дауна, как покорность, позволяющая им хорошо приспособляться к больничной жизни, ласковость, сочетающиеся с упрямством, отсутствием гибкости, склонность к подражательству, а также чувство ритма и любовь к танцам. Однако систематические исследования, проведенные в Англии и США, не подтверждают этот образ.

Предпринимались попытки лечить детей с синдромом Дауна гормонами щитовидной железы и гипопфиза, однако эти методы находятся пока на стадии разработки. Как и другие умственно отсталые дети их уровня, больные с синдромом Дауна поддаются обучению бытовым навыкам, координации движений, речи и другим простым функциям, необходимым в повседневной жизни.

Особенности развития детей с синдромом Дауна

Наличие этой дополнительной хромосомы обуславливает появление ряда физиологических особенностей, вследствие которых ребенок будет медленнее, чем его ровесники развиваться и проходить общие для всех этапы развития. Раньше считалось, что все люди с синдромом Дауна имеют тяжелую степень умственной отсталости и не поддаются обучению. Современные исследования показывают, что практически все люди с синдромом отстают в интеллектуальном развитии, но внутри этой группы их интеллектуальный уровень сильно различается от незначительного отставания до средней и тяжелой степени отставания. Все-таки большинство детей с Синдром Дауна могут научиться ходить, говорить, читать, писать, вообще, делать большую часть того, что умеют делать другие дети, нужно лишь обеспечивать им адекватную среду жизни и соответствующие программы обучения.

Структура психического недоразвития детей с синдромом Дауна своеобразна: речь появляется поздно и на протяжении всей жизни остаётся недоразвитой, понимание речи недостаточное, словарный запас бедный, часто встречается звукопроизношения в виде дизартрии или дислании. Но, несмотря на тяжесть интеллектуального дефекта, эмоциональная сфера остаётся практически сохранённой. «Даунисты» могут быть ласковыми, послушными, доброжелательными. Они могут любить, смущаться, обижаться, хотя иногда бывают раздражительными, злобными и упрямыми. Большинство из них любопытны и обладают хорошей подражательной способностью, что способствует привитию навыков самообслуживания и трудовых процессов. Уровень навыков и умений, которого могут достичь дети с синдромом Дауна весьма различен. Это обусловлено генетическими и средовыми факторами.

В медицинской литературе синдром Дауна рассматривается как дифференцированная форма олигофрении и, следовательно, также подразделяется на степени умственной отсталости.

1. Глубокая степень умственной отсталости.
2. Тяжёлая степень умственной отсталости.
3. Средняя или умеренная степень умственной отсталости.
4. Слабая или лёгкая степень умственной отсталости.

Для решения вопроса о степени интеллектуального развития ребёнка с синдромом Дауна и разработки плана коррекционных мероприятий необходимо помнить об особенностях психического развития этих детей, постоянно соотнося их с возрастными нормативами.

Зрительное восприятие является основой осознания мира и, следовательно, способности реагировать на него. Дети с синдромом Дауна фиксируют своё внимание на единичных особенностях зрительного образа, предпочитают простые стимулы и избегают сложных изобразительных конфигураций. Такое предпочтение сохраняется на протяжении всей жизни. Ошибки в воспроизведении зрительно воспринятых форм связаны у них с особенностями внимания, а не с точностью восприятия.

Дети не видят детали, не умеют их искать и находить. Не могут внимательно рассмотреть часть мира, отвлекаются на более яркие образы. Однако, в результате многочисленных экспериментов было выяснено, что лучше оперируют материалами, воспринимаемыми зрительно, чем на слух.

Трудности в освоении речи у детей с синдромом Дауна связаны с частыми инфекционными заболеваниями среднего уха, снижением остроты слуха, пониженным мышечным тонусом, маленькой полостью рта, задержкой в интеллектуальном развитии.

Кроме того, у детей с синдромом Дауна маленькие и узкие ушные каналы. Всё это отрицательно влияет на слуховое восприятие и умение слушать, то есть слышать последовательные согласованные звуки окружающей среды, концентрировать на них внимание и узнавать их.

При развитии речи существенное значение имеют тактильные ощущения как внутри ротовой полости, так и внутри рта. Они нередко испытывают трудности в распознавании свои ощущений: плохо представляют себе, где находится язык и куда его следует поместить для того, чтобы произнести тот или иной звук.

Дети с синдромом Дауна не умеют и не могут интегрировать свои ощущения - одновременно концентрировать внимание, слушать, смотреть и реагировать и, следовательно, не имеют возможности в отдельно взятый момент времени обработать сигналы более чем от одного раздражителя. У некоторых детей с синдромом Дауна овладение речью настолько замедленно, что возможность их обучения посредством общения с другими людьми крайне затруднена. Из-за трудностей выражения своих мыслей и желаний эти дети часто переживают и чувствуют себя несчастными. Умение говорить развивается, как правило, позже умения воспринимать речь. Детям с синдромом Дауна свойственны трудности в освоении грамматического строя речи, а также семантики, то есть значений слов. Они долго не дифференцируют звуки окружающей речи, плохо усваивают новые слова и словосочетания.

Дети с синдромом Дауна часто говорят быстро или отдельными последовательностями слов, без пауз между ними, так, что слова набегают друг на друга.

Кроме того в возрасте 11-13 лет у этих детей возникает заикание.

- Медленный темп усвоения речи окружающих, слабое развитие фонематического слуха.
- Замедленный темп артикулирования.
- Дизартрия. Дети, которым присуща дизартрия, испытывают трудности со всеми движениями рта и лица. Им сложно не только произносить звуки, но и жевать, глотать, управлять голосом, обеспечивать нужные резонансные характеристики и плавность речи.
- Словарный запас очень мал. Пассивный словарь превышает активный.

Таким образом, глубокие ограничения возможностей, естественно, сопровождаются значительным снижением качества жизни. Тяжёлое заболевание ребёнка отражается также

на общении со сверстниками, обучении, трудовой деятельности, способности к самообслуживанию. Ребёнок, к сожалению, исключается из общественной жизни. Всё вышеперечисленное определяет значимость проблемы социальной адаптации и коррекции соответствующих контингентов детей.

Люди с синдромом Дауна могут гораздо лучше развить свои способности, если они живут дома, в атмосфере любви, если в детстве они занимаются по программам ранней помощи, если они получают специальное образование, надлежащее медицинское обслуживание и ощущают позитивное отношение к себе общества. Коррекционное обучение детей с синдромом Дауна может привести к значительным сдвигам в развитии ребёнка, что должно повлиять на качество его жизни и его дальнейшую судьбу.

**Клиническая симптоматика синдрома Дауна** разнообразна: это и врождённые пороки развития, и нарушения постнатального развития нервной системы, и вторичный иммунодефицит и др. Дети с синдромом Дауна рождаются в срок, но с умеренно выраженной пренатальной гипоплазией (на 8-10% ниже средних величин). Многие симптомы синдрома Дауна заметны при рождении, в последующем они проявляются более чётко. Квалифицированный педиатр ставит правильный диагноз синдрома Дауна в родильном доме не менее чем в 90% случаев. Из черепно-лицевых дизморфий отмечаются монголоидный разрез глаз (по этой причине синдром Дауна долго называли монголоидизмом), круглое уплощённое лицо, плоская спинка носа, эпикант, крупный (обычно высунутый) язык, брахицефалия, деформированные ушные раковины.

Характерна мышечная гипотония в сочетании с разболтанностью суставов. Часто встречаются врождённый порок сердца, клинодактилия. характерные изменения дерматоглифики (четырёхпальцевая, или «обезьянья», складка на ладони, две кожные складки вместо трех на мизинце, высокое положение трирадиуса и др.). Пороки ЖКТ наблюдаются редко. Частота какого-либо симптома в 100% случаев, кроме низкого роста, не отмечена.

### **Характерные черты, обычно сопутствующие синдрому Дауна**

Обычно синдрому Дауна сопутствуют следующие внешние признаки (согласно данным из брошюры центра «Даунсайд Ап»):

- «плоское лицо» — 90 %
- брахицефалия (аномальное укорочение черепа) — 81 %
- кожная складка на шее у новорожденных — 81 %
- эпикантус (вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели) — 80 %
- гиперподвижность суставов — 80 %
- мышечная гипотония — 80 %
- плоский затылок — 78 %
- короткие конечности — 70 %
- брахимезофалангия (укорочение всех пальцев за счёт недоразвития средних фаланг) — 70 %
- катаракта в возрасте старше 8 лет — 66 %
- открытый рот (в связи с низким тонусом мышц и особым строением нёба) — 65 %
- зубные аномалии — 65 %
- клинодактилия 5-го пальца (искривлённый мизинец) — 60 %
- аркообразное («готическое») нёбо — 58 %
- плоская переносица — 52 %

- бороздчатый язык — 50 %
- поперечная ладонная складка (называемая также «обезьяньей») — 45 %
- короткая широкая шея — 45 %
- ВПС (врождённый порок сердца) — 40 %
- короткий нос — 40 %
- страбизм (косоглазие) — 29 %
- деформация грудной клетки, килевидная или воронкообразная — 27 %
- пигментные пятна по краю радужки = пятна Брушфильда — 19 %
- эписиндром — 8 %
- стеноз или атрезия двенадцатиперстной кишки — 8 %
- врождённый лейкоз — 8 %.

Точная диагностика возможна на основании анализа крови на кариотип. На основании исключительно внешних признаков постановка диагноза невозможна.

### **Этическая сторона**

В 2002 году было выявлено, что 91—93 % беременностей в Великобритании и Европе с диагнозом ребёнка «синдромом Дауна» были прекращены. Также было показано, что с 1989 до 2006 года доля женщин, решивших прервать беременность после пренатальной диагностики синдрома Дауна, оставалась постоянной на уровне около 92 %. Некоторые врачи и специалисты по этике обеспокоены этическими последствиями этого.

Медицинский специалист по этике Рональд Грин утверждает, что родители должны избавить своё потомство от «генетического вреда». Клэр Райнер, руководитель Ассоциации Синдрома Дауна, высказывается за пренатальную диагностику и прекращение беременности матерями при уверенности в рождении больного ребёнка:

К сожалению, заботиться о людях с такими отклонениями слишком дорого в отношении человеческих усилий, сострадания, энергии и прочих ресурсов, в том числе денег... Люди у которых ещё нет детей, должны задаться вопросом, имеют ли они право возлагать на других такое бремя, пусть даже сами они намерены нести свою часть этого бремени.

Другие медики и специалисты по этике озабочены высоким уровнем аборт, связанных с синдромом Дауна. К примеру, консервативный журналист Джордж Уилл назвал это положение "евгеникой через аборты". Питер Сингер утверждает, что ни гемофилия, ни синдром Дауна не настолько ужасны для самих больных, чтобы сделать их жизнь безрадостной. Прекращать беременность при выявлении подобного синдрома - с намерением родить потом другого, здорового ребёнка, - значит расценивать плод как нечто заменяемое. Если мать заранее решила родить определённое количество детей, скажем, двоих, то, в сущности, она отказывается от одного возможного ребёнка в пользу другого. В свою защиту она может сказать: потеря жизни abortированного плода перевешивается жизнью здорового ребёнка, который будет зачат только в том случае, если неполноценный ребёнок не родится.

### ***Перспективы развития ребёнка/взрослого с синдромом Дауна***

Степень проявления задержки умственного и речевого развития зависит как от врождённых факторов, так и от занятий с ребёнком. Дети с синдромом Дауна обучаемы. Занятия с ними по специальным методикам, учитывающим особенности их развития и восприятия, обычно приводят к неплохим результатам.

Наличие дополнительной хромосомы обуславливает появление ряда физиологических особенностей, вследствие которых ребёнок будет медленнее развиваться и несколько позже своих ровесников проходить общие для всех детей этапы развития. Малышу будет труднее

учиться, и все же большинство детей с синдромом Дауна могут научиться ходить, говорить, читать, писать, и вообще делать большую часть того, что умеют делать другие дети.

— Материалы фонда «Даунсайд Ап»

Продолжительность жизни взрослых с синдромом Дауна увеличилась — на сегодняшний день нормальная продолжительность жизни более 50 лет. Многие люди с данным синдромом вступают в браки. У мужчин наблюдается ограниченное число сперматозоидов, большинство мужчин с синдромом Дауна бесплодны. У женщин наблюдаются регулярные месячные. По крайней мере 50 % женщин с синдромом Дауна могут иметь детей. 35—50 % детей, рождённых от матерей с синдромом Дауна, рождаются с синдромом Дауна или другими отклонениями.

Имеются данные, что больные синдромом Дауна реже имеют раковые опухоли

Однако люди с синдромом Дауна намного чаще обычных страдают от кардиологических заболеваний (обычно это врожденные пороки сердца), болезни Альцгеймера, острых миелоидных лейкозов. У людей с синдромом Дауна ослаблен иммунитет, поэтому дети (особенно в раннем возрасте) часто болеют пневмониями, тяжело переносят детские инфекции. У них нередко отмечаются нарушения пищеварения, авитаминоз.

### **Когнитивное развитие**

Когнитивное развитие детей с синдромом Дауна в разных случаях сильно различается. На данный момент невозможно до рождения определить, как хорошо ребёнок будет обучаться и развиваться физически. Определение оптимальных методов проводится после рождения при помощи раннего вмешательства. Так как дети имеют широкий спектр возможностей, их успех в школе по стандартной программе обучения может сильно варьироваться. Проблемы в обучении, присутствующие у детей с синдромом Дауна, могут встречаться и у здоровых, поэтому родители могут попробовать использовать общую программу обучения, преподаваемую в школах.

В большинстве случаев у детей есть проблемы с речью. Между пониманием слова и его воспроизведением проходит некоторая задержка. Поэтому родителям рекомендуется водить ребёнка на обучение к логопеду. Мелкая моторика задерживается в развитии и значительно отстаёт от других двигательных качеств. Некоторые дети могут начать ходить уже в два года, а некоторые только на 4-м году после рождения. Обычно назначают физиотерапию, чтобы ускорить этот процесс.

Часто скорость развития речи и коммуникативных навыков задерживается и помогает выявить проблемы со слухом. Если они присутствуют, то при помощи раннего вмешательства это лечат либо назначают слуховые аппараты.

Детей с синдромом Дауна, учащихся в школе, обычно распределяют по классам по-особенному. Это обусловлено пониженной обучаемостью больных детей и очень вероятным отставанием их от сверстников. Требования в науках, искусстве, истории и других предметах могут быть для больных детей недостижимыми или достигнуты значительно позже обычного, по этой причине распределение положительно влияет на обучение, давая детям шанс. В некоторых европейских странах, как Германия и Дания существует система «двух учителей», в которой второй учитель берёт на себя детей с коммуникационными проблемами и умственной отсталостью, однако это происходит в пределах одного класса, что препятствует увеличению умственного разрыва между детьми и помогает ребёнку развивать коммуникативные способности ещё и самостоятельно.

Как альтернатива методу «двух учителей» существует программа сотрудничества специальных и общеобразовательных школ. Суть этой программы заключается в том, что

основные занятия для отстающих детей проводятся в отдельных классах, чтобы не отвлекать остальных учеников, а различные мероприятия, такие как: прогулки, занятия искусством, спортом, перемены и перерывы на питание проводятся совместно.

Известен случай получения человеком с синдромом Дауна университетского образования.



### *Диагностика*

Клинодактилия.

Беременная женщина может пройти обследование на выявление нарушений плода. Многие стандартные дородовые обследования способны обнаружить синдром Дауна у плода. Например, имеются специфические УЗИ-признаки синдрома. Генетические консультации с генетическими тестами (амниоцентез, биопсия хориона, кордоцентез), как правило, предлагаются семьям, риск рождения в которых ребёнка с синдромом Дауна наиболее велик. В США инвазивные и неинвазивные обследования доступны для всех женщин, вне зависимости от их возраста. Однако инвазивные обследования проводить не рекомендуется, если женщине больше 34-х лет и неинвазивные обследования не показали вероятных нарушений.



Ребёнок с характерными чертами, присущими синдрому Дауна (эпикантус, плоское лицо, открытый рот, увеличенный язык, маленький нос и т. д.)

Амниоцентез и биопсия хориона считаются инвазивными обследованиями, так как при них в матку женщины вводят различные инструменты, что несёт в себе некоторый риск повреждения стенки матки, плода или даже выкидыша. Риск выкидыша при биопсии хориона — 1 %, при амниоцентезе — 0,5 %.

Существует несколько неинвазивных обследований, они, как правило, проводятся в конце первого или в начале второго триместра. В каждом из них есть шанс получить ложноположительный результат, то есть обследование покажет, что у плода синдром Дауна, хотя на самом деле он здоров. Даже с самыми лучшими обследованиями вероятность обнаружения синдрома составляет 90—95 %, а уровень ложноположительных результатов 2—5 %.

На данный момент амиоцентез считается самым точным обследованием. Для получения результатов у женщины требуется взять на анализ амниотическую жидкость, в которой позже выявляют клетки плода. Лабораторные работы могут занять несколько недель, но вероятность правильного результата — 99,8 %. Ложноположительный показатель очень низок.

### **Можно ли лечить синдром Дауна?**

Чаще всего генетически обусловленные состояния лечению не поддаются и речь может идти о лечении сопутствующих заболеваний. Однако исследования, проводимые в США, воскресили надежды на то, что развивающиеся методы фармакотерапии будут способны решить проблему обучения детей с синдромом Дауна.

При рождении дети с синдромом Дауна не являются умственно отсталыми, но имеющиеся у них проблемы с памятью часто означают, что со временем они, как правило, начинают отставать в развитии.

Новые исследования чётко определили ключевые мозговые дефекты и специалисты, проводившие их, предложили возможные способы их решения.

Результаты исследований были опубликованы журнале «Science Translational Medicine».

Синдром Дауна - это генетическое заболевание, обусловленное дополнительной копией хромосомы 21. Это часто связано с дефицитом в центрах памяти, что мешает мозгу использовать опыт, необходимый для формирования новых воспоминаний, развития и обучения ребенка.

### **Строительство гнезда**

В последнем исследовании, ученые из Стэнфордского Университета и детской больницы Люсиль Паккард (оба расположены в городе Стэнфорд, штат Калифорния) воздействовали на генетически сгенерированных мышей, чтобы имитировать синдром Дауна.

В отличие от других мышей, мыши, созданные с помощью генной инженерии, будучи помещенными в незнакомую клетку, не смогли приступить к строительству новых гнёзд.

Учёные показали, что у животных клетки в области мозга, называемого гиппокампом (hippocampus), лишаются поставки вещества норадреналина, которое помогает нервным клеткам настраивать связь друг с другом.

Проблема, видимо, связана с ухудшением другой области мозга - области голубого пятна (locus coeruleus), которая обычно связывается с hippocampus в процессе формирования воспоминаний.

Оказывается, копия дополнительной хромосомы, имеющаяся у лиц с синдромом Дауна, содержит конкретный ген - APP, который определяет проблемы для locus coeruleus.

Исследователи обнаружили, что когда уровень химического вещества был искусственно повышен, то это оказывало почти мгновенное положительное воздействие на мышей: они начали строительство гнезда и улучшили свои показатели также и по другим тестам.

### **Доступные лекарства**

Лекарственные препараты, которые предназначены для нормализации обмена норадреналина, были уже разработаны для лечения депрессии и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (attention deficit hyperactivity disorder - ADHD).

Исследователи утверждают, что их работа также могла бы помочь людям с синдромом Дауна.

Они полагают, что наиболее плодотворный подход может заключаться в сосредоточении внимания на тандеме норадреналина и другого вещества, активно участвующего в обменных процессах в головном мозге и связанного с синдромом Дауна - ацетилхолина.

Ведущий исследователь д-р Ахмад Салехи сказал, что исследование показало, что вовремя начатое лечение правильно подобранными препаратами может помочь детям с синдромом Дауна в части сбора и осмысления информации. Он сказал: «Теоретически, это может привести к улучшению познавательных функций у этих детей».

Д-р Мелани Мэннинг, директор Центра для людей с синдромом Дауна детской больницы Люсиль Паккард: «Нам предстоит пройти еще долгий путь, но уже показаны очень интересные результаты».

Профессор Тони Холланд эксперт по обучению инвалидов в Стэнфордском Университете, сказал: «Этот тип исследования дает возможность понять проблемы, которые могут возникнуть в мозге в результате наследования дополнительной копии хромосомы 21. Это, в

свою очередь, может привести к целенаправленным и обоснованным методам лечения. Вместе с тем, может ли такое лечение быть безопасным и эффективным для людей и может ли оно оказывать существенное влияние на функции и принести долгосрочные выгоды, совсем другой вопрос».

Кэрол Бойз, исполнительный директор Ассоциации людей с синдромом Дауна, сказала: «Существует много исследований, которые проводятся в этой области, в основном в США, и мы с огромным интересом следим за прогрессом в полученных результатах. Однако, мы должны быть готовы к тому, что пройдёт какое-то время, прежде чем это лечение станет доступным и безопасным для людей. Существует многое, что мы должны понимать намного лучше, чтобы использовать это при лечении людей с синдромом Дауна».

### ***Прогноз***

Высокие риски заболеваемости обуславливают то, что средняя продолжительность жизни людей с синдромом Дауна несколько короче продолжительности жизни людей со стандартным набором хромосом. Одно исследование, проведённое в США в 2002 году, показало, что средняя продолжительность жизни больных — 49 лет. Тем не менее, нынешняя продолжительность жизни значительно возросла по сравнению с 25 годами в 1980-х годах. Причины смерти также изменились со временем, хронические нейродегенеративные заболевания становятся всё более распространены по мере старения населения. Большинство людей с синдромом Дауна, которые доживают до возраста 40-50 лет, начинают страдать от болезни Альцгеймера — деменции.

**Синдром Шерешёвского — Тёрнера** — хромосомная болезнь, сопровождающаяся характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом. Моносомия по X-хромосоме (XO).

### ***История***

Впервые эта болезнь как наследственная была описана в 1925 г. Н. А. Шерешевским, который считал, что она обусловлена недоразвитием половых желез и передней доли гипофиза и сочетается с врожденными пороками внутреннего развития. В 1938 г. Тёрнер выделил характерную для этого симптомокомплекса триаду симптомов: половой инфантилизм, кожные крыловидные складки на боковых поверхностях шеи и деформацию локтевых суставов. В России этот синдром принято называть синдромом Шерешевского — Тёрнера. Этиология заболевания (моносомия по X-хромосоме) была раскрыта Ч.Фордом в 1959 г.

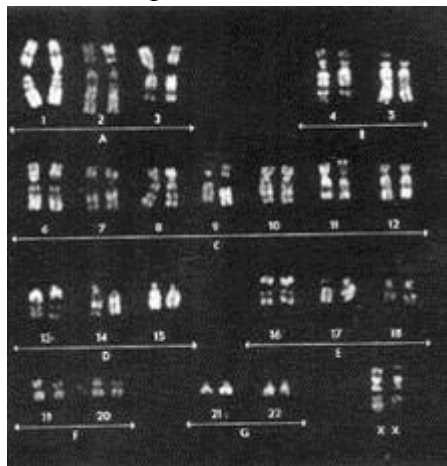
### ***Основные сведения***

Четкой связи возникновения синдрома Тернера с возрастом и какими-либо заболеваниями родителей не выявлено. Однако беременности обычно осложняются токсикозом, угрозой выкидыша, а роды часто бывают преждевременными и патологическими. Особенности беременностей и родов, заканчивающихся рождением ребенка с синдромом Тернера, — следствие хромосомной патологии плода. Нарушение формирования половых желез при синдроме Тернера обусловлено отсутствием или структурными дефектами одной половой хромосомы (X-хромосомы).

У эмбриона первичные половые клетки закладываются почти в нормальном количестве, но во второй половине беременности происходит их быстрая инволюция (обратное развитие), и к моменту рождения ребенка количество фолликулов в яичнике по сравнению с нормой резко уменьшено или они полностью отсутствуют. Это приводит к выраженной недостаточности женских половых гормонов, половому недоразвитию, у большинства



больных — к первичной аменорее (отсутствию менструаций) и бесплодию. Возникшие хромосомные нарушения являются причиной возникновения пороков развития. Возможно также, что сопутствующие аутомсомные мутации играют определенную роль в появлении пороков развития, поскольку существуют состояния, сходные с синдромом Тернера, но без видимой хромосомной патологии и полового недоразвития.



Кариотип 45,(X0)=70% / 46,(XX)=30% — мозаичная форма синдрома Тернера.

При синдроме Тернера половые железы обычно представляют собой недифференцированные соединительнотканые тяжи, не содержащие элементов гонад. Реже встречаются рудименты яичников и элементы яичек, а также рудименты семявыносящего протока. Другие патологические данные соответствуют особенностям клинических проявлений. Наиболее важны изменения костно-суставной системы — укорочение пястных и плюсневых костей, аплазия (отсутствие) фаланг пальцев, деформация лучезапястного сустава, остеопороз позвонков. Рентгенологически при синдроме Тернера турецкое седло и кости свода череп обычно не изменены. Отмечаются пороки сердца и крупных сосудов (коарктация аорты, незаращение боталлова протока, незаращение межжелудочковой перегородки, сужение устья аорты), пороки развития почек. Проявляются рецессивные гены дальтонизма и других заболеваний.

Синдром Шерешевского-Тёрнера встречается много реже, чем трисомия X, синдром Клайнфельтера (XXY, XXXY), а также XYU, что указывает на наличие сильного отбора против гамет, не содержащих половых хромосом, или против зигот XO. Это предположение подтверждается достаточно часто наблюдаемой моносомией X среди спонтанно абортированных зародышей. В связи с этим допускается, что выжившие зиготы XO являются результатом не мейотического, а митотического нерасхождения, или утраты X-хромосомы на ранних стадиях развития. Моносомии YO у человека не обнаружено. Популяционная частота 1:1500.

### **Клиническая картина и диагностика**



Складки кожи в области шеи — характерный признак болезни. На фото: девочка до и после пластической операции

Отставание больных с синдромом Тернера в физическом развитии заметно уже с рождения. Примерно у 15 % больных задержка наблюдается в период полового созревания. Для доношенных новорожденных характерна малая длина (42—48 см) и масса тела (2500—2800 г и менее). Характерными признаками синдрома Тернера при рождении являются избыток кожи на шее и другие пороки развития, особенно костно-суставной и сердечно-сосудистой систем, «лицо сфинкса», лимфостаз (застой лимфы, клинически проявляющийся крупными отеками). Для новорожденного характерны общее беспокойство, нарушение сосательного рефлекса, срыгивание фонтаном, рвота. В раннем возрасте у части больных отмечают задержку психического и речевого развития, что свидетельствует о патологии развития нервной системы. Наиболее характерным признаком является низкорослость. Рост больных не превышает 135—145 см, масса тела часто избыточна.



Лимфедема стоп.

При синдроме Тернера патологические признаки по частоте встречаемости распределяются следующим образом: низкорослость (98%), общая диспластичность (неправильное телосложение) (92%), бочкообразная грудная клетка (75%), укорочение шеи (63%), низкий рост волос на шее (57%), высокое «готическое» нёбо (56%), крыловидные складки кожи в области шеи (46%), деформация ушных раковин (46%), укорочение метатарзальных и метатарзальных костей и аплазия фаланг (46%), деформация локтевых суставов (36%), множественные пигментные родинки (35%), лимфостаз (24%), пороки сердца и крупных сосудов (22%), повышенное артериальное давление (17%).

Половое недоразвитие при синдроме Тернера отличается определённым своеобразием. Нередкими признаками являются геродермия (патологическая атрофия кожи, напоминающая старческую) и мошонкообразный вид больших половых губ, высокая промежность, недоразвитие малых половых губ, девственной плевы и клитора, воронкообразный вход во влагалище. Молочные железы у большинства больных не развиты, соски низко расположены. Вторичное оволосение появляется спонтанно и бывает скудным. Матка недоразвита. Половые железы не развиты и представлены обычно соединительной тканью. При синдроме Тернера отмечается склонность к повышению артериального давления у лиц молодого возраста и к ожирению с нарушением питания тканей.

Интеллект у большинства больных с синдромом Тернера практически сохранен, однако частота олигофрении все же выше. В психическом статусе больных с синдромом Тернера главную роль играет своеобразный психический инфантилизм с эйфорией при хорошей практической приспособляемости и социальной адаптации.

Диагноз синдрома Тернера основывается на характерных клинических особенностях, определении полового хроматина (вещества клеточного ядра) и исследовании кариотипа (хромосомного набора). Дифференциальный диагноз проводится с нанизмом (карликовостью), для исключения которого проводится определение содержания гормонов гипофиза в крови, особенно гонадотропинов.

### *Лечение*

На первом этапе терапия заключается в стимуляции роста тела анаболическими стероидами и другими анаболическими препаратами. Лечение следует проводить минимальными эффективными дозами анаболических стероидов с перерывами при регулярном гинекологическом контроле. Главным видом терапии больных является эстрогенизация (назначение женских половых гормонов), которую следует проводить с 14-16 лет. Лечение приводит к феминизации телосложения, развитию женских вторичных половых признаков, улучшает трофику (питание) половых путей, уменьшает повышенную активность гипоталамо-гипофизарной системы. Лечение следует проводить в течение всего детородного возраста больных.

Если с помощью гормональной терапии удастся вырастить до нормальных размеров матку, то беременность у таких больных возможна с помощью ЭКО с донорской яйцеклеткой. Случаи, где сохранились свои яйцеклетки, единичны.

В последнее время для увеличения показателей окончательного роста проводится терапия соматотропином или человеческим гормоном роста.

Шерешевского-Тернера синдром (синоним: синдром Тернера, синдром Ульриха, сексогенная карликовость и др.) - генетически обусловленная форма первичной агенезии или дисгенезии гонад, относится к хромосомным болезням, сопровождается аномалиями соматического развития и низкорослостью.

Частота среди новорожденных составляет в среднем 0,03% (среди больных олигофренией частота его вдвое выше).

Четкой связи возникновения синдрома Тернера с возрастом и какими-либо заболеваниями родителей не выявлено. Однако беременности обычно осложняются токсикозом, угрозой выкидыша, а роды часто бывают преждевременными и патологическими. Особенности беременностей и родов, заканчивающихся рождением ребенка с синдромом Тернера, - следствие хромосомной патологии плода.

### **Этиология**

У большинства обследованных больных обнаружена гоносомная моносомия 45, X. Выявлены также варианты со структурными дефектами X-хромосомы (делеция короткого плеча X-хромосомы, изо-X-хромосома по длинному плечу, кольцевая X-хромосома и др.) и с хромосомным мозаицизмом 45, X/46, XX; 45, X/46, XY; 45, X/46, XX/47, XXX и др.

Синдром Шерешевского-Тёрнера встречается много реже, чем трисомия X, синдром Клайнфельтера (XXY, XXXY), а также XYU, что указывает на наличие сильного отбора против гамет, не содержащих половых хромосом, или против зигот XO. Это предположение подтверждается достаточно часто наблюдаемой моносомией X среди спонтанно абортированных зародышей. В связи с этим допускается, что выжившие зиготы XO являются результатом не мейотического, а митотического нерасхождения, или утраты X-хромосомы на ранних стадиях развития. Моносомии YO у человека не обнаружено.

### **Патогенез**

Нарушение формирования половых желез обусловлено отсутствием или структурными дефектами одной половой хромосомы. Это приводит к выраженной эстрогенной недостаточности, половому недоразвитию, у большинства больных - к первичной аменорее и бесплодию. Хромосомный дисбаланс в результате отсутствия одной из половых хромосом или части X-хромосомы является причиной возникновения различных дефектов соматического развития. Возможно также, что сопутствующие аутосомные мутации играют определенную роль в появлении пороков развития, поскольку существуют состояния соматически сходные с больными, но без видимой хромосомной патологии и без полового недоразвития, например Нунен синдром, отдельные случаи синдрома Шерешевского-Тёрнера у мужчин. Отсутствие X-хромосомы приводит к проявлению у ряда больных рецессивных генов, расположенных в X-хромосоме, что является, например причиной дальтонизма у таких больных женщин.

### **Диагностика**

Отставание больных в физическом развитии заметно уже с рождения. Для доношенных новорожденных характерны малая длина (42-48 см) и масса тела 2800-2500 г и менее), т.е. задержка физического развития носит внутриутробный характер. Для течения постнатального периода характерно общее беспокойство новорожденных, нарушение сосательного рефлекса, срыгивания фонтаном, рвота. В раннем возрасте у части больных отмечают задержку статического развития и развития речи, что свидетельствует о патологии эмбриогенеза нервной системы. Примерно у 15-20% больных задержка развития наблюдается в пубертатном периоде.

Для ребенка еще в раннем возрасте характерен типичный внешний вид:

- пропорционально низкий рост (конечный рост больных не превышает 150 см.);
- микрогнатия;
- оттопыренные низко расположенные уши;
- короткая шей с крыловидными складками, идущими от головы к плечам (шея сфинкса), на которой отмечается низкая граница роста волос;
- широкая грудная клетка с далеко расставленными втянутыми сосками;
- часто наблюдается искривление рук в области локтевых суставов;
- укороченные 4 и 5 пястные кости, что делает пальцы рук короткими;
- выпуклые ногти;
- лимфостаз кистей и стоп;

Возможные пороки развития со стороны других органов и систем:

- сердечно-сосудистая – коарктация аорты, незаращение боталлова протока, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз устья аорты, почечных артерий;
- мочевые пути - недоразвитие почек, удвоение мочеточников, лоханок, почек, подковообразная почка;
- органа зрения - птоз, косоглазие, формирование "третьего века", эпиканта;
- костно-суставной системы - spina bifida, деформация суставов;

Вторичные половые признаки выражены слабо (иногда вообще отсутствуют) и проявляются в следующем:

- недоразвитие молочных желез;
- геродермия и мошонкообразный вид больших половых губ, высокая промежность, недоразвитие малых половых губ, девственной плевы и клитора, воронкообразный вход во влагалище, гипоплазия матки;
- яичники не определяются (недифференцированные соединительнотканые тяжи);
- аменорея;
- могут быть обнаружены элементы яичек и рудименты семявыносящего протока.
- оволосение на лобке и в подмышечных впадинах не выражено.

В то же время у части больных имеются признаки маскулинизации в виде гипертрофии клитора, что часто сочетается с вирильным оволосением на теле.

В отличие от гипофизарного нанизма наблюдают высокую гипоталамо-гипофизарную активность, что проявляется изменениями по типу посткастрационного синдрома, выражается в склонности к повышению АД у лиц молодого возраста и к ожирению с нарушениями трофики тканей, в характерных изменениях ЭЭГ.

Нередко у людей, страдающих данным синдромом, будут встречаться такие заболевания, как сахарный диабет, воспаления толстого кишечника и желудочно-кишечные кровотечения, зоб и тиреоидиты.

Интеллект большинства больных сохранен, имеющаяся иногда интеллектуальная недостаточность выражена нерезко. В психическом статусе больных главную роль играет своеобразный психический инфантилизм с эйфорией при хорошей практической приспособляемости и социальной адаптации.

Программа обследования при синдроме Шерешевского-Тернера.

Для постановки диагноза пациент проходит полное обследование, которое включает в себя:

1. Общий анализ крови и мочи;
2. Суточное выделение с мочой гонадотропинов и эстрогенов (повышенное гонадотропинов и сниженное эстрогенов);
3. Определение содержания в крови гонадотропинов и эстрогенов (снижение эстрогенов и повышение гонадотропинов, особенно фоллитропина)
4. Консультация гинеколога.
5. Определение полового хроматина и кариотипа (тельца Барра отсутствуют, либо уменьшены)
6. УЗИ матки и яичников.
7. Рентгенологическое исследование костной системы (остеопороз и различные аномалии развития скелета)

### **Лечение**

Одной из основных задач на начальном этапе **лечения пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера** является стимуляция роста в пубертатном периоде. С этой целью применяют анаболические стероиды (неробол, ретаболил). Однако применение данных

препаратов, обладающих андрогенной активностью, должно быть ограничено у пациенток с признаками вирилизации.

В период лечения анаболическими стероидами пациентки должны проходить гинекологический осмотр. Появление признаков андрогенизации является показанием для увеличения перерыва между курсами анаболических стероидов.

При агенезии гонад у больных с синдромом Шерешевского-Тернера отсутствует гормональная продукция и генеративная функция. Ожидать спонтанного развития женских вторичных половых признаков, менархе и фертильности можно только при мозаицизме с превалированием клона 46XX.

- 1) Соматотропин (можно достигнуть увеличения конечного роста пациента на 4-6 см);
- 2) Анаболические стероиды (минимально эффективными дозами с перерывами при регулярном гинекологическом контроле);
- 3) Эстрогены (после достижения возраста 12-13 лет)
- 4) Кальций-содержащие препараты

Вспомогательные репродуктивные технологии могут помочь женщине с синдромом Тернера забеременеть.

При синдроме Шерешевского-Тернера у мужчин в случае гипогонадизма применяется заместительная терапия мужскими половыми гормонами.

Прогноз для жизни благоприятный, исключение составляют больные с тяжелыми врожденными пороками сердца и крупных сосудов, с ренальной гипертензией. Лечение эстрогенами делает больных способными к семейной жизни, однако абсолютное большинство из них остаются бесплодными.

Больные могут успешно учиться и выполнять любую работу, не связанную с физическим и значительным нервно-психическим напряжением.

### ***Прогноз***

Прогноз для жизни при синдроме Тернера благоприятный, исключение составляют больные с тяжёлыми врождёнными пороками сердца и крупных сосудов и почечной гипертензией. Лечение женскими половыми гормонами делает больных способными к семейной жизни, однако абсолютное большинство из них остаются бесплодными.

**Синдром Клайнфельтера** – наследственное заболевание, характеризующееся полисомией по половым хромосомам. Классический хромосомный набор при синдроме Клайнфельтера имеет следующий вид: 47 XXУ. Возможно и большее количество X-хромосом, но такие варианты синдрома Клайнфельтера встречаются весьма нечасто. Обязательным условием заболевания является наличие Y-хромосомы, что и определяет возникновение синдрома Клайнфельтера только у лиц мужского пола. Частота встречаемости: около 1:700 новорожденных мальчиков. Такое изменение хромосомного набора связано с нарушением процессов клеточного деления в эмбриональном периоде. Y-хромосома обуславливает развитие мужских первичных половых признаков, однако избыток X-хромосом подавляет ее влияние.

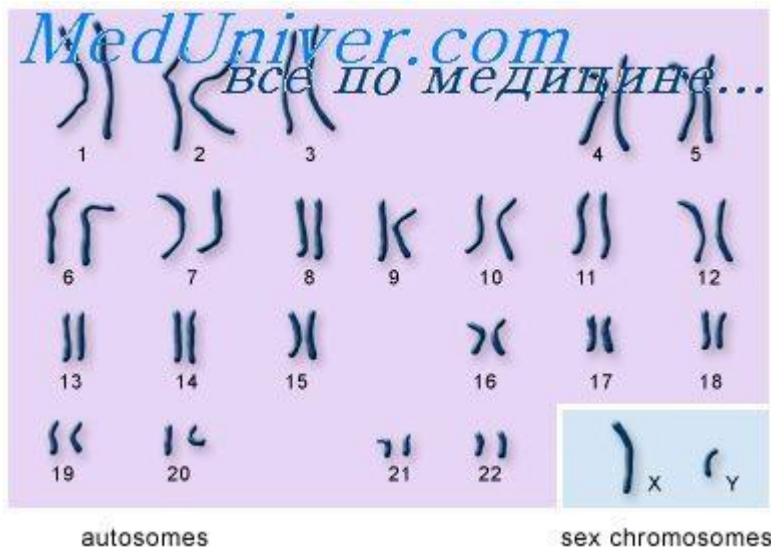
### ***Клиника синдрома Клайнфельтера***

Заболевание до периода полового созревания практически не проявляется. Мальчики растут и развиваются нормально, однако иногда может обращать на себя внимание задержка психического и умственного развития (дебильность). В пубертатном периоде начинают проявляться присущие для синдрома Клайнфельтера черты: происходит недоразвитие яичек и вторичных половых признаков. Характерен внешний вид больных: высокий рост,

евнухоидный тип телосложения (узкие плечи, относительно широкий таз, оволосение по женскому типу). Также происходят дегенеративные процессы в яичках и семенных канальцах. Сперматозоиды функционально несостоятельны, а позже перестают вырабатываться совсем, что обуславливает наступление стерильности. Молочные железы увеличиваются, но процесса лактации не происходит, так как толщю желез выполняет соединительная ткань – развивается гинекомастия. Волосяной покров и мышечная масса выражены слабо. Больные с синдромом Клайнфельтера малопригодны для физического и умственного труда. Задержка психического развития все четче проявляется с возрастом, доходя порой до имбецильности. Больным с синдромом Клайнфельтера присущи поведенческие отклонения: лабильность психики, агрессивность, которые чередуются с безразличием ко всему окружающему. Данные клинические проявления всегда имеются у лиц с набором XXXY, XXXXY. У больных с двумя X-хромосомами ряда перечисленных клинических признаков может и не быть.

**Диагностика синдрома Клайнфельтера** несложна. Распознать заболевание можно даже по внешнему виду больных и по изменениям со стороны вторичных половых признаков. Евнухоидный тип телосложения обусловлен циркуляцией в крови повышенной концентрации фолликулостимулирующего гормона, являющегося неотъемлемой частью гормональной регуляции менструальной функции женского организма. Кроме того, в биохимическом анализе крови часто отмечается абсолютный дефицит андростерона и тестостерона. Поэтому данные изменения являются крайне ценными в диагностике синдрома Клайнфельтера. Поскольку заболевание в детском возрасте практически никак себя не проявляет, вовремя выявить больных удастся очень редко, что, в свою очередь, делает весьма сомнительным прогноз лечения. Наиболее эффективным способом свести к минимуму проявления синдрома Клайнфельтера является курсовая гормональная терапия в виде инъекций метилтестостерона - синтетического аналога тестостерона. Наиболее видимые результаты от такого лечения достигаются, если синдром Клайнфельтера был выявлен в возрасте до 10 лет.

**Ложный мужской гермафродитизм.** У больных имеются тестикулы, а дифференциация других внутренних и всех или некоторых наружных половых органов отклоняется в женскую сторону. Разновидностью этого состояния является аномалия полового развития, называемая тестикулярной феминизацией, проявляющаяся присутствием тестикул у фенотипических женщин с первичной аменореей. Отмечается нормальное, часто чрезмерное развитие грудн. Наружные половые органы женские, внутренние отсутствуют. Кариотип этих больных содержит XY-хромосомы. В ядрах клеток X-хроматин отсутствует, а Y-хроматин обнаруживается.



**Ложный женский гермафродитизм** — аномалия полового развития, несвязанная с нарушением в системе половых хромосом. Заболевание обусловлено врожденной гиперплазией коры надпочечников. Основные клинические проявления синдрома вызываются избытком мужских гормонов — андрогенов, обуславливающих вирилизующий эффект. Все больные имеют X-хроматин и нормальный женский кариотип.

**Истинный гермафродитизм.** Под этим названием понимают такое интерсексуальное состояние, когда у индивидуума одновременно имеются две половые железы — мужского и женского пола (яичко и яичник) или железы, состоящие из тканей мужской и женской половых желез (овотестис). Строение наружных половых органов характеризуется различной степенью переходов от одного пола к другому. Около 60% описанных случаев имели XX-хромосомную конституцию. В 40% случаев в кариотипе имелась и Y-хромосома.

**Полисомия по X-хромосоме у женщин (XXX, XXXX, XXXXX)** характеризуется наличием в некоторых интерфазных ядрах двух — трех телец X-хроматина. Это пограничное между патологией и нормой состояние сопровождается эндокринным дисбалансом и в первую очередь нарушением функции яичников. У части обследованных женщин выявлены бесплодие, нерегулярность менструального цикла, преждевременный климакс.

Аномальные наборы половых хромосом могут возникать не только в процессе гамтогенеза (при нарушении распределения их в митозе), но и в процессе эмбрионального развития (при нарушении распределения их в анафазе митотического деления). Последние нарушения приводят к появлению линий (клонов) клеток, отличающихся от исходных; формируется мозаичный (по половым хромосомам) организм.

**Например, 46, XY/47, XXУ** — наиболее частый тип мозаичности по половым хромосомам у мужчин, и 45, X/46, XX — у женщин. Процентное содержание клеток разных клонов, распределение их в тканях организма зависит от стадии эмбрионального развития, на которой появилась аномалия, и от выживаемости аномального клона. В зависимости от преобладания клеток того или иного клона варьируют и клинические проявления.

Истинную природу **интерсексуальных заболеваний** можно выяснить только при сопоставлении результатов клинического осмотра и лабораторных исследований. Большую ценность для диагностики представляет установление кариотипа больного и комплекса половых хромосом. Число и состав половых хромосом можно определить путем исследования X- и Y-хроматина, так как между числом половых хромосом и числом телец полового хроматина в покоящемся ядре существует вполне определенное соотношение.



## Синдром Эдвардса

**Синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18)** - второе по частоте после синдрома Дауна хромосомное нарушение. Частота синдрома Эдвардса составляет 1:5000-1:7000 новорождённых. Девочки с синдромом Эдвардса рождаются в три раза чаще мальчиков.

При синдроме Эдвардса отмечается выраженная задержка пренатального развития, дети рождаются с пренатальной гипотрофией (средняя масса тела при рождении составляет 2340 г). Внешние проявления синдрома Эдвардса многообразны. Наиболее типичными являются задержка психомоторного развития, гипоплазия скелетной мускулатуры и подкожной жировой ткани, врожденные пороки сердца, аномалии строения лица и черепа (долихоцефалия, микрофтальмия, укорочение глазных щелей, низкое расположение ушных раковин, микрогнатия, скошенный подбородок), множественные деформации кистей и стоп, аномалии развития желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и центральной нервной системы (спинно-мозговые грыжи, гипоплазия мозолистого тела и мозжечка). Продолжительность жизни детей резко снижена: 90% из них погибают до года от осложнений, обусловленных врождёнными пороками развития (асфиксия, пневмония, кишечная непроходимость, сердечно-сосудистая недостаточность).

Причиной развития синдрома Эдвардса является утроение хромосомы 18. Трисомия по хромосоме 18 является частным случаем анеуплоидии – наличия в геноме набора хромосом, отличного от стандартного для данного вида и некратного ему. Трисомия хромосомы 18 обычно вызвана нерасхождением хромосом при формировании половых клеток родителя (яйцеклеток и сперматозоидов), в результате чего ребенок получает от матери или от отца лишнюю 18-ю хромосому. В этом случае все клетки организма ребёнка будут нести аномалию. В том случае, когда нерасхождение хромосом возникает при делении какой-либо клетки зародыша, наблюдается мозаичный вариант синдрома Эдвардса (10% случаев).

Риск рождения детей с синдромом Эдвардса, по разным литературным данным, не изменяется или незначительно возрастает с увеличением возраста беременной женщины.

Пренатальная диагностика синдрома Эдвардса включает в себя два этапа. На первом этапе, на сроке беременности 11-13 недель, проводится скрининг, который основывается преимущественно на биохимических показателях, поскольку на ранних сроках УЗИ не позволяет обнаружить в случае синдрома Эдвардса каких-либо грубых аномалий развития, которые могут быть выявлены лишь к 20-24 неделе. Биохимический анализ уровня определенных белков в крови беременной женщины (свободной  $\beta$ -субъединицы хорионического гормона человека ( $\beta$ -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)), с учетом ее возраста, позволяет рассчитать для нее риск рождения больного ребенка. Однако эти методы не позволяют поставить точный диагноз, и в результате проведенного скрининга лишь формируется группа риска беременных с повышенной вероятностью рождения больного синдромом Эдвардса. На втором этапе в группе риска проводится инвазивная процедура для получения плодного материала, необходимого для точного определения статуса плода. В зависимости от срока беременности это может быть биопсия ворсин хориона (8-12 недели), амниоцентез (14-18 недели) или кордоцентез (после 20-й недели). В полученных образцах ткани плода проводится определение хромосомного набора.

"Золотым стандартом" выявления хромосомных нарушений во всем мире долгое время являлся и продолжает оставаться метод кариотипирования с дифференциальной окраской хромосом. Этот метод позволяет анализировать кариотип в целом и определять крупные (не менее 5-10 млн пар нуклеотидов) хромосомные перестройки. Однако у него существует ряд

ограничений, таких как трудоемкость, длительность (1-2 недели), высокие требования к квалификации и опыту специалиста, проводящего исследование, а также, в ряде случаев, технические проблемы (недостаточное количество и качество исследуемого материала, отсутствие митозов или роста культуры).

Этих недостатков лишен метод количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции (КФ-ПЦР), который все более широко применяется для диагностики анеуплоидий, в том числе и синдрома Эдвардса. Этот метод обладает достоверностью, сравнимой с достоверностью стандартного кариотипирования, является более быстрым, дешевым, менее требовательным к количеству и качеству материала (поскольку не связан с ростом культуры клеток) и позволяет одновременно анализировать большое число образцов. Однако метод КФ-ПЦР имеет и ограничения: в мозаичных случаях он позволяет выявлять только высокоуровневый мозаицизм (от 20%), кроме того, он не может исключить наличие более редких хромосомных нарушений, которые могут быть связаны с пороками развития плода. При проведении дородовой диагностики синдрома Эдвардса, кроме материала плода, необходимо предоставлять биологический материал матери для того, чтобы исключить возможность получения ложноотрицательного результата из-за неправильного забора плодного материала.

В Центре Молекулярной Генетики проводится диагностика синдрома Эдвардса (в том числе и пренатальная) методом КФ-ПЦР.

Пункт прейскуранта	Исследование	Цена, руб.	Срок исполнения (дней)
<b>Синдром Эдвардса</b>			
4.55.2	Поиск трисомии по хромосоме 18 (1 чел.)	2 900,00	7
4.54.2	Поиск трисомии по хромосоме 18 (синдром Эдвардса) у плода	3 300,00	7

**Синдром Эдвардса** (синдром трисомии 18) — хромосомное заболевание, характеризуется комплексом множественных пороков развития и трисомией 18 хромосомы. Описан в 1960 году Джоном Эдвардсом (John H. Edwards). Популяционная частота примерно 1:7000. Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей, взаимосвязь с возрастом матери менее выражена, чем в случаях трисомии хромосомы 21 и 13. Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребёнка составляет 0,7 %. Девочки с синдромом Эдвардса рождаются в три раза чаще мальчиков.

#### **Причины заболевания**

Причиной заболевания является наличие дополнительной 18-й хромосомы (трех вместо двух в норме для диплоидного набора) в кариотипе зиготы.

Лишняя хромосома обычно появляется до оплодотворения. У человека нормальные половые клетки — гаметы — содержат по 23 хромосомы (гаплоидный набор) и, сливаясь, они дают кариотип зиготы — 46 хромосом. К появлению лишней хромосомы у гамет обычно приводит

нерасхождение хромосом при мейотическом делении, вследствие чего в половой клетке оказывается 24 хромосомы. В случае, если такая клетка встретит при оплодотворении гамету от противоположного пола, они образуют зиготу с трисомией.

В одном случае из десяти наблюдается мозаицизм в явлении трисомии 18: лишнюю хромосому несут не все клетки организма. Это говорит о том, что нерасхождение произошло на ранней стадии развития зародыша, а все клетки с трисомией — потомки неправильно поделившейся клетки зародыша.

### ***Проявления синдрома***

Дети с трисомией 18 рождаются с низким, в среднем 2177 г, весом. При этом длительность беременности — нормальная или даже превышает норму. Фенотипические проявления синдрома Эдвардса многообразны. Чаще всего возникают аномалии мозгового и лицевого черепа, мозговой череп имеет долихоцефалическую форму. Нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие. Глазные щели узкие и короткие. Ушные раковины деформированы и в подавляющем большинстве случаев расположены низко, несколько вытянуты в горизонтальной плоскости. Мочка, а часто и козелок отсутствуют. Наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. Грудина короткая, из-за чего межреберные промежутки уменьшены и грудная клетка шире и короче нормальной. В 80 % случаев наблюдается аномальное развитие стопы: пятка резко выступает, свод провисает (стопа-качалка), большой палец утолщен и укорочен. Из дефектов внутренних органов наиболее часто отмечаются пороки сердца и крупных сосудов: дефект межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты и лёгочной артерии. У всех больных наблюдаются гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, изменения структур олив, выраженная умственная отсталость, снижение мышечного тонуса, переходящее в повышение со спастикой.

### ***Прогноз***

Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса невелика: 60 % детей умирают в возрасте до 3 мес, до года доживает лишь 5-10 %. Основной причиной смерти служат остановка дыхания и нарушения работы сердца. Оставшиеся в живых — глубокие олигофрены.

### ***Частота появления***

Частота появления синдрома Эдвардса составляет ~ 1:3000 зачатий и 1:6000 рождений живых детей. Хотя женщина в 20 или 30 лет также может родить ребёнка с синдромом Эдвардса, риск рождения больного ребёнка увеличивается с возрастом.

### ***Вариации***

Кроме трисомии 18, присутствующей во всех клетках организма, а также мозаичной трисомии 18, возможна и частичная трисомия. При этом часть хромосомы 18 присоединяется к другой хромосоме. Такой эффект называется транслокация, и он может произойти как при созревании гамет, так и после оплодотворения в клетках зародыша. В клетках организма при этом оказываются две гомологичные хромосомы 18 и, дополнительно, часть хромосомы 18, прикрепленная к другой хромосоме. У людей, страдающих частичной трисомией 18, аномалии проявляются слабее, нежели при типичном синдроме Эдвардса.

Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18) — второе по частоте после болезни Дауна хромосомное заболевание, характеризуется комплексом множественных пороков развития и трисомией 18 хромосомы.

Трисомию по группе E впервые описал J. Edwards (1960). Среди новорожденных синдром встречается с частотой около 1:7000, девочки болеют в 3 раза чаще, чем мальчики. И. В.

Лурэ, Г. И. Лазюк высказывают мнение о стабилизирующем действии X-хромосомы при aberrации 18 пары, тогда как зиготы с трисомией 18, имеющие мужской генотип, элиминируются. Возможно также чаще оплодотворения яйцеклетки с лишней хромосомой 18 сперматозоидом, имеет X-хромосому. Средний возраст матери 32,5 года, отца - 35 лет. Продолжительность беременности превышает нормальную (в среднем 42 недели), диагностируют слабую активность плода, многоводие, плацента малых размеров, часто оказывается только одна пупочная артерия; часть детей рождается в состоянии асфиксии, с очень низкой массой тела и резкой гипотрофией.



### Фенотипические проявления синдрома Эдвардса достаточно характерны.

Череп долихоцефальный, сдавленный с боков, низким лбом и широким выступающим затылком, иногда встречается микроцефалия или гидроцефалия. Глазные щели узкие, наблюдается эпикант, птоз (опущение органа), встречается очная патология, микрофтальмия, колобома, катаракта. Переносицы вдавленные, но спинка носа тонкая (выступает), ушные раковины

расположены очень низко, часто отсутствуют мочка и козелок. Недоразвитие завитка и протизавитка. Характерная микроретрогнатия (маленькая и смещенная назад челюсть). Рот маленький, треугольной формы с короткой верхней губой, нёбо высокое, иногда с щелью, шея короткая, часто с крыловидной складкой.

Отмечаются различные **аномалии опорно-двигательного аппарата**: грудная клетка расширена, грудина укорочена, таз узкий, конечности деформированы, ограниченная подвижность в тазобедренных суставах, встречается описание вывихов бедра. Кисти и пальцы короткие, дистально расположен и гипоплазирован 1 палец кисти, сглаженный тенар. Пальцы сжаты в кулак за типом "флексорной аномалии": II и V пальцы расположены этажа и прикрывают прижаты к ладони III и IV пальцы Первый палец стопы короткий и широкий, синдактилия II и III пальцев. Типичная для трисомии 18 форма стопы в виде "качели". Характерная общая мышечная гипотония. У мальчиков часто встречается крипторхизм (неопущение яичка в мошонку), гипосподия (аномалия анатомического строения пениса), гипертрофия клитора у девочек.

**Интеллектуальный дефект** соответствует олигофрении в стадии идиотии или глубокой имбецильности, и только в редких случаях мозаичного варианта хромосомы 18 умственная отсталость слабее обнаружена. Часто у таких больных развивается судорожный синдром.

**Дерматоглифическая картина** при синдроме Эдвардса имеет несколько отличительных признаков: большая частота дуг на подушечках пальцев рук (примерно в 10 раз выше, чем в популяции), часто отсутствует дистальная сгибательная складка на пальцах, у трети больных выявляется поперечная ладонная борозда, количество гребешков увеличено, осевой трирадиус обычно расположен дистально.

**На аутопсии** при синдроме Эдвардса находят большое количество пороков развития почти всех органов и систем. С разной частотой встречаются аномалии ЦНС: недоразвитость мозолистого тела, мозжечка, атрофия мозговых извилин.

Почти 95% пациентов с синдромом Эдвардса имеют **пороки сердца** и крупных сосудов, чаще встречающийся дефект межжелудочковой перегородки и незаращение артериального протока. Около половины всех случаев трисомии 18 сопровождаются врожденными **аномалиями органов пищеварения**: нарушения размещения кишечника (дивертикул Меккеля), резкое сужение пищевода или анального отверстия. С такой же частотой встречаются пороки развития мочеполовой системы - сегментированная или подковообразная почка, удвоение мочеточников, недоразвитость яичников. Во время цитогенетического обследования в 80% случаев выявляют трисомия 18, а у 10% больных - мозаицизм. Описаны случаи транслокационного варианта, двойной анеуплоидии типа 48, XXV +18 с участием трисомного за хромосомы 18 клона.

**Прогноз для жизни** неблагоприятный, средняя продолжительность жизни мальчиков 2-3 мес, девочек - 10 мес. Умирают 30% больных в течение первого месяца жизни, до года доживают лишь 10% больных. При мозаичных вариантах прогноз для жизни несколько лучше.

### **Синдром Патау**

#### **История**

Трисомия 13 впервые описана Эразмусом Бартолином в 1657. Хромосомную природу заболевания выявил доктор Клаус Патау в 1960. Заболевание названо в его честь. Синдром Патау также был описан для племен с островов Тихого океана. Считается, что эти случаи были вызваны радиационным заражением, появившимся в результате испытаний ядерного оружия в регионе.

#### **Генезис**

Встречается с частотой 1:7000-1:14000. Имеются два цитогенетических варианта синдрома Патау: простая трисомия и робертсоновская транслокация. Другие цитогенетические варианты (мозаицизм, изохромосома, неробертсоновские транслокации) обнаружены, но они встречаются крайне редко. Клиническая и патологоанатомическая картины простых трисомных форм и транслокационных не различается. 75 % случаев трисомии хромосомы 13 обусловлено появлением дополнительной хромосомы 13. Между частотой возникновения синдрома Патау и возрастом матери прослеживается зависимость, хотя и менее строгая, чем в случае синдрома Дауна. 25 % случаев СП — следствие транслокации с вовлечением хромосом 13-й пары, в том числе в трех из четырёх таких случаев мутация *de novo*. В четверти случаев транслокация с вовлечением хромосом 13-й пары имеет наследственный характер с возвратным риском 14 %.

Соотношение полов при синдроме Патау близко к 1:1. Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25 — 30 % ниже средних величин), которую нельзя объяснить небольшой недоношенностью (средний срок беременности 38,5 недель).

#### **Проявления заболевания**

Характерным осложнением беременности при вынашивании плода с синдромом Патау является многоводие: оно встречается почти в 50 % случаев Синдрома Патау.

При синдроме Патау наблюдаются тяжелые врожденные пороки. Дети с синдромом Патау рождаются с массой тела ниже нормы (2500 г). У них выявляются умеренная микроцефалия, нарушение развития различных отделов ЦНС, низкий скошенный лоб, суженные глазные щели, расстояние между которыми уменьшено, микрофтальмия и колобома, помутнение

роговицы, запавшая переносица, широкое основание носа, деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и нёба, полидактилия, флексорное положение кистей, короткая шея. У 80 % новорожденных встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиции сосудов и др. Наблюдаются фиброкистозные изменения поджелудочной железы, добавочные селезенки, эмбриональная пупочная грыжа. Почки увеличены, имеют повышенную дольчатость и кисты в корковом слое, выявляются пороки развития половых органов. Для СП характерна задержка умственного развития.

В связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95 % — до 1 года).

Однако некоторые больные живут в течение нескольких лет. Более того, в развитых странах отмечаются тенденция увеличения продолжительности жизни больных синдромом Патау до 5 лет (около 15 % детей) и даже до 10 лет (2 — 3 % детей).

Оставшиеся в живых страдают глубокой идиотией.

Другие синдромы врожденных пороков развития (синдромы Меккеля и Мора, тригоноцефалия Опитца) по отдельным признакам совпадают с синдромом Патау. Решающим фактором в диагностике является исследование хромосом. Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших детей. Точный цитогенетический диагноз необходим для прогноза здоровья будущих детей.

### ***Лечение***

Исправить хромосомные нарушения невозможно. Комплексная работа группы различных специалистов заключается в постоянном контроле за состоянием здоровья больного и поддержке семьи.

Синдром Патау (трисомия по хромосоме 13, Patau syndrome) – одно из наиболее распространенных хромосомных нарушений. Частота рождения детей с синдромом Патау не превышает 1 на 6000 новорожденных и не зависит от пола.

Дети с синдромом Патау рождаются с пренатальной гипотрофией (вес ребенка на 25-30% ниже средних величин) в результате беременности, осложненной многоводием.

Клинические признаки синдрома Патау достаточно специфичны: микроцефалия, тригоноцефалия, низкий скошенный лоб, расщелина губы и неба, узкие глазные щели, широкий нос с запавшей переносицей, микрофтальмия или анофтальмия, низко расположенные и деформированные ушные раковины, поли- и синдактилия кистей и стоп. Часто встречаются тяжелые пороки развития головного мозга (голопрозэнцефалия, аринэнцефалия, гипоплазия мозжечка), сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок), мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта. В связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95% - до 1 года), однако некоторые больные живут в течение нескольких лет. Дети, доживающие до 2-3 лет, имеют выраженную степень умственной отсталости.

Причиной развития синдрома Патау является утроение всей хромосомы 13 (около 75% случаев) или ее длинного плеча (около 25% случаев). В последнем случае происходит транслокация дополнительной копии этого участка на другую хромосому, причем в 75% случаев это мутация *de novo*. Трисомия по хромосоме 13 является частным случаем анеуплоидии – наличия в геноме набора хромосом, отличного от стандартного для данного вида и не кратного ему. Трисомия хромосомы 13 обычно вызвана нерасхождением хромосом

при формировании половых клеток родителя (яйцеклеток и сперматозоидов), в результате чего ребенок получает от матери (в 80% случаев) или от отца (в 20% случаев) лишнюю 13-ю хромосому. В этом случае все клетки организма ребёнка будут нести аномалию. В том случае, когда нерасхождение хромосом возникает при делении какой-либо клетки зародыша, наблюдается мозаичный вариант синдрома Патау (встречается крайне редко).

Риск рождения детей с синдромом Патау, по разным литературным данным, не изменяется или незначительно возрастает с увеличением возраста беременной женщины.

**Пренатальная диагностика синдрома Патау** включает в себя два этапа. На первом этапе, на сроке беременности 11-13 недель, проводится скрининг, который основывается преимущественно на биохимических показателях, поскольку на ранних сроках УЗИ не позволяет обнаружить в случае синдрома Патау каких-либо грубых аномалий развития, которые могут быть выявлены лишь во втором-третьем триместре. Биохимический анализ уровня определенных белков в крови беременной женщины (свободной  $\beta$ -субъединицы хорионического гормона человека ( $\beta$ -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)), с учетом ее возраста, позволяет рассчитать для нее риск рождения больного ребенка. Однако эти методы не позволяют поставить точный диагноз, и в результате проведенного скрининга лишь формируется группа риска беременных с повышенной вероятностью рождения больного синдромом Патау. На втором этапе в группе риска проводится инвазивная процедура для получения плодного материала, необходимого для точного определения статуса плода. В зависимости от срока беременности это может быть биопсия ворсин хориона (8-12 недели), амниоцентез (14-18 недели) или кордоцентез (после 20-й недели). В полученных образцах ткани плода проводится определение хромосомного набора.

"Золотым стандартом" выявления хромосомных нарушений во всем мире долгое время являлся и продолжает оставаться метод кариотипирования с дифференциальной окраской хромосом. Этот метод позволяет анализировать кариотип в целом и определять крупные (не менее 5-10 млн пар нуклеотидов) хромосомные перестройки. Однако у него существует ряд ограничений, таких как трудоемкость, длительность (1-2 недели), высокие требования к квалификации и опыту специалиста, проводящего исследование, а также, в ряде случаев, технические проблемы (недостаточное количество и качество исследуемого материала, отсутствие митозов или роста культуры).

Этих недостатков лишен метод количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции (КФ-ПЦР), который все более широко применяется для диагностики анеуплоидий, в том числе и синдрома Патау. Этот метод обладает достоверностью, сравнимой с достоверностью стандартного кариотипирования, является более быстрым, дешевым, менее требовательным к количеству и качеству материала (поскольку не связан с ростом культуры клеток) и позволяет одновременно анализировать большое число образцов. Однако метод КФ-ПЦР имеет и ограничения: в мозаичных случаях он позволяет выявлять только высокоуровневый мозаицизм (от 20%), кроме того, он не может исключить наличие более редких хромосомных нарушений, которые могут быть связаны с пороками развития плода. При проведении дородовой диагностики синдрома Патау, кроме материала плода, необходимо предоставлять биологический материал матери для того, чтобы исключить возможность получения ложноотрицательного результата из-за неправильного забора плодного материала.

В Центре Молекулярной Генетики проводится диагностика синдрома Патау (в том числе и пренатальная) методом КФ-ПЦР.

Пункт прейскуранта	Исследование	Цена, руб.	Срок исполнения (дней)
<i>Синдром Патау</i>			
4.55.3	Поиск трисомии по хромосоме 13 (1 чел.)	2 900,00	7
4.54.3	Поиск трисомии по хромосоме 13 (синдром Патау) у плода	3 300,00	7

**Синдром Патау** выделен в самостоятельную нозологическую форму в 1960 г. в результате генетического исследования, проведённого у детей с врождёнными пороками развития. Частота синдрома Патау среди новорождённых равна 1:5000-1:7000. Цитогенетические варианты этого синдрома следующие. Простая полная трисомия 13 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей (главным образом у матери) встречается у 80-85% больных. Остальные случаи обусловлены в основном передачей дополнительной хромосомы (точнее, её длинного плеча) в робертсоновских транслокациях типа D/13 и G/13. Обнаружены и другие цитогенетические варианты (мозаицизм, изохромосома, неробертсоновские транслокации), но они встречаются крайне редко. Клиническая и патологоанатомическая картина простых трисомных форм и транслокационных не различается.

Соотношение полов при **синдроме Патау** близко к 1:1. Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25-30% ниже средних величин), которую нельзя объяснить небольшой недоношенностью (средний срок гестации 38,3 нед). Характерное осложнение беременности при вынашивании плода с синдромом Патау - многоводие: оно встречается почти в 50% случаев синдрома Патау.

Для синдрома Патау характерны множественные врождённые пороки развития головного мозга и лица. Это патогенетически единая группа ранних (и, следовательно, тяжёлых) нарушений формирования головного мозга, глазных яблок, мозговой и лицевой частей черепа. Округлость черепа обычно уменьшена, встречается и тригоноцефалия. Лоб скошенный, низкий; глазные щели узкие, переносье запавшее, ушные раковины низко расположенные и деформированные. Типичный признак синдрома Патау - расщелины верхней губы и нёба (обычно двусторонние). Всегда обнаруживаются пороки нескольких внутренних органов в разной комбинации: дефекты перегородок сердца, незавершённый поворот кишечника, кисты почек, аномалии внутренних половых органов, дефекты поджелудочной железы. Как правило, наблюдаются полидактилия (чаще двусторонняя и на руках) и флексорное положение кистей.

**Клиническая диагностика синдрома Патау** основывается на сочетании характерных пороков развития. При подозрении на синдром Патау показано УЗИ всех внутренних органов.

В связи с тяжёлыми врождёнными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95% - до 1 года). Однако некоторые больные живут несколько лет. Более того, в развитых странах отмечается тенденция увеличения продолжительности жизни больных с синдромом Патау до 5 лет (около 15% детей) и даже до 10 лет (2-3% детей).



Другие синдромы врождённых пороков развития (синдромы Меккеля и Мора, тригоноцефалия Опитца) по отдельным признакам совпадают с синдромом Патау. Решающий фактор в диагностике - исследование хромосом. Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших детей. Точный цитогенетический диагноз необходим для прогноза здоровья будущих детей в семье.

Лечебная помощь детям с **синдромом Патау** неспецифическая: операции по поводу врождённых пороков развития (по жизненным показаниям), общеукрепляющее лечение, тщательный уход, профилактика простудных и инфекционных болезней. Дети с синдромом Патау практически всегда имеют глубокую идиотию.

**Синдром Патау** является наследственным и заключается в появлении трисомии по 13-й хромосоме. Кариотип человека при этом имеет вид: 47,XX или XY, 13+. Точную причину появления данных хромосомных изменений выявить не представляется возможным. Гипотетически их можно объяснить комплексным воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды в сочетании с некоторыми соматическими и/или инфекционными заболеваниями матери. Определенную роль играет возраст беременной: установлено, что число новорожденных с синдромом Патау закономерно больше у возрастных перво- или повторнородящих.

Частота встречаемости синдрома Патау находится в пределах 1:6000 новорожденных.

### ***Клиника синдрома Патау***

**Множественные пороки развития** отчетливо заметны и непосредственно обуславливают малую продолжительность жизни детей с данной патологией. Несмотря на то, что дети согласно срокам беременности рождаются доношенными или незначительно недоношенными (средний срок беременности – 38 недель), обращает на себя внимание очень низкий вес новорожденных (в среднем на четверть ниже нормы). Их двигательная активность сильно снижена. Темпы физического и психического развития крайне низкие.

**Внешние аномалии развития** многочисленны и патогномичны для синдрома Патау. У ребенка малые размеры черепа, который, к тому же, имеет неправильную форму (башенный череп либо треугольный с верхушкой, обращенной кверху); глазные яблоки уменьшены (иногда и вовсе отсутствуют), глазная щель узкая, лоб скошен. Обращают на себя внимание низко расположенные и деформированные ушные раковины, запавшая переносица. Однако наиболее облигатным признаком синдрома Патау является двусторонняя расщелина неба и верхней губы в сочетании с полидактилией обычно только на руках (могут быть варианты полидактилии на руках и ногах одновременно).

**Аномалии внутренних органов** при синдроме Патау тяжелые и многочисленные. Врожденные пороки сердца представлены в основном дефектами межжелудочковой перегородки различной величины. Кишечник во время внутриутробного развития при синдроме Патау не до конца завершает свой поворот, ткань поджелудочной железы гипоплазирована. Почки – с признаками поликистоза, половые органы недоразвиты.

### ***Диагностика синдрома Патау***

**Диагностика и своевременное обнаружение синдрома Патау во время беременности** во многом облегчилась благодаря скрининговому ультразвуковому исследованию беременных. Наиболее важный признак, позволяющий заподозрить данную патологию, - многоводие. Почти у половины женщин с многоводием во время беременности рождаются дети с различными аномалиями развития, в том числе с синдромом Патау. Клиническая диагностика основывается на данных осмотра новорожденного. Обычно правильный диагноз в этом случае поставить несложно.

Какого-либо метода лечения синдрома Патау не существует. Пороки развития слишком сложны для коррекции. Максимальная продолжительность жизни детей с данной патологией колеблется от 5 до 7 лет (около 6-8% от числа больных). При этом физическое и умственное развитие их намного отстает от таковых у сверстников. Наиболее часто дети с синдромом Патау погибают на первом году жизни.

### **Лежена синдром**

*Лежéна синдро́м (J. J. L.M. Lejeune, франц. педиатр и генетик, родился в 1926 г.; синоним синдром кошачьего крика)*

врожденный комплекс пороков развития, обусловленный нарушением структуры одной из хромосом группы В. Описан в 1963 г. Леженом с соавторами.

Частота синдрома среди новорожденных около 1: 3000, мальчики и девочки поражаются одинаково часто. Зависимость частоты рождения детей с Л.с. от возраста родителей не установлена. Синдром обусловлен изменениями короткого плеча хромосомы 5-й пары (*рис. 1*), возникающими чаще вследствие потери участка хромосомы, реже — структурной перестройки хромосомы или перемещения сегмента хромосомы внутри хромосомного набора. Описаны и другие варианты сбалансированных транслокаций в клетках родителей, приводившие к рождению детей с синдромом Лежена. Некоторая вариабельность клинических проявлений синдрома, по-видимому, зависит от размеров недостающего участка хромосомы.

Дети с Л.с. обычно рождаются с низкой массой тела (до 2500 г) даже при доношенной беременности. Наиболее постоянным признаком является специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье. Этот симптом обусловлен особенностью строения гортани, определяемым при ларингоскопии — маленьким вялым надгортанником, который может опускаться над голосовой щелью. Голосовые складки не изменены. Рентгенологически отмечается уменьшение воздушного пространства над голосовыми складками.

В раннем детском возрасте характерны лунообразное лицо, косой разрез глаз с опущенными наружными углами, эпикантус (складка у внутреннего угла глаза), гипертелоризм (широко расставленные глаза), несколько уплощенный нос, низко расположенные ушные раковины (*рис. 2*), впереди которых часто имеются небольшие (размером 1—3 мм) круглые фиброзные узелки. Мозговой череп относительно малых размеров (микроцефалия), долихоцефальной формы (значительное преобладание продольных размеров над поперечными) или с выступающими лобными буграми. Отмечается маленькая нижняя челюсть и короткая шея с избыточной кожей, формирующей крыловидные складки. В некоторых случаях отмечается расщепление верхней губы или неба либо высокое готическое небо и расщепление язычка. Возможны преходящее или постоянное Косоглазие, астигматизм (см. Рефракция глаза). В ряде случаев выявляют изменения глазного дна, в частности очаги депигментации сетчатки, а также атрофию зрительного нерва. Из аномалий развития внутренних органов наиболее часты пороки развития сердца и сосудов, почек. У мальчиков часто бывает Гипоспадия. Может быть четырехпалость или короткая, треугольной формы средняя фаланга V пальца. Общая мышечная гипотония, характерная для новорожденных с Л.с., обычно сохраняется в течение 1 года и дольше. У всех детей с Л.с. наблюдается умственная отсталость, большинство отстают в физическом развитии. Биохимические нарушения при Л.с. неспецифичны: длительное сохранение фетального гемоглобина, некоторое снижение содержания альбумина в сыворотке крови, умеренная аминоацидемия и аминоацидурия.

Частота и выраженность отдельных признаков Л.с. имеют возрастную зависимость. Такие признаки, как плач, напоминающий кошачье мяуканье, мышечная гипотония, лунообразное лицо в большинстве случаев с возрастом полностью исчезают, а микроцефалия, косой разрез глаз становятся более выраженными; прогрессирует отставание в психомоторном развитии. Может быть *стридор*; больные подвержены заболеваниям верхних дыхательных путей.

Синдром дифференцируют с другими врожденными пороками развития хромосомной и нехромосомной этиологии. Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом.

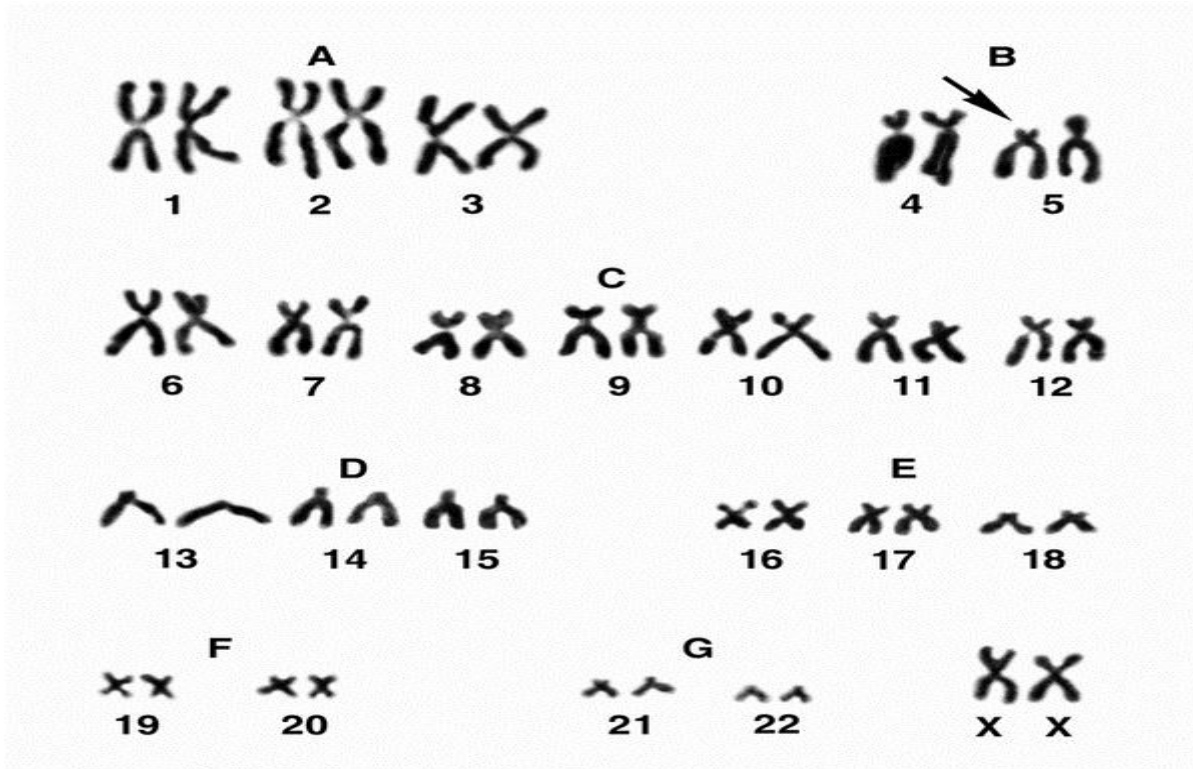
Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика.

Средняя продолжительность жизни больных снижена. Они погибают вследствие сердечной недостаточности (Сердечная недостаточность) или почечной недостаточности (Почечная недостаточность), от интеркуррентных инфекционных болезней.

Профилактика заключается в своевременном проведении медико-генетического консультирования (Медико-генетическое консультирование) в семьях, где имелись больные с синдромом Лежена и основывается на определении кариотипа родителей, у которых был больной ребенок. Наличие изменений короткого плеча 5-й пары хромосом является абсолютным показанием для антенатального определения кариотипа плода при последующих беременностях путем амниоцентеза и исследования амниотических клеток. Сбалансированная транслокация у одного из родителей требует также исследования кариотипа у его кровных родственников с целью выявления лиц, имеющих транслокацию.

**Лежена Синдром** (J. J. L.M. Lejeune, франц. педиатр и генетик, родился в 1926 г.; синоним синдром кошачьего крика) врожденный комплекс пороков развития, обусловленный нарушением структуры одной из хромосом группы В. Описан в 1963 г. Леженом с соавторами. Частота синдрома среди новорожденных около 1: 3000, мальчики и девочки поражаются одинаково часто. Зависимость частоты рождения детей с Л.с. от возраста родителей не установлена. Синдром обусловлен изменениями короткого плеча хромосомы 5-й пары (рис. 1), возникающими чаще вследствие потери участка хромосомы, реже — структурной перестройки хромосомы или перемещения сегмента хромосомы внутри хромосомного набора. Описаны и другие варианты сбалансированных транслокаций в клетках родителей, приводившие к рождению детей с синдромом Лежена. Некоторая вариабельность клинических проявлений синдрома, по-видимому, зависит от размеров недостающего участка хромосомы. Дети с Л.с. обычно рождаются с низкой массой тела (до 2500 г) даже при доношенной беременности. Наиболее постоянным признаком является специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье. Этот симптом обусловлен особенностью строения гортани, определяемым при ларингоскопии — маленьким вялым надгортанником, который может опускаться над голосовой щелью. Голосовые складки не изменены. Рентгенологически отмечается уменьшение воздушного пространства над голосовыми складками. В раннем детском возрасте характерны лунообразное лицо, косой разрез глаз с опущенными наружными углами, эпикантус (складка у внутреннего угла глаза), гипертелоризм (широко расставленные глаза), несколько уплощенный нос, низко расположенные ушные раковины (рис. 2), впереди которых часто имеются небольшие (размером 1—3 мм) круглые фиброзные узелки. Мозговой череп относительно малых размеров (микроцефалия), долихоцефальной формы (значительное преобладание продольных размеров над поперечными) или с выступающими лобными буграми.

Отмечается маленькая нижняя челюсть и короткая шея с избыточной кожей, формирующей крыловидные складки. В некоторых случаях отмечается расщепление верхней губы или неба либо высокое готическое небо и расщепление язычка. Возможны преходящее или постоянное Косоглазие, астигматизм (см. Рефракция глаза). В ряде случаев выявляют изменения глазного дна, в частности очаги депигментации сетчатки, а также атрофию зрительного нерва. Из аномалий развития внутренних органов наиболее часты пороки развития сердца и сосудов, почек. У мальчиков часто бывает Гипоспадия. Может быть четырехпалость или короткая, треугольной формы средняя фаланга V пальца. Общая мышечная гипотония, характерная для новорожденных с Л.с., обычно сохраняется в течение 1 года и дольше. У всех детей с Л.с. наблюдается умственная отсталость, большинство отстают в физическом развитии. Биохимические нарушения при Л.с. неспецифичны: длительное сохранение фетального гемоглобина, некоторое снижение содержания альбумина в сыворотке крови, умеренная аминоацидемия и аминоацидурия. Частота и выраженность отдельных признаков Л.с. имеют возрастную зависимость. Такие признаки, как плач, напоминающий кошачье мяуканье, мышечная гипотония, лунообразное лицо в большинстве случаев с возрастом полностью исчезают, а микроцефалия, косой разрез глаз становятся более выраженными; прогрессирует отставание в психомоторном развитии. Может быть стридор; больные подвержены заболеваниям верхних дыхательных путей. Синдром дифференцируют с другими врожденными пороками развития хромосомной и нехромосомной этиологии. Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом. Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика. Средняя продолжительность жизни больных снижена. Они погибают вследствие сердечной недостаточности (Сердечная недостаточность) или почечной недостаточности (Почечная недостаточность), от интеркуррентных инфекционных болезней. Профилактика заключается в своевременном проведении медико-генетического консультирования (Медико-генетическое консультирование) в семьях, где имелись больные с синдромом Лежена и основывается на определении кариотипа родителей, у которых был больной ребенок. Наличие изменений короткого плеча 5-й пары хромосом является абсолютным показанием для антенатального определения кариотипа плода при последующих беременностях путем амниоцентеза и исследования амниотических клеток. Сбалансированная транслокация у одного из родителей требует также исследования кариотипа у его кровных родственников с целью выявления лиц, имеющих транслокацию. Библиогр.: Козлова С.И. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование, с. 337, М., 1987; Маринчева Г.С. и Гаврилов В.И. Умственная отсталость при наследственных болезнях, с. 180, М., 1988; Терапология человека, под ред. Г.И. Лазюка, с. 314, М., 1979. Рис. 1. Хромосомный набор больной с синдромом Лежена: групповая (от А до G) и индивидуальная идентификация хромосом (стрелкой указан дефект короткого плеча хромосомы 5-й пары, вторая хромосома не изменена). Рис. 2а). Ребенок с синдромом Лежена в возрасте 4 дней: лунообразное лицо, косой разрез глаз с опущенными наружными углами, несколько уплощенный нос, низко расположенные ушные раковины. Рис. 2б). Ребенок с синдромом Лежена в возрасте 4 лет. II Лежена синдром (J. Lejeune, p. 1926 г., франц. педиатр и генетик) см. Болезнь кошачьего крика.



**Синдром кошачьего крика** (*Cri-Du-Chat Syndrome*) (синонимы: болезнь кошачьего крика, синдром Лежена по имени описавшего его в 1963 г. французского ученого).

#### **Генетика**

Кариотип 46 XX или XY, 5p-. Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом.

Хромосомно синдром кошачьего крика объясняется частичной моносомией; он развивается при делеции (с утратой от трети до половины, реже полная утрата) короткого плеча пятой хромосомы. Для развития клинической картины синдрома имеет значение не величина утраченного участка, а конкретный незначительный фрагмент хромосомы. Изредка отмечается мозаицизм по делеции или образование кольцевой хромосомы-5.

#### **Клиника**

При этом синдроме наблюдается:

- общее отставание в развитии,
- низкая масса при рождении и мышечная гипотония,
- лунообразное лицо с широко расставленными глазами
- характерный плач ребёнка, напоминающий кошачье мяуканье, причиной которого является изменение гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки) или недоразвитие гортани. Признак исчезает к концу первого года жизни.

Кроме того, встречаются врожденные пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов, микроцефалия, птоз, низкое расположение и деформация ушных раковин, кожные складки впереди уха, гипертелоризм (увеличенное расстояние между какими-либо парными органами или анатомическими образованиями (например, между внутренними краями глазниц, грудными сосками), эпикантус (поперечная кожная складка около внутреннего угла глаза, обычно двусторонняя; наиболее чётко выражена при болезни Дауна, антимонголоидный разрез глаз.

Частота синдрома примерно 1:45000. Соотношение полов М1 : Ж1,3.

Клиническая картина синдрома и продолжительность жизни людей с этим синдромом довольно сильно варьирует по сочетанию врождённых пороков развития органов.

Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика.

Лежена синдром (J. J. L.M. Lejeune, франц. педиатр и генетик, родился в 1926 г.; синоним синдром кошачьего крика) — врожденный комплекс пороков развития, обусловленный нарушением структуры одной из хромосом группы В. Описан в 1963 г. Леженом с соавторами.

Частота синдрома среди новорожденных около 1: 3000, мальчики и девочки поражаются одинаково часто. Зависимость частоты рождения детей с Л.с. от возраста родителей не установлена. Синдром обусловлен изменениями короткого плеча хромосомы 5-й пары (рис. 1), возникающими чаще вследствие потери участка хромосомы, реже — структурной перестройки хромосомы или перемещения сегмента хромосомы внутри хромосомного набора. Описаны и другие варианты сбалансированных транслокаций в клетках родителей, приводившие к рождению детей с синдромом Лежена. Некоторая вариабельность клинических проявлений синдрома, по-видимому, зависит от размеров недостающего участка хромосомы.

Дети с Л.с. обычно рождаются с низкой массой тела (до 2500 г) даже при доношенной беременности. Наиболее постоянным признаком является специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье. Этот симптом обусловлен особенностью строения гортани, определяемым при ларингоскопии — маленьким вялым надгортанником, который может опускаться над голосовой щелью. Голосовые складки не изменены. Рентгенологически отмечается уменьшение воздушного пространства над голосовыми складками.

В раннем детском возрасте характерны лунообразное лицо, косой разрез глаз с опущенными наружными углами, эпикантус (складка у внутреннего угла глаза), гипертелоризм (широко расставленные глаза), несколько уплощенный нос, низко расположенные ушные раковины (рис. 2), впереди которых часто имеются небольшие (размером 1—3 мм) круглые фиброзные узелки. Мозговой череп относительно малых размеров (микроцефалия), долихоцефальной формы (значительное преобладание продольных размеров над поперечными) или с выступающими лобными буграми. Отмечается маленькая нижняя челюсть и короткая шея с избыточной кожей, формирующей крыловидные складки. В некоторых случаях отмечается расщепление верхней губы или неба либо высокое готическое небо и расщепление язычка. Возможны преходящее или постоянное косоглазие, астигматизм (см. Рефракция глаза). В ряде случаев выявляют изменения глазного дна, в частности очаги депигментации сетчатки, а также атрофию зрительного нерва. Из аномалий развития внутренних органов наиболее часты пороки развития сердца и сосудов, почек. У мальчиков часто бывает гипоспадия. Может быть четырехпалость или короткая, треугольной формы средняя фаланга V пальца. Общая мышечная гипотония, характерная для новорожденных с Л.с., обычно сохраняется в течение 1 года и дольше. У всех детей с Л.с. наблюдается умственная отсталость, большинство отстают в физическом развитии. Биохимические нарушения при Л.с. неспецифичны: длительное сохранение фетального гемоглобина, некоторое

снижение содержания альбумина в сыворотке крови, умеренная аминоацидемия и аминоацидурия.

Частота и выраженность отдельных признаков Л.с. имеют возрастную зависимость. Такие признаки, как плач, напоминающий кошачье мяуканье, мышечная гипотония, лунообразное лицо в большинстве случаев с возрастом полностью исчезают, а микроцефалия, косой разрез глаз становятся более выраженными; прогрессирует отставание в психомоторном развитии. Может быть стридор; больные подвержены заболеваниям верхних дыхательных путей.

Синдром дифференцируют с другими врожденными пороками развития хромосомной и нехромосомной этиологии. Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом.

Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика.

Средняя продолжительность жизни больных снижена. Они погибают вследствие сердечной недостаточности или почечной недостаточности, от интеркуррентных инфекционных болезней.

Профилактика заключается в своевременном проведении медико-генетического консультирования в семьях, где имелись больные с синдромом Лежена и основывается на определении кариотипа родителей, у которых был больной ребенок. Наличие изменений короткого плеча 5-й пары хромосом является абсолютным показанием для антенатального определения кариотипа плода при последующих беременностях путем амниоцентеза и исследования амниотических клеток. Сбалансированная транслокация у одного из родителей требует также исследования кариотипа у его кровных родственников с целью выявления лиц, имеющих транслокацию.

**Синдром Вольфа-Хиршхорна** – это заболевание, вызванное изменением в хромосомах человека (наблюдается делеция короткого плеча четвертой хромосомы). Заболевание характеризуется большим количеством врожденных пороков, к которым присоединяется отставание физического и психомоторного развития. Гипоплазия отмечается уже в утробе, при этом дети рождаются доношенными, но со значительным дефицитом веса (масса новорожденных с синдромом Вольфа-Хиршхорна не превышает двух килограмм). Низкая масса тела при данном заболевании заметнее, чем при иных хромосомных отклонениях. При этом, как и в случае с другими заболеваниями, связанными с нарушением хромосом, у **больных детей** наблюдается микроцефалия, аномальные ушные раковины, зачастую имеются преаурикулярные складки, аномально выглядят глазные яблоки, часто наблюдаются расщелины неба и губ. Внешне существует и ряд специфических признаков – маленький рот, клювовидный нос, гипоспадия, у мальчиков выражен крипторхизм, у большинства больных детей деформированы стопы. Вместе с внешними признаками заболевания, у половины больных синдромом Вольфа-Хиршхорна наблюдаются и поражения внутренних органов, при этом поражаются практически все системы, и желудочно-кишечный тракт, и сердечнососудистая система, и мочеполовая.

**Прогнозы для детей с синдромом Вольфа-Хиршхорна** неблагоприятные, большинство больных погибает на первом году жизни, в медицине известен только один случай болезни, при котором больному удалось прожить до 25 лет. При этом лечения больных с синдромом Вольфа-Хиршхорна не проводится, так как нарушения в

хромосомах являются необратимыми. Терапия направлена на поддержание жизнедеятельности больного как можно больший период времени, лекарственные препараты назначаются симптоматически. Основная цель медиков – это поддержка родственников ребенка и предотвращение появления в семье детей с синдромом Вольфа-Хиршхорна, для этого рекомендуется в период планирования беременности посещать генетика. При этом больные дети рождаются крайне редко, приблизительно 1 случай на 100000 новорожденных, но цитогенетическое обследование больного и родителей обязательно, так как возможно рождение больных детей у вполне здоровых родителей (такие случаи составляют около 80% появления больных с синдромом Вольфа-Хиршхорна).

### **Значение медико-генетического консультирования в профилактике наследственных болезней**

Медико-генетическое консультирование — это специализированный вид медицинской помощи, направленный на профилактику наследственной патологии. Его целью является определение вероятности рождения ребенка с наследственным заболеванием и объяснение этой ситуации консультирующимся, помощь семье в принятии решения. Термин «медико-генетическая консультация» означает как обследование у врача-генетика, так и специализированное медицинское учреждение.

Консультация у врача-генетика обязательно начинается с уточнения диагноза пробанда. При этом используются специализированные методы: клинико-генеалогический, цитогенетический, биохимический, молекулярно-генетический. В случае необходимости для обследования больного привлекаются врачи других специальностей. Достаточно часто применяются разнообразные методы общего клинико-лабораторного исследования: гормональные, радиологические, иммунологические и т.д.

Для уточнения диагноза бывает необходимо обследовать родственников. Это помогает определить, тип наследования, уточнить диагноз заболевания у пробанда. Кроме того, анализ клинических проявлений у разных членов семьи дает возможность предполагать характер течения патологического процесса у конкретного человека.

Медико-генетическое консультирование заканчивается разъяснением обратившимся пациентам генетического риска возникновения заболевания, характера его течения. При этом даются советы по профилактике рождения больного ребенка, современным методам доклинической диагностики и терапии. Этот последний этап работы врача-генетика является очень важным, так как он определяет эффективность консультации. Если пациенты неправильно поймут заключение или не будут ему доверять, то в семье может повториться тяжелая трагедия. Часто родители или другие родственники больного испытывают чувство «вины» за произошедшее в семье несчастье. В таком случае необходимо объяснить пациентам случайность и независимость действия генетических факторов от воли человека. Беседа врача-генетика должна способствовать предупреждению рождения больного ребенка в семье. Если риск тяжелого заболевания оказывается очень высоким и нет способов для его дородовой диагностики, то рекомендуют отказаться от деторождения. Но в любом случае окончательное решение о дальнейшем рождении ребенка принимается только семьей.



### ***Перспективное и ретроспективное консультирование***

За медико-генетической помощью обращаются пациенты с самыми разнообразными проблемами. В зависимости от основной причины выделяют перспективное и ретроспективное консультирование.

В большинстве случаев поводом для обследования у врача-генетика является наследственное или предположительно наследственное заболевание у ребенка. Такое консультирование получило название ретроспективного. Оно применяется с целью уточнения диагноза, прогноза течения заболевания, определения повторного риска рождения больного ребенка.

Если же медико-генетическое консультирование проводится до проявления заболевания в семье, оно называется перспективным. Причинами обращения в таких случаях обычно оказываются тератогенные или мутагенные воздействия, кровное родство супругов, наличие заболевания у родственника.

Важнейшей задачей медицинской генетики является увеличение числа перспективных консультаций. В некоторых странах уже в настоящее время молодым супругам предлагают исследовать кариотипы, чтобы выявить сбалансированные хромосомные перестройки. Если они будут обнаружены, то своевременная дородовая диагностика позволит предупредить рождение ребенка-инвалида в этой семье. Изучение генома человека открывает перспективы для профилактики моногенных и мультифакториальных наследственных заболеваний, так как дает возможность определить носительство патологических генов и генов предрасположенности. Первое подобное исследование было проведено в США в популяции евреев-ашкенази, у которых достаточно часто регистрировались случаи рождения детей с амавротической идиотией Тея-Сакса. Это аутосомно-рецессивное заболевание обмена веществ приводит к тяжелому поражению нервной системы и ранней гибели ребенка. Практически всех представителей этой национальности тестировали на гетерозиготное носительство данной патологии. Если оба супруга имели ген заболевания, то при беременности проводилось исследование плода. В результате в США практически перестали рождаться дети с амавротической идиотией Тея-Сакса.

Геном человека еще недостаточно изучен. Существуют колоссальные социальные, религиозные, нравственные проблемы, без решения которых определение генетических характеристик человека принесет больше вреда, чем пользы. Однако исследования в этой области продолжаются и, вероятно, уже в обозримом будущем появится возможность создания индивидуальных рекомендаций по охране здоровья для каждого человека.

### ***Важность планирования семьи***

Планирование дальнейшего деторождения в семье, в которой зарегистрирован случай наследственного заболевания, зависит от целого ряда факторов. Ведущую роль при этом играет уровень риска рождения больного ребенка. Генетический риск обычно выражается в процентах. Упрощенно его разделяют на низкий, средний и высокий. При низком риске патологические изменения можно ожидать только у 5% потомков. В этом случае обычно нет противопоказаний для дальнейшего деторождения. Средний риск регистрируется, если вероятность рождения больного ребенка достигает 6-20%. В такой ситуации планирование деторождения определяется предполагаемой тяжестью заболевания и возможностью дородовой диагностики. Высокий генетический риск (более 20%) обычно сопровождается необходимостью исследования плода при беременности для обнаружения у него патологических изменений. Если же дородовая диагностика невозможна, а заболевание является очень тяжелым, то часто супруги отказываются от дальнейшего деторождения.

Такое разделение генетического риска на низкий, средний и высокий является достаточно условным, поскольку на отношение к его уровню влияют особенности течения заболевания. Например, вероятность в 4% развития детского инвалидизирующего, устойчивого к терапии патологического состояния (в частности, синдрома Дауна) часто расценивается, как высокий риск и требует обязательного использования методов дородовой диагностики. В то же время 50% -ный риск появления у ребенка легко корригируемых изменений (в частности, шестипалости) обычно не ограничивает деторождение в семье.

Повышенный генетический риск часто сопровождается кровнородственными браками. Отказ от рождения детей в таких семьях является профилактикой наследственных заболеваний. Но для 20% населения мира традиционны браки между двоюродными сибсами. В таких популяциях заметно увеличена частота аутосомно-рецессивных заболеваний, повышена вероятность младенческой смертности, умственной отсталости и врожденных пороков развития. Планирование деторождения может сопровождаться отказом от брака двух гетерозиготных носителей одного патологического гена. Это возможно, если проводится молекулярно-генетическое обследование популяции, в которой регистрируется высокая частота какого-либо моногенного заболевания.

Возраст супругов также имеет большое значение при планировании семьи. Многочисленными исследованиями было показано увеличение рождения детей с наследственной патологией особенно у женщин старше 35 лет и у мужчин — 40. Поэтому желательно окончить деторождение до этого возраста.

Окончательное решение супругов о количестве детей в семье зависит также от их интеллектуального и социального уровня, степени родства с больным родственником, количества индивидов с наследственной патологией в семье.

При планировании беременности в последние годы применяется так называемая периконцепционная профилактика, позволяющая снизить вероятность рождения ребенка с врожденным пороком развития и другими заболеваниями. В основе такого подхода — мультифакториальная природа большинства патологических состояний, которые возникают под влиянием как наследственных, так и внешнесредовых факторов. Ограничение контакта с вредными внешними воздействиями, создание благоприятных условий для созревания половых клеток, имплантации зиготы и формирования плода препятствует проявлению патологического действия генов.

Периконцепционная профилактика включает следующие этапы:

1. Выбор времени зачатия. Многочисленными исследованиями было показано, что риск рождения ребенка с ВПР является особенно низким, если зачатие приходится на конец лета — начало осени. Самая высокая вероятность появления больного потомства регистрируется при начале беременности в весенние месяцы.

2. Обследование супругов до беременности для выявления у них различных инфекционных, эндокринных и других заболеваний. Гормональные изменения, хронические инфекции, особенно половых путей, нарушают процессы созревания половых клеток и, если больна женщина, формирование эмбриона и плода.

В этих случаях требуется коррекция этих состояний, оздоровление обоих супругов. На этом этапе проводится также медико-генетическое консультирование, уточняется риск рождения больного ребенка, определяются подходы к дородовой диагностике. Супругам рекомендуют отказаться от курения, алкоголя, по возможности ограничить контакты с вредными производственными факторами.

3. Прием поливитаминных препаратов в течение 2-3 месяцев до зачатия. Эти лекарственные средства должны содержать фолиевую кислоту до 0,4-1 мг в сутки, аскорбиновую кислоту, а-токоферол, витамины группы В. Рацион питания супругов обогащается продуктами, содержащими фолиевую кислоту: зелень, помидоры, бобовые, печень. Подобная терапия нормализует обменные процессы в клетках, обеспечивает правильное функционирование генетического аппарата, создает благоприятные условия для внутриутробного развития плода.

4. Прием женщиной поливитаминов до 10-12-й недели беременности.

5. Наблюдение за беременностью, которое включает методы дородовой диагностики, позволяющей обнаружить заболевание у плода.

Широкое распространение таких профилактических мероприятий, серьезное отношение супругов к рождению ребенка наряду с общегосударственными программами по охране окружающей среды и совершенствованию здравоохранения будут способствовать уменьшению груза наследственной и врожденной патологии.

**Медико-генетическое консультирование** - специализированный вид медицинской помощи населению направленный на профилактику наследственных болезней. Суть его в определении прогноза рождения ребенка с наследственной патологией, объяснении вероятности этого события и помощи консультирующейся семье в принятии решения о деторождении. Медико-генетическая консультация состоит из трех этапов: диагностика, прогнозирование и заключение. Как правило, за консультацией обращаются семьи, где уже имеется ребенок с наследственной патологией, или семьи, в которых имеются больные родственники. Консультирование всегда начинается с уточнения диагноза наследственной болезни, поскольку точный диагноз является необходимой предпосылкой любой консультации.

**Уточнение диагноза** в медико-генетической консультации проводится с помощью генетического анализа. При этом во всех без исключения случаях применяется генеалогический метод исследования. При условии тщательного составления родословной, он дает ценную информацию для постановки диагноза наследственной болезни. Не менее чем в 10 % случаев применяется цитогенетическое исследование. Это необходимо для прогноза при установленном диагнозе хромосомной болезни и уточнении диагноза в неясных случаях при врожденных пороках развития. Биохимический и иммунологический методы не являются специфичными для генетической консультации, но применяются так же широко, как и при диагностике ненаследственных заболеваний. Кроме того, в процессе генетического консультирования иногда возникает потребность дополнительного параклинического обследования. В таких случаях больного или его родственников направляют в соответствующие специализированные учреждения.

На **втором этапе** определяют прогноз для потомства. Генетический риск может быть определен либо путем теоретических расчетов с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики, либо с помощью эмпирических данных (на основе таблиц эмпирического риска). При моногенных, менделирующих болезнях прогноз основывается на расчете вероятности появления потомства в соответствии с генетическими закономерностями. При этом если известен тип наследования данного заболевания и по родословной удастся установить генотип родителей, оценка риска сводится к анализу менделевского расщепления. Если у пробанда установлена вновь возникшая мутация, то риск рождения ребенка с такой же патологией незначителен. При хромосомных болезнях определение риска повторного рождения потомства с хромосомными аномалиями зависит от

того, каковы кариотипы родителей (мозаицизм, структурные аномалии хромосом). В случае отсутствия нарушений в кариотипе родителей вероятность повторного рождения ребенка с хромосомной аномалией оценивается по эмпирическим данным для каждого вида аномалии с учетом возраста родителей. При мультифакториальных заболеваниях основой оценки риска являются эмпирические данные о популяционной и семейной частоте каждого из них. Специфический генетический риск до 5 % принято считать низким, до 10 % - повышенным в легкой степени, до 20 % - средним, выше 20 % - высоким. Генетический риск средней степени расценивают как противопоказание к зачатию или показание к прерыванию уже имеющейся беременности. Возможность проведения пренатальной диагностики является определяющей для принятия положительного решения в отношении завершения беременности.

**Третий этап** консультирования включает представление заключения и советы родителям. Заключительные этапы консультирования требуют самого пристального внимания. Нельзя получить правильный эффект консультирования, если пациенты неправильно поймут объяснения врача-генетика. Для достижения цели консультирования при беседе с пациентами следует учитывать уровень их образования, социально-экономическое положение семьи, структуру личности и взаимоотношения в семье. Толкование риска должно быть приспособлено к каждому случаю индивидуально. Кроме того, роль врача не должна сводиться только к объяснению смысла риска, врач должен помочь в принятии решения. Медицинские задачи консультирования решаются легче, чем социально-этические проблемы. Не вызывает сомнения, что чем тяжелее наследственная болезнь, тем настоятельнее врач должен рекомендовать отказаться от деторождения. Однако при одной и той же болезни, при одной и той же вероятности рождения больного ребенка разная обстановка в семье требует различных подходов в объяснении риска. В любом случае принятие решения о деторождении остается за семьей.

**Целью генетического консультирования** в общепопуляционном смысле является снижение груза патологической наследственности, а цель отдельной консультации - помощь семье в принятии правильного решения по вопросам планирования семьи. Медико-генетическое консультирование наиболее эффективно, когда оно проводится как проспективное консультирование. При этом риск рождения больного ребенка определяется до наступления беременности или в ранние ее сроки. Такие консультации проводят в случае кровного родства супругов, при отягощенной наследственности по линии мужа или жены, воздействии возможных или известных тератогенов в первые три месяца беременности, неблагополучное протекание беременности и повторные спонтанные аборты. Ретроспективное консультирование проводится после рождения больного ребенка (врожденные пороки развития, задержка физического развития и умственная отсталость) относительно здоровья будущих детей. В принципе каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения. Критерием эффективности консультирования в широком смысле служит изменение (уменьшение) частоты патологических генов, а отдельной консультации - изменение поведения супругов, обращающихся по вопросам деторождения. При широком внедрении медико-генетического консультирования может быть достигнуто некоторое снижение частоты наследственных болезней, а также смертности (особенно детской). Главный итог медико-генетического консультирования - моральный для тех семей, в которых не родились больные дети или родились здоровые.

**Медико-генетическое консультирование** - специализированный вид медицинской помощи - является наиболее распространенным видом профилактики наследственных болезней. Суть его заключается в определении прогноза рождения ребенка с наследственной патологией, объяснении вероятности этого события консультирующимся и помощи семье в принятии решения о дальнейшем деторождении.

Еще в конце 20-х годов С.Н.Давиденков в России, впервые в мире организовал медико-генетическую консультацию при Институте нервно-психиатрической профилактики. Он четко сформулировал задачи и методы медико-генетического консультирования. Однако развитие данной области профилактики и генетики человека в целом затормозилось в 30-х годах практически во всех развитых странах. Это было связано с тем, что в нацистской Германии для обоснования геноцида использовали генетические концепции и ввели насильственную стерилизацию как метод "оздоровления расы". В Москве был закрыт Медико-генетический институт. В США медико-генетические консультации (кабинеты) начали организовываться в 40-х годах, но действительно интенсивное развитие такой помощи в разных странах (в том числе в России и Германии) началось в 60-70-х годах. К этому времени уже отмечался большой прогресс в изучении хромосомной патологии и наследственных болезней обмена веществ. Термин "медико-генетическая консультация" определяет два понятия:

- 1) консультация врача-генетика как врачебное заключение;
- 2) структурное подразделение в каком-либо звене здравоохранения (при больнице, при объединении, поликлинике и др.).

Показаниями для медико-генетического консультирования являются:

- 1) рождение ребенка с врожденным пороком развития;
- 2) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье в широком смысле слова;
- 3) задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- 4) повторные спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения;
- 5) близкородственные браки;
- 6) воздействие подозреваемых на тератогенность или известных тератогенов в первые 3 мес. беременности;
- 7) неблагополучное протекание беременности. В принципе каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения (проспективно) и безусловно после рождения больного ребенка (ретроспективно).

При выявлении моногенной болезни врач должен предоставить больному или его семье соответствующую генетическую информацию и провести медико-генетическое консультирование. Основа всего - постановка правильного диагноза с обязательным использованием доступных биохимических и молекулярно-генетических методов. Достоверность диагноза играет решающую роль для интерпретации характера передачи наследуемых признаков и расчета риска заболевания у родственников. Важно учитывать возможность новой мутации, неполную пенетрантность, изменчивую экспрессивность и соответствие между генотипом и фенотипом. Членам семьи следует рассказать о возможностях пренатальной и ранней диагностики, а также выявления гетерозигот.

С осознанием роли генов в развитии болезней возросла потребность в медико-генетическом консультировании. Если человека интересует, какова вероятность развития наследственного заболевания у него самого или у его детей, он спрашивает об этом у лечащего врача. Следовательно, всем врачам следует знать принципы медицинской генетики. Первую

консультацию часто проводят специалисты в области медицинской генетики, после чего их рекомендации подтверждает и дополняет лечащий врач.

Риск иметь ребенка с наследственным заболеванием повышен, если:

- у родителей уже есть больной ребенок или болен один из близких родственников;
- один или оба родителя входят в группу риска, например из-за гетерозиготности по мутантному гену;
- матери 35 или более лет, что повышает риск аутосомной трисомии .

Медико-генетическое консультирование включает определение вероятности рождения больного ребенка и информирование об этом будущих родителей, чтобы они могли принять обоснованное решение. Если в семье есть больной с наследственным заболеванием, сначала нужно оценить надежность этого диагноза. Обычно это требует критического изучения имеющихся медицинских данных или дополнительного обследования больных членов семьи. Затем информацию представляют в виде родословной, чтобы определить характер наследования в семье и его соответствие данному заболеванию. В зависимости от типа заболевания (моногенное , полигенное или хромосомное ) и достоверности диагноза надежность определения вероятности развития болезни в следующем поколении колеблется от приблизительной до почти точной. Достоверность диагноза зависит от того, характерна ли для этого заболевания множественная этиология, и разработаны ли для него специфические диагностические методы.

Для некоторых моногенных заболеваний имеются методы генодиагностики, которые прямо и однозначно определяют родительский генотип и позволяют точно предсказать риск болезни в следующем поколении. Эти методы используют и в пренатальной диагностике.

Аутосомно-рецессивные и X-сцепленные заболевания , для которых выявлено основное биохимическое нарушение, надежно выявляют с помощью анализа функциональной активности соответствующего белка, например определения активности фермента.

Для многих аутосомно-доминантных заболеваний основное биохимическое нарушение не выявлено, и обследование родителей не дает точных результатов из-за изменчивой экспрессивности. Надежности и точности консультирования при этих заболеваниях очень способствует наличие сцепленных молекулярных маркеров (например, полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) и выявление генов, ответственных за заболевание.

Консультирование при многих распространенных полигенных болезнях (сахарный диабет , артериальная гипертензия , атеросклероз , пороки развития и психические заболевания ) далеко от совершенства и улучшится только с углублением наших представлений о взаимодействии генов и средовых факторов в их патогенезе. В некоторых семьях причиной заболевания является один мутантный ген, а в других - совокупность нескольких мутантных генов и средовых факторов. В первом случае вероятность заболевания предсказывают исходя из моногенной модели. Во втором случае простой модели не существует, и консультант должен исходить из эмпирических оценок вероятности, рассчитанных на основании ретроспективной подборки усредненных данных обследования множества разных семей.

При консультации следует обсудить с больным вероятность, прогноз и лечение заболевания и сообщить ему о возможности пренатальной диагностики и обследования на носительство. Консультант должен быть внимателен к эмоциональной реакции, которую эта информация может вызвать у больного.

Восприятие информации зависит от того, насколько доступно консультант излагает суть дела. Часто помогают записи и схемы, которые больной может взять с собой. Конспективные

заметки и повторное рассмотрение при последующих визитах помогают исправить ошибочные представления и способствуют запоминанию.

Синдром Дауна



Синдром Патау



Синдром Лежена



Синдром Эдвардса



Синдром кошачьего крика



Синдром Дауна





## Занятие-1

**Тема: Методы медиц. Генетики. Особенности наследования признаков у человека. Составление родословных схем. Изучение наследования признаков у близнецов. Изучение кожных узоров на ладонных и пальцах. Ознакомление с методикой приготовления препаратов для изучения хромосом человека. Ознакомление с методикой приготовления препаратов для изучения полового хроматина.**

### *Технологическая карта практического занятия*

Стадии и время работы	Педагог	Обучающиеся (студенты)
Подготовительная стадия (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Контролировать чистоту аудитории.</li> <li>2. Проверить готовность студентов к занятию</li> <li>3. Проверить посещаемость студентов на занятие</li> </ol>	Слушают
1. Стадия введения в учебное занятие (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Приготовит содержание практического занятия</li> <li>2. Приготовить демонстрационные слайды для введения к занятию</li> <li>3. Список литератур использованных на данном занятии:                      -Клиническая генетика. Бочков Н.П., Москва, Медицина, 1997.                      -Медицинская генетика для врачей. Лильин Е.Т, Богомаров Е.А, Гофман –Кадошников П.Б. Москва Медицина 1983г                      -Медицинская гегнетика // Бочков Н.П.,Захаров А.Ф.,ИвановВ.И.,Медицина,1984                      -Тиббиёт генетикаси // Нишанбаев К.Н., Хамраева Ф.А., Эшонкулов О.Э. Абу Али Ибн Сино, 2000</li> </ol>	Записывают тему Слушают
2 – основная стадия (135 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Разделяем студентов на подгруппы и задаёт вопросы по теме;</li> <li>2. Используется демонстративные плакаты;</li> <li>3. Применяется мультимедии и слайды;</li> <li>4. Демонстрация больных по данной теме, проводит лечебные дела;</li> <li>5. Обобщает все информации по теме и делает выводы, награждает активных студентов и оценивает знания студентов</li> </ol>	Разделяются на подгруппы  Смотрят Участвуют Слушают  Студенты предъявляют свою точку зрения на вопросы, добавлют свои мнения и сами тоже задают вопросы
Заключительная стадия	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Заключение</li> <li>2. Дается самостоятельная работа</li> </ol>	Слушают. Напишут выводы.

(10 минут)	3. Дается домашние задание	Записывают задание на дом.
------------	----------------------------	----------------------------

**Вопросы по теме:**

- 1) Дайте определение термину “пробанд”.
- 2) Применение генеалогического метода
- 3) Сущность популяционно-статистического метода
- 4) Закон Харди-Вайнберга и его формула
- 5) Что изучает метод дерматоглифики
- 6) Что учитывают для клинических целей метода дерматоглифики
- 7) Что помогает обнаружить биохимический метод.
- 8) Показания для биохимического исследования.
- 9) Цитогенетический метод. Метод приготовления метафазных пластин.
- 10) Показания для цитогенетического обследования больного.
- 11) Основные методы ДНК-диагностики
- 12) Подходы ДНК диагностики к настоящему времени
- 13) Предрасположение о гетерозиготности женщины
- 14) Пути исследования гетерозиготного носительства

**Тесты по теме:**

1. Менделизм в генетике человека начался:

- а) с начала XX века (переоткрытие законов Г. Менделя);
- б) с конца XIX века (А. Вейсман, А. А. Остроумов);
- в) с середины XIX века (Г. Мендель, В.М. Флоринский, Ф.Гальтон);
- г) в 1910-1920 гг. (Т.Х. Морган; хромосомная теория наследственности);
- д) в 1940-1950 гг. (открытие информационной роли и структуры ДНК);
- е) в 1950-1960 гг. (новая эра цитогенетики человека).

2. Объектом изучения клинической генетики являются:

- а) больной и все члены его семьи, в том числе и здоровые.
- б) больной и больные родственники;
- в) больной человек;

3. Генетические технологии в медицине и здравоохранении применяются для:

- а) все ответы верны
- б) изучения причин клинического полиморфизма болезней;
- в) создания новых вакцин;
- г) диагностики наследственных и инфекционных болезней.

4. Основоположник клинической генетики в России:

- а) С.Н. Давиденков;
- б) А.С. Серебровский;
- в) Н.К. Кольцов;
- г) Н.В. Тимофеев-Ресовский;
- д) Н.П. Дубинин.

5. Наследственная отягощённость человеческой популяции включает в себя:

- а) б и г
- б) накопленные в процессе эволюции патологические мутации;
- в) вновь возникающие мутации в соматических клетках;
- г) вновь возникающие мутации в половых клетках;
- д) распространённость наследственных болезней.

6. Частота наследственных и врождённых заболеваний среди новорождённых составляет:

- а) 5-5.5%;
- б) 3-3,5%;
- в) 9-10%;
- г) 0,1-1%.

7. Негативная евгеника:

- а) в и д
- б) раздел генетики человека по изуче-

изучению причин ухудшения природы человека;

в) освобождение человечества от наследственной патологии путём насильственной стерилизации;

г) улучшение природы человека путём отбора лучших представителей человечества и их предпочтительного размножения;

д) насильственное ограничение репродуктивной свободы человека.

8. Число известных клинических форм наследственных заболеваний составляет примерно:

а) 4000-4500;

б) до 3000;

в) 6000-10 000;

г) 80 000-100 000.

9. Исключите неправильные утверждения:

а) в и г

б) нет таких признаков, которые бы зависели только от наследственности или только от среды;

в) наследственная изменчивость, ведущая к вариациям нормальных признаков и наследственным болезням — два разных вида изменчивости;

г) в ближайшее время ожидается резкий рост частоты наследственной патологии вследствие увеличения мутационной «нагрузки», миграции населения и других популяционных факторов;

д) новые мутации могут «закрепляться» в популяции путём естественного отбора.

10. Доля наследственных и врождённых болезней среди причин смерти детей на 1-м году жизни составляет:

а) 25%;

б) 70%;

в) 50%;

г) 5%.

11. Врождённые заболевания:

а) заболевания, проявляющиеся при рождении;

б) заболевания, проявляющиеся на 1-м году жизни ребёнка;

в) заболевания, обусловленные мутацией генов;

г) заболевания, не поддающиеся лечению.

12. Выберите верное утверждение:

а) в и г

б) течение естественного отбора у человека и животных не различается;

в) в процессе эволюционного развития человеческой популяции происходило накопление патологических мутаций, что привело к большему количеству нозологических форм у человека по сравнению с животными;

г) в процессе эволюции организмов выработались механизмы защиты ДНК от мутационных изменений.

13. Генетическая гетерогенность клинически

сходных заболеваний обусловлена:

а) б и в

б) разными аллелями одного гена;

в) мутациями в разных локусах;

г) взаимодействием генетической конституции и среды.

14. Спорадический случай наследственной болезни:

а) первый случай аутомно-доминантной или хромосомной болезни в родословной;

б) пациент с наследственной болезнью, впервые обратившийся за медицинской помощью;

в) единственный случай данной наследственной болезни в родословной;

г) пациент с наследственной болезнью, имеющий здоровых родителей.

15. При ненаследственных болезнях генетические факторы не влияют на:

а) этиологию;

б) сроки выздоровления;

в) исход заболевания;

г) эффективность лечения.

16. К генетическим болезням соматических

клеток относятся:

- а) в и д
- б) болезни, не передающиеся по наследству;
- в) злокачественные новообразования;
- г) сахарный диабет;
- д) некоторые спорадические случаи

17. Наследственные болезни человека появились:

- а) в процессе эволюционного формирования человека как биологического биологического вида;
  - б) в связи с улучшением условий жизни и медицинской помощи;
  - в) в связи с уменьшением груза инфекционной патологии;
  - г) в процессе социального формирования человеческого общества.
- врождённых пороков развития;
- е) психические заболевания

18. Укажите наиболее верное определение клинико-генеалогического метода:

- а) прослеживание передачи наследственных признаков среди родственников больного в ряду поколений.
- б) составление родословных;
- в) прослеживание передачи наследственных признаков среди родственников одного поколения;
- г) составление родословной с последующим обследованием пробанда;

19. Пробанд:

- а) человек, впервые попавший под наблюдение врача-генетика;
- б) здоровый человек, обратившийся в медико-генетическую консультацию;
- в) больной, обратившийся к врачу;
- г) индивид, с которого начинается сбор родословной.

20. Укажите признаки, характеризующие Х-сцепленный доминантный тип наследования:

- а) все ответы верны

б) сыновья больного отца будут здоровы, а дочери больны;

в) заболевание может прослеживаться в каждом поколении;

г) если больна мать, то независимо от пола вероятность рождения больного ребёнка равна 50%.

21. Стабильность генотипа обеспечивается:

- а) б, в и д
- б) системой репарации ДНК;
- в) дублированностью структурных элементов генотипа;
- г) полуконсервативным характером репликации ДНК;
- д) матричным принципом биосинтеза;
- е) адаптацией организма к факторам внешней среды

22. Врождённый морфогенетический вариант — морфологическое изменение органа:

- а) выходящее за пределы нормальных вариаций, но не нарушающее функцию органа;
- б) не выходящее за пределы нормальных вариаций и не нарушающее функцию органа;
- в) приводящее к нарушению функции органа.

23. Сибсы:

- а) в и г
- б) все родственники пробанда;
- в) дети одной родительской пары;
- г) братья и сестры;
- д) родственники пробанда, лично обследованные врачом-генетиком.

24. Синдромологический анализ:

- а) обобщённый анализ всех фенотипических (клинических) проявлений с целью выявления устойчивого сочетания признаков для постановки диагноза;
- б) анализ генотипа больного с целью постановки диагноза;
- в) анализ результатов параклинических методов исследования;

г) диагностика заболевания на основе анамнестических данных.

25. Информация о происхождении супругов

и их родителей из одного или близко расположенных населенных пунктов имеет значение для диагностики болезней:

- а) аутосомно-рецессивных;
- б) Х-сцепленных рецессивных;
- в) аутосомно-доминантных с неполной пенетрантностью;
- г) цитоплазматически наследуемых.

26. Для проведения цитогенетического анализа используются:

- а) все ответы верны;
- б) клетки костного мозга;
- в) лимфоциты периферической крови;
- г) биоптат семенника.

27. Какой из методов молекулярной генетики применяется для диагностики болезней, для которых мутантный ген неизвестен и не локализован:

- а) семейный анализ распределения нормального полиморфизма длины рестрикционных фрагментов;
- б) прямая детекция с использованием специфических молекулярных зондов;
- в) использование специфичной рестриктазы;
- г) прямой сиквенс.

28. Какие типы наследственной патологии диагностируются с применением цитогенетических методов:

- а) болезни, обусловленные изменением числа и структуры хромосом.
- б) мультифакториальные болезни;
- в) наследственные дефекты обмена веществ;

29. Какие методы окраски применяются для диагностики небольших структурных перестроек:

- а) в и г
- б) простой (рутинный);
- в) дифференциальный;

г) флюоресцентный.

29. Цитогенетический метод является решающим для диагностики:

- а) хромосомной патологии;
- б) синдромов с множественными врожденными пороками развития;
- в) моногенной патологии с известным первичным биохимическим дефектом;
- г) мультифакториальных болезней.

30. Какой из методов молекулярной генетики применяется для диагностики болезней, обусловленных мутантным геном

известной последовательности:

- а) прямая детекция с использованием специфичных молекулярных зондов;
- б) использование специфичной рестриктазы;
- в) семейный анализ распределения нормального полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

31. Для проведения цитогенетического анализа используются:

- а) в и г;
- б) эритроциты;
- в) биоптат хориона;
- г) эмбриональная ткань.

32. Секвенирование ДНК:

- а) идентификация последовательности оснований ДНК;
- б) многократное повторение какого-либо участка ДНК;
- в) выделение фрагмента ДНК, содержащего изучаемый ген.

33. К современным цитогенетическим методам относятся:

- а) б и в;
- б) интерфазный анализ хромосом;
- в) молекулярно-цитогенетический метод;
- г) метод рутинной окраски.

34. Для получения образцов ДНК можно использовать:

- а) все ответы верны;
- б) кровь;

в) ворсины хориона;  
г) клетки амниотической жидкости;  
д) биоптаты кожи, мышц, печени.

35. Микрохромосомные перестройки (микроделеции, микродупликации, транслокации небольших участков хромосом) выявляются с помощью:

а) б и г;  
б) прометафазного анализа хромосом;  
в) анализа полового хроматина;  
г) молекулярно-цитогенетических методов.

36. Что необходимо для проведения блот-гибридизации по Саузерну:

а) все ответы верны;  
б) ДНК пациента;  
в) нитроцеллюлозный или нейлоновый фильтр;  
г) специфическая рестриктаза;  
д) ДНК-зонд.

37. Какие утверждения относительно транс-трансплантации органов и тканей как метода лечения наследственных заболеваний верны:

а) помимо пересадки органов можно пересаживать отдельные клетки, участвующие в патогенезе болезней обмена;  
б) трансплантацию костного мозга от здорового индивида его сибсу с наследственным заболеванием можно расценивать как трансгеноз зародыш-зародышевых клеток;  
в) при наследственных болезнях отторжение пересаженного органа возникает редко, так как аномальный генотип препятствует реакции «транс-«трансплантат против хозяина»;  
г) пересаженный донорский орган через некоторое время также может поражаться наследственным заболеванием.

38. Укажите болезни, диагностируемые пренатально с помощью молекулярно-генетических методов:

а) б и в;  
б) муковисцидоз;  
в) талассемия;  
г) хронический лимфолейкоз.

39. Тип наследования, при котором развитие признака контролируется несколькими генами:

а. Плейотропия  
б. Политения  
в. Полиплоидия  
г. Полимерия

40. Для профилактики мультифакториальных заболеваний наиболее существен:

а. Расчет теоретического риска передачи заболевания потомству  
б. Формирование групп риска для каждого конкретного заболевания  
в. Кариотипирование  
г. Выявление признаков дизморфогенеза

41. Генетической основой формирования количественных полигенных признаков является:

а. Полимерия  
б. Кодоминантность  
в. Плейотропия  
г. Варьирующая экспрессивность  
д. Репрессия генов

42. Для прогнозирования предрасположенности к язвенной болезни 12-перстной кишки наиболее значим критерий:

а. Группа крови АВ0  
б. Группа крови резус-системы  
в. Гиперпепсиногенемия  
г. Пол пациента  
д. Возраст пациента

43. Формы взаимодействия между аллельными генами:

а. неполное доминирование  
б. полимерия  
в. Эпистаз  
г. полное доминирование  
д. кодоминантность  
е. сверхдоминирование

44. Формы взаимодействия неаллельных генов:

- а. кодоминантность
- б. сверхдоминирование
- в. Эпистаз
- г. Полимерия
- д. комплементарность

45. При мейозе осуществляется деление:

- а. эквационное
- б. редукционное
- в. редукционно-эквационное
- г. рекомбинантное (кроссинговер)

46. К основным ферментам репарации относят:

- а. рестриктазу
- б. лигазу
- в. ДНК-полимеразу
- г. Ганглиозидазу
- д. ревертазу

47. Комплементарными друг другу являются:

- а. цитозин – тимин
- б. гуанин – цитозин
- в. аденин – гуанин
- г. цитозин – аденин
- д. аденин – тимин

48. Гетерохроматин представляют:

- а. экзоны
- б. темные полосы при дифференциальном окрашивании хромосом
- в. Интроны
- г. элементы гена, обеспечивающие жизнеспособность клетки

49. К основным ферментам репарации относят:

- а. рестриктазу
- б. лигазу
- в. ДНК-полимеразу
- г. Ганглиозидазу
- д. ревертазу

50. Стабильность генотипа обеспечивается:

- а) б, в и д
- б) системой репарации ДНК;
- в) дублированностью структурных элементов генотипа;

г) полуконсервативным характером редупликации ДНК;

- д) матричным принципом биосинтеза;
- е) адаптацией организма к факторам внешней среды

51. Врожденный морфогенетический вариант — морфологическое изменение органа:

- а) выходящее за пределы нормальных вариаций, но не нарушающее функцию органа;
- б) не выходящее за пределы нормальных вариаций и не нарушающее функцию органа;
- в) приводящее к нарушению функции органа.

52. Сибсы:

- а) в и г
- б) все родственники пробанда;
- в) дети одной родительской пары;
- г) братья и сестры;
- д) родственники пробанда, лично обследованные врачом-генетиком.

53. Синдромологический анализ:

- а) обобщенный анализ всех фенотипических (клинических) проявлений с целью выявления устойчивого сочетания признаков для постановки диагноза;
- б) анализ генотипа больного с целью постановки диагноза;
- в) анализ результатов параклинических методов исследования;
- г) диагностика заболевания на основе анамнестических данных.

54. Информация о происхождении супругов и их родителей из одного или

близко расположенных населенных пунктов имеет значение для диагностики болезней:

- а) аутосомно-рецессивных;
- б) X-сцепленных рецессивных;
- в) аутосомно-доминантных с неполной пенетрантностью;
- г) цитоплазматически наследуемых.

55. Для проведения цитогенетического ана-

анализа используются:

- а) все ответы верны;
- б) клетки костного мозга;
- в) лимфоциты периферической крови;
- г) биоптат семенника.

56. Какой из методов молекулярной генетики применяется для диагностики болезней, для которых мутантный ген неизвестен и не локализован:

- а) семейный анализ распределения нормального полиморфизма длины рестрикционных фрагментов;
- б) прямая детекция с использованием специфических молекулярных зондов;
- в) использование специфичной рестриктазы;
- г) прямой сиквенс.

57. Какие типы наследственной патологии диагностируются с применением цитогенетических методов:

- а) болезни, обусловленные изменением числа и структуры хромосом.
- б) мультифакториальные болезни;
- в) наследственные дефекты обмена веществ;

58. Какие методы окраски применяются для диагностики небольших структурных перестроек:

- а) в и г
- б) простой (рутинный);
- в) дифференциальный;
- г) флюоресцентный.

59. Цитогенетический метод является решающим для диагностики:

- а) хромосомной патологии;
- б) синдромов с множественными врожденными пороками развития;
- в) моногенной патологии с известным первичным биохимическим дефектом;
- г) мультифакториальных болезней.

60. Какой из методов молекулярной генетики применяется для диагностики

болезней, обусловленных мутантным геном

известной последовательности:

- а) прямая детекция с использованием специфичных молекулярных зондов;
- б) использование специфичной рестриктазы;
- в) семейный анализ распределения нормального полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

61. Для проведения цитогенетического анализа используются:

- а) в и г;
- б) эритроциты;
- в) биоптат хориона;
- г) эмбриональная ткань.

62. Секвенирование ДНК:

- а) идентификация последовательности оснований ДНК;
- б) многократное повторение какого-либо участка ДНК;
- в) выделение фрагмента ДНК, содержащего изучаемый ген.

63. К современным цитогенетическим методикам относятся:

- а) б и в;
- б) интерфазный анализ хромосом;
- в) молекулярно-цитогенетический метод;
- г) метод рутинной окраски.



***Интерактивный метод***  
**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ТЕХНОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ДИ  
«ПЧЕЛИНЫЙ РОЙ»**

Для работы необходимо:

1. Набор вариантов заданий и ситуационных задач, распечатанных на отдельных листах.
2. Номерки для жеребьевки по числу студентов в каждой подгруппе.
3. Чистые листы бумаги, ручки.

Ход работы:

1. Общее время игры – 45 минут.
2. Все студенты группы жеребьевкой делятся на 3 подгруппы по 4 студента в каждой.
3. Каждая подгруппа садится за отдельный стол, готовит лист бумаги и ручку.
4. На листе пишется дата, номер группы, факультет, Фамилия, Имя студентов-участников данной подгруппы и название деловой игры.
5. Один из участников любой подгруппы берет из конверта вариант задания, который используется для всех подгрупп.
6. Один из студентов каждой подгруппы переписывает на лист задание.
7. Все студенты подгруппы вместе обсуждают задание, затем один из них записывает его решение.
8. На решение задания отводится 15 минут.
9. Преподаватель наблюдает, за ходом игры.
10. По истечению времени работы сдаются преподавателю.
11. Все участники игры обсуждают результаты, выбирают наиболее правильные решения, за которые ставится максимальный балл.
12. На обсуждение отводится 15 минут.
13. Студенты получают за ответы баллы из рейтинга теоретической части занятия.
14. Подгруппа, которая дала наиболее правильные ответы, получает максимальный балл – 100% от рейтинга теоретической части занятия, подгруппа занявшая 2 место 85,9% рейтинга, 3 подгруппа 70,9% рейтинга.
15. На листе с ответом преподаватель ставит баллы и свою роспись.
16. Полученный студентами балл учитывается при выставлении оценки за текущее занятие.

17. В нижней свободной части журнала делается отметка о проведении игры с подписью старосты группы.

18. Работы студентов сохраняются преподавателем.

**Комплекс вопросов и ситуационных задач к проведению ДИ  
«ПЧЕЛИНЫЙ РОЙ»  
на практическом по теме:**

**1) Дайте определение термину “пробанд”.**

Пробанд - лицо, с которого начинают составление родословной. Обычно родословная составляется по одному или нескольким признакам заболевания. Может быть полной или ограниченной. Фигуры в родословной располагаются по поколениям. Каждое поколение занимает отдельную строку, обозначается слева римской цифрой. Арабскими цифрами нумеруются члены одного поколения (весь ряд) слева направо в порядке рождения. Все индивидуумы должны располагаться строго по поколениям в один ряд.

**2) Применение генеалогического метода**

- 1) для установления наследственного характера признака;
- 2) при определении типа наследования и пенетрантности гена;
- 3) при анализе сцепления генов и картировании хромосом;
- 4) при изучении интенсивности мутационного процесса;
- 5) при расшифровке механизмов взаимодействия генов;
- б) при медико-генетическом консультировании.

**3) Сущность популяционно-статистического метода**

Сущность метода заключается в изучении (с помощью методов вариационной статистики) частот генов и генотипов в различных популяционных группах, что дает необходимую информацию о частоте гетерозиготности и степени полиморфизма у человека. В частности, в гетерозиготном состоянии в популяциях находится значительное количество рецессивных аллелей, что обуславливает развитие различных наследственных заболеваний, частота которых зависит от концентрации рецессивного гена в популяции и значительно повышается при заключении близкородственных браков. Мутации могут передаваться потомству во многих поколениях, что приводит к генетической гетерогенности, лежащей в основе полиморфизма популяций.

**4) Закон Харди-Вайнберга и его формула**

Согласно закону Харди-Вайнберга (1908) - в популяции сохраняется постоянное соотношение частоты генотипов из поколения в поколение, если никакие факторы не нарушают это равновесие. Формула Харди-Вайнберга

1. Статистический анализ распространенности отдельных генов и контролируемых ими признаков в популяционных группах позволяет определить адаптивную ценность конкретных генотипов. Среди людей невозможно найти генетически одинаковых лиц (за исключением монозиготных близнецов, для которых предполагается 100% общих генов), хотя общность генов хорошо прослеживается у близких и дальних родственников

**5) Что изучает метод дерматоглифики**

Дерматоглифика – изучение отпечатков кожного рисунка ладоней и стоп. Своеобразные изменения отпечатков пальцев и узора ладони отмечены при ряде наследственно-дегенеративных заболеваний нервной системы. Папиллярные рисунки имеют индивидуальный характер и находятся под генетическим контролем.

**б) Что учитывают для клинических целей метода дерматоглифики**

Для клинических целей используют:

1. Характер узора концевых фаланг.

В норме частота петлевых узоров 62%, круговых - 32%, дуговых - 6%. При болезни Дауна увеличивается число петлевых узоров, особенно ульнарные петли – 80%. При трисомии преимущественно проявляются дуговые узоры, что редко встречается в норме.

2. Число борозд.

В норме, при подсчете борозд у мужчин их выявляется 145, у женщин – 127. При болезни Клайнфельтера их число уменьшается до 118.

3. Величина угла  $adt$ .

Угол  $adt$  в норме менее  $57^\circ$ , при болезни Дауна он увеличивается до  $81^\circ$ , при трисомии –  $108^\circ$ , болезни Клайнфельтера –  $42^\circ$ .

### **7) Что помогает обнаружить биохимический метод.**

Эти методы помогают обнаружить целый ряд заболеваний с нарушениями обмена веществ (энзимопатии). Исследованию подлежат кровь, моча, ликвор, пунктаты костного мозга, амниотическая жидкость, сперма, пот, волосы, ногти, кал и др.

### **8) Показания для биохимического исследования.**

1) умственная отсталость, психические нарушения;

2) нарушение физического развития - аномальный рост и строение волос или ногтей; неправильный рост с искривлением 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, фото-чувствительность, желтуха;

5) непереносимость отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов, нарушение пищеварения, частая рвота, диарея, жидкий стул, гепато- и спленомегалия;

6) почечно-каменная болезнь, холестаз;

7) гемолитические анемии и др. состояния

### **9) ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД. Метод приготовления метафазных пластин.**

1. Взятую культуру (лимфоциты периферической крови и др.) помещают в питательную среду для культивирования. В норме в периферической крови не наблюдается митоза лимфоцитов, поэтому используют препараты (фитогемагглютинин), стимулирующие иммунологическую трансформацию лимфоцитов и их деление.

2. Вторым этапом является остановка митотического деления клетки на стадии метафазы. Достигается это путем добавления в культуру тканей за 2-3 часа до окончания культивирования препаратов колхицин или колцимед.

3. Используя гипотонический раствор хлорида кальция или цитрат натрия, добиваются гипотонизации клеток, в результате чего клетка набухает, ядерная оболочка разрывается, межхромосомные связи рвутся, и хромосомы свободно плавают в цитоплазме.

4. Полученная культура фиксируется смесью метанола и уксусной кислоты, центрифугируется и меняется фиксатор. Суспензия с фиксатором наносится на чистое предметное стекло, где метафазная пластинка расправляется и в ее пределах располагаются отдельно лежащие хромосомы. По мере высыхания фиксатора, клетка прочно прикрепляется к стеклу.

### **10) Показания для цитогенетического обследования больного.**

- 1) множественные пороки развития (с вовлечением трех и более систем); наиболее постоянные нарушения - пороки развития головного мозга, опорно-двигательной системы, сердца и мочеполовой системы;
- 2) умственная отсталость в сочетании с нарушениями физического развития, дисплазиями, гипогенитализмом;
- 3) стойкое первичное бесплодие у мужчин и у женщин при исключении гинекологической и урологической патологии;
- 4) привычное невынашивание беременности, особенно на ранних стадиях;
- 5) нарушение полового развития (гипогонадизм, половые инверсии);
- 6) небольшая масса ребенка, рожденного при доношенной беременности.

### **11) Основные методы ДНК-диагностики**

Среди основных методов ДНК-диагностики выделяются:

- дозовый блот-гибридизационный анализ;
- анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ);
- полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- анализ полиморфизма микросателлитных последовательностей.

### **12) Подходы ДНК диагностики к настоящему времени**

В настоящее время в ДНК-диагностике выделяют 4 подхода.

1. известен или не известен ген данного заболевания
2. клонирован или нет этот ген или ДНК-копия его тРНК или кодирующей ДНК,
3. известна или нет природа мутации, вызывающей заболевание,
4. насколько широко распространена данная мутация в различных случаях данного заболевания в данной популяции, данном географическом регионе

### **13) Предрасположение о гетерозиготности женщины**

- 1) если у женщины поражен отец наследственной болезнью;
- 2) если женщина родила двух или нескольких пораженных сыновей;
- 3) если у женщины поражен брат (или братья), и, кроме того, она имеет пораженного сына или внука (от дочери);
- 4) если женщина имеет двух дочерей, причем у каждой из них родился пораженный сын (или сыновья).

### **14) Пути исследования гетерозиготного носительства**

Пути исследования:

1. Клиническое изучение микросимптомов заболевания с выявлением аномалий развития.
2. Использование нагрузочных тестов (прием фенилаланина выявляет повышение его содержания в крови - предположение о гетерозиготности по фенилкетонурии).
3. Микроскопическое исследование клеток крови и тканей.
4. Биологическое определение активности того или иного фермента, пострадавшего в результате мутации гена.

## Содержание занятия

### **Введение**

Требования к чистоте и качеству экспериментов на живых организмах все время возрастают, так как результаты экстраполируются на человека. Ошибка здесь недопустима. Так, например, в конце 1970-х гг. биохимики синтезировали снотворный препарат талидомид. Препарат изучали на грызунах, и т.к. побочных эффектов обнаружено не было, выпустили снотворное в производство. По миру родилось 20 тыс. детей-уродов с отсутствием конечностей. Оказалось, что у грызунов есть фермент, нейтрализующий отрицательное воздействие препарата, а у приматов такого фермента нет.

Причины, по которым человек не должен использоваться в качестве объекта генетических исследований:

6. Человек обладает сознанием, поэтому скрещивать его с «желательной» особью не допустимо.
7. Малочисленность потомства.
8. Очень медленная смена поколений.
9. Менять условия внешней среды запрещено.
10. У человека слишком много хромосом.

В 1988г четырнадцать стран объединились по международной программе, которая называется «Геном человека».

В качестве объектов генетических исследований используются три группы живых организмов:

3. растительные или ботанические (теплицы, плодоносящие сады, опытные участки);
4. животные или зоологические. Требования к зоологическим объектам: - небольшие размеры;

-неприхотливость разведения;

-недорогое содержание;

-высокая жизнеспособность;

-высокая плодовитость;

-наряду с четкими видовыми признаками должно быть множество мутантных линий;

- малое число хромосом.

4. микроорганизмы (бактерии и вирусы). Главные условия – стерильность и безопасность.

### **Генеалогический метод.**

Первые родословные составлялись с целью показать социальное положение человека. В 1865г Гальтон стал изучать родословные с целью ответа на вопрос – почему во многих профессиях встречаются династии. Изучал механизмы передачи гениальных, интеллектуальных, творческих способностей человека. В настоящее время генеалогический метод используется на базе центров медико-генетического консультирования.

Метод позволяет установить:

1. Является ли патология наследственной или приобретенной;
2. Позволяет установить тип или характер наследования

- а) аутосомно-доминантный характер – патологии будут встречаться в каждом поколении у большинства членов семьи.
- б) аутосомно-рецессивный характер – патологии будут встречаться не в каждом поколении и лишь у отдельно взятых лиц.
- в) сцепленное с полом – передается через У- или Х-хромосому (более 150 заболеваний).

3. Генотипы;

4. Сделать вывод о степени риска наследования патологий.

#### Правила составления родословных

3. Сбор информации о состоянии здоровья членов семьи и регистрация данных.

4. Составление родословной:

○ – женский пол

□ – мужской пол

◇ - пол не установлен

● – больной человек

д - аборт и т.д.

Каждому поколению отводится одна горизонтальная строка, поколения нумеруются сверху вниз римскими цифрами. Арабскими цифрами обозначается порядок рождения детей. Слева – старшие по возрасту дети. Лицо, для которого строится родословная, называется пробанд. Степень проявления признака фенотипически - экспрессивность. Пенетрантность – процент проявления патологий. Обусловлен комплексным влиянием внешней среды. Как правило, человек узнает информацию о своих близких родственниках по нескольким каналам: письменная, устная информация, генетический анализ, дактилоскопия. Два индивидуума в популяции могут считаться близкими родственниками, если имеют общих предков не далее, как в третьем поколении, т.е. обязательно нужно иметь информацию о родителях, дедушках, прадедушках. Близкородственными браками считаются браки между двоюродными и троюродными членами семьи. Кровные браки – браки между родителями и детьми, родными братом и сестрой. Коэффициент инбридинга показывает вероятность наличия общих генов у двух родственников.

$$КИ = 1 * (0,5)^n$$

где n – генерационное расстояние, т.е. сумма шагов по родословной от одного родственника вверх до общих предков, а затем вниз по родословной до второго родственника. Коэффициент инбридинга может иметь практическое значение в плане наследования имущества богатого родственника, если он не оставил завещания. Или, например, известно, что прабабушки А.С. Пушкина и Л.Н. Толстого были родными сестрами. Не они ли передали свои гениальные гены, которые сделали правнуков писателями? При подсчете коэффициента инбридинга, получаем :

$$КИ = 2 * (0,5)^8 = 1/128.$$

Таким образом, видно, что вероятность наличия общих генов у Пушкина и Толстого ничтожно мала.

#### Близкородственные браки. Гены в изолятах.

Причины изоляции человеческих популяций

- 4. Географическая. Генетически передаваемые заболевания: глухонемота, альбинизм, шизофрения, олигофрения, ахроматопсия.

5. Этническая. В Панаме есть изолированная популяция, где возник альбинизм. Раньше альбиносам было запрещено вступать в брак и иметь детей, но сейчас почти в каждой семье есть альбиносы. Жители популяции получили название «Дети луны».
6. Религиозная. В США насчитывается 8 тыс. человек, которые входят в секту меннонитов – очень маленькие карлики с лишними пальцами.

Крупномасштабные исследования свидетельствуют, что близкородственные браки приводят к повышению патологии у потомства в несколько раз – это так называемая инбредная депрессия, т.е. снижение большинства иммунных показателей, невысокая плодовитость, укороченный жизненный цикл и патологии.

Страны	% больных детей в неродственных браках	% больных детей в близкородственных браках
Япония	1,0	1,7
Франция	3,5	12,8
Швеция	4,0	16,0
США	9,8	16,2

Клинические проявления болезни могут значительно варьировать в зависимости от экспрессивности и пенетрантности генов.

Экспрессивность – степень фенотипической выраженности мутантного гена. Например, у 100 человек с одинаковым геном – носителем глухонемы, степень глухоты разная.

Пенетрантность – частота проявления гена среди его носителей. Например, отосклероз. А – патология, а – норма. При генотипе АА – почти абсолютная глухота. Пенетрантность = 30%, т.е. на сто человек с генотипом Аа, отосклероз проявится у 30, остальные будут нормальными.

Пределы варьирования пенетрантности и экспрессивности от 0 до 100%. Если признак обладает 100% пенетрантностью и 100% экспрессивностью, то у всех лиц патология проявится фенотипически и максимально. Экспрессивность и пенетрантность сильно зависят от условий внешней среды, если только они не 100%.

**Генеалогический метод** заключается в анализе родословных и позволяет определить тип наследования (доминантный, рецессивный, аутосомный или сцепленный с полом) признака, а также его моногенность или полигенность. На основе полученных сведений прогнозируют вероятность проявления изучаемого признака в потомстве, что имеет большое значение для предупреждения наследственных заболеваний. При аутосомном наследовании признак характеризуется равной вероятностью проявления у

лиц обоих полов. Различают аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование. При аутосомно-доминантном наследовании доминантный аллель реализуется в признак как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. При наличии хотя бы у одного родителя доминантного признака последний с разной вероятностью проявляется во всех последующих поколениях. Однако для доминантных мутаций характерна низкая пенетрантность. В ряде случаев это создает определенные трудности для определения типа наследования. При аутосомно-рецессивном наследовании рецессивный аллель реализуется в признак в гомозиготном состоянии. Рecessивные заболевания у детей встречаются чаще при браках между фенотипически нормальными гетерозиготными родителями. У гетерозиготных родителей ( $Aa \times Aa$ ) вероятность рождения больных детей ( $aa$ ) составит 25%, такой же процент (25%) будут здоровы ( $AA$ ), остальные 50% ( $Aa$ ) будут также здоровы, но окажутся гетерозиготными носителями рецессивного аллеля. В родословной при аутосомно-рецессивном наследовании заболевание может проявляться через одно или несколько поколений.

Интересно отметить, что частота появления рецессивного потомства значительно повышается при близкородственных браках, так как концентрация гетерозиготного носительства у родственников значительно превышает таковую в общей массе населения. Сцепленное с полом наследование характеризуется, как правило, неравной частотой встречаемости признака у индивидуумов разного пола и зависит от локализации соответствующего гена в X- или Y-хромосоме. В X- и Y-хромосомах человека имеются гомологичные участки, содержащие парные гены. Гены, локализованные в гомологичных участках, наследуются так же, как и любые другие гены, расположенные в аутосомах. Повидимому, негомологичные гены имеются и в Y-хромосоме. Они передаются от отца к сыну и проявляются только у мужчин (голандрический тип наследования). У человека в Y-хромосоме находится ген, обуславливающий дифференцировку пола. В X-хромосоме имеется два негомологичных участка, содержащих около 150 генов, которым нет аллельных в Y-хромосоме. Поэтому вероятность проявления рецессивного аллеля у мальчиков более высока, чем у девочек. По генам, локализованным в половых хромосомах, женщина может быть гомозиготной или гетерозиготной. Мужчина, имеющий только одну X-хромосому, будет гемизиготным по генам, которым нет аллелей в Y-хромосоме.

Наследование, сцепленное с X-хромосомой, может быть доминантным и рецессивным (чаще рецессивным). Рассмотрим X-сцепленное рецессивное наследование на примере такого заболевания человека, как гемофилия (нарушение свертывания крови). Известный всему миру пример: носитель гемофилии королева Виктория была гетерозиготной и передала мутантный ген сыну Леопольду и двум дочерям. Эта болезнь проникла в ряд королевских домов Европы и попала в Россию.

#### **Популяционный метод.**

Методы генетики популяций широко применяют в исследованиях человека. Внутрисемейный анализ заболеваемости неотделим от изучения наследственной патологии как в отдельных странах, так и в относительно изолированных группах населения. Изучение частоты генов и генотипов в популяциях составляет предмет популяционно-генетического исследования. Это дает информацию о степени гетерозиготности и полиморфизма человеческих популяций, выявляет различия частот аллелей между разными популяциями. Считают, что закон Харди — Вайнберга свидетельствует о том, что наследование как таковое не меняет частоты аллелей в популяции. Этот закон вполне пригоден для анализа крупных популяций, где идет свободное скрещивание. Сумма частот аллелей одного гена,



согласно формуле Харди — Вайнберга  $p+q=1$ , в генофонде популяции является величиной постоянной. Сумма частот генотипов аллелей данного гена  $p^2+2pq+q^2=1$  также величина постоянная. При полном доминировании, установив в данной популяции число рецессивных гомозигот ( $q^2$  — число гомозиготных особей по рецессивному гену с генотипом  $aa$ ), достаточно извлечь квадратный корень из полученной величины, и мы найдем частоту рецессивного аллеля  $a$ . Частота доминантного аллеля  $A$  составит  $p = 1 - q$ . Вычислив таким образом частоты аллелей  $a$  и  $A$ , можно определить частоты соответствующих генотипов в популяции ( $p^2=AA$ ;  $2pq=Aa$ ). Например, по данным ряда ученых, частота альбинизма (наследуется как аутосомный рецессивный признак) составляет 1:20 000 ( $q^2$ ). Следовательно, частота аллеля  $a$  в генофонде будет  $q^2=1/20000 = 1/141$  и тогда частота аллеля  $A$  будет  $p=1-q$ .  $p=1 - 1/141=140/141$ . В этом случае частота гетерозиготных носителей гена альбинизма ( $2pq$ ) составит  $2(140/141) \times (1/141) = 1/70$ , или 1,4%. Статистический анализ распространения отдельных наследственных признаков (генов) в популяциях людей в разных странах позволяет определить адаптивную ценность конкретных генотипов. Однажды возникнув, мутации могут передаваться потомству на протяжении многих поколений. Это приводит к полиморфизму (генетической неоднородности) человеческих популяций. Среди населения Земли практически невозможно (за исключением однойцевых близнецов) найти генетически одинаковых людей. В гетерозиготном состоянии в популяциях находится значительное количество рецессивных аллелей (генетический груз), обуславливающих развитие различных наследственных заболеваний. Частота их возникновения зависит от концентрации рецессивного гена в популяции и значительно повышается при заключении близкородственных браков.

#### **Близнецовый метод.**

Этот метод используют в генетике человека для выяснения степени наследственной обусловленности исследуемых признаков. Близнецы могут быть однойцевыми (образуются на ранних стадиях дробления зиготы, когда из двух или реже из большего числа бластомеров развиваются полноценные организмы). Однояйцевые близнецы генетически идентичны. Когда созревают и затем оплодотворяются разными сперматозоидами две или реже большее число яйцеклеток, развиваются разнаяйцевые близнецы. Разнаяйцевые близнецы сходны между собой не более чем братья и сестры, рожденные в разное время. Частота появления близнецов у людей составляет около 1% ( 1/3 однойцевых, 2/3 разнаяйцевых); подавляющее большинство близнецов является двойнями. Так как наследственный материал однойцевых близнецов одинаков, то различия, которые возникают у них, зависят от влияния среды на экспрессию генов. Сравнение частоты сходства по ряду признаков пар одно- и разнаяйцевых близнецов позволяет оценить значение наследственных и средовых факторов в развитии фенотипа человека.

#### **Цитогенетический метод.**

Цитогенетический метод используют для изучения нормального кариотипа человека, а также при диагностике наследственных заболеваний, связанных с геномными и хромосомными мутациями. Кроме того, этот метод применяют при исследовании мутагенного действия различных химических веществ, пестицидов, инсектицидов, лекарственных препаратов и др. В период деления клеток на стадии метафазы хромосомы имеют более четкую структуру и доступны для изучения. Диплоидный набор человека состоит из 46 хромосом: 22 пар аутосом и одной пары половых хромосом (XX — у женщин, XY — у мужчин). Обычно исследуют лейкоциты периферической крови человека, которые помещают в специальную питательную среду, где они делятся. Затем готовят препараты и анализируют число и

строение хромосом. Разработка специальных методов окраски значительно упростила распознавание всех хромосом человека, а в совокупности с генеалогическим методом и методами клеточной и генной инженерии дала возможность соотносить гены с конкретными участками хромосом. Комплексное применение этих методов лежит в основе составления карт хромосом человека.

Цитологический контроль необходим для диагностики хромосомных болезней, связанных с анеуплоидией и хромосомными мутациями. Наиболее часто встречаются болезнь Дауна (трисомия по 21-й хромосоме), синдром Клайнфельтера (47 ХХУ), синдром Шершевского — Тернера (45 ХО) и др. Потеря участка одной из гомологичных хромосом 21-й пары приводит к заболеванию крови — хроническому миелолейкозу. При цитологических исследованиях интерфазных ядер соматических клеток можно обнаружить так называемое тельце Барри, или половой хроматин. Оказалось, что половой хроматин в норме есть у женщин и отсутствует у мужчин. Он представляет собой результат гетерохроматизации одной из двух Х-хромосом у женщин. Зная эту особенность, можно идентифицировать половую принадлежность и выявлять аномальное количество Х-хромосом. Выявление многих наследственных заболеваний возможно еще до рождения ребенка. Метод пренатальной диагностики заключается в получении околоплодной жидкости, где находятся клетки плода, и в последующем биохимическом и цитологическом определении возможных наследственных аномалий. Это позволяет поставить диагноз на ранних сроках беременности и принять решение о ее продолжении или прерывании.

#### **Метод дерматоглифика.**

Дактилоскопия – изучение узоров пальцев кисти.

Генетики изучают узоры папиллярных линий, представляющие собой выросты эпидермисы кожи, с 1926г. Закладка папиллярных линий происходит в 3 – 4 месяца внутриутробной жизни и в течение жизни не меняется. Когда в генетическом аппарате происходит «поломка», в первую очередь искажается, уклоняется от нормы рисунок папиллярных линий. В 1926г это было показано на лицах с синдромом Дауна. В настоящее время список генетических заболеваний, отражающихся на кончиках пальцев, очень длинный. Например, синдром Дауна (21 хромосомная пара), синдром Патуа (13, 14, 15 пары), синдром Эдвардса (18 пара), неврофиброматоз и др. Есть заболевания, которые проявляются фенотипически лишь в возрасте 12–13 лет или даже 20–45 лет. Есть патологии, вызванные факторами внешней среды, но по клиническим симптомам совпадающие с наследственными. Например, мозжечковая атаксия, фенотипически проявляющаяся в возрасте 20–45 лет (снижение тонуса мышц, особенно нижних конечностей, нарушение координации движений, падение интеллекта, зрения) соответствует виллюйскому энцефалиту, причиной которого является укус клеща.

Дактилоскопия позволяет установить возраст, половую принадлежность, расу, степень родства, предрасположенность к наследственным патологиям, физические задатки и др.

Выделяют три основных типа папиллярных узоров:

4. Завиток (W)
5. Петля (L). Различают правосторонние петли, левосторонние, двойные и переход от петли к завитку.
6. Дуга (A). Различают высокие шатровые и простые плоские.

### **Биохимический метод.**

Наследственные заболевания, которые обусловлены генными мутациями, изменяющими структуру или скорость синтеза белков, обычно сопровождаются нарушением углеводного, белкового, липидного и других типов обмена веществ. Наследственные дефекты обмена можно диагностировать посредством определения структуры измененного белка или его количества, выявления дефектных ферментов или обнаружения промежуточных продуктов обмена веществ во внеклеточных жидкостях организма (крови, моче, поте и т.д.). Например, анализ аминокислотных последовательностей мутационно измененных белковых цепей гемоглобина позволил выявить несколько наследственных дефектов, лежащих в основе ряда заболеваний, — гемоглобинозов. Так, при серповидно-клеточной анемии у человека аномальный гемоглобин вследствие мутации отличается от нормального заменой только одной аминокислоты (глутаминовой кислоты на валин). В практике здравоохранения кроме выявления гомозиготных носителей мутантных генов существуют методы выявления гетерозиготных носителей некоторых рецессивных генов, что особенно важно при медико-генетическом консультировании. Так, у фенотипически нормальных гетерозигот по фенилкетонурии (рецессивный мутантный ген; у гомозигот нарушается обмен аминокислоты фенилаланина, что приводит к умственной отсталости) после приема фенилаланина обнаруживается повышенное его содержание в крови. При гемофилии гетерозиготное носительство мутантного гена может быть установлено с помощью определения активности фермента, измененного в результате мутации.

### **Современные методы генетики**

Совокупность методов исследования наследственных свойств организма (его генотипа) называется **генетический анализ**.

В зависимости от задачи и особенностей изучаемого объекта генетический анализ проводят на популяционном, организменном, клеточном и молекулярном уровнях.

Основу генетического анализа составляет **гибридологический анализ**, основанный на анализе наследования признаков при скрещиваниях.

Гибридологический анализ, основы которого разработал основатель современной генетики Г. Мендель, основан на следующих принципах.

1. Использование в качестве исходных особей (родителей), форм, не дающих расщепления при скрещивании, т.е. **константных форм**.
2. Анализ наследования **отдельных пар альтернативных признаков**, то есть признаков, представленных двумя взаимоисключающими вариантами.
3. **Количественный учет** форм, выщепляющихся в ходе последовательных скрещиваний и использование математических методов при обработке результатов.
4. **Индивидуальный анализ** потомства от каждой родительской особи.
5. На основании результатов скрещивания составляется и анализируется **схема скрещиваний**.

Гибридологическому анализу обычно предшествует **селекционный метод**. С его помощью осуществляют подбор или создание исходного материала, подвергающегося дальнейшему анализу (например, Г. Мендель, который по существу является основоположником генетического анализа, начинал свою работу с получения константных – гомозиготных – форм гороха путём самоопыления);

Однако в некоторых случаях метод прямого гибридологического анализа оказывается неприменим. Например, при изучении наследования признаков у человека необходимо

учитывать ряд обстоятельств: невозможность планирования скрещиваний, низкая плодовитость, длительный период полового созревания. Поэтому кроме гибридологического анализа, в генетике используется множество других методов.

### **Цитогенетические методы.**

**Цитогенетика** – это раздел генетики, изучающий видимые носители генетической информации: митотические, мейотические и политенные хромосомы, интерфазные ядра, в меньшей степени – митохондрии и пластиды. Следовательно, цитогенетические методы – это, в первую очередь, методы изучения хромосом: подсчет их числа, описание структуры, поведения при делении клетки, а также связь между изменением структуры хромосом с изменчивостью признаков.

Цитогенетические методы заключаются в цитологическом анализе генетических структур и явлений на основе гибридологического анализа с целью сопоставления генетических явлений со структурой и поведением хромосом и их участков (анализ хромосомных и геномных мутаций, построение цитологических карт хромосом, цитохимическое изучение активности генов и т. п.). Частные случаи цитогенетического метода – ***кариологический, карiotипический, геномный анализ***.

Для изучения структуры хромосом и других носителей наследственной информации используются ***методы световой микроскопии и методы электронной микроскопии***.

***Популяционные методы.*** На основе популяционного метода изучают генетическую структуру популяций различных организмов: количественно оценивают распределение особей разных генотипов в популяции, анализируют динамику генетической структуры популяций под действием различных факторов (при этом используют создание модельных популяций). Подробнее популяционные методы описаны в соответствующей лекции.

**Молекулярно-генетические – биохимические и физико-химические – методы** включают разнообразные, направленные на изучение структуры и функции генетического материала и направлены на выяснение этапов пути «ген – признак» и механизмов взаимодействия различных молекул на этом пути.

***Мутационные методы*** позволяет (на основе всестороннего анализа мутаций) установить особенности, закономерности и механизмы мутагенеза, помогает в изучении структуры и функции генов. Особое значение мутационный метод приобретает при работе с организмами, размножающимися бесполом путём, и в генетике человека, где возможности гибридологического анализа крайне затруднены. Подробнее мутационные методы описаны в соответствующей лекции.

***Генеалогический метод*** (метод анализа родословных). Позволяет проследить наследование признаков в семьях. Используется для определения наследственного или ненаследственного характера признака, доминантности или рецессивности, картирования хромосом, т. е. для установления принадлежности гена, кодирующего данный признак, к определенной группе сцепления, сцепленности с X- или Y-хромосомами, для изучения мутационного процесса, особенно в случаях, когда необходимо отличить вновь возникшие мутации от тех, которые носят семейный характер, т. е. возникли в предыдущих поколениях. Как правило, генеалогический метод составляет основу для заключений при медико-генетическом

консультировании (если речь не идет о хромосомных болезнях). Подробнее генеалогический метод описан в соответствующей лекции.

**Близнецовый метод**, заключающийся в анализе и сравнении изменчивости признаков в пределах различных групп близнецов, позволяет оценить относительную роль генотипа и внешних условий в наблюдаемой изменчивости. Особенно важен этот метод при работе с малоплодовитыми организмами, имеющими поздние сроки наступления половой зрелости (например, крупный рогатый скот), а также в генетике человека. Подробнее близнецовый метод описан в соответствующей лекции.

#### Критерии оценивания знания и навыков студентов по теме.

№	Успеваемость в (%) и в баллах	Оценка	Степень знания студента
1.	86-100 балл	Отлично “5”	Студент полностью отвечает на все вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Умеет размышлять по медицинской генетике на основании новых литературных данных, но совершает некоторые ошибки. С точностью отвечает на ситуационные вопросы. При курации больных показывает высокую активность. Форма самостоятельной работы – презентация. Студент глубоко подготовлен к теме, материалы к теме подготовил в виде слайдов, воспользовался интернетными данными, активно участвует при дискуссиях, умеет размышлять логически. Обобщает, самостоятельно анализирует, применяет в практике, понимает сущность, знает, имеет полное представление.
2.	71-85 балл	Хорошо “4”	Студент полностью отвечает на все вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Информирован по медицинской генетике, но допускает некоторые ошибки. Точно отвечает на ситуационные. Участвует при курации больных. Форма самостоятельной работы – лекция. Студент освоил тему, понимает сущность темы, воспользовался интернетными данными, не смог хорошо участвовать при дискуссиях, допускает не большие ошибки. Применяет, понимает, знает, сможет рассказать, имеет представление.
3.	55-70 балл	Удовлетворительно “3”	Студент отвечает на некоторые вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Затрудняется при анализировании информации по медицинской генетике. Активно не участвует при курации больных. Форма самостоятельной работы – реферат. Студент полностью не понял тему, слабо участвует при дискуссиях и слабое логическое мышление.
4.	0-55 балл	Не удовлетворительно “2”	Студент не знает основную и самостоятельную тему. Не имеет полного представления по медицинской генетике. Не знает материала по теме, самостоятельная работа не в каком виде не выполнена. Плохо знает, не может рассказать, не имеет представления.



## Занятие-2

### Тема: Хромосомные болезни.

**Этиология и патогенез хромосомных Болезней. Фенотипический анализ больных с хромосомными заболеваниями. Применение методов диагностики хромосомных заболеваний. Курация больных.**

#### *Технологическая карта практического занятия*

Стадии и время работы	Педагог	Обучающиеся (студенты)
Подготовительная стадия (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Контролировать чистоту аудитории.</li> <li>2. Проверить готовность студентов к занятию</li> <li>3. Проверить посещаемость студентов на занятие</li> </ol>	Слушают
1. Стадия введения в учебное занятие (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Приготовит содержание практического занятия</li> <li>2. Приготовить демонстрационные слайды для введения к занятию</li> <li>3. Список литератур использованных на данном занятии: -Клиническая генетика. Бочков Н.П., Москва, Медицина, 1997. -Медицинская генетика для врачей. Лильин Е.Т, Богомаров Е.А, Гофман –Кадошников П.Б. Москва Медицина 1983г -Медицинская гегнетика // Бочков Н.П.,Захаров А.Ф.,ИвановВ.И.,Медицина,1984 -Тиббиёт генетикаси // Нишанбаев К.Н., Хамраева Ф.А., Эшонкулов О.Э. Абу Али Ибн Сино, 2000</li> </ol>	Записывают тему Слушают
2 – основная стадия (135 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Разделяем студентов на подгруппы и задаёт вопросы по теме;</li> <li>2. Используется демонстративные плакаты;</li> <li>3. Применяется мультимедии и слайды;</li> <li>4. Демонстрация больных по данной теме, проводит лечебные дела;</li> <li>5. Обобщает все информации по теме и делает выводы, награждает активных студентов и оценивает знания студентов</li> </ol>	Разделяются на подгруппы  Смотрят Участвуют Слушают  Студенты предъявляют свою точку зрения на вопросы, добавляют свои мнения и сами тоже задают вопросы
Заключительная стадия (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Заключение</li> <li>2. Дается самостоятельная работа</li> <li>3. Дается домашние задание</li> </ol>	Слушают. Напишут выводы. Записывают задание на дом.

### Вопросы по теме:

- 1) Что такое хромосомные болезни.
- 2) Диагностика хромосомной болезни
- 3) Диагностические признаки хромосомных синдромов
- 4) Факторы повышенного риска рождения детей с хромосомными болезнями
- 5) Дайте определение болезни Шерешевского-Тернера.
- 6) Дайте определение Что за болезнь Клайнфельтера
- 7) Дайте определение болезнь Дауна (синдром трисомии 21 пары, монголизм)
- 8) Дайте определение синдром Эдвардса (синдром трисомии 18 пары)
- 9) Дайте определение синдром Патау (синдром трисомии 13 пары)
- 10) Дайте определение синдром Лежена (синдром «кошачьего крика»)
- 11) Дайте определение дерматоглифика болезни Дауна .
- 12) Дайте краткий обзор генетических карт человека (аутосомные, X- и Y-хромосомные, митохондриальные).
- 13) Дайте определение делеции.

### Тесты по теме:

1. Укажите правильные формулы кариотипа при синдроме Шерешевского—Тернера:

- а) б
- б) 46,XX/45,X0;
- в) 45,X0;
- г) 47,XXY;
- д) 46,XX.

2. Метод точной диагностики хромосомных болезней:

- а) цитогенетический;
- б) дерматоглифический;
- в) клинический;
- г) клинико-гистологический;
- д) специфическая биохимическая диагностика.

3. В каких возрастных интервалах существенно повышается риск рождения ребёнка с хромосомными аномалиями:

- а) 35-40 лет.
- б) 25-30 лет;
- г) 30-35 лет;
- д) 20-25 лет;

4. Какие мутации относятся к хромосомным:

- а) все ответы верны;
- б) делеция;
- в) инверсия;
- г) изохромосома.

5. Укажите правильную формулу кариотипа при синдроме кошачьего крика:

- а) 46,XX, 5p-;
- б) 46,XX, 9p+;
- в) 45,X0;
- г) 46,XX/45,X0.

6. Укажите показания для проведения ци-

тогенетического анализа:

- а) в и д
- б) гепатоспленомегалия, катаракта, умственная отсталость;
- в) привычное невынашивание беременности и наличие в анамнезе мертворождений;
- г) непереносимость некоторых пищевых продуктов, гемолитические кризы;
- д) умственная отсталость, микроаномалии развития или врождённые пороки развития.

7. Укажите правильные формулы хромосомного набора у больного с синдромом Клайнфельтера:

- а) д и е
- б) 47,XXX;
- в) 47,XY;
- г) 46,XY, 5p-;
- д) 48,XXYY;
- е) 47,XXY.

8. Полиплоидия:

- а) увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору.
- б) диплоидный набор хромосом в гамете;
- в) уменьшение числа хромосом в наборе на несколько пар;

9. В основе хромосомных болезней лежат хромосомные и геномные мутации, возникающие:

- а) б и в
- б) только в половых клетках;
- в) в соматических и половых клетках;
- г) только в соматических клетках.

10. Укажите правильную формулу кариотипа при синдроме Патау:

- а) 47,XY, 13+;



- б) 47,XX, 18+;
- в) 46,XX, 5p-;
- г) 47,XXY;
- д) 45,X0.

11. Укажите, какие нарушения кариотипа являются летальными:

- а) моносомии по аутосомам;
- б) трисомии по половым хромосомам;
- в) моносомии по X-хромосоме;
- г) трисомии по аутосомам.

12. Укажите, для какого хромосомного синдрома характерен набор симптомов, включающий умственную отсталость, долихоцефалию, деформированные ушные раковины, флексорное положение пальцев рук, врождённый порок сердца: |

- а) синдром Эдвардса;
- б) синдром Патау;
- в) синдром Дауна;
- г) синдром кошачьего крика.

13. Укажите показания для проведения кариотипирования:

- а) б и в
- б) задержка физического и полового развития, гипогонадизм, гипогени- тализм;
- в) задержка психомоторного развития в сочетании с диспластичным фенотипом;
- г) приобретенные деформации позво- позвоночника и грудины, помутнение ро- роговицы, гепатоспленомегалия;
- д) прогрессирующая утрата приобретё- приобретённых навыков, судорожный синдром, спастические параличи.

14. Анеуплоидия:

- а) все ответы верны;
- б) изменения числа хромосом в резуль- результате добавления одной или несколь- нескольких хромосом;
- в) изменение числа хромосом в резуль- результате утери одной или нескольких хромосом;
- г) изменение числа хромосом в резуль- результате утери или добавления одной или нескольких хромосом.

15. Укажите правильную формулу кариотипа при синдроме Эдвардса:

- а) 47,XX, 18+;
- б) 47,XXY;
- в) 47,XX, 13+;
- г) 46,XY, 21+;
- д) 46,XX, 9p+;
- е) 45,t(13/21).

16. Какие из перечисленных форм хромо- хромосомных аномалий вызывают наиболее тяжёлые последствия:

- а) моносомии по аутосомам;
- б) трисомии по половым хромосомам;
- в) моносомии по половым хромосомам;
- г) трисомии по аутосомам.

17. Укажите, для какого хромосомного синдрома наиболее характерен симптомо- комплекс, включающий микроцефалию, расщелину губы и нёба, полидактилию и поликистоз почек:

- а) синдром Патау.
- б) синдром Дауна;
- в) синдром Вольфа—Хиршхорна;
- г) синдром Эдвардса;

18. Клинически для хромосомных болезней характерно:

- а) все ответы верны.
- б) наличие врождённых пороков раз- развития;
- в) отставание в умственном развитии;
- г) наличие множественных признаков дизморфогенеза;

19. Укажите возможные формулы кариотипа при синдроме Дауна:

- а) в и д;
- б) 47,XX, 22+;
- в) 46,XY, 14-,tB1/14);
- г) 47,XXX;
- д) 47,XX, 21+.

20. Более тяжёлые клинические проявления имеют хромосомные болезни, обусловленные:

- а) недостатком генетического материала;
- б) избытком генетического материала.

21. Укажите характерные признаки синдрома Беквита—Видеманна:

- а) все ответы верны;
- б) гипогликемия;
- в) макроглоссия;
- д) большой рост и масса тела новорож- новорождённых.

22. Причинами возникновения трисомий являются:

- а) нерасхождение хромосом;
- б) отставание хромосом в анафазе;
- в) точечные мутации.

23. Укажите возможные формулы кариотипа

при следующем симптомокомплексе: низ- низкий рост, короткая шея, бочкообразная грудная клетка, задержка полового раз-

развития:

- а) б и в;
- б) 45,X0;
- в) 46,XX/45,X0;
- г) 47,XYУ.

25. Выберите ситуацию, при которой показано исследование кариотипа:

- а) супружеская пара с мертворождением и тремя спонтанными абортами в анамнезе.
- б) родители ребёнка с простой формой трисомией 21;
- в) женщина с одним спонтанным аборт-аборт в анамнезе;

26. Выберите правильные утверждения. Носители Робертсоновских транслока-транслокаций:

- а) все ответы верны;
- б) имеют кариотип, состоящий из 45 хромосом;
- в) клинически здоровы
- г) имеют риск рождения ребёнка с хромосомной болезнью.

27. Хромосомные болезни обусловлены:

- а) в, г и е
- б) генными мутациями;
- в) хромосомными мутациями;
- г) геномными мутациями;
- д) изменениями межгенных участков структуры ДНК;
- е) изменением числа и структуры хромосом.

28. Балансированный полиморфизм — существование в популяции двух форм аллелей или более одного гена, при этом частота редкого составляет не менее:

- а) 1%;
- б) 5%;
- в) 10%;
- г) 0,1%.

29. Проявления клинического полиморфизма этиологически единой формы заболевания выражаются:

- а) все ответы верны.
- б) различной тяжестью течения;
- в) наличием вариантов ответов на терапию;
- г) различным временем манифестации;

30. К эффектам мутационного груза относятся:

- а) в, г и е
- б) акселерация;
- в) летальность;
- г) сниженная фертильность;

д) повышение приспособленности на популяционном уровне;

е) снижение продолжительности жизни.

31. Выберите верное утверждение:

- а) б и д
- б) фенотипические проявления небольших по протяжённости мутаций более специфичны, чем проявления «крупных» мутаций;
- в) клинический полиморфизм обусловлен только генетическими и средовыми, но не межгенными взаимодействиями;
- г) около 90% всех случаев спонтанных аборт-аборт связано с генетическими нарушениями у эмбриона;
- д) клинический полиморфизм болезней с наследственной предрасположенностью больше, чем моногенных заболеваний.

32. Плейотропия:

- а) влияние одного гена на формирование нескольких признаков.
- б) взаимодействие генов с факторами среды;
- в) влияние нескольких генов на формирование одного признака

33. Какие виды хромосомных аномалий не встречаются у живорождённых:

- а) г и д
- б) трисомии по аутосомам;
- в) трисомии по половым хромосомам;
- г) моносомии по аутосомам;
- д) нуллисомия по X-хромосоме;

34. Какие мутации относятся к геномным:

- а) в и г
- б) инверсии, транслокации, дуплика-дупликации, делеции;
- в) полиплоидии, анеуплоидии;
- г) триплоидии, тетраплоидии;
- д) внутривнутрихромосомные и межхромосомные перестройки.

35. Выберите основные показания для исследования кариотипа:

- а) б и д
- б) наличие в анамнезе умерших детей с множественными пороками развития;
- в) хронический прогрессирующий характер течения болезни с началом в детском возрасте;
- г) неврологические проявления (судороги, судороги, снижение или повышение мышеч-

мышечного тонуса, спастические парезы);

д) олигофрения в сочетании с пороками развития

36. Какие из утверждений о мутагенезе верны:

а) может затрагивать как соматические, так и зародышевые клетки.

б) служит частой причиной

врождённых пороков развития;

в) является частой причиной аутосомно-доминантных заболеваний;

г) является частой причиной аутосомно-рецессивных заболеваний;

д) стойкое нарушение структуры или функции организма в ответ на действие мутагенов во внутриутробном периоде;

37. В основу современной классификации хромосом положены:

а) все ответы верны;

б) характер поперечной исчерченности при дифференциальной окраске;

в) размер и расположение центромеры;

г) длина плеч хромосом.

38. В результате действия тератогенных факторов развиваются:

а. Генные мутации

б. Анеуплоидия

в. Структурные перестройки хромосом

г. Фенокопии

д. Генокопии

39. В каком периоде клеточного цикла хромосомы приобретают удвоенную структуру: а. G-0

б. G-1

в. S

г. G-2

д. В митозе

40. Чрезмерно маленький рот описывается термином:

а. Микрогнатия

б. Микромелия

в. Микростомия

г. Микрокориса

д. Синфриз

41. Синоним крыловидных складок - это:

а. Птоз

б. Монобрахия

в. Синфриз

г. Симблефарон

д. Птеригиум

42. Наиболее целесообразные сроки беременности для исследования уровня альфа-фетопротеина в крови:

а. 7-10 недель

б. 16-20 недель

в. 25-30 недель

г. 33-38 недель

43. У женщины при исследовании

кариотипа выявлена сбалансированная робертсоновская транслокация

45XX,t(21,14). Хромосомный синдром у ребенка:

а. Мартина Белла

б. Эдвардса

в. Патау

г. Дауна

д. Кошачьего крика

44. Кариотип, свойственный синдрому Клайнфельтера:

а. 48, XXXY

б. 47, XYY

в. 46, XY

г. 45, Y

д. 47, XXX

45. Кариотип свойственный синдрому "крик кошки":

а. 45, XO

б. 47, XXU

в. 46, XX / 47, XX + 13

г. 46, XX, del(p5)

д. 47, XX + 18

46. Теоретический риск рождения ребенка с болезнью Дауна при наличии у одного из родителей сбалансированной робертсоновской транслокации 45XX,t(21,21):

а. 0

б. 10%

в. Как в популяции

г. 33%

д. 100%

47. Уровень альфа-фетопротеина в крови беременной женщины повышается при:

а. Болезни Дауна

б. Синдроме Эдвардса

в. Синдроме Патау

г. Муковисцедозе

д. Врожденных пороков развития

48. Зигота летальна при генотипе:

а. 45, X

б. 47, XY + 21

в. 45, 0Y

г. 47, XXU

49. Риск рождения второго ребенка с синдромом Дауна (47, XX + 21) у женщины 40 лет:

- а. 33%
  - б. Как в популяции
  - в. 0,01%
  - г. 25%
  - д. 50%
50. Синдромы, вызванные нарушениями X-хромосомы, называются:
- а. Гомосомные
  - б. Геносомные
  - в. Гоносомные
  - г. Превизионные
  - д. Полиплоидные
51. Полисомии по X-хромосоме встречаются:
- а. Только у мужчин
  - б. Только у женщин
  - в. У мужчин и женщин
52. В результате действия тератогенных факторов развиваются:
- а. Генные мутации
  - б. Анеуплоидия
  - в. Структурные перестройки хромосом
  - г. Фенокопии
  - д. Генокопии
53. В каком периоде клеточного цикла хромосомы приобретают удвоенную структуру:
- а. G-0
  - б. G-1
  - в. S
  - г. G-2
  - д. В митозе
54. Чрезмерно маленький рот описывается термином:
- а. Микрогнатия
  - б. Микромелия
  - в. Микростомия
  - г. Микрокориса
  - д. Синфриз
55. Синоним крыловидных складок - это:
- а. Птоз
  - б. Монобрахия
  - в. Синфриз
  - г. Симблефарон
  - д. Птериgium
56. Наиболее целесообразные сроки беременности для исследования уровня альфа-фетопротеина в крови:
- а. 7-10 недель
  - б. 16-20 недель
  - в. 25-30 недель
  - г. 33-38 недель
57. У женщины при исследовании

- кариотипа выявлена сбалансированная Робертсоновская транслокация 45XX,t(21,14). Хромосомный синдром у ребенка:
- а. Мартина Белла
  - б. Эдвардса
  - в. Патау
  - г. Дауна
  - д. Кошачьего крика
58. Кариотип, свойственный синдрому Клайнфельтера:
- а. 48, XXXY
  - б. 47, XYY
  - в. 46, XY
  - г. 45, Y
  - д. 47, XXX
59. Кариотип свойственный синдрому "крик кошки":
- а. 45, XO
  - б. 47, XXU
  - в. 46, XX / 47, XX + 13
  - г. 46, XX, del(p5)
  - д. 47, XX + 18
60. Теоретический риск рождения ребенка с болезнью Дауна при наличии у одного из родителей сбалансированной Робертсоновской транслокации 45XX,t(21,21):
- а. 0
  - б. 10%
  - в. Как в популяции
  - г. 33%
  - д. 100%
61. Уровень альфа-фетопротеина в крови беременной женщины повышается при:
- а. Болезни Дауна
  - б. Синдроме Эдвардса
  - в. Синдроме Патау
  - г. Муковисцидозе
  - д. Врожденных пороках развития
62. Зигота летальна при генотипе:
- а. 45, X
  - б. 47, XY + 21
  - в. 45, OY
  - г. 47, XXU
63. Риск рождения второго ребенка с синдромом Дауна (47, XX + 21) у женщины 40 лет:
- а. 33%
  - б. Как в популяции
  - в. 0,01%
  - г. 25%
  - д. 50%

## Интерактивный метод

### МЕТОД ВОПРОС – ОТВЕТ: ИГРА «БУМ»

Тренер (преподаватель) проводит игру по предоставленным ему 15 вопросам по пройденному материалу.

Объясняет участникам правила игры: участники рассчитываются по порядку. Те участники, которые должны назвать числа, делящиеся на 3 или заканчивающиеся на цифру 3, должны произнести вместо цифры слово «Бум!». Невнимательным и участникам, ошибающимся в счёте, задаётся вопрос по вчерашним темам.

### Список вопросов и ответов для метода вопрос – ответ: Игра «Бум».

№	Вопрос	Ответ
1	Что такое хромосомные болезни.	Хромосомный набор здорового человека - 46 хромосом: 22 пары аутомосом и 1 пара половых хромосом ( женщина - XX, мужчина - XY). Хромосомные болезни (синдромы) - это группа врожденных патологических состояний, проявляющихся аномалиями развития и обусловленных нарушениями числа или структуры соматических хромосом (аутомосомные синдромы) или половых хромосом (гомосомные синдромы).
2	Диагностика хромосомной болезни	1) тип мутации; 2) вовлеченную в процесс хромосому; 3) форму (полная или мозаичная); 4) вид болезни (спорадический случай или наследуемая форма).
3	Диагностические признаки хромосомных синдромов?	Диагностические признаки хромосомных синдромов можно разделить на три группы: 1. Общие признаки, позволяющие заподозрить аномалии хромосом (психическое или физическое недоразвитие, черепно-лицевой дисморфизм, пороки внутренних органов). 2. Признаки, чаще всего встречающиеся при определенных синдромах. Например, при синдроме Эдвардса в 90% случаев встречается долихоцефалия и в 96% - флексорное сгибание кисти. При синдроме Патау в среднем в 70% случаев встречаются расщелина губы и нёба, микрофтальмия, поликистоз почек, полидактилия. При синдроме Дауна в более 90% случаев отмечается монголоидный разрез глаз и в 60% - поперечная складка на ладони. 3. Признаки, патогномоничные для определенного синдрома.

4	<b>Факторы повышенного риска рождения детей с хромосомными болезнями</b>	<p>1. Потомство с трисомией появляется у одних и тех же женщин повторно с частотой не менее 1%.</p> <p>2. Родственники пробанда с трисомией 21 или другими анеуплоидиями имеют несколько повышенный риск рождения ребенка с анеуплоидией.</p> <p>3. Кровное родство родителей может повысить риск трисомии у потомства.</p> <p>4. Резко повышается риск рождения ребенка с трисомией у матери, чей возраст превышает 35 лет. После 45 лет каждая 5 беременность завершается рождением ребенка с хромосомной болезнью.</p>
5	<b>Болезнь Шерешевского-Тернера.</b>	<p>Моносомия короткого плеча X - хромосомы, синдром XO. Кариотип 45 XO. Болеют только женщины. Частота - 1:10 000 новорожд. девочек.</p> <p>Имеются три группы отклонений:</p> <p>1) гипогонадизм (половой инфантилизм) выявляется в пубертатном периоде, аменорея в 96%, бесплодие - более 96-99%.</p> <p>2) врожденные соматические пороки развития:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- аномалии мочевой системы (подковообразная почка, удвоение почек и мочевыводящих путей) - 43-60%</li> <li>- умственная отсталость - 18-50%</li> <li>- аномалии сердечно-сосудистой системы (ВПР - коарктация) - 43%</li> <li>- нарушение слуха - 40-53%</li> <li>- нарушение зрения - 22%</li> </ul> <p>3) низкий рост, при этом: короткое туловище - 97%, короткая шея - 71%, крыловидная складка на шее (птеригиум) - 53%, низкий рост волос на затылке - 73%.</p>
6	<b>Болезнь Клайнфельтера</b>	<p>Кариотип 47XXY. Болеют только мужчины. Частота - 1:10 000 новорожденных мальчиков. Клинические признаки заболевания проявляются в основном с наступлением пре- и пубертатного периода:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- высокий рост</li> <li>- непропорционально длинные конечности (долихомелия)</li> <li>- гипоплазия яичек (99%) и полового члена (41%)</li> <li>- половой инфантилизм (70%), нарушение сперматогенеза (100%), бесплодие</li> <li>- склонность к ожирению (по женскому типу), гинекомастия (55%)</li> <li>- снижение интеллекта, умственная</li> </ul>

		отсталость (10%)
7	<b>Болезнь Дауна (синдром трисомии 21 пары, монголизм)</b>	<p>Кариотип 47 XX или 47 XY, 21+. Соотношение полов - МІ: ЖІ. Частота - 1: 700-800. В нашей стране ежегодно рождается около 8 тысяч детей с болезнью Дауна.</p> <p>Клиника:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- характерная внешность: небольшая круглая голова со скошенным утолщенным затылком: монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий седловидный нос, маленькие отстающие деформированные ушные раковины, полуоткрытый рот за счет макроглоссии, маленький западающий подбородок, своеобразная походка с неловкими движениями, косноязычие;</li> <li>- отставание в психомоторном развитии на первом году жизни;</li> <li>- слабоумие;</li> <li>- пороки развития сердечно-сосудистой системы (ДМЖП, ОАП);</li> <li>- пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезия пищевода);</li> <li>- склонность к инфекциям и злокачественным заболеваниям (лейкемия);</li> <li>- гипотрофия мышц, увеличение объема движений в суставах, поперечная ладонная складка;</li> <li>- пигментные пятна по краю радужки - пятна Брушфильда, косоглазие;</li> <li>- невысокий рост, гипотиреоз;</li> <li>- аномалии скелета: деформация грудины, укорочение и расширение кистей и стоп, клинодактилия и искривление мизинца, гипоплазия средней его фаланги, сандалевидная щель, может быть единственная складка на 5 пальце, готическое небо, мелкие зубы;</li> <li>- крипторхизм, гипоплазия полового члена.</li> </ul>
8	<b>Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18 пары)</b>	<p>Кариотип 47 XX или XY, 18+. Соотношение полов - МІ: ЖЗ. Частота - 1: 8 000 н/д.</p> <p>Клиника:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- долихоцефалия, низко посаженные деформированные уши, выступающий затылок, высокое небо, микрогнатия, короткие глазные щели, незаращение губы и неба, микростомия;</li> <li>- врожденные пороки сердца - гипоплазия скелетной мускулатуры и подкожной</li> </ul>

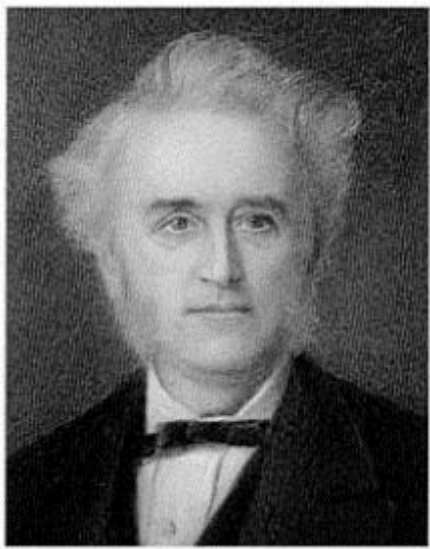
		<p>жировой ткани;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- грудная клетка короткая и широкая;</li> <li>- аномальное развитие стопы (конская стопа, «стопа-качалка», деформация пальцев, гипоплазия ногтей), поперечная ладонная складка, дисплазия тазобедренных суставов;</li> <li>- множественные пороки развития внутренних органов (ВПС, диафрагмальные грыжи, подковообразная почка, крипторхизм, паховая, пупочная грыжи),</li> </ul> <p>Погибают в возрасте до 3-5 месяцев, в редких случаях доживают до 5 лет.</p>
9	<b>Синдром Патау (синдром трисомии 13 пары)</b>	<p>Картиотип 47 XX или XY, 13+. Среди больных преобладают девочки.</p> <p>Дети рождаются обычно в срок, но с истинной пренатальной гипоплазией. Наблюдается высокая младенческая смертность (до 90% детей). Часть погибает внутриутробно.</p> <p>Клиника:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- микроцефалия;</li> <li>- микрофтальм, анофтальмия;</li> <li>- одно или двустороннее незаращение верхней губы и неба;</li> <li>- полидактилия, выпуклые ногти, поперечная ладонная складка, повышенная гибкость суставов;</li> <li>- множественные пороки развития нервной системы и внутренних органов</li> <li>- аплазия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки), аномалии почек (кисты, удвоение ЧЛК, гидронефроз, удвоение мочеточника), пороки развития органов пищеварения (незавершенный поворот кишечника, дивертикул Меккеля);</li> <li>- ушные раковины неправильной формы, низко расположены;</li> <li>- крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов, гипоспадия у мальчиков, удвоение матки и влагалища, двурогая матка у девочек;</li> <li>- апноэ;</li> <li>- судорожный синдром.</li> </ul>
10	<b>Синдром Лежена (синдром «кошачьего крика»)</b>	<p>Картиотип 46 XX или XY, 5p-. Соотношение полов - МІ: ЖІ. Частота - 1:40 - 50 тыс. новорожденных.</p>



		<p>Клиника:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- специфический плач, напоминающий «кошачье мяуканье»;</li> <li>- низкая масса при рождении;</li> <li>- умственное или физическое недоразвитие;</li> <li>- микроцефалия, птоз, низкое расположение и деформация ушных раковин, кожные складки впереди уха, гипертелоризм, эпикант, антимоноголоидный разрез глаз, лунообразное лицо;</li> <li>- мышечная гипотония;</li> <li>- врожденные пороки развития, грыжи, расхождение прямых мышц живота;</li> <li>- плоскостопие, «обезьянья складка»;</li> </ul> <p>Такие признаки, как «кошачий крик», мышечная гипотония, лунообразное лицо, в большинстве случаев полностью исчезают с возрастом. Но большинство детей умирает в раннем возрасте.</p>
11	Дерматоглифика болезни Дауна .	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Четырехпальцевая ладонная складка.</li> <li>— Отсутствие подошвенных завитков (подушечек пальцев стопы).</li> <li>— Сближение (вплоть до слияния) 2—3 сгибательных складок мизинца.</li> </ul>
12	Дайте краткий обзор генетических карт человека (аутосомные, X- и Y-хромосомные, митохондриальные).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Каталог аутосомно-доминантных генов.</li> <li>• Каталог аутосомно-рецессивных генов.</li> <li>• Каталог X-хромосомных генов.</li> <li>• Каталог Y-хромосомных генов.</li> <li>• Каталог митохондриальных генов.</li> </ul>
13	Дайте определение делеции.	<p>Делеция - исчезновение оторванной части хромосом. У каждой хромосомы выделяются длинное и короткое плечо. Короткое плечо обозначается маленькой латинской буквой «р», длинное плечо - «q». Недостаток одного какого-либо плеча хромосомы обозначается соответствующей латинской буквой, после чего ставится знак «-», а цифра, стоящая перед буквой указывает порядковый номер аномальной хромосомы.</p>

## Содержание занятия

### Синдром Дауна



Английский врач [Джон Лэнгдон Даун](#) первый в 1862 году описал и охарактеризовал синдром, впоследствии названный его именем, как форму [психического расстройства](#). Широко известным понятие стало после опубликования им доклада на эту тему в 1866 году. Из-за [эпикантуса](#) Даун использовал термин *монголоиды* (синдром же называли «монголизмом»). Представление о синдроме Дауна было очень привязано к расизму вплоть до 1970-х годов.

В XX веке синдром Дауна стал достаточно распространённым. Больные наблюдались, но только малая часть симптомов могла быть купирована. Большинство больных умирали младенцами или детьми. С возникновением евгенического движения в 33-х из 48 американских штатов и в ряде других стран начали программы по принудительной стерилизации лиц с

синдромом Дауна и сопоставимыми степенями инвалидности. Это также входило в [программу умерщвления Т-4](#) в нацистской Германии. Судебные проблемы, научные достижения и протесты со стороны общества привели к отменам таких программ в течение десятилетия после окончания Второй Мировой Войны.

До середины XX века причины синдрома Дауна оставались неизвестными, однако была известна взаимосвязь между вероятностью рождения ребёнка с синдромом Дауна и возрастом матери, также было известно то, что синдрому были подвержены все расы. Существовала теория о том, что синдром вызван сочетанием генетических и наследственных факторов. Другие теории придерживались мнения, что он вызван травмами во время родов.

С открытием в 1950-х годах технологий, позволяющих изучать [кариотип](#), стало возможно определить аномалии хромосом, их количество и форму. В 1959 году [Жером Лежен](#) обнаружил, что синдром Дауна возникает из-за трисомии 21-й хромосомы.

В 1961 году восемнадцать генетиков написали редактору «The Lancet», что *Монгольский идиотизм «вводит [коннотации](#) в заблуждение»* и что это «*неловкий термин*» и он должен быть изменён. «The Lancet» поддерживает название «синдром Дауна». Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально убрала название «монголизм» в 1965 году после обращения монгольских делегатов. Однако даже 40 лет спустя название «монголизм» появляется в ведущих медицинских пособиях, например в «Повсеместных и систематических патологиях» 4-го издания (2004), под редакцией профессора сэра Джеймса Андервуда. Защитники прав больных и родители больных приветствовали ликвидацию монголоидного ярлыка, повешенного на их детей. Первая группа в США, Монголоидный Совет Развития, изменила своё название на «Национальная ассоциация синдрома Дауна» в 1972 году.

В 1975 году Национальный институт здравоохранения США провёл конференцию по стандартизации номенклатуры. Они рекомендовали ликвидацию притяжательной формы:

Требуется прекратить использование притяжательной формы по отношению к эпониму, так как первооткрыватель не страдал от данного расстройства.

Несмотря на это, название «синдром Дауна» до сих пор используется во всех странах.

## Эпидемиология

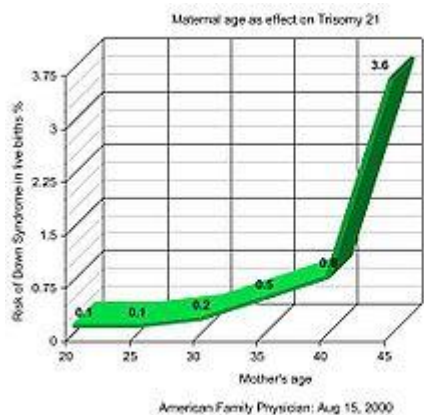


График показывает вероятность возникновения синдрома Дауна в зависимости от возраста матери. Синдром Дауна не является редкой патологией — в среднем наблюдается один случай на 700 родов; в данный момент, благодаря [пренатальной диагностике](#), частота рождения детей с синдромом Дауна уменьшилась до 1 к 1100. У мальчиков и у девочек аномалия встречается с одинаковой частотой.

Частота рождений детей с синдромом Дауна 1 на 800 или 1000. В 2006 году Центр по контролю и профилактике заболеваний оценил как один на 733

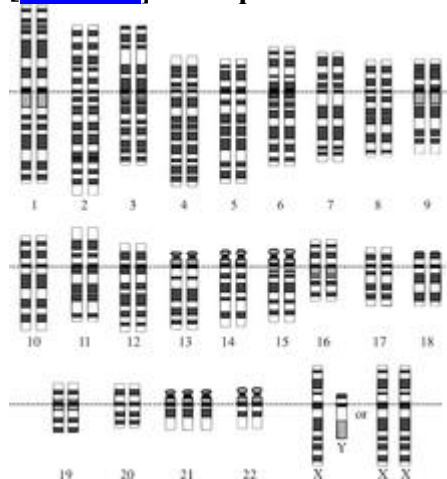
живорождённых в США (5429 новых случаев в год). Около 95 % из них по трисомии 21-й хромосомы. Синдром Дауна встречается во всех этнических группах и среди всех экономических классов.

Возраст матери влияет на шансы зачатия ребёнка с синдромом Дауна. Если матери от 20 до 24, вероятность этого 1 к 1562, если матери от 35 до 39, то 1 к 214, а в возрасте старше 45, вероятность 1 к 19. Хотя вероятность и увеличивается с возрастом матери, 80 % детей с данным синдромом рождаются у женщин в возрасте до 35 лет. Это объясняется более высокой рождаемостью в данной возрастной группе. По последним данным отцовский возраст, особенно если старше 42 лет, также увеличивает риск синдрома.

Современные исследования (по состоянию на 2008 год) показали, что синдром Дауна обусловлен также случайными событиями в процессе формирования половых клеток и/или беременности. Поведение родителей и факторы окружающей среды на это никак не влияют.

После [аварии на Чернобыльской АЭС](#) было обнаружено увеличение числа врождённых патологий в различных районах Белоруссии между 1986 и 1994 годами, однако оно было примерно одинаковым как в загрязнённых, так и в чистых районах. В январе 1987 года было зарегистрировано необычно большое число случаев синдрома Дауна, однако последующей тенденции к увеличению заболеваемости не наблюдалось.

## [\[править\]](#) Патофизиология



[Кариотип](#) (хромосомный набор) человека с синдромом Дауна. В 21-й паре три хромосомы вместо двух

Синдром Дауна — [хромосомная патология](#), характеризующаяся наличием дополнительных копий генетического материала по 21-й хромосоме, либо полностью ([трисомия](#)), либо частично (например, за счёт транслокации). Последствия от наличия дополнительной копии сильно различаются в зависимости от степени копии, генетической истории и чистой случайности. Синдром Дауна встречается как у людей, так и у других видов (например был обнаружен у обезьян и мышей). Совсем недавно исследователи вывели трансгенных мышей

с наличием 21-й человеческой хромосомы (в дополнение к стандартному набору мышей). Добавление генетического материала может проводиться в разных направлениях. Типичный человеческий кариотип обозначается как 46,XY (мужской) или 46,XX (женский) (различие в поле несёт Y-хромосома).

### Трисомия

Трисомия — это наличие трёх гомологичных хромосом вместо пары в норме.

Синдром Дауна и сходные хромосомные аномалии чаще встречаются у детей, рождённых немолодыми женщинами. Точная причина этого неизвестна, но, по-видимому, она как-то связана с возрастом яйцеклеток матери.

Трисомия происходит из-за того, что во время мейоза хромосомы не расходятся. При слиянии с гаметой противоположного пола у эмбриона образуется 47 хромосом, а не 46, как без трисомии.

Трисомия 21-й хромосомы в 95 % случаев является причиной возникновения синдрома Дауна, и в 88 % случаев из-за нерасхождения материнских гамет и в 8 % — мужских.

### Мозаицизм

Трисомия обычно вызвана нерасхождением хромосом при формировании половых клеток родителя (гамет), в этом случае все клетки организма ребёнка будут нести аномалию. При мозаицизме же нерасхождение возникает в клетке зародыша на ранних стадиях его развития, в результате чего нарушение кариотипа затрагивает только некоторые ткани и органы. Данный вариант развития синдрома Дауна называется «мозаичный синдром Дауна» (46, XX/47, XX, 21). Данная форма синдрома является как правило более лёгкой (в зависимости от обширности изменённых тканей и их расположения в организме), однако более трудна для пренатальной диагностики.

По данному типу синдром появляется в 1—2 % случаев.

### Робертсоновские транслокации

Дополнительный материал 21-й хромосомы, вызывающий синдром Дауна, может появиться за счёт робертсоновских транслокаций в кариотипе одного из родителей. В данном случае длинное плечо 21-й хромосомы прикреплено к плечу другой хромосомы (чаще всего 14-й [45, XX, дер (14; 21) (q10; q10)]). Фенотип у человека с робертсоновскими транслокациями соответствует норме. Во время репродукции, нормальный мейоз повышает шанс на трисомию 21-й хромосомы и рождения ребёнка с синдромом Дауна. Транслокации с синдромом Дауна часто называют *семейный синдром Дауна*. Это не зависит от возраста матери и показывает скорее равную роль родительских организмов в появлении синдрома Дауна. Данный тип появления синдрома занимает 2—3 % от всех случаев.

### **Дублирование части хромосомы 21**

Очень редко, но части хромосом могут делиться. Это создаст дополнительные копии некоторых, но не всех генов из 21-й хромосомы. Если продублируются фрагменты, обуславливающие физические и психологические проявления синдрома Дауна, то ребёнок родится с этим синдромом. Такое дублирование происходит крайне редко и не существует оценки периодичности данного явления.

### **Формы синдрома Дауна**

Примерно в 91 % случаев возникает ненаследственный вариант болезни — простая полная трисомия 21 хромосомы, обусловленная нерасхождением хромосом во время мейоза. Примерно у 5 % больных наблюдается мозаицизм (не все клетки содержат лишнюю хромосому). В остальных случаях синдром вызван спорадической или наследуемой транслокацией 21-й хромосомы. Как правило, такие транслокации возникают в результате слияния центромеры 21-й хромосомы и другой акроцентрической хромосомы. Фенотип больных определяется трисомией 21q22. Повторный риск рождения ребёнка с синдромом Дауна у родителей с нормальным кариотипом составляет около 1 % при обычной трисомии у ребёнка.

Информация об этих редких формах значима для родителей, так как риск рождения других детей с синдромом Дауна различен при разных формах. Тем не менее, для понимания развития детей эти различия не так важны. Хотя профессионалы склонны считать, что дети с

мозаичной формой синдрома Дауна отстают в своём развитии меньше детей с другими формами этого синдрома, достаточно убедительных сравнительных исследований на эту тему пока нет.

### **Характеристика**

Синдром Дауна - врожденное нарушение развития, проявляющееся умственной отсталостью, нарушением роста костей и другими физическими аномалиями. Это одна из наиболее распространенных форм умственной отсталости; ею страдает примерно 10% больных, поступающих в психиатрические лечебницы. Для больных с синдромом Дауна характерно сохранение физических черт, свойственных ранней стадии развития плода, в том числе узких раскосых глаз, придающих больным внешнее сходство с людьми монголоидной расы, что дало основание Л. Дауну называть в 1866 данное заболевание «монголизмом» и предложить ошибочную теорию расовой регрессии, или эволюционного отката. На самом деле синдром Дауна не связан с расовыми особенностями и встречается у представителей всех рас.

Помимо уже упоминавшихся особенностей строения глаз у больных с синдромом Дауна выявляются и другие характерные признаки: маленькая округлая голова, гладкая влажная отечная кожа, сухие истонченные волосы, маленькие округлые уши, маленький нос, толстые губы, поперечные бороздки на языке, который зачастую высунут наружу, т. к. не помещается в полости рта. Пальцы короткие и толстые, мизинец сравнительно мал и обычно загнут вовнутрь. Расстояние между первым и вторым пальцами на кистях и стопах увеличены. Конечности короткие, рост, как правило, значительно ниже нормы.

Интеллект больных обычно снижен до уровня умеренной умственной отсталости. Коэффициент интеллектуального развития колеблется между 20 и 49, хотя в отдельных случаях может быть выше или ниже этих пределов. Даже у взрослых больных умственное развитие не превышает уровень нормального семилетнего ребенка. В руководствах традиционно описываются такие черты больных с синдромом Дауна, как покорность, позволяющая им хорошо приспособляться к больничной жизни, ласковость, сочетающиеся с упрямством, отсутствием гибкости, склонность к подражательству, а также чувство ритма и любовь к танцам. Однако систематические исследования, проведенные в Англии и США, не подтверждают этот образ.

*Предпринимались попытки лечить детей с синдромом Дауна гормонами щитовидной железы и гипофиза, однако эти методы находятся пока на стадии разработки. Как и другие умственно отсталые дети их уровня, больные с синдромом Дауна поддаются обучению бытовым навыкам, координации движений, речи и другим простым функциям, необходимым в повседневной жизни.*

### *Особенности развития детей с синдромом Дауна*

Наличие этой дополнительной хромосомы обуславливает появление ряда физиологических особенностей, вследствие которых ребенок будет медленнее, чем его ровесники развиваться и проходить общие для всех этапы развития. Раньше считалось, что все люди с синдромом Дауна имеют тяжелую степень умственной отсталости и не поддаются обучению. Современные исследования показывают, что практически все люди с синдромом отстают в интеллектуальном развитии, но внутри этой группы их интеллектуальный уровень сильно различается от незначительного отставания до средней и тяжелой степени отставания. Все-таки большинство детей с Синдром Дауна могут научиться ходить, говорить, читать, писать, вообще, делать большую часть того, что умеют делать другие дети, нужно лишь обеспечивать им адекватную среду жизни и соответствующие программы обучения.

Структура психического недоразвития детей с синдромом Дауна своеобразна: речь появляется поздно и на протяжении всей жизни остаётся недоразвитой, понимание речи

недостаточное, словарный запас бедный, часто встречается звукопроизношения в виде дизартрии или дислании. Но, несмотря на тяжесть интеллектуального дефекта, эмоциональная сфера остаётся практически сохранённой. «Даунисты» могут быть ласковыми, послушными, доброжелательными. Они могут любить, смущаться, обижаться, хотя иногда бывают раздражительными, злобными и упрямыми. Большинство из них любопытны и обладают хорошей подражательной способностью, что способствует привитию навыков самообслуживания и трудовых процессов. Уровень навыков и умений, которого могут достичь дети с синдромом Дауна весьма различен. Это обусловлено генетическими и средовыми факторами.

В медицинской литературе синдром Дауна рассматривается как дифференцированная форма олигофрении и, следовательно, также подразделяется на степени умственной отсталости.

1. Глубокая степень умственной отсталости.
2. Тяжёлая степень умственной отсталости.
3. Средняя или умеренная степень умственной отсталости.
4. Слабая или лёгкая степень умственной отсталости.

Для решения вопроса о степени интеллектуального развития ребёнка с синдромом Дауна и разработки плана коррекционных мероприятий необходимо помнить об особенностях психического развития этих детей, постоянно соотнося их с возрастными нормативами.

Зрительное восприятие является основой осознания мира и, следовательно, способности реагировать на него. Дети с синдромом Дауна фиксируют своё внимание на единичных особенностях зрительного образа, предпочитают простые стимулы и избегают сложных изобразительных конфигураций. Такое предпочтение сохраняется на протяжении всей жизни. Ошибки в воспроизведении зрительно воспринятых форм связаны у них с особенностями внимания, а не с точностью восприятия.

Дети не видят детали, не умеют их искать и находить. Не могут внимательно рассмотреть часть мира, отвлекаются на более яркие образы. Однако, в результате многочисленных экспериментов было выяснено, что лучше оперируют материалами, воспринимаемыми зрительно, чем на слух.

Трудности в освоении речи у детей с синдромом Дауна связаны с частыми инфекционными заболеваниями среднего уха, снижением остроты слуха, пониженным мышечным тонусом, маленькой полостью рта, задержкой в интеллектуальном развитии.

Кроме того, у детей с синдромом Дауна маленькие и узкие ушные каналы. Всё это отрицательно влияет на слуховое восприятие и умение слушать, то есть слышать последовательные согласованные звуки окружающей среды, концентрировать на них внимание и узнавать их.

При развитии речи существенное значение имеют тактильные ощущения как внутри ротовой полости, так и внутри рта. Они нередко испытывают трудности в распознавании свои ощущений: плохо представляют себе, где находится язык и куда его следует поместить для того, чтобы произнести тот или иной звук.

Дети с синдромом Дауна не умеют и не могут интегрировать свои ощущения - одновременно концентрировать внимание, слушать, смотреть и реагировать и, следовательно, не имеют возможности в отдельно взятый момент времени обработать сигналы более чем от одного раздражителя. У некоторых детей с синдромом Дауна овладение речью настолько замедленно, что возможность их обучения посредством общения с другими людьми крайне затруднена. Из-за трудностей выражения своих мыслей и желаний эти дети часто переживают и чувствуют себя несчастными. Умение говорить развивается, как правило,

позже умения воспринимать речь. Детям с синдромом Дауна свойственны трудности в освоении грамматического строя речи, а также семантики, то есть значений слов. Они долго не дифференцируют звуки окружающей речи, плохо усваивают новые слова и словосочетания.

Дети с синдромом Дауна часто говорят быстро или отдельными последовательностями слов, без пауз между ними, так, что слова набегают друг на друга.

Кроме того в возрасте 11-13 лет у этих детей возникает заикание.

- Медленный темп усвоения речи окружающих, слабое развитие фонематического слуха.
- Замедленный темп артикулирования.
- Дизартрия. Дети, которым присуща дизартрия, испытывают трудности со всеми движениями рта и лица. Им сложно не только произносить звуки, но и жевать, глотать, управлять голосом, обеспечивать нужные резонансные характеристики и плавность речи.
- Словарный запас очень мал. Пассивный словарь превышает активный.

Таким образом, глубокие ограничения возможностей, естественно, сопровождаются значительным снижением качества жизни. Тяжёлое заболевание ребёнка отражается также на общении со сверстниками, обучении, трудовой деятельности, способности к самообслуживанию. Ребёнок, к сожалению, исключается из общественной жизни. Всё вышеперечисленное определяет значимость проблемы социальной адаптации и коррекции соответствующих контингентов детей.

Люди с синдромом Дауна могут гораздо лучше развить свои способности, если они живут дома, в атмосфере любви, если в детстве они занимаются по программам ранней помощи, если они получают специальное образование, надлежащее медицинское обслуживание и ощущают позитивное отношение к себе общества. Коррекционное обучение детей с синдромом Дауна может привести к значительным сдвигам в развитии ребёнка, что должно повлиять на качество его жизни и его дальнейшую судьбу.

**Клиническая симптоматика синдрома Дауна** разнообразна: это и врождённые пороки развития, и нарушения постнатального развития нервной системы, и вторичный иммунодефицит и др. Дети с синдромом Дауна рождаются в срок, но с умеренно выраженной пренатальной гипоплазией (на 8-10% ниже средних величин). Многие симптомы синдрома Дауна заметны при рождении, в последующем они проявляются более чётко. Квалифицированный педиатр ставит правильный диагноз синдрома Дауна в родильном доме не менее чем в 90% случаев. Из черепно-лицевых дизморфий отмечаются монголоидный разрез глаз (по этой причине синдром Дауна долго называли монголоидизмом), круглое уплощённое лицо, плоская спинка носа, эпикант, крупный (обычно высунутый) язык, брахицефалия, деформированные ушные раковины.

Характерна мышечная гипотония в сочетании с разболтанностью суставов. Часто встречаются врождённый порок сердца, клинодактилия. характерные изменения дерматоглифики (четырёхпальцевая, или «обезьянья», складка на ладони, две кожные складки вместо трех на мизинце, высокое положение трирадиуса и др.). Пороки ЖКТ наблюдаются редко. Частота какого-либо симптома в 100% случаев, кроме низкого роста, не отмечена.

#### **Характерные черты, обычно сопутствующие синдрому Дауна**

Обычно синдрому Дауна сопутствуют следующие внешние признаки (согласно данным из брошюры центра «Даунсайд Ап»):

- «плоское лицо» — 90 %
- [брахицефалия](#) (аномальное укорочение черепа) — 81 %

- кожная складка на шее у новорожденных — 81 %
- [эпикантус](#) (вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели) — 80 %
- гиперподвижность суставов — 80 %
- мышечная [гипотония](#) — 80 %
- плоский затылок — 78 %
- короткие конечности — 70 %
- [брахимезофалангия](#) (укорочение всех пальцев за счёт недоразвития средних фаланг) — 70 %
- [катаракта](#) в возрасте старше 8 лет — 66 %
- открытый рот (в связи с низким тонусом мышц и особым строением нёба) — 65 %
- зубные аномалии — 65 %
- [клинодактилия](#) 5-го пальца (искривлённый мизинец) — 60 %
- аркообразное («готическое») [нёбо](#) — 58 %
- плоская переносица — 52 %
- бороздчатый [язык](#) — 50 %
- поперечная ладонная складка (называемая также «обезьяньей») — 45 %
- короткая широкая шея — 45 %
- ВПС (врождённый порок сердца) — 40 %
- короткий нос — 40 %
- [страбизм](#) ([косоглазие](#)) — 29 %
- деформация грудной клетки, килевидная или воронкообразная — 27 %
- пигментные пятна по краю радужки = пятна Брушфильда — 19 %
- [эписиндром](#) — 8 %
- стеноз или атрезия двенадцатиперстной кишки — 8 %
- врождённый [лейкоз](#) — 8 %.

Точная диагностика возможна на основании анализа крови на [кариотип](#). На основании исключительно внешних признаков постановка диагноза невозможна.

#### **Этическая сторона**

В 2002 году было выявлено, что 91—93 % беременностей в Великобритании и Европе с диагнозом ребёнка «синдромом Дауна» были прекращены. Также было показано, что с 1989 до 2006 года доля женщин, решивших прервать беременность после пренатальной



диагностики синдрома Дауна, оставалась постоянной на уровне около 92 %. Некоторые врачи и специалисты по этике обеспокоены этическими последствиями этого.

Медицинский специалист по этике Рональд Грин утверждает, что родители должны избавить своё потомство от «генетического вреда». Клэр Райнер, руководитель Ассоциации Синдрома Дауна, высказывается за пренатальную диагностику и прекращение беременности матерями при уверенности в рождении больного ребёнка:

К сожалению, заботиться о людях с такими отклонениями слишком дорого в отношении человеческих усилий, сострадания, энергии и прочих ресурсов, в том числе денег... Люди у которых ещё нет детей, должны задаться вопросом, имеют ли они право возлагать на других такое бремя, пусть даже сами они намерены нести свою часть этого бремени.

Другие медики и специалисты по этике озабочены высоким уровнем аборт, связанных с синдромом Дауна. К примеру, консервативный журналист [Джордж Уилл](#) назвал это положение "евгеникой через аборты". [Питер Сингер](#) утверждает, что ни гемофилия, ни синдром Дауна не настолько ужасны для самих больных, чтобы сделать их жизнь безрадостной. Прекращать беременность при выявлении подобного синдрома - с намерением родить потом другого, здорового ребёнка, - значит расценивать плод как нечто заменяемое. Если мать заранее решила родить определённое количество детей, скажем, двоих, то, в сущности, она отказывается от одного возможного ребёнка в пользу другого. В свою защиту она может сказать: потеря жизни абортированного плода перевешивается жизнью здорового ребёнка, который будет зачат только в том случае, если неполноценный ребёнок не родится.

### **Перспективы развития ребёнка/взрослого с синдромом Дауна**

Степень проявления задержки умственного и речевого развития зависит как от врождённых факторов, так и от занятий с ребёнком. Дети с синдромом Дауна обучаемы. Занятия с ними по специальным методикам, учитывающим особенности их развития и восприятия, обычно приводят к неплохим результатам.

Наличие дополнительной хромосомы обуславливает появление ряда физиологических особенностей, вследствие которых ребёнок будет медленнее развиваться и несколько позже своих ровесников проходить общие для всех детей этапы развития. Малышу будет труднее учиться, и все же большинство детей с синдромом Дауна могут научиться ходить, говорить, читать, писать, и вообще делать большую часть того, что умеют делать другие дети.

— Материалы фонда «[Даунсайд Ап](#)»

Продолжительность жизни взрослых с синдромом Дауна увеличилась — на сегодняшний день нормальная продолжительность жизни более 50 лет. Многие люди с данным синдромом вступают в браки. У мужчин наблюдается ограниченное число сперматозоидов, большинство мужчин с синдромом Дауна бесплодны. У женщин наблюдаются регулярные месячные. По крайней мере 50 % женщин с синдромом Дауна могут иметь детей. 35—50 % детей, рождённых от матерей с синдромом Дауна, рождаются с синдромом Дауна или другими отклонениями.

Имеются данные, что больные синдромом Дауна реже имеют [раковые опухоли](#)

Однако люди с синдромом Дауна намного чаще обычных страдают от кардиологических заболеваний (обычно это врожденные пороки сердца), болезни Альцгеймера, острых миелоидных лейкозов. У людей с синдромом Дауна ослаблен иммунитет, поэтому дети (особенно в раннем возрасте) часто болеют пневмониями, тяжело переносят детские инфекции. У них нередко отмечаются нарушения пищеварения, авитаминоз.

### **Когнитивное развитие**

Когнитивное развитие детей с синдромом Дауна в разных случаях сильно различается. На данный момент невозможно до рождения определить, как хорошо ребёнок будет обучаться и развиваться физически. Определение оптимальных методов проводится после рождения при помощи раннего вмешательства. Так как дети имеют широкий спектр возможностей, их успех в школе по стандартной программе обучения может сильно варьироваться. Проблемы в обучении, присутствующие у детей с синдромом Дауна, могут встречаться и у здоровых, поэтому родители могут попробовать использовать общую программу обучения, преподаваемую в школах.

В большинстве случаев у детей есть проблемы с речью. Между пониманием слова и его воспроизведением проходит некоторая задержка. Поэтому родителям рекомендуется водить ребёнка на обучение к логопеду. Мелкая моторика задерживается в развитии и значительно отстаёт от других двигательных качеств. Некоторые дети могут начать ходить уже в два года, а некоторые только на 4-м году после рождения. Обычно назначают физиотерапию, чтобы ускорить этот процесс.

Часто скорость развития речи и коммуникативных навыков задерживается и помогает выявить проблемы со слухом. Если они присутствуют, то при помощи раннего вмешательства это лечат либо назначают слуховые аппараты.

Детей с синдромом Дауна, учащихся в школе, обычно распределяют по классам особенному. Это обусловлено пониженной обучаемостью больных детей и очень вероятным отставанием их от сверстников. Требования в науках, искусстве, истории и других предметах могут быть для больных детей недостижимыми или достигнуты значительно позже обычного, по этой причине распределение положительно влияет на обучение, давая детям шанс. В некоторых европейских странах, как Германия и Дания существует система «двух учителей», в которой второй учитель берёт на себя детей с коммуникационными проблемами и умственной отсталостью, однако это происходит в пределах одного класса, что препятствует увеличению умственного разрыва между детьми и помогает ребёнку развивать коммуникативные способности ещё и самостоятельно.

Как альтернатива методу «двух учителей» существует программа сотрудничества специальных и общеобразовательных школ. Суть этой программы заключается в том, что основные занятия для отстающих детей проводятся в отдельных классах, чтобы не отвлекать остальных учеников, а различные мероприятия, такие как: прогулки, занятия искусством, спортом, перемены и перерывы на питание проводятся совместно.

Известен [случай](#) получения человеком с синдромом Дауна университетского образования.



#### Диагностика

Клинодактилия.

Беременная женщина может пройти обследование на выявление нарушений плода. Многие стандартные дородовые обследования способны обнаружить синдром Дауна у плода. Например, имеются специфические [УЗИ](#)-признаки синдрома. Генетические консультации с генетическими тестами ([амниоцентез](#), [биопсия хориона](#), [кордоцентез](#)), как правило, предлагаются семьям, риск рождения в которых ребёнка с синдромом Дауна наиболее велик. В США инвазивные и неинвазивные обследования доступны для всех женщин, вне зависимости от их возраста. Однако инвазивные обследования проводить не рекомендуется, если женщине больше 34-х лет и неинвазивные обследования не показали вероятных нарушений.



Ребёнок с характерными чертами, присущими синдрому Дауна (эпикантус, плоское лицо, открытый рот, увеличенный язык, маленький нос и т. д.)

Амниоцентез и биопсия хориона считаются инвазивными обследованиями, так как при них в матку женщины вводят различные инструменты, что несёт в себе некоторый риск повреждения стенки матки, плода или даже выкидыша. Риск [выкидыша](#) при биопсии хориона — 1%, при амниоцентезе — 0,5%. Существует несколько неинвазивных обследований, они, как правило, проводятся в конце первого или в начале второго триместра. В каждом

из них есть шанс получить ложноположительный результат, то есть обследование покажет, что у плода синдром Дауна, хотя на самом деле он здоров. Даже с самыми лучшими обследованиями вероятность обнаружения синдрома составляет 90—95 %, а уровень ложноположительных результатов 2—5 %.

На данный момент амниоцентез считается самым точным обследованием. Для получения результатов у женщины требуется взять на анализ амниотическую жидкость, в которой позже выявляют клетки плода. Лабораторные работы могут занять несколько недель, но вероятность правильного результата — 99,8 %. Ложноположительный показатель очень низок.

### **Можно ли лечить синдром Дауна?**

Чаще всего генетически обусловленные состояния лечению не поддаются и речь может идти о лечении сопутствующих заболеваний. Однако исследования, проводимые в США, воскресили надежды на то, что развивающиеся методы фармакотерапии будут способны решить проблему обучения детей с синдромом Дауна.

При рождении дети с синдромом Дауна не являются умственно отсталыми, но имеющиеся у них проблемы с памятью часто означают, что со временем они, как правило, начинают отставать в развитии.

Новые исследования чётко определили ключевые мозговые дефекты и специалисты, проводившие их, предложили возможные способы их решения.

Результаты исследований были опубликованы журнале «Science Translational Medicine».

Синдром Дауна - это генетическое заболевание, обусловленное дополнительной копией хромосомы 21. Это часто связано с дефицитом в центрах памяти, что мешает мозгу использовать опыт, необходимый для формирования новых воспоминаний, развития и обучения ребенка.

### **Строительство гнезда**

В последнем исследовании, ученые из Стэнфордского Университета и детской больницы Люсиль Паккард (оба расположены в городе Стэнфорд, штат Калифорния) воздействовали на генетически сгенерированных мышей, чтобы имитировать синдром Дауна.

В отличие от других мышей, мыши, созданные с помощью генной инженерии, будучи помещенными в незнакомую клетку, не смогли приступить к строительству новых гнезд.

Учёные показали, что у животных клетки в области мозга, называемого гиппокампом (hippocampus), лишаются поставки вещества норадреналина, которое помогает нервным клеткам настраивать связь друг с другом.

Проблема, видимо, связана с ухудшением другой области мозга - области голубого пятна (locus coeruleus), которая обычно связывается с hippocampus в процессе формирования воспоминаний.

Оказывается, копия дополнительной хромосомы, имеющаяся у лиц с синдромом Дауна, содержит конкретный ген - APP, который определяет проблемы для locus coeruleus.

Исследователи обнаружили, что когда уровень химического вещества был искусственно повышен, то это оказывало почти мгновенное положительное воздействие на мышей: они начали строительство гнезда и улучшили свои показатели также и по другим тестам.

### **Доступные лекарства**

Лекарственные препараты, которые предназначены для нормализации обмена норадреналина, были уже разработаны для лечения депрессии и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (attention deficit hyperactivity disorder - ADHD).

Исследователи утверждают, что их работа также могла бы помочь людям с синдромом Дауна.

Они полагают, что наиболее плодотворный подход может заключаться в сосредоточении внимания на тандеме норадреналина и другого вещества, активно участвующего в обменных процессах в головном мозге и связанного с синдромом Дауна - ацетилхолина.

Ведущий исследователь д-р Ахмад Салехи сказал, что исследование показало, что вовремя начатое лечение правильно подобранными препаратами может помочь детям с синдромом

Дауна в части сбора и осмысления информации. Он сказал: «Теоретически, это может привести к улучшению познавательных функций у этих детей».

Д-р Мелани Мэннинг, директор Центра для людей с синдромом Дауна детской больницы Люсиль Паккард: «Нам предстоит пройти еще долгий путь, но уже показаны очень интересные результаты».

Профессор Тони Холланд эксперт по обучению инвалидов в Стэнфордском Университете, сказал: «Этот тип исследования дает возможность понять проблемы, которые могут возникнуть в мозге в результате наследования дополнительной копии хромосомы 21. Это, в свою очередь, может привести к целенаправленным и обоснованным методам лечения. Вместе с тем, может ли такое лечение быть безопасным и эффективным для людей и может ли оно оказывать существенное влияние на функции и принести долгосрочные выгоды, совсем другой вопрос».

Кэрл Бойз, исполнительный директор Ассоциации людей с синдромом Дауна, сказала: «Существует много исследований, которые проводятся в этой области, в основном в США, и мы с огромным интересом следим за прогрессом в полученных результатах. Однако, мы должны быть готовы к тому, что пройдет какое-то время, прежде чем это лечение станет доступным и безопасным для людей. Существует многое, что мы должны понимать намного лучше, чтобы использовать это при лечении людей с синдромом Дауна».

### **Прогноз**

Высокие риски заболеваемости обуславливают то, что средняя продолжительность жизни людей с синдромом Дауна несколько короче продолжительности жизни людей со стандартным набором хромосом. Одно исследование, проведенное в США в 2002 году, показало, что средняя продолжительность жизни больных — 49 лет. Тем не менее, нынешняя продолжительность жизни значительно возросла по сравнению с 25 годами в 1980-х годах. Причины смерти также изменились со временем, хронические нейродегенеративные заболевания становятся всё более распространены по мере старения населения. Большинство людей с синдромом Дауна, которые доживают до возраста 40-50 лет, начинают страдать от [болезни Альцгеймера](#) — деменции.

## **СИНДРОМ ПАТАУ**

### **История**

Трисомия 13 впервые описана Эразмусом Бартолином в 1657. Хромосомную природу заболевания выявил доктор Клаус Патау в 1960. Заболевание названо в его честь. Синдром Патау также был описан для племен с островов Тихого океана. Считается, что эти случаи были вызваны радиационным заражением, появившимся в результате испытаний ядерного оружия в регионе.

### **Генезис**

Встречается с частотой 1:7000-1:14000. Имеются два цитогенетических варианта синдрома Патау: простая трисомия и робертсоновская транслокация. Другие цитогенетические варианты (мозаицизм, изохромосома, неробертсоновские транслокации) обнаружены, но они встречаются крайне редко. Клиническая и патологоанатомическая картины простых трисомных форм и транслокационных не различается. 75 % случаев трисомии хромосомы 13 обусловлено появлением дополнительной хромосомы 13. Между частотой возникновения синдрома Патау и возрастом матери прослеживается зависимость, хотя и менее строгая, чем в случае синдрома Дауна. 25 % случаев СП — следствие транслокации с вовлечением хромосом 13-й пары, в том числе в трех из четырёх таких случаев мутация *de novo*. В четверти случаев транслокация с вовлечением хромосом 13-й пары имеет наследственный характер с возвратным риском 14 %.

Соотношение полов при синдроме Патау близко к 1:1. Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25 — 30 % ниже средних величин), которую нельзя объяснить небольшой недоношенностью (средний срок беременности 38,5 недель).

### **Проявления заболевания**

Характерным осложнением беременности при вынашивании плода с синдромом Патау является многоводие: оно встречается почти в 50 % случаев Синдрома Патау.

При синдроме Патау наблюдаются тяжелые врожденные пороки. Дети с синдромом Патау рождаются с массой тела ниже нормы (2500 г). У них выявляются умеренная микроцефалия, нарушение развития различных отделов ЦНС, низкий скошенный лоб, суженные глазные щели, расстояние между которыми уменьшено, микрофтальмия и колобома, помутнение роговицы, запавшая переносица, широкое основание носа, деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и нёба, полидактилия, флексорное положение кистей, короткая шея. У 80 % новорожденных встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиции сосудов и др. Наблюдаются фиброкистозные изменения поджелудочной железы, добавочные селезенки, эмбриональная пупочная грыжа. Почки увеличены, имеют повышенную дольчатость и кисты в корковом слое, выявляются пороки развития половых органов. Для СП характерна задержка умственного развития.

В связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95 % — до 1 года).

Однако некоторые больные живут в течение нескольких лет. Более того, в развитых странах отмечаются тенденция увеличения продолжительности жизни больных синдромом Патау до 5 лет (около 15 % детей) и даже до 10 лет (2 — 3 % детей).

Оставшиеся в живых страдают глубокой идиотией.

Другие синдромы врожденных пороков развития (синдромы Меккеля и Мора, тригоноцефалия Опитца) по отдельным признакам совпадают с синдромом Патау. Решающим фактором в диагностике является исследование хромосом. Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших детей. Точный цитогенетический диагноз необходим для прогноза здоровья будущих детей.

### **Лечение**

Исправить хромосомные нарушения невозможно. Комплексная работа группы различных специалистов заключается в постоянном контроле за состоянием здоровья больного и поддержке семьи.

**Синдром Патау (трисомия по хромосоме 13, Patau syndrome)** – одно из наиболее распространенных хромосомных нарушений. Частота рождения детей с синдромом Патау не превышает 1 на 6000 новорожденных и не зависит от пола.

Дети с синдромом Патау рождаются с пренатальной гипотрофией (вес ребенка на 25-30% ниже средних величин) в результате беременности, осложненной многоводием.

Клинические признаки синдрома Патау достаточно специфичны: микроцефалия, тригоноцефалия, низкий скошенный лоб, расщелина губы и неба, узкие глазные щели, широкий нос с запавшей переносицей, микрофтальмия или анофтальмия, низко расположенные и деформированные ушные раковины, поли- и синдактилия кистей и стоп. Часто встречаются тяжелые пороки развития головного мозга (голопрозэнцефалия, аринэнцефалия, гипоплазия мозжечка), сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок), мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта. В

связи с тяжелыми врожденными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95% - до 1 года), однако некоторые больные живут в течение нескольких лет. Дети, доживающие до 2-3 лет, имеют выраженную степень умственной отсталости.

Причиной развития синдрома Патау является утроение всей хромосомы 13 (около 75% случаев) или ее длинного плеча (около 25% случаев). В последнем случае происходит транслокация дополнительной копии этого участка на другую хромосому, причем в 75% случаев это мутация *de novo*. Трисомия по хромосоме 13 является частным случаем анеуплоидии – наличия в геноме набора хромосом, отличного от стандартного для данного вида и не кратного ему. Трисомия хромосомы 13 обычно вызвана нерасхождением хромосом при формировании половых клеток родителя (яйцеклеток и сперматозоидов), в результате чего ребенок получает от матери (в 80% случаев) или от отца (в 20% случаев) лишнюю 13-ю хромосому. В этом случае все клетки организма ребёнка будут нести аномалию. В том случае, когда нерасхождение хромосом возникает при делении какой-либо клетки зародыша, наблюдается мозаичный вариант синдрома Патау (встречается крайне редко).

Риск рождения детей с синдромом Патау, по разным литературным данным, не изменяется или незначительно возрастает с увеличением возраста беременной женщины.

**Пренатальная диагностика синдрома Патау** включает в себя два этапа. На первом этапе, на сроке беременности 11-13 недель, проводится скрининг, который основывается преимущественно на биохимических показателях, поскольку на ранних сроках УЗИ не позволяет обнаружить в случае синдрома Патау каких-либо грубых аномалий развития, которые могут быть выявлены лишь во втором-третьем триместре. Биохимический анализ уровня определенных белков в крови беременной женщины (свободной  $\beta$ -субъединицы хорионического гормона человека ( $\beta$ -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)), с учетом ее возраста, позволяет рассчитать для нее риск рождения больного ребенка. Однако эти методы не позволяют поставить точный диагноз, и в результате проведенного скрининга лишь формируется группа риска беременных с повышенной вероятностью рождения больного синдромом Патау. На втором этапе в группе риска проводится инвазивная процедура для получения плодного материала, необходимого для точного определения статуса плода. В зависимости от срока беременности это может быть биопсия ворсин хориона (8-12 недели), амниоцентез (14-18 недели) или кордоцентез (после 20-й недели). В полученных образцах ткани плода проводится определение хромосомного набора.

"Золотым стандартом" выявления хромосомных нарушений во всем мире долгое время являлся и продолжает оставаться метод кариотипирования с дифференциальной окраской хромосом. Этот метод позволяет анализировать кариотип в целом и определять крупные (не менее 5-10 млн пар нуклеотидов) хромосомные перестройки. Однако у него существует ряд ограничений, таких как трудоемкость, длительность (1-2 недели), высокие требования к квалификации и опыту специалиста, проводящего исследование, а также, в ряде случаев, технические проблемы (недостаточное количество и качество исследуемого материала, отсутствие митозов или роста культуры).

Этих недостатков лишен метод количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции (КФ-ПЦР), который все более широко применяется для диагностики анеуплоидий, в том числе и синдрома Патау. Этот метод обладает достоверностью, сравнимой с достоверностью стандартного кариотипирования, является более быстрым, дешевым, менее требовательным к количеству и качеству материала (поскольку не связан с ростом культуры

клеток) и позволяет одновременно анализировать большое число образцов. Однако метод КФ-ПЦР имеет и ограничения: в мозаичных случаях он позволяет выявлять только высокоуровневый мозаицизм (от 20%), кроме того, он не может исключить наличие более редких хромосомных нарушений, которые могут быть связаны с пороками развития плода. При проведении дородовой диагностики синдрома Патау, кроме материала плода, необходимо предоставлять биологический материал матери для того, чтобы исключить возможность получения ложноотрицательного результата из-за неправильного забора плодного материала.

В Центре Молекулярной Генетики проводится диагностика синдрома Патау (в том числе и пренатальная) методом КФ-ПЦР.

Пункт прейскуранта	Исследование	Цена, руб.	Срок исполнения (дней)
<i>Синдром Патау</i>			
4.55.3	Поиск трисомии по хромосоме 13 (1 чел.)	2 900,00	7
4.54.3	Поиск трисомии по хромосоме 13 (синдром Патау) у плода	3 300,00	7

**Синдром Патау** выделен в самостоятельную нозологическую форму в 1960 г. в результате генетического исследования, проведённого у детей с врождёнными пороками развития. Частота синдрома Патау среди новорождённых равна 1:5000-1:7000. Цитогенетические варианты этого синдрома следующие. Простая полная трисомия 13 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей (главным образом у матери) встречается у 80-85% больных. Остальные случаи обусловлены в основном передачей дополнительной хромосомы (точнее, её длинного плеча) в робертсоновских транслокациях типа D/13 и G/13. Обнаружены и другие цитогенетические варианты (мозаицизм, изохромосома, неробертсоновские транслокации), но они встречаются крайне редко. Клиническая и патологоанатомическая картина простых трисомных форм и транслокационных не различается.

Соотношение полов при **синдроме Патау** близко к 1:1. Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25-30% ниже средних величин), которую нельзя объяснить небольшой недоношенностью (средний срок гестации 38,3 нед). Характерное осложнение беременности при вынашивании плода с синдромом Патау - многоводие: оно встречается почти в 50% случаев синдрома Патау.

Для синдрома Патау характерны множественные врождённые пороки развития головного мозга и лица. Это патогенетически единая группа ранних (и, следовательно, тяжёлых) нарушений формирования головного мозга, глазных яблок, мозговой и лицевой частей черепа. Окружность черепа обычно уменьшена, встречается и тригоноцефалия. Лоб скошенный, низкий; глазные щели узкие, переносье запавшее, ушные раковины низко расположенные и деформированные. Типичный признак синдрома Патау - расщелины верхней губы и нёба (обычно двусторонние). Всегда обнаруживаются пороки нескольких внутренних органов в разной комбинации: дефекты перегородок сердца, незавершённый поворот кишечника, кисты почек, аномалии внутренних половых органов, дефекты

поджелудочной железы. Как правило, наблюдаются полидактилия (чаще двусторонняя и на руках) и флексорное положение кистей.

**Клиническая диагностика синдрома Патау** основывается на сочетании характерных пороков развития. При подозрении на синдром Патау показано УЗИ всех внутренних органов.

В связи с тяжёлыми врождёнными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95% - до 1 года). Однако некоторые больные живут несколько лет. Более того, в развитых странах отмечается тенденция увеличения продолжительности жизни больных с синдромом Патау до 5 лет (около 15% детей) и даже до 10 лет (2-3% детей).

Другие синдромы врождённых пороков развития (синдромы Меккеля и Мора, тригоноцефалия Опитца) по отдельным признакам совпадают с синдромом Патау. Решающий фактор в диагностике - исследование хромосом. Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших детей. Точный цитогенетический диагноз необходим для прогноза здоровья будущих детей в семье.

Лечебная помощь детям с **синдромом Патау** неспецифическая: операции по поводу врождённых пороков развития (по жизненным показаниям), общеукрепляющее лечение, тщательный уход, профилактика простудных и инфекционных болезней. Дети с синдромом Патау практически всегда имеют глубокую идиотию.

**Синдром Патау** является наследственным и заключается в появлении трисомии по 13-й хромосоме. Кариотип человека при этом имеет вид: 47,XX или XY, 13+. Точную причину появления данных хромосомных изменений выявить не представляется возможным. Гипотетически их можно объяснить комплексным воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды в сочетании с некоторыми соматическими и/или инфекционными заболеваниями матери. Определенную роль играет возраст беременной: установлено, что число новорожденных с синдромом Патау закономерно больше у возрастных перво- или повторнородящих.

Частота встречаемости синдрома Патау находится в пределах 1:6000 новорожденных.

### **Клиника синдрома Патау**

**Множественные пороки развития** отчетливо заметны и непосредственно обуславливают малую продолжительность жизни детей с данной патологией. Несмотря на то, что дети согласно срокам беременности рождаются доношенными или незначительно недоношенными (средний срок беременности – 38 недель), обращает на себя внимание очень низкий вес новорожденных (в среднем на четверть ниже нормы). Их двигательная активность сильно снижена. Темпы физического и психического развития крайне низкие.

**Внешние аномалии развития** многочисленны и патогномичны для синдрома Патау. У ребенка малые размеры черепа, который, к тому же, имеет неправильную форму (башенный череп либо треугольный с вершуккой, обращенной кверху); глазные яблоки уменьшены (иногда и вовсе отсутствуют), глазная щель узкая, лоб скошен. Обращают на себя внимание низко расположенные и деформированные ушные раковины, запавшая переносица. Однако наиболее облигатным признаком синдрома Патау является двусторонняя расщелина неба и верхней губы в сочетании с полидактилией обычно только на руках (могут быть варианты полидактилии на руках и ногах одновременно).

**Аномалии внутренних органов** при синдроме Патау тяжелые и многочисленные. Врожденные пороки сердца представлены в основном дефектами межжелудочковой перегородки различной величины. Кишечник во время внутриутробного развития при



синдроме Патау не до конца завершает свой поворот, ткань поджелудочной железы гипоплазирована. Почки – с признаками поликистоза, половые органы недоразвиты.

### **Диагностика синдрома Патау**

**Диагностика и своевременное обнаружение синдрома Патау во время беременности** во многом облегчилась благодаря скрининговому ультразвуковому исследованию беременных. Наиболее важный признак, позволяющий заподозрить данную патологию, - многоводие. Почти у половины женщин с многоводием во время беременности рождаются дети с различными аномалиями развития, в том числе с синдромом Патау. Клиническая диагностика основывается на данных осмотра новорожденного. Обычно правильный диагноз в этом случае поставить несложно.

Какого-либо метода лечения синдрома Патау не существует. Пороки развития слишком сложны для коррекции. Максимальная продолжительность жизни детей с данной патологией колеблется от 5 до 7 лет (около 6-8% от числа больных). При этом физическое и умственное развитие их намного отстает от таковых у сверстников. Наиболее часто дети с синдромом Патау погибают на первом году жизни.

### **Синдром Эдвардса**

**Синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18)** - второе по частоте после синдрома Дауна хромосомное нарушение. Частота синдрома Эдвардса составляет 1:5000-1:7000 новорождённых. Девочки с синдромом Эдвардса рождаются в три раза чаще мальчиков.

При синдроме Эдвардса отмечается выраженная задержка пренатального развития, дети рождаются с пренатальной гипотрофией (средняя масса тела при рождении составляет 2340 г). Внешние проявления синдрома Эдвардса многообразны. Наиболее типичными являются задержка психомоторного развития, гипоплазия скелетной мускулатуры и подкожной жировой ткани, врожденные пороки сердца, аномалии строения лица и черепа (долихоцефалия, микрофтальмия, укорочение глазных щелей, низкое расположение ушных раковин, микрогнатия, скошенный подбородок), множественные деформации кистей и стоп, аномалии развития желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и центральной нервной системы (спинно-мозговые грыжи, гипоплазия мозолистого тела и мозжечка). Продолжительность жизни детей резко снижена: 90% из них погибают до года от осложнений, обусловленных врождёнными пороками развития (асфиксия, пневмония, кишечная непроходимость, сердечно-сосудистая недостаточность).

Причиной развития синдрома Эдвардса является утроение хромосомы 18. Трисомия по хромосоме 18 является частным случаем анеуплоидии – наличия в геноме набора хромосом, отличного от стандартного для данного вида и не кратного ему. Трисомия хромосомы 18 обычно вызвана нерасхождением хромосом при формировании половых клеток родителя (яйцеклеток и сперматозоидов), в результате чего ребенок получает от матери или от отца лишнюю 18-ю хромосому. В этом случае все клетки организма ребёнка будут нести аномалию. В том случае, когда нерасхождение хромосом возникает при делении какой-либо клетки зародыша, наблюдается мозаичный вариант синдрома Эдвардса (10% случаев).

Риск рождения детей с синдромом Эдвардса, по разным литературным данным, не изменяется или незначительно возрастает с увеличением возраста беременной женщины.

Пренатальная диагностика синдрома Эдвардса включает в себя два этапа. На первом этапе, на сроке беременности 11-13 недель, проводится скрининг, который основывается преимущественно на биохимических показателях, поскольку на ранних сроках УЗИ не

позволяет обнаружить в случае синдрома Эдвардса каких-либо грубых аномалий развития, которые могут быть выявлены лишь к 20-24 неделе. Биохимический анализ уровня определенных белков в крови беременной женщины (свободной  $\beta$ -субъединицы хорионического гормона человека ( $\beta$ -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A)), с учетом ее возраста, позволяет рассчитать для нее риск рождения больного ребенка. Однако эти методы не позволяют поставить точный диагноз, и в результате проведенного скрининга лишь формируется группа риска беременных с повышенной вероятностью рождения больного синдромом Эдвардса. На втором этапе в группе риска проводится инвазивная процедура для получения плодного материала, необходимого для точного определения статуса плода. В зависимости от срока беременности это может быть биопсия ворсин хориона (8-12 недели), амниоцентез (14-18 недели) или кордоцентез (после 20-й недели). В полученных образцах ткани плода проводится определение хромосомного набора.

"Золотым стандартом" выявления хромосомных нарушений во всем мире долгое время являлся и продолжает оставаться метод кариотипирования с дифференциальной окраской хромосом. Этот метод позволяет анализировать кариотип в целом и определять крупные (не менее 5-10 млн пар нуклеотидов) хромосомные перестройки. Однако у него существует ряд ограничений, таких как трудоемкость, длительность (1-2 недели), высокие требования к квалификации и опыту специалиста, проводящего исследование, а также, в ряде случаев, технические проблемы (недостаточное количество и качество исследуемого материала, отсутствие митозов или роста культуры).

Этих недостатков лишен метод количественной флуоресцентной полимеразной цепной реакции (КФ-ПЦР), который все более широко применяется для диагностики анеуплоидий, в том числе и синдрома Эдвардса. Этот метод обладает достоверностью, сравнимой с достоверностью стандартного кариотипирования, является более быстрым, дешевым, менее требовательным к количеству и качеству материала (поскольку не связан с ростом культуры клеток) и позволяет одновременно анализировать большое число образцов. Однако метод КФ-ПЦР имеет и ограничения: в мозаичных случаях он позволяет выявлять только высокоуровневый мозаицизм (от 20%), кроме того, он не может исключить наличие более редких хромосомных нарушений, которые могут быть связаны с пороками развития плода. При проведении дородовой диагностики синдрома Эдвардса, кроме материала плода, необходимо предоставлять биологический материал матери для того, чтобы исключить возможность получения ложноотрицательного результата из-за неправильного забора плодного материала.

В Центре Молекулярной Генетики проводится диагностика синдрома Эдвардса (в том числе и пренатальная) методом КФ-ПЦР.

Пункт прейскуранта	Исследование	Цена, руб.	Срок исполнения (дней)
<i>Синдром Эдвардса</i>			
4.55.2	Поиск трисомии по хромосоме 18 (1 чел.)	2 900,00	7
4.54.2	Поиск трисомии по хромосоме 18 (синдром Эдвардса) у плода	3 300,00	7

**Синдром Эдвардса** (синдром трисомии 18) — хромосомное заболевание, характеризуется комплексом множественных пороков развития и трисомией 18 хромосомы. Описан в 1960 году Джоном Эдвардсом (John H. Edwards). Популяционная частота примерно 1:7000. Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей, взаимосвязь с возрастом матери менее выражена, чем в случаях трисомии хромосомы 21 и 13. Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребёнка составляет 0,7 %. Девочки с синдромом Эдвардса рождаются в три раза чаще мальчиков.

### **Причины заболевания**

Причиной заболевания является наличие дополнительной 18-й хромосомы (трех вместо двух в норме для диплоидного набора) в кариотипе зиготы.

Лишняя хромосома обычно появляется до оплодотворения. У человека нормальные половые клетки — гаметы — содержат по 23 хромосомы (гаплоидный набор) и, сливаясь, они дают кариотип зиготы — 46 хромосом. К появлению лишней хромосомы у гамет обычно приводит нерасхождение хромосом при мейотическом делении, вследствие чего в половой клетке оказывается 24 хромосомы. В случае, если такая клетка встретит при оплодотворении гамету от противоположного пола, они образуют зиготу с трисомией.

В одном случае из десяти наблюдается мозаицизм в явлении трисомии 18: лишнюю хромосому несут не все клетки организма. Это говорит о том, что нерасхождение произошло на ранней стадии развития зародыша, а все клетки с трисомией — потомки неправильно поделившейся клетки зародыша.

### **Проявления синдрома**

Дети с трисомией 18 рождаются с низким, в среднем 2177 г, весом. При этом длительность беременности — нормальная или даже превышает норму. Фенотипические проявления синдрома Эдвардса многообразны. Чаще всего возникают аномалии мозгового и лицевого череп, мозговой череп имеет долихоцефалическую форму. Нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие. Глазные щели узкие и короткие. Ушные раковины деформированы и в подавляющем большинстве случаев расположены низко, несколько вытянуты в горизонтальной плоскости. Мочка, а часто и козелок отсутствуют. Наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. Грудина короткая, из-за чего межреберные промежутки уменьшены и грудная клетка шире и короче нормальной. В 80 % случаев наблюдается аномальное развитие стопы: пятка резко выступает, свод провисает (стопа-качалка), большой палец утолщен и укорочен. Из дефектов внутренних органов наиболее часто отмечаются пороки сердца и крупных сосудов: дефект межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты и лёгочной артерии. У всех больных наблюдаются гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, изменения структур оливи, выраженная умственная отсталость, снижение мышечного тонуса, переходящее в повышение со спастикой.

### **Прогноз**

Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса невелика: 60 % детей умирают в возрасте до 3 мес, до года доживает лишь 5-10 %. Основной причиной смерти служат остановка дыхания и нарушения работы сердца. Оставшиеся в живых — глубокие олигофрены.

### **Частота появления**

Частота появления синдрома Эдвардса составляет ~ 1:3000 зачатий и 1:6000 рождений живых детей. Хотя женщина в 20 или 30 лет также может родить ребёнка с синдромом Эдвардса, риск рождения больного ребёнка увеличивается с возрастом.

### Вариации

Кроме трисомии 18, присутствующей во всех клетках организма, а также мозаичной трисомии 18, возможна и частичная трисомия. При этом часть хромосомы 18 присоединяется к другой хромосоме. Такой эффект называется транслокация, и он может произойти как при созревании гамет, так и после оплодотворения в клетках зародыша. В клетках организма при этом оказываются две гомологичные хромосомы 18 и, дополнительно, часть хромосомы 18, прикрепленная к другой хромосоме. У людей, страдающих частичной трисомией 18, аномалии проявляются слабее, нежели при типичном синдроме Эдвардса.

**Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18)** — второе по частоте после болезни Дауна хромосомное заболевание, характеризуется комплексом множественных пороков развития и трисомией 18 хромосомы.

Трисомию по группе E впервые описал J. Edwards (1960). Среди новорожденных синдром встречается с частотой около 1:7000, девочки болеют в 3 раза чаще, чем мальчики. И. В. Лурэ, Г. И. Лазюк высказывают мнение о стабилизирующем действии X-хромосомы при aberrации 18 пары, тогда как зиготы с трисомией 18, имеющие мужской генотип, элиминируются. Возможно также чаще оплодотворения яйцеклетки с лишней хромосомой 18 сперматозоидом, имеет X-хромосому. Средний возраст матери 32,5 года, отца - 35 лет. Продолжительность беременности превышает нормальную (в среднем 42 недели), диагностируют слабую активность плода, многоводие, плацента малых размеров, часто оказывается только одна пупочная артерия; часть детей рождается в состоянии асфиксии, с очень низкой массой тела и резкой гипотрофией.



**Фенотипические проявления синдрома Эдвардса** достаточно характерны.

Череп долихоцефальный, сдавленный с боков, низким лбом и широким выступающим затылком, иногда встречается микроцефалия или гидроцефалия. Глазные щели узкие, наблюдается эпикант, птоз (опущение органа), встречается очная патология, микрофтальмия, колобома, катаракта. Переносицы вдавленные, но спинка носа тонкая (выступает), ушные раковины

расположены очень низко, часто отсутствуют мочка и козелок. Недоразвитие завитка и протизавитка. Характерная микроретрогнатия (маленькая и смещенная назад челюсть). Рот маленький, треугольной формы с короткой верхней губой, нёбо высокое, иногда с щелью, шея короткая, часто с крыловидной складкой.

Отмечаются различные **аномалии опорно-двигательного аппарата**: грудная клетка расширена, грудина укорочена, таз узкий, конечности деформированы, ограниченная подвижность в тазобедренных суставах, встречается описание вывихов бедра. Кисти и пальцы короткие, дистально расположен и гипоплазирован 1 палец кисти, сглаженный тенар. Пальцы сжаты в кулак за типом "флексорной аномалии" "": II и V пальцы расположены этажа и прикрывают прижаты к ладони III и IV пальцы Первый палец стопы короткий и широкий, синдактилия II и III пальцев. Типичная для трисомии 18 форма стопы в виде " качели ". Характерная общая мышечная гипотония. У мальчиков часто встречается крипторхизм (неопущение яичка в мошонку), гипосподия (аномалия анатомического строения пениса), гипертрофия клитора у девочек.

**Интеллектуальный дефект** соответствует олигофрении в стадии идиотии или глубокой имбецильности, и только в редких случаях мозаичного варианта хромосомы 18 умственная отсталость слабее обнаружена. Часто у таких больных развивается судорожный синдром.

**Дерматоглифическая картина** при синдроме Эдвардса имеет несколько отличительных признаков: большая частота дуг на подушечках пальцев рук (примерно в 10 раз выше, чем в популяции), часто отсутствует дистальная сгибательная складка на пальцах, у трети больных выявляется поперечная ладонная борозда, количество гребешков увеличено, осевой трирадиус обычно расположен дистально.

**На аутопсии** при синдроме Эдвардса находят большое количество пороков развития почти всех органов и систем. С разной частотой встречаются аномалии ЦНС: недоразвитость мозолистого тела, мозжечка, атрофия мозговых извилин.

Почти 95% пациентов с синдромом Эдвардса имеют **пороки сердца** и крупных сосудов, чаще встречающийся дефект межжелудочковой перегородки и незаращение артериального протока. Около половины всех случаев трисомии 18 сопровождаются врожденными **аномалиями органов пищеварения**: нарушения размещения кишечника (дивертикул Меккеля), резкое сужение пищевода или анального отверстия. С такой же частотой встречаются пороки развития мочеполовой системы - сегментированная или подковообразная почка, удвоение мочеточников, недоразвитость яичников. Во время цитогенетического обследования в 80% случаев выявляют трисомия 18, а у 10% больных - мозаицизм. Описаны случаи транслокационного варианта, двойной анеуплоидии типа 48, XXV +18 с участием трисомного за хромосомы 18 клона.

**Прогноз для жизни** неблагоприятный, средняя продолжительность жизни мальчиков 2-3 мес, девочек - 10 мес. Умирают 30% больных в течение первого месяца жизни, до года доживают лишь 10% больных. При мозаичных вариантах прогноз для жизни несколько лучше.

**Синдром Шерешёвского — Тёрнера** — хромосомная болезнь, сопровождающаяся характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом. Моносомия по X-хромосоме (XO).

### **История**

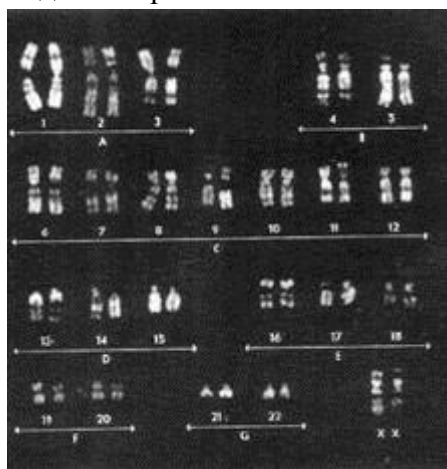
Впервые эта болезнь как наследственная была описана в 1925 г. Н. А. Шерешевским, который считал, что она обусловлена недоразвитием половых желез и передней доли гипофиза и сочетается с врожденными пороками внутреннего развития. В 1938 г. Тёрнер выделил характерную для этого симптомокомплекса триаду симптомов: половой инфантилизм, кожные крыловидные складки на боковых поверхностях шеи и деформацию

локтевых суставов. В России этот синдром принято называть синдромом Шерешевского — Тёрнера. Этиология заболевания (моносомия по X-хромосоме) была раскрыта Ч.Фордом в 1959 г.

### Основные сведения

Четкой связи возникновения синдрома Тернера с возрастом и какими-либо заболеваниями родителей не выявлено. Однако беременности обычно осложняются токсикозом, угрозой выкидыша, а роды часто бывают преждевременными и патологическими. Особенности беременностей и родов, заканчивающихся рождением ребенка с синдромом Тернера, — следствие хромосомной патологии плода. Нарушение формирования половых желез при синдроме Тернера обусловлено отсутствием или структурными дефектами одной половой хромосомы (X-хромосомы).

У эмбриона первичные половые клетки закладываются почти в нормальном количестве, но во второй половине беременности происходит их быстрая инволюция (обратное развитие), и к моменту рождения ребенка количество фолликулов в яичнике по сравнению с нормой резко уменьшено или они полностью отсутствуют. Это приводит к выраженной недостаточности женских половых гормонов, половому недоразвитию, у большинства больных — к первичной аменорее (отсутствию менструаций) и бесплодию. Возникшие хромосомные нарушения являются причиной возникновения пороков развития. Возможно также, что сопутствующие аутосомные мутации играют определенную роль в появлении пороков развития, поскольку существуют состояния, сходные с синдромом Тернера, но без видимой хромосомной патологии и полового недоразвития.



Кариотип 45,(X0)=70% / 46,(XX)=30% — мозаичная форма синдрома Тернера.

При синдроме Тернера половые железы обычно представляют собой недифференцированные соединительнотканые тяжи, не содержащие элементов гонад. Реже встречаются рудименты яичников и элементы яичек, а также рудименты семявыносящего протока. Другие патологические данные соответствуют особенностям клинических проявлений. Наиболее важны изменения костно-суставной системы — укорочение пястных и плюсневых костей, аплазия (отсутствие) фаланг пальцев, деформация лучезапястного сустава, остеопороз позвонков. Рентгенологически при синдроме Тернера турецкое седло и кости свода череп обычно не изменены. Отмечаются пороки сердца и крупных сосудов (коарктация аорты, незаращение боталлова протока, незаращение межжелудочковой перегородки, сужение устья

аорты), пороки развития почек. Проявляются рецессивные гены дальтонизма и других заболеваний.

Синдром Шерешевского-Тёрнера встречается много реже, чем трисомия X, синдром Клайнфельтера (XXY, XXXY), а также XYU, что указывает на наличие сильного отбора против гамет, не содержащих половых хромосом, или против зигот XO. Это предположение подтверждается достаточно часто наблюдаемой моносомией X среди спонтанно абортированных зародышей. В связи с этим допускается, что выжившие зиготы XO являются результатом не мейотического, а митотического нерасхождения, или утраты X-хромосомы на ранних стадиях развития. Моносомии YO у человека не обнаружено. Популяционная частота 1:1500.

#### **Клиническая картина и диагностика**



Складки кожи в области шеи — характерный признак болезни. На фото: девочка до и после пластической операции

Отставание больных с синдромом Тернера в физическом развитии заметно уже с рождения. Примерно у 15 % больных задержка наблюдается в период полового созревания. Для доношенных новорожденных характерна малая длина (42—48 см) и масса тела (2500—2800 г и менее). Характерными признаками синдрома Тернера при рождении являются избыток кожи на шее и другие пороки развития, особенно костно-суставной и сердечно-сосудистой систем, «лицо сфинкса», лимфостаз (застой лимфы, клинически проявляющийся крупными отеками). Для новорожденного характерны общее беспокойство, нарушение сосательного рефлекса, срыгивание фонтаном, рвота. В раннем возрасте у части больных отмечают задержку психического и речевого развития, что свидетельствует о патологии развития нервной системы. Наиболее характерным признаком является низкорослость. Рост больных не превышает 135—145 см, масса тела часто избыточна.



Лимфедема стоп.

При синдроме Тернера патологические признаки по частоте встречаемости распределяются следующим образом: низкорослость (98%), общая диспластичность (неправильное телосложение) (92%), бочкообразная грудная клетка (75%), укорочение шеи (63%), низкий рост волос на шее (57%), высокое «готическое» нёбо (56%), крыловидные складки кожи в области шеи (46%), деформация ушных раковин (46%), укорочение метакарпальных и метатарзальных костей и аплазия фаланг (46%), деформация локтевых суставов (36%), множественные пигментные родинки (35%), лимфостаз (24%), пороки сердца и крупных сосудов (22%), повышенное артериальное давление (17%).

Половое недоразвитие при синдроме Тернера отличается определённым своеобразием. Нередкими признаками являются геродермия (патологическая атрофия кожи, напоминающая старческую) и мошонкообразный вид больших половых губ, высокая промежность, недоразвитие малых половых губ, девственной плевы и клитора, воронкообразный вход во влагалище. Молочные железы у большинства больных не развиты, соски низко расположены. Вторичное оволосение появляется спонтанно и бывает скудным. Матка недоразвита. Половые железы не развиты и представлены обычно соединительной тканью. При синдроме Тернера отмечается склонность к повышению артериального давления у лиц молодого возраста и к ожирению с нарушением питания тканей.

Интеллект у большинства больных с синдромом Тернера практически сохранен, однако частота олигофрении все же выше. В психическом статусе больных с синдромом Тернера главную роль играет своеобразный психический инфантилизм с эйфорией при хорошей практической приспособляемости и социальной адаптации.

Диагноз синдрома Тернера основывается на характерных клинических особенностях, определении полового хроматина (вещества клеточного ядра) и исследовании кариотипа (хромосомного набора). Дифференциальный диагноз проводится с нанизмом (карликовостью), для исключения которого проводится определение содержания гормонов гипофиза в крови, особенно гонадотропинов.

### **Лечение**

На первом этапе терапия заключается в стимуляции роста тела анаболическими стероидами и другими анаболическими препаратами. Лечение следует проводить минимальными эффективными дозами анаболических стероидов с перерывами при регулярном гинекологическом контроле. Главным видом терапии больных является эстрогенизация (назначение женских половых гормонов), которую следует проводить с 14-16 лет. Лечение приводит к феминизации телосложения, развитию женских вторичных половых признаков, улучшает трофику (питание) половых путей, уменьшает повышенную активность гипоталамо-гипофизарной системы. Лечение следует проводить в течение всего детородного возраста больных.

Если с помощью гормональной терапии удастся вырастить до нормальных размеров матку, то беременность у таких больных возможна с помощью ЭКО с донорской яйцеклеткой. Случаи, где сохранились свои яйцеклетки, единичны.

В последнее время для увеличения показателей окончательного роста проводится терапия соматотропином или человеческим гормоном роста.

Шерешевского-Тернера синдром (синоним: синдром Тернера, синдром Ульриха, сексогенная карликовость и др.) - генетически обусловленная форма первичной агенезии или дисгенезии гонад, относится к хромосомным болезням, сопровождается аномалиями соматического развития и низкорослостью.



Частота среди новорожденных составляет в среднем 0,03% (среди больных олигофренией частота его вдвое выше).

Четкой связи возникновения синдрома Тернера с возрастом и какими-либо заболеваниями родителей не выявлено. Однако беременности обычно осложняются токсикозом, угрозой выкидыша, а роды часто бывают преждевременными и патологическими. Особенности беременностей и родов, заканчивающихся рождением ребенка с синдромом Тернера, - следствие хромосомной патологии плода.

### ***Этиология***

У большинства обследованных больных обнаружена гоносомная моносомия 45, X. Выявлены также варианты со структурными дефектами X-хромосомы (делеция короткого плеча X-хромосомы, изо-X-хромосома по длинному плечу, кольцевая X-хромосома и др.) и с хромосомным мозаицизмом 45, X/46, XX; 45, X/46, XY; 45, X/46, XX/47, XXX и др.

Синдром Шерешевского-Тёрнера встречается много реже, чем трисомия X, синдром Клайнфельтера (XXY, XXXY), а также XYU, что указывает на наличие сильного отбора против гамет, не содержащих половых хромосом, или против зигот XO. Это предположение подтверждается достаточно часто наблюдаемой моносомией X среди спонтанно абортированных зародышей. В связи с этим допускается, что выжившие зиготы XO являются результатом не мейотического, а митотического нерасхождения, или утраты X-хромосомы на ранних стадиях развития. Моносомии YO у человека не обнаружено.

### ***Патогенез***

Нарушение формирования половых желез обусловлено отсутствием или структурными дефектами одной половой хромосомы. Это приводит к выраженной эстрогенной недостаточности, половому недоразвитию, у большинства больных - к первичной аменорее и бесплодию. Хромосомный дисбаланс в результате отсутствия одной из половых хромосом или части X-хромосомы является причиной возникновения различных дефектов соматического развития. Возможно также, что сопутствующие аутосомные мутации играют определенную роль в появлении пороков развития, поскольку существуют состояния соматически сходные с больными, но без видимой хромосомной патологии и без полового недоразвития, например Нунен синдром, отдельные случаи синдрома Шерешевского-Тернера у мужчин. Отсутствие X-хромосомы приводит к проявлению у ряда больных рецессивных генов, расположенных в X-хромосоме, что является, например причиной дальтонизма у таких больных женщин.

### ***Диагностика***

Отставание больных в физическом развитии заметно уже с рождения. Для доношенных новорожденных характерны малая длина (42-48 см) и масса тела 2800-2500 г и менее), т.е. задержка физического развития носит внутриутробный характер. Для течения постнатального периода характерно общее беспокойство новорожденных, нарушение сосательного рефлекса, срыгивания фонтаном, рвота. В раннем возрасте у части больных отмечают задержку статического развития и развития речи, что свидетельствует о патологии эмбриогенеза нервной системы. Примерно у 15-20% больных задержка развития наблюдается в пубертатном периоде.

Для ребенка еще в раннем возрасте характерен типичный внешний вид:

- пропорционально низкий рост (конечный рост больных не превышает 150 см.);
- микрогнатия;
- оттопыренные низко расположенные уши;

- короткая шей с крыловидными складками, идущими от головы к плечам (шея сфинкса), на которой отмечается низкая граница роста волос;
- широкая грудная клетка с далеко расставленными втянутыми сосками;
- часто наблюдается искривление рук в области локтевых суставов;
- укороченные 4 и 5 пястные кости, что делает пальцы рук короткими;
- выпуклые ногти;
- лимфостаз кистей и стоп;

Возможные пороки развития со стороны других органов и систем:

- сердечно-сосудистая – коарктация аорты, незаращение боталлова протока, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз устья аорты, почечных артерий;
- мочевые пути - недоразвитие почек, удвоение мочеточников, лоханок, почек, подковообразная почка;
- органа зрения - птоз, косоглазие, формирование "третьего века", эпиканта;
- костно-суставной системы - spina bifida, деформация суставов;

Вторичные половые признаки выражены слабо (иногда вообще отсутствуют) и проявляются в следующем:

- недоразвитие молочных желез;
- геродермия и мошонкообразный вид больших половых губ, высокая промежность, недоразвитие малых половых губ, девственной плевы и клитора, воронкообразный вход во влагалище, гипоплазия матки;
- яичники не определяются (недифференцированные соединительнотканнные тяжи);
- аменорея;
- могут быть обнаружены элементы яичек и рудименты семявыносящего протока.
- оволосение на лобке и в подмышечных впадинах не выражено.

В то же время у части больных имеются признаки маскулинизации в виде гипертрофии клитора, что часто сочетается с вирильным оволосением на теле.

В отличие от гипофизарного нанизма наблюдают высокую гипоталамо-гипофизарную активность, что проявляется изменениями по типу посткастрационного синдрома, выражается в склонности к повышению АД у лиц молодого возраста и к ожирению с нарушениями трофики тканей, в характерных изменениях ЭЭГ.

Нередко у людей, страдающих данным синдромом, будут встречаться такие заболевания, как сахарный диабет, воспаления толстого кишечника и желудочно-кишечные кровотечения, зоб и тиреоидиты.

Интеллект большинства больных сохранен, имеющаяся иногда интеллектуальная недостаточность выражена нерезко. В психическом статусе больных главную роль играет своеобразный психический инфантилизм с эйфорией при хорошей практической приспособляемости и социальной адаптации.

Программа обследования при синдроме Шерешевского-Тернера.

Для постановки диагноза пациент проходит полное обследование, которое включает в себя:

1. Общий анализ крови и мочи;
2. Суточное выделение с мочой гонадотропинов и эстрогенов (повышенное гонадотропинов и сниженное эстрогенов);
3. Определение содержания в крови гонадотропинов и эстрогенов (снижение эстрогенов и повышение гонадотропинов, особенно фоллитропина)
4. Консультация гинеколога.

5. Определение полового хроматина и кариотипа (тельца Барра отсутствуют, либо уменьшены)
6. УЗИ матки и яичников.
7. Рентгенологическое исследование костной системы (остеопороз и различные аномалии развития скелета)

### **Лечение**

Одной из основных задач на начальном этапе **лечения пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера** является стимуляция роста в пубертатном периоде. С этой целью применяют анаболические стероиды (неробол, ретаболил). Однако применение данных препаратов, обладающих андрогенной активностью, должно быть ограничено у пациенток с признаками вирилизации.

В период лечения анаболическими стероидами пациентки должны проходить гинекологический осмотр. Появление признаков андрогенизации является показанием для увеличения перерыва между курсами анаболических стероидов.

При агенезии гонад у больных с синдромом Шерешевского-Тернера отсутствует гормональная продукция и генеративная функция. Ожидать спонтанного развития женских вторичных половых признаков, менархе и фертильности можно только при мозаицизме с превалированием клона 46XX.

- 1) Соматотропин (можно достигнуть увеличения конечного роста пациента на 4-6 см);
- 2) Анаболические стероиды (минимально эффективными дозами с перерывами при регулярном гинекологическом контроле);
- 3) Эстрогены (после достижения возраста 12-13 лет)
- 4) Кальций-содержащие препараты

Вспомогательные репродуктивные технологии могут помочь женщине с синдромом Тернера забеременеть.

При синдроме Шерешевского-Тернера у мужчин в случае гипогонадизма применяется заместительная терапия мужскими половыми гормонами.

Прогноз для жизни благоприятный, исключение составляют больные с тяжелыми врожденными пороками сердца и крупных сосудов, с ренальной гипертензией. Лечение эстрогенами делает больных способными к семейной жизни, однако абсолютное большинство из них остаются бесплодными.

Больные могут успешно учиться и выполнять любую работу, не связанную с физическим и значительным нервно-психическим напряжением.

### **Прогноз**

Прогноз для жизни при синдроме Тернера благоприятный, исключение составляют больные с тяжёлыми врождёнными пороками сердца и крупных сосудов и почечной гипертензией. Лечение женскими половыми гормонами делает больных способными к семейной жизни, однако абсолютное большинство из них остаются бесплодными.

**Синдром Клайнфельтера** – наследственное заболевание, характеризующееся полисомией по половым хромосомам. Классический хромосомный набор при синдроме Клайнфельтера имеет следующий вид: 47 XXУ. Возможно и большее количество X-хромосом, но такие варианты синдрома Клайнфельтера встречаются весьма нечасто. Обязательным условием заболевания является наличие Y-хромосомы, что и определяет возникновение синдрома Клайнфельтера только у лиц мужского пола. Частота встречаемости: около 1:700 новорожденных мальчиков. Такое изменение хромосомного набора связано с нарушением

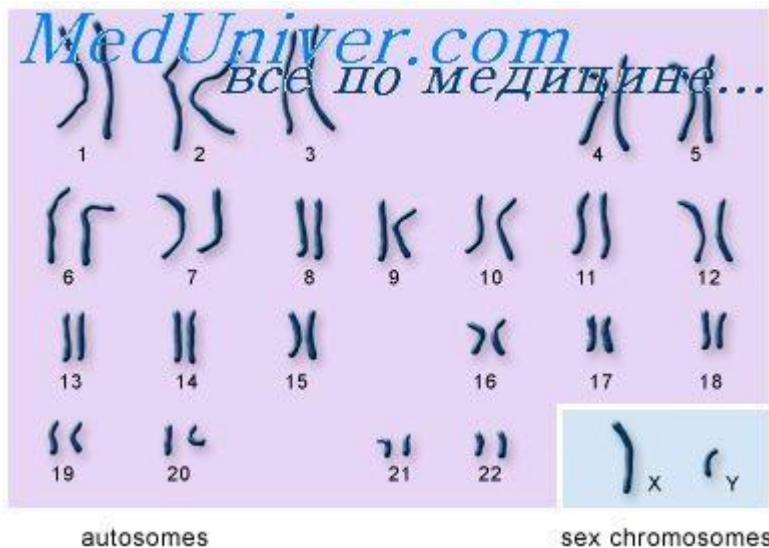
процессов клеточного деления в эмбриональном периоде. Y-хромосома обуславливает развитие мужских первичных половых признаков, однако избыток X-хромосом подавляет ее влияние.

### **Клиника синдрома Клайнфельтера**

Заболевание до периода полового созревания практически не проявляется. Мальчики растут и развиваются нормально, однако иногда может обращать на себя внимание задержка психического и умственного развития (дебильность). В пубертатном периоде начинают проявляться присущие для синдрома Клайнфельтера черты: происходит недоразвитие яичек и вторичных половых признаков. Характерен внешний вид больных: высокий рост, евнухоидный тип телосложения (узкие плечи, относительно широкий таз, оволосение по женскому типу). Также происходят дегенеративные процессы в яичках и семенных канальцах. Сперматозоиды функционально несостоятельны, а позже перестают вырабатываться совсем, что обуславливает наступление стерильности. Молочные железы увеличиваются, но процесса лактации не происходит, так как толщину желез выполняет соединительная ткань – развивается гинекомастия. Волосяной покров и мышечная масса выражены слабо. Больные с синдромом Клайнфельтера малопригодны для физического и умственного труда. Задержка психического развития все четче проявляется с возрастом, доходя порой до имбецильности. Больным с синдромом Клайнфельтера присущи поведенческие отклонения: лабильность психики, агрессивность, которые чередуются с безразличием ко всему окружающему. Данные клинические проявления всегда имеются у лиц с набором XXXY, XXXXY. У больных с двумя X-хромосомами ряда перечисленных клинических признаков может и не быть.

**Диагностика синдрома Клайнфельтера** несложна. Распознать заболевание можно даже по внешнему виду больных и по изменениям со стороны вторичных половых признаков. Евнухоидный тип телосложения обусловлен циркуляцией в крови повышенной концентрации фолликулостимулирующего гормона, являющегося неотъемлемой частью гормональной регуляции менструальной функции женского организма. Кроме того, в биохимическом анализе крови часто отмечается абсолютный дефицит андростерона и тестостерона. Поэтому данные изменения являются крайне ценными в диагностике синдрома Клайнфельтера. Поскольку заболевание в детском возрасте практически никак себя не проявляет, вовремя выявить больных удастся очень редко, что, в свою очередь, делает весьма сомнительным прогноз лечения. Наиболее эффективным способом свести к минимуму проявления синдрома Клайнфельтера является курсовая гормональная терапия в виде инъекций метилтестостерона - синтетического аналога тестостерона. Наиболее видимые результаты от такого лечения достигаются, если синдром Клайнфельтера был выявлен в возрасте до 10 лет.

**Ложный мужской гермафродитизм.** У больных имеются тестикулы, а дифференциация других внутренних и всех или некоторых наружных половых органов отклоняется в женскую сторону. Разновидностью этого состояния является аномалия полового развития, называемая тестикулярной феминизацией, проявляющаяся присутствием тестикул у фенотипических женщин с первичной аменореей. Отмечается нормальное, часто чрезмерное развитие грудн. Наружные половые органы женские, внутренние отсутствуют. Кариотип этих больных содержит XY-хромосомы. В ядрах клеток X-хроматин отсутствует, а Y-хроматин обнаруживается.



**Ложный женский гермафродитизм** — аномалия полового развития, несвязанная с нарушением в системе половых хромосом. Заболевание обусловлено врожденной гиперплазией коры надпочечников. Основные клинические проявления синдрома вызываются избытком мужских гормонов — андрогенов, обуславливающих вирилизующий эффект. Все больные имеют X-хроматин и нормальный женский кариотип.

**Истинный гермафродитизм.** Под этим названием понимают такое интерсексуальное состояние, когда у индивидуума одновременно имеются две половые железы — мужского и женского пола (яичко и яичник) или железы, состоящие из тканей мужской и женской половых желез (овотестис). Строение наружных половых органов характеризуется различной степенью переходов от одного пола к другому. Около 60% описанных случаев имели XX-хромосомную конституцию. В 40% случаев в кариотипе имелась и Y-хромосома.

**Полисомия по X-хромосоме у женщин (XXX, XXXX, XXXXX)** характеризуется наличием в некоторых интерфазных ядрах двух — трех телец X-хроматина. Это пограничное между патологией и нормой состояние сопровождается эндокринным дисбалансом и в первую очередь нарушением функции яичников. У части обследованных женщин выявлены бесплодие, нерегулярность менструального цикла, преждевременный климакс.

Аномальные наборы половых **хромосом** могут возникать не только в процессе гамтогенеза (при нарушении распределения их в митозе), но и в процессе эмбрионального развития (при нарушении распределения их в анафазе митотического деления). Последние нарушения приводят к появлению линий (клонов) клеток, отличающихся от исходных; формируется мозаичный (по половым хромосомам) организм.

**Например, 46, XY/47, XXУ** — наиболее частый тип мозаичности по половым хромосомам у мужчин, и 45, X/46, XX — у женщин. Процентное содержание клеток разных клонов, распределение их в тканях организма зависит от стадии эмбрионального развития, на которой появилась аномалия, и от выживаемости аномального клона. В зависимости от преобладания клеток того или иного клона варьируют и клинические проявления.

Истинную природу **интерсексуальных заболеваний** можно выяснить только при сопоставлении результатов клинического осмотра и лабораторных исследований. Большую ценность для диагностики представляет установление кариотипа больного и комплекса половых хромосом. Число и состав половых хромосом можно определить путем исследования X- и Y-хроматина, так как между числом половых хромосом и числом телец полового хроматина в покоящемся ядре существует вполне определенное соотношение.

## Лежена синдром

*Лежéна синдрóм (J. J. L.M. Lejeune, франц. педиатр и генетик, родился в 1926 г.; синоним синдром кошачьего крика)*

врожденный комплекс пороков развития, обусловленный нарушением структуры одной из хромосом группы В. Описан в 1963 г. Леженом с соавторами.

Частота синдрома среди новорожденных около 1: 3000, мальчики и девочки поражаются одинаково часто. Зависимость частоты рождения детей с Л.с. от возраста родителей не установлена. Синдром обусловлен изменениями короткого плеча хромосомы 5-й пары (*рис. 1*), возникающими чаще вследствие потери участка хромосомы, реже — структурной перестройки хромосомы или перемещения сегмента хромосомы внутри хромосомного набора. Описаны и другие варианты сбалансированных транслокаций в клетках родителей, приводившие к рождению детей с синдромом Лежена. Некоторая вариабельность клинических проявлений синдрома, по-видимому, зависит от размеров недостающего участка хромосомы.

Дети с Л.с. обычно рождаются с низкой массой тела (до 2500 г) даже при доношенной беременности. Наиболее постоянным признаком является специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье. Этот симптом обусловлен особенностью строения гортани, определяемым при ларингоскопии — маленьким вялым надгортанником, который может опускаться над голосовой щелью. Голосовые складки не изменены. Рентгенологически отмечается уменьшение воздушного пространства над голосовыми складками.

В раннем детском возрасте характерны лунообразное лицо, косой разрез глаз с опущенными наружными углами, эпикантус (складка у внутреннего угла глаза), гипертелоризм (широко расставленные глаза), несколько уплощенный нос, низко расположенные ушные раковины (*рис. 2*), впереди которых часто имеются небольшие (размером 1—3 мм) круглые фиброзные узелки. Мозговой череп относительно малых размеров (микроцефалия), долихоцефальной формы (значительное преобладание продольных размеров над поперечными) или с выступающими лобными буграми. Отмечается маленькая нижняя челюсть и короткая шея с избыточной кожей, формирующей крыловидные складки. В некоторых случаях отмечается расщепление верхней губы или неба либо высокое готическое небо и расщепление язычка. Возможны преходящее или постоянное Косоглазие, астигматизм (см. Рефракция глаза). В ряде случаев выявляют изменения глазного дна, в частности очаги депигментации сетчатки, а также атрофию зрительного нерва. Из аномалий развития внутренних органов наиболее часты пороки развития сердца и сосудов, почек. У мальчиков часто бывает Гипоспадия. Может быть четырехпалость или короткая, треугольной формы средняя фаланга V пальца. Общая мышечная гипотония, характерная для новорожденных с Л.с., обычно сохраняется в течение 1 года и дольше. У всех детей с Л.с. наблюдается умственная отсталость, большинство отстают в физическом развитии. Биохимические нарушения при Л.с. неспецифичны: длительное сохранение фетального гемоглобина, некоторое снижение содержания альбумина в сыворотке крови, умеренная аминоацидемия и аминокацидурия.

Частота и выраженность отдельных признаков Л.с. имеют возрастную зависимость. Такие признаки, как плач, напоминающий кошачье мяуканье, мышечная гипотония, лунообразное лицо в большинстве случаев с возрастом полностью исчезают, а микроцефалия, косой разрез глаз становятся более выраженными; прогрессирует отставание в психомоторном развитии. Может быть *стридор*; больные подвержены заболеваниям верхних дыхательных путей.

Синдром дифференцируют с другими врожденными пороками развития хромосомной и нехромосомной этиологии. Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом.

Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика.

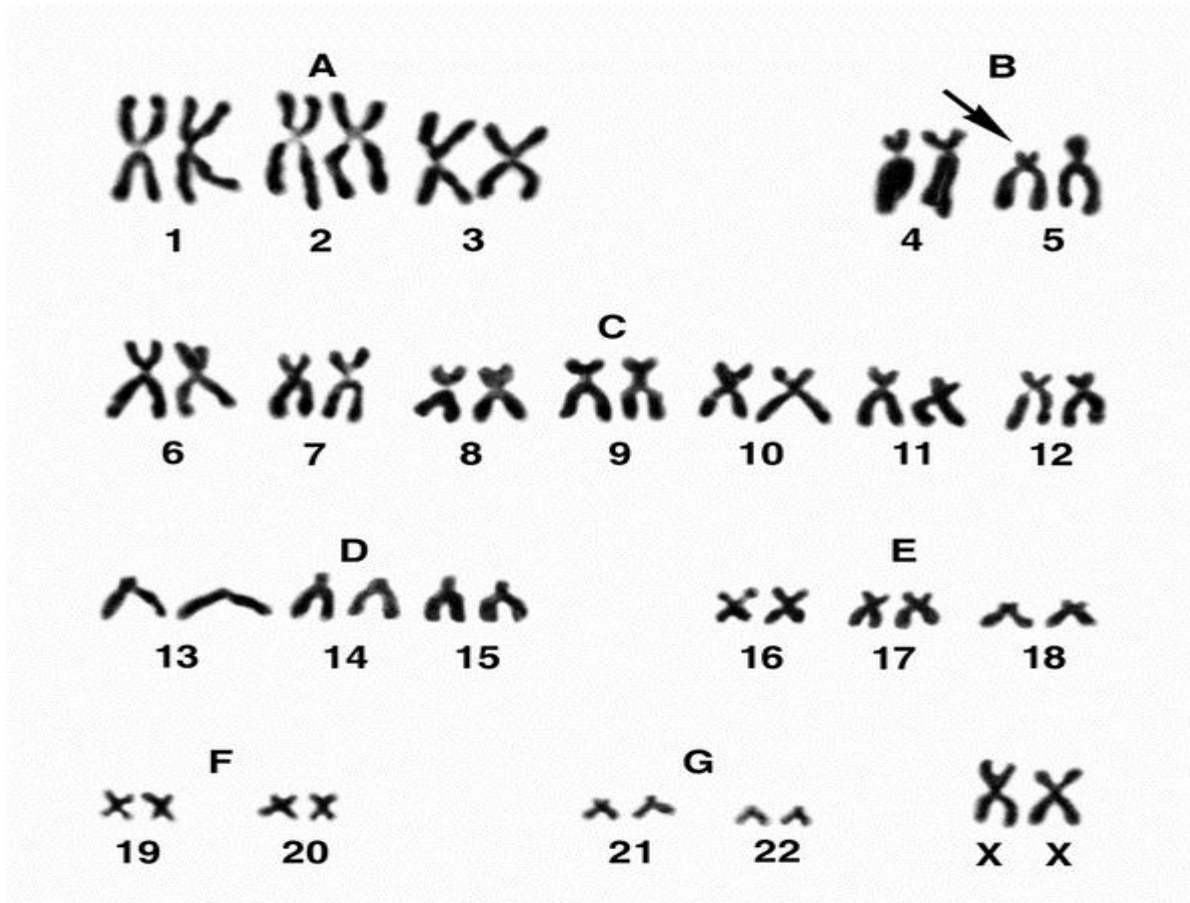
Средняя продолжительность жизни больных снижена. Они погибают вследствие сердечной недостаточности (Сердечная недостаточность) или почечной недостаточности (Почечная недостаточность), от интеркуррентных инфекционных болезней.

Профилактика заключается в своевременном проведении медико-генетического консультирования (Медико-генетическое консультирование) в семьях, где имелись больные с синдромом Лежена и основывается на определении кариотипа родителей, у которых был больной ребенок. Наличие изменений короткого плеча 5-й пары хромосом является абсолютным показанием для антенатального определения кариотипа плода при последующих беременностях путем амниоцентеза и исследования амниотических клеток. Сбалансированная транслокация у одного из родителей требует также исследования кариотипа у его кровных родственников с целью выявления лиц, имеющих транслокацию.

**Лежена Синдром** (J. J. L.M. Lejeune, франц. педиатр и генетик, родился в 1926 г.; синоним синдром кошачьего крика) врожденный комплекс пороков развития, обусловленный нарушением структуры одной из хромосом группы В. Описан в 1963 г. Леженом с соавторами. Частота синдрома среди новорожденных около 1: 3000, мальчики и девочки поражаются одинаково часто. Зависимость частоты рождения детей с Л.с. от возраста родителей не установлена. Синдром обусловлен изменениями короткого плеча хромосомы 5-й пары (рис. 1), возникающими чаще вследствие потери участка хромосомы, реже — структурной перестройки хромосомы или перемещения сегмента хромосомы внутри хромосомного набора. Описаны и другие варианты сбалансированных транслокаций в клетках родителей, приводившие к рождению детей с синдромом Лежена. Некоторая вариабельность клинических проявлений синдрома, по-видимому, зависит от размеров недостающего участка хромосомы. Дети с Л.с. обычно рождаются с низкой массой тела (до 2500 г) даже при доношенной беременности. Наиболее постоянным признаком является специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье. Этот симптом обусловлен особенностью строения гортани, определяемым при ларингоскопии — маленьким вялым надгортанником, который может опускаться над голосовой щелью. Голосовые складки не изменены. Рентгенологически отмечается уменьшение воздушного пространства над голосовыми складками. В раннем детском возрасте характерны лунообразное лицо, косой разрез глаз с опущенными наружными углами, эпикантус (складка у внутреннего угла глаза), гипертелоризм (широко расставленные глаза), несколько уплощенный нос, низко расположенные ушные раковины (рис. 2), впереди которых часто имеются небольшие (размером 1—3 мм) круглые фиброзные узелки. Мозговой череп относительно малых размеров (микроцефалия), долихоцефальной формы (значительное преобладание продольных размеров над поперечными) или с выступающими лобными буграми. Отмечается маленькая нижняя челюсть и короткая шея с избыточной кожей, формирующей крыловидные складки. В некоторых случаях отмечается расщепление верхней губы или неба либо высокое готическое небо и расщепление язычка. Возможны проходящее или постоянное Косоглазие, астигматизм (см. Рефракция глаза). В ряде случаев выявляют изменения глазного дна, в частности очаги депигментации сетчатки, а также атрофию

зрительного нерва. Из аномалий развития внутренних органов наиболее часты пороки развития сердца и сосудов, почек. У мальчиков часто бывает Гипоспадия . Может быть четырехпалость или короткая, треугольной формы средняя фаланга V пальца. Общая мышечная гипотония, характерная для новорожденных с Л.с., обычно сохраняется в течение 1 года и дольше. У всех детей с Л.с. наблюдается умственная отсталость, большинство отстают в физическом развитии. Биохимические нарушения при Л.с. неспецифичны: длительное сохранение фетального гемоглобина, некоторое снижение содержания альбумина в сыворотке крови, умеренная аминоацидемия и аминоацидурия. Частота и выраженность отдельных признаков Л.с. имеют возрастную зависимость. Такие признаки, как плач, напоминающий кошачье мяуканье, мышечная гипотония, лунообразное лицо в большинстве случаев с возрастом полностью исчезают, а микроцефалия, косой разрез глаз становятся более выраженными; прогрессирует отставание в психомоторном развитии. Может быть стридор; больные подвержены заболеваниям верхних дыхательных путей. Синдром дифференцируют с другими врожденными пороками развития хромосомной и нехромосомной этиологии. Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом. Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика. Средняя продолжительность жизни больных снижена. Они погибают вследствие сердечной недостаточности ( Сердечная недостаточность ) или почечной недостаточности ( Почечная недостаточность ), от интеркуррентных инфекционных болезней. Профилактика заключается в своевременном проведении медико-генетического консультирования ( Медико-генетическое консультирование ) в семьях, где имелись больные с синдромом Лежена и основывается на определении кариотипа родителей, у которых был больной ребенок. Наличие изменений короткого плеча 5-й пары хромосом является абсолютным показанием для антенатального определения кариотипа плода при последующих беременностях путем амниоцентеза и исследования амниотических клеток. Сбалансированная транслокация у одного из родителей требует также исследования кариотипа у его кровных родственников с целью выявления лиц, имеющих транслокацию. Библиогр.: Козлова С.И. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование, с. 337, М., 1987; Маринчева Г.С. и Гаврилов В.И. Умственная отсталость при наследственных болезнях, с. 180, М., 1988; Тератология человека, под ред. Г.И. Лазюка, с. 314, М., 1979. Рис. 1. Хромосомный набор больной с синдромом Лежена: групповая (от А до G) и индивидуальная идентификация хромосом (стрелкой указан дефект короткого плеча хромосомы 5-й пары, вторая хромосома не изменена). Рис. 2а). Ребенок с синдромом Лежена в возрасте 4 дней: лунообразное лицо, косой разрез глаз с опущенными наружными углами, несколько уплощенный нос, низко расположенные ушные раковины. Рис. 2б). Ребенок с синдромом Лежена в возрасте 4 лет. II Лежена синдром (J. Lejeune, p. 1926 г., франц. педиатр и генетик) см. Болезнь кошачьего крика.





**Синдром кошачьего крика** (*Cri-Du-Chat Syndrome*) (синонимы: болезнь кошачьего крика, синдром Лежена по имени описавшего его в 1963 г. французского ученого).

**[править] Генетика**

Кариотип 46 XX или XY, 5p-. Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом.

Хромосомно синдром кошачьего крика объясняется частичной моносомией; он развивается при делеции (с утратой от трети до половины, реже полная утрата) короткого плеча пятой хромосомы. Для развития клинической картины синдрома имеет значение не величина утраченного участка, а конкретный незначительный фрагмент хромосомы. Изредка отмечается мозаицизм по делеции или образование кольцевой хромосомы-5.

**[править] Клиника**

При этом синдроме наблюдается:

- общее отставание в развитии,
- низкая масса при рождении и мышечная гипотония,
- лунообразное лицо с широко расставленными глазами
- характерный плач ребёнка, напоминающий кошачье мяуканье, причиной которого является изменение гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки) или недоразвитие гортани. Признак исчезает к концу первого года жизни.

Кроме того, встречаются врожденные пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов, микроцефалия, птоз, низкое расположение и деформация ушных раковин, кожные складки впереди уха, гипертелоризм (увеличенное расстояние между какими-либо парными органами или анатомическими образованиями (например, между внутренними краями глазниц, грудными сосками), эпикантус (поперечная кожная складка около внутреннего угла глаза, обычно двусторонняя; наиболее четко выражена при болезни Дауна, антимонголоидный разрез глаз.

Частота синдрома примерно 1:45000. Соотношение полов М1 : Ж1,3.

Клиническая картина синдрома и продолжительность жизни людей с этим синдромом довольно сильно варьирует по сочетанию врожденных пороков развития органов.

Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика.

### **Лежена синдром**

Лежена синдром (J. J. L.M. Lejeune, франц. педиатр и генетик, родился в 1926 г.; синоним синдром кошачьего крика) — врожденный комплекс пороков развития, обусловленный нарушением структуры одной из хромосом группы В. Описан в 1963 г. Леженом с соавторами.

Частота синдрома среди новорожденных около 1: 3000, мальчики и девочки поражаются одинаково часто. Зависимость частоты рождения детей с Л.с. от возраста родителей не установлена. Синдром обусловлен изменениями короткого плеча хромосомы 5-й пары (рис. 1), возникающими чаще вследствие потери участка хромосомы, реже — структурной перестройки хромосомы или перемещения сегмента хромосомы внутри хромосомного набора. Описаны и другие варианты сбалансированных транслокаций в клетках родителей, приводившие к рождению детей с синдромом Лежена. Некоторая вариабельность клинических проявлений синдрома, по-видимому, зависит от размеров недостающего участка хромосомы.

Дети с Л.с. обычно рождаются с низкой массой тела (до 2500 г) даже при доношенной беременности. Наиболее постоянным признаком является специфический плач, напоминающий кошачье мяуканье. Этот симптом обусловлен особенностью строения гортани, определяемым при ларингоскопии — маленьким вялым надгортанником, который может опускаться над голосовой щелью. Голосовые складки не изменены. Рентгенологически отмечается уменьшение воздушного пространства над голосовыми складками.

В раннем детском возрасте характерны лунообразное лицо, косой разрез глаз с опущенными наружными углами, эпикантус (складка у внутреннего угла глаза), гипертелоризм (широко расставленные глаза), несколько уплощенный нос, низко расположенные ушные раковины (рис. 2), впереди которых часто имеются небольшие (размером 1—3 мм) круглые фиброзные узелки. Мозговой череп относительно малых размеров (микроцефалия), долихоцефальной формы (значительное преобладание продольных размеров над поперечными) или с выступающими лобными буграми. Отмечается маленькая нижняя челюсть и короткая шея с избыточной кожей, формирующей крыловидные складки. В некоторых случаях отмечается расщепление верхней губы или неба либо высокое готическое небо и расщепление язычка. Возможны преходящее или постоянное косоглазие, астигматизм (см. Рефракция глаза). В ряде случаев выявляют изменения глазного дна, в частности очаги депигментации сетчатки, а

также атрофию зрительного нерва. Из аномалий развития внутренних органов наиболее часты пороки развития сердца и сосудов, почек. У мальчиков часто бывает гипоспадия. Может быть четырехпалость или короткая, треугольной формы средняя фаланга V пальца. Общая мышечная гипотония, характерная для новорожденных с Л.с., обычно сохраняется в течение 1 года и дольше. У всех детей с Л.с. наблюдается умственная отсталость, большинство отстают в физическом развитии. Биохимические нарушения при Л.с. неспецифичны: длительное сохранение фетального гемоглобина, некоторое снижение содержания альбумина в сыворотке крови, умеренная аминоацидемия и аминоацидурия.

Частота и выраженность отдельных признаков Л.с. имеют возрастную зависимость. Такие признаки, как плач, напоминающий кошачье мяуканье, мышечная гипотония, лунообразное лицо в большинстве случаев с возрастом полностью исчезают, а микроцефалия, косой разрез глаз становятся более выраженными; прогрессирует отставание в психомоторном развитии. Может быть стридор; больные подвержены заболеваниям верхних дыхательных путей.

Синдром дифференцируют с другими врожденными пороками развития хромосомной и нехромосомной этиологии. Диагноз подтверждается кариологическим исследованием с применением одного из методов идентификации хромосом.

Лечение симптоматическое. Показаны средства, стимулирующие психомоторное развитие, лечебный массаж и гимнастика.

Средняя продолжительность жизни больных снижена. Они погибают вследствие сердечной недостаточности или почечной недостаточности, от интеркуррентных инфекционных болезней.

Профилактика заключается в своевременном проведении медико-генетического консультирования в семьях, где имелись больные с синдромом Лежена и основывается на определении кариотипа родителей, у которых был больной ребенок. Наличие изменений короткого плеча 5-й пары хромосом является абсолютным показанием для антенатального определения кариотипа плода при последующих беременностях путем амниоцентеза и исследования амниотических клеток. Сбалансированная транслокация у одного из родителей требует также исследования кариотипа у его кровных родственников с целью выявления лиц, имеющих транслокацию.

**Синдром Вольфа-Хиршхорна** – это заболевание, вызванное изменением в хромосомах человека (наблюдается делеция короткого плеча четвертой хромосомы). Заболевание характеризуется большим количеством врожденных пороков, к которым присоединяется отставание физического и психомоторного развития. Гипоплазия отмечается уже в утробе, при этом дети рождаются доношенными, но со значительным дефицитом веса (масса новорожденных с синдромом Вольфа-Хиршхорна не превышает двух килограмм). Низкая масса тела при данном заболевании заметнее, чем при иных хромосомных отклонениях. При этом, как и в случае с другими заболеваниями, связанными с нарушением хромосом, у **больных детей** наблюдается микроцефалия, аномальные ушные раковины, зачастую имеются преаурикулярные складки, аномально выглядят глазные яблоки, часто наблюдаются расщелины неба и губ. Внешне существует и ряд специфических признаков – маленький рот, клювовидный нос, гипоспадия, у мальчиков выражен крипторхизм, у большинства больных детей деформированы стопы. Вместе с внешними признаками заболевания, у половины больных синдромом Вольфа-Хиршхорна наблюдаются и поражения внутренних

органов, при этом поражаются практически все системы, и желудочно-кишечный тракт, и сердечнососудистая система, и мочеполовая.

**Прогнозы для детей с синдромом Вольфа-Хиршхорна** неблагоприятные, большинство больных погибает на первом году жизни, в медицине известен только один случай болезни, при котором больному удалось прожить до 25 лет. При этом лечения больных с синдромом Вольфа-Хиршхона не проводится, так как нарушения в хромосомах являются необратимыми. Терапия направлена на поддержание жизнедеятельности больного как можно больший период времени, лекарственные препараты назначаются симптоматически. Основная цель медиков – это поддержка родственников ребенка и предотвращение появления в семье детей с синдромом Вольфа-Хиршхорна, для этого рекомендуется в период планирования беременности посещать генетика. При этом больные дети рождаются крайне редко, приблизительно 1 случай на 100000 новорожденных, но цитогенетическое обследование больного и родителей обязательно, так как возможно рождение больных детей у вполне здоровых родителей (такие случаи составляют около 80% появления больных с синдромом Вольфа-Хиршхона).

#### Критерии оценивания знания и навыков студентов по теме.

№	Успеваемость в (%) и в баллах	Оценка	Степень знания студента
1.	86-100 балл	Отлично “5”	Студент полностью отвечает на все вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Умеет размышлять по медицинской генетику на основании новых литературных данных, но совершает некоторые ошибки. С точностью отвечает на ситуационные вопросы. При курации больных показывает высокую активность. Форма самостоятельной работы – презентация. Студент глубоко подготовлен к теме, материалы к теме подготовил в виде слайдов, воспользовался интернетными данными, активно участвует при дискуссиях, умеет размышлять логически. Обобщает, самостоятельно анализирует, применяет в практике, понимает сущность, знает, имеет полное представление.
2.	71-85 балл	Хорошо “4”	Студент полностью отвечает на все вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Информирован по медицинской генетику, но допускает некоторые ошибки. Точно отвечает на ситуационные. Участвует при курации больных. Форма самостоятельной работы – лекция. Студент освоил тему, понимает сущность темы, воспользовался интернетными данными, не смог хорошо участвовать при дискуссиях, допускает не большие ошибки. Применяет, понимает, знает, сможет рассказать, имеет представление.
3.	55-70 балл	Удовлетворительно “3”	Студент отвечает на некоторые вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Затрудняется при анализировании информации по медицинской генетику. Активно не участвует при курации больных. Форма самостоятельной работы – реферат. Студент полностью не понял тему, слабо участвует при дискуссиях и слабое логическое мышление.
4.	0-55 балл	Не удовлетворительно “2”	Студент не знает основную и самостоятельную тему. Не имеет полного представления по медицинской генетику. Не знает материала по теме, самостоятельная работа не в каком виде не выполнена. Плохо знает, не может рассказать, не имеет представления.

## Синдром Дауна



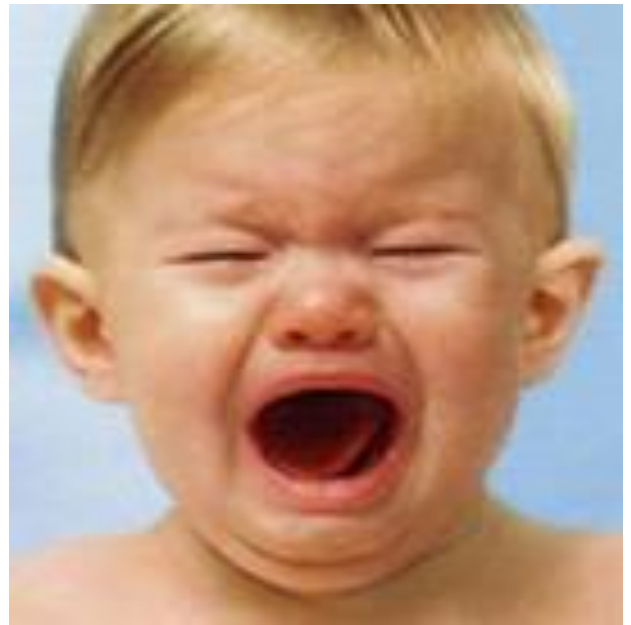


## Лежен



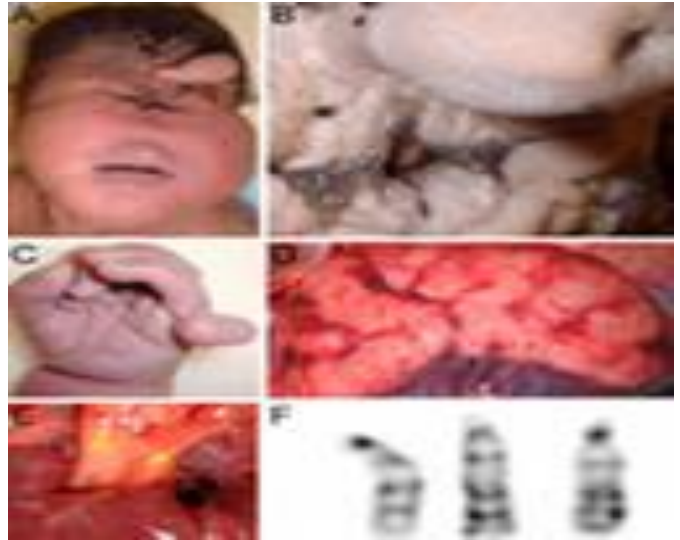
## Синдром Лежена







# Синдром Патау





## Синдром Эдварса



### Занятие-3

#### Тема: Моногенные болезни.

**Муковисцидоз, гемоглоинопатии (серповидоклеточная анемия, талассемия), Ферментопатии; болезни нарушения белкового, углеводного жирового, нуклеотидного обменов (ФКУ, галактоземия алькаптонурия, сфинголипидозы, гликогенозы, прогерия, с-м Леша-Найяна), клиника, диагностика, принцип лечения**

#### *Технологическая карта практического занятия*

Стадии и время работы	Педагог	Обучающиеся (студенты)
Подготовительная стадия (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Контролировать чистоту аудитории.</li> <li>2. Проверить готовность студентов к занятию</li> <li>3. Проверить посещаемость студентов на занятие</li> </ol>	Слушают
1. Стадия введения в учебное занятие (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Приготовит содержание практического занятия</li> <li>2. Приготовить демонстрационные слайды для введения к занятию</li> <li>3. Список литератур использованных на данном занятии:                      -Клиническая генетика. Бочков Н.П., Москва, Медицина, 1997.                      -Медицинская генетика для врачей. Лильин Е.Т, Богомаров Е.А, Гофман –Кадошников П.Б. Москва Медицина 1983г                      -Медицинская гегнетика // Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И., Медицина, 1984                      -Тиббиёт генетикаси // Нишанбаев К.Н., Хамраева Ф.А., Эшонкулов О.Э. Абу Али Ибн Сино, 2000</li> </ol>	Записывают тему Слушают
2 – основная стадия (135 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Разделяем студентов на подгруппы и задаёт вопросы по теме;</li> <li>2. Используется демонстративные плакаты;</li> <li>3. Применяется мультимедии и слайды;</li> <li>4. Демонстрация больных по данной теме, проводит лечебные дела;</li> <li>5. Обобщает все информации по теме и делает выводы, награждает активных студентов и оценивает знания студентов</li> </ol>	Разделяются на подгруппы  Смотрят Участвуют Слушают  Студенты предъявляют свою точку зрения на вопросы, добавлют свои мнения и сами тоже задают вопросы
Заключительная стадия (10 минут)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Заключение</li> <li>2. Дается самостоятельная работа</li> <li>3. Дается домашние задание</li> </ol>	Слушают. Напишут выводы. Записывают задание на дом.

### **Вопросы по теме:**

- 1) Дайте определение фенилкетонурии (ФКУ)
- 2) Дайте определение альбинизм тотальный (глазо-кожный)
- 3) Дайте определение тирозинемии и основные симптомы
- 4) Дайте определение талассемии. определение, клиника
- 5) Дайте определение синдром Леша-Нихена
- 6) Дайте определение алкаптонурия
- 7) Дайте определение клиника галактоземии
- 8) Клинические формы муковисцидоза
- 9) Классическая диагностическая триада при МВ: (муковисцидоз)
- 10) Что такое дисхрония
- 11) Механические воздействия на плод
- 12) Классификация ВПР
- 13) Расскажите о фетопатии
- 14) Классификация наследственно обусловленных и врожденных нарушений кишечного всасывания

### **Тесты по теме:**

1. Какие методы разделения фрагментов ДНК наиболее часто используются в пренатальной диагностике:
    - а) методы одномерного электрофореза.
    - б) центрифугирование в градиенте плотности солей цезия;
  2. Какие методы окраски применяются для диагностики геномных мутаций:
    - а) рутинная окраска;
    - б) метод С-окраски;
    - в) метод G-окраски;
    - г) метод с использованием флюоресцентных красителей.
  3. Укажите одно из условий проведения массового биохимического скрининга новорождённых:
    - а) наличие быстрого, точного, простого в выполнении и недорогого метода диагностики биохимического дефекта;
    - б) отсутствие методов патогенетического лечения;
    - в) низкая частота гена болезни в популяции;
    - г) выраженный клинический полиморфизм болезни.
  4. Чем обусловлено явление полиморфизма по длине рестрикционных фрагментов:
    - а) наследуемыми, фенотипически не проявляющимися различиями в последовательности групп оснований в геноме;
  - б) химической и функциональной гетерогенностью ДНК;
  - в) существованием различных уровней конформационной организации ДНК.
5. Гетерохроматические участки хромосом содержат:
    - а) все ответы верны;
    - б) множественные повторы последовательностей ДНК;
    - в) нетранскрибируемые локусы;
    - г) регуляторные области.
  6. Амплификация генов:
    - а) многократное повторение какого-либо участка ДНК;
    - б) идентификация последовательности оснований ДНК;
    - в) выделение фрагмента ДНК, содержащего изучаемый ген.
  7. Какие симптомы являются показаниями для проведения специальных биохимических исследований:
    - а) в и г
    - б) комплексы врождённых пороков развития и микроаномалий развития на фоне пре- и постнатально задержки физического развития;
    - в) рвота, дегидратация, нарушение дыхания, асцит у ребёнка 1-го года жизни

при исключении пороков развития ЖКТ;  
г) прогредиентное течение умственной отсталости и неврологической симптоматики после периода нормального развития различ

8. Эндонуклеазные рестриктазы:

- а) ферменты, «разрезающие» ДНК в строго специфических местах;
- б) ферменты, сшивающие разрывы молекулы ДНК;
- в) ферменты, обеспечивающие соединения, осуществляющие репарацию ДНК.

9. Выберите верные утверждения относительно

аллельспецифической гибридизации с олигонуклеотидными зондами:

- а) все ответы верны;
- б) необходимо знание мутации, обуславливающей данное заболевание;
- в) может использоваться для диагностики серповидно-клеточной анемии;
- г) для диагностики достаточно ДНК нескольких членов семьи;
- д) этот диагностический метод применим для небольшого числа генных болезнейной длительности

10. Какие наследственные болезни поддаются коррекции специальными диетами:

- а) б и г;
- б) фенилкетонурия;
- в) муковисцидоз;
- г) галактоземия;
- д) умственная отсталость с ломкой X-хромосомой.

11. Метаболическая ингибиция как один из видов коррекции обмена включает:

- а) снижение интенсивности синтеза патологического субстрата;
- б) выведение из организма субстрата патологической реакции;
- в) ограничение поступления вещества с пищей;
- г) защиту органов от поступления избыточных количеств продуктов

катаболизма.

12. При каких условиях возможна разработка геинной терапии наследственного заболевания:

- а) б, в и д;
- б) отсутствие другого эффективного лечения;
- в) мутантный ген должен быть идентифицирован и секвенирован;
- г) возраст манифестации болезни не ранее 5 лет;
- д) знание патогенеза болезни для определения мишени генной терапии

13. Возможные последствия изменений нуклеотидной последовательности ДНК:

- а) все ответы верны;
- б) изменение функции белка;
- в) изменение аминокислотной структуры белка;
- г) изменение регуляции синтеза белка;
- д) отсутствие изменения функции белка.

14. Для наследственной патологии характерны:

- а) все ответы верны
- б) ранняя манифестация клинических проявл
- в) вовлечённость в патологический процесс многих органов и систем;
- г) прогредиентный характер течения болезни;
- д) резистентность к терапии.

15. Укажите признаки, не характерные для аутосомно- рецессивного типа ннаследования:

- а) в и г
- б) заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин;
- в) у больных родителей могут быть здоровые дети;
- г) женщины болеют чаще мужчин;
- д) родители больного здоровы;
- е) родители являются кровными родственниками.

16. Выберите правильные утверждения:

- а) б и в
- б) гамеопатии приводят к нарушению

оплодотворения или гибели зиготы;  
в) к бластопатиям относят мозаичные формы хромосомных болезней;  
г) эмбриопатии возникают в результате действия повреждающего фактора в период от 9-й недели внутриутробного развития до родов;  
д) фетопатии возникают в результате действия повреждающего фактора в первые дни жизни.

17. Укажите характерные особенности проявления наследственной патологии:

- а) б и в
- б) наличие признаков проявления гена или симптомов заболевания у родственников;
- в) вовлечённость в патологический процесс нескольких органов и систем;
- г) строго определённая временная манифестация;
- д) вовлечённость в патологический процесс одной системы.

18. Укажите признаки, характерные для X-сцепленного рецессивного типа наследования: а) все ответы верны;  
б) все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами; в) заболевание наблюдается преимущественно у мужчин;  
г) сыновья женщины-носительницы будут больны с вероятностью 50%.

19 Действие мутантного гена при моногенной патологии проявляется:

- а) на клиническом, биохимическом и клеточном уровнях;
- б) только клиническими симптомами;
- в) только на определённых этапах обмена веществ;
- г) только на клеточном уровне

20. Этиологическими факторами моногенной наследственной патологии являются:

- а) в и д
- б) перенос участка одной хромосомы на другую;

- в) изменение структуры ДНК;
- г) взаимодействие генетических и средовых факторов;
- д) мутации генов;
- е) делеция, дупликация, транслокация участков хромосом;

21. Укажите вероятность повторного рождения больного ребёнка у супругов, имеющих больную девочку с фенилкетонурией:

- а) 25%.
- б) близка к нулю;
- в) 75%;
- г) 50%;

22. Этиологическими факторами моногенной наследственной патологии являются:

- а) в и д
- б) перенос участка одной хромосомы на другую;
- в) изменение структуры ДНК;
- г) взаимодействие генетических и средовых факторов;

- д) мутации генов;
- е) делеция, дупликация, транслокация участков хромосом;

23. Укажите вероятность повторного рождения больного ребёнка у супругов, имеющих больную девочку с фенилкетонурией:

- а) 25%.
- б) близка к нулю;
- в) 75%;
- г) 50%;

24. Диагноз муковисцидоза ставится на основании:

- а) клинических симптомов, исследования концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в потовой жидкости;
- б) данных осмотра офтальмологом, кардиологом и результатах параклинических методов исследования;
- в) биохимического анализа мочи и крови;
- г) характерных клинических симптомов, данных электромиографии и определения уровня креатининфосфокиназы в

сыворотке крови.

25. Вероятность рождения в семье больного с адреногенитальным синдромом при условии, что сын А-я беременность) имеет этот синдром, а девочка В-я беременность) здорова, составляет:

- а) 25%;
- б) около нуля;
- в) 50%;
- г) 100%.

26. К внутрилокусной гетерогенности относятся:

- а) в и г
- б) мутации в разных генах;
- в) существование нескольких мутантных аллелей одного гена;
- г) сочетание двух аллелей одного гена с разными мутациями у конкретного больного.

27. Вероятность рождения больного ребёнка в семье, в которой мать больна фенилкетонурией, а отец гомозиготен по нормальному аллелю, составляет:

- а) около нуля;
- б) 50%;
- в) 25%;
- г) 100%.

28. Генные болезни обусловлены:

- а) мутацией одного гена.
- б) дупликацией части хромосомы;
- в) потерей двух генов и более;
- г) потерей участка хромосомы;

29. Укажите диагностические критерии муковисцидоза:

- а) рецидивирующие хронические пневмонии, нарушение функции поджелудочной железы, мальабсорбция, обильный зловонный стул;
- б) грубые черты лица, кифосколиоз, деформация грудины, низкий рост, порок клапанов сердца, умственная отсталость;
- в) хронические бронхоэктазы, правостороннее расположение сердца, хронические синуситы;
- г) задержка роста, множественный дизостоз, помутнение роговицы,

повышенная экскреция

гликозаминогликанов

(мукополисахаридов) с мочой.

30. Распространённость моногенного заболевания считается высокой, если его ча- частота составляет:

- а) все ответы верны
- б) 1:5000;
- в) 1:10 000;
- г) 1:100;

31. Укажите диагностические критерии фенилкетонурии:

а) отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация волос и кожи.

б) прогрессирующие бледность и гипотрофия, спленомегалия, выступающие скулы и лобные бугры, башенный череп, анемия;

в) множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон;

г) двойственное строение наружных половых органов, рвота, дегидратация

32. Клинический полиморфизм моногенной наследственной патологии обусловлен:

а) б и в

б) действием мутантных аллелей на фоне различных генотипов;

в) полилокусной и/или полиаллельной детерминацией клинической картины болезни;

г) различной частотой генов в популяции;

д) близкородственным браком;

е) действием тератогенных факторов.

33. Вероятность рождения больного ребёнка в семье, в которой оба родителя являются гомозиготами по гену фенилкетонурии, составляет:

- а) 100%;
- б) 25%;
- в) около нуля;
- г) 50%.

34. Когда проводится взятие крови у



новорождённого для просеивающей диагностики фенилкетонурии:

- а) 3—5-й день жизни.
  - б) 7-10-й день жизни;
  - в) в процессе родов (пуповинная кровь);
35. Преклиническую стадию болезни Вильсона-Коновалова можно агностировать у:
- а. Пробанда
  - б. Сибсов
  - в. Гетерозиготных носителей
  - г. У родителей

36. Оптимальный срок для проведения пренатальной диагностики:

- а. 6-8 недель
- б. 10-12 недель
- в. 14-16 недель
- г. 26-28 недель

37. Вероятность рождения здорового ребенка у родителей, больных нейрофиброма-тозом (аутосомно-доминантный тип) при пенетрантности 100%:

- а. 75%
- б. 25%
- в. 33%
- г. 50%
- д. 0

38. При фенилкетонурии выявляется:

- а. Гипотирозинемия
- б. Гипофенилаланинемия
- в. Гипоцерулоплазминемия
- г. Гипер-3,4-дигидрофенилаланинемия

39. К лизосомальным болезням накопления относятся:

- а. Гиперлипопротеинемия
- б. Муковисцидоз
- в. Сфинголипидозы
- г. Галактоземия
- д. Альбинизм

40. Для гепатоцеребральной дистрофии нехарактерно:

- а. Снижение церулоплазмина крови
- б. Повышение содержания меди в печени
- в. Снижение выведения меди с мочой
- г. Повышение "прямой" меди крови

41. Миопатия Дюшенна связана с мутацией гена, ответственного за синтез фермента:

- а. Галактокиназы
- б. Дегидроптеридинредуктазы
- в. Дистрофина
- г. Церулоплазмина

42. Появление компаунд-гетерозигот возможно в браке 2-х больных:

- а. Хореей Гентингтона
- б. Фенилкетонурией
- в. Миопатией Дюшенна
- г. Тестикулярной феминизацией

43. Болезни экспансий иначе называют:

- а. Ферментопатии
- б. Динамические мутации
- в. Болезни соединительной ткани
- г. Гоносомные
- д. Аберрантные

44. При хорее Гентингтона дегенеративный процесс поражает:

- а. Передние рога спинного мозга
- б. Паллидум
- в. Стриатум
- г. Варолиев мост
- д. Ножки мозга

45. Антиципация при болезнях экспансий обусловлена:

- а. Увеличением частоты кроссинговера
- б. Увеличением числа tandemных триплетных повторов
- в. Усилением трансляции
- г. Проявлениями гетерозиса

46. При фенилкетонурии выявляется:

- а. Гипотирозинемия
- б. Гипофенилаланинемия
- в. Гипоцерулоплазминемия
- г. Гипер-3,4-дигидрофенилаланинемия

47. К лизосомальным болезням накопления относятся:

- а. Гиперлипопротеинемия
- б. Муковисцидоз
- в. Сфинголипидозы
- г. Галактоземия
- д. Альбинизм

48. Для гепатоцеребральной дистрофии нехарактерно:

- а. Снижение церулоплазмина крови
- б. Повышение содержания меди в печени
- в. Снижение выведения меди с мочой
- г. Повышение "прямой" меди крови

49. Миопатия Дюшенна связана с мутацией гена, ответственного за синтез фермента:

- а. Галактокиназы
  - б. Дегидроптеридинредуктазы
  - в. Дистрофина
  - г. Церулоплазмина
50. Появление компаунд-гетерозигот возможно в браке 2-х больных:
- а. Хореей Гентингтона
  - б. Фенилкетонурией
  - г. Миопатией Дюшенна
  - д. Тестикулярной феминизацией
51. Частота кроссинговера зависит от:
- а. Количества изучаемых генов
  - б. Удвоения хромосом
  - в. Расстояния между генами
  - г. Скорости образования веретен
52. Фермент, распознающий специфическую последовательность нуклеотидов в двойной спирали молекул ДНК, носит название:
- а. Ревертаза
  - б. Рестриктаза
  - в. РНК-полимераза
  - г. Гомогентиназа
53. Результат сплайсинга:
- а. Построение комплементарной нити ДНК
  - б. Построение зрелой М-РНК
  - в. Построение полипептидной цепочки
  - г. Построение Т-РНК
54. Построение аминокислотной последовательности в полипептидной последовательности называется:
- а. Транскрипция
  - б. Процессинг
  - в. Полиплоидия
  - г. Трансляция
  - д. Репликация
55. Главный фермент, участвующий в репликации:
- а. РНК-полимераза
  - б. Ревертаза
  - в. Рестриктаза
  - г. ДНК-полимераза
56. Хромосомный набор-это:
- а. Фенотип
  - б. Генотип
  - в. Кариотип
  - г. Рекомбинант
57. Теломера - это:
- а. Мера тела
  - б. Структура на конце плеча хромосомы
  - в. Перичентрический участок хромосомы
  - г. Сателлит
58. Светлые полосы на хромосомах при их дифференциальном окрашивании это:
- а. Гетерохроматин
  - б. Эухроматин
  - в. Ошибка окраски
  - г. Хиазмы
59. Единица генетического кода:
- а. Динуклеотид
  - б. Триплет
  - в. Пиримидиновое основание
  - г. Интрон
60. Сплайсинг - это процесс:
- а. Удаления экзонов
  - б. Построения пре-М-РНК
  - в. Удаления интронов
  - г. Рекомбинации
61. При частоте рекомбинаций 4% генетическая дистанция между локусами равна:
- а. 1 М
  - б. 12 М
  - в. 4 М
  - г. 10 М
62. К кодирующим участкам ДНК относят:
- а. Экзоны
  - б. Интроны
  - в. Реконы
  - г. Сайты рескрикции
  - д. Минисателлиты
63. Теломера - это:
- а. Мера тела
  - б. Структура на конце плеча хромосомы
  - в. Перичентрический участок хромосомы
  - г. Сателлит

## *Интерактивный метод*

### **ИГРА «ГОРЯЧАЯ КАРТОШКА».**

Тренер в руках держит картошку и подкидывает её в воздух, изображая этим, что она «горячая». В это время он объясняет правила игры участникам, которое состоит из передачи картошки по кругу, из рук в руки. Пока картошка быстрыми темпами передается по кругу, тренер, стоящий спиной к аудитории хлопает в ладоши или говорит «стоп». Участник, в чьи руки оказывается картошка в момент хлопка должен ответить на вопрос тренера. Чем больше медлит участник с ответом, тем «большой степени ожег пальцев» он получает.

Вопросы должны быть составлены с краткими ответами, состоящими из 1 – 3-х коротких фраз.

#### **Список вопросов и ответов для игры «Горячая картошка».**

<b>№</b>	<b>Вопрос</b>	<b>Ответ</b>
<b>1</b>	<b>Фенилкетонурия (ФКУ)</b>	<p>Ребенок рождается здоровым. Фенотипические признаки - светлые волосы, светлая кожа, голубые глаза. Клинические симптомы ФКУ (умственная отсталость, судорожный синдром, гиперкинезы, походка, поза «портного», склонность к дерматитам) проявляются через 3-6 месяцев после рождения. Основным биохимический маркер ФКУ - увеличение плазменной концентрации фенилаланина (гиперфенилаланинемия) - определяется через 3-4 дня после начала кормления.</p> <p>Биохимические диагностические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- проба Феллинга (скрининг-тест): моча зеленого цвета;</li><li>- индикаторные бумажные тесты с применением биофана Р;</li><li>- тест Гатри;</li><li>- иммунно-ферментный метод на аппарате «Флюроскоп».</li><li>- уровень фенилаланина в плазме выше 200 мг/л;</li><li>- нормальный уровень в плазме тирозина;</li><li>- повышенный уровень в моче метаболитов фенилаланина (фенилпировиноградная и гидроксифенилуксусная кислоты), мышинный запах мочи;</li><li>- снижение толерантности к полученному внутрь фенилаланину;</li><li>- нормальная толерантность кофактора тетрагидробиоптерина.</li></ul>
<b>2</b>	<b>Альбинизм тотальный (глазо-кожный)</b>	<p>Тотальная депигментация кожи, волос, глаз, причем окраска одинакова для всех расовых групп и не меняется с возрастом. Кожа не загорает, совершенно отсутствуют невусы, какие-либо пигментные пятна. Сильно выражены нистагм, светобоязнь, красный зрачковый рефлекс. Острота зрения значительно снижена и с возрастом не</p>

		улучшается. Снижена резистентность к инфекциям. Возможны эпилепсия, бесплодие. Предрасположенность к раку кожи. Традиционные методы лечения альбинизма неэффективны. Рекомендуется использовать различные средства защиты от ультрафиолетовых лучей.
<b>3</b>	<b>Тирозинемия основные симптомы</b>	- рецидивирующая лихорадка; - неврологические нарушения от гипервозбудимости до летаргии; - гепатоспленомегалия с увеличением объема живота, развитием цирроза; - отставание в физическом развитии. В терминальной стадии наблюдаются анемия, желтуха, мелена, гематурия, диарея, экхимозы. При хронической форме наблюдаются проявления рахитоподобных заболеваний (остеопороз, остеомаляция), далее развивается печеночная недостаточность. Умственная отсталость и неврологические изменения – непостоянные признаки. Аминоацидурия. Продолжительность жизни около 10 лет.
<b>4</b>	<b>Талассемия определение, клиника</b>	Гипохромная микроцитарная анемия с наследуемыми аномалиями генов глобинов. Клиническая картина • Гипохромная анемия • Вторичный гемохроматоз вследствие необоснованного применения препаратов железа и частых гемотрансфузий • Гемолитическая желтуха, холелитиаз и спленомегалия • Поражение суставов. При большой талассемии — артрит голеностопных суставов, талалгия; возможно развитие вторичного подагрического артрита; асептические некрозы костей нехарактерны. При малой талассемии — короткие приступы синовита крупных суставов без лихорадки, внесуставных симптомов и без развития деформаций.
<b>5</b>	<b>Синдром Леша-Нихена</b>	Синдром Леша-Нихена проявляется только у мальчиков повышенной экскрецией мочевой кислоты и уратов, хореоатетозом, умственной отсталостью, спастическими центральными парезами, приступами агрессивного поведения со склонностью к членовредительству вследствие абсолютной недостаточности гипоксантингуанин фосфорибозил трансферазы. При частичной недостаточности фермента — острый подагрический артрит, нефролитиаз.
<b>6</b>	<b>Алкаптонурия</b>	Алкаптонурия (гомогентизурия) —

		врождённое нарушение обмена фенилаланина и тирозина (недостаточность гомогентизат-1,2-диоксигеназы, характеризующееся экскрецией гомогентизиновой кислоты с мочой. Клинически обычно проявляется остеоартритами. Диагностика • При хранении мочи или добавлении щёлочи моча темнеет (результат образования продуктов полимеризации гомогентизиновой кислоты) • Охроноз (например, голубоватая окраска ушей) и артриты. Лечение симптоматическое.
7	<b>Галактоземия клиника</b>	Нарушение процесса ферментативного превращения галактозы в глюкозу с накоплением галактозы и продуктов ее обмена в клетках, что оказывает повреждающее действие на функции печени, нервной системы и другие органы. Клиника: - желудочно-кишечные расстройства - понос и рвота с первых дней жизни ребенка. После чайно-водной паузы состояние улучшается, но введение молока обуславливает рецидив нарушений со стороны ЖКТ. - проявления недостаточности печени: стойкая желтуха с преобладанием в крови прямого билирубина, увеличение печени, цирроз печени. - помутнение хрусталика - катаракта (появляется позднее). - задержка психофизического развития. - поражение почек - протеинурия, гипераминоацидурия.
8	<b>Клинические формы муковисцидоза</b>	- преимущественно легочная. - при этом поражение органов пищеварения минимально или отсутствует - abortивная или стертая - преимущественно кишечная - мекониальная непроходимость
9	<b>Классическая диагностическая триада при МВ: (муковисцидоз)</b>	1. Положительный потовый тест (хлориды пота); после стимуляции потоотделения пилокарпином с помощью ионофореза пот собирается на фильтровальную бумагу (не менее 100 мл) и проводится его химический анализ с определением концентрации натрия и хлора. Положительным тестом считается превышение концентрации в 60 ммоль/л у детей и 70 ммоль/л у взрослых. 2. Рецидивирующая легочная патология инфекционно-воспалительного характера. 3. Кишечный синдром.
10	<b>Дисхрония</b>	- нарушение темпов (ускорение или замедление) развития. По этиологическому признаку различать три

		<p>основные группы пороков:</p> <p>Наследственные - пороки, возникшие в результате мутаций в гаметах или зиготе. В зависимости от уровня мутации пороки подразделяют на генные и хромосомные.</p> <p>Экзогенные - пороки, обусловленные действием тератогенных факторов непосредственно на эмбрион или плод.</p> <p>Мультифакториальные - ВПР, произошедшие от совместного воздействия генетических и экзогенных факторов, причем, ни один из них отдельно не является причиной развития порока.</p>
--	--	--

### Содержание занятия

Генные болезни - это большая группа заболеваний, возникающих в результате повреждения ДНК на уровне гена.

Общая частота генных болезней в популяции составляет 1-2 %. Условно частоту генных болезней считают высокой, если она встречается с частотой 1 случай на 10.000 новорожденных, средней - 1 на 10.000-40.000 и далее - низкой.

Моногенные формы генных заболеваний наследуются в соответствии с законами Г. Менделя. По типу наследования они делятся на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X- или Y-хромосомами.

Большинство генных патологий обусловлено мутациями в структурных генах, осуществляющих свою функцию через синтез полипептидов - белков. Любая мутация гена ведет к изменению структуры или количества белка.

Начало любой генной болезни связано с первичным эффектом мутантного аллеля. Основная схема генных болезней включает ряд звеньев: мутантный аллель измененный первичный продукт цепь последующих биохимических процессов клетки органы организм.

В результате мутации гена на молекулярном уровне возможны следующие варианты:

- 1) синтез аномального белка;
- 2) выработка избыточного количества генного продукта;
- 3) отсутствие выработки первичного продукта;
- 4) выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта.

Не заканчиваясь на молекулярном уровне в первичных звеньях, патогенез генных болезней продолжается на клеточном уровне. При различных болезнях точкой приложения действия мутантного гена могут быть как отдельные структуры клетки -- лизосомы, мембраны, митохондрии, пероксисомы, так и органы человека. Клинические проявления генных болезней, тяжесть и скорость их развития зависят от особенностей генотипа организма (гены-модификаторы, доза генов, время действия мутантного гена, гомо- и гетерозиготность и др.), возраста больного, условий внешней среды (питание, охлаждение, стрессы, переутомление) и других факторов.

Особенностью генных (как и вообще всех наследственных) болезней является их гетерогенность. Это означает, что одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена.

Впервые гетерогенность наследственных болезней была выявлена С.Н. Давиденковым в 1934 г.

К генным болезням у человека относятся многочисленные болезни обмена веществ. Они могут быть связаны с нарушением обмена углеводов, липидов, стероидов, пуринов и пиримидинов, билирубина, металлов и др. Пока еще нет единой классификации наследственных болезней обмена веществ. Научной группой ВОЗ предложена следующая классификация:

- 1) болезни аминокислотного обмена (фенилкетонурия, алкаптонурия и др.);
- 2) наследственные нарушения обмена углеводов (галактоземия, гликогеновая болезнь и др.);
- 3) болезни, связанные с нарушением липидного обмена (болезнь Ниманна-Пика, болезнь Гоше и др.);
- 4) наследственные нарушения обмена стероидов;
- 5) наследственные болезни пуринового и пиримидинового обмена (подагра, синдром Леша-Найяна и др.);
- 6) болезни нарушения обмена соединительной ткани (болезнь Марфана, мукополисахариды и др.);
- 7) наследственные нарушения гема- и порфирина (гемоглобинопатии и др.);
- 8) болезни, связанные с нарушением обмена в эритроцитах (гемолитические анемии и др.);
- 9) наследственные нарушения обмена билирубина;
- 10) наследственные болезни обмена металлов (болезнь Коновалова-Вильсона и др.);
- 11) наследственные синдромы нарушения всасывания в пищеварительном тракте (муковисцидоз, непереносимость лактозы и др.).

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся и генетически наиболее изученные в настоящее время генные болезни.

Наследственные болезни аминокислотного обмена

Это - самая многочисленная группа наследственных болезней обмена веществ. Почти все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Причина заболеваний - недостаточность того или иного фермента, ответственного за синтез аминокислот. Болезни сопровождаются рвотой и обезвоживанием организма, летаргическим состоянием или возбуждением и судорогами. В позднем возрасте проявляется угасание умственного и физического развития. К наследственным болезням с нарушенным аминокислотным обменом относится фенилкетонурия, альбинизм и др.

Фенилкетонурия (ФКУ) впервые была описана А. Фелингом в 1934 г. У больных нарушено превращение аминокислоты фенилаланина в тирозин из-за резкого снижения активности фермента фенилаланингидроксилазы. В результате содержание фенилаланина в крови и моче больных значительно возрастает. Далее фенилаланин превращается в фенилпировиноградную кислоту, которая является нейротропным ядом и нарушает формирование миелиновой оболочки вокруг аксонов центральной нервной системы.

Фенилкетонурия встречается в среднем в мировом масштабе с частотой 1 на 1000 новорожденных. Однако по этому показателю имеются значительные различия между популяциями: 1:2600 в Турции, 1:4500 в Ирландии, 1: 30000 в Швеции, 1:119000 в Японии. Частота гетерозиготного носительства в большинстве европейских популяций составляет 1:100.

Локус (фенилгидроксилазы) расположен в длинном плече 12-й хромосомы. В настоящее время для большинства семей возможна молекулярно-генетическая диагностика и выявление гетерозиготного носительства. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному

типу. Известно несколько форм фенилкетонурии, которые различаются по тяжести протекания болезни. Это связано с наличием 4-х аллелей гена и их комбинациями.

Ребенок с фенилкетонурией рождается здоровым, но в первые же недели в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развивается повышенная возбудимость, судорожный синдром, склонность к дерматитам, моча и пот больных имеют характерный «мышинный» запах, но главными симптомами ФКУ являются судорожные припадки и олигофрения.

Большинство больных - блондины со светлой кожей и голубыми глазами, что определяется недостаточным синтезом пигмента меланина. Диагноз заболевания устанавливается на основании клинических данных и результатов биохимического анализа мочи (на фенилпировиноградную кислоту) и крови (на фенилаланин). С этой целью несколько капель крови на фильтровальной бумаге подвергают хроматографии и определяют содержание фенилаланина. Иногда используют пробу Феллинга - в 2,5 мл свежей мочи ребенка добавляют 10 капель 5% раствора треххлористого железа и уксусной кислоты. Появление сине-зеленого окрашивания указывает на наличие заболевания.

Метод лечения фенилкетонурии в настоящее время хорошо разработан. Он состоит в назначении больному диеты (овощи, фрукты, варенье, мед) и специально обработанных гидролизатов белков с низким содержанием фенилаланина (лофелак, кетонил, минафен и др). В настоящее время разработаны методы дородовой диагностики. Ранняя диагностика и профилактическое лечение предупреждают развитие болезни.

Альбинизм (глазо-кожный) описан в 1959 г. Болезнь обусловлена отсутствием фермента тирозиназы. Для нее характерна обесцвеченность кожи, волос, глаз, независимо от расы и возраста. Кожа больных розово-красная, совершенно не загорает. Имеет предрасположенность к злокачественным новообразованиям. Волосы белые или желтоватые. Радужка серо-голубого цвета, но может быть и розоватая из-за отражения света от глазного дна. Больным свойственна сильная светобоязнь, их зрение снижено и не улучшается с возрастом.

Альбинизм встречается с частотой 1 на 39.000, наследуется по аутосомно-рецессивному типу (см. приложение рис. 1). Ген локализован на длинном плече 11-й хромосомы.

Наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена углеводов

Известно, что углеводы входят в состав ряда биологически-активных веществ -- гормонов, ферментов, мукополисахаридов, выполняющих энергетическую и структурную функции. В результате нарушения углеводного обмена развивается гликогеновая болезнь, галактоземия и др.

Гликогеновая болезнь связана с нарушением синтеза и разложения гликогена -- животного крахмала. Гликоген образуется из глюкозы при голодании; в норме он снова превращается в глюкозу и усваивается организмом. При нарушении этих процессов у человека развиваются тяжелые заболевания -- различные типы гликогенозов. К ним относятся болезнь Гирке, болезнь Помпе и др.

Гликогеноз (I тип -- болезнь Гирке). У больных в печени, почках и слизистой кишечника накапливается большое количество гликогена. Превращение его в глюкозу не происходит, т.к. отсутствует фермент глюкозо-6-фосфатаза, регулирующий уровень глюкозы в крови. В результате у больного развивается гипогликемия, в печени, почках и слизистой кишечника накапливается гликоген. Болезнь Гирке наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Сразу после рождения главными симптомами болезни являются гликогемические судороги и гепатомегалия (увеличение печени). С 1-го года жизни отмечается задержка роста.



Характерен вид больного: большая голова, «кукольное лицо», короткая шея, выступающий живот (см. приложение рис. 2). Кроме того, отмечаются носовые кровотечения, задержка физического и полового развития, мышечная гипотония. Интеллект при этом нормальный. В крови повышается уровень мочевой кислоты, так что с возрастом может развиваться подагра.

В качестве лечения используется диетотерапия: частый прием пищи, повышенное содержание углеводов и ограничение жиров в диете.

Гликогеноз (II тип -- болезнь Помпе) протекает в более тяжелой форме. Гликоген накапливается как в печени, так и в скелетных мышцах, миокарде, легких, селезенке, надпочечниках, стенках сосудов, в нейронах.

У новорожденных спустя 1-2 месяца появляется мышечная слабость, дефицит 1,4-глюкозидазы в печени и в мышцах. В этот же период возникают кардиомегалия (увеличение сердца) и макроглоссия (патологическое увеличение языка). Нередко у больных развивается тяжелая форма пневмонии из-за накопления секрета в дыхательных путях. Дети погибают на первом году жизни.

Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген локализован на длинном плече 17-й хромосомы. Диагностика заболевания возможна еще до рождения ребенка. С этой целью определяют активность фермента 1,4-глюкозидазы в амниотической жидкости и ее клетках.

Известны и другие типы гликогенозов (III-VII), которые в общем повторяют клиническую картину первого типа. Для их диагностики необходимы специальные биохимические исследования.

Галактоземия. При этом заболевании происходит накопление в крови больного галактозы, что приводит к поражению многих органов: печени, нервной системы, глаз и др. Симптомы болезни появляются у новорожденных после приема молока, поскольку галактоза - составная часть молочного сахара лактозы. При гидролизе лактозы образуется глюкоза и галактоза. Последняя необходима для миелинизации нервных волокон. При избытке галактозы в организме она в норме превращается в глюкозу с помощью фермента галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы. При понижении активности этого фермента происходит накопление галактоза-1-фосфата, токсичного для печени, мозга, хрусталика глаза.

Болезнь проявляется с первых дней жизни расстройствами пищеварения, интоксикацией (понос, рвота, обезвоживание). У больных увеличивается печень, развивается печеночная недостаточность и желтуха. Обнаруживается катаракта (помутнение хрусталика глаза), умственная отсталость. У погибших в первый год жизни детей при вскрытии обнаруживают цирроз печени.

Наиболее точные методы диагностики галактоземии - определение активности фермента галактоза-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах, а также галактозы в крови и моче, где уровни ее увеличены. При исключении из пищи молока (источника галактозы) и раннем назначении диеты больные дети могут нормально развиваться.

Тип наследования галактоземии -- аутосомно-рецессивный. Ген локализован на коротком плече 9-й хромосомы. Болезнь встречается с частотой 1 на 16.000 новорожденных.

Наследственные заболевания, связанные с нарушением липидного обмена

В число липидов входят холестерол (холестерин), триглицериды, эфиры холестерола, фосфолипиды, сфинголипиды и др.

Наследственные болезни обмена липидов (липидозы) подразделяются на два основных типа:

1) внутриклеточные, при которых происходит накопление липидов в клетках различных тканей и 2) болезни с нарушением метаболизма липопротеидов, содержащихся в крови.

К числу наиболее изученных наследственных заболеваний липидного обмена первого типа относятся болезнь Гоше, болезнь Ниманна-Пика и амавротическая идиотия (болезнь Тея-Сакса).

Болезнь Гоше характеризуется накоплением цереброзидов в клетках нервной и ретикуло-эндотелиальной системы, обусловленным дефицитом фермента глюкоцереброзидазы. Это приводит к накоплению в клетках ретикуло-эндотелиальной системы глюкоцереброзида. В клетках мозга, печени, лимфатических узлах обнаруживаются крупные клетки Гоше. Накопление цереброзида в клетках нервной системы приводит к их разрушению.

Выделяют детскую и ювенильную формы болезни. Детская проявляется в первые месяцы жизни задержкой умственного и физического развития, увеличением живота, печени и селезенки, затруднением глотания, спазмом гортани. Возможна дыхательная недостаточность, инфильтрация (уплотнение легких клетками Гоше) и судороги. Смерть наступает на первом году жизни (см. приложение рис. 3).

Наиболее часто встречается ювенильная форма болезни Гоше. Она поражает детей различного возраста и носит хронический характер. Заболевание проявляется, как правило, на первом году жизни. Возникают пигментация кожи (коричневые пятна), остеопороз (снижение плотности кости), переломы, деформация костей. В тканях мозга, печени, селезенки, костного мозга содержится большое количество глюкоцереброзидов. В лейкоцитах, клетках печени и селезенки снижена активность глюкозидазы. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Ген локализован на длинном плече 1-й хромосомы.

Болезнь Ниманн - Пика обусловлена снижением активности фермента сфингомиелиназы. В результате происходит накопление сфингомиелина в клетках печени, селезенке, мозге, ретикуло - эндотелиальной системе. Вследствие дегенерации нервных клеток нарушается деятельность нервной системы.

Выделяют несколько форм заболевания, различающихся клинически (время начала, течение и тяжесть неврологических проявлений). Однако имеются и общие для всех форм симптомы. Болезнь чаще проявляется в раннем возрасте. У ребенка увеличиваются лимфатические узлы, размеры живота, печени и селезенки; отмечаются рвота, отказ от пищи, мышечная слабость, снижение слуха и зрение (см. приложение рис. 4). У 20-30% детей на сетчатке глаза обнаруживается пятно вишневого цвета (симптом «вишневой косточки»). Поражение нервной системы ведет к отставанию нервно-психического развития, глухоте, слепоте. Резко снижается устойчивость к инфекционным заболеваниям. Дети погибают в раннем возрасте. Наследование болезни - аутосомно-рецессивное. Ген сфингомиелиназы картирован на хромосоме 11.

Диагностика болезни Ниманна-Пика основана на выявлении в плазме крови и спинномозговой жидкости повышенного содержания сфингомиелина. В периферической крови выявляются большие зернистые пенистые клетки Пика. Лечение симптоматическое.

Амавротическая идиотия (болезнь Тея-Сакса) также относится к заболеваниям, связанным с нарушением липидного обмена. Для нее характерно отложение в клетках мозга, печени, селезенки и других органах липида ганглиозида. Причина - снижение активности фермента гексозаминидазы А в организме. В результате происходит разрушение аксонов нервных клеток.

Болезнь проявляется в первые месяцы жизни. Ребенок становится вялым, малоподвижным, безразличным к окружающим. Задержка психического развития приводит к снижению интеллекта до степени идиотии. Отмечается мышечная гипотония, судороги, характерный симптом "вишневой косточки" на сетчатке глаза. К концу первого года жизни наступает

слепота. Причина -- атрофия зрительных нервов. Позднее развивается полная обездвиженность. Смерть наступает в 3-4 года.

Тип наследования болезни -- аутосомно-рецессивный. Ген локализован на длинном плече 15-й хромосомы.

Наследственные болезни соединительной ткани

Роль соединительной ткани в организме связана с опорной, трофической и защитной функциями. Важнейшими компонентами, соединительной ткани являются:

- а) клеточные компоненты;
- б) коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна;
- в) аморфное основное вещество.

Сложная структура соединительной ткани задана генетически. Патология в ее системе является причиной различных наследственных заболеваний и обусловлена в той или иной степени нарушениями строения структурных белков -- коллагенов.

Большинство болезней соединительной ткани связано с дефектами опорно-двигательного аппарата и кожи. К числу их относятся синдром Марфана, синдром Элерса-Данлоса, а также мукополисахаридозы.

Синдром Марфана ("паучьи пальцы") относится к числу наследственных болезней обмена веществ и характеризуется системным поражением соединительной ткани. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и различной степенью экспрессивности. С этим связан значительный клинический и возрастной полиморфизм. Впервые синдром был описан В. Марфаном в 1886 г. Причина болезни -- мутация в гене, ответственном за синтез белка соединительнотканых волокон фибриллина. Блокирование его синтеза приводит к повышенной растяжимости соединительной ткани.

Больных с синдромом Марфана отличают высокий рост, длинные паукообразные пальцы, деформация грудной клетки (воронкообразная, килевидная, уплощенная), плоскостопие. Нередко имеют место бедренные и паховые грыжи, гипоплазия (недоразвитие) мышц, мышечная гипотония, ухудшение зрения, изменение формы и размера хрусталика, значительная миопия вплоть до отслойки сетчатки, гетерохромия (разное окрашивание участков радужки); подвывих хрусталика, катаракта, косоглазие.

Помимо перечисленного, при синдроме Марфана характерны врожденные пороки сердца, расширение аорты с развитием аневризмы. Нередко отмечаются расстройства органов дыхания, поражения желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы.

Лечение в основном симптоматическое. Положительное действие оказывают массаж, лечебная физкультура, а в ряде случаев оперативное вмешательство. Большое значение имеет ранняя диагностика заболевания. Частота синдрома Марфана в популяции равна 1:10.000(1:15.000).

Следует отметить, что синдромом Марфана страдали президент США Авраам Линкольн, великий итальянский скрипач и композитор Николо Паганини.

Мукополисахаридозы представлены целой группой наследственных заболеваний соединительной ткани. Для них характерно нарушение в организме метаболизма кислых гликозаминогликанов, что связано с недостаточностью лизосомальных ферментов. В результате патологические продукты обмена откладываются в соединительной ткани, в печени, селезенке, роговице и в клетках центральной нервной системы.

Первые сведения о мукополисахаридозах появились в 1900 г., а затем в 1947-1919 гг. Еще раньше это заболевание было известно под названием "гарголизм", поскольку внешне пробанды напоминали фигуры, украшавшие собор Парижской Богоматери.

При мукополисахаридозах поражаются опорно-двигательный аппарат, внутренние органы, глаза, нервная система.

Клиническими признаками болезни служат замедление роста, короткая шея и туловище, деформация костей, снижение интеллекта, грубые черты лица с крупными губами и языком, пупочные и паховые грыжи, пороки сердца, нарушение психического развития с отставанием от нормы.

Тип наследования болезни -- аутосомно-рецессивный. Ген картирован на коротком плече 4-х хромосомы.

Всего выделяют 8 основных типов мукополисахаридозов в зависимости от снижения активности разных ферментов и особенностей клинических признаков. Для определения типа заболевания исследуются биохимические показатели кислых гликозаминогликанов в крови и моче больных.

Лечение: диетотерапия, физиопроцедуры (электрофорез, магнитотерапия, массаж, лечебная физкультура и др.), гормональные и сердечно-сосудистые средства.

Наследственные нарушения обмена в эритроцитах

К этой группе относятся болезни, связанные чаще всего с укорочением срока жизни эритроцитов, а также со снижением его уровня в крови. Гемоглобин -- основной белок эритроцитов. В настоящее время хорошо изучена аминокислотная последовательность и структура его молекулы. Изучение гемоглобина началось с открытия наследственного заболевания -серповидноклеточной анемии. Было показано, что молекулярная структура серповидноклеточного гемоглобина отличается от нормального.

По мере совершенствования методов электрофореза были выявлены более 400 вариантов гемоглобина и расшифрована их полная аминокислотная последовательность. Установлено, что молекула человеческого гемоглобина состоит из 4-х полипептидных цепей (б, в, г, д). Большинство разновидностей гемоглобина человека имеет идентичные б-цепи и различаются по остальным цепям. К каждой цепи глобина в специфическом участке присоединяется молекула небелковой природы - гемогруппы, или гемм. Четыре глобиновых цепи вместе с геммами образуют функциональную молекулу гемоглобина, которая переносит кислород из легких в ткани.

Молекула глобина состоит из 141 - 146 аминокислотных остатков, расположенных в строго определенном порядке. Последовательность аминокислот в белке называется его первичной структурой. Пространственное взаиморасположение соседних мономеров в полипептидной цепи именуется вторичной структурой, а трехмерная конфигурация белковых субъединиц - структурой третичной. Четвертичная же структура гемоглобина реализуется во взаимной организации четырех субъединиц в составе функционирующей молекулы.

У детей и взрослых преобладающим типом гемоглобина является НвА, состоящий из двух б- и двух в-цепей (ав), б-цепи у всех гемоглобинов идентичны. б- и в-цепи различаются по многим аминокислотным остаткам. У всех взрослых есть 2-3 % гемоглобина НвА<sub>2</sub>. Характерная для него д -цепь отличается от в -цепи по 10 аминокислотным остаткам. После рождения у всех детей обнаруживается также небольшое количество {меньше 1%} фетального гемоглобина НвF. г - цепь значительно отличается от в -цепей. Синтез г -цепей у эмбриона происходит в основном в печени и селезенке, но могут они синтезироваться и в клетках костного мозга. А в -цепи, наоборот, синтезируются главным образом в клетках костного мозга.

Все нормальные гемоглобины человека имеют идентичную трехмерную структуру, оптимальную для переноса кислорода.

Аминокислотная последовательность каждой глобиновой цепи кодируется своим геном, равно как и синтез небелковой гемогруппы.

Гены глобинов у человека образуют мультигенное семейство и расположены на хромосомах двух кластеров (Кластеры -- группа генов, расположенных в определенных локусах, объединенных общими функциями.) -- б -кластер занимает 25000 пар нуклеотидов в коротком плече 16-й хромосомы. Семейство г - в - д -генов расположено в коротком плече 11-й хромосомы (60 000 п. н.).

Все глобиновые гены имеют сходную функциональную организацию. Они содержат 3 кодирующие последовательности (экзоны) и 2 интрона, которые транскрибируются вместе с экзонами и вырезаются в ходе процессинга. Варианты гемоглобинов возникают в результате мутаций в конкретном глобиновом гене. Эти варианты (чаще всего) отличаются одной аминокислотой в глобиновой цепи. Описано более 350 таких единичных замен. Замены аминокислот влияют на сродство молекулы гемоглобина кислорода. Нарушение же его функций ведет к возникновению заболеваний. К другим типам мутаций, изменяющим гемоглобин, относятся: делеции, дупликации, мутации сдвига рамки считывания, мутации, нарушающие процессинг РНК и др.

В результате мутаций в эритроцитах и гемоглобине возникают наследственные болезни человека - гемолитические анемии и гемоглобинопатии.

Гемолитические анемии включают заболевания, обусловленные снижением уровня гемоглобина и укорочением срока жизни эритроцитов. Кроме того, причиной болезни могут быть:

- 1) Нарушение мембраны эритроцитов.
- 2) Нарушение активности ферментов эритроцитов (ферментов, гликолиза пентозофосфатного цикла и др.).
- 3) Нарушение структуры или синтеза гемоглобина.

Рассмотрим кратко наиболее распространенную форму наследственной гемолитической анемии у человека.

Наследственный микросфероцитоз - гемолитическая анемия Минковского-Шоффара. Болезнь описана в 1900 г. Примерно в половине случаев она проявляется у новорожденных. Диагноз ставится в возрасте 3-10 лет. Заболевание обусловлено генетическими аномалиями эритроцитов и связано с врожденной недостаточностью липидов их оболочки. В результате повышения проницаемости мембраны в клетку проникают ионы натрия и теряется АТФ. Эритроциты принимают сферическую форму. Измененные эритроциты разрушаются в селезенке с образованием токсического белка - билирубина.

При данном заболевании отмечают желтуху, анемию, спленомегалию (разрыв селезенки), изменения скелета. Болезнь может протекать в двух формах -- хронической и острой, при которой усиливается гемолиз, обуславливающий анемию.

У детей в первые месяцы жизни часто возникает "ядерная желтуха". Причина -- поражение ядер головного мозга за счет высокого содержания билирубина. В более старшем возрасте высокий уровень билирубина приводит к образованию камней и развитию желчнокаменной болезни.

Для больных характерно увеличение селезенки и печени, деформация скелета; башенный череп, готическое небо, нарушенное расположение зубов.

Для диагностики заболевания исследуют кровь. Характерными признаками являются обнаружение микросфероцитов, снижение осмотической стойкости эритроцитов и др.

Тип наследования -- аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. Ген картирован на коротком плече 8-й хромосомы.

Наследственные аномалии циркулирующих белков. Гемоглинопатии.

Гемоглинопатии -- это болезни, связанные с наследственным нарушением синтеза гемоглибина. Выделяют количественные (структурные) и качественные их формы. Первые характеризуются изменением первичной структуры белков гемоглибина, что может приводить к нарушению его стабильности и функции. При качественных формах структура гемоглибина остается нормальной, снижена лишь скорость синтеза глобиновых цепей.

Таласемии. Данная патология обусловлена снижением скорости синтеза полипептидных цепей нормального гемоглибина А. Впервые бодазнь описана в 1925 г. Ее название происходит от греческого "Таласса" -- Средиземное море. Полагают, что со средиземноморским регионом связано происхождение большинства носителей гена таласемии.

Талассемия встречается в гомо- и гетерозиготных формах. По клинической картине принято различать большую, промежуточную, малую и минимальную формы. Остановимся на одной из них.

Гомозиготная (большая) талассемия, она же -- анемия Кули вызывается резким снижением образования гемоглибина НвА и увеличением количества гемоглибина F.

Клинически болезнь проявляется к концу первого года жизни ребенка. Для нее характерны монголдлоидность лица, башенный тип черепа, отставание физического развития. При данной патологии в крови больного обнаруживаются мишеневидные эритроциты с низким содержанием Нв, укороченной продолжительностью жизни и повышенной осмотической стойкостью. У больных отмечается увеличение селезенки и, реже, печени.

По тяжести заболевания выделяют несколько форм таласемии. Тяжелая талассемия заканчивается быстрой гибелью в первые месяцы жизни ребенка. При хронической -- больные дети доживают до 5-8 лет, а при легких формах, больные доживают до взрослого возраста,

Серповидноклеточная анемия -- наиболее часто встречаемое наследственное заболевание, вызванное изменением структуры молекулы гемоглибина. Люди, страдающие серповидноклеточной анемией, в большинстве случаев погибают, не достигнув зрелого возраста. В условиях низкого парциального давления кислорода их эритроциты приобретают форму серпа. У родителей больного эритроциты имеют несколько измененную форму, но они не страдают анемией.

Это заболевание впервые обнаружил в 1910 г. Дж. Херрик у студента-негра, страдавшего тяжелой формой анемии. В крови больного он выявил эритроциты необычной серповидной формы. Оказалось, что это заболевание не редкое явление у американских негров (см. приложение рис. 8).

В 1946 г. Нобелевский лауреат Л. Полинг с коллегами провели биохимический и генетический анализ гемоглибина больных и здоровых людей и показали, что гемоглибины нормальных и серповидноклеточных эритроцитов различаются по подвижности в электрическом поле и растворимости. Оказалось, что гемоглибин у людей с признаками серповидноклеточности представляет смесь равных количеств и нормального и мутантного гемоглибина. Стало ясно, что мутация, вызывающая серповидноклеточную анемию, связана с изменением химической структуры гемоглибина.

Дальнейшие исследования показали, что в случае серповидноклеточной анемии происходит замена глютаминовой кислоты на валин в шестой паре нуклеотидов гена, кодирующего в-

цепь гемоглобина человека. У гетеро-зигот измененный гемоглобин составляет 20-45 %, у гомозигот - 60-99 % общего гемоглобина.

При данной патологии отмечают бледность кожи и слизистых оболочек, желтушность. У 60% детей увеличена печень. Отмечается также шумы в области сердца и др. Болезнь протекает в виде чередования кризов и ремиссий.

Специальных методов лечения нет. Важное значение имеет предохранение больного от воздействия факторов, провоцирующих развитие болезни (гипоксия, обезвоживание, холод и др.).

**Моногенные синдромы** и болезни (МБ) или генные (так их называют за рубежом) заболевания подчиняются менделевскому наследованию, в их основе лежат единичные генные или точковые мутации. МБ 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 МБ, 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. Заболевания многочисленны и отличаются выраженным клиническим полиморфизмом. В основу классификации моногенных болезней положено несколько принципов:

1. По ведущей системной патологии - по органному и системному типу.
  2. По этиологии. В этом случае выделяют 2 класса заболеваний:- болезни с установленным первичным молекулярным (биохимическим) дефектом. Число таких болезней продолжает неуклонно расти: если по каталогу Маккьюсика в 1990 г. этот класс составил около 100 болезней, то на конец 1993 г. их было уже 328, а к 2001 г. насчитывалось около 500 (10-11% всех МБ); болезни с неустановленным первичным молекулярным (биохимическим) дефектом. На эти заболевания приходится около 90% всех МБ. Первичный молекулярный дефект подразумевает определение дефектного гена и установления вида его конкретных изменений, появление и передача которых по наследству определяет развитие болезни, т.е. речь идет об изменениях в генетическом локусе. Первичный биохимический дефект подразумевает уровень простой биохимической реакции (функции), в осуществлении которой участвует белковый продукт нормального гена и которая первично нарушается из-за соответствующего дефекта в структуре белка.
  3. По типу наследования патологического признака (см. в разделе «Методы мед. генетики»):
    - аутосомно-доминантные(Д),
    - аутосомно-рецессивные(Р),
    - сцепленные с половой хромосомой (Х-сц) доминантные и рецессивные
    - митохондриальные.
  4. По преимущественному поражению того или иного вида обмена. Благодаря этому принципу многие МБ называются наследственными болезнями обмена веществ (НБО). Среди них выделено более 700 форм, в том числе 200 с установленным биохимическим дефектом.
- |       |   |           |
|-------|---|-----------|
| Среди | НБО   | выделяют: |
| 4.1   | болезни аминокислотного обмена (ФКУ, тирозиноз, алкаптонурия, лейциноз и др.);  |           |
| 4.2   | болезни углеводного обмена (галактоземия, гликогенозы, мукополисахаридозы);   |           |
| 4.3   | болезни липидного обмена (эссенциальные семейные липидозы, ганглиозидозы, сфинголипидозы, цереброзидозы, лейкодистрофии, гиперлипидемии и др.); |           |

4.4 болезни биосинтеза кортикостероидов (адрено-генитальный синдром, гипoadьдостеронизм и др.);  
4.5 болезни пуринового и пиримидинового обмена (оротовая ацидурия, подагра и др.);  
4.6 болезни порфиринового и билирубинового обмена (синдромы Жильбера, Криглера-Найяра, порфирии и др.);  
4.7 болезни эритрона (анемия Фанкони, гемолитические анемии, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.);  
4.8 болезни металлов (болезни Вильсона-Коновалова, Менкеса, семейный периодический паралич и др.);  
4.9 болезни транспорта систем почек (болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, витамин D-резистентный рахит, тубулопатии и др.);  
4.10 болезни лимфоцитов и лейкоцитов (недостаточность аденозиндезаминазы, септический гранулематоз и др.).  
Кроме того, в рамках НБО отдельно выделяют болезни накопления (тезауризмозы). Эта группа заболеваний, вызываемых недостатком лизосомальных ферментов и проявляющихся прогрессирующим отложением веществ определенного типа (обычно предшественники реакций) в клетках различных тканей - гликогенозы, цереброзидозы и др. (описаны ниже).

### **Генные (или менделевские) болезни**

К указанным заболеваниям относятся *моногенно* обусловленные патологические состояния, наследуемые в соответствии с законами Менделя.

В зависимости от функциональной значимости первичных продуктов соответствующих генов генные болезни подразделяют на наследственные нарушения ферментных систем (энзимопатии), дефекты белков крови (гемоглобинопатии), дефекты структурных белков (коллагеновые болезни) и генные болезни с невыясненным первичным биохимическим дефектом.

**Энзимопатии.** В основе энзимопатии лежат либо изменения активности фермента, либо снижение интенсивности его синтеза. У гетерозигот-носителей мутантного гена присутствие нормального аллеля обеспечивает сохранение около 50% активности фермента по сравнению с нормальным состоянием. Поэтому наследственные дефекты ферментов клинически проявляются у гомозигот, а у гетерозигот недостаточная активность фермента выявляется специальными исследованиями.

В зависимости от характера нарушения обмена веществ в клетках среди энзимопатий различают следующие формы.

1. Наследственные дефекты обмена углеводов (галактоземия — нарушение метаболизма молочного сахара — лактозы; мукополисахаридозы — нарушение расщепления полисахаридов).
2. Наследственные дефекты обмена липидов и липопротеинов (сфинголипидозы — нарушение расщепления структурных липидов; нарушения обмена липидов плазмы крови, сопровождающиеся увеличением или снижением в крови холестерина, лецитина).
3. Наследственные дефекты обмена аминокислот (фенилкетонурия — нарушение обмена фенилаланина (см. разд. 4.1); тирозиноз — нарушение обмена тирозина; альбинизм — нарушение синтеза пигмента меланина из тирозина и др.).
4. Наследственные дефекты обмена витаминов (гомощинурия — развивается как результат генетического, дефекта кофермента витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, наследуется по аутосомно-рецессивному типу).



5. Наследственные дефекты обмена пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований (синдром Леша — Найяна, связанный с недостаточностью фермента, который катализирует превращение свободных пуриновых оснований в нуклеотиды, наследуется по X-сцепленному рецессивному типу).

6. Наследственные дефекты биосинтеза гормонов (адреногенитальный синдром, связанный с мутациями генов, которые контролируют синтез андрогенов; тестикулярная феминизация, при которой не образуются рецепторы андрогенов).

7. Наследственные дефекты ферментов эритроцитов (некоторые гемолитические несфероцитарные анемии, характеризующиеся нормальной структурой гемоглобина, но нарушением ферментной системы, участвующей в анаэробном (бескислородном) расщеплении глюкозы. Наследуются как по аутосомно-рецессивному, так и по X-сцепленному рецессивному типу).

**Гемоглобинопатии.** Это группа наследственных заболеваний, вызываемых первичным дефектом пептидных цепей гемоглобина и связанным с этим нарушением его свойств и функций. К ним относят метгемоглобинемию, эритроцитозы, серповидно-клеточную анемию, талассемию (см. § 4.1).

**Коллагеновые болезни.** В основе возникновения этих заболеваний лежат генетические дефекты биосинтеза и распада коллагена — важнейшего структурного компонента соединительной ткани. К этой группе относят болезнь Эллерса — Данлоса, характеризующуюся большим генетическим полиморфизмом и наследующуюся как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу, болезнь Марфана, наследующуюся по аутосомно-доминантному типу, и ряд других заболеваний.

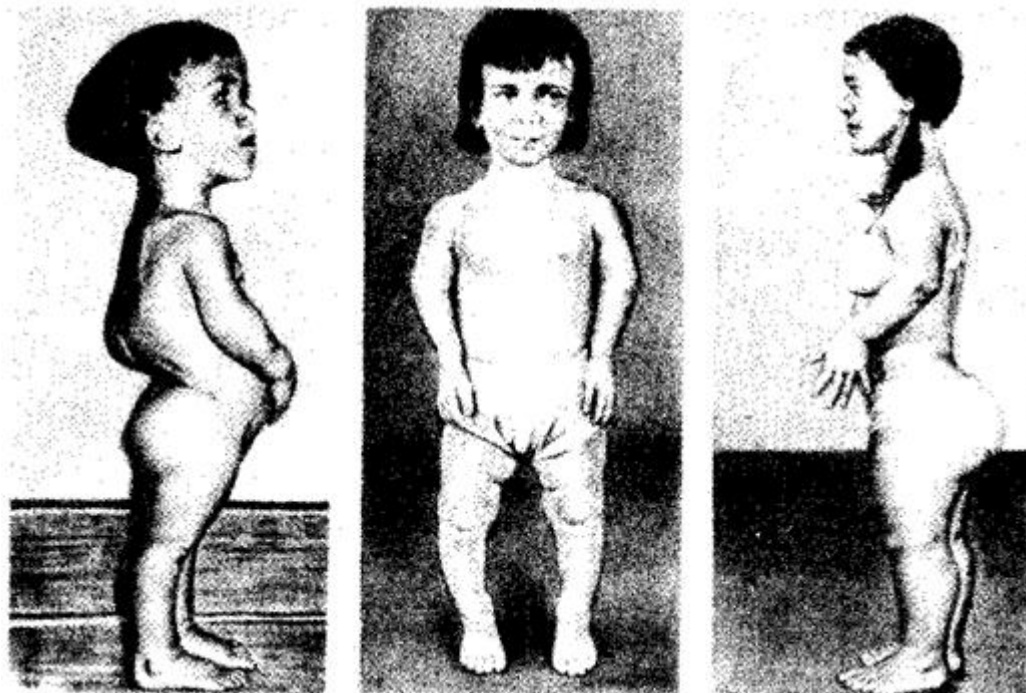


Рис. 6.23. Больные с ахондроплазией

**Наследственные болезни с невыясненным первичным биохимическим дефектом.** К этой группе принадлежит подавляющее большинство моногенных наследственных болезней. Наиболее распространенными являются следующие.

1. *Муковисцидозы* — встречаются с частотой 1:2500 новорожденных; наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В основе патогенеза заболевания — наследственное поражение экзокринных желез и железистых клеток организма, выделение ими густого, измененного по составу секрета и связанные с этим последствия.

2. *Ахондроплазия* — заболевание, в 80—95% случаев обусловленное вновь возникшей мутацией; наследуется по аутосомно-доминантному типу; встречается с частотой приблизительно 1:100 000. Это заболевание костной системы, при котором наблюдаются аномалии развития хрящевой ткани преимущественно в эпифизах трубчатых костей и костях основания черепа (рис. 6.23).

3. *Мышечные дистрофии (миопатии)* —заболевания, связанные с поражением поперечно-полосатых и гладких мышц. Различные формы характеризуются разным типом наследования. Например, прогрессирующая псевдогипертрофическая миопатия Дюшена наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и проявляется преимущественно у мальчиков в начале первого десятилетия жизни. Известна мышечная псевдогипертрофическая дистрофия, наследующаяся по аутосомно-рецессивному типу, которая начинает развиваться во второй половине первого десятилетия жизни и встречается с одинаковой частотой у обоих полов. Мышечная дистрофия плечевого и тазового пояса: наследуется по аутосомно-доминантному типу и т.д.

**Генетическое многообразие генных болезней.** Изучение наследственных заболеваний у человека свидетельствует о том, что нередко сходное фенотипическое проявление болезни бывает обусловлено несколькими различными мутациями. Это явление впервые было описано в 30-х гг. С. Н. Давиденковым и названо *генетической гетерогенностью наследственных заболеваний*. Генетическая гетерогенность наследственных болезней может быть обусловлена мутациями разных генов, кодирующих ферменты одного метаболического пути, а также мутациями одного и того же гена, приводящими к появлению разных его аллелей.

Среди рассмотренных выше наследственных болезней особенно высокой степенью генетического полиморфизма отличаются мукополисахаридозы, генетическая разнородность которых объясняется множественными мутациями в 11—12 генах, связанных общей функцией расщепления полисахаридов. Большой генетической гетерогенностью характеризуется врожденная аутосомно-рецессивная форма глухоты, при которой различают не менее 35 генетически различных вариантов с фенотипически сходным проявлением.

Большие перспективы в расшифровке наследственной гетерогенности генных болезней открываются в связи с применением молекулярно-генетических методов их прямого анализа с помощью ДНК-зондов.

**Клиническое многообразие наследственных болезней.** Разнообразие клиники наследственных болезней проявляется в различии времени начала заболевания, в спектре и степени выраженности симптомов, в течении и исходе у разных больных. Например, наследуемая по аутосомно-доминантному типу хорея Гентингтона, при которой поражаются базальные ганглии головного мозга, клинически начинает проявляться в виде произвольных движений в разном возрасте, но чаще в 40—45 лет. С временем начала клинического проявления связана и тяжесть течения заболевания (см. 6.4.1.4).

О клиническом полиморфизме можно говорить лишь в отношении генетически определенной наследственной формы. Причины клинического полиморфизма могут быть как генетическими, так и средовыми. К генетическим причинам можно отнести действие генов-модификаторов на проявление патологически измененного гена и сложную систему разнообразных взаимодействий между ним и другими генами. Кроме того, разнообразие клинического проявления наследственных заболеваний может зависеть от факторов среды, в которой развивается организм и которая влияет на проявление патологически измененных генов.

### ***Причины генных патологий***

Большинство генных патологий обусловлено мутациями в структурных генах, осуществляющих свою функцию через синтез полипептидов — белков. Любая мутация гена ведет к изменению структуры или количества белка.

Начало любой генной болезни связано с первичным эффектом мутантного аллеля.

Основная схема генных болезней включает ряд звеньев:

**мутантный аллель → измененный первичный продукт → цепь биохимических процессов в клетке → органы → организм**

В результате мутации гена на молекулярном уровне возможны следующие варианты:

- синтез аномального белка;
- выработка избыточного количества генного продукта;
- отсутствие выработки первичного продукта;
- выработка уменьшенного количества нормального первичного продукта.

Не заканчиваясь на молекулярном уровне в первичных звеньях, патогенез генных болезней продолжается на клеточном уровне. При различных болезнях точкой приложения действия мутантного гена могут быть как отдельные структуры клетки — лизосомы, мембраны, митохондрии, пероксисомы, так и органы человека.

Клинические проявления генных болезней, тяжесть и скорость их развития зависят от особенностей генотипа организма, возраста больного, условий внешней среды (питание, охлаждение, стрессы, переутомление) и других факторов.

Особенностью генных (как и вообще всех наследственных) болезней является их гетерогенность. Это означает, что одно и то же фенотипическое проявление болезни может быть обусловлено мутациями в разных генах или разными мутациями внутри одного гена. Впервые гетерогенность наследственных болезней была выявлена С. Н. Давиденковым в 1934 г.

Общая частота генных болезней в популяции составляет 1-2%. Условно частоту генных болезней считают высокой, если она встречается с частотой 1 случай на 10000 новорожденных, средней – 1 на 10000 - 40000 и далее – низкой.

Моногенные формы генных заболеваний наследуются в соответствии с законами Г. Менделя. По типу наследования они делятся на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X- или Y-хромосомами.

### ***Классификация***

К генным болезням у человека относятся многочисленные болезни обмена веществ. Они могут быть связаны с нарушением обмена углеводов, липидов, стероидов, пуринов и пиримидинов, билирубина, металлов и др. Пока еще нет единой классификации наследственных болезней обмена веществ.

### **] Болезни аминокислотного обмена**

Самая многочисленная группа наследственных болезней обмена веществ. Почти все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Причина заболеваний — недостаточность того или иного фермента, ответственного за синтез аминокислот. К ним относятся:

- фенилкетонурия - нарушение превращения фенилаланина в тирозин из-за резкого снижения активности фенилаланингидроксилазы;

- алкаптонурия - нарушение обмена тирозина вследствие пониженной активности фермента гомогентизиназы и накоплением в тканях организма гомогентизиновой кислоты;
- главно-кожный альбинизм - обусловлен отсутствием синтеза фермента тирозиназы.

### **Нарушения обмена углеводов**

- галактоземия - отсутствие фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы и накопление в крови галактозы;
- гликогеновая болезнь - нарушение синтеза и распада гликогена.

### **Болезни, связанные с нарушением липидного обмена**

- болезнь Ниманна-Пика - снижение активности фермента сфингомиелиназы, дегенерация нервных клеток и нарушение деятельности нервной системы;
- болезнь Гоше - накопление цереброзидов в клетках нервной и ретикуло-эндотелиальной системы, обусловленное дефицитом фермента глюкоцереброзидазы.

### **Наследственные болезни пуринового и пиримидинового обмена**

- подагра;
- Синдром Леша-Найхана.

### **Болезни нарушения обмена соединительной ткани**

- синдром Марфана («паучьи пальцы», арахнодактилия) - поражение соединительной ткани вследствие мутации в гене, ответственном за синтез фибриллина;
- мукополисахаридозы - группа заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов.
- Фибродисплазия - заболевание соединительной ткани, связанное с ее прогрессирующим окостенением в результате мутации в гене ACVR1

### **Наследственные нарушения циркулирующих белков**

- гемоглобинопатии - наследственные нарушения синтеза гемоглобина. Выделяют количественные (структурные) и качественные их формы. Первые характеризуются изменением первичной структуры белков гемоглобина, что может приводить к нарушению его стабильности и функции (серповидноклеточная анемия). При качественных формах структура гемоглобина остается нормальной, снижена лишь скорость синтеза глобиновых цепей (талассемия).

### **Наследственные болезни обмена металлов**

- болезнь Коновалова-Вильсона и др.

### **Синдромы нарушения всасывания в пищеварительном тракте**

- муковисцидоз;
- непереносимость лактозы и др.

## **ДНК–тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни**

Врожденная и наследственная патология имеет широкое распространение в детской и взрослой популяции. По данным многочисленных исследований, «генетический груз» популяции в целом составляет 50–70 на 1000 новорожденных (5–7%), из них на долю врожденных пороков развития (ВПР) приходится 2–5%, наследственных **болезней** – 1,5% (хромосомные 0,5% и генные 1%), **болезней** с выраженным наследственным предрасположением – 3–3,5% [1]. Вся наследственная патология определяется грузом мутаций, вновь возникающих и унаследованных из предыдущих поколений. Генетический груз до рождения ребенка проявляется, как бесплодие и спонтанные аборт, выкидыши и мертворождения, врожденные пороки или как последствия сенсбилизации материнского организма антигенами плода (резус–конфликт, внутричерепные кровоизлияния у плода и др.).

Генетический груз в постнатальном периоде в значительной мере определяет распространенность хронических нервно–психических, соматических, костно–мышечных **болезней**, глухоту, слепоту и инвалидность с детства. Медицинские последствия мутационного груза – повышенная потребность в медицинской помощи и снижение продолжительности жизни.

Наибольший вес в структуре патологии занимают врожденные пороки и **болезни** с наследственным предрасположением. Если внимание к ВПР не ослабевает, то проблема **болезней** с наследственным предрасположением (мультифакториальные – МФЗ) остается далеко не решенной. Это связано в первую очередь с трудностью выявления роли наследственных факторов в их развитии, со сложностью реализации наследственной предрасположенности, обусловленной тем, что для манифестации данной группы болезней необходимо тесное взаимодействие факторов генетической предрасположенности и внешней среды. Причем эта связь тесная и при наличии только одного из компонентов (генов или средовых) развития заболевания, как правило, не происходит. Эта патология в последние годы приобретает все большее значение для медико–генетического консультирования и практического здравоохранения, так как около 10% населения страдает **мультифакториальными** болезнями, т.е. связанными с генетической предрасположенностью (БНП). Длительное время методические трудности исследования **мультифакториальных** болезней были связаны с невозможностью выделить патогенетически значимый генетический комплекс, который в сочетании с неблагоприятными факторами среды приводил бы к возникновению заболевания. Однако разработки и внедрение новых, высокотехнологичных способов анализа генома человека, в том числе с использованием микрочип–технологий, дали возможность определять нарушение структуры генов во всех хромосомах. Разработана и внедряется технология полногеномного секвенирования генома человека. Уже к настоящему времени использование в медицине таких методов, как исследования ДНК с идентификацией мутантных генов, молекулярно–цитогенетический анализ, хромато–масс–спектрометрия, высокоэффективная хроматография и многих других, позволило установить генетическую природу множества болезней человека, этиология которых оставалась неизвестной. Внедрение современных методов диагностики сугубо наследственных болезней (основные методы диагностики хромосомных болезней – цитогенетический анализ), методы диагностики генных болезней (молекулярно–генетический анализ), а в последние годы все более широкое использование специальных

методов молекулярно–цитогенетического анализа (различные варианты методов гибридизации *in situ* (FISH–метод), сравнительная геномная гибридизация (CGH) и методов микрочип–технологий для диагностики субмикроскопических вариаций и повторов, полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, методов спектрального анализа хромосом и их фрагментов, новых методов секвенирования ДНК (метод нанопор) дало возможность выявления новых, неизвестных мутаций и идентификации известных мутаций. На основе достижений в исследовании генома человека удалось идентифицировать не только гены, вызывающие наследственные болезни (НБ), но и мутации, которые приводят к наиболее частым, т.н. **мультифакториальным** заболеваниям. Впервые открывается возможность проводить не только точную молекулярную диагностику, но и определять предрасположенность человека к тому или иному заболеванию. Исследование генетических механизмов широко распространенных болезней особенно важно, так как эта патология вносит основной вклад не только в структуру заболеваемости, но и смертности взрослых и детей.

Доказана существенная роль генетических факторов в возникновении эссенциальной гипертонии, сахарного диабета, бронхиальной астмы, атеросклероза, некоторых форм рака, многих врожденных пороков развития и др. Большинство этих заболеваний имеют **мультифакториальную** природу, т.е. проявления клинических симптомов возникают только в результате совместного действия некоторого числа генетических и средовых факторов. Такие болезни получили название **мультифакториальных** (другие их названия: мультифакторные; полигенные), или болезней с наследственной предрасположенностью. Термин «мультифакториальные» заболевания (МФЗ) ввел L.S. Penrose в 1947 г. [2]. Гены, аллельные варианты которых предрасполагают к определенным заболеваниям, получили название **генов предрасположенности** [3].

Внимание к изучению генетических механизмов широко распространенных болезней, вносящих основной вклад в структуру заболеваемости и смертности человека, особенно усилилось после завершения масштабной программы «Геном человека». Биологи продолжают пополнять перечень генов, определенные формы которых делают людей восприимчивыми к разным болезням. Ставится задача заниматься не только вопросами профилактики заболеваний, но и решать задачу по предвидению возникновения и развития заболеваний, а также использовать генетические методы для решения важнейшей задачи – прогнозирования реакции организма на лекарства.

Слова французского ученого Жана Доссе, лауреата Нобелевской премии за открытие главного локуса гистосовместимости человека (HLA), о том, что, «чтобы предупредить болезнь, ее нужно предвидеть», сейчас актуальны как никогда. Это высказывание лежит в основе «превентивной» медицины – термин, который им был предложен. Если предиктивная (упреждающая) роль тестирования генов HLA–системы оказалась весьма скромной, то после расшифровки генома человека открылись широкие перспективы предиктивного генетического тестирования (*predictive genetic testing*), в частности в изучении МФЗ. В этом направлении важное значение имеет исследование природы и фенотипических проявлений генетического полиморфизма – индивидуальных особенностей генотипа. Тестирование полиморфизмов (аллельных вариантов) генов предрасположения составляет методическую основу **предиктивной** **медицины**.

Генетические основы болезней с выраженным наследственным предрасположением остаются во многом неисследованными, неясны их этиология и патогенез, тем не менее уже сейчас очевидно, что механизмы их формирования сложны и многообразны. Единодушно

всеми признается, что в основе наследственной предрасположенности к болезням лежит широкий генетический балансированный полиморфизм популяций человека по ферментам, структурным и транспортным белкам, антигенам. В популяциях человека не менее 25–30% локусов (из 40 000) представлено двумя и более аллелями [1]. Они обеспечивают генетическую уникальность каждого человека. Без провоцирующей роли среды не возникают и МФЗ. Наследственная предрасположенность к болезни может иметь полигенную или **моногенную** основу. **Моногенная** предрасположенность определяется одним геном (мутацией), но для патологического проявления мутации необходимо обязательное, провоцирующее действие факторов внешней среды. Полигенная предрасположенность определяется сочетанием аллелей нескольких генов, их определенной комбинацией при провоцирующем влиянии внешнесредовых факторов. Идентификация этих генов и их аллелей весьма затруднительна. Но они определяют и формируют мультифакториальные болезни. Каждая нозологическая форма болезни с наследственным предрасположением на самом деле генетически гетерогенная группа. Отдельные болезни (например, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка, сахарный диабет и др.) представляют собой не одну болезнь, а группу болезней с одинаковым конечным проявлением. Чем выше наследственная предрасположенность и больше вредных воздействий среды, тем выше вероятность заболеть тем или иным заболеванием. Болезни с наследственным предрасположением отличаются от других форм наследственной патологии (генных и хромосомных болезней) характером клинической картины. В отличие от генных болезней, при которых всех членов семьи пробанда можно разделить на больных и здоровых, клиническая картина болезней с наследственным предрасположением имеет непрерывные клинические переходы (клинический континуум) в пределах одной и той же нозологической формы. Для МФЗ характерно различие в их проявлении и тяжести течения в зависимости от пола и возраста. Механизмы популяционной распространенности таких болезней во времени достаточно сложны, поскольку в популяциях могут изменяться в ту или иную сторону и генетические характеристики предрасположенности, и факторы среды. Одна из характерных особенностей рассматриваемых болезней – их повышенная частота в определенных семьях (накопление), которая обусловлена генетической конституцией семьи. Основные методы и генетические тесты наследственной предрасположенности к заболеваниям

В норме у человека имеется 46 хромосом. Все хромосомы содержат примерно 3 млрд пар нуклеотидов ДНК, в которых содержится примерно 20–25 тыс. генов. При этом оказалось, что только 1,5–2% всех генов являются функционально значимыми, т.е. способны кодировать белки и функционально важные регуляторные межгенные участки. Несмотря на исключительную важность функциональных участков, у разных людей они до определенной степени не идентичны, что в результате приводит к разнообразию фенотипического (внешнего) проявления, наследственным заболеваниям, различным генетически обусловленным индивидуальным предрасположенностям. В основном эти отличия обусловлены вариациями единичных нуклеотидов, т.е. однонуклеотидными полиморфизмами SNP (от англ. single nucleotide polymorphism). К настоящему времени структура генома человека известна, что позволяет выявлять и анализировать индивидуальные генетические отличия конкретного человека. Для их выявления используются методы ПЦР, секвенирование и анализ с использованием

микрочипов. Каждый из этих методов имеет свои технологические особенности. После завершения очередных стадий проектов «Геном человека», «Геномы рас», «1000 и 1 геном», таких проектов как GWAS (Genome–Wide Association Study), накоплено огромное количество информации как о полиморфных участках генома человека в целом, так и об их корреляциях с заболеваниями человека. Это касается **моногенных** рецессивных наследственных заболеваний, мультифакториальных (полигенных) заболеваний и различных генетически обусловленных предрасположенностей. Исследования генома человека сделали реальной раннюю, досимптоматическую диагностику не только генных, но и многих мультифакториальных заболеваний. Практически это достигается путем молекулярного тестирования генов, генов «предрасположенности». Гены предрасположенности можно определить как гены, наследственные варианты (полиморфизмы) которых совместимы с жизнью, но при воздействии неблагоприятных факторов среды могут стать причиной различных заболеваний – бронхиальная астма, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз, остеопороз, опухоли, тромбофилии и др. Для многих МФЗ уже известны такие гены. Предлагается сочетания генов для каждой конкретной нозологии называть генной сетью [4]. В каждой из таких сетей выделяют главные (центральные) гены, обеспечивающие координацию функций остальных элементов, и дополнительные (вспомогательные) гены, называемые иногда «гены–модификаторы», которые ускоряют и усугубляют патологический процесс. Составление генной сети для каждого мультифакториального заболевания, идентификация в ней центральных генов и генов–модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизмов с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента составляет стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления – предиктивной (предсказательной) медицины [5]. Участие нескольких генов в генетическом контроле может иметь форму их аддитивного действия, либо вклад одного из генов настолько велик, что можно говорить об эффекте «главного гена», который наиболее важен для формирования наследственной предрасположенности, а остальные будут иметь модифицирующее влияние. Однако наличия этого гена хотя и необходимо, но недостаточно для развития заболевания. Предположение о наличии главного гена может быть высказано только в том случае, если у пациентов обнаружены мутации в этом гене, не встречающиеся у здоровых людей. В большинстве случаев продукт главного гена играет ключевую роль в патогенетических механизмах формирования патологических симптомов заболевания. В качестве примера можно привести значительный вклад двух генов BRCA1 и BRCA2 в предрасположенность к семейным формам рака молочной железы. Существование «эффекта главного гена» позволяет использовать классический параметрический подход для анализа сцепления выбранных генов–кандидатов при картировании генов предрасположенности к заболеваниям. Гены предрасположенности условно разделяют на гены «внешней среды», гены–«триггеры» и гены клеточных рецепторов [5]. Гены «внешней среды» – гены, ответственные за метаболизм, деградацию, детоксикацию и выведение ксенобиотиков. Эти гены, а точнее, их полиморфные варианты, определяют индивидуальные реакции организма на различные вредные факторы внешней среды (токсины, лекарства, канцерогены, экзотоксины и др.) и уровень их биотрансформации. Гены, кодирующие ферменты детоксикации, характеризуются значительным полиморфизмом первичной молекулярной структуры и обнаруживают существенные



популяционные и расовые вариации, связанные с исторически сложившимися традициями, различиями в потреблении продуктов питания, географической среды обитания, с эпидемиями инфекционных болезней и др. Риск заболевания или патологического состояния возрастает при неблагоприятных сочетаниях функционально неполноценных вариантов нескольких генов, обеспечивающих разные фазы детоксикации. Это позволило объединить их в группы, наиболее полно характеризующие патогенез того или иного заболевания. Типичными представителями фазы 1 являются гены системы цитохромов, фазы 2 – гены семейства трансфераз. Гены-«триггеры» и гены рецепторов – обширная и пестрая по составу и механизмам действия группа генов, кодирующих специфические белки рецепторов клеточных мембран или ферментов, играющих ключевую роль (биохимические шунты) во многих метаболических процессах. Полиморфные варианты этих генов вызывают образование белков (ферментов), нарушающих внутриклеточный транспорт метаболитов либо приводящих к накоплению токсических продуктов. Наиболее универсальными среди них являются гены детоксикации, вовлеченные в патогенез практически всех заболеваний, спровоцированных экзогенными токсинами и повреждающими агентами. Поэтому тестирование неблагоприятных вариантов (аллелей) этих генов имеет существенное значение для всех мультифакториальных заболеваний, включая аутоиммунные процессы, лекарственную непереносимость, болезнь Паркинсона, патологию легких, различные опухоли, спровоцированные действием канцерогенов, и др. Примерами важности функционально измененных аллелей генов рецепторов и генов триггеров может служить термолабильный вариант ключевого фермента нуклеинового обмена – метилентерагидрофолатредуктаза (MTHFR), ассоциированный с предрасположенностью к атеросклерозу и ишемической болезни сердца, врожденным дефектом нервной трубки, нерасхождением хромосом в мейозе, приводящим к синдрому Дауна, и др. Дефектный ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE) ассоциирован с развитием гипертрофии миокарда и гладкой мускулатуры сосудов, а также состоянием инсулинорезистентности, что имеет существенное значение в генезе эссенциальной гипертонии, инфаркта миокарда, инсулиннезависимого сахарного диабета, диабетической нефропатии и другой сосудистой патологии [6]. Один из аллелей (4-й) гена аполипопротеина E (ApoE) ассоциирован не только с предрасположенностью к атеросклерозу, но и с болезнью Альцгеймера, хореей Гентингтона, другими нейродегенеративными заболеваниями. Таким образом, тестирование аллельных вариантов практически любого гена предрасположенности дает в распоряжение врача-клинициста богатую информацию о состоянии многих систем организма и позволяет оценить предрасположенность пациента сразу к нескольким различным, зачастую патогенетически далеко отстоящим друг от друга, заболеваниям. В последние годы в результате интенсивного развития молекулярно-генетических методов удается идентифицировать гены, мутации которых вносят существенный вклад в предрасположенность к развитию различных МФЗ. Основные причины трудностей идентификации генов, вносящих вклад в генетическую предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям, связаны со следующими факторами: 1) отсутствием менделевского типа наследования у большинства заболеваний; 2) наличием у них выраженной генетической гетерогенности (каждая клиническая форма представляет собой группу наследственных дефектов с одинаковым проявлением); 3) недостаточной изученностью патогенетических механизмов заболеваний.

С помощью модели главного гена в группе мультифакториальных заболеваний удалось выделить формы, имеющие **моногенное** наследование. Так, из обширной группы гиперлипидемий, приводящих к ишемической болезни сердца была выделена семейная гиперхолестеринемия, обусловленная мутацией в гене рецептора липопротеинов низкой плотности, в группе эссенциальной гипертензии идентифицировано 4 **моногенных** варианта, а при инсулиннезависимом сахарном диабете обнаружено 6 генетических вариантов взрослой формы заболевания у молодых (MODY –1–6 типов). Клинико–генетические характеристики ряда моногенных форм этих групп широко распространенных заболеваний представлены в таблице 1.

Методы идентификации генов предрасположенности

В настоящее время для идентификации генов предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям используют три основных метода: 1) анализ ассоциации заболевания с полиморфными маркерами; 2) анализ сцепления заболевания с полиморфными маркерными генами; 3) экспериментальные скрещивания животных.

Анализ ассоциации БНП с полиморфными маркерами

В основе этого метода лежит сравнительный анализ частоты встречаемости определенного полиморфного маркера у больных и в контрольной выборке здоровых индивидов из той же популяции. В качестве полиморфных маркеров при их изучении с мультифакториальными заболеваниями используется генетические маркеры (определенные аллели гена) и антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA–комплекса (human leucocyte antigens)). HLA–комплекс представлен поверхностными антигенами, локализованными на мембране всех ядродержащих клеток, кроме эритроцитов. Его нормальное функционирование имеет решающее значение в формировании иммунного ответа организма на введение чужеродных агентов и контроле клеточных взаимодействий. Компоненты этого комплекса кодируются супергенным семейством, расположенным на хромосоме 6p21.3 внутри 4.2 Mb региона, и поделены на три класса. Наибольшее значение для формирования иммунного ответа имеют 15 генов 1–го класса и 23 гена 2–го класса, представленные в свою очередь несколькими сотнями аллелей. Существует три изоформы HLA 1–го и 2–го классов. В 1–м классе выделяют HLA–A, HLA–B, HLA–C, во втором – HLA–DR, HLA–DQ. Наиболее четкие ассоциации с антигенами различных классов HLA–комплекса были выявлены для аутоиммунных и инфекционных заболеваний, в патогенезе которых ведущее место занимают иммунологические реакции. Возможно, что гены комплекса HLA могут быть одним из генов (даже главными генами), формирующими генетическую компоненту этих мультифакторальных заболеваний. В некоторых случаях (например, при ревматоидном артрите) ассоциации настолько достоверны, что часто рассматриваются как маркеры заболевания и имеют диагностическое и дифференциально–диагностическое значение. Изучение ассоциации МФЗ с определенными генами основано на предположении о том, что если тот или иной ген участвует в формировании предрасположенности к МФЗ, какой–то из его аллелей должен обнаруживаться у больных значительно чаще, чем в популяции. Частота встречаемости других аллелей этого гена у больных должна быть ниже, чем в популяции. В большинстве случаев в качестве тестируемого маркера выбирают аллели таких генов, продукты которых могут участвовать в патогенезе заболевания. При обнаружении увеличенной частоты встречаемости исследуемого маркера у больных по сравнению с контролем можно сделать заключение о существовании его ассоциации с заболеванием.

Такая ассоциация может иметь две основные причины: 1) исследуемый генетический маркер может быть одним из генов, определяющих предрасположенность к заболеванию, а его продукт – существенным звеном патогенеза заболевания; 2) существует неравновесие по сцеплению между геном, мутации в котором приводят к развитию заболевания, и маркерным геном.

Наибольшей эффективности при изучении ассоциаций и выявлении генов предрасположенности к МФЗ можно добиться при исследовании ядерных семей с различными типами браков родителей. Исследование проводится в парах родитель–больной ребенок. В этом случае формируются две выборки семей (первую выборку составляют семьи, где оба родителя здоровы, а ребенок болен, вторую – семьи, где больны один из родителей и ребенок). Дальнейший анализ направлен на сравнение частот встречаемости двух групп аллелей: 1) аллели здоровых родителей, не передавшиеся больным детям; 2) аллели, обнаруженные у больных. Если существует несколько различных аллелей гена, то при использовании этого метода можно выявить предпочтительную передачу одного из них от больного или гетерозиготного родителя больному ребенку. Контрольную группу (выборку) будут составлять аллели здоровых родителей, которые не встречаются у больных детей. Так как данный метод поиска ассоциаций предполагает использование ядерных семей, родительские аллели, не сцепленные с геном или генами болезни, будут всегда сегрегировать независимо от аллелей гена предрасположенности к болезни, т.е. при применении данного метода выявляются ассоциации только для маркеров, физически сцепленных с локусом болезни. Изучение ассоциации полиморфных маркеров с заболеванием очень перспективно в популяциях с высоким уровнем имбридинга. В таких популяциях все члены являются в той или иной степени родственниками, т.е. имеют определенную долю общих генов (унаследованную от общего предка).

Анализ сцепления МФЗ с полиморфными маркерами

Этот метод в настоящее время считается одним из наиболее перспективных подходов к идентификации генов предрасположенности к МФЗ. Это подход основан на анализе сцепления заболевания с полиморфными ДНК–маркерами. Для анализа используют от 300 до 500 таких маркеров, распределенных по всему геному. В последние годы для выявления сцепления МФЗ с определенным геном все чаще используют метод полногеномного скрининга. Однако до настоящего времени ни для одного МФЗ не удалось идентифицировать все гены.

Метод экспериментального скрещивания модельных животных

Полезная информация о локализации генов МФЗ может быть получена при скрещивании модельных животных, принадлежащих к одной генетической линии. Использование этого метода позволяет исключить влияние генетической гетерогенности изучаемого заболевания и контролировать действие внешнесредовых факторов. Благодаря большому количеству потомков и высокой скорости размножения экспериментальных животных при их скрещивании удается картировать локусы количественных признаков, связанных с определенными видами наследственной патологии. К ограничениям этого метода следует отнести невозможность прямой экстраполяции результатов, полученных на животных к человеку. В этом случае проводится анализ сходства генетических механизмов гомологичных участков генома человека и экспериментального животного. Генетическое тестирование – ответственная процедура. Оно должно проводиться в хорошо

оснащенной лаборатории с соблюдением всех норм и стандартов молекулярных исследований. В Великобритании генетическое тестирование проводится в соответствии с рекомендациями Согласительного Комитета по Генетическому Тестированию (UK Advisory Committee on Genetic Testing). Доступ к результатам генетического тестирования закрыт для страховых компаний [7].

Генетические технологии выявления генных болезней и наследственной предрасположенности могут быть рекомендованы для пар, вступающих в брак, по следующим направлениям:

- 1) медико–генетическое консультирование всех супружеских пар, вступающих в брак. Цель: выявление семей, отягощенных наследственными заболеваниями и информация о риске наследственного заболевания во вновь создаваемой супружеской паре;
- 2) исследование кариотипа и высокотехнологичный компьютерный хромосомный анализ (выявление носительства транслокаций и других аномалий хромосом);
- 3) генетическое тестирование и выявление гетерозигот по муковисцидозу (F508 +) (семейный риск муковисцидоза);
- 4) досимптоматическая диагностика:
  - а) генетическое тестирование и выявление ряда нейродегенеративных заболеваний (гены HD +/+; SCA1 +/+; DRPLA+/+; AR +/+; SCA2+/+; Mp1+/+);
  - б) наследственная предрасположенность супружеских пар к дефектам нервной трубки у их будущих детей – MTHFR 677 C–T;
  - в) семейный аденоматозный полипоз (FAP) (гены APC+/+);
  - г) болезнь Альцгеймера (гены PS+/+; PS2+/+);
- 5) геномная дактилоскопия (например: vWF 4/4; ApoB 12/7; AR 13/19; HPRT 3/7; STRX1 4/8; HLA).

В настоящее время известно более 1500 генов, составляющих различные генные сети, для которых показана ассоциация с мультифакториальными заболеваниями. Количество исследуемых генов и их полиморфизмов растет с каждым годом. В рамках приоритетных направлений науки, технологий и техники и перечня критических технологий Российской Федерации, утвержденных президентом Российской Федерации, в России в 2010 г. зарегистрирована коммерческая компания GENEX [8], которая является эксклюзивным представителем Американской генетической лаборатории на территории Российской Федерации и стран СНГ. Лаборатория компании расположена в США и является единственной сертифицированной лабораторией среди аналогичных по программе CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments – Поправки в развитие клинико–лабораторной службы США для медицинских лабораторий). ДНК–тестирование, предлагаемое компанией GENEX, предусматривает уникальный в своем роде сервис по расшифровке ДНК на основе использования микрочип–технологий, анализа полимеразной цепной реакции в реальном времени, включая секвенирование ДНК. Результаты ДНК–исследований лаборатории компании GENEX трактуются врачами–генетиками, прошедшими сертификацию Американского генетико–консультативного совета (American Board of Genetic Counseling). Результаты генотипирования в виде документа (цифровой код, результаты обезличены) выдаются на каждого обследуемого с указанием уровня генетического риска. Образцом для анализа служит безопасный и неинвазивный метод – забор слюны (2 мл) в специальную пробирку. Для практических целей предлагается полный генетический отчет, который состоит из следующих программ: 1) риск возникновения заболеваний; 2) статус носителя наследственных заболеваний; 3) реакция на медикаменты.

Программа «Полный генетический отчет» предлагается следующим категориям лиц:

- тем, кто чувствует себя здоровым, но хочет знать риск возникновения болезни в будущем;
- тем, у кого имеются различные клинические симптомы, но природу заболевания не удается диагностировать или наблюдается устойчивость к лечению;
- имеющим хронические заболевания с неустановленным генезом и резистентным к терапии;
- имеющим отягощенную наследственность (в семье были отмечены повторные случаи определенного заболевания);
- планирующим рождение ребенка;
- желающим выявить индивидуальную чувствительность к ряду лекарственных препаратов.

Программа ДНК–тестирования «Риск возникновения заболеваний» имеет профилактическую направленность. Генетический анализ по программе «Риск возникновения заболеваний» не устанавливает диагноз, а дает возможность понять, насколько высок риск развития заболеваний, таких, как сахарный диабет, сердечно–сосудистые заболевания, онкологические заболевания, ожирение и др. Это позволяет выбрать программу ранней профилактики этих болезней. Лаборатория компании GENEX выполняет тесты на наличие предрасположенности к большинству из этих заболеваний, и список тестируемых болезней постоянно расширяется.

ДНК–тестирование проводится для 26 тестируемых заболеваний – глаукома, бронхиальная астма, мерцательная аритмия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет, рак молочной железы, рак легких, меланома, остеоартрит, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Паркинсона и др. Более подробную информацию можно получить на сайте: [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) и [www.genex.ru](http://www.genex.ru). Программа «Статус носителя наследственных заболеваний» предлагается в следующих случаях:

- планирование в семье беременности;
- наличие в семье детей с врожденными пороками развития;
- подозрение или установление наследственного заболевания;
- задержки нервно–психического (умственная отсталость) и физического развития ребенка;
- повторные спонтанные аборт, мертворождения;
- близкородственные браки;
- возраст матери 35 и более лет.

Список включает около 80 наследственных заболеваний.

Программа «Реакция на медикаменты» направлена на выявление влияния генетических особенностей каждого человека на метаболизм лекарственных препаратов. Она включает 11 тестируемых групп препаратов: аминогликозиды (ототоксичность), кофеин (усвояемость), карбамазепин и абакавир (повышенная чувствительность), клопдрогел (метаболизм), статины (провоцирующие миопатию и защищающие от инфаркта), эстрогены (риск венозного тромбоза) и др.

Однако при проведении ДНК–тестирования необходимо соблюдать положения медицинской этики, чтобы избежать возможных негативных последствий (социальный статус, профессиональная деятельность, карьера, страховки, раскрытие интимной информации и др.).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (WHO 1998) результаты генетического тестирования должны предоставляться тестируемому при условии, если они важны для его здоровья, здоровья членов его семьи и родственников. Тестируемый должен быть полностью осведомлен о тесте, его назначении и оценке. Разработка проблем биоэтики, по–видимому,

станет еще более актуальной в связи с возрастанием работ по поиску генов–маркеров МФЗ, успехами геномики и протеомики и коммерциализацией работ в области генетического тестирования.

Таким образом, благодаря использованию новейших методов ДНК–тестирования стало возможным получать информацию как о классических наследственных заболеваниях, так и о генетической предрасположенности к развитию таких заболеваний, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания и другие, что позволяет разрабатывать индивидуальные программы профилактики развития заболеваний, а также определять реакцию организма на различные лекарственные препараты, особенности метаболизма и влияний физических упражнений на организм человека и многое другое. Одним из главных преимуществ ДНК–тестирования является персонализация медицины, что позволяет врачам назначать индивидуальное лечение, наиболее оптимальное для каждого отдельного пациента.

Таблица 1. Моногенные формы некоторых широко распространенных мультифакториальных заболеваний			
Заболевания	Редкая форма	Гены	OMIM*
Эссенциальная артериальная гипертензия	Гипертензия, купируемая глюкокортикоидами	Неравный кроссинговер между генами альдостерон–синтазы и 11–β–гидроксилазы	103900
	Синдром Лидлла (псевдоальдостеронизм)	Гены эпителиального Na <sup>+</sup> –канала (SCNN2, SCNN3)	177200
	Псевдоальдостеронизм, тип 2 (синдром Гордона) Синдром избытка минералкортикоидов	Ген почечной 11–β–гидроксистероид–дегидрогеназы	218030
Гиперлипидемия	Семейная гиперхолестеринемия	LDLR, 19p13.2–p13.1	143890
	Семейный дефект Apo–B–100	Apo–B. 2p23–p24	107730
Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД)	MODY 1	HNF4A (хромосома 20)	125850
	MODY2	Ген глюкокиназы (GCK)(хромосома 7)	125851
	MODY3	Ген ядерного фактора гепатоцитов (HNF1a) (хромосома 7)	600496
	MODY4	Ген фактора–1 промотора инсулина (IPF1) (хромосома 13)	606392
	MODY5	Ген печеночного фактора транскрипции 2	605284
	MODY6	Ген NEURODY	606394

\* OMIM (MIM) – менделёвское наследование (Mendelian Inheritance in Man и Mendelian Inheritance in Man Online) и номер заболевания в каталоге V. McKusick

### Моногенные заболевания, классификация и диагностика

Все мы знаем, что наряду с болезнями приобретенными, существуют и врожденные заболевания, обусловленные генетическими нарушениями, при которых человек рождается уже больным или в высокой степени предрасположен к развитию этого заболевания. Из всех врожденных заболеваний моногеннонаследуемые привлекают в настоящее время наибольшее внимание.

Повышенный интерес к моногеннонаследуемым заболеваниям вызван их огромным разнообразием при своей кажущейся редкости и, часто, тяжестью выраженности болезни, резко ухудшающей качество жизни больного или являющихся смертельно опасными.

### Моногенные заболевания подразделяются по типу наследования:

аутосомно-доминантные (то есть, если хоть один из родителей болен, то и ребенок будет болеть),

–синдром Марфана, нейрофиброма-тоз, ахондроплазия

– аутосомно-рецессивные (ребенок может заболеть, если оба родителя носители этого заболевания, или один родитель болен, а второй – носитель мутаций гена, вызывающих это заболевание)

– муковисцидоз, спинальная миоатрофия.

Пристальное внимание к этой группе болезней обусловлено и тем, что, как оказалось, число

их значительно выше, чем думали раньше. У всех болезней совершенно различная распространенность, которая может колебаться в зависимости и от географии и от национальности, например, хорея Хантингтона встречается у 1 на 20 000 европейцев и почти не встречается в Японии, болезнь Тея-Сакса характерна для евреев-ашкенази и крайне редка у других народов. В России наиболее распространенными моногенно наследуемыми заболеваниями являются муковисцидоз (1/12000 новорожденных), группа миоатрофий (1/10000 новорожденных), гемофилия А (1/5000 новорожденных мальчиков). Конечно, многие моногенные заболевания выявлены уже давно и хорошо известны медицинским генетикам. Врачам этой специальности принадлежит огромная роль в выявлении семей с риском возникновения этих болезней и отслеживании передачи болезней по наследству. Подобные пары тщательно обследуются в медико-генетических центрах, составляется их «генетическое древо» и определяется вероятность рождения больного ребенка. Основа подобного «предсказания» – информативность пары по мутации, то есть возможность определения, какие именно гены как изменены. Это крайне важно знать, ведь именно эти мутации и могут привести к тому, что ребенок окажется болен. Далее родителей из группы риска доктора ждут уже беременными и на сроке беременности 8-10 недель проводят пренатальную инвазивную диагностику (биопсию ворсин хориона). Если в полученном материале у будущего ребенка находят подтверждение болезни, то такую беременность прерывают.

При своей кажущейся простоте аборт – операция, требующая от врача большого мастерства, ведь в этом случае вмешательство проводится на достаточно большом сроке беременности, надо не только прервать беременность, но и не допустить развития осложнений, которые могут как значительно осложнить течение послеоперационного периода и принести вред здоровью женщины, так и привести к бесплодию или резко снизить вероятность последующих беременностей. Кроме этого, не стоит, наверно, и упоминать, насколько сильной психологической травмой оказывается необходимость прерывания долгожданной беременности.

Конечно, в соответствии с классическими законами генетики о передаче из поколения в поколение моногенных болезней, вероятность того, что плод окажется болен, составляет 25% для рецессивного наследования, но, как показывает жизнь, не редки случаи многократного прерывания беременности у одной и той же пары, если и вторая и третья беременность оказывается с больным плодом. При этом и годы идут, и шансов на беременность все меньше, а с возрастом повышается и вероятность других генетических нарушений, возрастает и постоянное психологическое напряжение, ожидание последующей беременности превращается в страх появления новой «больной» беременности.

## **Введение**

Проблема здоровья людей и генетика тесно взаимосвязаны. Ученые-генетики пытаются ответить на вопрос, почему одни люди подвержены различным заболеваниям, в то время как другие в этих или даже худших условиях остаются здоровы. В основном это связано с наследственностью каждого человека, т.е. свойствами его генов, заключенных в хромосомах. В последние годы отмечаются быстрые темпы развития генетики человека и медицинской генетики. Это объясняется многими причинами и прежде всего резким увеличением доли

наследственной патологии в структуре заболеваемости и смертности населения. Статистика показывает, что из 1000 новорожденных у 35-40 выявляются различные типы наследственных болезней, а в смертности детей в возрасте до 5 лет хромосомные болезни составляют 2-3%, генные -- 8-10%, мультифакторные -- 35-40%. Ежегодно в нашей стране рождается 180 тыс. детей с наследственными заболеваниями. Более половины из них имеют врожденные пороки, около 35тыс. -- хромосомные болезни и свыше 35 тыс. -- генные болезни. Следует отметить, что число наследственных болезней у человека с каждым годом растет, отмечаются новые формы наследственной патологии. В 1956 г. было известно 700 форм наследственных заболеваний, а к 1986 году число их увеличилось до 2000. В 1992 количество известных наследственных болезней и признаков возросло до 5710.

Все наследственные болезни делятся на три группы:

1. Генные (моногенные - в основе патологии одна пара аллельных генов).
2. Хромосомные.
3. Болезни с наследственным предрасположением (мультифакториальные)

### **Фенилкетонурия**

Фенилкетонурия это распространенное наследственное заболевание, связанное с нарушением белкового обмена в организме человека. Одно из наиболее тяжелых последствий фенилкетонурии это поражение головного мозга и сопутствующие ему нарушения психического и физического развития детей. Впервые классическая фенилкетонурия была описана А. Феллингом в 1934 году. В 50-х годах впервые было проведено успешное лечение фенилкетонурии в Англии, а в конце 60-х годов был разработан метод выявления фенилкетонурии у новорожденных – метод Гатри (определение содержания фенилаланина в крови новорожденных детей). У девочек и мальчиков фенилкетонурия встречается почти с одинаковой частотой. Фенилкетонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это означает, что дети, больные фенилкетонурией, нередко рождаются от здоровых родителей, которые являются носителями измененного (мутантного) гена. На сегодняшний день возможно только диетологическое лечение фенилкетонурии. При раннем выявлении болезни и правильном соблюдении диеты ребенок с фенилкетонурией может вырасти совершенно здоровым.

### **Виды фенилкетонурии**

Выделяют фенилкетонурию I, II и III типов, которые отличаются с точки зрения проявлений и методов лечения.

- Фенилкетонурия I типа – наиболее распространенная классическая форма болезни (98% случаев). В основе возникновения данной формы фенилкетонурии лежит дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилаза, обеспечивающего превращение аминокислоты фенилаланина в тирозин.
- Фенилкетонурия II типа – встречается гораздо реже (1-2%) и характеризуется дефицитом фермента дигидроптеридинредуктазы. При данной форме болезни преобладает тяжелая умственная отсталость, судороги. Фенилкетонурия II типа очень быстро прогрессирует и приводит к смерти ребенка в 2-3 летнем возрасте.
- Фенилкетонурия III типа – провоцируется дефицитом тетрагидробиоптерина. Течение данного типа фенилкетонурии напоминают течение болезни II типа, а также включает уменьшение объема мозга (микроцефалию).

Причины возникновения фенилкетонурии



Основные причины возникновения фенилкетонурии следующие:

- Близкородственные браки, повышают вероятность рождения ребенка больной фенилкетонурией;
- Изменение (мутация) гена, локализованного на 12 хромосоме;

Что происходит при фенилкетонурии?

Как уже было сказано выше, при фенилкетонурии наблюдается дефицит определенного фермента (фенилаланин-4-гидроксилаза), который необходим для превращения аминокислоты фенилаланин в тирозин. Накапливающиеся в крови производные фенилаланина (фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты) оказывают прямое отравляющее воздействие на нервную систему.

Симптомы и признаки фенилкетонурии

В первые недели жизни большинство новорожденных детей с фенилкетонурией выглядят совершенно нормальными. Дети с фенилкетонурией рождаются в срок, с нормальной массой тела и нормальным ростом, нередко у них светлые волосы, голубые глаза и светлая кожа. В некоторых случаях первые симптомы болезни могут появиться уже в первые несколько недель жизни ребенка. Основное проявление фенилкетонурии у новорожденных это неукротимая рвота, которая иногда принимается за признак пилоростеноза (сужение выхода из желудка). Основные симптомы фенилкетонурии начинают проявляться в возрасте от 2 до 6 месяцев: родители и врач замечают отставание ребенка в физическом и психическом развитии. Дети с фенилкетонурией с запозданием начинают сидеть и ходить.

Другими симптомами фенилкетонурии являются повышенная потливость со специфическим (мышинным) запахом мочи и пота, а также:

- Вялость
- Упорная рвота
- Отсутствие интереса к окружающему миру
- Уменьшение размеров головы
- Повышенная раздражительность
- Судорожные припадки
- Беспричинная плаксивость
- Сонливость
- Беспокойство
- Кожные изменения (экзема, дерматиты)
- Позднее прорезывание зубов (после 18 месяцев)

По мере развития фенилкетонурии у ребенка наблюдается повышение мышечного тонуса отдельных групп мышц, что может проявляться специфической позой ребенка – поза «портного» (согнутые руки в локтях и поджатые ноги в коленях). Так же наблюдается дрожание (тремор) рук. Отставание в психическом развитии ребенка наблюдается со второго полугодия жизни. Формируется задержка психоречевого развития (дети не произносят

слов), и задержка моторного развития (позже начинают держать головку, садятся, вставать на ножки). При несвоевременно начатом лечении, у детей с фенилкетонурией наступает глубокая психическая инвалидность. Так, у 60% детей с фенилкетонурией старше 3-4 лет отмечают почти полное отсутствие речи и мышления (идиотию).

### **Диагностика фенилкетонурии**

В целях диагностики фенилкетонурии определяют уровень фенилаланина и его производных в крови, моче и спинномозговой жидкости, а также уровень гидроксилазы фенилаланина, дигидроптеридинредуктазы или тетрагидробιοптерин синтетазы. В последние годы в целях ранней диагностики фенилкетонурии производят массовое обследование (скрининг) новорожденных. Для постановления диагноза фенилкетонурии, у всех новорожденных в роддомах берут кровь (из пяточки, через 1 час после кормления ребенка) для обследования: у доношенного ребенка на 4 день жизни, у недоношенного на 7 день. При концентрации фенилаланина в крови более 2,2 мг% родителей с ребенком вызывают в генетический центр, для осмотра и проведения повторного анализа крови ребенка.

Возможны случаи, когда содержание фенилаланина в крови не превышает высоких показателей, но несколько превышает норму (4-5 мг%). За такими детьми ведется наблюдение, в течение первого месяца жизни и проводятся повторные проверки уровня фенилаланина в крови.

У больного фенилкетонурией ребенка уровень фенилаланина в крови может достигать 20-30 мг%. Существуют также генетические методы диагностики генного дефекта при фенилкетонурии, при которых исследуют клетки крови (лимфоциты), клетки околоплодной жидкости плода (амниоциты) или клетки наружной зародышевой оболочки (хориона). Данные методы обследования позволяют установить мутантный ген и с точностью определить форму фенилкетонурии.

### **Лечение фенилкетонурии**

Основным и единственным на сегодняшний день методом лечения фенилкетонурии является диетотерапия. Специфическую диету при фенилкетонурии следует соблюдать в течение длительного времени (более 10 лет с момента подтверждения диагноза). Лечение диетой начинают при уровне фенилаланина в крови 15мг% и выше.

### **Допустимая норма потребления фенилаланина в зависимости от возраста ребенка**

Дети с фенилкетонурией способны усваивать только небольшие количества фенилаланина, представленные в таблице ниже:

Возраст ребенка	Допустимое суточное количество фенилаланина (мг/кг массы тела)
До 2 мес.	60
2-3 мес.	60-55
3-6 мес.	55-45
6-12 мес.	45-35
1-1,5 года	35-30
1,5-3 года	30-25
3-6 лет	25-15
Старше 6 лет	15-10

## **Возможно ли грудное вскармливание при фенилкетонурии?**

Грудное вскармливание при фенилкетонурии возможно и даже приветствуется, однако только в том случае если мать больного ребенка будет придерживаться строгих правил кормления. В частности, необходимо строго контролировать количество грудного молока, которое получает ребенок. Для этого кормление проводится только сцеженным молоком, которое дается ребенку в строго определенном количестве (см. таблицу выше).

Для покрытия энергетических потребностей ребенка к разрешенному количеству грудного молока или обычной молочной смеси добавляют необходимое количество специализированной смеси – гидролизата белка, (см. ниже), которая не содержит фенилаланина. По мере роста ребенка грудное молоко постепенно полностью заменяют на специализированную смесь.

### **Расчет необходимого объема молока в зависимости от возраста и веса ребенка**

Общий объем питания (грудное молоко + специальная смесь) должен соответствовать возрасту ребенка больного фенилкетонурией.

**Пример:** Ребенок 2 месяца, вес 4200гр. Допустимое количество фенилаланина которое ребенок может получить в сутки:  $60 \times 4 = 240$  мг. Так как в 100 мл грудного молока содержится 56 мг фенилаланина, то ребенок может получить:  $(240 \times 100) / 56 = 428$  мл молока в сутки.

### **Способ приготовления смеси с гидролизатом белка для детей первого года жизни.**

Для приготовления смеси с гидролизатом белка используют сцеженное грудное молоко, растительное масло, кукурузный крахмал, сахар, вода, гидролизат белка. В растительное масло добавляют кукурузный крахмал, сцеженное грудное молоко, сахар – все перемешивают. Добавляют воду  $\frac{1}{2}$  от общего количества жидкости необходимого ребенку (см. ниже таблицу), кипятят 2 минуты. В оставшейся воде разводят гидролизат белка, кипятят и после кипячения, смешивают обе жидкости. Приготовленную смесь разливают по бутылочкам и хранят в холодильнике. Перед употреблением смесь нагревают до температуры 37 градусов.

<b>Вес младенца, кг</b>	<b>Потребление жидкости в день, мл</b>
до 3,5	525
4	600
4.5	675
5	750
5.5	825
6	900
6.5	975
7	1050
7.5	1125
8	1200
8.5	1275
9	1350
9.5	1425

Примерный суточный рацион ребенка больного фенилкетонурией, 4 - 6 месяцев жизни с массой тела 5-6 кг:

- Грудное молоко - 350 г
- Масло растительное – 10г
- Масло сливочное – 8 г
- Кукурузный крахмал – 20г
- Рыбий жир - 1 ч. л
- Белковый гидролизат - 23 г
- Яблочный сок - 50 г
- Яблочное пюре – 30 г
- Сахар - 20 г
- Глюкоза 20 г

Для питания детей с фенилкетонурией используются специальные продукты – гидролизаты белка или смеси аминокислот, полностью или частично лишённые фенилаланина. Эти лечебные смеси приближены по составу к грудному молоку и содержат все необходимые ребенку пищевые компоненты.

Для больных детей первого года жизни используют:

- Афенилак
- Аналог – ХР;
- Лофеналак
- Продукты для детей старше 1 года:
- Тетрафен;
- Фенил-фри;
- Максимум – ХР
- Максамаид - ХР
- Смесь «Максамум – ХР» рекомендуют использовать также и для детей старше 6 лет и питания беременных женщин больных фенилкетонурией.

Смеси аминокислот и гидролизатов белка вводят в рацион ребенка постепенно. Начальная доза может составлять 1/3 – 1/5 от суточного количества препарата. За неделю количество лечебной смеси доводят до необходимого объема. Детям первого года жизни гидролизат белка добавляют в каждый прием пищи. Детям старше 1 года смесь дают 2 раза в день – утром и в полдник, разбавляя смесь соками или чаем.

### **Правило введения прикорма в питание детей больных фенилкетонурией.**

Рацион ребенка больного фенилкетонурией после года значительно отличается от диеты здоровых детей. Основу стола должны составлять овощи и фрукты, а также безбелковые продукты (безбелковые макароны, саго, кукурузный или амилопектиновый крахмал, безбелковый хлеб и кондитерские изделия, безбелковые крупы). Дефицит жира должен быть восполнен за счет сливочного и растительного масел, а у детей первого года жизни — за счет рыбьего жира.

- Введение прикорма у детей больных фенилкетонурией начинается в 4-месячного возраста: рацион расширяют за счет фруктовых и ягодных соков (грушевый, яблочный, сливовый).
- Первый прикорм в виде твердой пищи вводят в 4,5 - 5 месяцев: овощное пюре или плодовоовощные консервы, но без добавления молока.
- Второй прикорм в 5,5 месяцев: 10%-ную кашу из молотого саго, безбелковой крупы или безмолочной каши промышленного производства на основе кукурузной и рисовой муки, которые содержат не более 1,0 г белка в 100 мл готового к употреблению продукта.
- С 6-7 месяцев в питание вводят муссы, кисели, которые готовятся с использованием амилопектинового набухающего крахмала и фруктового сока.

При соблюдении диеты, детям больным фенилкетонурией рекомендуют – резко ограничить потребление пищи с высоким содержанием фенилаланина. В этих целях из рациона больного исключают продукты питания с высоким содержанием белка:

- Мясо
- Рыба
- Колбасы
- Яйца
- Творог
- Хлебобулочные изделия
- Крупы
- Бобовые
- Орехи
- Шоколад

Овощи, фрукты и молоко вводят в диету на основании подсчета содержащегося в них фенилаланина (1 г белка содержит приблизительно 50 мг фенилаланина).

Содержание фенилаланина в продуктах (в граммах на 100г продукта)

- Молоко женское — 0,056
- Крупа рисовая — 0,313

- Крупа манная — 0,399
- Крупа гречневая — 0,395
- Крупа овсяная — 0,363
- Крупа пшеничная — 0,48
- Крупа перловая — 0,331
- Горох — 0,763
- Мука пшеничная — 0,322
- Макароны изделия — 0,488
- Хлеб ржаной — 0,278
- Хлеб пшеничный — 0,330
- Печенье — 0,334
- Картофель — 0,083
- Морковь — 0,059
- Капуста белокочанная — 0,073
- Помидоры — 0,023
- Апельсины — 0,04
- Лимоны — 0,032
- Сок яблочный — 0,021
- Сок апельсиновый — 0,042
- Сок лимонный — 0,036

#### Лекарства в лечении фенилкетонурии

В лечении фенилкетонурии используются следующие лекарства:

- Препараты кальция, фосфора, железа
- Витамины
- Препараты, улучшающие мозговое кровообращение (ноотропы – церебролизин, аминолон, энцефабол)
- Препараты, улучшающие тканевой обмен (АТФ, рибоксин)
- Препараты, улучшающие микроциркуляцию (трентал, теоникол, пентоксифиллин)

Очень полезна таким детям лечебная физкультура – массаж, гимнастика.

Контроль лечения фенилкетонурии

Диетическое лечение детей с проводят под строгим контролем содержания фенилаланина в крови. Оптимальный показатель фенилаланина должен быть в пределах 3-6 мг%, при его значительных колебаниях проводят коррекцию белка в рационе ребенка больного фенилкетонурией. Уровень фенилаланина определяют каждый месяц в течение первого года жизни ребенка. У детей старше 1 года исследование уровня фенилаланина проводят один раз в 2-3 месяца. Все дети, больные фенилкетонурией должны находиться под наблюдением психоневролога и педиатра.

## Фенилкетонурия



**Фенилкетонурия** (phenylketonuria; фенилаланин + кетоны + греч. uron моча; синоним: фенилпировиноградная олигофрения, болезнь Феллинга) — наследственная болезнь, обусловленная нарушением обмена фенилаланина; проявляется отставанием в физическом развитии и прогрессирующим слабоумием, расстройствами движений и мышечного тонуса. Средняя частота встречаемости патологии по результатам массовых обследований новорожденных составляет 1:10 000; мальчики и девочки болеют одинаково часто, однако мальчики чаще погибают на 1-м году жизни.

### Этиология

Классическая фенилкетонурия впервые описана Феллингом (I. A. Fölling) в 1934 г. Позднее был установлен генетически детерминированный дефект фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, который катализирует реакцию гидроксилирования L-фенилаланина в тирозин. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

### Патогенез

Фенилаланин является незаменимой аминокислотой для построения белковой молекулы и, кроме того, служит предшественником гормонов щитовидной железы (в частности, тироксина), адреналина и меланина. Метаболический блок при отсутствии фенилаланин-4-гидроксилазы приводит к накоплению поступающего с пищей фенилаланина во всех жидких средах организма; в сыворотке крови его концентрация достигает 0,15—0,2 г/л (при норме 0,01—0,02 г/л). Последствиями энзиматического дефекта являются также активация вспомогательных путей распада фенилаланина и накопление в тканях токсических продуктов его обмена (фенилпировиноградной, фенилмолочной и других кетоновых кислот), повышение экскреции последних с мочой: вторичные нарушения обмена тирозина и триптофана: пониженное образование нейромедиаторов головного мозга (серотонина, дофамина и др.), обуславливающее запуск патогенетического механизма задержки умственного развития и прогрессирующего слабоумия; нарушения аминокислотного

равновесия организма как в жидкостных его средах, так и клетках. Установлена не только генетическая и клиническая неоднородность аномалий обмена фенилаланина, но и обнаружены дефекты обмена или синтеза биоптерина, приводящие к развитию атипичных форм фенилкетонурии. Несмотря на то, что последние встречаются нечасто и составляют не более 10% всех случаев фенилкетонурии, знание их чрезвычайно важно вследствие различий в биохимической картине патологии и специфической терапевтической тактике. Клиническая картина variabelна, однако в первые месяцы жизни дети в большинстве случаев выглядят совершенно здоровыми, хорошо прибавляют в весе. Лишь некоторые из них с первых дней после рождения вялы, сонливы, реже беспокойны, не фиксируют взгляд на предметах, не поворачиваются к источнику звука, поздно начинают гулить. Обычно ранними симптомами болезни являются запах плесени, исходящий от мочи и кожи ребенка, рвота, трудности вскармливания (часто в сочетании с пилоростенозом), а также повышенная возбудимость и двигательная гиперактивность, отставание в физическом развитии, отчетливо проявляющееся во втором полугодии жизни. В это время отмечается прогрессирование основного признака фенилкетонурии — задержка психического развития (фенилпировиноградная олигофрения); позднее присоединяются пирамидные знаки, атаксии, гиперкинезы. Значительно задерживается формирование моторных функций, примерно у четверти больных фенилкетонурией развиваются судороги. Дети, как правило, белокурые с голубыми глазами, светлой кожей, которая чувствительна к травматизации, у них часты проявления экземы, дерматита; имеются папулезные высыпания. Телосложение диспластическое, нередко выявляются пороки сердца, уменьшение размеров черепа, гипогенитализм и нанизм, вегетативные дисфункции, расстройства координации движений, нарушения походки, поведения. Клинических отличий классической и атипичных форм фенилкетонурии не существует. Форма фенилкетонурии выявляется только в процессе лечения. Для атипичных форм характерно прогрессирование проявлений болезни, несмотря на адекватное лечение с помощью диеты. При классической форме под влиянием диеты с резким ограничением продуктов, содержащих фенилаланин, клинические проявления редуцируются.

**Диагноз** основывается на обнаружении в сыворотке крови новорожденного повышенной концентрации фенилаланина с помощью микробиологического теста Гатри и его аналогов. Для выявления в моче фенилпировиноградной кислоты и других кетоновых кислот, появляющихся к концу 1-й недели жизни, используют пробу Феллинга с 5—10% раствором FeCl<sub>3</sub> или применяют индикаторные бумажки «Фенистикс», «Биофан» и др. Проба считается положительной при появлении сине-зеленого окрашивания. Нарушения обмена биоптерина диагностируют по обнаружению повышенного содержания фенилаланина в крови в сочетании с низким количеством продуктов обмена нейротрансмиттеров (гомованилиновой, ванилилминальной, оксииндолилуксусной и других кислот) в моче (см. Симптоадреналовая система). С помощью автоматического аминоканализатора осуществляют количественное определение концентрации фенилаланина в крови. Нагрузочные пробы с L-фенилаланином используют для уточнения причин гиперфенилаланинемии и для определения гетерозиготного носительства.

**Дифференциальный диагноз** проводят с другими формами нарушений аминокислотного обмена, последствиями родовой травмы новорожденных, а также внутриутробными и перинатальными инфекциями.

### **Лечение**

Основа его — диета с резким ограничением содержания фенилаланина, который в больших



количества содержится в продуктах животного происхождения, в том числе в молоке. Больным детям назначают белковые гидролизаты типа лофеналака, цимограна и др., широко используют овощные и фруктовые соки и пюре. Своевременное назначение патогенетически обоснованной терапии служит мерой профилактики тяжелых церебральных повреждений, предупреждает также нарушения структуры и функции печени, создавая тем самым благоприятные условия для развития детей с этой патологией. Некоторые атипичные формы фенилкетонурии не поддаются лечению ранним ограничением фенилаланина в рационе. Клинически это становится очевидным, когда у ребенка развиваются неврологические нарушения, а задержка умственного развития и нарастание клинической симптоматики не прекращаются, несмотря на адекватное снижение уровня фенилаланина в сыворотке крови с помощью диеты. В таких случаях с целью улучшения синтеза нейромедиаторов проводят заместительную терапию L-ДОФА и 5-гидрокситриптофаном, а также назначают аскорбиновую кислоту, гепатопротекторы (эссенциале-форте, карсил, рибоксин и т.п.), симптоматические средства (противосудорожные и др.).

**Прогноз** классической формы фенилкетонурии при ранней диагностике и своевременной диетической коррекции в основном благоприятный, однако в ряде случаев из-за возможных дефектов в физическом развитии, замедленном становлении речи наблюдаются трудности в обучении даже при достаточно высоком интеллекте.

**Профилактика** заключается в массовом скринирующем обследовании всех новорожденных и детей грудного возраста с целью выявления повышенного содержания в крови фенилаланина. Женщины с фенилкетонурией, успешно леченные с помощью диеты, должны вновь вернуться к ней перед зачатием и во время беременности в связи с опасностью, угрожающей даже генетически нормальному плоду в случае повышения уровня фенилаланина и его метаболитов.

## Фенилкетонурия



**Фенилкетонурия** - это заболевание связанное с нарушением обмена аминокислот и приводящее к поражению центральной нервной системы. Заболевание несколько чаще встречается у девочек. У здоровых родителей, являющихся гетерозиготными носителями мутантного гена нередко рождаются больные дети, а родственные браки увеличивают частоту рождения ребенка, страдающего фенилкетонурией (ФКУ). Заболевание чаще встречается в северных европейских странах – частота 1:10000, в Ирландии с частотой 1:4560, в России- 1: 8-10000, почти не встречается у негров.

**В основе фенилкетонурии лежит дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилаза**, который обеспечивает превращение фенилаланина в тирозин. В результате этого происходит значительное накопление в тканях и жидкостях организма больного как самого фенилаланина, так и его производных( фенилуксусная, фенилпировиноградная,

фенилмолочная кислоты, а также фенилацетилглутамин, фенилэтилламин и др.) Которые оказывают прямое токсическое действие на центральную нервную систему, вызывают нарушения: в белковом обмене, обмене липо- и гликопротеидов, в метаболизме гормонов; вызывают расстройства транспорта аминокислот, нарушение обмена катехоламинов и серотонина, а также перинатальные факторы.

**Симптомы фенилкетонурии** В периоде новорожденности ребенок выглядит здоровым, первые симптомы фенилкетонурии чаще появляются в возрасте от 2-х до 6-ти месяцев. Это выраженная вялость, отсутствие интереса к окружающему, возможно – повышенная раздражительность, беспокойство, рвота. Во втором полугодии жизни у ребёнка выражено отставание в психическом развитии: менее чем 10% -это слабая степень олигофрении, а приблизительно у 60% детей, страдающих ФКУ формируется идиотия. Рост у ребёнка может быть нормальным, а может быть и снижен. Отмечается позднее прорезывание зубов, некоторое уменьшение размеров черепа, дети поздно начинают сидеть и ходить. У таких детей своеобразные поза и походка: они стоят широко расставив ноги, согнутые в коленных и тазобедренных суставах, опустив голову и плечи, ходят мелкими шагами, покачиваясь. Сидят они поджав ноги ( положение портного), это связано с повышенным мышечным тонусом. Эти дети обычно светловолосые, голубоглазые, кожа почти полностью лишена пигмента, характерен «мышинный» запах, у части больных бывают эпилептические припадки, но с возрастом они проходят. Выражены потливость, дермографизм и синюшность конечностей (акроцианоз), вследствие этого повышенная чувствительность к солнечным лучам и травмам. Значительно чаще у таких детей встречается дерматит, тяжёлая экзема, артериальная гипотония, склонность к запорам.

**Диагноз фенилкетонурии** Диагноз фенилкетонурии необходимо поставить сразу при рождении, для профилактики тяжелых последствий ФКУ. Вот поэтому в роддоме на 4-й -5-й день жизни новорождённого( доношенного) и на 7-й день- у недоношенного берут кровь на обследование на ФКУ. Через час после кормления каплей капиллярной крови пропитывают специальный бумажный бланк. При концентрации фенилаланина в образце крови более 2,2мг% ребенка с родителями направляют в медико-генетический центр для осмотра, дообследования, уточнения диагноза.

**Лечение фенилкетонурии** Единственным методом лечения фенилкетонурии является своевременно организованная диетотерапия (с первых дней жизни.), по принципу резкого ограничения фенилаланина, содержащегося в пище, исключаются продукты с высоким содержанием белка ( мясо, рыба, творог, яйцо, бобовые, крупы, шоколад, орехи, хлебобулочные изделия и др.) В основном в лечебном рационе больных ФКУ используются специализированные продукты отечественного и зарубежного производства. Для детей первого года лечебные продукты приближены по составу к грудному молоку. Это – смеси «Афенилак », «Люфенилак» и др. Для детей старше года такие смеси, как «Фенил-фри», «Максамум-ХР», «Тетрафен» и др. Смесь «Максамум-ХР» назначается детям старшего возраста(после 6-ти-8-ми лет), а также беременным женщинам, страдающим ФКУ. Источником жира для больных ФКУ является растительное, сливочное, топленое масло. В рацион включают различные овощи, фрукты, соки, сахара. Эти дети находятся под постоянным наблюдением участкового педиатра, психоневролога. Контроль за содержанием фенилаланина в сыворотке крови проводят в начале лечения – еженедельно, а затем при нормализации показателей – ежемесячно в течении первого года жизни, у детей старше года при нормальных показателях – 1раз в 2-3 месяца.

**Прогноз при фенилкетонурии** в отношении умственного развития в основном зависит от сроков начала лечения.

## Фенилкетонурия

**ЧТО ТАКОЕ ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ?** Фенилкетонурия, которую сокращенно называют ФКУ, является одной из наследственных болезней обмена веществ, обусловленной изменением (мутацией) в определенном гене. ФКУ не очень редкое заболевание. В России оно встречается в среднем с частотой 1 на 7000 новорожденных.

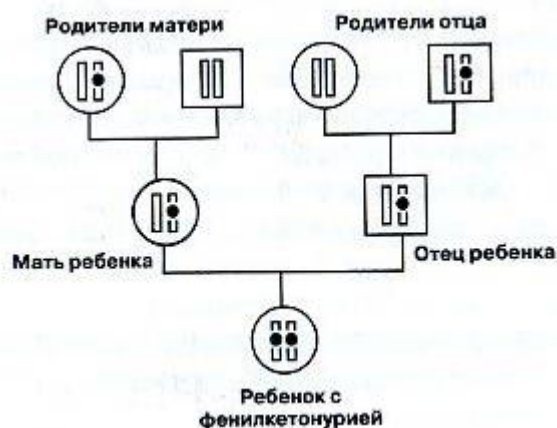
### КАК НАСЛЕДУЕТСЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ?

Наследуется ФКУ по аутосомно-рецессивному типу, т.е. больные накапливаются в семье в одном поколении.

Схема такого наследования приведена на рисунке, на котором изображен фрагмент родословной семьи, в которой родился ребенок, больной ФКУ. На родословной мужчины обозначены квадратиком, а женщины - кружочком. Внутри этих квадратиков и кружочков нарисована только одна хромосома из 23 пар, имеющих у человека.

Эта хромосома несет нормальный или дефектный (мутантный) ген фенилкетонурии, последний помечен черной точкой. На рисунке для простоты изображена только хромосома, содержащая ген, мутации в котором вызывают ФКУ. У ребенка в обеих хромосомах содержится мутантный ген и поэтому он болен. У каждого из родителей мутантный ген содержится только в одной хромосоме, а вторая хромосома нормальная и поэтому они здоровы. Такие люди, которые имеют один нормальный и один дефектный ген, называются носителями мутантного гена.

У бабушки по матери мутантный ген также имеется только в одной хромосоме, как и у деда со стороны отца. Они, как и родители больного ребенка, здоровы, но передали хромосомы, содержащие мутантный ген, своим детям. У вторых деда и бабушки обе хромосомы содержат только нормальный ген. Таким образом, при рецессивном наследовании болен только тот член семьи, который получил от своих родителей обе хромосомы, несущие мутантный ген. Все остальные члены семьи здоровы, в том числе и те, кто является носителем мутантного гена. На представленном фрагменте родословной видно, что у родителей больного ребенка могут еще появиться больные дети. Вероятность появления больного ребенка в семьях, в которых родители являются носителями мутантного гена, составляет 1/4 или 25%. Эта вероятность не меняется от числа больных или здоровых детей в семье: для каждого следующего ребенка риск, что он будет болен, составляет 25%. Вероятность рождения здорового ребенка, обе хромосомы которого содержат только нормальный ген, составляет также 25%. Вероятность появления детей, у которых будет один нормальный и один дефектный ген, составляет 50%, они, как и их родители, будут здоровыми носителями мутантного гена. Многие родители больных ФКУ детей и их родственники, первый раз встретившись с врачом-генетиком, настойчиво повторяют, что у их ребенка не наследственное заболевание, так как в их семье ни у кого из родственников никогда не было такого заболевания. В этом случае только доступное объяснение о том, что правила



наследования бывают разные, и не редко больной с наследственным заболеванием бывает единственным в семье, позволяют родителям понять, с какой ситуацией они столкнулись.

#### ПОЧЕМУ РЕБЕНОК МОЖЕТ ЗАБОЛЕТЬ ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ?

ФКУ обусловлена мутацией в гене, который отвечает за синтез фермента, участвующего в превращении аминокислоты фенилаланина в тирозин. В результате мутации в гене фермент оказывается дефектным, фенилаланин не может превратиться в тирозин и накапливается в крови. Возникает так называемый метаболический блок. Фенилаланин, как и тирозин, являются аминокислотами, а аминокислоты - это те кирпичики, из которых построены все белки. Так как новорожденный постоянно получает с пищей белки (в молоке матери основным белком является казеин), то уровень фенилаланина постоянно растет и, наконец, достигает таких концентраций, при которых он становится токсичным, в первую очередь, для развивающегося мозга младенца.

#### КАКИЕ НАРУШЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ВЫЗЫВАЕТ ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ?

Без лечения у 95% младенцев с ФКУ развивается тяжелая умственная отсталость и задержка в моторном развитии. Дети не могут сидеть, стоять, ходить, и умственное развитие с возрастом продолжает снижаться. Кроме того, у больного могут появиться судороги, экзема на коже, а в старшем возрасте присоединяются грубые нарушения в поведении. У некоторых больных отмечается маленький размер головы и сердечные пороки.

#### ЧТО ТАКОЕ СКРИНИНГ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ФЕНИЛКЕТОНУРИЮ?

Для того, чтобы избежать развития таких тяжелых клинических проявлений ФКУ нужно, чтобы новорожденный с повышенным содержанием фенилаланина в крови был выявлен в первые дни жизни. Для этого практически во всех странах мира существуют программы скрининга на ФКУ. В России скрининг новорожденных проводится в абсолютном большинстве территорий. Он заключается в том, что у новорожденного на 4 -5 день жизни перед выпиской из родильного дома берут из пятки несколько капель крови, которую наносят на специальную фильтровальную бумагу. Кровь высушивается, и такой бланк, на котором указана фамилия новорожденного и ряд других сведений, необходимых для его идентификации, переправляется в лабораторию региональной медико-генетической консультации. В лаборатории определяют содержание в крови уровня фенилаланина. Если уровень фенилаланина оказывается низким, то это означает, что у ребенка нет ФКУ. Если же уровень фенилаланина в крови высокий, то возникает подозрение на фенилкетонурию. В этом случае лаборатория запрашивает теперь уже в педиатрической службе, так как новорожденный выписан из родильного дома, повторное взятие крови у младенца. В этой связи родители узнают от педиатра, что первый тест на ФКУ у их ребенка оказался ненормальным. У них появляется повод для беспокойства. Повторное тестирование образца крови у ребенка является решающим. В большинстве случаев при повторном исследовании уровень фенилаланина оказывается нормальным. Это означает, что результат первого исследования был неверный (его называют ложноположительным). Причины этого могут быть связаны как с состоянием младенца на момент взятия крови, так и с какой-то ошибкой в анализе. Этот результат, свидетельствующий о том, что у ребенка нет ФКУ, сразу сообщается родителям, и они могут успокоиться.

#### ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ДИАГНОЗ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ ПОДТВЕРДИЛСЯ?

Если и при втором тестировании уровень фенилаланина остается высоким, то это означает, что ребенок болей ФКУ, и семья немедленно приглашается в медико-генетическую консультацию. Здесь родителям объясняют, что такое ФКУ, почему она возникла у их ребенка, и назначают лечение. Если лечение начато рано, то клинические симптомы ФКУ у

ребенка не проявятся, и он будет расти здоровым, практически не отличаясь от сверстников. Смысл лечения заключается в уменьшении содержания фенилаланина в пище, которую получает ребенок. Обычно это достигается за счет специальных смесей, содержащих в необходимых количествах все незаменимые аминокислоты, за исключением фенилаланина. Успех лечения во многом определяется тем, насколько родители больного ребенка осознали важность диетотерапии, и насколько строго они ее выполняют. Обо всем этом и о многом другом семье расскажет врач-генетик во время первого визита семьи в медико-генетическую консультацию. Затем такие визиты станут регулярными. У ребенка будут постоянно контролировать содержание фенилаланина в крови, и, в зависимости от лабораторных показателей, корректировать состав тех продуктов, которые, с одной стороны, не будут повышать уровень фенилаланина, а с другой, обеспечивать нормальный рост и развитие ребенка. Постоянный контакт семьи с врачом-генетиком является залогом успешного лечения фенилкетонурии. В России диетотерапия для больных ФКУ проводится до возраста ребенка 7 - 8 лет, но многие родители продолжают ее и дольше.

**МОЖНО ЛИ ПОМОЧЬ СЕМЬЕ, В КОТОРОЙ ПОЯВИЛСЯ БОЛЬНОЙ ФКУ, ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ?**

Да, и довольно успешно. Для ФКУ возможна дородовая диагностика. Первым шагом в этом направлении является обращение в медико-генетическую консультацию, где врач-генетик определяет показания и возможные методические подходы к дородовой диагностике. В каждом конкретном случае решается вопрос о необходимости молекулярно-генетического обследования больного ребенка или родителей, а затем плода. Сама процедура заключается в том, что во время беременности в сроке 9 - 11 недель или 16 - 18 недель врач акушер-гинеколог проводит забор очень небольшого количества клеток плода, находящихся в околоплодной жидкости, плодных оболочках или крови плода, и направляет этот материал в специальную лабораторию пренатальной диагностики. В этой лаборатории врачи лаборанты-генетики проводят молекулярную диагностику, т.е. определяют наличие или отсутствие мутации в гене, отвечающем за фенилкетонурию. В случае положительного результата семья решает вопрос о прерывании беременности больным плодом или настраивается на появление еще одного больного ребенка. Это право выбора остается за семьей.

### **Гемоглинопатии.**

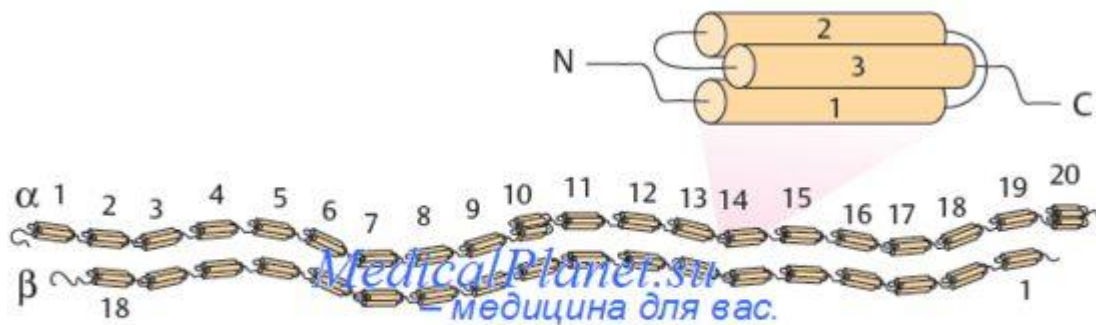
Это группа **заболеваний**, общим признаком которых является с одной стороны гемолиз эритроцитов, а с другой - реактивно усиленный эритропоэз. При исследовании мазка крови больного обнаруживаются эритроциты аномальной структуры (в том числе сфероцитарные, мишеневидные, серповидные и другие). Увеличение количества продуктов распада эритроцитов проявляется желтушным окрашиванием кожи и слизистых и повышением концентрации в крови непрямого билирубина и железа. В этой группе можно выделить две подгруппы - гемоглинопатии, обусловленные изменением структуры гемоглобина, и мембранопатии, связанные с аномалией белковых и липидных компонентов эритроцитарной мембраны.

**Гемоглинопатии** - группа наследственных заболеваний, этиологическим фактором которых являются мутации в генах, кодирующих полипептидные цепи глобиновых белков. При различных вариантах гемоглинопатии гемоглобин либо приобретает неправильную форму, либо в его составе меняется соотношение глобиновых цепей. Известно, что глобин - это белок, содержащий четыре полипептидные цепи. Гемоглобин человека гетерогенен, что связано с различием его полипептидных цепей, В норме у взрослого человека 95%—98%

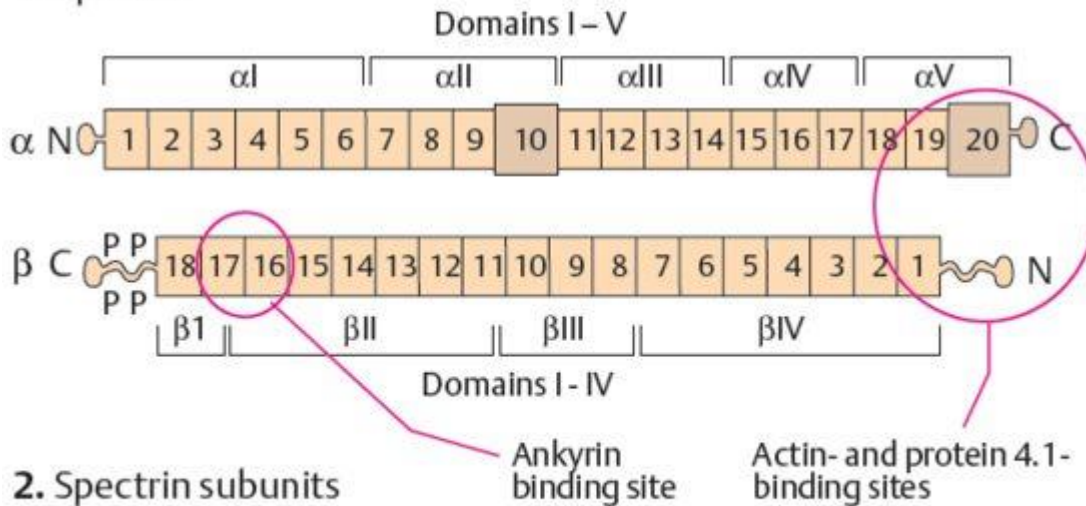
всего гемоглобина составляет HbA, в состав которого входят две  $\alpha$  и две  $\beta$  цепи. Таким образом, его формула записывается как HbA ( $\alpha_2; \beta_2$ ). От 2% до 2,5% приходится на долю Hb A<sub>2</sub>, имеющего формулу и лишь 0,1-2% гемоглобинов у взрослого человека составляет фетальный HbF( $\alpha_2; \gamma_2$ ). В период эмбриогенеза соотношение гемоглобинов бывает совершенно другим и, кроме того, присутствуют такие его формы, которые никогда не встречаются в постнатальном периоде. Например, у плода до 18-недельного возраста имеется Hb Gower 2 ( $\alpha_2; \epsilon_2$ ), в состав которого входит отсутствующая у взрослых  $\epsilon$ -полипептидная цепь.

С 20-ой недели внутриутробной жизни **плода** происходит постепенная замена этого типа гемоглобина на HbF ( $\alpha_2; \gamma_2$ ), который доминирует у плода и новорожденных детей. Замена фетального гемоглобина на гемоглобин А происходит в течение первого года жизни ребенка. Существует множество **генетических механизмов** возникновения заболеваний этой группы, обусловленных особенностями расположения генов глобиновых белков и сложным контролем их транскрипции. Для  $\alpha$ -цепи имеется два дублированных гена, расположенных на хромосоме 16p13.3-pter. Гены глобиновой цепи образуют на хромосоме 11p15.4-15.5 кластер. Последовательность генов соответствует этапам их экспрессии от периода эмбриогенеза до взрослого возраста -первым располагается ген  $\epsilon$ -цепи, затем два гена  $\gamma$ -цепей ( $\gamma$ -G и  $\gamma$ -A). Продукты этих генов вместе с  $\alpha$ -глобиновой цепью формируют различные типы гемоглобинов. Очередность такой экспрессии, по-видимому, регулируется генами контролирующими регионов, расположенных в промоторной области на некотором расстоянии от 5'-конца этого кластера. При наличии мутаций, обуславливающих снижение или полное прекращение экспрессии той или иной глобиновой цепи, возникает повышенная экспрессия других генов кластера. В результате образуются гемоглобины, не свойственные этому возрастному периоду.

Заболевания, при которых количество  $\alpha$ -или бета-глобинов уменьшено или они полностью отсутствуют и заменены в молекуле **гемоглобина** другими цепями, называют средиземноморскими лихорадками, или талассемиями (от греческого слова «таласса», которым в древности называли Средиземное море). В зависимости от нарушения синтеза  $\alpha$ -или глобиновых цепей выделяют  $\alpha$ - или талассемии. Эти заболевания составляют значительную часть в структуре гемоглобинопатии и представлены множеством аллельных вариантов, возникающих в результате точковых мутаций в генах глобиновых цепей. К настоящему времени описано более 300 таких мутаций, большинство из них очень редки. Наиболее выраженные клинические проявления обусловлены мутациями, затрагивающими функционально значимые участки белковой молекулы (т.е. теми мутациями, которые нарушают формирование вторичной и третичной структуры глобина или аминокислотную последовательность в местах прикрепления тема или контактах цепей друг с другом. К наиболее распространенным аллельным вариантам гемоглобинопатии, помимо талассемий можно отнести серповидноклеточную анемию, метгемоглобинемию и эритроцитоз.



## 1. Spectrin



## 2. Spectrin subunits

## C. $\alpha$ - and $\beta$ -spectrin

**Альфа-талассемия** (OMIM: 141850). Группа заболеваний, обусловленных мутациями в генах  $\alpha$ -глобиновых цепей. Наиболее часто возникают крупные делеции, захватывающие 1,2,3 или 4 копии генов. Как указано выше, имеется четыре копии гена  $\alpha$ -цепей (по две для  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  цепей). Клинические проявления  $\alpha$ -талассемии варьируют в зависимости от протяженности делеции. При наличии делеции, захватывающей одну копию генов, клинические проявления, как правило, не возникают, делеция двух копий приводит к возникновению микроцитоза, трех - обуславливает типичную клиническую картину заболевания в виде хронической гемолитической анемии и сопровождается образованием новых типов гемоглобинов, например HbH, состоящего из четырех цепей (Hb $\beta_4$ ) Протяженная делеция, захватывающая 4 копии  $\alpha$ -глобиновых генов, приводит к полному отсутствию  $\alpha$ -цепей и образованию несовместимого с жизнью гемоглобина, состоящего из четырех цепей. В ряде случаев, при наличии мутаций, затрагивающих район  $\alpha$ -цепей, важный для осуществления их контактов с бета-цепями, возникает тетрамер из двух  $\alpha$ - и двух  $\beta$ -цепей.

Типичные клинические проявления  **$\alpha$ -талассемии** у гетерозигот по мутации в цепях характеризуются хронической гемолитической анемией средней тяжести. Гемолиз эритроцитов возникает в результате перегрузки клеток эритроидного ростка и внутренних органов железом, что приводит к неэффективному эритропоэзу и оказывает повреждающее действие на мембрану эритроцитов. Анемия часто обостряется при возникновении интеркуррентных инфекций и приеме некоторых лекарственных препаратов, например, сульфаниламидов. У 80% больных возникает спленомегалия, а у 30% деформации скелета.

**Бета-талассемия** (OMIM: 141900). Группа заболеваний, обусловленных мутациями в генах глобиновых цепей. В зависимости от типа мутации и наличия или отсутствия глобиновых

цепей выделяют несколько клинико-генетических вариантов талассемий. Первый вариант обозначается как талассемия. Он возникает вследствие нонсенс-мутаций и сплайсинговых мутаций, а также мутаций, приводящих к сдвигу рамки считывания. Вторым вариантом - талассемия. Его причиной служат мутации в промоторной области гена, в 5'- и 3'-нетранслируемых регионах, ТАТА-, СААТ- и САССС-боксах. В результате таких мутаций происходит уменьшение или прекращение синтеза глобиновых цепей и замена их в молекуле гемоглобина.

Один из редких вариантов **бета-талассемии** связан с персистенцией фетального гемоглобина, при котором не происходит его замена на гемоглобин взрослого. Известно несколько типов персистирующего фетального гемоглобина: 1) гемоглобин представлен двумя  $\alpha$ -цепями (G и A), при этом  $\beta$ - и бета-цепи отсутствуют; 2) гемоглобин в основном представлен  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепями, при этом ген  $\rho$ -цепи функционально активен; 3) гемоглобин представлен  $\gamma$ - и  $\alpha$ -цепями, а бета-цепи отсутствуют. Показано, также, что возникновение симптомов талассемии (так называемых  $\alpha$ -, бета-талассемий) может быть обусловлено делецией в регуляторном элементе глобиновых генов. Предполагается, что этот регион, обозначаемый аббревиатурой LCR, находится на расстоянии 100 т.п.н. от кластера глобиновых генов и контролирует его экспрессию в ходе развития.

**Клинические симптомы бета-талассемий** разнообразны и зависят от типа мутаций в гене  $\rho$ -глобиновых цепей. Большая талассемия (анемия Кули), как правило, проявляется в возрасте 2-6 лет. У больных отмечается задержка роста, гепатоспленомегалия, дизморфические черты строения черепа и лица - результат остеопороза во внутриутробном периоде. Гемолитическая желтуха проявляется желтушной окраской кожи и слизистых оболочек, приступами лихорадки. Анализ крови демонстрирует тяжелую гипохромную анемию, снижение содержания гемоглобина, уменьшение количества эритроцитов и изменение их морфологии (мишеневидные эритроциты, пойкилоцитоз, анизоцитоз, шизоцитоз, фрагментация и нормобластоз. Часто при большой талассемии возникают осложнения в виде трофических язв, цирроза печени, мочекаменной болезни и гемосидероза,

Для определения генетического варианта  $\alpha$ - и **талассемий** и выявления гетерозиготного носительства проводят молекулярно-генетический анализ мутаций в гене  $\alpha$ - и  $\rho$ -глобиновых цепей. Возможна дородовая диагностика талассемии на раннем сроке беременности на основании анализа ДНК, выделенной из клеток плода.

**Серповидноклеточная анемия.** Серповидноклеточная анемия (СА) - группа генетически гетерогенных заболеваний, возникающих у гомо- и гетерозигот по мутации в гене  $\rho$ -глобина, детерминирующей серповидную форму эритроцитов. Это заболевание было впервые описано в 1910 году. Наибольшее количество гетерозиготных носителей аномального гемоглобина (HbS) обнаружено в эндемичных по малярии регионах планеты — в Центральной Африке, Средиземноморье, Индии, странах Ближнего и Среднего Востока, что связано с устойчивостью обладателей такого генотипа к малярии. Около 8% афроамериканцев гетерозиготны по HbS, Причиной образования гемоглобина S является точечная мутация, в результате которой в 6-ом положении полипептидной цепи  $\rho$ -глобина аминокислота валин заменяется на глутамин. Эта замена приводит к пониженной растворимости гемоглобина и повышению его полимеризации, что в свою очередь обуславливает изменение формы эритроцитов на серповидную. Такие эритроциты становятся ригидными, теряют пластичность, закупоривают мелкие сосуды и гемолизуются.



**Закупорка сосудов** часто приводит к образованию очагов ишемии, а при длительном течении заболевания — инфарктов во внутренних органах, костном мозге и головном мозге. Заболевание часто имеет приступообразное течение. Появление ишемических кризов часто провоцируется тканевой гипоксией, снижением рН крови, повышением температуры тела и замедлением кровотока. Обычно выделяют несколько фаз криза: ишемическую, длительностью до шести часов; инфарктную, длительностью до 3 суток; микроэмболическую, длительность которой варьирует у различных больных от недели до месяца. Типичными симптомами ишемической фазы являются сильные боли в позвоночнике, крупных суставах, костях. Если в начале этой фазы начать интенсивное лечение, то возникновение других фаз заболевания можно предотвратить. При отсутствии лечения или недостаточной терапевтической эффективности используемых препаратов возникает инфарктная фаза, во время которой боли усиливаются. Появляются лихорадка и симптомы вегето-сосудистой дистонии. Для микроэмболической фазы характерны симптомы закупорки кровеносных сосудов, клинические проявления варьируют в зависимости от локализации участка эмболии. В межприступный период у больных регистрируется умеренная нормохромная анемия. К наиболее грозным осложнениям заболевания можно отнести инсульты мозга, остеомиелит, переломы конечностей, калькулезный холецистит.

### **Серповидно-клеточная анемия.**

Наиболее частой аномалией структуры гемоглобина является гемоглобинопатия. При этом в случае гомозиготного носительства имеется в виду серповидно-клеточная анемия, а при гетерозиготном носительстве - серповидно-клеточная аномалия.

Заболевание впервые описал в 1910г. Herrick у темнокожего американского студента из Вест-Индии. В дальнейшем **серповидно-клеточная анемия** была описана другими учеными: Washburn (1911 г.), а также Cook, Meyer (1915 г.).

Наиболее распространена серповидно-клеточная анемия в Центральной Африке. Она часто встречается среди некоторых народов Индии, на острове Цейлон, в Турции, Иране, Ираке, Алжире, Тунисе, Кувейте, на острове Куба. В нашей стране гемоглобинопатия S была описана Л. Т. Джафаровой, В. Ю. Диковой в 1962 г. Заболевание встречается чаще всего в Азербайджане и Грузии.

Феномен серповидности является следствием пониженной растворимости гемоглобина, отдавшего кислород. Гемоглобин А, лишенный кислорода, растворим вдвое меньше, чем гемоглобин А, насыщенный кислородом. Растворимость гемоглобина S при отдаче кислорода уменьшается в 100 раз. Это приводит к образованию геля. При микроскопии выявляются кристаллы величиной 1,5 мкм, напоминающие по форме серповидные эритроциты, исчезающие после присоединения кислорода.

### **Симптомы Серповидно-клеточной анемии:**

#### ***Гомозиготная форма гемоглобинопатии S***

Клиническая картина гомозиготной формы гемоглобинопатии S складывается из умеренной нормохромной анемии и тромботических осложнений. Болезнь начинает проявляться лишь через несколько месяцев после рождения, так как фетальный гемоглобин не содержит патологической Р-цепи. Кроме того, высокий уровень фетального гемоглобина у маленьких детей после появления патологической цепи уменьшает серповидность из-за повышенного сродства к кислороду.

Наиболее характерными симптомами серповидно-клеточной анемии у маленьких детей

являются поражение костно-суставной системы: резкая болезненность суставов, припухлость стоп, кистей, голеней. Эти изменения связаны с тромбозом сосудов, питающих кости. Часто наблюдаются асептические некрозы головок бедренной и плечевой костей. Тромбозы нередко обуславливают инфаркты легких.

Больные чаще высокого роста, худые, с искривленным позвоночником; они нередко имеют высокий башенный череп, измененные зубы, инфантилизм, иногда признаки евнухоидизма. Боли в животе могут имитировать различные заболевания брюшной полости. Частым осложнением серповидно-клеточной анемии становятся нарушения зрения, связанные с изменением сосудов сетчатки. Тромбозы сосудов приводят к развитию артериовенозных анастомозов; на сетчатке могут быть периферические сосудистые и фиброзные пролифераты с участками черной пигментации. Кровоизлияния в стекловидное тело и отслоение сетчатки нередко приводят к слепоте.

На голенях встречаются язвы, особенно часто у больных серповидно-клеточной анемией на Ямайке.

Тромбозы крупных сосудов приводят к инфарктам в почках, в легких; нередко тромбозы сосудов мозга.

Селезенка у маленьких детей большая, однако в дальнейшем она уменьшается, и после 5 лет увеличение селезенки бывает редко. Это связано с «аутоспленэктомией» в результате фиброза селезенки, часто поражаемой инфарктами. Печень при серповидно-клеточной анемии также увеличена.

#### ***Гетерозиготная форма гемоглобинопатии S (серповидно-клеточная анемия)***

Больные никогда не знают о своей болезни; содержание гемоглобина и самочувствие у них нормальные. Единственным симптомом у некоторых больных является гематурия, связанная с мелкими инфарктами сосудов почек. Содержание патологического гемоглобина в эритроцитах больных гетерозиготной формой гемоглобинопатии невелико, и клинические проявления болезни наблюдаются лишь в период гипоксии: в случае тяжелой пневмонии, во время анестезии. Описаны тромбозы при больших нагрузках в горах, тромботические осложнения при подводном плавании.

Следует отметить, что тромбозами поражаются любые органы, страдающие при серповидно-клеточной анемии. Серповидность эритроцитов выявляется при использовании метабисульфитной пробы. При электрофорезе гемоглобина определяются 2 большие фракции - гемоглобина А и гемоглобина S.

Сочетание гетерозиготной формы серповидно-клеточной анемии с бета-талассемией встречается часто. Болезнь протекает значительно мягче, чем гомозиготная Р-талассемия и гомозиготная форма серповидно-клеточной анемии. Для сочетания Р-талассемии с гемоглобинопатией S характерны значительное увеличение селезенки, выраженная гипохромия и мишеневидность эритроцитов. Тромботические осложнения бывают, но значительно реже, чем при серповидно-клеточной анемии. При данной форме заболевания отмечаются боли в суставах, сильные приступы болей в животе.

Дети, страдающие заболеванием, отстают от сверстников в физическом развитии. В эритроцитах обнаруживается значительное повышение уровня фетального гемоглобина. При бета-талассемии, кроме HbS, A2 и фетального гемоглобина, выявляется гемоглобин А.

#### **Диагностика Серповидно-клеточной анемии:**

Анемия в большинстве случаев сравнительно небольшая, содержание гемоглобина не падает ниже 60-80 г/л. Цветовой показатель не выше единицы.

В крови выявляются серповидно-клеточные эритроциты, повышается содержание ретикулоцитов, а также количество эритрокариоцитов костного мозга, увеличивается содержание непрямого билирубина. СОЭ при серповидно-клеточной анемии обычно находится в пределах нормы, так как серповидные эритроциты оседают медленнее, чем нормальные.

Иногда в период обострения суставного или легочного процесса у детей развиваются тяжелые гемолитические кризы с появлением черной мочи, резким падением уровня гемоглобина, повышением температуры. В разгар инфекций или после них иногда развиваются так называемые апластические кризы с костномозговым разрушением эритрокариоцитов и изредка других форменных элементов. Как правило, исчезают ретикулоциты, снижается количество тромбоцитов, нейтрофилов. Апластические кризы при серповидно-клеточной анемии нередко наступают сразу у нескольких членов семьи, пораженных данным заболеванием. Если наступает ремиссия, то такие кризы больше никогда не повторяются. Часто при серповидно-клеточной анемии, так же как и при микрофероцитозе, выявляется инфицирование парвовирусом.

Кроме апластических и гемолитических кризов, при серповидно-клеточной анемии описываются секвестрационные кризы, при которых значительная часть эритроцитов временно депонируется во внутренних органах, не разрушаясь. Это нередко приводит к тяжелому коллапсу.

#### ***Течение заболевания***

Большинство больных серповидно-клеточной анемией погибают в раннем детстве; некоторые из них доживают до зрелого возраста. Беременность ухудшает состояние таких больных. Материнская смертность при серповидно-клеточной аплазии составляет 6%. Очень высока смертность плода.

### **Лечение Серповидно-клеточной анемии:**

Прогноз при серповидно-клеточной анемии у большинства больных хороший; при серповидно-клеточной анемии большая часть больных умирает в детстве; прогноз лучше при сочетании серповидно-клеточной аномалии с талассемией.

Лечение серповидно-клеточной анемии - довольно тяжелая задача. Взрослые больные с нетяжелой серповидно-клеточной анемией нуждаются в лечении лишь в период кризов. Наиболее часто приходится бороться с тромботическими кризами. Нелегко выбрать обезболивающий препарат, так как наркотики могут усилить у больных дисфункцию легких после тромботических осложнений. Лечение больных серповидно-клеточной анемией требует прежде всего адекватного обеспечения жидкостью. Феномен серповидности уменьшается при снижении концентрации гемоглобина в эритроцитах. Рекомендуется прием достаточного количества жидкости внутрь, при кризовом состоянии необходимо введение разведенного в 2 раза изотонического раствора хлорида натрия.

Очень важна борьба с инфекционными осложнениями, особенно у детей младшего возраста. В связи с легочными инфекциями, тромбозами у больных нередко наблюдаются признаки легочной недостаточности. Это приводит к гипоксии, которая усиливает серповидность. Рекомендуются оксигенотерапия, при выраженной анемии - переливание эритроцитов.

Иногда при серповидно-клеточной анемии проводят заменные трансфузии эритроцитов. Лечение гетерозиготного состояния по гемоглобину S в большинстве случаев не требуется. Однако при кризах, возникающих у таких больных, лечение проводится по тем же принципам, что и лечение серповидно-клеточной анемии.

### **Серповидноклеточная анемия, симптомы и лечение**

Серповидноклеточная анемия является наследственным и врожденным заболеванием, связанным с наличием в эритроцитах патологического гемоглобина, Hb S. Встречается главным образом, хотя и не исключительно, у чернокожих. Признак заболевания - серповидные эритроциты - не связан с симптомами заболевания, и хотя встречается довольно часто, сам по себе не угрожает носителям его. Зато существует потенциальная угроза в случаях, когда оба родителя являются носителями этого признака - у части потомства могут проявиться симптомы тяжелой серповидноклеточной анемии (гомозиготы). Количество гемоглобина S в обследованных случаях у гетерозигот колеблется от 22% до 45% всего гемоглобина, причем остальной гемоглобин - это нормальный гемоглобин А. У гомозигот количество Hb S колеблется от 76% до 100% всего гемоглобина, а остальной гемоглобин относится к фетальному типу Hb F.

У носителей этого признака серповидные эритроциты (дрепаноциты) появляются лишь в определенных экспериментальных условиях, самостоятельно в организме не встречаются. Состояния эти протекают бессимптомно. Признак этот может не быть диагностированным в течение всей жизни. С наличием серповидных эритроцитов у гомозигот связана выраженная, но обычно хорошо переносимая, гемолитическая анемия, которой иногда сопутствуют расстройства кровоснабжения отдельных органов, вызванные изменениями в сосудах. Заслуживает внимания факт, что у новорожденных и грудных детей (гомозиготы) количество Hb S невелико, однако оно постепенно увеличивается, достигая максимума после 4-х месяцев жизни. Параллельно с увеличением процентного содержания гемоглобина S увеличивается число серповидных эритроцитов, очень небольшое у новорожденных, к 4-5 месяцу жизни доходит до 90%. Этим объясняется редкость серповидноклеточной анемии у новорожденных и маленьких детей.

**Симптомы серповидноклеточной анемии** разнообразны. К субъективным симптомам относится общая слабость, а также периодические костно-суставные боли, напоминающие ревматические. Иногда в клинической картине хронической анемии проявляются апластические, или гемолитические кризы. Кроме того у значительного количества больных отмечаются внезапные сильные боли в животе, разлитые или локализованные, напоминающие симптомы острого живота; в некоторых случаях могут встречаться преходящие неврологические симптомы в виде парезов черепно-мозговых нервов, головных болей, судорог, преходящей или стойкой слепоты, сонливости или комы. Неврологические и брюшные симптомы возникают вследствие тромбоза артерий, вероятно связанного с закупоркой небольших сосудов серповидными эритроцитами. При клиническом исследовании отмечается бледность и желтушность кожных покровов, склер, а также бледность слизистых оболочек. В части случаев отмечается увеличение печени и селезенки. Обращает на себя внимание тот факт, что увеличение селезенки гораздо чаще встречается у детей в первые годы жизни. В более позднем возрасте селезенка может уменьшиться, что очевидно связано с уплотнением и сморщиванием этого органа вследствие многочисленных инфарктов и пигментных изменений. У детей с серповидноклеточной

анемией иногда отмечается общее недоразвитие, они обычно слабые, астенического телосложения, с коротким туловищем и длинными тонкими конечностями. Изъязвления голеней, часто встречаемые у молодежи и взрослых, у детей встречаются очень редко.

**Исследованием периферической крови** определяется тяжелая или умеренная анемия (1-3,5 млн эритроцитов) с нормальным цветным показателем. В обычных окрашенных мазках серповидные эритроциты встречаются спорадически, в форме, напоминающей зерна овса. Выявление серповидности требует специальной техники. Лучше всего взятую каплю крови наблюдать во влажной камере (под покровным стеклом с краями, залитыми парафином). Серповидные эритроциты начинают появляться через несколько часов, а в течение 12-24 часов все эритроциты превращаются в дрепаноциты. Осмотическая устойчивость эритроцитов нормальна, иногда значительно повышена, механическая устойчивость понижена. Характерным симптомом при дрепаноцитозе является замедленное оседание эритроцитов, даже в случаях тяжелой анемии, что связано с формой эритроцитов, которая делает невозможным образование комков. Уровень билирубина в сыворотке повышен, однако редко превышает 20 мг %.

**Картина костного мозга** не является патогномоничной для дрепаноцитоза. Как и при других гемолитических анемиях, костный мозг очень богат клеточными элементами, с высоким процентом эритробластов. В некоторых случаях серповидноклеточной анемии, вероятно в результате различных инфекций, дело может дойти до апластических кризов с торможением эритропоэза в костном мозге, как при врожденном сфероцитозе. Серповидноклеточная анемия является тяжелым заболеванием, причем большинство больных умирает в первые 10 лет жизни. Часто причиной смерти являются присоединившиеся инфекции, особенно туберкулез. Часто течение болезни осложняется недостаточностью кровообращения и тромбозами, а также кровоизлияниями во внутренние органы. Иногда наступает смерть в шоке, сопровождающем симптомокомплекс острого живота, а также в уремии (в случаях тяжелого поражения почек). Клинические, гематологические и патологоанатомические изменения, которые проявляются при серповидноклеточной анемии, приписываются особым физическим свойствам дрепаноцитов. В условиях пониженного давления кислорода и увеличенного давления углекислого газа, количество дрепаноцитов в крови увеличивается. Это обуславливает увеличение вязкости крови и способствует возникновению в мелких сосудах эмболов, состоящих из дрепаноцитов и множественных тромбов, что, вероятно, является причиной острых приступообразных болей, сопутствующих этому заболеванию. Серповидные эритроциты менее устойчивы к механической травме, что способствует их распаду и усиливает анемию.

**Диагноз серповидноклеточной анемии** ставится на основании анамнеза, дополненного клиническим исследованием и анализом крови. В сомнительных случаях необходимо произвести пробу на серповидность эритроцитов (капля свежей крови во влажной камере). Если такая проба выпадет положительно, то она свидетельствует только о наличии Hb S в эритроцитах. Однако она не является доказательством того, что имеется дело с чистой формой серповидноклеточной анемии. Гемоглобин Hb S может встречаться в сочетании с талассемией, а также с рядом других видов патологического гемоглобина, как Hb C, Hb D, Hb G. Окончательный диагноз классической серповидноклеточной анемии решает тщательный анализ типов гемоглобина, имеющих в крови в данном случае. При

серповидноклеточной анемии (гомозиготной) имеется или исключительно гемоглобин S, или с примесью гемоглобина фетального типа. Исследование селезенки имеет практическое дифференциально-диагностическое значение в определенной возрастной группе. Значительное увеличение этого органа у ребёнка старше десятилетнего возраста при серповидноклеточной анемии свидетельствует против наличия классической формы дрепаноцитоза. В этих случаях можно думать о микродрепаноцитозе, то есть о комбинации серповидноклеточной анемии с некоторыми признаками талассемии, или же о гемоглобинопатии с комбинацией следующих форм гемоглобина: Hb S + Hb C (+ HbF). **Лечение серповидноклеточной анемии** является исключительно симптоматическим. Несмотря на хроническое течение гемолитической анемии, дети исключительно хорошо переносят даже низкие цифры гемоглобина и эритроцитов. Поэтому переливание крови производится значительно реже, чем при талассемии. Показанием к переливанию являются в большинстве случаев гемолитические или апластические кризы. Спленэктомия не влияет на течение болезни, однако может привести, к временному улучшению в случаях со значительным увеличением селезенки.

Появление болезненных кризов, симулирующих симптомы острого живота, требует иногда проведения дифференциально-диагностического анализа в целях избежания ненужной лапаротомии. По мнению некоторых авторов показаны попытки лечения больных дрепаноцитозом диамоксом (диакарбом). Этот препарат *in vitro* задерживает процесс образования серповидных эритроцитов.

**Серповидноклеточная анемия** — это наследственная гемоглобинопатия, связанная с таким нарушением строения белка гемоглобина, при котором он приобретает особое кристаллическое строение — так называемый гемоглобин S. Эритроциты, несущие гемоглобин S вместо нормального гемоглобина A, под микроскопом имеют характерную серпообразную форму (форму серпа), за что эта форма гемоглобинопатии и получила название серповидноклеточной анемии.

Эритроциты, несущие гемоглобин S, обладают пониженной стойкостью и пониженной кислород-транспортующей способностью, поэтому у больных с серповидноклеточной анемией повышено разрушение эритроцитов в селезенке, укорочен срок их жизни, повышен гемолиз и часто имеются признаки хронической гипоксии (кислородной недостаточности) или хронического «перерасстройства» эритроцитарного роста костного мозга.

Серповидноклеточная анемия наследуется по аутосомно-доминантному типу. У носителей, гетерозиготных по гену серповидноклеточной анемии, в эритроцитах присутствуют примерно в равных количествах гемоглобин S и гемоглобин A. При этом в нормальных условиях у носителей симптомы практически никогда не возникают, и серповидные эритроциты выявляются случайно при лабораторном исследовании крови. Симптомы у носителей могут появиться при гипоксии (например, при подъеме в горы) или тяжелой дегидратации организма. У гомозигот по гену серповидноклеточной анемии в крови имеются только серповидные эритроциты, несущие гемоглобин S, и болезнь протекает тяжело.

Серповидноклеточная анемия весьма распространена в регионах мира, эндемичных по малярии, причем больные серповидноклеточной анемией обладают повышенной (хотя и не абсолютной) врожденной устойчивостью к заражению различными штаммами малярийного плазмодия. Серповидные эритроциты этих больных также не поддаются заражению малярийным плазмодием в пробирке. Повышенной устойчивостью к малярии обладают и

гетерозиготы-носители, которые анемией не болеют (преимущество гетерозигот), что объясняет высокую частоту этого вредного аллеля в африканских популяциях.

### **Симптомы**

- Усталость и анемия
- Приступы боли
- Отек и воспаление пальцев рук и/или ног и артрит
- Бактериальные инфекции
- Тромбоз крови в селезенке и печени
- Легочные и сердечные травмы
- Язвы на ногах
- Асептический некроз
- Повреждение глаз

Симптомы серповидноклеточной анемии делятся на две основные категории. Из-за хрупкости красных клеток крови всегда наблюдается анемия, которая может привести к потере сознания, делает больного физически менее выносливым и может вызвать желтуху (связанную с чрезмерным распадом гемоглобина).

Кроме этого, периодическая закупорка мелких капилляров в любой части тела может привести к широкому спектру различных симптомов.

Почти невозможно описать «типичного пациента», страдающего серповидноклеточной анемией, поскольку симптомы и их тяжесть широко варьируются. Некоторые характерные особенности являются общими почти для всех пациентов с серповидноклеточной анемией.

Обычно новорожденные вполне здоровы, имеют нормальный вес и нормально развиваются, никаких симптомов у них не проявляется до 3-месячного возраста. Первыми признаками серповидноклеточной анемии у младенца обычно являются опухание и болезненность кистей рук или стоп, слабость и искривление конечностей и иногда, несколько позднее, отказ от ходьбы. Этот симптом является результатом закупорки эритроцитами капилляров мелких костей кистей и стоп и нарушения кровотока. Эритроциты выпадают из жидкой части крови и откладываются в капиллярах в виде осадка. Скопление эритроцитов постепенно рассасывается само по себе, но до тех пор, пока этого не произойдет, требуется помощь врача, чтобы смягчить боль и обнаружить возможные сопутствующие заболевания. Ребенок с серповидноклеточной анемией обычно выглядит бледным, возможно, слегка желтушным, но в остальных отношениях, как правило, здоров.

Единственным очень серьезным осложнением серповидноклеточной анемии у ребенка до 5-летнего возраста является инфекция. Скопление эритроцитов и закупорка капилляров в селезенке, органе, который в норме отфильтровывает бактерии из кровотока, происходит в течение первых лет жизни, что делает ребенка особенно восприимчивым к смертельному заражению крови — сепсису. Поэтому родителей маленьких детей, страдающих серповидноклеточной анемией, предупреждают, чтобы они были внимательны и не пропустили ранних симптомов инфекции, таких как раздражительность, нервозность,

повышенная температура и плохой аппетит. Родители должны немедленно обращаться за медицинской помощью, если у ребенка наблюдается какой-либо из этих симптомов. Если при заражении крови достаточно рано начинать применять антибиотики, фатальных осложнений можно избежать. После 5-летнего возраста, когда у ребенка уже выработались соответствующие естественные антитела к такого рода бактериям, вероятность смертельной бактериальной инфекции существенно снижается.

Проблемой детей школьного возраста с серповидноклеточной анемией обычно является эпизодическая закупорка эритроцитами капилляров больших костей. В большинстве случаев эти эпизоды протекают относительно легко, наблюдаются лишь слабые ноющие боли в костях.

С возрастом процесс закупорки капилляров может затрагивать и другие органы. Если это произойдет, например, в легких, развивается серьезное респираторное заболевание. Очень редкое осложнение, которое бывает меньше чем у 10% больных с серповидноклеточной анемией — закупорка сосудов мозга, приводящая к инсульту.

Подростки с серповидноклеточной анемией испытывают беспокойство и озабоченность из-за того, что их физическое развитие обычно задерживается на 2-3 года. Такие подростки обычно меньше ростом, чем их одноклассники, их часто дразнят за запаздывание в сексуальном развитии. Однако со временем половая зрелость все же наступает, и исследования показывают, что женщины с серповидноклеточной анемией имеют нормальную возможность к деторождению. Женщины с серповидноклеточной анемией, безусловно, способны вынашивать и рожать нормальных детей, но во время беременности у них повышается риск осложнений, которые могут привести к выкидышу, преждевременным родам или усилению анемии у матери. Такие беременные женщины должны находиться под наблюдением гинеколога, имеющего специальный опыт по беременности с повышенным риском. В течение беременности таким женщинам может потребоваться переливание крови. У взрослых с серповидноклеточной анемией могут обнаруживаться симптомы хронической (постоянной или длительной) закупорки капилляров легких и почек, и может развиться хроническая легочная или почечная недостаточность. Эти два осложнения приводят к ранней смерти некоторых пациентов с серповидноклеточной анемией.

У других больных может происходить закупорка капилляров сетчатки глаза, что в конечном итоге может привести к слепоте.

Хотя все эти осложнения (почечная и легочная недостаточность, слепота, серьезная инфекция и повторяющиеся костные кризы) характерны для страдающих серповидноклеточной анемией, крайне редко бывает так, чтобы все они наблюдались у одного пациента.

## **Синонимы**

### **Русские**

- Дрепаноцитарная анемия
- Серповидноклеточная гемолитическая анемия
- Африканская анемия
- Дрепаноцитоз
- Менискоцитоз
- Анемия Херрика (Геррика)



- болезнь (синдром) Херрика (Геррика)

#### Английские

- Hemoglobin S disease
- Herrick's anemia
- Herrick disease (syndrome)
- Sickle-cell anemia
- Hb S disease

**Талассемии** представляют собой гетерогенную группу гемоглинопатии, в основе которых лежит снижение синтеза полипептидных цепей, входящих в структуру нормального гемоглобина А. **Талассемия** - это мишеневидноклеточная анемия с нарушенным соотношением НbА и НbF по биохимическим показателям; при этом возможна частичная недостаточность определенной цепи или ее полное отсутствие при преобладании другой цепи. Так, при нарушении синтеза β-цепи будут преобладать α-цепи и наоборот. Бета-талассемия обусловлена снижением продукции β-цепей гемоглобина. Неповрежденные α-цепи избыточно накапливаются в клетках эритропоэза, что ведет к повреждению мембраны и разрушению как клеток эритроидного ряда в костном мозге, так и эритроцитов в периферической крови; развиваются неэффективный эритропоэз и гемолиз с гипохромией эритроцитов, ибо содержание гемоглобина в эритроцитах недостаточно. Первыми описали β-талассемию американские педиатры Кули и Ли в 1925 г. Тяжелая гомозиготная форма β-талассемии получила название болезни Кули, или большой талассемии. Кроме того, по выраженности анемии и других клинических симптомов выделяют промежуточную, малую и минимальную талассемию. Помимо стран Средиземноморья талассемия встречается во Франции, Югославии, Швейцарии, Англии, Польше, а также у жителей Закавказья и Средней Азии, где в некоторых регионах частота носительства достигает 10-27 %.

#### Что провоцирует Талассемия:

При талассемии нарушается синтез одной из четырех цепей глобина. Наследование патологии от одного (гетерозиготность) или обоих родителей (гомозиготность), тип нарушенной цепи определяют выраженность клинических проявлений. Причины повышенной гибели эритроцитов связаны с нарушенной структурой клетки из-за неправильного соотношения цепей глобина в гемоглобине. Кроме укорочения жизни эритроцитов при данном заболевании происходит гибель клеток предшественников эритроцитов в костном мозге.

#### Патогенез (что происходит?) во время Талассемии:

**Патогенез β-талассемии** связан с мутацией в локусе β-глобина на 11-й паре хромосом, нарушающей синтез β-глобиновой цепи. Вследствие неадекватного синтеза гемоглобина развивается гипохромная анемия. Преципитаты избыточного количества α-цепей удаляются из эритроцитов и эритрокариоцитов клетками ретикулогистиоцитарной системы; при этом клетки повреждаются и быстрее разрушаются. Таков механизм неэффективного эритропоэза и гемолиза эритроцитов и ретикулоцитов; гибель последних

происходит в селезенке. При  $\beta$ -талассемии накапливается также HbF, обладающий большим сродством к кислороду; однако отдача его тканям затруднена, что приводит к их гипоксии. Неэффективный эритропоэз способствует расширению плацдарма кроветворения, что отражается на структуре скелета; вместе с тем деструкция эритрокариоцитов в костном мозге ведет к повышенному всасыванию железа и патологической перегрузке организма железом. Гематологические признаки  $\beta$ -талассемии иногда выявляются у больных анемией среди русских.

### Симптомы Талассемии:

**Клиника большой талассемии** проявляется уже в детстве. У больных детей своеобразный башенный череп, монголоидное лицо с увеличенной верхней челюстью. Ранний признак болезни Кули - сплено- и гепатомегалия, развивающиеся за счет экстрамедуллярного кроветворения и гемосидероза. Со временем у них формируются цирроз печени, сахарный диабет в результате фиброза поджелудочной железы, а гемосидероз миокарда приводит к застойной сердечной недостаточности. **Гомозиготная бета-талассемия** (большая талассемия, анемия Кули) характеризуется резким снижением образования HbA<sub>1</sub>, значительным увеличением содержания HbF, низким, нормальным или повышенным содержанием HbA<sub>2</sub>. Содержание HbF может колебаться от 30 до 90 %, иногда бывает ниже 10%. Течение заболевания характеризуется тяжелой гемолитической анемией, проявляющейся к концу первого года жизни ребенка, гепато- и спленомегалией, монголоидностью лица и башенным черепом, отставанием ребенка в физическом развитии, нередко желтушностью и бледностью кожных покровов. У части больных развиваются язвы в области голеней. Рентгенологически обнаруживают симптом «ежика» или «щетки», который положителен при увеличении содержания HbF, отрицателен при увеличении процента HbA<sub>2</sub>. У детей в возрасте от 6 мес. до 1 года в мелких костях стоп и кистей выявляется истончение коркового слоя со вздутием кости и образованием грубосетчатой структуры костного мозга. Начиная с 1-го года жизни ребенка отмечается нарушение развития костей, быстро прогрессирующее до периода полового созревания. Длительно продолжающийся гемолиз (ретикулоцитоз, увеличение свободной фракции билирубина сыворотки крови, уробилинурия, гиперсидеремия), частые переливания эритроцитарной массы приводят к развитию гемосидероза печени и селезенки. Нередко происходит образование билирубиновых камней в желчных путях. Уровень гемоглобина достигает 30-50 г/л, цветовой показатель  $0 > 5$  и ниже. В мазках крови обнаруживают мишеневидные эритроциты, отличающиеся малым содержанием гемоглобина и укорочением продолжительности жизни, анизопойкилоцитоз, эритро- и нормобласты. Отмечается повышение осмотической стойкости эритроцитов, лейкопения (в период гемолитического криза). В костном мозге - раздражение эритро-нормобластического ростка. Иногда возникают апластический криз или явления гиперспленизма. При тяжелой гомозиготной талассемии больные умирают на первом году жизни, при сравнительно более спокойной форме заболевания они могут дожить до взрослого возраста. **Гетерозиготная бета-талассемия** протекает в виде как бессимптомной, так и манифестной форм с незначительно увеличенной селезенкой, специфическими костными изменениями, нередко выраженной гипохромной анемией, часто анизоцитозом, пойкилоцитозом и мишеневидностью эритроцитов, повышенной их осмотической резистентностью увеличением количества HbA<sub>2</sub> (примерно до 8% от общего

гемоглобина), у части больных - HbF (до 5%). При гетерозиготной дельтабета-талассемии (F) отмечается высокое содержание HbF при нормальном уровне HbA<sub>2</sub>. Клинические признаки и гематологические сдвиги аналогичны встречающимся при гетерозиготной бета-талассемии. Гомозиготные формы дельтабета-талассемии (F) проявляются почти теми же клинико-гематологическими нарушениями, что и гомозиготная бета-талассемия. У больных с этой формой заболевания обнаруживается только HbF. Среди больных талассемией удается выделить лиц с гетеро-и гомозиготными формами A<sub>2</sub>F-талассемии, которые по признакам, характеризующим их течение, по существу мало отличаются от бета-талассемии. В группе больных бета-талассемией случаи большой талассемии с выраженными клиническими проявлениями встречаются реже, чем промежуточные и малые формы. При обследовании родственников больных чаще обнаруживается минимальная форма бета-талассемии. Выделяют следующие формы а-талассемии: водянка плода с гемоглобином Bart's (γ<sub>4</sub>), гемоглобинопатия H (β<sub>4</sub>), а-талассемия-1 и а-талассемия-2. Водянка плода представляет собой гомозиготное состояние (по генам α-th-1), несовместимое с жизнью. Беременность в подобных случаях произвольно прерывается и у плода выявляют водянку мозга, гепатомегалию. Электрофоретическим исследованием гемоглобина обнаруживается Hb Bart's (80-90%, сочетающийся со следами HbH. Гемоглобинопатия H - один из вариантов а-талассемии - проявляется гемолитической анемией, увеличением селезенки, тяжелым течением костных изменений. Картина периферической крови характеризуется понижением содержания гемоглобина, анизо- и пойкилоцитозом, гипохромией и множественными включениями в эритроцитах (выпавший в осадок гемоглобин H). Гетерозиготные формы а-талассемии выявляются у родственников больных гемоглобинопатией H. а-Талассемия-1 (малая форма заболевания) возникает при сочетании гена α-th-1 с нормальным геном α-цепочкового синтеза. Она характеризуется небольшой анемией, умеренным анизо- и пойкилоцитозом, внутриэритроцитарными включениями, повышенной осмотической резистентностью эритроцитов. У взрослых больных а-талассемией-1 гемоглобиновые фракции бывают в пределах нормы, у новорожденных выявляется Hb Bart's (5-10%). а-Талассемия-2 (минимальная форма заболевания) развивается при сочетании гена α-th-2 с нормальным геном α-цепочкового синтеза. Клинические проявления отсутствуют.

### **Диагностика Талассемии:**

При анализе крови определяется гипохромная гиперрегенераторная анемия разной степени тяжести. В мазке крови обнаруживают гипохромные эритроциты малых размеров, мишеневидные, различной формы; много нормоцитов. В биохимическом анализе крови выявляются гипербилирубинемия за счет свободной фракции, гиперсидеремия, снижение ОЖСС, повышение активности ЛДГ. В эритроцитах повышен уровень фетального гемоглобина. Альфа-талассемия распространена преимущественно в Юго-Восточной Азии, Китае, Африке и в Средиземноморье. Синтез α-цепей кодируют 4 гена, поэтому степень нарушения их синтеза меньше, чем при β-талассемии; выраженный дисбаланс развивается только тогда, когда поражены все 4 гена. В то же время агрегаты из β-цепей, количество которых при а-талассемии обнаруживают в избытке, более растворимы, чем агрегаты из α-цепей, поэтому гемолиз при а-талассемии выражен слабее, чем при β-талассемии, а эритропоэз более эффективен. Следовательно, клинические и лабораторные данные при а-талассемии выражены менее отчетливо, чем при β-талассемии; их основное

отличие в биохимическом составе гемоглобина эритроцитов: при а-талассемии уменьшено содержание а-цепей гемоглобина. **Пренатальная (дородовая) диагностика** Если оба родителя страдают талассемией, целесообразно исследование плода в период беременности на предмет заболевания талассемией с целью возможного своевременного прерывания беременности. Обнаружение т.н. «гомозиготных» (более тяжелых) форм талассемии у плода – показание для прерывания беременности. Применяется 2 основных метода- фетоскопия и амниоцентез. Оба они связаны с получением клеток плода с помощью пункции через переднюю брюшную стенку (первая из них делается под контролем УЗИ) с последующим медико-генетическим исследованием полученных клеток. Врач-генетик определит предпочтительный метод исследования в зависимости от срока беременности, данных УЗИ и индивидуальных особенностей беременной. Оба метода имеют свой риск, в первую очередь - преждевременные роды. Имеется также, хотя и очень небольшой, риск присоединения инфекции и даже гибели плода (по данным литературы- около 3%). Для решения вопроса о планировании семьи людям, имеющим родственников, больных талассемией, обязательно следует обращаться к генетику и он назначит Вам, если нужно, необходимое дородовое обследование.

### **Лечение Талассемии:**

**Переливания эритроцитов.** При тяжелых формах талассемии потребность в переливаниях эритроцитарных препаратов крови возникает уже с первых месяцев жизни и сохраняется, хотя и в разной степени, пожизненно – развивается так называемая трансфузионная зависимость. Это означает, что гемоглобин в крови больных постоянно продолжает снижаться и других реальных способов его повышения, кроме таких переливаний, нет. Желательно, чтобы в крови больного содержание гемоглобина не падало до низких цифр, лучше осуществлять повторное переливание при еще удовлетворительных его уровнях- 95-100г/л. Дело в том, что при выраженном снижении гемоглобина активизируются многие присущие именно талассемии патологические процессы: например, упоминавшееся избыточное патологическое костеобразование, увеличение размеров печени и селезенки; ухудшается функция всех органов, снижается сопротивляемость к инфекциям из-за усилившегося кислородного голодания. При большой β-талассемии кроме замещения недостатка эритроцитов в циркулирующем кровяном русле с помощью переливаний эритроцитарных компонентов крови достигаются подавление собственного избыточного, но малоэффективного кровообразования в костном мозге больного, а также уменьшается всасывание железа в кишечнике. Таким образом, в наблюдении за больным талассемией важным является недопущение развития эпизодов выраженного падения уровня гемоглобина – это, во-первых, непосредственно может угрожать жизни, а во-вторых, способствует прогрессированию патологических проявлений талассемии. В то же время переливание эритроцитарных препаратов крови имеет свои существенные минусы. Как известно, при переливаниях препаратов крови обязательно учитывается совместимость донора и реципиента по группе крови, резус фактору. Но поскольку не существует в природе генетически одинаковых людей, то при повторных переливаниях организм пациента раньше или позже начинает вырабатывать белки-антитела, реагирующие с другими, более сложными частями мембран переливаемых кровяных телец (эритроцитов). Поэтому через некоторое время (обычно 3-4 года) организм больного становится биологически «совместимым» уже не с любым

донором, подходящим по группе крови и резус-фактору, а только с определенными донорами, обладающими специфическим набором белков-антигенов на эритроцитах. Поэтому переливания эритроцитарных сред при талассемии желательны проводить по индивидуальному подбору, осуществляемому специальной изосерологической лабораторией станций переливания крови. Кроме того, эритроцитарные среды для больных талассемией должны быть специально очищенными от других биологических компонентов, содержащихся в крови (лейкоциты, многочисленные белки плазмы), поскольку они являются причиной т.н. «пирогенных» реакций, проявляющихся ознобами и повышениями температуры, нередко до высоких цифр. Цельную кровь в настоящее время не переливают, переливания необработанной дополнительными методами эритроцитарной массы также не желательны. В качестве высокоочищенных эритроцитарных сред сейчас используются размороженные, отмытые или фильтрованные эритроциты, которые гораздо реже вызывают реакции. Но как бы то ни было, при наличии трансфузионной зависимости переливания неизбежны, поэтому можно лишь принимать меры к уменьшению их побочных действий и предупреждению реакций и осложнений. При более легких формах талассемии, когда у больных либо имеется анемия легкой степени (на уровне 90-110г/л), либо гемоглобин в норме, а главное – что он стабильно сохраняется у больного с течением времени и не продолжает неуклонно снижаться, переливания препаратов крови не проводятся. **Десферал.** Важной частью лечения является выведение избытка железа из организма с помощью препаратов из группы «хелатов» (т.н. «хелатная терапия»), осуществляемая препаратом «десферал». В настоящее время принято лечение подкожными многочасовыми инъекциями, наиболее удобно применение специальных аппаратов - т.н. помп, которые прикрепляются к одежде. Из фиксированного в помпе шприца десферал за несколько часов постепенно вводится подкожно пациенту. В идеале больные тяжелой формой талассемии должны получать десферал на протяжении всей жизни по 5 дней в неделю, но в реальной жизни это пока труднодостижимо. В странах с большой распространенностью талассемии, особенно высокоразвитых (например, в Италии) существуют специальные государственные программы помощи больным талассемией, которые предусматривают, кроме другого лечения, обеспечение необходимым для них десфералом и помпами для его введений. Из стран бывшего СССР аналогичная программа существует в Азербайджане. Хранить десферал следует в темном месте при +8-15°С, разводить непосредственно перед началом введения. С осторожностью назначается лечение десфералом у детей младше 2-х лет ввиду относительно большего риска развития побочных эффектов лечения. У таких детей лечение десфералом начинают, если уже проведено около 15-20 переливаний препаратов крови, т.е. потребность в переливаниях уже довольно большая. Для улучшения качества жизни больных предпочтительна инфузия десферала ночью. Следует систематически менять места подкожных инъекций во избежание местного повреждения кожи и подлежащих мягких тканей. Как и любое лечение, терапия десфералом имеет свои возможные побочные эффекты. Чаще встречаются аллергические реакции на препарат, возможна также лихорадочная реакция. В случае появления на фоне лечения десфералом каких-либо новых жалоб следует обратиться к врачу, он решит вопрос о продолжении лечения и о том, каким образом лечить побочные эффекты десферала. **Удаление селезенки (спленэктомия)** У некоторых больных очень большие размеры селезенки сами по себе начинают негативно сказываться на состоянии гемоглобина и других показателей системы крови. В таких случаях проводят ее хирургическое удаление. От самой талассемии эта операция не

излечивает, хотя и может смягчить ее проявления (что, впрочем, может и не произойти). Спленэктомия проводится только при очень больших размерах селезенки, а также когда имеют место явные признаки ее патологического действия на другие показатели крови (так называемый «гиперспленизм»), Операция не целесообразна ранее достижения возраста 5 лет, оптимальным считается возраст 8-10 лет. Первый год обычно наблюдается хороший эффект, но затем возможно рецидивирование проявлений талассемии, может нарасти увеличение печени. Кроме того, возрастает инфекционный риск, особенно относительно присоединения т.н. «пневмококковой» инфекции в виде сепсиса, пневмонии. В связи с этим обязательна вакцинация против пневмококка, проводимая предпочтительно в предоперационный период. Вообще же решение вопроса об удалении селезенки всегда должно приниматься с большой осторожностью. **Пересадка (трансплантация) костного мозга** В настоящее время все большее распространение получает лечение талассемии с помощью пересадки костного мозга. Это единственный метод радикального лечения талассемии. При выявлении талассемии желательнее, чтобы пациенты и члены их семей были «типированы по системе HLA» (т.е. прошли довольно сложное биологическое обследование на совместимость) с целью поиска возможного донора костного мозга. Однако найти подходящего донора обычно сложно, сама процедура поиска совместимого неродственного донора пока остается дорогой и длительной по времени. Очень дорога и сама пересадка костного мозга. Близкие родственники, даже если являются совместимыми по антигенам HLA, сами нередко имеют талассемию. Поэтому реальными кандидатами на лечение пересадкой костного мозга пока еще становятся относительно немногие больные талассемией. Следует отметить, что результаты пересадки костного мозга во многом зависят от качества проводившейся больному ранее терапии. Лучше результаты пересадки костного мозга у детей. Хотя разработка и внедрение новых методов лечения талассемий, включая пересадку костного мозга, продолжается, все же для подавляющего большинства больных реально возможными пока остаются приводившиеся выше «традиционные» методы лечения. В настоящее время также разрабатываются методы лечения талассемии с помощью генной инженерии. Больным талассемией следует соблюдать диету (стол №5). Полезны напитки, содержащие танин: чай, какао, а также орехи, соя – эти продукты уменьшают всасывание железа. Из-за склонности к кариесу рекомендуются фтористые зубные пасты, своевременная санация полости рта. Для улучшения функции печени врач назначает лекарства – т.н. «гепатопротекторы». К ним относится липоевая кислота, вит Е, препараты типа хорошо известного «эссенциале». Улучшает выведение железа из организма аскорбиновая кислота (витамин С) в дозе 50мг/сутки до 10 лет и 100мг/сутки у детей старше 10 лет. Также применяется лечение витаминами группы В, фолиевой кислотой. Увеличение дозы витаминов проводят при стрессе, беременности. Назначаются курсы желчегонных трав - мята, овес, кукурузные рыльца, барбарис, а также тюбажи. **Особенности лечения других форм талассемии** «Промежуточная» талассемия. Вследствие более мягкого течения заболевание не требует постоянных переливаний - обычно не чаще 1 раза в 2-3нед – 2-3мес. При присоединении интеркуррентных заболеваний, при операциях- проводятся переливания эритроцитарных сред при уровне гемоглобина ниже 70 г/л. Как правило, назначается лечение десфералом, но предпочтительнее после специального исследования обмена железа по уровню его содержания в крови и ответу на разовое введение десферала (т.н. «десфераловый тест»). При больших размерах селезенки с признаками избыточно повышенной функции рассматривается вопрос об ее оперативном удалении «Малая» талассемия. Переливаний

эритроцитов не требует. При анемии назначают фолиевую кислоту, также возможно решение вопроса о лечении десфералом по уровню сывороточного железа или десфераловому тесту. При тяжелых формах талассемии, особенно с наличием трансфузионной зависимости, больному оформляется инвалидность.

### **Профилактика Талассемии:**

Профилактика талассемии основывается на выявлении подверженных риску лиц посредством программ скрининга носителей или изучения историй семьи и предоставления адекватной информации о риске и о возможностях сокращения такого риска. Бета-талассемия обладает уникальным свойством: здоровых носителей можно определять простым, недорогим и точным анализом крови. Таким образом, можно выявлять пары носителей и информировать о генетическом риске до того, как они создадут семью. Скрининг - это недорогой и доступный способ выявления носителей, который можно предлагать в широкой гамме ситуаций в различных условиях: в средней школе, перед вступлением в брак или в женских консультациях. Пары выявленных таким образом носителей информируются о генетическом риске и о возможных вариантах его снижения, которые обычно включают дородовую диагностику. Большинство пар, подверженных риску талассемии, обращаются за дородовой диагностикой гемоглобинопатии. Стандартный метод диагностики - это взятие пробы ворсинок хорионов и анализ ДНК при сроке беременности 10-12 недель. Программы скрининга и консультирование могут привести к серьезному сокращению подверженных болезни новорожденных. Эти программы можно анализировать благодаря беседам с родителями, имеющими больных детей, хотя у них был доступ к скринингу и консультированию. В большинстве случаев рождение затронутых болезнью детей является результатом неспособности систем здравоохранения адекватно информировать родителей о возможном риске и мерах профилактики, а не тем, что они отвергают тестирование плода. Выбор соответствующей стратегии для введения профилактики талассемии зависит от конкретных условий. В некоторых обществах начинать можно с обеспечения дородовой диагностики для тех пар, которые уже знают о существовании риска либо благодаря скринингу, либо потому, что у них больной ребенок. Такой подход значительно сокращает число новорожденных с заболеванием. С другой стороны в обществах, где дородовая диагностика еще не обеспечена, можно предложить скрининг для лиц репродуктивного возраста. Эта стратегия ведет к меньшему сокращению числа детей с заболеванием, однако обычно стимулирует спрос на службы дородовой диагностики. В настоящее время во многих странах имеются примеры эффективного применения методов профилактики талассемии на основе различных программ скрининга носителей. Например, в Греции, на Кипре, в Исламской Республике Иран и Италии скрининг на талассемию до вступления в брак является стандартной; большинство пар, подверженных риску, определяется достаточно своевременно, чтобы предложить раннюю диагностику на первой беременности. Большинство таких пар пользуются этой услугой и имеют здоровых детей. В Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии и других странах северо-западной Европы, где дородовая диагностика широко распространена, скрининг предлагается во время беременности. Программы скрининга нуждаются в поддержке в виде просвещения общественности и регламентарных структур, с тем чтобы отдельные лица могли принимать обоснованные решения и чтобы люди были защищены от

дискриминации на основании результатов их тестов. Некоторые национальные программы, цель которых - содействие скринингу носителей, в свою очередь стимулировали социальные изменения, включая принятие во многих странах прекращения беременности в тех случаях, когда доказано, что плод страдает серьезным генетическим расстройством. Это привело к разработке соответствующих технологий и служб в Бахрейне, Исламской Республике Иран и Саудовской Аравии. Масштабы принятия и внедрения программ профилактики расширяются во многих частях Азии, например в Индии, Индонезии, Китае, Малайзии, на Мальдивских Островах, в Сингапуре и Таиланде. Генетическое консультирование играет важную роль в защите автономии индивидуума или пары и в осуществлении ими своего права на максимальную информацию о болезни и имеющихся возможностях. Эффективность служб по борьбе против талассемии зависит от учета их сотрудниками культурной практики и принятия действий, соответствующих данному социальному контексту. При консультировании также необходимо учитывать культурные, религиозные и этические взгляды личности или пары. Успех генетического консультирования в значительной степени определяется его просветительным, добровольным и непредписывающим характером.

### **Талассемия, симптомы и лечение**

Причисление талассемии к группе **гемоглобинопатии** не точно, так как в этом симптомокомплексе по существу не обнаруживается патологического гемоглобина, а лишь гемоглобин плодного (фетального) типа, который, как известно, встречается обычно у здоровых новорожденных. При талассемии, однако, образование гемоглобина F продолжается постоянно, не только в грудном возрасте, но и всю жизнь. Патологический симптомокомплекс талассемии зависит от наличия гемоглобина F (фетального) в несоответствующем для организма периоде жизни. Дополнительной патологией при гетерозиготной форме талассемии является увеличение количества гемоглобина Hb A<sub>2</sub>, который, между прочим, в небольшом количестве встречается у здоровых людей. Сущность талассемии заключается в расстройстве синтеза гемоглобина тройного вида: 1) наличии Hb F, 2) торможении образования Hb A и 3) увеличении процентного содержания Hb A<sub>2</sub>.

**Талассемия майор** Гомозиготная разновидность этого симптомокомплекса является тяжелой хронической прогрессирующей анемией гипохромного типа, которой сопутствует эритробластоз в периферической крови. Болезнь проявляется в раннем детском возрасте, и в течение нескольких месяцев (до нескольких лет) приводит к смерти. Исключительно редко встречаются гомозиготы с талассемией, дожившие до зрелого возраста. Симптомокомплекс встречается у жителей или у людей, родившихся в области бассейна Средиземного моря, а особенно у итальянцев (Сардиния, окрестности Феррары, Сицилия). Основной биохимической чертой талассемии (гомозиготный вид) является большое количество Hb F (фетального гемоглобина) в эритроцитах, превышающее иногда 90%. Процент этот колеблется в отдельных случаях, причем в среднем равняется 59,5%. Симптомы **гемолитической анемии** могут проявляться очень рано, в первые дни или первые недели жизни. Чаще, однако, болезнь проявляется в течение первых месяцев или в конце первого года жизни. Бледность является чаще всего первым симптомом исподволь начинающегося заболевания, которое может протекать с периодическими повышениями температуры. Кожа окрашена в грязно-желтый цвет, выраженной желтухи не наблюдается. Со временем увеличивается живот, что зависит от значительного увеличения селезенки и меньшего - печени. Общее развитие ребенка отстает. Дети обычно слабые, с



непропорционально большой головой по отношению к размерам туловища. При гомозиготной форме обращает на себя внимание довольно широкая и запавшая переносица (седловидный нос), выступающие скуловые кости, что придает лицу характерные черты. Рентгеновским исследованием можно обнаружить типичные изменения, наиболее выраженные в костях черепа. Определяется значительное расширение спонгиозного слоя и истончение наружной и внутренней пластинок костей черепа. Между этими пластинками видны характерные вертикальные более светлые полосы, напоминающие стоящие волосы или щетку. Эти изменения зависят от расширения пространства, занимаемого костным мозгом, в результате усиленного эритропоэза, что является компенсаторным фактором процесса усиленного гемолиза эритроцитов. Описанный симптомокомплекс отчетливо проявляется во второй половине первого года жизни.

**Морфологические особенности крови** при талассемии связаны с торможением образования гемоглобина А. Констатируется гипохромная микроцитарная анемия со значительным анизо- и пойкилоцитозом. Число эритроцитов колеблется между 1 и 3 миллионами. Выражением нарушения образования гемоглобина является не только бледность эритроцитов, но и неправильное распределение гемоглобина. В препаратах крови эритроциты выглядят, как бледные кружки, морфологически ничем не отличаются от форм, встречаемых при сидеропении.

Другой формой эритроцитов, более характерной для талассемии, являются мишеневидные эритроциты - Target cells. Они очень тонкие и потому называются также лептоцитами. Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах относительно нормальна, но ввиду малого объема клеток, среднее содержание гемоглобина в эритроците значительно понижено. Кроме того при талассемии встречается парадоксальное явление, заключающееся в гипохромной анемии при увеличении уровня, железа в сыворотке. Почти во всех случаях в крови находится большее или меньшее количество эритробластов. Осмотическая резистентность эритроцитов обычно повышена, мишеневидные эритроциты более устойчивы к гипотоническим растворам NaCl. Амплитуда гемолиза очень широка, напр. H1 при 0,54% NaCl и H3 при 0,2% NaCl, а иногда гемолиз эритроцитов не наступает даже в дистиллированной воде. Уровень билирубина в сыворотке обычно несколько повышен. Эритроциты в гомозиготных случаях талассемии, перелитые здоровым людям, живут меньше чем нормальные.

Миелограмма в разных случаях имеет разный характер. Костный мозг обычно богат клетками с выраженной гиперплазией красного ростка, что является общей чертой многих симптомокомплексов, протекающих с усиленным распадом эритроцитов. Часто встречается множество незрелых эритробластов (проэритробласты, базофильные эритробласты). Эритропоэз носит характер нормобластического, причем размеры нормобластов часто меньшие, чем в норме (так называемые микронормобласты), что зависит от уменьшения цитоплазмы более зрелых эритробластов. В отличие от обычной анемии, вызванной дефицитом железа, при талассемии в костном мозге имеется большое количество нормобластов с положительной реакцией на железо - сидеробласты.

**Клиническое течение.** Гомозиготное состояние, называемое *thalassemia major*, является тяжелым заболеванием, оно необратимо, кончается смертью. В семьях, где оба родителя являются носителями талассемии, у всех детей, за незначительным исключением, обычно проявляются симптомы тяжелой анемии, кончающейся смертельно. Болезнь протекает без ремиссий и гемолитических кризов.

**Прогноз** длительности жизни тем худший, чем раньше проявятся клинические симптомы. Astaldi и сотр. различают три степени средиземноморской анемии в зависимости от интенсивности симптомов: 1) наиболее тяжелая форма, проявляющаяся уже у новорожденных и часто заканчивающаяся смертью на первом году жизни; 2) форма менее тяжелая, проявляющаяся обычно во второй половине первого года жизни; дети эти часто доживают до школьного возраста; 3) форма более легкая, проявляется клинически на втором году жизни. Такие больные иногда достигают зрелого возраста. В последнее время обращено внимание на относительно частое появление симптомокомплекса, соответствующего средиземноморской анемии, в странах Среднего Востока: в Индии, Индонезии, Китае и на Тайване. Из этого следовало бы, что талассемия является очень распространенной формой расстройства синтеза гемоглобина. Но ввиду того, что во многих случаях заболевание в странах Азии имело более легкое течение, чем в классической форме, возникает предположение, что проявления гомозиготной талассемии в некоторых географических районах могут быть менее тяжелыми, чем в районе Средиземного моря. Кроме того правдоподобным является мутация гена талассемии, или же проявление других форм патологического гемоглобина в этих странах. Выявление у большинства больных на Тайване гемоглобина E позволяет взять под сомнение первоначальное мнение, якобы это были случаи более доброкачественной талассемии.

**Диагноз** талассемии в случаях выраженной средиземноморской анемии опирается на обнаружении тяжелой анемии у ребенка с увеличенной селезенкой и печенью, со специфическим грязно желтым цветом кожи, при сопутствующих типичных изменениях в костях и особых чертах лица. Необходимо узнать, из какого географического района больной происходит и его национальность, (что является существенным для диагноза, поскольку чаще болеют итальянцы, греки и испанцы), необходимо также обследовать родителей, братьев и сестер больного ребенка. В начальном периоде болезни, когда еще не проявились все симптомы, особенно костные, диагноз может быть довольно трудным, тем более, что в картине крови в определенном периоде еще не удастся обнаружить эритробластов. Диагнозу может помочь ориентировочное исследование морфологического состава крови. В окрашенных мазках определяется обычно анизоцитоз и гипохромное окрашивание эритроцитов, наличие мишеневидных эритроцитов, базофильная зернистость и ретикулоцитоз. Осмотическая резистентность эритроцитов значительно повышена. Наиболее существенным является обнаружение биохимическим путем и с помощью электрофореза увеличенного количества устойчивого к щелочам гемоглобина.

**Дифференциальный диагноз.** Большое сходство с талассемией имеется при серповидноклеточной анемии и врожденном сфероцитозе. Гематологические и лабораторные исследования позволяют исключить эти заболевания. Следует помнить, что серповидноклеточная анемия редко проявляется раньше 6 месяца жизни. Из общих заболеваний, которые до некоторой степени внешне сходны с талассемией, особенно в случаях с большой селезенкой, следует назвать лейкозы, болезнь Niemann-Pick'a болезнь Gaucher'a и другие тесзаурозы, кала-азар и малярию. Эти симптомокомплексы можно исключить на основании клинической картины, гистологических (биопсия) и гематологических исследований, дополненных рентгеновским исследованием костей. Меньшее дифференциально-диагностическое значение имеют другие заболевания, протекающие с периферическим эритробластозом у детей, такие, как врожденный сифилис, эритробластическая анемия и целиакция. Изменения в скелете при талассемии иногда могут быть подобны изменениям при рахите.

В наиболее тяжелых случаях с наличием множественных нетипичных и незрелых эритробластов в крови, возникает подозрение острого эритроцитарного миелоза. В этом последнем случае анемия носит характер нормохромной, симптомокомплекс не является наследственным, не встречается семейно. Наибольшее практическое значение имеет дифференциальная диагностика талассемии и тяжелой анемии, вызванной дефицитом железа. Основным признаком, позволяющим отличить эти два состояния, является высокий уровень железа в сыворотке у больных с талассемией. Кроме того оба симптомокомплекса различно реагируют на лечение железом, которое дает быстрое улучшение при сидеропении, и является безрезультатным при лечении талассемии. Как клиническая картина, так и течение этих двух заболеваний является совершенно различным. В случае появления ранних симптомов анемии у новорожденного следует иметь ввиду необходимость дифференцирования талассемии с эритробластозом плода. Иногда инфекционные заболевания у маленьких детей, или даже возникшие у плода, могут вызвать значительный эритробластоз в периферической крови, что следует также иметь ввиду при дифференциальной диагностике.

**Талассемия минор** При талассемии минор у гетерозиготных носителей признака талассемии, в отличии от гомозиготной формы, клиническая картина протекает настолько легко, что диагноз может быть поставлен совершенно случайно. При гетерозиготной форме гематологическая картина может быть более разнообразной чем при талассемии майор. Поэтому определение этих симптомокомплексов значительно менее точно. Они включают ряд различных разновидностей этого заболевания, от бессимптомных (так называемых *thalassemia minima*) до случаев с выраженной клинической картиной - анемией, увеличением селезенки, легкой желтухой. Течение гетерозиготных форм всегда более легкое, не прогрессирующее, не угрожает жизни. Опасность заключается главным образом в браках гетерозигот, гомозиготное потомство которых обнаруживает симптомы тяжелой прогрессирующей **анемии**.

**Гематологическая картина** во многих случаях талассемии характеризуется легкой микроцитарной гипохромной анемией. В мазках крови иногда видны мишеневидные эритроциты, довольно часто овальные, а также эритроциты с базофильной зернистостью. Эритробластов в мазках обычно нет. Описанная морфологическая картина характерна не только для случаев с анемией, но также и для бессимптомных. Характерна для многих больных с талассемией не анемия, а обратное явление - увеличение количества эритроцитов до 6 миллионов и более в 1 мм<sup>3</sup>. Важным диагностическим признаком при бессимптомном течении является увеличенная осмотическая резистентность эритроцитов. Изменения скелета, если вообще встречаются, мало характерны. Симптомокомплекс *thalassemia minor* (и *minima*), довольно широко распространенный в странах бассейна Средиземного моря, представляет гораздо большие диагностические трудности, чем гомозиготная форма, ввиду разнообразия форм, нетипичных клинических симптомов, а также довольно часто встречающихся бессимптомных форм или форм со скудными симптомами. В случаях, протекающих с анемией, лечение железом не оказывает влияния на гипохромность эритроцитов. Следует подчеркнуть, что ни описанные выше морфологические изменения эритроцитов, ни обнаружение увеличенного количества Hb F в крови не являются достаточно патогномичными и на этом основании нельзя со всей категоричностью поставить диагноз *thalassemia minor*. Уровень фетального гемоглобина колеблется в разных случаях от 21% до 30%. В настоящее время известно также, что у 97,6% носителей признака талассемии

(гетерозигот) отмечается значительное увеличение количества Hb A<sub>2</sub>, который в среднем в 2 раза превышает таковой у здоровых. Колеблется оно от 3,5 до 6%. В настоящее время считается, что увеличение Hb A<sub>2</sub> является патогномоничным для талассемии, а особенно для *thalassaemia minor*. И поэтому, каждый случай, в котором проявляются признаки талассемии, но не обнаруживается увеличения количества Hb A<sub>2</sub> следует рассматривать, как новую гемоглобинопатию.

**Лечение талассемии.** Гетерозиготная форма обычно не требует лечения. При гомозиготной форме, ввиду тяжелой анемии, необходимы периодические переливания крови, без которых дети рано гибнут. Обычно эти переливания производят после 6 месяца жизни, редко раньше. В некоторых случаях, если ребенок развивается правильно (несмотря на низкое содержание гемоглобина) и ему обеспечен хороший уход, переливания крови можно начать и позже, например, в половине второго года жизни. Исключительно в случаях гемолитической анемии, вызванной внеэритроцитарными факторами, осложняющими талассемию, производят спленэктомию. После операции наступает временное улучшение общего состояния, особенно в случаях с увеличенной селезенкой. После спленэктомии наблюдается также увеличение длительности жизни эритроцитов.

## **Фенилкетонурия**

Фенилкетонурия это распространенное наследственное заболевание, связанное с нарушением белкового обмена в организме человека. Одно из наиболее тяжелых последствий фенилкетонурии это поражение головного мозга и сопутствующие ему нарушения психического и физического развития детей. Впервые классическая фенилкетонурия была описана А. Феллингом в 1934 году. В 50-х годах впервые было проведено успешное лечение фенилкетонурии в Англии, а в конце 60-х годов был разработан метод выявления фенилкетонурии у новорожденных – метод Гатри (определение содержания фенилаланина в крови новорожденных детей). У девочек и мальчиков фенилкетонурия встречается почти с одинаковой частотой. Фенилкетонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это означает, что дети, больные фенилкетонурией, нередко рождаются от здоровых родителей, которые являются носителями измененного (мутантного) гена. На сегодняшний день возможно только диетологическое лечение фенилкетонурии. При раннем выявлении болезни и правильном соблюдении диеты ребенок с фенилкетонурией может вырасти совершенно здоровым.

### **Виды фенилкетонурии**

Выделяют фенилкетонурию I, II и III типов, которые отличаются с точки зрения проявлений и методов лечения.

- Фенилкетонурия I типа – наиболее распространенная классическая форма болезни (98% случаев). В основе возникновения данной формы фенилкетонурии лежит дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилаза, обеспечивающего превращение аминокислоты фенилаланина в тирозин.
- Фенилкетонурия II типа – встречается гораздо реже (1-2%) и характеризуется дефицитом фермента дигидроптеридинредуктазы. При данной форме болезни преобладает тяжелая умственная отсталость, судороги. Фенилкетонурия II типа очень быстро прогрессирует и приводит к смерти ребенка в 2-3 летнем возрасте.

- Фенилкетонурия III типа – провоцируется дефицитом тетрагидробиоптерина. Течение данного типа фенилкетонурии напоминают течение болезни II типа, а также включает уменьшение объема мозга (микроцефалию).

Причины возникновения фенилкетонурии

Основные причины возникновения фенилкетонурии следующие:

- Близкородственные браки, повышают вероятность рождения ребенка больного фенилкетонурией;
- Изменение (мутация) гена, локализованного на 12 хромосоме;

Что происходит при фенилкетонурии?

Как уже было сказано выше, при фенилкетонурии наблюдается дефицит определенного фермента (фенилаланин-4-гидроксилаза), который необходим для превращения аминокислоты фенилаланин в тирозин. Накапливающиеся в крови производные фенилаланина (фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты) оказывают прямое отравляющее воздействие на нервную систему.

Симптомы и признаки фенилкетонурии

В первые недели жизни большинство новорожденных детей с фенилкетонурией выглядят совершенно нормальными. Дети с фенилкетонурией рождаются в срок, с нормальной массой тела и нормальным ростом, нередко у них светлые волосы, голубые глаза и светлая кожа. В некоторых случаях первые симптомы болезни могут появиться уже в первые несколько недель жизни ребенка. Основное проявление фенилкетонурии у новорожденных это неукротимая рвота, которая иногда принимается за признак пилоростеноза (сужение выхода из желудка). Основные симптомы фенилкетонурии начинают проявляться в возрасте от 2 до 6 месяцев: родители и врач замечают отставание ребенка в физическом и психическом развитии. Дети с фенилкетонурией с запозданием начинают сидеть и ходить.

Другими симптомами фенилкетонурии являются повышенная потливость со специфическим (мышинным) запахом мочи и пота, а также:

- Вялость
- Упорная рвота
- Отсутствие интереса к окружающему миру
- Уменьшение размеров головы
- Повышенная раздражительность
- Судорожные припадки
- Беспричинная плаксивость
- Сонливость
- Беспокойство
- Кожные изменения (экзема, дерматиты)
- Позднее прорезывание зубов (после 18 месяцев)

По мере развития фенилкетонурии у ребенка наблюдается повышение мышечного тонуса отдельных групп мышц, что может проявляться специфической позой ребенка – поза «портного» (согнутые руки в локтях и поджатые ноги в коленях). Так же наблюдается дрожание (тремор) рук. Отставание в психическом развитии ребенка наблюдается со второго полугодия жизни. Формируется задержка психоречевого развития (дети не произносят слогов), и задержка моторного развития (позже начинают держать головку, садится, вставать на ножки). При несвоевременно начатом лечении, у детей с фенилкетонурией наступает глубокая психическая инвалидность. Так, у 60% детей с фенилкетонурией старше 3-4 лет отмечают почти полное отсутствие речи и мышления (идиотию).

### **Диагностика фенилкетонурии**

В целях диагностики фенилкетонурии определяют уровень фенилаланина и его производных в крови, моче и спинномозговой жидкости, а также уровень гидроксилазы фенилаланина, дигидроптеридинредуктазы или тетрагидробиоптерин синтетазы. В последние годы в целях ранней диагностики фенилкетонурии производят массовое обследование (скрининг) новорожденных. Для постановления диагноза фенилкетонурии, у всех новорожденных в роддомах берут кровь (из пяточки, через 1 час после кормления ребенка) для обследования: у доношенного ребенка на 4 день жизни, у недоношенного на 7 день. При концентрации фенилаланина в крови более 2,2 мг% родителей с ребенком вызывают в генетический центр, для осмотра и проведения повторного анализа крови ребенка.

Возможны случаи, когда содержание фенилаланина в крови не превышает высоких показателей, но несколько превышает норму (4-5 мг%). За такими детьми ведется наблюдение, в течение первого месяца жизни и проводятся повторные проверки уровня фенилаланина в крови.

У больного фенилкетонурией ребенка уровень фенилаланина в крови может достигать 20-30 мг%. Существуют также генетические методы диагностики генного дефекта при фенилкетонурии, при которых исследуют клетки крови (лимфоциты), клетки околоплодной жидкости плода (амниоциты) или клетки наружной зародышевой оболочки (хориона). Данные методы обследования позволяют установить мутантный ген и с точностью определить форму фенилкетонурии.

### **Лечение фенилкетонурии**

Основным и единственным на сегодняшний день методом лечения фенилкетонурии является диетотерапия. Специфическую диету при фенилкетонурии следует соблюдать в течение длительного времени (более 10 лет с момента подтверждения диагноза). Лечение диетой начинают при уровне фенилаланина в крови 15мг% и выше.

### **Допустимая норма потребления фенилаланина в зависимости от возраста ребенка**

Дети с фенилкетонурией способны усваивать только небольшие количества фенилаланина, представленные в таблице ниже:

Возраст ребенка	Допустимое суточное количество фенилаланина (мг/кг массы тела)
До 2 мес.	60
2-3 мес.	60-55
3-6 мес.	55-45
6-12 мес.	45-35
1-1,5 года	35-30

1,5-3 года	30-25
3-6 лет	25-15
Старше 6 лет	15-10

### **Возможно ли грудное вскармливание при фенилкетонурии?**

Грудное вскармливание при фенилкетонурии возможно и даже приветствуется, однако только в том случае если мать больного ребенка будет придерживаться строгих правил кормления. В частности, необходимо строго контролировать количество грудного молока, которое получает ребенок. Для этого кормление проводится только сцеженным молоком, которое дается ребенку в строго определенном количестве (см. таблицу выше).

Для покрытия энергетических потребностей ребенка к разрешенному количеству грудного молока или обычной молочной смеси добавляют необходимое количество специализированной смеси – гидролизата белка, (см. ниже), которая не содержит фенилаланина. По мере роста ребенка грудное молоко постепенно полностью заменяют на специализированную смесь.

### **Расчет необходимого объема молока в зависимости от возраста и веса ребенка**

Общий объем питания (грудное молоко + специальная смесь) должен соответствовать возрасту ребенка больного фенилкетонурией.

**Пример:** Ребенок 2 месяца, вес 4200гр. Допустимое количество фенилаланина которое ребенок может получить в сутки:  $60 \cdot 4 = 240$  мг. Так как в 100 мл грудного молока содержится 56 мг фенилаланина, то ребенок может получить:  $(240 \cdot 100) / 56 = 428$  мл молока в сутки.

### **Способ приготовления смеси с гидролизатом белка для детей первого года жизни.**

Для приготовления смеси с гидролизатом белка используют сцеженное грудное молоко, растительное масло, кукурузный крахмал, сахар, вода, гидролизат белка. В растительное масло добавляют кукурузный крахмал, сцеженное грудное молоко, сахар – все перемешивают. Добавляют воду  $\frac{1}{2}$  от общего количества жидкости необходимого ребенку (см. ниже таблицу), кипятят 2 минуты. В оставшейся воде разводят гидролизат белка, кипятят и после кипячения, смешивают обе жидкости. Приготовленную смесь разливают по бутылочкам и хранят в холодильнике. Перед употреблением смесь нагревают до температуры 37 градусов.

<b>Вес младенца, кг</b>	<b>Потребление жидкости в день, мл</b>
до 3,5	525
4	600
4.5	675
5	750
5.5	825
6	900
6.5	975
7	1050
7.5	1125
8	1200

8.5	1275
9	1350
9.5	1425
более 10	1500

Примерный суточный рацион ребенка больного фенилкетонурией, 4 - 6 месяцев жизни с массой тела 5-6 кг:

- Грудное молоко - 350 г
- Масло растительное – 10г
- Масло сливочное – 8 г
- Кукурузный крахмал – 20г
- Рыбий жир - 1 ч. л
- Белковый гидролизат - 23 г
- Яблочный сок - 50 г
- Яблочное пюре – 30 г
- Сахар - 20 г
- Глюкоза 20 г

Для питания детей с фенилкетонурией используются специальные продукты – гидролизаты белка или смеси аминокислот, полностью или частично лишенные фенилаланина. Эти лечебные смеси приближены по составу к грудному молоку и содержат все необходимые ребенку пищевые компоненты.

Для больных детей первого года жизни используют:

- Афенилак
- Аналог – ХР;
- Лофеналак
- Продукты для детей старше 1 года:
- Тетрафен;
- Фенил-фри;
- Максимум – ХР
- Максамаид - ХР
- Смесь «Максамум – ХР» рекомендуют использовать также и для детей старше 6 лет и питания беременных женщин больных фенилкетонурией.

Смеси аминокислот и гидролизатов белка вводят в рацион ребенка постепенно. Начальная доза может составлять 1/3 – 1/5 от суточного количества препарата. За неделю количество лечебной смеси доводят до необходимого объема. Детям первого года жизни гидролизат



белка добавляют в каждый прием пищи. Детям старше 1 года смесь дают 2 раза в день – утром и в полдник, разбавляя смесь соками или чаем.

### **Правило введения прикорма в питание детей больных фенилкетонурией.**

Рацион ребенка больного фенилкетонурией после года значительно отличается от диеты здоровых детей. Основу стола должны составлять овощи и фрукты, а также безбелковые продукты (безбелковые макароны, саго, кукурузный или амилопектиновый крахмал, безбелковый хлеб и кондитерские изделия, безбелковые крупы). Дефицит жира должен быть восполнен за счет сливочного и растительного масел, а у детей первого года жизни — за счет рыбьего жира.

- Введение прикорма у детей больных фенилкетонурией начинается 4 месячного возраста: рацион расширяют за счет фруктовых и ягодных соков (грушевый, яблочный, сливовый).
- Первый прикорм в виде твердой пищи вводят в 4,5 - 5 месяцев: овощное пюре или плодовоовощные консервы, но без добавления молока.
- Второй прикорм в 5.5 месяцев: 10%-ную кашу из молотого саго, безбелковой крупы или безмолочной каши промышленного производства на основе кукурузной и рисовой муки, которые содержат не более 1,0 г белка в 100 мл готового к употреблению продукта.
- С 6-7 месяцев в питание вводят муссы, кисели, которые готовятся с использованием амилопектинового набухающего крахмала и фруктового сока.

При соблюдении диеты, детям больным фенилкетонурией рекомендуют – резко ограничить потребление пищи с высоким содержанием фенилаланина. В этих целях из рациона больного исключают продукты питания с высоким содержанием белка:

- Мясо
- Рыба
- Колбасы
- Яйца
- Творог
- Хлебобулочные изделия
- Крупы
- Бобовые
- Орехи
- Шоколад

Овощи, фрукты и молоко вводят в диету на основании подсчета содержащегося в них фенилаланина (1 гр белка содержит приблизительно 50 мг фенилаланина).

Содержание фенилаланина в продуктах (в граммах на 100г продукта)

- Молоко женское — 0,056

- Крупа рисовая — 0,313
- Крупа манная — 0,399
- Крупа гречневая — 0,395
- Крупа овсяная — 0,363
- Крупа пшенная — 0,48
- Крупа перловая — 0,331
- Горох — 0,763
- Мука пшеничная — 0,322
- Макароны изделия — 0,488
- Хлеб ржаной — 0,278
- Хлеб пшеничный — 0,330
- Печенье — 0,334
- Картофель — 0,083
- Морковь — 0,059
- Капуста белокочанная — 0,073
- Помидоры — 0,023
- Апельсины — 0,04
- Лимоны — 0,032
- Сок яблочный — 0,021
- Сок апельсиновый — 0,042
- Сок лимонный — 0,036

#### Лекарства в лечении фенилкетонурии

В лечении фенилкетонурии используются следующие лекарства:

- Препараты кальция, фосфора, железа
- Витамины
- Препараты, улучшающие мозговое кровообращение (ноотропы – церебролизин, аминолон, энцефабол)
- Препараты, улучшающие тканевой обмен (АТФ, рибоксин)
- Препараты, улучшающие микроциркуляцию (трентал, теоникол, пентоксифиллин)

Очень полезна таким детям лечебная физкультура – массаж, гимнастика.

## Контроль лечения фенилкетонурии

Диетическое лечение детей с фенилкетонурией проводят под строгим контролем содержания фенилаланина в крови. Оптимальный показатель фенилаланина должен быть в пределах 3-6 мг%, при его значительных колебаниях проводят коррекцию белка в рационе ребенка больного фенилкетонурией. Уровень фенилаланина определяют каждый месяц в течение первого года жизни ребенка. У детей старше 1 года исследование уровня фенилаланина проводят один раз в 2-3 месяца. Все дети, больные фенилкетонурией должны находиться под наблюдением психоневролога и педиатра.

**Фенилкетонурия** (phenylketonuria; фенилаланин + кетоны + греч. uron моча; синоним: фенилпировиноградная олигофрения, болезнь Феллинга) — наследственная болезнь, обусловленная нарушением обмена фенилаланина; проявляется отставанием в физическом развитии и прогрессирующим слабоумием, расстройствами движений и мышечного тонуса. Средняя частота встречаемости патологии по результатам массовых обследований новорожденных составляет 1:10 000; мальчики и девочки болеют одинаково часто, однако мальчики чаще погибают на 1-м году жизни.

### Этиология

Классическая фенилкетонурия впервые описана Феллингом (I. A. Fölling) в 1934 г. Позднее был установлен генетически детерминированный дефект фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, который катализирует реакцию гидроксилирования L-фенилаланина в тирозин. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

### Патогенез

Фенилаланин является незаменимой аминокислотой для построения белковой молекулы и, кроме того, служит предшественником гормонов щитовидной железы (в частности, тироксина), адреналина и меланина. Метаболический блок при отсутствии фенилаланин-4-гидроксилазы приводит к накоплению поступающего с пищей фенилаланина во всех жидких средах организма; в сыворотке крови его концентрация достигает 0,15—0,2 г/л (при норме 0,01—0,02 г/л). Последствиями энзиматического дефекта являются также активация вспомогательных путей распада фенилаланина и накопление в тканях токсических продуктов его обмена (фенилпировиноградной, фенилмолочной и других кетоновых кислот), повышение экскреции последних с мочой: вторичные нарушения обмена тирозина и триптофана: пониженное образование нейромедиаторов головного мозга (серотонина, дофамина и др.), обуславливающее запуск патогенетического механизма задержки умственного развития и прогрессирующего слабоумия; нарушения аминокислотного равновесия организма как в жидкостных его средах, так и клетках. Установлена не только генетическая и клиническая неоднородность аномалий обмена фенилаланина, но и обнаружены дефекты обмена или синтеза биоптерина, приводящие к развитию атипичных форм фенилкетонурии. Несмотря на то, что последние встречаются нечасто и составляют не более 10% всех случаев фенилкетонурии, знание их чрезвычайно важно вследствие различий в биохимической картине патологии и специфической терапевтической тактике. Клиническая картина вариабельна, однако в первые месяцы жизни дети в большинстве случаев выглядят совершенно здоровыми, хорошо прибавляют в весе. Лишь некоторые из них с первых дней после рождения вялы, сонливы, реже беспокойны, не фиксируют взгляд на предметах, не поворачиваются к источнику звука, поздно начинают гулить. Обычно ранними симптомами болезни являются запах плесени, исходящий от мочи и кожи ребенка, рвота, трудности вскармливания (часто в сочетании с пилоростенозом), а также повышенная

возбудимость и двигательная гиперактивность, отставание в физическом развитии, отчетливо проявляющееся во втором полугодии жизни. В это время отмечается прогрессирование основного признака фенилкетонурии — задержка психического развития (фенилпировиноградная олигофрения); позднее присоединяются пирамидные знаки, атаксии, гиперкинезы. Значительно задерживается формирование моторных функций, примерно у четверти больных фенилкетонурией развиваются судороги. Дети, как правило, белокурые с голубыми глазами, светлой кожей, которая чувствительна к травматизации, у них часты проявления экземы, дерматита; имеются папулезные высыпания. Телосложение диспластическое, нередко выявляются пороки сердца, уменьшение размеров черепа, гипогенитализм и нанизм, вегетативные дисфункции, расстройства координации движений, нарушения походки, поведения. Клинических отличий классической и атипичных форм фенилкетонурии не существует. Форма фенилкетонурии выявляется только в процессе лечения. Для атипичных форм характерно прогрессирование проявлений болезни, несмотря на адекватное лечение с помощью диеты. При классической форме под влиянием диеты с резким ограничением продуктов, содержащих фенилаланин, клинические проявления редуцируются.

**Диагноз** основывается на обнаружении в сыворотке крови новорожденного повышенной концентрации фенилаланина с помощью микробиологического теста Гатри и его аналогов. Для выявления в моче фенилпировиноградной кислоты и других кетоновых кислот, появляющихся к концу 1-й недели жизни, используют пробу Феллинга с 5—10% раствором FeCl<sub>3</sub> или применяют индикаторные бумажки «Фенистикс», «Биофан» и др. Проба считается положительной при появлении сине-зеленого окрашивания. Нарушения обмена биоптерина диагностируют по обнаружению повышенного содержания фенилаланина в крови в сочетании с низким количеством продуктов обмена нейротрансмиттеров (гомованилиновой, ванилилминальной, оксииндолилуксусной и других кислот) в моче (см. Симпатоадреналовая система). С помощью автоматического аминоканализатора осуществляют количественное определение концентрации фенилаланина в крови. Нагрузочные пробы с L-фенилаланином используют для уточнения причин гиперфенилаланинемии и для определения гетерозиготного носительства.

**Дифференциальный диагноз** проводят с другими формами нарушений аминокислотного обмена, последствиями родовой травмы новорожденных, а также внутриутробными и перинатальными инфекциями.

### **Лечение**

Основа его — диета с резким ограничением содержания фенилаланина, который в больших количествах содержится в продуктах животного происхождения, в том числе в молоке. Больным детям назначают белковые гидролизаты типа лофеналака, цимограна и др., широко используют овощные и фруктовые соки и пюре. Своевременное назначение патогенетически обоснованной терапии служит мерой профилактики тяжелых церебральных повреждений, предупреждает также нарушения структуры и функции печени, создавая тем самым благоприятные условия для развития детей с этой патологией. Некоторые атипичные формы фенилкетонурии не поддаются лечению ранним ограничением фенилаланина в рационе. Клинически это становится очевидным, когда у ребенка развиваются неврологические нарушения, а задержка умственной развития и нарастание клинической симптоматики не прекращаются, несмотря на адекватное снижение уровня фенилаланина в сыворотке крови с помощью диеты. В таких случаях с целью улучшения синтеза нейромедиаторов проводят заместительную терапию L-ДОФА и 5-гидрокситриптофаном, а также назначают

аскорбиновую кислоту, гепатопротекторы (эссенциале-форте, карсил, рибоксин и т.п.), симптоматические средства (противосудорожные и др.).

**Прогноз** классической формы фенилкетонурии при ранней диагностике и своевременной диетической коррекции в основном благоприятный, однако в ряде случаев из-за возможных дефектов в физическом развитии, замедленном становлении речи наблюдаются трудности в обучении даже при достаточно высоком интеллекте.

**Профилактика** заключается в массовом скринирующем обследовании всех новорожденных и детей грудного возраста с целью выявления повышенного содержания в крови фенилаланина. Женщины с фенилкетонурией, успешно леченные с помощью диеты, должны вновь вернуться к ней перед зачатием и во время беременности в связи с опасностью, угрожающей даже генетически нормальному плоду в случае повышения уровня фенилаланина и его метаболитов.

**Фенилкетонурия** - это заболевание связанное с нарушением обмена аминокислот и приводящее к поражению центральной нервной системы. Заболевание несколько чаще встречается у девочек. У здоровых родителей, являющихся гетерозиготными носителями мутантного гена нередко рождаются больные дети, а родственные браки увеличивают частоту рождения ребенка, страдающего фенилкетонурией (ФКУ). Заболевание чаще встречается в северных европейских странах – частота 1:10000, в Ирландии с частотой 1:4560, в России- 1: 8-10000, почти не встречается у негров.

**В основе фенилкетонурии лежит дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилаза**, который обеспечивает превращение фенилаланина в тирозин. В результате этого происходит значительное накопление в тканях и жидкостях организма больного как самого фенилаланина, так и его производных( фенилуксусная, фенилпировиноградная, фенилмолочная кислоты, а также фенилацетилглутамин, фенилэтилламин и др.) Которые оказывают прямое токсическое действие на центральную нервную систему, вызывают нарушения: в белковом обмене, обмене липо- и гликопротеидов, в метаболизме гормонов; вызывают расстройства транспорта аминокислот, нарушение обмена катехоламинов и серотонина, а также перинатальные факторы.

**Симптомы фенилкетонурии** В периоде новорожденности ребенок выглядит здоровым, первые симптомы фенилкетонурии чаще появляются в возрасте от 2-х до 6-ти месяцев. Это выраженная вялость, отсутствие интереса к окружающему, возможно – повышенная раздражительность, беспокойство, рвота. Во втором полугодии жизни у ребёнка выражено отставание в психическом развитии: менее чем 10% -это слабая степень олигофрении, а приблизительно у 60% детей, страдающих ФКУ формируется идиотия. Рост у ребёнка может быть нормальным, а может быть и снижен. Отмечается позднее прорезывание зубов, некоторое уменьшение размеров черепа, дети поздно начинают сидеть и ходить. У таких детей своеобразные поза и походка: они стоят широко расставив ноги, согнутые в коленных и тазобедренных суставах, опустив голову и плечи, ходят мелкими шагами, покачиваясь. Сидят они поджав ноги ( положение портного), это связано с повышенным мышечным тонусом. Эти дети обычно светловолосые, голубоглазые, кожа почти полностью лишена пигмента, характерен «мышиный» запах, у части больных бывают эпилептические припадки, но с возрастом они проходят. Выражены потливость, дермографизм и синюшность конечностей (acroцианоз), вследствие этого повышенная чувствительность к солнечным лучам и травмам. Значительно чаще у таких детей встречается дерматит, тяжёлая экзема, артериальная гипотония, склонность к запорам.

**Диагноз фенилкетонурии** Диагноз фенилкетонурии необходимо поставить сразу при рождении, для профилактики тяжелых последствий ФКУ. Вот поэтому в роддоме на 4-й -5-й день жизни новорождённого(доношенного) и на 7-й день- у недоношенного берут кровь на обследование на ФКУ. Через час после кормления каплей капиллярной крови пропитывают специальный бумажный бланк. При концентрации фенилаланина в образце крови более 2,2мг% ребенка с родителями направляют в медико-генетический центр для осмотра, дообследования, уточнения диагноза.

**Лечение фенилкетонурии** Единственным методом лечения фенилкетонурии является своевременно организованная диетотерапия (с первых дней жизни.), по принципу резкого ограничения фенилаланина, содержащегося в пище, исключаются продукты с высоким содержанием белка ( мясо, рыба, творог, яйцо, бобовые, крупы, шоколад, орехи, хлебобулочные изделия и др.) В основном в лечебном рационе больных ФКУ используются специализированные продукты отечественного и зарубежного производства. Для детей первого года лечебные продукты приближены по составу к грудному молоку. Это – смеси «Афенилак », «Лофенилак» и др. Для детей старше года такие смеси, как «Фенил-фри», «Максамум-ХР», «Тетрафен» и др. Смесь «Максамум-ХР» назначается детям старшего возраста(после 6-ти-8-ми лет), а также беременным женщинам, страдающим ФКУ. Источником жира для больных ФКУ является растительное, сливочное, топленое масло. В рацион включают различные овощи, фрукты, соки, сахара. Эти дети находятся под постоянным наблюдением участкового педиатра, психоневролога. Контроль за содержанием фенилаланина в сыворотке крови проводят в начале лечения – еженедельно, а затем при нормализации показателей – ежемесячно в течении первого года жизни, у детей старше года при нормальных показателях – 1раз в 2-3 месяца.

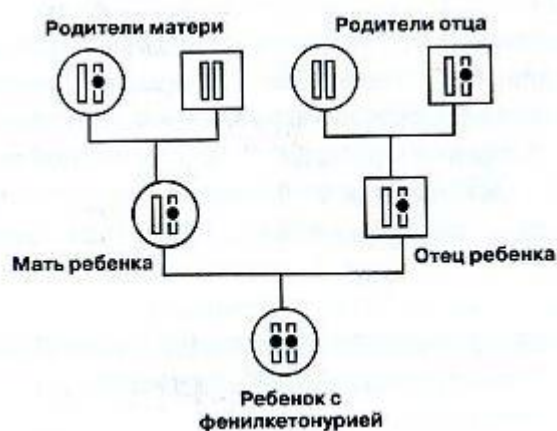
**Прогноз при фенилкетонурии** в отношении умственного развития в основном зависит от сроков начала лечения.

## Фенилкетонурия

**ЧТО ТАКОЕ ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ?** Фенилкетонурия, которую сокращенно называют ФКУ, является одной из наследственных болезней обмена веществ, обусловленной изменением (мутацией) в определенном гене. ФКУ не очень редкое заболевание. В России оно встречается в среднем с частотой 1 на 7000 новорожденных.

### КАК НАСЛЕДУЕТСЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ?

Наследуется ФКУ по аутосомно-рецессивному типу, т.е. больные накапливаются в семье в одном поколении. Схема такого наследования приведена на рисунке, на котором изображен фрагмент родословной семьи, в которой родился ребенок, больной ФКУ. На родословной мужчины обозначены квадратиком, а женщины - кружочком. Внутри этих квадратиков и кружочков нарисована только одна хромосома из 23 пар, имеющих у человека. Эта хромосома несет нормальный или дефектный (мутантный) ген фенилкетонурии, последний помечен черной точкой. На рисунке для простоты изображена только хромосома, содержащая ген, мутации в котором



вызывают ФКУ. У ребенка в обеих хромосомах содержится мутантный ген и поэтому он болен. У каждого из родителей мутантный ген содержится только в одной хромосоме, а вторая хромосома нормальная и поэтому они здоровы. Такие люди, которые имеют один нормальный и один дефектный ген, называются носителями мутантного гена.

У бабки по матери мутантный ген также имеется только в одной хромосоме, как и у деда со стороны отца. Они, как и родители больного ребенка, здоровы, но передали хромосомы, содержащие мутантный ген, своим детям. У вторых деда и бабки обе хромосомы содержат только нормальный ген. Таким образом, при рецессивном наследовании болен только тот член семьи, который получил от своих родителей обе хромосомы, несущие мутантный ген. Все остальные члены семьи здоровы, в том числе и те, кто является носителем мутантного гена. На представленном фрагменте родословной видно, что у родителей больного ребенка могут еще появиться больные дети. Вероятность появления больного ребенка в семьях, в которых родители являются носителями мутантного гена, составляет  $1/4$  или 25%. Эта вероятность не меняется от числа больных или здоровых детей в семье: для каждого следующего ребенка риск, что он будет болен, составляет 25%. Вероятность рождения здорового ребенка, обе хромосомы которого содержат только нормальный ген, составляет также 25%. Вероятность появления детей, у которых будет один нормальный и один дефектный ген, составляет 50%, они, как и их родители, будут здоровыми носителями мутантного гена. Многие родители больных ФКУ детей и их родственники, первый раз встретившись с врачом-генетиком, настойчиво повторяют, что у их ребенка не наследственное заболевание, так как в их семье ни у кого из родственников никогда не было такого заболевания. В этом случае только доступное объяснение о том, что правила наследования бывают разные, и не редко больной с наследственным заболеванием бывает единственным в семье, позволяют родителям понять, с какой ситуацией они столкнулись.

#### ПОЧЕМУ РЕБЕНОК МОЖЕТ ЗАБОЛЕТЬ ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ?

ФКУ обусловлена мутацией в гене, который отвечает за синтез фермента, участвующего в превращении аминокислоты фенилаланина в тирозин. В результате мутации в гене фермент оказывается дефектным, фенилаланин не может превратиться в тирозин и накапливается в крови. Возникает так называемый метаболический блок. Фенилаланин, как и тирозин, являются аминокислотами, а аминокислоты - это те кирпичики, из которых построены все белки. Так как новорожденный постоянно получает с пищей белки (в молоке матери основным белком является казеин), то уровень фенилаланина постоянно растет и, наконец, достигает таких концентраций, при которых он становится токсичным, в первую очередь, для развивающегося мозга младенца.

#### КАКИЕ НАРУШЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ ВЫЗЫВАЕТ ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ?

Без лечения у 95% младенцев с ФКУ развивается тяжелая умственная отсталость и задержка в моторном развитии. Дети не могут сидеть, стоять, ходить, и умственное развитие с возрастом продолжает снижаться. Кроме того, у больного могут появиться судороги, экзема на коже, а в старшем возрасте присоединяются грубые нарушения в поведении. У некоторых больных отмечается маленький размер головы и сердечные пороки.

#### ЧТО ТАКОЕ СКРИНИНГ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ФЕНИЛКЕТОНУРИЮ?

Для того, чтобы избежать развития таких тяжелых клинических проявлений ФКУ нужно, чтобы новорожденный с повышенным содержанием фенилаланина в крови был выявлен в первые дни жизни. Для этого практически во всех странах мира существуют программы скрининга на ФКУ. В России скрининг новорожденных проводится в абсолютном большинстве территорий. Он заключается в том, что у новорожденного на 4 -5 день жизни

перед выпиской из родильного дома берут из пятки несколько капель крови, которую наносят на специальную фильтровальную бумагу. Кровь высушивается, и такой бланк, на котором указана фамилия новорожденного и ряд других сведений, необходимых для его идентификации, переправляется в лабораторию региональной медико-генетической консультации. В лаборатории определяют содержание в крови уровня фенилаланина. Если уровень фенилаланина оказывается низким, то это означает, что у ребенка нет ФКУ. Если же уровень фенилаланина в крови высокий, то возникает подозрение на фенилкетонурию. В этом случае лаборатория запрашивает теперь уже в педиатрической службе, так как новорожденный выписан из родильного дома, повторное взятие крови у младенца. В этой связи родители узнают от педиатра, что первый тест на ФКУ у их ребенка оказался ненормальным. У них появляется повод для беспокойства. Повторное тестирование образца крови у ребенка является решающим. В большинстве случаев при повторном исследовании уровень фенилаланина оказывается нормальным. Это означает, что результат первого исследования был неверный (его называют ложноположительным). Причины этого могут быть связаны как с состоянием младенца на момент взятия крови, так и с какой-то ошибкой в анализе. Этот результат, свидетельствующий о том, что у ребенка нет ФКУ, сразу сообщается родителям, и они могут успокоиться.

#### ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ДИАГНОЗ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ ПОДТВЕРДИЛСЯ?

Если и при втором тестировании уровень фенилаланина остается высоким, то это означает, что ребенок болей ФКУ, и семья немедленно приглашается в медико-генетическую консультацию. Здесь родителям объясняют, что такое ФКУ, почему она возникла у их ребенка, и назначают лечение. Если лечение начато рано, то клинические симптомы ФКУ у ребенка не проявятся, и он будет расти здоровым, практически не отличаясь от сверстников. Смысл лечения заключается в уменьшении содержания фенилаланина в пище, которую получает ребенок. Обычно это достигается за счет специальных смесей, содержащих в необходимых количествах все незаменимые аминокислоты, за исключением фенилаланина. Успех лечения во многом определяется тем, насколько родители больного ребенка осознали важность диетотерапии, и насколько строго они ее выполняют. Обо всем этом и о многом другом семье расскажет врач-генетик во время первого визита семьи в медико-генетическую консультацию. Затем такие визиты станут регулярными. У ребенка будут постоянно контролировать содержание фенилаланина в крови, и, в зависимости от лабораторных показателей, корректировать состав тех продуктов, которые, с одной стороны, не будут повышать уровень фенилаланина, а с другой, обеспечивать нормальный рост и развитие ребенка. Постоянный контакт семьи с врачом-генетиком является залогом успешного лечения фенилкетонурии. В России диетотерапия для больных ФКУ проводится до возраста ребенка 7 - 8 лет, но многие родители продолжают ее и дольше.

#### МОЖНО ЛИ ПОМОЧЬ СЕМЬЕ, В КОТОРОЙ ПОЯВИЛСЯ БОЛЬНОЙ ФКУ, ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ?

Да, и довольно успешно. Для ФКУ возможна дородовая диагностика. Первым шагом в этом направлении является обращение в медико-генетическую консультацию, где врач-генетик определяет показания и возможные методические подходы к дородовой диагностике. В каждом конкретном случае решается вопрос о необходимости молекулярно-генетического обследования больного ребенка или родителей, а затем плода. Сама процедура заключается в том, что во время беременности в сроке 9 - 11 недель или 16 - 18 недель врач акушер-гинеколог проводит забор очень небольшого количества клеток плода, находящихся в околоплодной жидкости, плодных оболочках или крови плода, и направляет этот материал в



специальную лабораторию пренатальной диагностики. В этой лаборатории врачи лаборанты-генетики проводят молекулярную диагностику, т.е. определяют наличие или отсутствие мутации в гене, отвечающем за фенилкетонурию. В случае положительного результата семья решает вопрос о прерывании беременности больным плодом или настраивается на появление еще одного больного ребенка. Это право выбора остается за семьей.

## **АЛКАПТОНУРИЯ (ОХРОНОЗ)**

Алкаптонурия (alcaptonuria; позднелатинское *alcali* —щелочь, от арабского *al-quali* + греческое *hapto* — захватывать + *urion*— моча) — наследственное заболевание, характеризующееся расстройством обмена тирозина и экскрецией с мочой большого количества (до 4—8 г и более в сутки) гомогентизиновой кислоты (2,5-дигидроксифцилуксусной кислоты).

Впервые это заболевание описал Скрибониус (Scribonius) в 1584 г. В 1859 г. Бедекер (С.Н. Voedeker) назвал алкаптоном вещество, содержащееся в моче и обуславливающее ее потемнение при соприкосновении с воздухом. В 1891 г. Волков (М. Volkow) и Бауманн (Е. Baumann) из мочи больных алкаптонурией выделили кристаллы гомогентизиновой кислоты.

Алкаптонурия - наследственное заболевание, возникающее вследствие снижения активности фермента гомо-гентициназы, приводящего к неполному расщеплению фенилаланина и тирозина и накоплению в организме промежуточного продукта - гомогентизиновой кислоты. По данным некоторых авторов, это заболевание возникает приблизительно у 0,001 % населения. Относительно часто оно встречается в ЧССР, реже больные выявляются в Германии, Греции, Швеции, Корее, США, Финляндии [Sitay S., 1967]. У мужчин охроноз наблюдается значительно чаще, чем у женщин.

**Этиология.** Различают экзогенную и эндогенную формы заболевания. В клинической практике встречается главным образом эндогенная форма, которая возникает вследствие снижения активности гомогентициназы. Продукты неполного аминокислотного обмена откладываются в тканях и органах в виде пигмента (охроноэ) и выделяются с мочой, придавая ей темный цвет. Отложение пигмента (темно-коричневые пятна) наблюдается главным образом в области склер, в хрящах ушных раковин, в суставах, межпозвоночных дисках, аорте, гортани, трахее, связках, слизистых оболочках, в некоторых участках кожи. При патологоанатомическом исследовании пигмент обнаруживается в сердечной мышце, костной ткани, мочеполовых органах. Нередко в почках, мочевыводящих путях, предстательной железе образуются конкременты. В результате отложения пигмента хрящ теряет эластичность, становится хрупким. Нередко в синовиальных сумках формируются свободные суставные тела. развивается картина хондроматоза. При отложении пигмента в местах прикрепления сухожилий нередко выявляются остеоидные образования. Особенно рано пигмент откладывается в межпозвоночных дисках: вначале в фиброзном кольце, затем и в других тканях позвонка.

**Клиника.** Симптомы обычно появляются в возрасте старше 30 лет. Мы наблюдали признаки охроноза у больного в возрасте 35 лет. Однако некоторые симптомы заболевания возникают гораздо раньше. Умеренные периодические боли в позвоночнике, мышцах спины, коленных суставах некоторые наши больные отмечали в 25-летнем возрасте. В литературе описан случай заболевания охронозом в 13 лет. Ввиду того что изменения в суставах при охронозе возникают медленно и клинически проявляются поздно, они диагностируются с большим

опозданием, когда уже наступила деструкция хряща и кости. Клиническая картина заболевания полиморфна и зависит от основной локализации отложения пигмента. Нередко больные обращаются к врачу, обнаружив темные пятна на белье, которые появляются в результате потемнения под влиянием кислорода воздуха попавшей на него мочи. Мы имели возможность наблюдать в клинических условиях 5 больных с хроническим поражением суставов и позвоночника в возрасте от 35 до 70 лет. Трое больных страдали этим заболеванием с 25 лет, и у двоих признаки его появились после 30 и 37 лет. Продолжительность заболевания от 10 до 45 лет. Как выяснилось из анамнеза, во всех случаях заболевания развивалось постепенно. Спустя несколько лет после поражения поясничного отдела позвоночника в патологический процесс были вовлечены тазобедренные и коленные суставы. На протяжении многих лет боли в суставах были кратковременными и возникали только при физической нагрузке и ходьбе. Припухлость суставов появилась лишь через 5-20 лет от начала заболевания позвоночника. Несмотря на выраженность морфологических изменений в позвоночнике, клиническая симптоматика была скудной: боли в позвоночнике умеренные, но более продолжительные, чем при первичном дегенеративном поражении, иногда были постоянного характера, как при болезни Бехтерева. Однако рано возникло ограничение подвижности в позвоночнике. Постепенно происходило уплотнение мышц, подкожного жирового слоя. У всех больных были поражены позвоночник и коленные суставы. При осмотре выявлялось характерное изменение цвета кожных покровов (кожа лица имела коричневый оттенок, а у 3 больных отмечались темно-коричневые различного размера пятна). У всех больных имелись темно-коричневые пятна на склерах. У 2 больных наблюдалось повышение тургора кожи. Трое больных передвигались с трудом из-за болей в тазобедренных и коленных суставах. Имелась атрофия мышц нижних конечностей. В 3 случаях обнаружены экссудативные изменения в коленных суставах. При пальпации определялась болезненность в области грудного и поясничного отдела позвоночника, в области крестцово-подвздошных, локтевых, коленных и голеностопных суставов. В 3 случаях отсутствовала подвижность в грудном и поясничном отделах позвоночника. При максимальном наклоне вперед больные не могли дотянуться до пола кончиками пальцев рук на 40-60 см. Нередко выявляются клинические признаки поражения легких, сердца, аорты, почек, связанные с отложениями пигмента в соединительных тканях. При рентгенологическом исследовании позвоночника у больных охронозом прежде всего обнаруживаются изменения в фиброзном кольце межпозвоночных дисков. Вначале выявляются очаги уплотнения, которые постепенно увеличиваются и в дальнейшем распространяются повсеместно, кальцификация пульпозного ядра. Значительно позже происходят склерозирование и окостенение боковых и передней связок позвоночника. Рентгенологически установлено, что дегенеративные изменения в межпозвоночных дисках возникают постепенно: появляются очаги кальцификации, происходит уменьшение высоты межпозвоночных дисков, иногда они резко истончаются до слияния позвонковых тел, возникает сколиоз в грудном или поясничном отделе позвоночника, усиливается кифоз грудного отдела, сглаженность или кифоз поясничного отдела позвоночника, формируются остеофиты, которые замыкаются и создают синдесмофиты, ничем не отличающиеся от таковых при болезни Бехтерева. У наших больных наблюдались изменения в области крестцово-подвздошных сочленений: уплотнение и склерозирование суставного хряща, сужение суставных щелей и полный анкилоз. Рентгенологически выявлены выраженные дегенеративные изменения в тазобедренных и коленных суставах. Наблюдались очаги субхондрального склероза, разрушение хряща, неровность суставных контуров, сужение

суставной щели, остеофиты, а также утолщение капсулы и экзостозы в местах прикрепления сухожилий. У 2 больных обнаружены дегенеративные изменения в области симфиза: очаги склероза, неровность контуров суставных поверхностей, экзостозы по краям подвздошных костей.

**Патологическая анатомия.** Биопсия синовиальной оболочки и хряща сустава имеет решающее значение при диагностике охроноза- Детальное гистологическое изучение биопсийной ткани, синовиальной жидкости и суставного хряща впервые провел В. Л. Дуляпин (1972). В синовиальной оболочке, полученной путем биопсии коленного сустава, гистологически выявляются специфические для охроноза изменения: в синовиальных ворсинках и строме обнаруживаются многочисленные полиморфные кристаллы коричневого (при окраске гематокси-лин-эозином), или зеленого (при окраске толуидиновым синим), или малинового (при окраске по Браше) цвета. На участках отложения пигмента отмечаются гиперемия, отек и скопление мононуклеарных клеток. В цитоплазме некоторых макрофагов наблюдаются многочисленные зерна гемосидерина, дающие положительную реакцию на берлинскую лазурь. Среди клеточных скоплений располагаются единичные гигантские многоядерные клетки с фагоцитированными включениями, дающими слабоположительную реакцию на гомогентизиновую кислоту, участки умеренного фиброза и набухания коллагеновых волокон. В глубоких отделах синовиальной оболочки определяются фибробластическая реакция и склероз. Синовиальная жидкость обычно желтого цвета, прозрачна. В 1 мм<sup>2</sup> ее содержится 200-400 клеток из них нейтрофилов 10-15%, лимфоцитов 60-70%, гистиоцитов 20-25%. После центрифугирования в осадке выявляются аморфные и кристаллические массы темно-коричневого цвета. Участок хрящевой ткани, полученный при биопсии, имеет обычно коричневый цвет, на открытом воздухе эта ткань темнеет. Отмечается преимущественно поражение хряща поверхностных слоев, расположенных в непосредственной близости от синовиальной оболочки. Как известно, гомогентизиновая кислота откладывается в суставном хряще и в других скудно васкуляризованных тканях с небольшой интенсивностью обмена веществ, к которым она обнаруживает избирательное сродство и где превращается в охроотический пигмент алкаптон. Хрящ становится неэластичным, хрупким, ломким, трескается и распадается на мелкие кусочки, которые становятся свободными суставными телами и откладываются в синовиальной сумке.

**Диагностика и дифференциальная диагностика.** Как уже отмечено, охроноз (отложение алкаптона в тканях) наблюдается только у 50 % больных алкаптонурией. Диагностировать алкаптонурию можно только на основании выявления гомогентизиновой кислоты в моче (потемнение мочи при ощелачивании и стоянии на открытом воздухе). При отложении алкаптона в тканях появляется ряд характерных признаков болезни. Для ранней стадии охроноза типичны следующие симптомы: 1) появление темно-коричневых пятен на склерах, ушных раковинах, носе; 2) умеренные периодические боли и тугоподвижность в поясничном отделе позвоночника; 3) кратковременный реактивный синовит коленного сустава; 4) артралгия; 5) наличие гомогентизиновой кислоты в моче; б) на рентгенограмме поясничного отдела позвоночника очаги уплотнения - склерозирования в области фиброзного кольца межпозвоночных дисков; 7) в синовиальной жидкости кристаллические массы темно-коричневого цвета; 8) в биопсийном материале синовиальной оболочки гистологически выявляемые полиморфные кристаллы, мало выраженные признаки воспаления (гиперемия, отек, скопления мононуклеарных клеток) . Следует отметить, однако, что полный набор перечисленных симптомов выявляется далеко не у каждого больного. Позднюю стадию заболевания легко диагностировать, если врачу известны основные клинические симптомы

поражения. Кроме перечисленных симптомов, проявляются выраженные изменения в позвоночнике: 1) кифоз или сглаженность поясничного лордоза, увеличение грудного кифоза; 2) уплотнение подкожной жировой клетчатки и мышц спины, кожи лица; 3) ограничение подвижности позвоночника; 4) явления остеоартроза крупных суставов, особенно часто коленных, с явлениями реактивного воспаления; 5) рентгенографически выявляемые кальцификация и уплощение межпозвоночных дисков, склерозирование и оссификация позвоночных связок. Охроноз необходимо дифференцировать прежде всего от болезни Бехтерева. Для последней характерны начало в молодом возрасте, поражение крестцово-подвздошных суставов, признаки воспаления в периферических суставах. Положительны некоторые биохимические показатели (дифениламиновая реакция, реакция на СРВ, наличие серомукоида).

При спондилезе и межпозвоночном остеохондрозе (диффузное дегенеративное поражение позвоночника) нет столь характерной кальцификации межпозвоночных дисков со значительным уменьшением их высоты. Анкилозирующий гиперостоз позвоночника трудно отличить от охроноза. При обоих заболеваниях поражаются лица среднего и старшего возраста, преимущественно мужского пола; отмечается склонность к полноте. На рентгенограммах позвоночника при обоих заболеваниях видны синдесмофиты. Однако при анкилозирующем гиперостозе позвоночника не наблюдается поражения межпозвоночных дисков, которое столь характерно для охроноза, изменений склер глаз, поражения периферических суставов, реакция на гомогентизиновую кислоту отрицательная. Необходимо также иметь в виду хондро-кальциноз, который нередко может сочетаться с охронозом.

**Лечение.** При охронозе применяют те же лечебные средства, что и при дегенеративных поражениях позвоночника и суставов. Помимо этого, при поражении позвоночника и суставов на почве алкаптонурии необходимо использовать ряд средств, которые, по мнению некоторых авторов, влияют на белковый обмен и способствуют задержанию образования охронотического пигмента. К таким препаратам относят аскорбиновую кислоту, которую назначают в больших дозах (до 1600- 3000 мг в сутки), аскорбит (300-500 мг в сутки). Кроме того, рекомендуется алкирон, фолиевая кислота, витамины В<sub>12</sub>, метионин и экстракт печени, внутрисуставное введение гидрокортизона. После стихания острых воспалительных признаков показаны физиотерапия, массаж, лечебная гимнастика, санаторное лечение.

**Алкаптонурия** - редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма аминокислот тирозина и фенилаланина, приводящим к накоплению в организме промежуточного продукта обмена этих аминокислот - гомогентизиновой кислоты (алкаптона).

Алкаптон выделяется с мочой, которая при стоянии на воздухе и окислении алкаптона окрашивается в черный цвет. Заболевание впервые описал Scribonius, а М. Волков и Е. Бауман выделили из мочи больных кристаллы гомогентизиновой кислоты. Алкаптонурия распространена главным образом в Чехословакии, чаще поражает мужчин. Частота заболевания 0,01 на 10 тыс. населения.

#### **Патогенез (что происходит?) во время Алкаптонурии и охронотической артропатии:**

Согласно современным данным, развитие алкаптонурии связано с врожденным дефицитом фермента гомогентизиназы (оксидазы гомогентизиновой кислоты), вследствие чего распад тирозина и фенилаланина происходит не до их конечных продуктов-фумаровой и ацетоуксусной кислот, а останавливается на уровне гомогентизиновой кислоты, которая и накапливается в организме. Доказано, что гомогентизиназа является высокоспецифическим

ферментом, катализирующим окисление гомогентизиновой кислоты, и содержится в печени и почках.

Алкаптонурия относится к наследственным болезням с аутосомнорецессивным типом наследования дефекта гомогентизиназы. P. Pieter описал семью, тринадцать членов которой в четырех исследованных поколениях страдали алкаптонурией.

**Патологическая анатомия**

Следствием накопления в организме гомогентизиновой кислоты является отложение продукта ее окисления - охроотического пигмента в соединительной ткани: в хрящах позвоночника и больших суставах, хрящах ушной раковины, носа, гортани, коже, склерах глаз, эпителии сосудов, в железах - щитовидной, поджелудочной, предстательной, в придатках яичка, а также в миокарде и сердечных клапанах.

В результате импрегнации пигментом эти ткани приобретают темнокоричневую окраску (охроноз) с последующим отложением в этих местах кальция и оссификацией. Окраска кожи объясняется отложением пигмента в эпителии сосудов кожи, в потовых железах и ретикулоэндотелиальных клетках.

Отложение алкаптона, а затем и кальция в хрящах суставов и позвоночника: изменения и развитие деформирующего охроотического остеоартроза (или охроотической артропатии) и спондилеза. Отложение пигмента в хрящах уха придает ушной раковине голубую окраску, а последующая кальцификация приводит к ее уплотнению и огрубению. В некоторых случаях следствием отложения пигмента в тканях и сосудах сердца могут быть инфаркты миокарда и появление систолического шума как результат импрегнации пигментом клапанов сердца.

Таким образом, заболевание характеризуется тремя главными признаками: алкаптонурией, охронозом и артропатией. Однако эти признаки появляются одновременно: алкаптонурия - наличие гомогентизиновой кислоты - существует с самого рождения, охроноз - темная окраска тканей - развивается медленно и становится выраженной к 30-летнему возрасту, артропатия появляется после 30-40 лет жизни.

**Симптомы Алкаптонурии и охроотической артропатии:**

При осмотре больного видна сероколичневая пигментация и уплотнение кожи лица, особенно на спинке носа, вокруг глаза и губ, а также темная окраска складок кожи на шее, животе, ладонях, в подмышечных впадинах и паху. Характерны сероголубая окраска и плотность ушных раковин. На склере глаз выявляется очаговая коричневая пигментация в виде треугольных пятнышек или точек. Отложение пигмента может быть также на конъюнктиве.

Появившиеся к 30 годам пигментация и уплотнение тканей постепенно нарастают. Ранним признаком охроноза является диффузное отложение пигмента в хрящах гортани и их последующая дегенерация, что клинически проявляется болью при глотании и при пальпации гортани, а рентгенологически затемнением в области гортани.

Диффузная пигментация и кальцификация сердечных клапанов, эндокарда, миокарда, интимы аорты и эндотелия сосудов сердца приводит к развитию атеросклероза, склероза аорты, фиброза миокарда и склеротических пороков митральных и аортальных клапанов с соответствующей клинической и рентгенологической картиной. У мужчин довольно часто образуются камни в предстательной железе (калькулезный простатит). Реже камни образуются в почках. Поражение почек клинически может проявиться в виде альбуминурии или пиелонефрита.

Поражение суставов алкаптонурическая, или охронотическая артропатия с хроническим прогрессирующим течением, является одним из главных клинических проявлений болезни. Поражаются позвоночник и крупные суставы конечностей. Раньше всего поражается поясничный, а затем грудной отделы позвоночника, где медленно развиваются явления деформирующего спондилеза. Шейный отдел обычно не поражается. Постепенно появляются тупые боли и чувство скованности в позвоночнике, боли затем увеличиваются и иррадируют в конечности и по межреберьям. Движения и пальпация болезненны. Поясничный лордоз становится сглаженным, приводящая к уменьшению роста больного. Постепенно ограничиваются движения в позвоночнике и, наконец, наступает полная потеря подвижности в поясничном и грудном отделах.

В некоторых случаях первым клиническим проявлением охронотического спондилеза может быть острый «дисксиндром», который развивается вследствие разрыва межпозвонкового хряща с образованием грыжи межпозвонкового диска.

Через несколько лет после поражения позвоночника появляются боли в коленных, а затем плечевых и тазобедренных суставах. Боли могут сопровождаться небольшой припухлостью (реактивный синовит), хрустом, сгибательными контрактурами в этих суставах. Вследствие хрупкости суставного хряща даже небольшая травма сустава (особенно коленного) может вызвать трещину или даже перелом хряща с отделением его фрагментов и возникновением реактивного синовита. Наличие в полости сустава свободных инородных тел (отломков хряща) периодически вызывает явление «блокады сустава». Постепенно развивается картина тяжелого артроза с деструкцией хряща, остеофитозом, деформацией суставов и ограничением их подвижности, однако без развития анкилоза. Одновременно наблюдается оссификация мягких периартикулярных тканей. Весьма характерным является поражение лобкового сочленения, где возникают боли (иногда острые) и болезненность при пальпации.

#### **Диагностика Алкаптонурии и охронотической артропатии:**

##### **Рентгенография**

Для охронотического спондилеза характерны следующие симптомы: кальцификация межпозвонковых дисков (хондрокальциноз дисков), сужение межпозвонковых щелей, остеосклероз тел позвонков на границе с дисками, развитие небольших остеофитов с последующим анкилозированием (полным спаянием тел позвонков). Сужение щели, остеосклероз и кальцификация наблюдаются также в лобковом сочленении.

Следует подчеркнуть, что в противоположность болезни Бехтерева при этом заболевании никогда не наблюдается оссификации связок позвоночника, поражения апофизеальных и крестцовоподвздошных суставов. На рентгенограммах крупных периферических суставов выявляются признаки деформирующего артроза сужение суставных щелей, остеосклероз, остеофиты, свободные остеохондральные тела (чаще под надколенником или в области подколенной ямки), а также оссификация хрящей, мягких периартикулярных тканей, а иногда и близлежащих сухожилий.

Температура тела, анализы крови нормальные. Общее состояние удовлетворительное. Однако ввиду прогрессирования нарушения подвижности больной постепенно инвалидизируется.

##### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Для диагностики алкаптонурии наибольшее значение имеет указание больного на потемнение мочи при стоянии ее на воздухе, а также появление черных пятен на белье, характерная пигментация и уплотнения кожи лица, шеи, живота, ладоней, подмышечных впадин, ушных раковин. Важно также наличие хронической пира/кения суставов и

позвоночника с прогрессирующим ухудшением их функции и характерной рентгенологической картиной (кальцификация хрящей).

Некоторое диагностическое значение имеет исследование синовиальной жидкости, которая при алкаптонурии имеет особенности. Она невоспалительного типа, имеет нормальный цитоз с преобладанием мононуклеаров, но содержит темные частицы, похожие, по выражению А. Gordon, на черный перец. Эти частицы охронотического пигмента содержатся также в цитоплазме фагоцитировавших клеток синовиальной жидкости. При микроскопировании могут также выявляться фрагменты пигментированного хряща, являющиеся, по видимому, основой для образования остеохондральных тел. В синовиальном выпоте может содержаться пирофосфат кальция.

Заболевание следует дифференцировать от болезни Бехтерева и первичного деформирующего спондилеза. При этом следует иметь в виду, что в отличие от болезни Бехтерева при охронотическом спондилезе наблюдаются поражения шейного отдела позвоночника и крестцовоподвздошного сочленения, а на рентгенограмме видна кальцификация дисков и хрящей периферических суставов при отсутствии кальцификации связок.

От деформирующего спондилеза охронотический спондилез отличается кальцификацией дисков, поражением симфиза и особенно склонностью к анкилозированию.

#### **Лечение Алкаптонурии и охронотической артропатии:**

Этиологической терапии (замещение недостающего фермента) пока не существует. Некоторые авторы отмечают целесообразность употребления пищи, бедной белками, что может ограничить образование гомогентизиновой кислоты.

Целесообразно назначать больным большие дозы аскорбиновой кислоты (5-6 г ежедневно), которая в качестве фермента принимает участие в процессе разложения тирозина. Для уменьшения болей и улучшения подвижности суставов используют обезболивающие средства, а также бальнеофизиотерапевтические методы лечения - общие радоновые ванны, парафиновые или грязевые аппликации и др. При значительных деформациях суставов необходима ортопедохирургическая коррекция.

#### **Галактоземия**

Заболевание впервые описано в 1908 г., при этом ребенок был сильно истощен, у него были увеличены печень и селезенка, а в моче определялась галактоза, которая исчезала сразу после того, как в пищу переставали давать молоко.

#### **Причины галактоземии**

Галактоза поступает в организм в виде молочного сахара (лактозы), который под действием специального фермента (галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы) превращается сначала в галактозо-1-фосфат, а затем в гликоген. При галактоземии количество фермента, расщепляющего галактозу в печени и в красных кровяных тельцах (эритроцитах), снижено (усваивается только 2-3% галактозы). Сам по себе недостаток фермента к болезни не приводит, но при попадании в организм молока недорасщепленные продукты галактозы (галактозо-1-фосфат) накапливаются в крови, почках, головном мозге, языке, надпочечниках, сердце,



хрусталике глаза и оказывают повреждающее действие и на отдельные органы, и на организм в целом.

Содержание глюкозо-1-фосфата в эритроцитах повышается в 10-20 раз, из-за чего транспорт кислорода уменьшается в 20-30 раз, нарушается дыхание тканей. В крови снижается уровень сахара, что и является причиной нарушения роста и развития детей. Отложение нерасщепленных продуктов обмена галактозы в хрусталике глаза приводит к развитию катаракты. Тяжелые формы течения галактоземии могут быть связаны с тем, что организм ребенка подвергался повреждающему действию продуктов обмена галактозы уже внутриутробно, когда беременная употребляла в пищу молоко.

**Проявления галактоземии.** При тяжелой форме течения галактоземии при каждом приеме молока развиваются рвота, понос, быстро снижается масса тела. Практически всегда наблюдается желтуха, но ее симптомы могут проходить, как при физиологической желтухе, в течение 2-3 недель после рождения, а могут сохраняться и до 8 месяцев. Печень увеличивается постепенно и может достигать больших размеров.



Селезенка также увеличивается, но мало. Живот вздут, и на нем видны расширенные вены. Дети вялые, отказываются от еды. Более чем в 50% случаев развивается катаракта, которая может быть обнаружена уже в конце первого месяца жизни ребенка. Снижаются сухожильные рефлексы, и ребенок с отставанием начинает держать голову. Могут наблюдаться подергивания глазных яблок и даже судороги. Тяжелая форма, как правило, развивается в первые недели и даже дни жизни ребенка. При легком течении заболевания возможна только рвота после приема молока. Позднее увеличивается печень и появляется катаракта. Ребенок отстает в массе и росте, позднее начинает держать голову и сидеть. Описана и бессимптомная (асимптоматическая) форма галактоземии, при которой заболевание обнаруживается случайно при биохимическом обследовании крови. После этого родители могут вспомнить, что ребенок не любит молока и избегает его принимать. Описаны случаи, когда грудной ребенок отказывался от молока матери. Тем не менее даже при легком течении продукты обмена галактозы действуют повреждающе на печень, в связи с чем отмечается склонность к ее хроническим заболеваниям. Для того чтобы поставить диагноз галактоземии, необходимо получить лабораторное подтверждение. Уровень галактозы в крови увеличивается до 0,8 г/л. При помощи метода хроматографии галактоза обнаруживается и в моче. Пробы с нагрузкой галактозой увеличивают ее количество в крови на несколько часов, 40-50% галактозы при этом выводится с мочой. Нагрузка с глюкозой дает нормальную реакцию (нормальную кривую сахара в крови). Прогноз заболевания при остром течении неблагоприятный: смерть может наступить вскоре после рождения от истощения (кахексии) и цирроза печени. Если ребенок остается жив, у него развиваются слепота из-за катаракты и слабоумие, смерть наступает через несколько месяцев от цирроза печени. Прогноз при тяжелых случаях улучшается при диетотерапии, при легких формах болезнь совместима с жизнью.

**Диетотерапия при галактоземии.** Если лечение начато с первых дней жизни, цирроз не развивается, катаракты и олигофрени (слабоумия) можно избежать. Если диетотерапия начата в более поздние сроки, когда у ребенка уже есть отставание в развитии и патология печени, болезнь можно лишь остановить,





не допуская дальнейшего ухудшения. Однако рассчитывать на выздоровление уже не приходится.

Лечение проводят в течение 3 лет специальной диетой, в которой отсутствует галактоза. Сложность лечебного питания заключается в том, что лишать ребенка грудного молока приходится с периода новорожденности, т.е. до того, как появятся первые симптомы заболевания. Это связано с тяжелыми осложнениями, которые, развившись, уже не излечиваются. Грудным детям дают специальные смеси без лактозы: сояваль, нутрамиген (белковый гидролизат, обогащенный растительным маслом, сахарозой, витаминами, минеральными веществами), безлактозный энпит. Можно приготовить такую смесь на основе яиц с сахаром, маргарином и рисовой мукой. В тяжелых случаях проводят заменное переливание крови, плазмы, специальное медикаментозное лечение (назначают оротат калия, АТФ, кокарбоксылазу, витамины). В тех случаях, когда известны подобные заболевания в семье, из питания беременной исключается молоко, а также горох, бобы, чечевица, соя, молодой картофель, какао, шоколад, печень и другие субпродукты.

### **Принципы диетотерапии**

- Раннее назначение диетического питания (с первого кормления новорожденного, если есть подозрение на данное заболевание).
- Наличие полноценного заменителя женского молока, не содержащего лактозы.
- Включение в рацион ребенка по мере его роста разнообразных разрешенных продуктов.
- Ограничение употребления молока и молочных продуктов беременными, у которых высокий риск рождения ребенка с галактоземией.

Основным компонентом низколактозной смеси является сухой растворимый молочный белок казеин. Его получают из обезжиренного молока путем осаждения казеина, затем растворения его лимонно-кислыми солями и высушивания при помощи распыления. В состав таких смесей входят также кукурузное масло и молочные жиры в соотношении 25:75, сахароза, солодовый экстракт или декстрин-мальтоза, крахмал, мука для детского и диетического питания, витамины А, D, E, PP, C, группы B, макро- и микроэлементы (железо, натрий, калий, кальций, фосфор, магний).

**Низколактозная смесь** - это порошок, по внешнему виду и вкусу напоминающий сухое молоко. Приготовление 12%-ной смеси: взять 12 г сухого порошка, добавить 100 мл теплой кипяченой воды, тщательно размешать до однородной консистенции, довести до кипения, разлить в стерильные бутылки и охладить. Хранить следует в холодильнике. Низколактозные продукты бывают нескольких видов.

- Низколактозная молочная смесь с солодовым экстрактом (для детей до 2 месяцев).
- Низколактозная молочная смесь с мукой (рисовой, гречневой, овсяной) и толокном для детей старше 2 месяцев.
- Низколактозное молоко для детей старше 6 месяцев и как заменитель молока для приготовления блюд.

### **Примерное меню**

Меню (в граммах) с использованием низколактозного молока при галактоземии (возраст - 7 месяцев, масса - 8 кг):

Первое кормление (6.00 ч). Низколактозное (12%-ное) молоко - 200.

Второе кормление (10.00 ч). Каша на низколактозном (12%-ном) молоке - 150, масло топленое - 5, желток - 1/2 штуки, хлеб - 50, пюре яблочное - 50.

Третье кормление (14.00 ч). Бульон - 30, пюре овощное на низколактозном (12%-ном) молоке - 150, масло растительное - 5, пюре мясное - 30, хлеб - 5, кисель фруктовый - 30.

Четвертое кормление (18.00 ч). Низколактозное (12%-ное) молоко - 200, сок яблочный - 50, сухари - 5.



Пятое кормление (22.00 ч). Низколактозное (12%-ное) молоко - 200. При малейшем подозрении на непереносимость лактозы новорожденного переводят на низколактозную смесь с солодовым экстрактом до тех пор, пока диагноз будет окончательно снят или поставлен.

Если диагноз в ходе биохимического исследования крови не подтвердился, то ребенок снова начинает получать грудное молоко. Если диагноз все же установлен верно, то до двухмесячного возраста ребенок

должен получать низколактозную смесь с солодовым экстрактом, до 6 месяцев - низколактозную смесь с мукой, а с 6 месяцев - низколактозное молоко.

Суточный объем молочных смесей, кратность кормлений и сроки введения прикорма - все это проводится по нормам, установленным для здоровых детей, с исключением субпродуктов, бобовых, кофе, какао, шоколада. Детям старше года разрешаются фруктовые конфеты, мармелад, джемы.

Диетотерапия проводится в течение 3 лет под наблюдением педиатра, диетолога, окулиста, невропатолога, под контролем биохимического анализа крови на галактозу. Дети обычно хорошо переносят и охотно пьют низколактозные смеси и употребляют блюда, приготовленные на их основе.

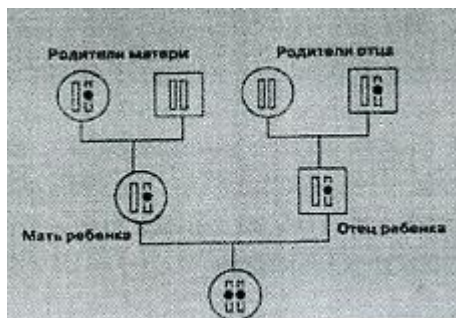
#### ЧТО ТАКОЕ ГАЛАКТОЗЕМИЯ?

Галактоземия является одной из наследственных болезней обмена веществ. Это достаточно редкое заболевание. Галактоземия возникает, если у младенца отсутствует способность расщеплять сахар, содержащийся в молоке. Это происходит из-за нарушения (мутации) в структуре гена, который отвечает за синтез фермента, расщепляющего галактозу, одного из простых Сахаров.

#### КАК ПРОЯВЛЯЕТСЯ ГАЛАКТОЗЕМИЯ?

Первые признаки болезни могут появиться уже на первой неделе жизни новорожденного, и они связаны с нарушением работы печени. У новорожденного наблюдается желтуха и низкое содержание сахара в крови. Затем могут возникнуть симптомы поражения нервной системы в виде судорог и возбуждения, а так же рвота, понос и другие нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. У больных галактоземией появляется поражение глаз, чаще всего в виде катаракты, нередко развиваются цирроз печени и умственная отсталость. Всех лих тяжелых клинических проявлений галактоземии можно избежать, если во время начать лечить ребенка.

#### КАК НАСЛЕДУЕТСЯ ГАЛАКТОЗЕМИЯ?



### Ребенок с галактоземией

Галактоземия наследуется по аутосомно-рецессивному типу, т.е. больные накапливаются в семье в одном поколении. Схема такого наследования приведена на рисунке, на котором изображен фрагмент родословной семьи с ребенком, больным галактоземией. На родословной мужчины обозначены квадратиком, а женщины - кружочком. Внутри этих квадратиков и кружочков для простоты понимания нарисована только одна хромосома из 23 пар, имеющихся у человека. Эта хромосома может иметь нормальный или мутантный ген галактоземии, последний помечен черной точкой.

У ребенка в обеих хромосомах содержится ген мутации, в котором выбывают галактоземию, и поэтому он болен. У каждого из родителей мутантный ген содержится только в одной хромосоме, а вторая хромосома нормальная, и потому они здоровы. У бабушки по матери мутантный ген также имеется только в одной хромосоме, как и у деда со стороны отца. Они, как и родители ребенка, здоровы, но передали хромосомы, содержащие мутантный ген, своим детям. Человек, имеющий один нормальный и один дефектный ген, называется носителем мутантного гена. У вторых деда и бабушки обе хромосомы содержат только нормальный ген. Таким образом, при рецессивном наследовании болен только тот член семьи, который получил от своих родителей обе хромосомы, несущие мутантный ген. Все остальные члены семьи здоровы, в том числе и те, кто является носителем мутантного гена. В такой ситуации, которая изображена на рисунке, у родителей больного ребенка могут еще появиться больные дети. Вероятность появления больного ребенка в семьях, в которых родители являются носителями мутантного гена, составляет  $1/4$  или 25%. Эта вероятность не меняется от числа больных или здоровых детей в семье: для каждого следующего ребенка риск, что он будет болен, составляет 25%. Вероятность рождения здорового ребенка, обе хромосомы которого содержат только нормальный ген, составляет также 25%. А 50% детей будут иметь один нормальный и один мутантный ген, они будут здоровы, как их родители. Многие родители больных галактоземией детей и их родственники, первый раз встретившись с врачом-генетиком, настойчиво повторяют, что у их ребенка не наследственное заболевание, так как в их семье ни у кого из родственников никогда не было такого заболевания. В этих случаях врач-генетик объясняет родителям, что правила наследования бывают разные, и анализ родословной подобной той, которая изображена на рисунке, позволяет им понять, с какой ситуацией они столкнулись.

### ЧТО ТАКОЕ СКРИНИНГ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ГАЛАКТОЗЕМИЮ?

Чтобы избежать развития тяжелых клинических проявлений галактоземии, надо, чтобы новорожденный был протестирован на галактоземию. т.е. он должен пройти так называемый скрининг новорожденных. Скрининг начинается с того, что у новорожденного на 4 - 5 день жизни берут из пятки несколько капель крови, которую наносят на специальную фильтровальную бумагу. Кровь высушивается, и такой бланк, на котором указана фамилия новорожденного и ряд других сведений, необходимых для его идентификации, переправляется в лабораторию региональной медико-генетической консультации. В

лаборатории проводят специальное исследование, которое позволяет выявить новорожденных с повышенным содержанием галактозы в крови, в этом случае появляется подозрение на галактоземию. Таких новорожденных лаборатория с помощью врача-педиатра вызывает на повторное тестирование. В связи с сообщением родителям, что первый тест на галактоземию у их ребенка оказался ненормальным, у них появляется повод для беспокойства. Повторное тестирование образца крови у младенца является решающим. В большинстве случаев при повторном исследовании содержание в пятне крови галактозы, или активность фермента оказываются нормальными. Это означает, что результат первого исследования был неверный (его называют ложноположительным). Причины этого могут быть разными и связанными как с состоянием младенца, так и с какой-то ошибкой лаборатории. Этот результат, свидетельствующий о том, что у ребенка нет галактоземии, сразу сообщается родителям, и они могут успокоиться.

#### ЧТО ДЕЛАТЬ, ЕСЛИ ДИАГНОЗ ГАЛАКТОЗЕМИИ НА СКРИНИНГЕ ПОДТВЕРДИЛСЯ?

Если и при втором тестировании уровень галактозы в крови остается высоким, или уровень измеряемого фермента низким, то это означает, что ребенок болен галактоземией, и семья немедленно приглашается медико-генетическую консультацию. Здесь семье объясняют, что собой представляет галактоземия и назначают лечение. Если лечение начато рано, то клинические симптомы галактоземии у ребенка не проявятся, и он может расти здоровым, практически не отличаясь от сверстников. Смысл лечения заключается в исключении пищевых продуктов, содержащих галактозу, прежде всего грудного молока и других молочных смесей. Они могут быть заменены специальными смесями, приготовленными на основе сои, которые не содержат галактозу. Успех лечения во многом определяется тем, насколько родители больного ребенка осознали важность диетотерапии и насколько строго они ее выполняют. Обо всем этом и о многом другом семье расскажет врач-генетик во время первого визита семьи в медико-генетическую консультацию. Затем такие визиты станут регулярными. У ребенка будет постоянно контролироваться содержание галактозы в крови и, в зависимости от значений лабораторных показателей, корректироваться состав тех продуктов, которые, с одной стороны, не будут повышать уровень галактозы, а с другой, обеспечивать нормальный рост и развитие ребенка. Постоянный контакт семьи с врачом-генетиком является залогом успешного лечения галактоземии.

#### МОГУТ ЛИ СЕМЬИ, В КОТОРЫХ РОДИЛСЯ БОЛЬНОЙ РЕБЕНОК, ИМЕТЬ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ?

Для галактоземии возможна дородовая диагностика. Первым шагом в этом направлении является обращение в медико-генетическую консультацию, где врач-генетик определяет показания и возможные методические подходы к 2 дородовой диагностике и каждом конкретном случае. Сама процедура заключается в том, что во время беременности в сроке 9-11 недель или 16-18 недель врач акушер-гинеколог проводит забор очень небольшого количества клеток плода, содержащихся в околоплодной жидкости, плодных оболочках или крови плода, и направляет этот материал в специальную лабораторию пренатальной диагностики. В этой лаборатории врачи лаборанты-генетики проводят молекулярную диагностику, т.е. определяют наличие или отсутствие мутации в гене, отвечающем за галактоземию. В случае положительного результата семья решает вопрос о прерывании беременности больным плодом или настраивается на появление еще одного больного ребенка. Это право выбора остается за семьей.

## **Галактоземия**

ГАЛАКТОЗЕМИЯ - наследственное заболевание, в основе которого лежит метаболический блок на пути преобразования галактозы в глюкозу.

**Этиология, патогенез.** Галактоза, поступающая с пищей в составе молочного сахара - лактозы, подвергается фосфорилированию, причем образуется галактозо-1-фосфат; дальнейшее его превращение при заболевании не происходит в связи с наследственным дефектом ключевого фермента - галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. Галактоза и галактозо-1 -фосфат накапливаются в крови и тканях, оказывая токсическое действие на ЦНС, печень, хрусталики глаз, что определяет клинические проявления болезни. Тип наследования галактоземии аутосомно-рецессивный.

**Клиническая картина.** Заболевание проявляется в первые дни и недели жизни выраженной желтухой, увеличением печени, неврологической симптоматикой (судороги, нистагм, гипотония мышц), рвотой; в дальнейшем обнаруживается отставание в физическом и нервно-психическом развитии, возникает катаракта. Тяжесть заболевания может значительно варьировать; иногда единственным проявлением галактоземии бывают лишь катаракта или непереносимость молока. Один из вариантов болезни - форма Дюарте - протекает бессимптомно, хотя отмечена склонность таких лиц к хроническим заболеваниям печени. При лабораторном исследовании в крови определяется галактоза, содержание которой может достигать 0,8 г/л; специальными методами (хроматография) удается обнаружить галактозу в моче. Активность галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах резко снижена или не определяется, содержание галактозо-1 -фосфата увеличено в 10-20 раз по сравнению с нормой. При наличии желтухи нарастает содержание как прямого (диглюкуронида), так и непрямого (свободного) билирубина. Характерны и другие биохимические признаки поражения печени (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, положительные пробы на нарушение коллоидоустойчивости белков). Значительно снижается сопротивляемость по отношению к инфекции.

**Диагноз.** Позитивные пробы на сахар и обнаружение галактозы в моче в первые дни жизни, а также уровень ее в крови более 0,2 г/л требуют специального обследования ребенка на галактоземию. Существуют специальные флуорометрические, спектрофотометрические и радиометрические методы определения активности галактозо-1 -фосфат-уридилтрансферазы, которые выполняются в централизованных биохимических лабораториях.

Дифференциальный диагноз проводится обычно с сахарным диабетом.

**Лечение.** При подтверждении диагноза необходим перевод ребенка на питание с исключением главным образом женского молока. Для этого разработаны специальные продукты: сояваль, нутрамиген, безлактозный энпит. Рекомендованы заменные переливания крови, дробные гемотрансфузии, вливания плазмы. Из лекарственных препаратов показано назначение оротата калия, АТФ, кокарбоксилазы, комплекс витаминов.

**Прогноз.** Тяжелые формы заканчиваются летально в первые месяцы жизни, при затяжном течении на первый план могут выступать явления хронической недостаточности печени или поражения ЦНС.

**Профилактика.** Показана высокая эффективность раннего выявления беременных в семьях высокого риска и антенатальной профилактики, состоящей в исключении молока из диеты беременных. Учет семей риска позволяет рано, т. е. еще в доклинической стадии, подвергнуть специальному обследованию новорожденного и при положительных результатах перевести его на безлактозное вскармливание. Для раннего выявления

предложены также специальные скрининг-программы массового обследования новорожденных.

**Галактоземия** - редкое генетическое нарушение обмена веществ, при котором изменяется нормальный процесс метаболизма углеводов (сахаров) галактозы. Галактоземию не следует путать с непереносимостью лактозы, ведь эти болезни никак не связаны. Галактоземия наследуется за аутосомно-рецессивным типом и возникает из-за дефицита активности фермента, отвечающего за усвоение организмом галактозы.

Впервые заболевание описал *Goppert в 1917* году, позже, в 1956 г. группа ученых во главе с Германом Келкером (Herman Kalckar) определили, что это расстройство возникает из-за нарушения метаболизма галактозы.

Частота заболеваемости галактоземией составляет - 1 человек на 60000 новорожденных. Очень редко эта болезнь встречается в Японии и очень распространена среди такой этнической группы как ирландские кочевники (которых еще иногда называют ирландскими цыганами). Это объясняется инбридингом в пределах относительно небольшого генофонда.

### Причины возникновения

При нормальном метаболизме, лактоза, содержащаяся в продуктах питания (например, в молочных продуктах) под действием фермента лактазы, расщепляется, образуя глюкозу и галактозу. У людей, больных галактоземией, ферменты, необходимые для преобразования галактозы или отсутствуют, или же их уровень очень низок, что приводит к накоплению токсического галактозо-1-фосфата в различных тканях (как и в случае классической галактоземии), эти процессы приводят к гепатомегалии (увеличение печени), циррозу печени, почечной недостаточности, катаракте, повреждениям головного мозга и яичников. Без лечения, смертность детей грудного возраста с диагнозом галактоземия составляет около **75%**.

Галактоземия наследуется по аутосомно-рецессивному типу, то есть ребенок будет больной только в том случае, если унаследует две копии дефектного гена (по одной от каждого родителя). Гетерозиготные лица считаются носителями болезни, ведь они наследуют один нормальный ген и один дефектный ген. Но, у носителей, как правило, тоже проявляются некоторые симптомы галактоземии, но, конечно, в очень умеренной форме.

### Типы

Галактоза превращается в глюкозу под действием трех ферментов. Этот процесс известен под названием *метаболический путь Лелуара*. Соответственно, к количеству задействованных в процессе ферментов известно 3 типа галактоземии (1, 2 и 3 типа):

Тип	База данных заболеваний	ОМIM	Ген	Локус	Фермент	Название
Тип1	5056	230400	GALT	9p13	галактоза-1-фосфат уридил трансфераза	классическая галактоземия
Тип2	29829	230200	GALK1	17q24	галактокиназа	дефицит галактокиназы
Тип3	29842	230350	GALE	1p36-p35	УДФ эпимераза галактозы	дефицит эпимеразы галактозы

Порядок этих трех типов не совпадает с порядком тех ферментов, под действие которых попадает галактоза на пути Лелуара, ведь сначала действует GALK потом GALT и только после этого GALE, хотя во время этого процесса могут происходить различные изменения.

**Накопление галактозы приводит к активации определенных путей ее утилизации:**

**1. Обновление к галактиолу.** У людей, больных галактоземией, накопление галактозы становится субстратом для ферментов, катализирующих процесс углеводного обмена (*полиоловый путь*). Первой реакцией в этой последовательности является превращение альдозы, (типа углеводов, содержащих альдегидную группу, к которому относится и галактоза) в сорбитол (углевод, который относится к классу многоатомных спиртов). Известно, что существует фермент, который называется альдозо-редуктаза, который является катализатором полиолового пути. Этот фермент превращает галактозу в ее спиртовую форму, галактиол. Однако галактиол не переходит на следующий этап полиолового пути с помощью фермента полиол-дегидрогеназы. Таким образом, галактиол не выполняет никаких функций и просто накапливается в тканях организма и выводится с мочой больных галактоземией. Накопление галактиола приводит к появлению многих осложнений, которые возникают у больных галактоземией. Его высокая концентрация была обнаружена у больных с классической галактоземией (дефицит GALT), а также у больных на дефицит галактокиназы и дефицит эпимеразы.

**2. Окисление до галактоната** Галактоза, которая накапливается в организме больных галактоземией может принимать участие и в другой, (альтернативной к предыдущей) реакции, окислении до галактоната (галактоновой кислоты). Подробный механизм образования галактоната, на сегодня не известен. Однако ученые предполагают, что под действием фермента галактодегидрогеназы происходит превращение галактозы в галактонолактон, который затем спонтанно или под действием определенных ферментов превращается в галактонат. После образования галактоната может начаться пентозофосфатный путь. Таким образом, окисление до галактоната, служит альтернативной формой метаболизма галактозы. *То есть, этот процесс можно назвать менее вредным для организма, чем накопление галактиола.*

**Диагностика** В США дети регулярно проверяются на наличие галактоземии, поэтому в подавляющем большинстве случаев, если устанавливается диагноз - галактоземия, то это происходит в детском возрасте, что очень важно для дальнейшего лечения. У младенцев, пораженных галактоземией, обычно присутствуют симптомы:

- летаргии,
- у них возникают приступы рвоты, поноса,
- они очень медленно развиваются (физически),
- кроме того у них наблюдается желтуха.

Каждый из этих симптомов может появиться не только при галактоземии, именно поэтому врачи часто не могут быстро установить точный диагноз. К счастью, у большинства больных, галактоземия диагностируется почти сразу после рождения. Если в семье несколько случаев заболевания галактоземией, то врачи могут осуществить пренатальную

диагностику путем проведения анализа околоплодных вод (амниоцентез) или исследования плаценты (биопсия хориона или CVS).

Тестирование на наличие (или отсутствие галактоземии) проводится также с помощью анализа крови (кровь берется из пяты ребенка) или мочи. При исследовании этих анализов, проверяется наличие трех ферментов, необходимых для расщепления лактозы, (который содержится в молоке и молочных продуктах) на глюкозу и галактозу (которые организм использует для образования энергии). У человека, больного галактоземией, как правило, нет какого-либо из этих ферментов, и поэтому в крови или моче наблюдается высокий уровень галактозы. Галактоземию, обычно обнаруживают во время скрининга новорожденных. Галактоземия может серьезно повлиять на этих детей, приведя при этом к необратимым последствиям, или даже смерти больного ребенка на протяжении первых дней жизни. Именно поэтому, важно, чтобы новорожденный ребенок прошел обследование на наличие любых метаболических отклонений. То есть, галактоземия может быть обнаружена еще до первого приема грудного молока или молочных смесей, содержащих галактозу. Выявление расстройства не зависит от того употреблял ребенок белок или галактозу, именно поэтому наличие заболевания должно быть видно сразу после проведения анализов. Однако, полученные образцы нужно исследовать очень быстро, ведь, как правило ферменты разрушаются при хранении и от воздействия высоких температур. Однако сегодня во время скрининга новорожденных достаточно точно определяется наличие (или отсутствие) галактоземии. Для этого используют два известных скрининг тесты - *тест Бутлера и тест Хилла (Beutler's test and the Hill test)*. Недавно появился еще один тест - "*Florida test*", который также достаточно точно определяет наличие заболевания. Процесс исследования благодаря использованию теста Бутлера позволяет определить уровень ферментов у новорожденных. То есть, употребление смесей или грудного молока не влияет на результаты исследования и поэтому достаточно точно выявляет галактоземию, несмотря на то попадала ли в организм ребенка галактоза или нет.

### **Лечение**

***Единственным лечением*** при классической галактоземии является строгое воздержание от употребления галактозы и лактозы. Однако, даже при условии ранней диагностики и соблюдении диеты, со временем могут возникнуть следующие осложнения: нарушение речи, трудности при обучении, неврологические нарушения (например, тремор и т.д.). Однако эти симптомы не проявляются у больных галактоземией Дуарте, и вообще, этим пациентам часто не нужно ограничивать свой рацион. Младенцы с классической галактоземией не могут питаться грудным молоком, из-за присутствия там лактозы, поэтому, как правило, они употребляют смеси на основе соевого молока.

Галактоземию иногда путают с непереносимостью лактозы, но при галактоземии вероятность возникновения различных нарушений - выше. Ведь проблемы с усвоением организмом лактозы возникают или наследуются, из-за дефицита фермента лактазы. Проявлениями этого заболевания являются боли в животе после приема молочных продуктов, но нет никаких долгосрочных последствий воздействия болезни. В то время когда при галактоземии, употребление человеком продуктов, содержащих галактозу, может привести к необратимому повреждению органов.

### ***Долгосрочные последствия галактоземии:***

- - нарушение речи;



- - атаксия - расстройство координации произвольных движений;
- - дисметрия;
- - уменьшение плотности костей;
- - преждевременная менопауза;
- - катаракта.

### Галактоземия у детей



*Галактоземия у детей* – это заболевание, относящееся к группе нарушений обмена углеводов наследственного характера. Организм неспособен утилизировать галактозу, что приводит к тяжелому поражению печени, органа зрения, нервной системы и других органов. Умственная отсталость – один из признаков этого заболевания. Тип наследования данного заболевания – аутосомно-рецессивный. Встречается с частотой 1:20000.

Классификация. Выделяют три типа *галактоземии у детей*:

- классическая;
- вариант Дюарте;
- негритянский вариант.

### Причины галактоземии у детей

*Причина галактаземии у детей* – дефект фермента, называющегося галактозо–1-фосфатуридилтрансфераза, необходимого для трансформации галактозы в глюкозу. Ген, отвечающий за синтез данного фермента, находится во второй хромосоме (околоцентромерный участок). При наличии мутаций, захватывающих вышеуказанный локус, возникает один из вариантов заболевания. Продукт неполного превращения галактозы – галактозо-1-фосфат – накапливается в крови и оказывает токсическое действие. При болезни наблюдается истинная гипогликемия, приводящая к гипотрофии и задержке роста у больных детей.

При заболевании протекают следующие патологические процессы:

- отек мозга, вызванный накоплением галактозы в желудочках и спинномозговой жидкости;
- поражение печени с развитием гипопротромбинемии, гипопроотеинемии;
- повышение в крови уровня неконъюгированного билирубина;
- анемия, связанная с гибелью эритроцитов вследствие уменьшения поглощения ими кислорода.

С возрастом метаболизм галактозы увеличивается, что может быть связано со следующими факторами:

- увеличение активности уридиндифосфатгалактозопирофосфорилазы;
- стимулирование тестостероном работы галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, что отчетливо проявляется в пубертатном периоде у мальчиков.

В последнее время все чаще стали встречаться варианты заболевания, не сопровождающиеся поражением печени.

### **Как выявить галактоземию у ребенка**

должен насторожить частый жидкий стул

второй симптом – обильное срыгивание

желтизна кожных покровов в сочетании с плохим сном

### **Симптомы галактоземии у детей**

*Выделяют различные степени тяжести заболевания:*

1. **Легкая степень.** Болезнь выявляется случайно. Плохая переносимость молока и ранний отказ от груди – основные проявления болезни.
2. **Тяжелая степень.** В первые дни после рождения происходит манифестация первых признаков заболевания. Новорожденные имеют массу свыше пяти килограмм. После кормления возникает упорная сильная рвота, намного реже понос. Вследствие того, что дети отказываются от еды, развивается гипотрофия. Печень увеличена до больших размеров, появляется желтуха, обусловленная повышенным содержанием неконъюгированного билирубина. Наблюдается незначительное увеличение размеров селезенки. Формируется асцит (накопление жидкости в брюшной полости). Помутнение хрусталика – катаракта – появляется чуть позже. Поражение почек сопровождается возникновением протеинурии, гиперамминоацидурии, меллиурии (экскреция с мочой различных сахаров). Довольно часто диагностируют гемолитическую анемию. Дети могут погибать от бактериального сепсиса, часто развивающегося при этом заболевании.

### **Диагностика галактоземии у детей**

Для того, чтобы *диагностика галактоземии у детей* была максимально точная, проводят следующие диагностические методы:

- исследование биохимических параметров крови (глюкоза, галактоза);
- определение содержания галактозы в крови;
- микробиологический тест (при этом используют Д73 штамм кишечной палочки);

- исследование в эритроцитах галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы («золотой стандарт»);
- галактозооксидазная реакция;
- хроматографический анализ биологических жидкостей.

### **Диагностические критерии галактоземии**

При постановке диагноза необходимо обратить внимание на наличие следующих диагностических признаков:

- непереносимость молока;
- гипогликемия, развивающаяся при пробе с нагрузкой галактозой;
- повышенное содержание галактозы в биологических жидкостях: в крови свыше 0,8 г/л;
- развитие поражения органа зрения в виде катаракты.

### **Дифференциальная диагностика галактоземии**

Дифференциальный диагноз необходимо проводить со следующими заболеваниями:

- сахарный диабет;
- внутриутробные инфекции;
- желтуха другого происхождения;
- гепатозы;
- гемолитическая болезнь новорожденного;
- сепсис.

### **Лечение галактоземии у детей**

Основные принципы *лечения галактоземии у детей* заключаются в том, чтобы было обеспечено:

- обязательный переход на безмолочное вскармливание;
- применение препаратов, которые стимулируют метаболизм галактозы;
- использование антиоксидантов, гепатопротекторов, сосудистых средств;
- назначение АТФ, кокарбоксилазы, комплекса витаминов;
- заменное переливание крови.

### **Питание при галактоземии у детей**

К правильной организации *питания у больных галактоземией* нужно прибегнуть как можно раньше. Выздоровления не наступит, если изменить рацион слишком поздно. Срок лечения – 3 года. Заключается в переходе на заменители молока. Каши готовить на мясных и овощных отварах. Прикорм вводят намного раньше, чем у здоровых детей. В рацион нужно включать яйца, растительные масла. Обязательно наличие полноценного заменителя лактозы в пище.

## **Профилактика галактоземии у детей**

Выявление семей высокого риска, в которых существует огромная вероятность возникновения болезни. Существуют специальные скрининг-методы массового обследования новорожденных. При выявлении признаков, которые указывают на наличие заболевания, осуществляют перевод на безмолочное вскармливание. Медико-генетическое консультирование, при котором используются методы пренатальной диагностики, показано проводить в семьях, где уже имеются больные галактоземией. Беременным, у которых высок риск рождения ребенка с этим заболеванием, ограничивают употребление молочных продуктов.

## **Прогноз при галактоземии**

Летальный исход наблюдается при тяжелых формах галактоземии. Признаки поражения ЦНС либо печени выходят на первый план при затяжном течении патологического процесса.

**Гликогенозы** (glycogenosis ед. ч.; гликоген + -osis; син. гликогенная болезнь) - группа наследственных болезней углеводного обмена, к-рые обусловлены дефицитом ферментов, участвующих в процессах распада или синтеза гликогена, и характеризуются избыточным накоплением этого полисахарида в органах и тканях.

**Распространенность гликогенозов в популяции составляет 1: 68 000-1: 40 000.** Установлен аутосомно-рецессивный тип наследования. В зависимости от нарушения активности того или иного фермента выделяют 13 типов гликогенозов, из них наиболее полно изучены 9. Клинически различают три основные формы гликогенозов: печеночную (0, I, III, IV, VI, IX, XI, XII типы), генерализованную (II тип) и мышечную (V, VII, VIII, X типы). Наиболее часто встречаются гликогенозы I типа, или болезнь Гирке, II типа, или болезнь Помпе, и III типа - лимитдекстриноз (син.: болезнь Форбса, болезнь Кори), при к-ром распад гликогена задерживается на уровне лимитдекстринов.

При **гликогенозе I типа** дети рождаются без внешних признаков заболевания. Рвота, судороги и цианоз на фоне гипогликемии появляются через несколько часов после рождения или в первые месяцы жизни. Наблюдаются значительная гепатомегалия без нарушения функциональных проб печени, а также увеличение размеров почек. Характерен внешний вид больных (может отмечаться и при гликогенозах других типов): отставание в росте, избыточное отложение жира на лице ("кукольное лицо") и туловище (особенно в нижнем отделе живота), тонкие конечности, короткая шея.

**Гликогеноз II типа** характеризуется накоплением значительного количества гликогена практически во всех органах и тканях больного, особенно в сердечной мышце, что приводит к увеличению размеров сердца и развитию сердечной недостаточности. Первые симптомы появляются через несколько часов или дней после рождения. Отмечаются цианоз, одышка, беспокойство или вялость, затем увеличивается язык (макроглоссия) и присоединяется мышечная гипотония. Как правило, клин, картина этого типа гликогенозов напоминает клин, картину миокардита или фиброэластоза сердца (см. Фиброэластоз субэндокардиальный). Наблюдаются также гипорефлексия, бульварные нарушения, задержка роста.

**Гликогеноз III типа** по клин, картине напоминает гликогеноз I типа и может быть выявлен только при специальном биохимическом обследовании. Гликогенозы V, VII, VIII, X типов проявляются быстрой утомляемостью, избыточным отложением гликогена в мышцах, мышечной гипотонией и спазмами мускулатуры при физических усилиях; содержание сахара в крови соответствует норме.

**Другие типы гликогенозов** встречаются очень редко и сопровождаются такими общими для них симптомами, как задержка роста, гепато- и спленомегалия, гипогликемия, повышение содержания липидов в крови, мышечная гипотония.

Для подтверждения **диагноза гликогеноза** в условиях стационара проводят биопсию печени и мышц. Полученный материал направляют на гистол, исследование, затем определяют количество гликогена и активность ферментов, имеющих значение для обмена гликогена. Пренатальная диагностика нек-рых типов гликогенозов основывается на биохим, исследовании клеток слущивающегося эпителия кожи плода, находящихся в околоплодных водах.

**Специфическое лечение** не разработано. Патогенетическая терапия направлена на борьбу с нарушениями обмена - ацидозом и кетозом (повышением уровня кетоновых тел в крови). В нек-рых случаях эффективно применение глюкагона, анаболических и стероидных гормонов (см. Гормонотерапия). Частые приемы пищи с высоким содержанием легко усвояемых углеводов необходимы при гипогликемии. При мышечной форме гликогенозов улучшение отмечается после назначения фруктозы внутрь по 50-100 г в день, витаминов, АТФ.

**Прогноз** у новорожденных плохой. При развитии заболевания у детей в более позднем возрасте он улучшается, в препубертатном и пубертатном периодах дети развиваются удовлетворительно. Причиной смерти обычно являются интеркуррентные заболевания.

**Профилактика** гликогенозов не разработана. Определение активности ферментов, участвующих в обмене гликогена, в лейкоцитах у родственников больных детей в ряде случаев дает возможность выявить гетерозиготных носителей заболевания.

### **Что такое Гликогеноз I типа (болезнь Гирке) -**

**Гликогеноз типа I** - заболевание, описанное Гирке в 1929 г., однако ферментный дефект был установлен Кори только в 1952 г. Гликогеноз типа I встречается у 1 из 200 000 новорожденных. Заболеваемость мальчиков и девочек одинакова. Наследование аутосомно-рецессивное. При гликогенозе I типа (болезнь Гирке) клетки печени и извитых почечных канальцев заполнены гликогеном, однако эти запасы оказываются недоступными: об этом свидетельствует гипогликемия, а также отсутствие повышения уровня глюкозы в крови в ответ на адреналин и глюкагон. Обычно у этих больных развиваются кетоз и гиперлипемия, что вообще характерно для состояния организма при недостатке углеводов. В печени, почках и тканях кишечника активность глюкозо-6-фосфатазы либо крайне низка, либо вообще отсутствует.

### **Патогенез (что происходит?) во время Гликогеноза I типа (болезни Гирке):**

Заболевание обусловлено дефектами ферментной системы печени, превращающей глюкозо-6-фосфат в глюкозу. Нарушается как гликогенолиз, так и глюконеогенез, что приводит к гипогликемии голодания с лактацидозом, гиперурикемией и гипертриглицеридемией. В печени накапливается избыток гликогена.

Ферментная система, превращающая глюкозо-6-фосфат в глюкозу, содержит не менее 5 субъединиц: глюкозо-6-фосфатазу (катализирует гидролиз глюкозо-6-фосфата в просвете эндоплазматического ретикулума), регуляторный Ca<sup>2+</sup>(+)-связывающий белок и белки-переносчики (транслоказы), T1, T2 и T3, которые обеспечивают переход глюкозо-6-фосфата, фосфата и глюкозы через мембрану эндоплазматического ретикулума.

Дефект глюкозо-6-фосфатазы (гликогеноз типа Ia) и дефект глюкозо-6-фосфат-транслоказы (гликогеноз типа Ib) проявляются сходными клиническими и биохимическими

нарушениями. Чтобы подтвердить диагноз и точно установить ферментный дефект, необходима биопсия печени и исследование активности глюкозо-6-фосфатазы.

### **Симптомы Гликогеноза I типа (болезни Гирке):**

Клинические проявления гликогеноза типа I у новорожденных, грудных детей и детей старшего возраста неодинаковы. Причина - различия рациона и режима питания в этих возрастных группах.

Иногда в первые дни и недели жизни возникает гипогликемия голодания, однако в большей части случаев болезнь протекает бессимптомно, поскольку грудной ребенок часто питается и получает достаточное количество глюкозы. Нередко болезнь диагностируют через несколько месяцев после рождения, когда у ребенка обнаруживают увеличение живота и гепатомегалию. Бывают одышка и субфебрильная температура без признаков инфекции. Одышка вызвана гипогликемией и лактацидозом из-за недостаточной продукции глюкозы. Когда интервалы между кормлениями увеличиваются и ребенок начинает спать ночью, появляются симптомы гипогликемии, особенно по утрам. Тяжесть и длительность гипогликемии постепенно увеличиваются, что приводит к системным метаболическим нарушениям.

Если лечение не проводят, изменяется внешность ребенка. Характерны гипотрофия мышц и скелета, задержка роста и физического развития, отложение жира под кожей. Ребенок становится похож на больного с синдромом Кушинга. Развитие познавательных и социальных навыков не страдает, если только повторные приступы гипогликемии не вызвали повреждения головного мозга. Если ребенок не получает достаточного количества углеводов и гипогликемия голодания сохраняется, то задержка роста и физического развития становится резко выраженной. Некоторые дети с гликогенозом типа I умирают от легочной гипертензии.

Нарушение функции тромбоцитов проявляется повторными носовыми кровотечениями или кровоточивостью после стоматологических и других хирургических вмешательств. Отмечаются нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов; нарушено также высвобождение АДФ из тромбоцитов в ответ на адреналин и контакт с коллагеном. Тромбоцитопатия вызвана системными метаболическими нарушениями; после лечения она исчезает.

УЗИ и экскреторная урография выявляют увеличение почек. У большинства больных выраженных нарушений функции почек не бывает, отмечается лишь повышение СКФ (скорость клубочковой фильтрации). В очень тяжелых случаях может развиваться тубулопатия с глюкозурией, фосфатурией, гипокалиемией и аминоацидурией (как при синдроме Фанкони). У подростков иногда наблюдается альбуминурия, а у молодых людей часто развивается тяжелое поражение почек с протеинурией, повышением АД (артериального давления) и падением клиренса креатинина, обусловленное фокально-сегментарным гломерулосклерозом и интерстициальным фиброзом. Эти нарушения приводят к терминальной почечной недостаточности.

Селезенка не увеличена.

Без лечения резко возрастают уровни свободных жирных кислот, триглицеридов и апопротеина С-III, который участвует в транспорте триглицеридов богатыми триглицеридами липопротеидов. Уровни фосфолипидов и холестерина повышаются умеренно. Очень высокий уровень триглицеридов обусловлен их чрезмерной продукцией в печени и снижением их периферического метаболизма из-за снижения активности

липопротеидлипазы. При тяжелой гиперлипопротеидемии на разгибательных поверхностях конечностей и ягодицах могут появляться эруптивные ксантомы.

Отсутствие лечения или неправильное лечение приводят к задержке роста и полового развития.

Аденомы печени по неизвестным причинам возникают у многих больных, обычно в возрасте 10-30 лет. Аденомы могут малигнизироваться, возможны кровоизлияния в аденому. На скintiграммах печени аденомы выглядят как участки пониженного накопления изотопа. Для обнаружения аденом применяют УЗИ. При подозрении на злокачественный рост более информативны МРТ (магнитно-резонансная томография) и КТ (компьютерная томография), позволяющие проследить превращение небольшого четко отграниченного новообразования в более крупное, с размытыми краями. Рекомендуется периодически измерять уровень альфа-фетопротеина в сыворотке (это маркер печеночноклеточного рака).

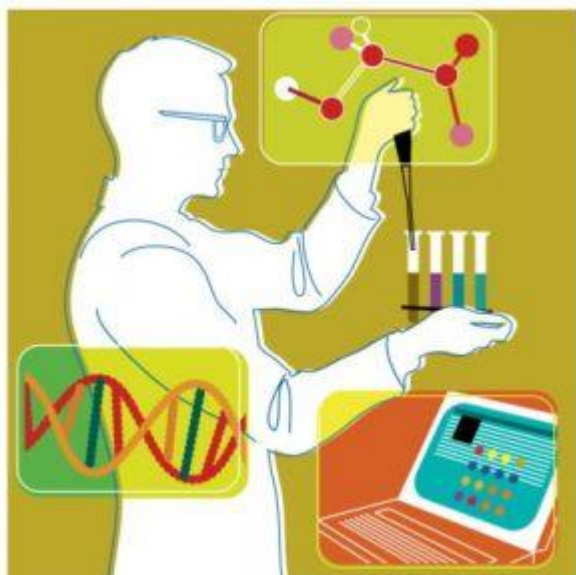
С возрастом тяжесть гипогликемии голодания уменьшается. Вес тела растет быстрее, чем вес головного мозга, поэтому соотношение между скоростью продукции и утилизации глюкозы становится более выгодным. Скорость продукции глюкозы возрастает за счет активности амило-1,6-глюкозидазы в печени и мышцах. В результате уровень глюкозы натощак постепенно повышается.

Клинические проявления гликогеноза типа Ia и типа Ib одинаковы, но при гликогенозе типа Ib наблюдается постоянная или преходящая нейтропения. В тяжелых случаях развивается агранулоцитоз. Нейтропения сопровождается дисфункцией нейтрофилов и моноцитов, поэтому повышается риск стафилококковых инфекций и кандидоза. У некоторых больных возникает воспалительное заболевание кишечника, напоминающее болезнь Крона.

## Классификация

Принято выделение нескольких типов гликогенозов на основании биохимической природы дефекта:

- I тип, дефект глюкозо-6-фосфатазы (болезнь Гирке)
- II тип, дефект мальтазы (болезнь Помпе)
- III тип (болезнь Форбса)
- IV тип (болезнь Андерсена)
- V тип, нарушение мышечной фосфорилазы гликогена (болезнь Мак-Аргля)
- VI тип, дефект фосфорилазы печени (болезнь Герса)
- VII тип, дефект фосфофруктокиназы мышц



XI тип, нарушение транспорта глюкозы

**Гликогенозы** (glycogenosis, единственное число; гликоген + -sis; синоним: болезнь накопления гликогена, гликогеновая болезнь) — группа наследственных болезней, которые

обусловлены недостаточностью ферментов, участвующих в обмене гликогена; характеризуются нарушением структуры гликогена, недостаточным или избыточным накоплением его в различных органах и тканях. Распространенность гликогенозы в популяции составляет 1:68000 — 1:40000.

**Клиническая картина.** В зависимости от преобладания симптомов поражения печени или мышц условно выделяют печеночные и мышечные формы гликогенозов. К печеночным относят гликогенозы 0, I, III, IV, VI, VIII, IX, X и XI типов, к мышечным — V и VII типов. Гликогеноз II типа проявляется поражением многих органов и систем (генерализованная форма) или только мышц. Возможно сочетание гликогенозы нескольких типов (например, I и III типа).

При **гликогенозе 0 типа**, или агликогенозе, характеризующемся резким снижением запасов гликогена в печени, наблюдаются гипогликемические состояния вплоть до развития комы. Кома может возникать вскоре после рождения при позднем прикладывании ребенка к груди матери, в более старшем возрасте — в перерывах между кормлениями, утром натощак. Если ребенок выживает, в последующем при отсутствии лечения нарушается психомоторное развитие. Гипогликемия не купируется введением глюкагона, после применения глюкозы длительно сохраняется гипергликемия. На фоне гипогликемии отмечается гиперкетонемия, уровень лактата в крови нормальный. Тип наследования не установлен.

**Гликогеном I типа** (болезнь Гирке, гепатонепромегальный гликогеноз) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Первые его проявления — отсутствие аппетита, рвота, гипогликемические судороги (комы), респираторный дистресс-синдром, интермиттирующее повышение температуры тела, гепатомегалия, нефромегалия, стеаторея, кетонурия — выявляются сразу после рождения или в грудном возрасте. С течением времени прогрессируют гепатомегалия и нефромегалия за счет гликогенной инфильтрации. Характерны отставание в росте, диспропорция тела (большая голова, короткие шея и ноги), кукольное лицо, гипотония мышц. В связи с резкой гипогликемией больные вынуждены почти постоянно принимать пищу. Часто присоединяющиеся вторичные инфекции приводят к значительному усилению кетоацидоза и гипогликемии и нередко являются причиной смерти. Иногда развиваются геморрагический синдром, кожный ксантоматоз. Нервно-психическое развитие удовлетворительное. Половое созревание значительно задерживается. Состояние больных несколько улучшается в пубертатном периоде. Биохимические нарушения: гипогликемия, кетоз, гиперлактацидемия, гиперлипемия, повышение в крови уровня неэтерифицированных жирных кислот, гликогена, холестерина, мочевой кислоты, нарушение почечного клиренса для ряда веществ. Обнаруживается интолерантность к глюкозе. Введение адреналина, глюкагона, галактозы вызывает значительную гиперлактацидемию, но не гипергликемию, т.к. глюкозо-6-фосфатаза в печени отсутствует.

Генерализованная форма **гликогеноза II типа** (болезнь Помпе) наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу. Первые симптомы болезни выявляются через несколько дней или недель (до 6 мес.) после рождения. Отмечаются цианоз (общий и интермиттирующий), расстройство дыхания (ускоренное, поверхностное), беспокойство или адинамия. Постепенно увеличивается язык (макроглоссия), нарастает мышечная гипотония. Отмечаются отсутствие аппетита, пилороспазм, задержка роста. Увеличиваются размеры печени, селезенки, почек, сердца. В связи с гипертрофией миокарда сердце приобретает шаровидную форму, появляются изменения ЭКГ. Часто возникают бронхиты, ателектазы легких, гипостатические



пневмонии. Наблюдаются миодистрофия, гипорефлексия, бульбарные нарушения, спастические параличи. В сыворотке крови повышены содержание мочевой кислоты, активность трансаминаз и альдолазы. Мышечная форма гликогеноза II типа возникает при дефиците кислой α-1,4-глюкозидазы только в мышцах. В этих случаях болезнь, как правило, проявляется в более позднем возрасте и по клинической картине напоминает миопатии.

**Гликогеноз III типа** (болезнь Кори, болезнь Форбса, лимитдекстриноз) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Наблюдаются гепатомегалия с первых месяцев жизни, мышечная гипотония, гипертрофия отдельных мышечных групп. У некоторых больных отмечаются гипертрофия миокарда, нарушения сердечной проводимости и кровообращения. При биохимических исследованиях выявляют гипогликемию натощак, кетоз, липемию, повышение уровня гликогена в эритроцитах. После 5-летнего возраста и особенно в пубертатном периоде развитие заболевания значительно замедляется.

**Гликогеноз IV типа** (болезнь Андерсена, амилопектиноз, диффузный гликогеноз с циррозом печени) передается предположительно по аутосомно-рецессивному или связанному с полом типу. Болезнь проявляется с первых месяцев жизни и характеризуется гепатосплено-мегалией, развитием цирроза печени, желтухой, гипогликемией. Больные обычно погибают на первом году жизни.

**Гликогеноз V типа** (болезнь Мак-Ардла, миофосфорилазная недостаточность) наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Лица мужского пола болеют в 5 раз чаще. В связи с гликогенной инфильтрацией скелетные мышцы увеличиваются в объеме, становятся очень плотными. Мышечная слабость, мышечные спазмы, тахикардия при физической нагрузке появляются в первые десять лет жизни и прогрессируют. Наблюдается транзиторная миоглобинурия. Концентрация лактата в крови после физической нагрузки уменьшается.

**Гликогеноз VI типа** (болезнь Герса, гепатофосфорилазная недостаточность) наследуется предположительно по аутосомно-рецессивному типу. Проявляется обычно на первом году жизни. Характерны значительное увеличение печени в результате гликогенной инфильтрации гепатоцитов, задержка роста, кукольное лицо, гиперлипемия, гипергликемия после внутривенного введения галактозы, повышенное содержание гликогена в эритроцитах.

**Гликогеноз VII типа** (болезнь Таруи, миофосфофруктокиназная недостаточность) по клиническим проявлениям сходен с гликогенозом V типа. Характерны мышечная слабость, утомляемость и отсутствие гиперлактацидемии после физической нагрузки.

**Гликогеноз VIII типа** (болезнь Томсона) встречается крайне редко. После рождения постепенно увеличиваются размеры печени, затем появляются нистагм («танцующие глаза»), атаксия. Неврологическая симптоматика прогрессирует вплоть до развития мышечной гипертонии, децеребрации. Больные, как правило, погибают. Тип наследования не установлен.

**Гликогеноз IX типа** (болезнь Хага) наследуется по рецессивному, связанному с полом типу. У больных наблюдается гепатомегалия. Другие симптомы, характерные для печеночных форм Г., не выражены.

**Гликогеноз X типа** описан у единственного больного. Наблюдались гепатомегалия, через 6 лет после начала заболевания появились мышечные боли и спазмы мышц после физических упражнений. Тип наследования не установлен.

**Гликогеноз XI типа** характеризуется значительным увеличением печени и резкой задержкой роста. Активность трансаминаз и уровень липидов в сыворотке крови могут быть повышены, содержание фосфатов снижено. Характерны генерализованная гипераминоацидурия, галактозурия, глюкозурия, фосфатурия. Наблюдаются симптомы

гипофосфатемического рахита. В пубертатном периоде возможны уменьшение размеров печени, ускорение роста, нормализация уровня фосфора в крови. Тип наследования не установлен.

### **Диагноз**

Для подтверждения диагноза гликогенозы и установления его типа в стационаре проводят биопсию печени, мышц (иногда кожи) с последующим гистохимическим исследованием; при этом определяют содержание гликогена в тканях и активность ферментов, участвующих в его обмене. При гликогенозе II типа определяют также активность кислой  $\alpha$ -1,4-глюкозидазы в форменных элементах крови, а также в культуре клеток фибробластов кожи и мышц больного. Гликогеноз II типа можно диагностировать пренатально путем биохимического исследования клеток слущивающегося эпителия кожи плода, находящихся в околоплодной жидкости, полученной с помощью амниоцентеза.

**Дифференциальный диагноз** у новорожденных проводится с сифилисом, токсоплазмозом, цитомегаловирусной инфекцией, заболеваниями печени, в более старшем возрасте — с болезнями Гоше, Ниманна — Пика, миатониями, ксантоматозом. Нервно-мышечные нарушения могут имитировать дистрофии мышечные прогрессирующие, амиотрофии — невральную амиотрофию Шарко — Мари — Тута и спинальную амиотрофию Верднига — Гоффманна (при генерализованной форме гликогеноза II типа); решающее значение в диагностике имеют соответствующие биохимические, электрофизиологические и морфологические исследования мышц.

**Лечение** направлено на борьбу с обменными нарушениями, в т.ч. с ацидозом. В некоторых случаях эффективно применение глюкагона, анаболических гормонов и глюкокортикоидов. Частые приемы пищи с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов необходимы при гипогликемии. При мышечных формах гликогенозы улучшение отмечается при соблюдении диеты с высоким содержанием белка, назначении фруктозы (внутри по 50—100 г в день), поливитаминов, АТФ. Имеются сообщения о хирургическом лечении I и III типов Г. (портокавальная транспозиция сосудов, перевязка портальной вены и наложение анастомоза конец в бок между воротной и нижней поллой венами). Предпринимаются попытки введения больным недостающих ферментов.

Больные гликогенозами подлежат диспансерному наблюдению врача медико-генетического центра и педиатра (терапевта) поликлиники.

**Прогноз** для жизни неблагоприятный при гликогенозах 0, I, II (генерализованной форме), IV и VIII типов; смерть нередко наступает на первом году жизни, особенно при развитии интеркуррентных заболеваний. В остальных случаях прогноз для жизни, как правило, благоприятный, выздоровление невозможно.

**Профилактика** не разработана. Для предотвращения рождения ребенка с гликогенозой в семьях, где имелись аналогичные больные, проводится медико-генетическое консультирование.

### **Муковисцидоз**

Муковисцидоз (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР) и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

Это самое распространенное среди известных наследственных заболеваний. Каждый 20-й житель планеты является носителем дефектного гена. Рождение больного ребенка возможно на 25%, если оба родителя являются носителями генетического дефекта.

Слово «муковисцидоз» происходит от латинских слов *mucus* — «слизь» и *viscidus* — «вязкий». Это название означает, что секреты (слизь), выделяемые различными органами, имеют слишком высокую вязкость и густоту. В результате страдают все эти органы: бронхолегочная система, поджелудочная железа, печень, железы кишечника, потовые и слюнные железы, половые железы.

В основе заболевания лежит генная мутация. Патологический ген локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу и регистрируется в большинстве стран Европы с частотой 1:2000 — 1:2500 новорожденных. В России в среднем частота болезни 1:10000 новорожденных. Если оба родителя гетерозиготные (являются носителями мутировавшего гена), то риск рождения больного муковисцидозом ребенка составляет 25 %. Носители дефектного гена не болеют муковисцидозом. По данным исследований частота гетерозиготного носительства патологического гена равна 2—5 %.

Идентифицировано около 1000 мутаций гена муковисцидоза. Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, получившего название муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТП). Следствием этого является сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что, в свою очередь, и обуславливает клиническую картину заболевания. Изменения в поджелудочной железе, органах дыхания, желудочно-кишечном тракте регистрируются уже во внутриутробном периоде и с возрастом пациента неуклонно нарастают. Выделение вязкого секрета экзокринными железами приводит к затруднению оттока и застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани и развитием прогрессирующего фиброза. Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы значительно снижена. Наряду с формированием склероза в органах имеет место нарушение функций фибробластов. Установлено, что фибробласты больных муковисцидозом продуцируют цилиарный фактор, или М-фактор, который обладает антицилиарной активностью — он нарушает работу ресничек эпителия.

В настоящее время рассматривается возможное участие в развитии патологии легких при МВ генов, ответственных за формирование иммунного ответа (в частности, генов интерлейкина-4 (IL-4) и его рецептора), а также генов, кодирующих синтез оксида азота (NO) в организме

### **Патологическая анатомия**

Патологические изменения в лёгких характеризуются признаками хронического бронхита с развитием бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза. В просвете бронхов находится вязкое содержимое слизисто-гнойного характера. Нередкой находкой являются ателектазы и участки эмфиземы. У многих больных течение патологического процесса в лёгких осложняется наложением бактериальной инфекции (патогенный золотистый стафилококк, гемофильная и синегнойная палочка) и формированием деструкции.

В поджелудочной железе выявляется диффузный фиброз, утолщение междольковых соединительнотканых прослоек, кистозные изменения мелких и средних протоков. В печени отмечается очаговая или диффузная жировая и белковая дистрофия клеток печени, желчные стазы в междольковых желчных протоках, лимфогистиоцитарные инфильтраты в междольковых прослойках, фиброзная трансформация и развитие цирроза.

При мекониевой непроходимости выражена атрофия слизистого слоя, просвет слизистых желез кишечника расширен, заполнен эозинофильными массами секрета, местами имеет место отёк подслизистого слоя, расширение лимфатических щелей. Нередко муковисцидоз сочетается с различными пороками развития желудочно-кишечного тракта.

Различают следующие клинические формы муковисцидоза:

- преимущественно лёгочная форма (респираторная, бронхолёгочная);
- преимущественно кишечная форма;
- смешанная форма с одновременным поражением желудочно-кишечного тракта и органов дыхания;
- мекониевая непроходимость кишечника;
- атипичные и стертые формы (отечно-анемическая, цирротическая и др.).

### **Клиническая картина**

70 % случаев муковисцидоза выявляются в течение первых 2 лет жизни ребенка.<sup>[2]</sup> С внедрением неонатального скрининга время выявления значительно сократилось.

### **Мекониевая непроходимость**

У 30—40 % больных муковисцидоз диагностирован в первые дни жизни в виде мекониевой непроходимости. Данная форма заболевания обусловлена отсутствием трипсина, что приводит к скоплению в петлях тонкого кишечника (чаще всего в илеоцекальной области) плотного, вязкого по консистенции мекония.

У здорового новорожденного первородный кал отходит на первые, реже — вторые сутки после рождения. У больного ребенка отсутствует выделение мекония. Ко второму дню жизни ребенок становится беспокойным, живот вздут, отмечаются срыгивания и рвота с примесью желчи. Через 1—2 дня состояние новорожденного ухудшается: кожные покровы сухие и бледные, на коже живота появляется выраженный сосудистый рисунок, тургор тканей снижен, беспокойство сменяется вялостью и адинамией, нарастают симптомы интоксикации и эксикоза.

При объективном обследовании пациента отмечаются одышка и тахикардия, при перкуссии живота — тимпанит, при аускультации перистальтика не прослушивается. Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости позволяет выявить вздутые петли тонкого кишечника и спавшиеся отделы в нижней части живота.

Осложнением мекониевой непроходимости может быть перфорация кишечника с развитием мекониевого перитонита. Нередко на фоне непроходимости кишечника у больных муковисцидозом на 3—4 сутки жизни присоединяется пневмония, которая принимает затяжной характер. Кишечная непроходимость может развиваться и в более позднем возрасте больного.

### **Лёгочная (респираторная) форма**

Первыми симптомами бронхолёгочной формы муковисцидоза являются вялость, бледность кожных покровов, недостаточная прибавка массы тела при удовлетворительном аппетите. В некоторых случаях (тяжёлое течение) с первых дней жизни у больного появляется покашливание, которое постепенно усиливается и приобретает коклюшеподобный характер. Кашель сопровождается отделением густой мокроты, которая при наслоении бактериальной флоры становится впоследствии слизисто-гноной.

Повышенная вязкость бронхиального секрета приводит к развитию мукостаза и закупорке мелких бронхов и бронхиол, что способствует развитию эмфиземы, а при полной закупорке бронхов — формированию ателектазов. У детей раннего возраста в патологический процесс быстро вовлекается паренхима лёгкого, что приводит к развитию тяжёлой, затяжной пневмонии со склонностью к абсцедированию. Поражение лёгких всегда двустороннее.

При объективном обследовании отмечаются влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы, а при перкуссии выслушивается коробочный оттенок звука. У больных может развиваться токсикоз и даже клиника шока на фоне заболеваний, протекающих с высокой температурой тела, или в жаркое время года при значительной потере натрия и хлора с потом. В дальнейшем пневмония приобретает хроническое течение, формируются пневмосклероз и бронхоэктазы, появляются симптомы «лёгочного сердца», лёгочная и сердечная недостаточность.



Симптом барабанных палочек и часовых стекол при муковисцидозе.

При этом в клинической картине обращает на себя внимание внешний вид больного: бледная кожа с землистым оттенком, акроцианоз, общий цианоз, одышка в покое, бочкообразная форма грудной клетки, деформации грудины по типу «клиновидной» и деформации концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ограничение двигательной активности, снижение аппетита и уменьшение массы тела.

Редкими осложнениями при муковисцидозе являются пневмо- и пиопневмоторакс, лёгочное кровотечение. При более благоприятном течении муковисцидоза, что наблюдается при манифестации заболевания в более старшем возрасте, бронхолёгочная патология проявляется медленно прогрессирующим деформирующим бронхитом с умеренно выраженным пневмосклерозом.

При длительном течении заболевания в патологический процесс вовлекается носоглотка: синусит, аденоидные вегетации, полипы носа, хронический тонзиллит. Рентгенологическое исследование лёгких при муковисцидозе позволяет выявить распространенные перибронхиальные, инфильтративные, склеротические изменения и ателектазы на фоне выраженной эмфиземы. При бронхографии отмечается наличие каплевидных бронхоэктазов, отклонений бронхов и уменьшение числа мелких разветвлений, бронхи 3—6-го порядка в виде чётков. При бронхоскопии нередко обнаруживают небольшое количество густой вязкой мокроты, располагающейся в виде нитей в просветах крупных бронхов. Микробиологическое исследование мокроты у больных муковисцидозом позволяет выделить золотистый стафилококк, гемофильную и синегнойную палочки. Наличие синегнойной палочки в мокроте является прогностически неблагоприятным признаком для пациента.

### **Кишечная форма**

Клиническая симптоматика кишечной формы обусловлена секреторной недостаточностью желудочно-кишечного тракта. Нарушение ферментативной активности желудочно-кишечного тракта особенно ярко выражено после перевода ребенка на искусственное вскармливание или прикорм и проявляется недостаточным расщеплением и всасыванием белков, жиров и в меньшей степени углеводов. В кишечнике преобладают гнилостные

процессы, сопровождающиеся накоплением газов, что приводит к вздутию живота. Дефекации частые, отмечается полифекалия (суточный объём каловых масс в 2—8 раз может превышать возрастную норму). После того, как больного муковисцидозом ребенка начинают высаживать на горшок, нередко отмечается выпадение прямой кишки (у 10—20 % больных). Больные предъявляют жалобы на сухость во рту, что обусловлено высокой вязкостью слюны. Больные с трудом пережевывают сухую пищу, а во время еды употребляют значительное количество жидкости. Аппетит в первые месяцы сохранен или даже повышен, но вследствие нарушения процессов пищеварения у больных быстро развивается гипотрофия, полигиповитаминоз. Мышечный тонус и тургор тканей снижен. Больные предъявляют жалобы на боли в животе различного характера: схваткообразные — при метеоризме, мышечные — после приступа кашля, боли в правом подреберье — при наличии правожелудочковой недостаточности, боли в эпигастральной области обусловлены недостаточной нейтрализацией желудочного сока в двенадцатиперстной кишке при сниженной секреции поджелудочной железой бикарбонатов.

Нарушение нейтрализации желудочного сока может стать причиной развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или язвенного процесса в тонком кишечнике. Осложнениями кишечной формы муковисцидоза могут быть вторичная дисахаридазная недостаточность, кишечная непроходимость, вторичный пиелонефрит и мочекаменная болезнь на фоне обменных нарушений, латентно протекающий сахарный диабет при поражении инсулярного аппарата поджелудочной железы. Нарушение белкового обмена приводит к гипопротеинемии, что становится причиной развития в некоторых случаях у детей грудного возраста отекающего синдрома.

Гепатомегалия (увеличение печени) обусловлена холестазом. При билиарном циррозе в клинической картине можно наблюдать желтуху, кожный зуд, признаки портальной гипертензии, асцит. Цирроз печени у некоторых больных может развиваться и без холестаза.

### **Смешанная форма**

Смешанная форма муковисцидоза является наиболее тяжёлой и включает клинические симптомы как лёгочной, так и кишечной форм. Обычно с первых недель жизни больного отмечаются тяжёлые повторные бронхиты и пневмонии с затяжным течением, постоянный кашель, кишечный синдром и резкие расстройства питания. Клиническая картина муковисцидоза отличается значительным полиморфизмом, что и определяет варианты течения заболевания. Отмечена зависимость тяжести течения муковисцидоза от сроков появления первых симптомов — чем младше ребенок к моменту манифестации болезни, тем тяжелее его течение и более неблагоприятен прогноз. Учитывая полиморфизм клинических проявлений муковисцидоза, тяжесть течения принято оценивать в большинстве случаев характером и степенью поражения бронхолёгочной системы.

Различают 4 стадии патологических изменений бронхолёгочной системы при муковисцидозе:

- 1 стадия — стадия непостоянных функциональных изменений, которая характеризуется сухим кашлем без мокроты, незначительной или умеренной одышкой при физических нагрузках. Продолжительность данной стадии может составлять до 10 лет.
- 2 стадия — стадия развития хронического бронхита, которая характеризуется наличием кашля с отделением мокроты, умеренной одышкой (усиливается при напряжении), формированием деформаций концевых фаланг пальцев. При

аускультации выслушиваются влажные, «трескучие» хрипы на фоне жесткого дыхания. Продолжительность данной стадии может составлять от 2 до 15 лет.

- 3 стадия — стадия прогрессирования бронхолёгочного процесса с развитием осложнений. Формируются зоны диффузного пневмофиброза и ограниченного пневмосклероза, бронхоэктазы, кисты и выраженная дыхательная недостаточность в сочетании с сердечной недостаточностью по правожелудочковому типу («лёгочное сердце»). Продолжительность стадии от 3 до 5 лет.
- 4 стадия характеризуется тяжёлой кардио-респираторной недостаточностью, которая в течение нескольких месяцев приводит к смерти больного.

### Диагноз

Диагноз муковисцидоза определяется данными клинических и лабораторных методов обследования пациента. В целях ранней диагностики муковисцидоз входит в программу обследования новорожденных на наследственные и врожденные заболевания. Исследуют уровень иммунореактивного трипсина в сухом пятне крови. При положительном результате тест повторяют на 21—28 день жизни. При повторном положительном результате назначают потовый тест.

Для постановки диагноза заболевания необходимо наличие четырёх основных критериев: хронический бронхолёгочный процесс и кишечный синдром, случаи муковисцидоза у сибсов, положительные результаты потового теста. Пот для исследования собирают после электрофореза с пилокарпином. Минимальное количество пота, необходимое для получения достоверного результата, составляет 100 мг. Разница между показателями натрия и хлора в пробе не должна превышать 20 ммоль/л, в противном случае исследование повторяют. При отработанной методике допустимо определение одного из ионов. У здоровых детей концентрация ионов натрия и хлора в поте не должна превышать 40 ммоль/л. Диагностически достоверным критерием муковисцидоза является содержание ионов хлора выше 60 ммоль/л и натрия — выше 70 ммоль/л. Для подтверждения диагноза требуется положительный трёхкратный потовый тест с содержанием хлоридов пота выше 60 ммоль/л. Важное значение в диагностике муковисцидоза имеет копрологическое исследование.

В копрограмме больного муковисцидозом наиболее характерным признаком является повышенное содержание нейтрального жира, но возможно наличие мышечных волокон, клетчатки и крахмальных зерен, что позволяет определить степень нарушения ферментативной активности желез желудочно-кишечного тракта. Под контролем данных копрологического исследования проводят коррекцию дозы панкреатических ферментов.

Ориентировочными методами для диагностики муковисцидоза являются определение протеолитической активности кала рентгенологическим тестом, активности ферментов поджелудочной железы в дуоденальном содержимом, концентрации натрия в ногтях и секрете слюнных желез. В качестве скрининг-теста в периоде новорожденности используют метод определения повышенного содержания альбумина в меконии — мекониальный тест (в норме содержание альбумина не превышает 20 мг на 1 г сухой массы).

Особое место в диагностике занимает молекулярно-генетическое тестирование. В настоящее время в России по наличию известных мутаций в гене CFTR доступны идентификации 65—75 % больных муковисцидозом, что не даёт возможности использовать для верификации диагноза заболевания только молекулярно-генетическое обследование.

## Диагностика муковисцидоза

Общие признаки: отставание в физическом развитии, рецидивирующие хронические заболевания органов дыхания, полипы носа, упорно текущий хронический гайморит, хронический бронхит, рецидивирующий панкреатит, дыхательная недостаточность. Хронические колиты, холециститы у родственников.

Потовый тест: ионофорез с пилокарпином. Повышение хлоридов более 60 ммоль/л — вероятный диагноз; концентрация хлоридов более 100 ммоль/л — достоверный диагноз. При этом разница в концентрации хлора и натрия не должна превышать 8—10 ммоль/л. Потовый тест для постановки окончательного диагноза должен быть положительным не менее трех раз. Потовую пробу необходимо проводить каждому ребенку с хроническим кашлем.

Химотрипсин в стуле: проба не стандартизована — нормативные значения разрабатываются в конкретной лаборатории.

Определение жирных кислот в стуле: в норме менее 20 ммоль/день. Пограничные значения — 20—25 ммоль/день. Проба положительна при снижении функции поджелудочной железы не менее чем на 75 %.

ДНК-диагностика наиболее чувствительная и специфическая. Ложные результаты получают в 0,5—3 % случаев. В России относительно дорога.

Пренатальная ДНК-диагностика: исследование изоэнзимов тонкокишечной щелочной фосфатазы из околоплодных вод, возможно с 18—20 недели беременности. Ложноположительные и ложноотрицательные значения получают в 4 % случаев.

## Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику муковисцидоза проводят с коклюшем, обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой, врожденными и приобретёнными бронхоэктазами, фиброзом лёгких непанкреатического происхождения. По наличию в поте высоких показателей электролитов муковисцидоз дифференцируют с такими заболеваниями, как несахарный почечный диабет, недостаточность коры надпочечников, наследственная эктодермальная дисплазия, гликогенная болезнь, дефицит глюкозо-6-фосфатазы, гипопаратиреоз, гипотрофия, гарголизм, фукозидоз, дегидратация, отёки.

## Лечение

Лечение муковисцидоза симптоматическое. Очень важное значение имеет питание больного. Суточный калораж должен на 10—30 % превышать возрастную норму за счет увеличения в рационе белкового компонента. Потребность в белке удовлетворяют употреблением в пищу мяса, рыбы, яиц, творога. Потребление жиров значительно ограничивают. Можно использовать жиры, в состав которых входят жирные кислоты со средним размером цепи, так как их усвоение не зависит от активности липазы поджелудочной железы.

При дефиците дисахаридаз в тонком кишечнике из рациона исключают соответствующие сахара (чаще всего лактозу). Пищу больным всегда подсаливают, особенно в жаркое время года и при высокой температуре, что необходимо, учитывая большие потери солей с потом. Больному обеспечивают потребление достаточного количества жидкости. В питание должны быть включены содержащие витамины продукты, фруктовые и овощные соки, сливочное масло.

В обязательном порядке осуществляют коррекцию нарушенной функции поджелудочной железы путем применения панкреатина или комбинированных препаратов, содержащих наряду с панкреатином другие кишечные ферменты и липотропные вещества (полизим, панзинорм, мексаза и др.). Дозу ферментных препаратов подбирают индивидуально, ориентируясь на данные копрологического исследования.



Показателями оптимального подбора дозы служат нормализация стула и исчезновение в кале нейтрального жира. Начальная доза препарата составляет 2—3 г в сутки. Дозу постепенно повышают до появления положительного эффекта. Для разжижения секретов желудочно-кишечного тракта и улучшения их оттока применяют ацетилцистеин в таблетках и гранулах, что показано при холестазах, вязком дуоденальном содержимом, невозможности провести зондирование. Лечение лёгочного синдрома включает комплекс мероприятий, направленных на разжижение мокроты и удаление её из бронхов. С этой целью применяют физические, химические и инструментальные методы. Муколитическая терапия проводится ежедневно в течение всей жизни пациента. Эффективность лечения повышается при параллельном использовании аэрозольных ингаляций, ЛФК, вибрационного массажа, постурального дренажа. Количество и длительность ингаляций определяются тяжестью состояния больного. В качестве муколитических препаратов можно использовать соляно-щелочные смеси (1—2%-й солевой раствор — хлорид и карбонат натрия), бронхолитические препараты, ацетилцистеин (на одну ингаляцию 2—3 мл 7—10%-го раствора), пульмозим (дорназа альфа). Постуральный дренаж проводится каждое утро, вибрационный массаж — не менее 3 раз в сутки.

Лечебная бронхоскопия с промыванием бронхов ацетилцистеином и изотоническим раствором хлорида натрия показана как экстренная процедура при отсутствии эффекта вышеописанной терапии. В периоды обострения заболевания, при наличии острой пневмонии или острой респираторной вирусной инфекции показано применение антибактериальной терапии.

Антибактериальные средства вводят парентерально (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины второго и третьего поколения, аминогликозиды, хинолоны) и в виде аэрозолей (аминогликозиды: гентамицин, тобрамицин). Учитывая склонность пневмоний при муковисцидозе к затяжному течению, курс антибиотиков составляет не менее одного месяца, а иногда и больше.

При тяжёлом течении пневмонии применяют кортикостероидные препараты в течение 1,5—2 месяцев. Преднизолон назначают из расчета 1,0—1,5 мг/кг в сутки в течение 10—15 дней. Затем дозу постепенно снижают.

Антибиотики применяют в течение всего курса кортикостероидной терапии. Наряду с антибактериальной и муколитической терапией проводят полный комплекс лечебных мероприятий, направленных на борьбу с гипоксией, сердечнососудистыми нарушениями, изменениями кислотно-основного состояния. При организации диспансерного наблюдения за больными муковисцидозом в амбулаторных условиях необходимо осуществлять контроль за стулом и массой тела больного, регулярно (1 раз в 3 месяца) проводить копрологическое исследование с целью коррекции дозы препаратов поджелудочной железы, весной и при обострении процесса назначать курсы витаминотерапии (оправдано назначение двойной дозы жирорастворимых витаминов А, Е, Д в виде водных растворов).

Родственников больного необходимо обучить приёмам постурального дренажа, вибрационного массажа и уходу за пациентом. Наряду с занятиями лечебной физкультурой рекомендованы дозированные физические нагрузки и занятия спортом. При устойчивой ремиссии в течение 6 месяцев разрешается проведение профилактических прививок.

### **Прогноз**

Прогноз при муковисцидозе до настоящего времени остается неблагоприятным. Летальность составляет 50—60 %, среди детей раннего возраста — выше. Поздняя диагностика заболевания и неадекватная терапия значительно ухудшают прогноз. В настоящее время

возможна диагностика данного заболевания на ранних сроках беременности, поэтому большое значение приобретает медико-генетическое консультирование семей, в которых есть больные муковисцидозом.

Критерием качества диагностики и лечения муковисцидоза является средняя продолжительность жизни больных. В европейских странах этот показатель достигает 40 лет, в Канаде и США — 48 лет, а в России — 22—29 лет.

**Сфинголипидоз (Болезнь Гоше)** — болезнь накопления липидов; обусловлена дефектом гена, ответственного за синтез лизосомального гидролитического фермента бета-глюкоцереброзидазы бета-гликозидазы). Дефект и дефицит этого фермента ведут к нарушению утилизации липидов — глюкоцереброзидов и накоплению их в макрофагах преимущественно костного мозга, селезенки, печени.

Выделяют три типа болезни Гоше.

**Тип 1** (доброкачественный) в 30 раз чаще встречается у евреев (западноевропейской группы Ашкенази); неврологические нарушения при этом отсутствуют, висцеральные изменения связаны преимущественно с кроветворными органами, увеличением селезенки, явлениями гиперспленизма, деструкцией костной ткани. При двух других типах какого-либо этнического преобладания не отмечено.

**Тип 2** представляет собой злокачественную форму процесса с грубыми неврологическими нарушениями, которые проявляются уже у новорожденных и ведут к смерти в первые 2 года жизни.

**Тип 3** отличается вариабельностью висцеральных и неврологических нарушений; по течению он менее злокачествен, чем тип 2. Разнообразие форм болезни Гоше обусловлено гетерогенностью мутаций гена бета-гликозидазы.

**Этиология.** Болезнь Гоше наследуется рецессивно; дети больного родителя, как правило, не заболевают. Однако есть случаи болезни племянников, тетей и дядей. Мутация гена, ведущая к болезни Гоше, очевидно, способствовала эволюционному отбору лиц с этим дефектом, что обусловило распространенность этой мутации в одной из этнических групп.

**Патогенез.** Накопление липидов — глюкоцереброзидов в макрофагах; за счет их размножения увеличиваются селезенка, печень, нарушается структура трубчатых костей.

### **Сфинголипидозы: общие сведения**

Сфинголипидозы - врожденные нарушения метаболизма липидов, главным образом сфинголипидов , обусловленные отсутствием лизосомных ферментов , катализирующих процессы распада сфинголипидов.

В клиническом плане болезни накопления сфинголипидов характеризуются прогрессирующими умственными и двигательными расстройствами вследствие изменений головного мозга, поражениями костей, паренхиматозных органов (печень, селезенка, почки), кожи и сетчатой оболочки глаза.

Основу молекулярной структуры сфинголипидов составляет церамид - продукт соединения через аминогруппу аминспирта сфингозина и жирной кислоты. Разнообразие сфинголипидов связано с присоединением к церамиду более простых молекулярных групп, главным образом гексоз.

Сфинголипиды являются важнейшими структурными компонентами клеточных мембран, в частности миелиновых оболочек нервных волокон, поэтому нарушение постоянно протекающего в организме их обновления, их распада в лизосомах клеток создает

патологическую картину поражения большинства жизненно важных органов, включая серое и белое вещества головного мозга. Дефекты деградации сфинголипидов связаны с недостаточностью соответствующих ферментов специфических для каждого типа сфинголипидов.

**БОЛЕЗНЬ ГОШЕ** относится к сфинголипидозам - болезням накопления липидов; обусловлена дефектом гена, ответственного за синтез лизосомального гидролитического фермента бета-глюкоцереброзидазы (бета-гликозидазы). Дефект и дефицит этого фермента ведут к нарушению утилизации липидов - глюкоцереброзидов и накоплению их в макрофагах преимущественно костного мозга, селезенки, печени. Выделяют три типа болезни Гоше. Тип 1 (доброкачественный) в 30 раз чаще встречается у евреев (западноевропейской группы Ашкенази); неврологические нарушения при этом отсутствуют, висцеральные изменения связаны преимущественно с кроветворными органами, увеличением селезенки, явлениями гиперспленизма, деструкцией костной ткани. При двух других типах какого-либо этнического преобладания не отмечено. Тип 2 представляет собой злокачественную форму процесса с грубыми неврологическими нарушениями, которые проявляются уже у новорожденных и ведут к смерти в первые 2 года жизни. Тип 3 отличается вариабельностью висцеральных и неврологических нарушений; по течению он менее злокачествен, чем тип 2. Разнообразие форм болезни Гоше обусловлено гетерогенностью мутаций гена бета-гликозидазы.

**Этиология.** Болезнь Гоше наследуется рецессивно; дети больного родителя, как правило, не заболевают. Однако есть случаи болезни племянников, тетей и дядей. Мутация гена, ведущая к болезни Гоше, очевидно, способствовала эволюционному отбору лиц с этим дефектом, что обусловило распространенность этой мутации в одной из этнических групп.

**Патогенез.** Накопление липидов - глюкоцереброзидов в макрофагах; за счет их размножения увеличиваются селезенка, печень, нарушается структура трубчатых костей.

**Клиническая картина.** Вначале бессимптомное увеличение селезенки, затем печени, боль в костях. В крови постепенно нарастает цитопения. В костном мозге, печени и селезенке обилие клеток Гоше.

**Диагноз** устанавливают по обнаружению специфических клеток Гоше (лимфоцитоподобное ядро, эксцентрично расположенное, и очень широкая светлая цитоплазма с чуть приметной циркулярной исчерченностью) в пунктате селезенки (пункцию ее можно делать только в стационаре) или в костном мозге.

**Лечение** злокачественной формы симптоматическое; при доброкачественной форме в случае выраженной тромбоцитопении, подкожных кровоизлияний или значительного увеличения селезенки - резекция селезенки, спленэктомия, трансплантация костного мозга.

**Прогноз** злокачественной формы плохой - дети умирают в течение 1-2 лет, при доброкачественной форме большинство больных доживают до старости.

**Профилактика:** в семье, где уже болен один ребенок, возможна диагностика дефицита глюкоцереброзидазы в клетках амниотической жидкости, при этом рекомендуется прерывать беременность.

**ПРОГЕРИЯ** - (progeria; греч. progeros преждевременно состарившийся, от Про- + geras старческий возраст) патологическое состояние, характеризующееся преждевременным старением организма.

**ПРОГЕРИЯ** - общее название патологических состояний, характеризующихся преждевременным старением организма. Встречаются редко. Детская П. (синдром Гетчинсона-Гилфорда; описан в 1886 англ. врачами J. Hutchinson, 1828- 1913, и H. Gilford, 1861-1941) может быть врождённой, но у большинства больных клинические признаки проявляются обычно на 2-3-м году жизни. Резко замедляется рост ребёнка, отмечаются атрофические изменения кожи и подкожной клетчатки, особенно на лице, конечностях. Кожа истончается, становится сухой, морщинистой, могут быть участки гиперпигментации. Сквозь истончённую кожу просвечивают вены. Внешние признаки: большая голова, выступающие лобные бугры над маленьким заострённым ("птичьим") лицом с клювовидным носом, недоразвитие нижней челюсти. Наблюдаются также атрофия мышц, дистрофические процессы в зубах, волосах и ногтях; изменения костно-суставного аппарата, миокарда, гипоплазия половых органов, нарушение жирового обмена, помутнение хрусталика, атеросклероз. Так называемая П. взрослых (синдром Вернера; описан нем. врачом C.W. Otto Werner, 1879-1936) клинически проявляется в период полового созревания. Отмечаются замедленный рост, симптомы гипогонадизма. Обычно на 3-м десятилетии жизни у больного седеют и выпадают волосы, развивается катаракта, постепенно истончается кожа и атрофируется подкожная клетчатка на лице и конечностях, вследствие чего руки и особенно ноги становятся тонкими. Нос тонкий клювовидный, ротовое отверстие сужено. На местах, подвергающихся давлению, развиваются гиперкератоз, хронические плохо заживающие трофические язвы. Обнаруживаются остеопороз, сахарный диабет, признаки которого, как и симптомы раннего распространённого атеросклероза, обычно выявляются у больных в возрасте 30-40 лет; возможны злокачественные новообразования (напр., рак кожи, саркома). Обе формы П. наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Лечение симптоматическое, в основном направлено на профилактику осложнений атеросклероза, сахарного диабета, трофических язв.

**Прогерия** — один из редчайших генетических дефектов. При прогерии возникают изменения кожи и внутренних органов, которые обусловлены преждевременным старением организма. Классифицируют детскую прогерия (синдром Гетчинсона (Хатчинсона)-Гилфорда) и прогерия взрослых (синдром Вернера).

В мире зафиксировано не более 80 случаев прогерии, в числе которых 13-летняя девочка Хэйли Окинс, 7-летняя Ашанти Элиотт-Смит, а также 12-летняя Онталаметсе Фалатсе (Ontlametse Phalatse) из городка Хеброн неподалеку от Йоханнесбурга, являющаяся единственной больной прогерией представительницей негроидной расы. Также широкую известность в мире получил TsimFucks (предположительно скончавшийся), пользователь YouTube, страдающий прогерией<sup>[источник не указан 79 дней]</sup> и ведущий видеоблог.

### **У детей**

Причина детской прогерии — мутации гена LMNA, кодирующего ламин А. Ламины — белки, из которых выстроен особый слой оболочки клеточного ядра. В большинстве случаев прогерия встречается спорадически, в нескольких семьях зарегистрирована у сибсов, в том числе от кровнородственных браков, что свидетельствует о возможности аутосомно-рецессивного типа наследования. В клетках кожи больных обнаружены нарушения репарации ДНК и клонирования фибробластов, а также атрофические изменения эпидермиса и дермы, исчезновение подкожной клетчатки.

Хотя детская прогерия может быть врождённой, у большинства больных клинические признаки проявляются обычно на 2—3-м году жизни. Резко замедляется рост ребенка, отмечаются атрофические изменения дермы, подкожной клетчатки, особенно на лице,

конечностях. Кожа истончается, становится сухой, морщинистой, на туловище могут быть склеродермоподобные очаги, участки гиперпигментации. Сквозь истонченную кожу просвечивают вены. Внешний вид больного: большая голова, лобные бугры выступают над маленьким заостренным («птичьим») лицом с клювовидным носом, нижняя челюсть недоразвита. Наблюдаются также атрофия мышц, дистрофические процессы в зубах, волосах и ногтях; отмечаются изменения костно-суставного аппарата, миокарда, гипоплазия половых органов, нарушение жирового обмена, помутнение хрусталика, атеросклероз.

Средняя продолжительность жизни при детской прогерии — 13 лет. Большинство источников указывают возраст смерти от 7 до 27 лет, при этом случаи достижения совершеннолетия очень редки. Известен только один случай пациента, пережившего 27-летний рубеж — японец, описанный Огихарой и другими в 1986 году и проживший 45 лет.

### **У взрослых**

Прогерия взрослых имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Дефектный ген — WRN (ген АТФ-зависимой хеликазы). Предполагается связь процесса с нарушением репарации ДНК, обмена соединительной ткани.

Гистологическая картина: уплощение эпидермиса, гомогенизация и склероз соединительной ткани, атрофия подкожной клетчатки с замещением её соединительнотканью волокнами. Клинически заболевание проявляется в период полового созревания. Отмечаются замедленный рост, симптомы гипогонадизма. Обычно на третьем десятилетии жизни у больного седеют и выпадают волосы, развивается катаракта, постепенно истончается кожа и атрофируется подкожная клетчатка на лице и конечностях, вследствие чего руки и особенно ноги становятся тонкими. Появляются очаги склеродермоподобного уплотнения, дисхромии, наиболее выраженные в дистальных отделах конечностей и на лице, что наряду с тонким клювовидным носом, суженным ротовым отверстием придает ему маскообразность. На местах, подвергающихся давлению, развиваются гиперкератоз, хронические плохо заживающие трофические язвы. Обнаруживаются остеопороз, метастатическая кальцификация мягких тканей, реже остеомиелит. Часто наблюдается сахарный диабет, признаки которого, как и симптомы раннего генерализованного атеросклероза, обычно выявляются у больных в возрасте 30—40 лет; возможны злокачественные новообразования (например, рак кожи, саркома, аденокарцинома).

Диагноз устанавливают на основании клинической картины. Дифференциальный диагноз проводят с врожденной пойкилодермией, склеродермией. Лечение симптоматическое, в основном направлено на профилактику атеросклеротических осложнений, устранение сахарного диабета, трофических язв. Оно проводится терапевтом, эндокринологом или другим специалистом в зависимости от преобладающих клинических симптомов. Прогноз для выздоровления неблагоприятный; большинство больных погибает от атеросклеротических осложнений и злокачественных новообразований. Профилактика не разработана.

### **Старение**

Установлено, что тяжелая форма прогерии человека, синдром Хатчинсона-Гилфорда, связана с молекулярными изменениями, которые характерны для нормального старения, такими как геномная нестабильность, уменьшение длины теломер и нарушение гомеостаза стволовых клеток. Эти данные вместе с генетическими исследованиями продолжительности жизни привели к гипотезе, согласно которой при синдромах прогерии ускоряется ряд патологических изменений, которые обычно управляют обычным процессом старения<sup>[2]</sup>.

### **В искусстве**

- В романе А. Реутова «Хакеры Сновидений» команда Хакеров внедряет идею прогерии главному злодею романа, Владыке Дагсу.
- В романе Чака Паланика «Призраки» один из героев — мистер Уиттер, на самом деле не старик, каким его считают остальные персонажи, а 13-летний юноша, больной прогерией.
- Персонаж фильма «Бегущий по лезвию» Дж. Ф. Себастьян страдает прогерией.
- В третьей серии первого сезона сериала «Человек-невидимка» женщина по имени Глория была заражена особой формой синдрома Вернера и могла заражать других. Она заразила главного героя.
- В книге братьев Стругацких «Жук в муравейнике» Лев Абалкин был прогрессором на планете, все население которой было заражено неким вирусом, вызывавшим быстрое старение. Во время написания произведения авторы даже не подозревали о существовании прогерии.
- В фильме Руджеро Деодато «Призрак смерти» главный герой узнает, что болен прогерией, что вызывает психическое расстройство и влечет за собой череду убийств.
- Также о прогерии упоминается в фильме "Загадочная история Бенджамина Баттона". В котором рассказывается о человеке который родился старым, и с возрастом он молодеет.

## Прогерия



Прогерия (греч. *progeriōs* преждевременно состарившийся) — патологическое состояние, характеризующееся комплексом изменений кожи, внутренних органов, обусловленных преждевременным старением организма. Основными формами является детская прогерия (синдром Гетчинсона (Хадчинсона) — Гилфорда) и прогерия взрослых (синдром Вернера).

Детская прогерия наблюдается очень редко. Этиология и патогенез не известны. В большинстве случаев встречается спорадически, в нескольких семьях зарегистрирована у сибсов, в т.ч. от кровнородственных браков, что свидетельствует о возможности аутосомно-рецессивного типа наследования. В клетках кожи больных обнаружены нарушения репарации ДНК и клонирования фибробластов, а также атрофические изменения эпидермиса и дермы, исчезновение подкожной клетчатки. Хотя детская П. может быть врожденной, у большинства больных клиническими признаками проявляются обычно на 2—3-м году жизни. Резко замедляется рост ребенка, отмечаются атрофические изменения дермы, подкожной клетчатки, особенно на лице, конечностях. Кожа истончается, становится сухой, морщинистой, на туловище могут быть склеродермоподобные очаги, участки гиперпигментации. Сквозь истонченную кожу просвечивают вены. Внешний вид больного: большая голова, лобные бугры выступают над маленьким заостренным («птичьим») лицом с клювовидным носом, нижняя челюсть недоразвита. Наблюдаются также атрофия мышц, дистрофические процессы в зубах, волосах и ногтях; отмечаются изменения костно-суставного аппарата, миокарда, гипоплазия половых органов, нарушение жирового обмена, помутнение хрусталика, атеросклероз.

Прогерия взрослых встречается редко; имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Предполагается связь процесса с нарушением репарации ДНК, обмена соединительной ткани. Гистологическая картина: уплощение эпидермиса, гомогенизация и склероз соединительной ткани, атрофия подкожной клетчатки с замещением ее соединительнотканью волокнами. Клинически заболевание проявляется в период

полового созревания. Отмечаются замедленный рост, симптомы гипогонадизма. Обычно на третьем десятилетии жизни у больного седеют и выпадают волосы, развивается катаракта, постепенно истончается кожа и атрофируется подкожная клетчатка на лице и конечностях, вследствие чего руки и особенно ноги становятся тонкими. Появляются очаги склеродермоподобного уплотнения, дисхромии, наиболее выраженные в дистальных отделах конечностей и на лице, что наряду с тонким клювовидным носом, суженным ротовым отверстием придает ему маскообразность (см. Склеродермия). На местах, подвергающихся давлению, развиваются гиперкератоз, хронические плохо заживающие трофические язвы. Обнаруживаются остеопороз, метастатическая кальцификация мягких тканей, реже остеомиелит. Часто наблюдается сахарный диабет, признаки которого, как и симптомы раннего генерализованного атеросклероза, обычно выявляются у больных в возрасте 30—40 лет; возможны злокачественные новообразования (например, рак кожи, саркома, аденокарцинома). Диагноз устанавливают на основании клинической картины. Дифференциальный диагноз проводят с врожденной пойкилодермией, склеродермией. Лечение симптоматическое, в основном направлено на профилактику атеросклеротических осложнений, устранение сахарного диабета, трофических язв. Оно проводится терапевтом, эндокринологом или другим специалистом в зависимости от превалирующих клинических симптомов. Прогноз для выздоровления неблагоприятный; большинство больных погибает от атеросклеротических осложнений и злокачественных новообразований. Профилактика не разработана.







Впервые о синдроме преждевременного старения заговорили 100 лет назад. И не удивительно, такие случаи встречаются один раз на 4-8 миллионов младенцев. Прогерия (от греческого pro - раньше, gerontos - старец) - крайне редкое генетическое заболевание, ускоряющее процесс старения примерно в 8-10 раз. Проще говоря, ребенок за один год стареет на 10-15 лет. Восемилетний выглядит на 80 лет - с сухой морщинистой кожей, облысевшей головой... Эти дети обычно погибают в 13-14 лет после нескольких инфарктов и инсультов на фоне прогрессирующего атеросклероза, катаракты, глаукомы, полной потери зубов и т.д. И лишь немногие живут до 20 лет или дольше. Сейчас в мире известны всего 42 случая заболевания людей прогерией... Из них 14 человек проживают на территории Соединенных Штатов, 5 - в России, остальные в Европе... К числу особенностей таких больных относятся карликовый рост, малый вес (не превышающий обычно 15-20 кг), чрезмерно тонкая кожа, плохая подвижность суставов, недоразвитый подбородок, маленькое лицо в сравнении с размером головы, что придает человеку как бы птичьи черты. Из-за потери подкожного жира видны все сосуды. Голос обычно высокий. Умственное развитие соответствует возрасту. И все эти больные дети поразительно друг на друга похожи.

12-летний Сет Кук выглядит как 80-летний старик. У него нет волос, зато есть полный набор заболеваний, которыми страдают пожилые люди. Поэтому каждый день мальчик принимает аспирин и другие лекарства, разжижающие кровь. При росте в 3 фута (чуть более метра) Сет весит 25 фунтов (11,3 кг).



Оури Барнетт родился 16 апреля 1996 года. Уже в пятилетнем возрасте у бедняги Оури началась ишемическая болезнь сердца. Приступы следовали один за другим. Малыш нередко попадал в больницу, но лечить его приходилось теми средствами, что обычно предписывают пожилым людям. Оури был похож на человека, пережившего инсульт: у него слабели ноги, и он начинал спотыкаться, словно дряхлый старичок. Его глаза угасали, верхняя губа не двигалась, текла слюна, речь становилась неразборчивой. Мать Оури немало сделала для того, чтобы донести до людей свой опыт и свои наблюдения за несчастным ребенком. С трехлетнего возраста малыша возили на съемки телепрограмм и научные конференции. Единственное условие, которое мать ставила падким на сенсации журналистам, - чтобы те не писали, что малыш умирает от прогерии. Самый известный случай прогерии, описанный в российской прессе - история Альвидаса Гуделяускаса, который внезапно стал стареть уже будучи 20-летним парнем. Буквально за считанные месяцы Альвидас на глазах превратился в 60-летнего старика. И только после пластической операции он стал походить на зрелого мужчину. На фотографии слева - так он выглядел до операции, справа - после. Сейчас Альвидасу всего 32 года. До последнего времени врачам не удавалось определить причину возникновения недуга. И лишь недавно американские исследователи обнаружили, что причиной «детской старости» или прогерии Хатчинсона-Гилфорда является лишь одиночная мутация. По словам директора Национального института исследования генома Френсиса Колинза (Francis Collins), руководившего исследованием, эта болезнь не является наследственной. Точечная мутация – когда в молекуле ДНК изменен лишь один нуклеотид – возникает заново у каждого больного. Люди, страдающие прогерией, умирают главным образом именно от тех хворей, что характерны для глубокой старости. Теперь обнаружено, что прогерия вызывает мутированная форма гена LMNA. Ему только семь лет, а он уже лысеет.



Это самый заметный из многих симптомов недуга, которым страдает Али Хусейн Хан. Он еще мальчик, но он уже находится в среднем возрасте. Это прогерия, чрезвычайно редкое заболевание, из-за которого организм Али преждевременно стареет.

Ни у него, ни у его сестры и брата - 19-летней Рехены и 17-летнего Икрамула - практически нет шансов дожить до 25.

Эта болезнь во много раз ускоряет развитие детей. Впрочем, вызывает она и другие проблемы: у них во рту, например, появляется второй ряд зубов, а кожа становится очень бледной, почти прозрачной. Такие дети заболевают тем, чем обычные люди страдают в пожилом возрасте. В прошлом году их сестра Равена, тоже страдавшая прогерией, умерла от пневмонии. Ей было 16.

Но как только Али Хусейн начинает говорить, становится понятно, что он охвачен детским энтузиазмом и поглощен надеждами, не характерными для взрослого человека. "Я хотел бы быть актером, управлять автомобилями и самолетами, быть героем боевика, - говорит он. - Ну а потом я хотел бы стать врачом, потому что врачи меня все время проверяют, а я хотел бы сам себя проверять, и поэтому я хотел бы когда-нибудь стать врачом".

В мире зарегистрированы лишь 48 случаев этой болезни, которая иначе называется болезнью Гетчинсона - Гилфорда.

Ханы в этом смысле уникальны: это единственный известный науке случай, когда прогерией страдает более одного члена семьи. И благодаря этой семье ученые сумели сделать настоящий прорыв в понимании природы болезни. Ученые под руководством педиатра Чандан Чаттопадхьяя наблюдали за Ханами на протяжении двух лет и пришли к выводу, что болезнь наследственна и рецессивна. Это значит, что ее ген может быть у обоих родителей.

В данном случае муж и жена Ханы приходятся друг другу кузенами. Ни у одного из них прогерии нет, как и у двух их других детей - 14-летней Сангиты и двухлетней Гулавсы.

В последние годы за семьей присматривает благотворительная организация из Калькутты. Глава семейства Бисул Хан говорит, что с ним и его женой Раджией жизнь поступила жестоко. Оба они - уроженцы одной из деревень индийского штата Бихар. Местные жители звали их детей пришельцами, и в результате им приходилось расти в полной

изоляции.

"Когда мы жили там, в Бихаре, каждый вечер мы сидели в комнате, не в состоянии уснуть, потому что то один из детей мучился чем-то, то другой, - вспоминает Хан. - И мы думали - я и жена, мы садились рядышком и думали: как же нам дальше жить? Мы даже думали, не покончить ли со всем этим одним махом..." "Но теперь дети живут, - говорит отец. - Они энергичны, они счастливы, они живут нормальной жизнью, насколько это, конечно, возможно".

В последние два года за Ханами присматривает Сехар Чаттопадхьяй, руководитель благотворительного дома "Эс-би Деви" в Калькутте. Теперь они живут в этом городе, хотя их точный адрес держится в секрете. Благотворительная организация помогла отцу найти работу охранника, но зарплата у него небольшая, так что им помогают и финансово. Но ничуть не менее важны, чем деньги, те нормальные человеческие контакты, которыми обзавелись дети при помощи благотворительной организации. "Мы поддерживаем их, и мы стали друзьями, - говорит Чаттопадхьяй и подбрасывает Али Хусейна у себя на колене. - Потихоньку я сдружился с этой семьей, и вы просто не представляете, как они любят меня". Благодаря его поддержке, говорят Ханы, они теперь живут куда более полной жизнью, чем раньше.

Они улыбаются, когда рассказывают о своих интересах и увлечениях. Рехена говорит, что обожает индийские фильмы, особенно - страстные песни о любви. Когда я спрашиваю, поет ли она сама, она говорит, что стесняется, но все-таки видно, что она хочет продемонстрировать свои способности, и, получив одобрение, соглашается попробовать. "Мне нравится любить тебя, и когда я тебя не вижу, я не могу дождаться, когда мы снова встретимся", - поет она на хинди. Лена стареет на пять лет Лены голос - молодой и звонкий, движения - по-девичьи стремительные, а главное, глаза - яркие, свежие. Только очень печальные... Лена стремительно стареет. Такое бывает, редко, но бывает с молодыми людьми.- Сначала у меня стали как-то странно отвисать мочки ушей. Потом я заметила поразительно глубокие морщины между бровями, - рассказывает 23-летняя девушка. Такой Лена Мельникова была в 16 лет... При первом взгляде на Лену Мельникову даже сомневаться начинаешь. А ну как это хитроумная скучающая 40 - 50-летняя дама, возжелавшая широкой известности и пластических операций у лучших хирургов?! Такое уже, к сожалению, было. Про личную жизнь спросить Лену даже язык не поворачивается... Хотя девушка мужественно улыбается:- Все нормально. У Лены шансов практически нет. Диагноз: «синдром преждевременного старения» («прогерия»). Медицинские светила всего мира утверждают, что с момента заболевания люди в среднем живут всего 13 лет. И как вернуть молодость или хотя бы утихомирить старость, никто не знает. а так выглядит она сейчас в свои 23 года.

Страшные симптомы начали проявляться у Лены пять лет назад. Сначала постарело лицо, а затем и кожа всего тела. Елена тогда училась на 1-м курсе Марийского политехнического института.



тело.

Второй, и главный этап - лицо. И первая трудность здесь - устранить рубцы и недоделки предыдущей пластической операции. Зрелище не для слабонервных. Но все проходит вроде бы успешно...

После того как Лена Мельникова пройдет специальный курс реабилитации в клинике, генетики и клеточные биологи специально для нее разработают индивидуальную биотехнологическую программу лечения, которая должна завершиться инъекцией стволовых клеток. Этим клеткам и предстоит по идее изгнать старость из молодого тела...

Когда-то у красивой и умной 18-летней студентки Мельниковой было много поклонников. Но когда болезнь стала развиваться, остался только один, который действительно любит. Девушка не называет его имени, но уверена, что тот очень волнуется и ждет ее в Йошкар-Оле. пока в Москве безработная инженер-архитектор Мельникова живет у своего брата.

Чем медицина может помочь Лене?

Михаил Виноградов, профессор:

- Прогерия - весьма редкое заболевание. По статистике в мире с подобным генетическим дефектом рождается примерно 1 человек на 4 миллиона.

Мне в своей медицинской практике приходилось встречаться с тремя такими пациентами. У этих молодых по возрасту людей был ранний склероз и старческие нарушения психики... Но надо сказать, что каких-то масштабных исследований именно этой проблемы у нас не ведется.

Скорее всего, в нашей стране чуть больше 30 людей, страдающих преждевременным старением. Это не наследственное заболевание, вероятно, дефект формируется на этапе развития плода. Иначе эта болезнь называется синдромом Вернера. При нем до подросткового возраста человек развивается абсолютно нормально. Но как только заканчивается период роста организма - где-то к 20 годам, - поломка генного механизма становится явной.

Нельзя сказать, что заболевает какой-то орган - начинается естественное истощение всех систем жизнеобеспечения.

Лекарства от прогерии еще не придумали. На данном этапе можно замедлить процесс, используя все научные достижения, но он все равно необратим.

Девушке-старушке сделали первую операцию по омоложению

С разрешения врачей и самой пациентки рядом с хирургами находились корреспонденты «КП»

- Я ничего не боюсь. И совершенно не волнуюсь. Я очень верю профессору, - настойчиво убеждает нас Елена Мельникова. Очень похоже, что еще она убеждает и себя. Лена в прошлом уже перенесла пластическую операцию, но ей это не помогло. Вчера «Комсомолка» впервые рассказала об этом феномене (см. заметку «За год Лена стареет на пять лет»). Уроженка Йошкар-Олы Елена Мельникова в 18 лет (сейчас ей 23) заметила, что стала увядать. Диагноз оказался страшным: «прогерия», или «синдром преждевременного старения».

Впервые о синдроме преждевременного старения заговорили 100 лет назад. И не удивительно: такие случаи встречаются один раз на 4-8 миллионов младенцев. **Прогерия** (от греческого pro - раньше, gerontos - старец) – или **синдром Хадчинсона Гилфорда**. Эту болезнь называют ещё детской старостью.

Это крайне редкое генетическое заболевание, ускоряющее процесс старения примерно в 8-10 раз. Проще говоря, ребенок за один год стареет на 10-15 лет. Дети, страдающие прогерией, выглядят нормальными в течение 6-12 месяцев после рождения. После этого у них развиваются симптомы, характерные для преклонного возраста: морщинистая кожа, облысение, ломкость костей и атеросклероз. Восьмилетний ребенок выглядит на 80 лет - с сухой морщинистой кожей, облысевшей головой...

К числу особенностей таких больных относятся карликовый рост, малый вес (не превышающий обычно 15-20 кг), чрезмерно тонкая кожа, плохая подвижность суставов, недоразвитый



подбородок, маленькое лицо в сравнении с размером головы, что придает человеку как бы птичьи черты. Из-за потери подкожного жира видны все сосуды. Голос обычно высокий. Умственное развитие соответствует возрасту. И все эти больные дети поразительно друг на друга похожи.

Прогерия вызывает и другие проблемы: у детей во рту, например, появляется второй ряд зубов, а кожа становится очень бледной, почти прозрачной.

Эти дети обычно умирают в 13-14 лет просто «от старости». Точнее, от тех

болезней, что характерны для глубокой старости. Например, они могут умереть от банального сердечного приступа. И, как правило, после нескольких инфарктов и инсультов на фоне прогрессирующего атеросклероза, катаракты, глаукомы, полной потери зубов и т.д. Лишь немногие живут до 20 лет или дольше. В народе это заболевание называют "собачья старость".

Сейчас в мире известны около 60 случаев заболевания людей прогерией. Из них 14 человек проживают на территории Соединенных Штатов, 5 - в России, остальные в Европе.

До последнего времени врачам не удавалось определить причину возникновения недуга. И лишь недавно американские исследователи обнаружили, что причиной «детской старости» является одиночная мутация. Прогерию вызывает мутированная форма гена LMNA. По словам директора Национального института исследования генома Френсиса Колинза (Francis Collins), руководившего исследованием, эта болезнь не является наследственной. Точечная мутация – когда в молекуле ДНК изменен лишь один нуклеотид – возникает заново у каждого больного. Генетическая мутация в белке Ламин А вызывает ускоренное старение организма. И молодой человек — с его большими оттопыренными ушами, выпученными глазами и разбухшими венами на лысом черепе — превращается в шестнадцатилетнего старика.

В последнее время у некоторых из этих больных появилась призрачная надежда на выздоровление. Американские ученые приступили к клиническому испытанию средства против синдрома Хадчинсона Гилфорда. Если удастся довести испытания до успешного завершения, победа над прогерией станет победой людей, делающих все, чтобы спасти своих детей от скорой неминуемой гибели.

Исследователи в своих работах натолкнулись на препарат — ингибитор фарнизилтрансферазы, он оказался способным заблокировать продукцию этого белка и, по крайней мере, приостановить развитие патологических процессов, и даже несколько их обратить вспять.

Однако существует проблема в выявлении таких больных. Их мало и они разбросаны по всему свету. Инициативная группа взяла на себя огромную работу по их поиску. Больные живут в разных странах, надо получить их согласие, согласие их родителей. Нужно, наконец, привезти их, если такое согласие будет получено, в Бостон (испытания проходят в Детской больнице Бостона (Children's Hospital Boston)). А жизнь таких детей коротка. Считается, что предельный возраст, до которого может дожить больной прогерией — это 27 лет. Но даже это — редкий случай.



Хусейн Хан со своей семьей в своем роде уникальны: это единственный известный науке случай, когда прогерией страдает более одного члена семьи. И благодаря



Рехена (слева), Али Хусейн и Икрамул

этой семье ученые сумели сделать настоящий прорыв в понимании природы болезни. Муж и жена Ханы приходится друг другу кузенами. Ни у одного из них прогерии нет, как и у двух их детей - 14-летней Сангиты и двухлетней Гулавсы. Этой болезнью страдают их 19-летняя дочь Рехена и два сына: 7-летний Али Хусейн и 17-летний Икрамул. Ни у кого из них практически нет шансов дожить до 25.

**Прогерия взрослых (синдром Вернера)** — наследственное или семейное заболевание. Проявляется преждевременным старением, начинающимся в возрасте 20-30 лет, сопровождается ранним поседением, облысением и артеросклерозом.

Прогерия взрослых проявляется в следующих симптомах. Медленно развивающаяся юношеская катаракта. Кожа стоп, голеней, в меньшей степени кистей и предплечий, а также лица постепенно истончается, подкожная основа и мышцы в этих зонах атрофируются. На нижних конечностях у 90% больных возникают трофические язвы, гиперкератоз и дистрофия ногтей. Атрофия кожи лица завершается образованием клювовидного носа ("птичий нос"), сужением ротовой щели и заострением подбородка, напоминающим "склеродермическую маску". Из эндокринных расстройств отмечаются гипогенитализм, позднее появление или отсутствие вторичных половых признаков, дисфункция верхней и нижней паращитовидных желез (нарушение кальциевого обмена), щитовидной железы (экзофтальм) и гипофиза (лунообразное лицо, высокий голос). Часто наблюдается остеопороз. Изменения пальцев рук напоминают таковые при склеродактилии.



Большинство больных с синдромом Вернера умирают до 40 лет. В настоящее время проводятся испытания по лечению болезни стволовыми клетками.

## **Прогерия**

### **I Прогерия (греч. *progērōs* преждевременно состарившийся)**

патологическое состояние, характеризующееся комплексом изменений кожи, внутренних органов, обусловленных преждевременным старением организма. Основными формами является детская прогерия (синдром Гетчинсона — Гилфорда) и прогерия взрослых (синдром Вернера).

Детская прогерия наблюдается очень редко. Этиология и патогенез не известны. В большинстве случаев встречается спорадически, в нескольких семьях зарегистрирована у сибсов, в т.ч. от кровнородственных браков, что свидетельствует о возможности аутосомно-рецессивного типа наследования. В клетках кожи больных обнаружены нарушения репарации ДНК и клонирования фибробластов, а также атрофические изменения эпидермиса и дермы, исчезновение подкожной клетчатки. Хотя детская П. может быть врожденной, у большинства больных клиническими признаками проявляются обычно на 2—3-м году жизни. Резко умедляется рост ребенка, отмечаются атрофические изменения дермы, подкожной клетчатки, особенно на лице, конечностях. Кожа истончается, становится сухой, морщинистой, на туловище могут быть склеродермоподобные очаги, участки гиперпигментации. Сквозь истонченную кожу просвечивают вены. Внешний вид больного: большая голова, лобные бугры выступают над маленьким заостренным («птичьим») лицом с клювовидным носом, нижняя челюсть недоразвита. Наблюдаются также атрофия мышц, дистрофические процессы в зубах, волосах и ногтях; отмечаются изменения костно-суставного аппарата, миокарда, гипоплазия половых органов, нарушение жирового обмена, помутнение хрусталика, атеросклероз.

Прогерия взрослых встречается редко; имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Предполагается связь процесса с нарушением репарации ДНК, обмена соединительной ткани. Гистологическая картина: уплощение эпидермиса, гомогенизация и склероз соединительной ткани, атрофия подкожной клетчатки с замещением ее соединительнотканью волокнами. Клинически заболевание проявляется в период полового созревания. Отмечаются замедленный рост, симптомы Гипогонадизма. Обычно на третьем десятилетии жизни у больного седеют и выпадают волосы, развивается катаракта, постепенно истончается кожа и атрофируется подкожная клетчатка на лице и конечностях, вследствие чего руки и особенно ноги становятся тонкими. Появляются очаги склеродермоподобного уплотнения, дисхромии, наиболее выраженные в дистальных отделах конечностей и на лице, что наряду с тонким клювовидным носом, суженным ротовым отверстием придает ему маскообразность (см. Склеродермия). На местах, подвергающихся давлению, развиваются гиперкератоз, хронические плохо заживающие трофические язвы. Обнаруживаются остеопороз, метастатическая кальцификация мягких тканей, реже остеомиелит. Часто наблюдается сахарный диабет, признаки которого, как и симптомы раннего генерализованного атеросклероза, обычно выявляются у больных в возрасте 30—40 лет; возможны злокачественные новообразования (например, рак кожи, саркома, аденокарцинома).

Диагноз устанавливают на основании клинической картины. Дифференциальный диагноз проводят с врожденной пойкилодермией (Пойкилодермия), склеродермией. Лечение симптоматическое, в основном направлено на профилактику атеросклеротических осложнений, устранение сахарного диабета, трофических язв. Оно проводится терапевтом,

эндокринологом или другим специалистом в зависимости от превалирующих клинических симптомов. Прогноз для выздоровления неблагоприятный; большинство больных погибает от атеросклеротических осложнений и злокачественных новообразований. Профилактика не разработана.

### **Синдром Леша-Наяна**

**Синдром Леша-Наяна** - встречается редко (1:300000 новорожденных) и наследуется по X-сцепленному рецессивному типу. Болезнь развивается в грудном возрасте, проявляется мышечным гипертонусом, повышенной рефлекторной возбудимостью, олигофренией, импульсивной склонностью ребенка к самоповреждениям. Выделяют также атипичную форму взрослых, которая проявляется симптомами подагры.

**Первичный дефект:** это нехватка фермента гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы (ГФРТ), необходимого для синтеза ДНК. Он катализирует превращение свободных пуриновых оснований - гуанина и гипоксантина - до нуклеотидов. При недостатке этого фермента конечным продуктом распада основ является мочевая кислота. Высокое содержание ее солей приводит к формированию уратов и развития почечнокаменной болезни.

Фермент ГФРТ находится во всех соматических клетках. Поэтому возможна точная диагностика путем определения его активности в клетках. На практике для этого используют культивируемые фибробласты кожи, а при пренатальной диагностике - амниотические клетки. Выявление активности фермента в культивируемых клетках позволяет, путем совместного культивирования клеток от разных больных, дифференцировать генетически различные формы в случае метаболического кооперирования (частичного обновления активности ГФРТ в клетках больных). Клинические симптомы болезни Леша — Найяна : Умственная отсталость, самоувечья, гиперкинезы, церебральный паралич.

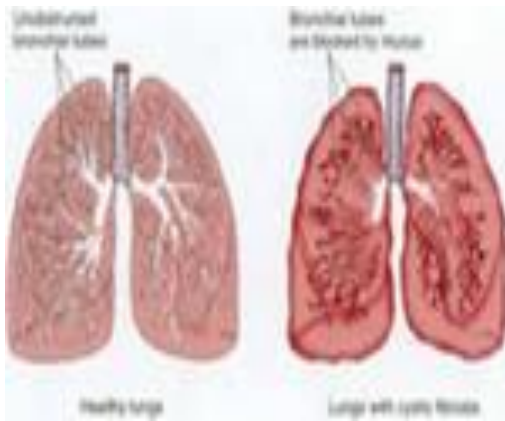
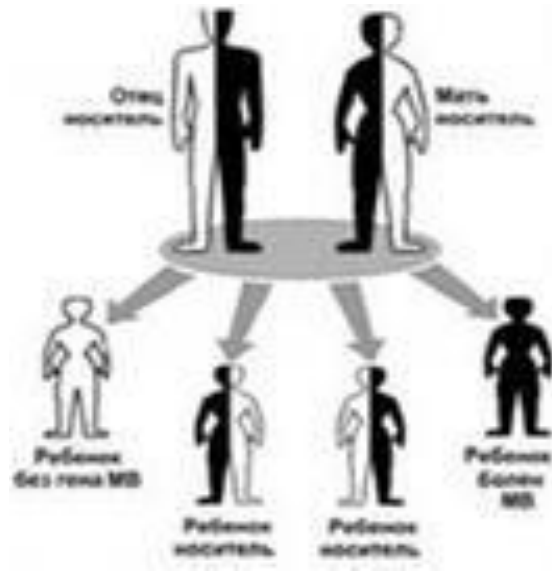
### **Критерии оценивания знания и навыков студентов по теме.**

№	Успеваемость в (%) и в баллах	Оценка	Степень знания студента
1.	86-100 балл	Отлично "5"	Студент полностью отвечает на все вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Умеет размышлять по медицинский генетику на основании новых литературных данных, но совершает некоторые ошибки. С точностью отвечает на ситуационные вопросы. При курации больных показывает высокую активность. Форма самостоятельной работы – презентация. Студент глубоко подготовлен к теме, материалы к теме подготовил в виде слайдов, воспользовался интернетными данными, активно участвует при дискуссиях, умеет размышлять логически. Обобщает, самостоятельно анализирует, применяет в практике, понимает сущность, знает, имеет полное представление.
2.	71-85 балл	Хорошо "4"	Студент полностью отвечает на все вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Информирован по медицинский генетику, но допускает некоторые ошибки. Точно отвечает на ситуационные. Участвует при курации больных. Форма самостоятельной работы – лекция. Студент освоил тему, понимает сущность темы, воспользовался интернетными данными, не смог хорошо участвовать при дискуссиях, допускает не большие ошибки. Применяет, понимает, знает, сможет рассказать, имеет представление.

3.	55-70 балл	Удовлительно "3"	Студент отвечает на некоторые вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Затрудняется при анализировании информации по медицинский генетику. Активно не участвует при курации больных. Форма самостоятельной работы – реферат. Студент полностью не понял тему, слабо участвует при дискуссиях и слабое логическое мышление.
4.	0-55 балл	Не удовлительно "2"	Студент не знает основную и самостоятельную тему. Не имеет полного представления по медицинский генетику. Не знает материала по теме, самостоятельная работа не в каком виде не выполнена. Плохо знает, не может рассказать, не имеет представления.

### Муковисцедоз





**Алкоптонурия**

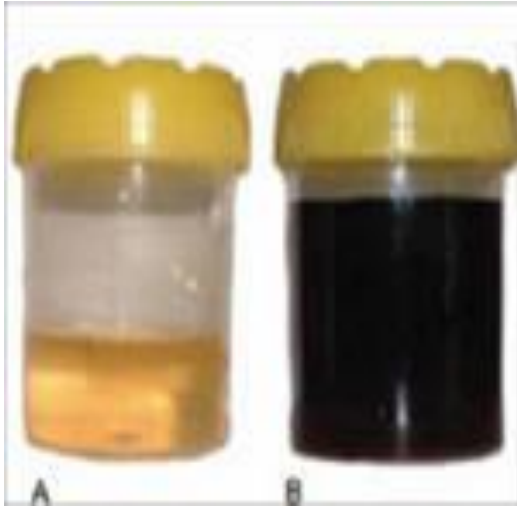


Fig. 1. Pigmentation of the sclera (jaundice) (1908)



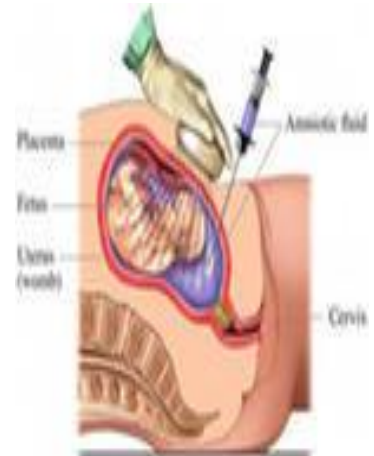
Fig. 2. Urobilinogen in urine (normal) (1908) (1908) (1908)



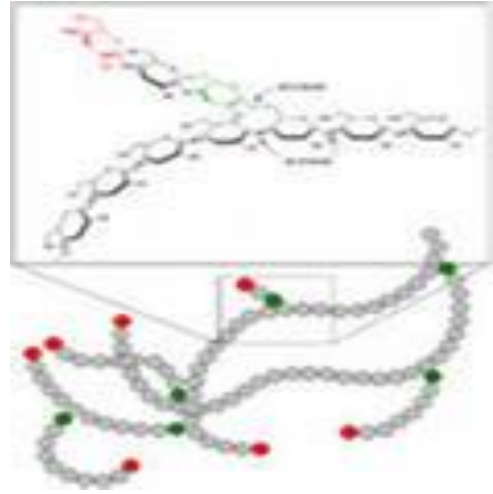


### Галактоземия



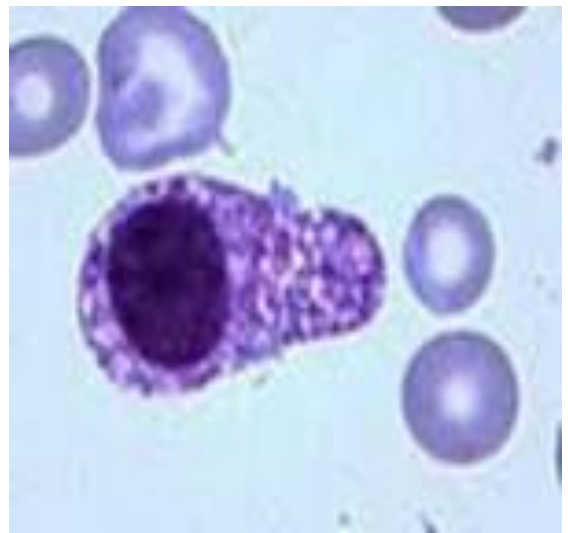
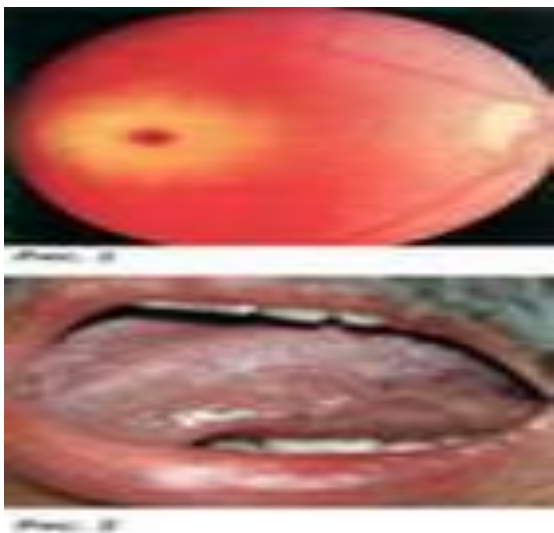


## Гликогеноз



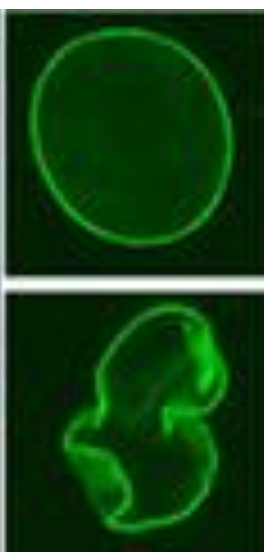
Сфинголипидоз





Прогерия





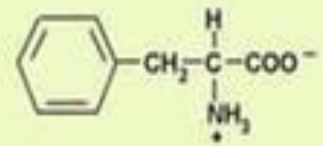
# Фенилкетонурия



Фенилаланин

Phe

F



#### Занятие-4

**Тема: Туболопатии. Болезни нарушения обмена в-в соединит. ткани.  
Наследственный фосфат-диабет, синдром де Тони-Дебре-Фанкони, цистинурия, хондродистрофия, тестикулярная феминизация, синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, принципы лечения и профилактика. Курация больных.**

#### *Технологическая карта практического занятия*

Стадии и время работы	Педагог	Обучающиеся (студенты)
Подготовительная стадия (10 минут)	1. Контролировать чистоту аудитории. 2. Проверить готовность студентов к занятию 3. Проверить посещаемость студентов на занятие	Слушают
1. Стадия введения в учебное занятие (10 минут)	1. Приготовит содержание практического занятия 2. Приготовить демонстрационные слайды для введения к занятию 3. Список литератур использованных на данном занятии: -Клиническая генетика. Бочков Н.П., Москва, Медицина, 1997. -Медицинская генетика для врачей. Лильин Е.Т, Богомаров Е.А, Гофман –Кадошников П.Б. Москва Медицина 1983г -Медицинская гегнетика // Бочков Н.П.,Захаров А.Ф.,ИвановВ.И.,Медицина,1984 -Тиббиёт генетикаси // Нишанбаев К.Н., Хамраева Ф.А., Эшонкулов О.Э. Абу Али Ибн Сино, 2000	Записывают тему Слушают
2 – основная стадия (135 минут)	1. Разделяем студентов на подгруппы и задаёт вопросы по теме;  2. Используется демонстративные плакаты; 3. Применяется мультимедии и слайды; 4. Демонстрация больных по данной теме, проводит лечебные дела; 5. Обобщает все информации по теме и делает выводы, награждает активных студентов и оценивает знания студентов	Разделяются на подгруппы  Смотрят Участвуют Слушают  Студенты предъявляют свою точку зрения на вопросы, добавлют свои мнения и сами тоже задают вопросы
Заключительная стадия (10 минут)	1. Заключение 2. Дается самостоятельная работа 3. Дается домашние задание	Слушают. Напишут выводы. Записывают задание на дом.

## Вопросы по теме:

- 1) Дайте определение фенилкетонурии (ФКУ)
- 2) Дайте определение альбинизм тотальный (глазо-кожный)
- 3) Дайте определение тирозинемии и основные симптомы
- 4) Дайте определение талассемии. определение, клиника
- 5) Дайте определение синдром Леша-Нихена
- 6) Дайте определение алкаптонурия
- 7) Дайте определение клиника галактоземии
- 8) Клинические формы муковисцидоза
- 9) Классическая диагностическая триада при МВ: (муковисцидоз)
- 10) Что такое дисхрония
- 11) Механические воздействия на плод
- 12) Классификация ВПР
- 13) Расскажите о фетопатии
- 14) Классификация наследственно обусловленных и врожденных нарушений кишечного всасывания

## Тесты по теме:

1. Термин «врождённый порок» относится к морфологическому изменению органа или части органа:
  - а) выходящему за пределы нормальных вариаций и нарушающему функцию органа.
  - б) не выходящему за пределы нормальных вариаций и не нарушающему функцию органа;
  - в) выходящему за пределы нормальных вариаций, но не нарушающему функцию органа;
2. Укажите признаки, характерные для митохондриального типа наследования:
  - а) все ответы верны;
  - б) заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин;
  - в) болезнь передаётся только от матери;
  - г) у больных отцов все дети здоровы.
3. Выберите правильные утверждения:
  - а) все ответы верны
  - б) оксифакия — башенный череп;
  - в) камптодактилия — сгибательная контрактура проксимальных межфаланговых суставов; г) брахицефалия — увеличение поперечного размера черепа относительно продольного;
  - д) арахнодактилия — увеличение длины пальцев;
  - е) микрогнатия — малые размеры верхней челюсти
4. Диагноз нейрофиброматоза ставится на основании:
  - а) клинической картины;
  - б) характерной клинической картины и биохимического анализа;
  - в) клинической картины, исследования гормонального профиля, биохимического анализа и патоморфологического исследования.
5. Укажите характерные признаки синдрома Элерса—Данло:
  - а) все ответы верны;
  - б) повышенная ранимость кожи;
  - в) гиперрастяжимость кожи;
  - г) пролапс митрального клапана.
6. Диагноз мышечной дистрофии Дюшенна ставится на основании:
  - а) в и г
  - б) данных определения концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{СГ}$  в потовой жидкости;
  - в) характерной неврологической симптоматики, времени начала и характера течения, определения уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови;
  - г) характерного внешнего вида, данных электрофизиологических исследований и молекулярно-генетических методов;
  - д) результатов гистологического

исследования.

7. Вероятность рождения ребёнка с синдромом Марфана, если 1-й ребёнок имеет этот синдром, а родители здоровы, составляет примерно:

- а) около нуля;
- б) 50%;
- в) 25%;
- г) 75%.

8. Укажите факторы, определяющие клинический полиморфизм генных болезней:

- а) все ответы верны
- б) множественность мутаций гена;
- в) действие факторов окружающей среды;
- г) наличие генов-модификаторов;
- д) эффект дозы генов.

9. Укажите диагностические критерии нейрофиброматоза:

- а) множественные пигментные пятна на коже, опухоли кожные, подкожные и по ходу нервных волокон, сколиоз, глиомы зрительного нерва;
- б) врождённый порок сердца и порок развития лучевой кости и её производных;
- в) себорейная аденома на щеках, депигментированные пятна, «кофейные» пятна, судороги, умственная отсталость;
- г) анемия, гепатоспленомегалия, башенный череп, водянка плода.

10. Диагноз семейной гиперхолестеринемии ставится на основании:

- а) все ответы верны.
- б) клинической картины;
- в) биохимического исследования крови;
- г) семейного анамнеза;

11. Синдром Марфана диагностирован у матери и её дочери от 2-й беременности. Какова вероятность повторного рождения ребёнка с синдромом Марфана:

- а) 50%.
- б) около нуля;
- в) 100%;
- г) 25%;

12. Укажите характерные признаки

синдрома Элерса—Данло:

- а) все ответы верны ;
- б) варикозное расширение вен;
- в) гиперподвижность суставов;
- г) грыжи.

13. Укажите критерии миодистрофии Дюшенна:

- а) все ответы верны;
- б) псевдогипертрофия икроножных мышц;
- в) прогрессирующая мышечная слабость;
- г) повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

14. Диагноз аденогенитального синдрома ставится на основании:

- а) б и д
- б) клинической картины и определения уровня гормонов;
- в) данных определения концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в потовой жидкости;
- г) клинических симптомов, результатов цитогенетического анализа, параклинических методов исследования;
- д) результатов молекулярно-генетических методов, биохимического анализа.

15. С какой частотой рождаются дети с муковисцидозом:

- а) 1:2500;
- б) 1:700;
- в) 1:10 000;
- г) 1:20 000.

16. Диагноз синдрома умственной отсталости с ломкой X-хромосомой окончательно подтверждается на основании:

- а) молекулярно-генетического анализа;
- б) электроэнцефалографии;
- в) биохимических исследований мочи и крови;
- г) психологического тестирования;
- д) семейного анамнеза.

17. Укажите диагностические критерии синдрома Марфана:

- а) подвывих хрусталика, гиперподвижность суставов, воронкообразное вдавление грудины, высокий рост, аномальный рост зубов;

б) отставание в психомоторном развитии, микроцефалия, гипопигментация;

в) умственная отсталость, макроорхидизм, длинное лицо, высокий лоб, массивный подбородок, оттопыренные уши.

18. Укажите диагностические критерии адреногенитального синдрома:

а) прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенная экскреция гормонов коры надпочечников;

б) гонады представлены яичками, наружные половые органы сформированы по женскому типу, недоразвитие вторичных половых признаков, кариотип 46,XY;

в) гипертелоризм, брахидактилия, крипторхизм, низкий рост, паховые грыжи, умеренная умственная отсталость;

г) умственная отсталость, макроорхидизм, оттопыренные уши, длинное лицо, массивный подбородок.

19. Какие заключения неверны?

а) все ответы верны

б) Генетически летальными считаются только те заболевания, которые вызывают гибель индивида до достижения им пубертатного периода.

в) Мутантный ген, унаследованный от родителей, присутствует в организме внутриутробно и при рождении, поэтому все наследственные болезни являются врождёнными.

г) Если больной не имеет родственников с тем же заболеванием, маловероятно, что его болезнь наследственная. печёночного фермента цикла мочевины.

д) Существуют как аутосомные, так и X-сцепленные формы пигментного ретинита.

20. Фенилкетонурия – аутосомное заболевание, связанное с рецессивным аллелем. У

двух нормальных родителей родился ребенок с фенилкетонурией. Какова вероятность того, что следующий ребенок тоже будет

болен ею?

А) 1  
Б) 1/2  
В) 1/4  
Г) 1/16

21. Анализирующее скрещивание применяют для:

А) определения фенотипа  
Б) определения генотипа  
Г) определения пола  
Д) определения фертильности

22. У некоего вида в норме 8 пар хромосом. В клетках какого мутанта этого вида мы обнаружим 14 хромосом?

А) Моносомик  
Б) Аутотриплоид  
В) Трисомик  
Г) Нульсомик

23. Основная заслуга И.В. Мичурина заключается в:

А) создании новых сортов плодово-ягодных культур  
Б) в приспособлении культурных сортов к выращиванию в наших широтах путем прививки холодоустойчивых сортов  
В) доказательстве возможности наследования приобретенных признаков  
Г) удачном синтезе генетики и диалектического материализма

24. Материалом для эволюции является:

А) комбинационная изменчивость  
Б) мутационная изменчивость  
В) модификационная изменчивость  
Г) дрейф генов

25. Чаще встречаются:

А) геномные мутации  
Б) хромосомные мутации  
В) точковые мутации  
Г) синонимичные замены (мутации)

26. Для изучения соотношения генетической и социальной составляющей признака

человека (например, склонности к алкоголизму) больше подходит:

А) генеалогический метод  
Б) близнецовый метод



- В) гибридологический метод  
 Г) цитогенетический метод
27. Укажите, какое воздействие не может быть мутагенным:  
 А) рентгеновские лучи  
 Б) ультрафиолет  
 Г) видимый свет  
 Д) скрещивание
28. Гаплоидный набор содержат клетки:  
 а. Нейроны  
 б. Гепатоциты  
 в. Зиготы  
 г. Гаметы  
 д. Эпителиальные
29. Избирательное увеличение числа копий отдельных генов носит название:  
 а. Полиплоидия  
 б. Амплификация  
 в. Кроссинговер  
 г. Стигматизация
30. Для изучения роли генетических и средовых факторов используется метод:  
 а. Клинико-генеалогический  
 б. Прямого ДНК-зондирования  
 в. Микробиологический  
 г. Цитологический  
 д. Близнецовый
31. Расшифровка генетического кода связана с именем ученого:  
 а. Джеймс Уотсон  
 б. Маршалл Ниренберг  
 в. Френсис Крис  
 г. Вильгельм Иоган Сен  
 д. Герман Меллер
32. Препарат, позволивший определить в 1956 г. точное число (46) хромосом в кариотипе человека:  
 а. Колхицин  
 б. Цитоарсеин  
 в. Фитогемагглютинин  
 г. Флюоресцентные красители
33. Основное свойство нуклеиновой кислоты как хранителя и передатчика наследственной информации - способность к:  
 а. Самовоспроизведению  
 б. Метилированию  
 в. Образованию нуклеосом  
 г. Двухцепочечному строению
34. Запрограммированная смерть клетки носит название:  
 а. Апоптоз  
 б. Некроз  
 в. Дегенерация  
 г. Хроматолиз  
 д. Мутация
35. Апоптоз связывают с мутацией:  
 а. Гена Р53  
 б. Гена церулоплазмينا  
 в. Гена муковисцидоза  
 г. Гена дисмутазы
36. Единицей измерения расстояния между генами является:  
 а. Морганида  
 б. Теломера  
 в. Центромера
37. Нуклеотидные последовательности, удаляемые при процессинге:  
 а. КЭП-сайт  
 б. Экзоны  
 в. Интроны  
 г. РНК-полимераза  
 д. Мутоны
38. Врожденные пороки развития при действии тератогена возникают в период:  
 а. 1-2 недель  
 б. 3-4 недель  
 в. 18-20 недель  
 г. 6-12 недель  
 д. 35-38 недель
39. В результате сплайсинга образуется:  
 а. Я-РНК  
 б. М-РНК  
 в. И-РНК  
 г. Т-РНК
40. Препарат колхицин останавливает деление клетки на стадии:  
 а. Анафазы  
 б. Профазы  
 г. Метафазы  
 д. Телофазы

41. К рекомбинирующимся, "перестраиваемым" генам отнесли:
- а. Семейства иммуноглобулинов
  - б. Мультигенные семейства актиновых генов
  - в. Семейства глобиновых генов
  - г. Гены главного комплекса гистосовместимости
42. При митозе осуществляется деление:
- а. Эквационное
  - б. Редукционное
  - в. Рекомбинантное
43. При инициации транскрипции РНК-полимераза связывается с:
- а. КЭП-сайтом
  - б. Энхансером
  - в. Терминатором
  - г. Адениловым остатком
44. Хромосомные мутации - это:
- а. Изменение числа хромосом
  - б. Изменение структуры хромосом, различимое при помощи световой микроскопии
  - в. Перемещение центромеры по хромосоме
  - г. Дисбаланс по гетерохроматину
45. Наличие у одного человека кратных вариантов хромосомного набора называется.
- а. Полиплоидией
  - б. Хромосизмом
  - в. Генетическим грузом
  - г. Мозаицизмом
46. Геномные мутации - это:
- а. Нарушение в структуре гена
  - б. Изменение числа хромосом
  - в. Накопление интронных повторов
  - г. Изменение структуры хромосом
47. Делеция - это:
- а. Геномная мутация
  - б. Генная мутация
  - в. Хромосомная мутация
48. Замену отдельных нуклеотидов в цепи ДНК на другие относят к:
- а. Хромосомным мутациям
  - б. Геномным мутациям
  - в. Генным мутациям
49. Генетический груз - это сумма мутаций:
- а. Доминантных
  - б. Нейтральных
  - в. Рецессивных в гетерозиготном состоянии
  - г. Всех вредных
  - д. Соматических
50. Тератоген - это фактор, который:
- а. Действует на ДНК, оставляя в ней наследуемые изменения
  - б. Вызывает изменения в хромосомном аппарате
  - в. Вызывает нарушения развития плода
  - г. Определяет появление генокопий
51. Кодоминирование - это взаимодействие между:
- а. Аллелями разных генов
  - б. Аллелями одного и того же гена
  - в. Редкими группами сцепления
  - г. Генами X и Y-хромосом
  - д. Кластерами генов
52. Доля общих генов у двоюродных сибсов:
- а. 0
  - б. 25%
  - в. 50%
  - г. 12,5%
  - д. Как в популяции
53. Ген, вызывающий оволосение по краю ушной раковины, находится на хромосоме:
- а. 13
  - б. Y
  - в. 21
  - г. X
  - д. 18
54. Наследуются X-сцепленно доминантно:
- а. Недостаточность Г-6-ФДГ
  - б. Дальтонизм
  - в. Рахит, "резистентный к витамину Д"
  - г. Гемофилия
  - д. Миопатия Беккера
55. Вероятность рождения больного сына у отца, страдающего гемофилией:
- а. 25%

б. 0  
в. 50%  
г. 100%

56. Женщина страдает несовершенным амелогенезом (коричневая эмаль зубов).

Риск развития заболевания у её детей:

- а. 25%
- б. 50%
- в. 33%
- г. 75%

57. Риск рождения второго ребенка, гомозиготного по гену аутосомно-рецессивного заболевания у фенотипически здоровых родителей:

- а. 50%
- б. 33%
- в. 25%

г. Как в популяции

58. В С-Петербурге возможна молекулярная диагностика следующих заболеваний:

- а. Миодистрофия Ландузи-Дежерина
- б. Фенилкетонурия
- в. Синдром Дауна
- г. Алкаптонурия

59. Цитогенетическим методом можно диагностировать следующие заболевания:

- а. Вильсона
- б. Тея-Сакса
- в. Эдвардса
- г. Дюшенна

60. Тип брака, являющийся инцестным:

- а. Тетя и племянник
- б. Двоюродные сибсы
- в. Родные сибсы
- г. Дедушка и внучка

61. Гетерозиготное носительство гена серповидно-клеточной анемии, определяющее устойчивость к малярии, носит название:

- а. Полигамия
- б. Сбалансированный полиморфизм
- в. Мозаицизм
- г. Антиципация

62. Основной закон популяционной генетики - закон:

а. Менделя

б. Бидл-Татума

в. Харди-Вайнберга

г. Моргана

д. Райта

63. Мультифакториальные заболевания характеризуют:

а. аутосомно-доминантный тип наследования

б. отсутствие менделирования

в. выраженный клинический полиморфизм

г. чаще болеют дети

д. возможность выделения отдельных форм с эффектом главного гена

## Интерактивный метод

### МЕТОД «СНЕЖКИ»

Группа делится на две команды. Задаются вопросы поочередно одному из представителей команды. За каждый правильный ответ присуждается снежок. Если на вопрос не отвечает первая команда, то право ответить получает вторая. Победитель – команда, получившая больше снежков.

#### Список вопросов и ответов для метода «Снежки».

№	Вопрос	Ответ
1	Галактоземия клиника	<p>Нарушение процесса ферментативного превращения галактозы в глюкозу с накоплением галактозы и продуктов ее обмена в клетках, что оказывает повреждающее действие на функции печени, нервной системы и другие органы.</p> <p>Клиника:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- желудочно-кишечные расстройства - понос и рвота с первых дней жизни ребенка. После чайно-водной паузы состояние улучшается, но введение молока обуславливает рецидив нарушений со стороны ЖКТ.</li><li>- проявления недостаточности печени: стойкая желтуха с преобладанием в крови прямого билирубина, увеличение печени, цирроз печени.</li><li>- помутнение хрусталика - катаракта (появляется позднее).</li><li>- задержка психофизического развития.</li><li>- поражение почек - протеинурия, гипераминоацидурия.</li></ul>
2	Клинические формы муковисцидоза	<ul style="list-style-type: none"><li>- преимущественно легочная.</li><li>- при этом поражение органов пищеварения минимально или отсутствует</li><li>- abortивная или стертая</li><li>- преимущественно кишечная</li><li>- мекониальная непроходимость</li></ul>
3	Классическая диагностическая триада при МВ: (муковисцидоз)	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Положительный потовый тест (хлориды пота); после стимуляции потоотделения пилокарпином с помощью ионофореза пот собирается на фильтровальную бумагу (не менее 100 мл) и проводится его химический анализ с определением концентрации натрия и хлора. Положительным тестом считается превышение концентрации в 60 ммоль/л у детей и 70 ммоль/л у взрослых.</li><li>2. Рецидивирующая легочная патология инфекционно-воспалительного характера.</li><li>3. Кишечный синдром.</li></ol>
4	Дисхрония	<ul style="list-style-type: none"><li>- нарушение темпов (ускорение или замедление) развития.</li></ul>

		<p>По этиологическому признаку различать три основные группы пороков:</p> <p>Наследственные - пороки, возникшие в результате мутаций в гаметях или зиготе. В зависимости от уровня мутации пороки подразделяют на генные и хромосомные.</p> <p>Экзогенные - пороки, обусловленные действием тератогенных факторов непосредственно на эмбрион или плод.</p> <p>Мультифакториальные - ВПР, произошедшие от совместного воздействия генетических и экзогенных факторов, причем, ни один из них отдельно не является причиной развития порока.</p>
5	<b>Механические воздействия на плод</b>	<p>- внутриматочные (неправильное анатомическое строение матки, внутриматочные опухоли или фибромы) - ограничивают движения и рост плода, что может привести к развитию ягодичного предлежания, деформаций лица, вывиха бедра, косолапости.</p> <p>- внешние - способствуют развитию нарушений кровоснабжения плода, образованию складок амниотического мешка (амниотические сращения - тяжи Симонара), результатом чего может стать гипоплазия конечностей или поперечные ампутации (амниотические перетяжки).</p>
6	<b>Классификация ВПР</b>	<p>А. Врожденные пороки развития органов и систем:</p> <p>1. Пороки ЦНС и органов чувств 2. Пороки лица и шеи 3. Пороки сердечно-сосудистой системы 4. Пороки дыхательной системы 5. Пороки органов пищеварения 6. Пороки костно-мышечной системы 7. Пороки мочевой системы 8. Пороки половых органов 9. Пороки эндокринных желез 10. Пороки кожи и ее придатков 11. Пороки последа 12. Прочие пороки</p> <p>Б. Множественные врожденные пороки:</p> <p>1. Хромосомные синдромы 2. Генные синдромы 3. Синдромы, обусловленные экзогенными факторами (многофакторные) 4. Синдромы неустановленной этиологии 5. Множественные пороки неуточненные</p>
7	<b>Фетопатии</b>	<p>- повреждения плода (9 неделя - окончание родов).</p> <p>В зависимости от последовательности возникновения различают:</p> <p>первичные - непосредственно</p>

		<p>обусловленные воздействием тератогенного фактора (генетического или экзогенного).  вторичные - являются осложнением первичных и всегда патогенетически с ними связаны, например: атрезия водопровода мозга (первичный порок), приведшая к развитию гидроцефалии (вторичный); или spina bifida (первичный), сопровождающаяся косолопостью (вторичный).  изолированные (одиочные, локальные) - локализованные в одном органе (например, стеноз привратника или персистенция артериального протока);  системные - пороки в пределах одной системы (например, хондродисплазия, артрогриппоз);  множественные - пороки, локализованные в органах двух и более систем.</p>
8	<p><b>Классификация наследственно обусловленных и врожденных нарушений кишечного всасывания</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Первичные нарушения всасывания моносахаридов:  - первичная мальабсорбция глюкозы и галактозы; - первичная мальабсорбция фруктозы.</li> <li>2. Первичные нарушения всасывания аминокислот:  - болезнь Хартнапа; - цистинурия; - врожденная лизинурия; - синдром Лоу; - первичная мальабсорбция метионина.</li> <li>3. Первичные нарушения всасывания жиров:  -диабеталипопротеинемия; - первичная мальабсорбция жирных кислот.</li> <li>4. Первичные нарушения всасывания витаминов:  - первичная мальабсорбция витамина В12; - первичная мальабсорбция фолиевой кислоты.</li> <li>5. Первичные нарушения всасывания минеральных веществ:  - энтеропатический акродерматит (первичная мальабсорбция цинка); - первичная гипомагниемия; - синдром Менкеса; - семейный гипофосфатемический рахит; - идиопатический гемохроматоз.</li> <li>6. Первичные нарушения всасывания электролитов:  - врожденная хлоридорея и др.</li> </ol>

## Содержание занятия

### Болезнь Де Тони — Дебре — Фанкони



Является наиболее тяжелой формой среди рахитоподобных заболеваний, развивается в результате множественных расстройств функции почечных канальцев и характеризуется рахитоподобными изменениями костной системы, постоянной глюкозурией и повышенной экскрецией с мочой аминокислот и фосфатов. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, не исключены аутосомно-доминантное наследование и возникновение спорадических случаев. Описано впервые G. de Toni (1933), A. R. Debre (1933) и G. Fanconi (1936). В клинической практике встречаются такие формы, при которых из триады симптомов (гипераминоацидурия, гиперфосфатурия и глюкозурия) один отсутствует. Эти формы называют «неполный синдром Де Тони — Дебре — Фанкони». Патогенез. При болезни Де Тони — Дебре — Фанкони имеет место комплексная недостаточность ферментных систем, участвующих в транспорте аминокислот, фосфатов и глюкозы. Высказывается предположение, что причиной болезни являются ферментные, дефекты цикла Кребса и энергетическая недостаточность эпителия канальцев. Потеря аминокислот ведет к постепенному развитию дистрофии, замедлению динамики массы тела и роста. Вследствие выделения больших количеств фосфора происходят нарушение процессов минерализации костной ткани, усиление резорбции кости. Обеднение организма аминокислотами, фосфором и бикарбонатами приводит также к развитию метаболического ацидоза, который усиливает процессы резорбции костной ткани, уменьшает реабсорбцию калия и кальция в почечных канальцах и увеличивает выведение их. Глюкозурия постепенно приводит к нарушению регуляции углеводного обмена. В результате потери кальция с мочой развивается мышечная гипотония, появляется склонность к коллаптоидным состояниям. **Клиника.** Различают младенческую и взрослую формы болезни. Клинические проявления болезни Де Тони — Дебре — Фанкони отличаются значительной вариабельностью. Большинство случаев заболевания начинается в первые 2 года жизни и характеризуется вялостью ребенка, нередко рвотой, выраженной потливостью, жаждой. В связи с гипокалиемией развиваются мышечная гипотония, тенденция к снижению артериального давления, наблюдаются изменения ЭКГ, запоры. Позднее присоединяются рахитические изменения скелета. У всех больных отмечаются задержка статико-моторных функций, резкое отставание роста и массы тела. Изменения костной системы отличаются тяжестью и носят прогрессирующий характер. Рано развиваются выраженные деформации грудной клетки. Нижние ее отделы расширены, боковые поверхности втянуты, определяются «гаррисонова борозда» и «рахитические четки». Верхние конечности также искривлены, и на фоне гипотрофии ребенка отчетливо

выражены утолщения дистальных отделов предплечий и мышечная гипотония. Деформации нижних конечностей чаще вальгусного типа, отличаются тяжестью. Иногда наступают спонтанные переломы. В наиболее тяжелых случаях болезни выявляется рахитический кифоз. Вследствие размягченных костей черепа выражены теменные и лобные бугры, нередко отмечаются экзофтальм и западающая переносица. Зубы дистрофичны, прорезываются со значительным запозданием. Поздняя форма болезни начинается в 5—6-летнем возрасте симптомами остеомалации, прогрессирующими костными деформациями, иногда развиваются гипокалиемические параличи. **Диагностика и дифференциальный диагноз.** Рентгенологические изменения костей не имеют каких-либо специфических особенностей. Определяются генерализованный остеопороз, структурные перестройки костной ткани, расширение метафизов и неровность их дистальных контуров (в виде щетки), разреженность эпифизов, исчезновение зон предварительного обызвествления. Функции почек в начальной стадии болезни нормальны. Постепенно нарастает расстройство канальцевых функций, развивается интерстициальный нефрит, а у некоторых больных обнаруживается нефрокальциноз. Характерными биохимическими признаками болезни Де Тони — Дебре — Фанкони являются наряду с триадой (гипераминоацидурия до 200—400 мг/сут, глюкозурия, гиперфосфатурия) гипокалиемия (менее 3,7 ммоль/л), метаболический ацидоз, повышенная экскреция с мочой бикарбонатов, калия, цитратов. Содержание кальция и фосфора в крови снижено незначительно, экскреция кальция с мочой нормальная, однако при наличии ацидоза выведение кальция с мочой возрастает. У большинства больных уровень ПТГ в крови повышен, а 25(OH)O<sub>3</sub> нормален. В тяжелых случаях содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в крови может повышаться [Сторожев В. Л., 1985]. В разгар болезни у всех больных, как правило, повышена активность щелочной фосфатазы. У многих больных выявляются умеренная протеинурия, полиурия, гипоизостенурия. В связи с прогрессирующим характером заболевания рано развиваются признаки хронической почечной недостаточности (снижение клиренса эндогенного креатинина, возрастание в крови азотистых оснований и др.). Дифференциальный диагноз следует проводить с фосфат-диабетом, почечным тубулярным ацидозом, витамин D-зависимым рахитом, вторичным синдромом Фанкони, который встречается при цистинозе, гепаторенальном гликогенозе, фруктоземии, отравлениях тяжелыми металлами.

**Медикаментозное лечение.** Заключается в назначении высоких доз витамина D в комплексе с другими мероприятиями, направленными на нормализацию обменных нарушений. В диетическом питании должно быть ограничено введение ацидогенных (серосодержащих) аминокислот и увеличено включение богатых фосфатами и подщелачивающих продуктов (морская рыба, фруктовые соки и др.). При остеопорозе показано назначение витамина D. Начальные его дозы составляют 20 000 МЕ в сутки, которые постепенно увеличивают под контролем показателей кальция и фосфора крови и мочи, активности щелочной фосфатазы крови. Максимальные суточные дозы редко превышают 60000 МЕ. Можно использовать также метаболиты витамина D — отечественный оксидевит в небольшой дозе — от 0,5 до 1 мкг/сут. При выраженном ацидозе рекомендуют введение гидрокарбоната натрия, щелочных минеральных вод под контролем показателей равновесия кислот и оснований. Нельзя ограничивать введение жидкости. Учитывая склонность больных к развитию нефрокальциноза, показаны цитратные смеси, димефосфон, препараты калия (панангин, аспаркам в возрастных дозах, сухофрукты). Некоторые авторы рекомендуют применять фосфаты (глицерофосфат) и анаболические гормоны. Это улучшает состояние, уменьшает аминоацидурию и способствует прибавке



массы тела. Внутривенное введение глюкозы противопоказано вследствие гипокалиемии и возможности развития сосудистого коллапса. При наличии выраженных костных деформаций нижних конечностей, затрудняющих передвижение больных, и относительной клинико-лабораторной ремиссии метаболических расстройств может быть проведено хирургическое лечение.

**Болезнь де-Тони-Дебре-Фанкони** - первичная наследственная тубулопатия, для которой характерна триада симптомов: глюкозурия, генерализованная гипераминоацидурия и гиперфосфатурия.

Болезнь де-Тони-Дебре-Фанкони чаще рассматривают как синдром, связанный с цистинозом, галактоземией, гликогенозами, тирозинемией, непереносимостью фруктозы, болезнью Коновалова-Вильсона, метахроматической лейкодистрофией, недостаточностью пируваткарбоксилазы, недостаточностью митохондриальной фосфоенолпируваткарбоксикиназы, воздействием токсических веществ (ифосфамида, аминогликозидов, просроченных тетрациклинов, тяжёлых металлов) или развивающийся в связи с такими приобретёнными болезнями, как амилоидоз, дефицит витамина D и др. Однако, по мнению ряда авторов, болезнь де-Тони-Дебре-Фанкони может быть самостоятельной болезнью, относящейся к наиболее тяжёлым рахитоподобным заболеваниям.

В отечественной литературе чаще употребляются термин «синдром де-Тони-Дебре-Фанкони» или «Дебре-де-Тони-Фанкони синдром», также распространены термины: «глюкоаминофосфатдиабет», «глюкофосфаминный диабет», «почечный нанизм с витамин D-резистентным рахитом», «идиопатический ренальный синдром Фанкони», «наследственный синдром де-Тони-Дебре-Фанкони». В зарубежной литературе наиболее распространены термины: «*Renal Fanconi syndrome*», «*Fanconi syndrome*», «*primary de-Tbni-Debre-Fanconi syndrome*», «*Inherited Fanconi syndrome*» и др.

#### **Эпидемиология**

Заболевание встречается в различных регионах мира. Частота болезни составляет, по современным данным, 1 на 350 000 новорождённых. По-видимому, учитывают не только болезнь де-Тони-Дебре-Фанкони, но и развившийся в периоде новорождённости синдром де-Тони-Дебре-Фанкони.

#### **Классификация**

Болезнь де-Тони-Дебре-Фанкони классифицируют по типу передачи заболевания:

- аутосомно-рецессивное;
- аутосомно-доминантное с картированием гена на хромосоме 15 в локусе 15q15;
- спорадические случаи, при которых не исключена мутация *de novo*.

#### **Причины развития**

Характер генетического дефекта и первичного биохимического продукта остаются малоизученными. Предполагают, что в основе лежит либо аномалия транспортных белков почечных канальцев, либо мутация гена, обеспечивающая неполноценность ферментов, определяющих реабсорбцию глюкозы, аминокислот и фосфора. Существуют данные о первичных нарушениях митохондрий при болезни де-Тони-Дебре-Фанкони. Генетический дефект определяет степень выраженности болезни. Различают полный и неполный синдром де-Тони-Дебре-Фанкони, то есть могут быть все 3 основных биохимических дефекта или только 2 из них.

## Что происходит?

Клинические и экспериментальные данные подтверждают нарушение трансмембранного транспорта в проксимальных извитых канальцах нефрона. До сих пор не выяснено, структурный или биохимический дефект лежит в основе болезни. Рахитоподобные изменения развиваются либо в связи с сочетанным влиянием ацидоза и гипофосфатемии, либо только гипофосфатемии. По мнению ряда исследователей, в основе патологии лежит снижение внутриклеточных запасов АТФ.



### **ДЕ ТОНИ -ДЕБРЕ - ФАНКОНИ СИНДРОМ**

Характеризуется триадой симптомов, включающей гипофосфатемические скелетные повреждения, генерализованную аминацидурию и ренальную глюкозурию, вызванную нарушением специфических тубулярных функций. Кроме этого, в каждом отдельном случае можно наблюдать другие тубулярные дефекты. Заболевание наследуется по рецессивному типу.

Методом микродиссекции выявляют укорочение и сужение проксимального канальца в виде лебединой шеи. При световой микроскопии биоптата почки обнаруживают дегенерацию и атрофию тубулярного эпителия.

**Этиология** идиопатического синдрома де Тони—Дебре—Фанкони неизвестна. У детей чаще диагностируется вторичный синдром Фанкони, сопровождающий цистиноз. При этом в почках наряду с интерстициальным фиброзом,

атрофией и кистозным расширением канальцев обнаруживают кристаллы цистина внутри клеток интерстициальной ткани.

**Клиническая картина.** Различают *младенческую* и *взрослую формы* синдрома де Тони—Дебре—Фанкони.

**Младенческая форма** начинается на 1-м году жизни, проявляется частой рвотой, отсутствием аппетита, отставанием в умственном и физическом развитии, склонностью к частым и тяжелым инфекционным заболеваниям. Постепенно формируются пропорциональный нанизм, рахитоподобные изменения скелета, почечная недостаточность.

**Взрослая форма** синдрома развивается на 3—6-м году жизни и характеризуется медленным, без заметного изменения общего состояния, нарастанием остеомаляции и гипокалиемическими параличами. Характерны полиурия и полидипсия, карликовость, тяжелые деформации длинных трубчатых костей, в крови — снижение уровня фосфатов, кальция, калия, нормальный уровень аминокислот и глюкозы. В ранних стадиях болезни уровень бикарбонатов в крови нормальный, затем развивается гиперхлоремический ацидоз. У больных выявляют нарушение концентрационной функции почек (гипостенурия, полиурия), иногда умеренную протеинурию, генерализованную гипераминацидурию, повышенную экскрецию фосфатов, глюкозы, кальция, цитратов. Реакция мочи щелочная или нейтральная. Рентгенологически обнаруживают выраженный остеопороз с тяжелыми нарушениями в метаэпифизарных зонах костей.

**Диагноз.** Синдром де Тони—Дебре—Фанкони диагностируют при наличии характерной триады или сочетания типичной триады симптомов с другими тубулярными нарушениями. От других тубулопатий и костных изменений его отличает сочетанное повреждение многих

тубулярных функций, осуществляемых как проксимальным, так и дистальным отделом нефрона.

**Течение.** В ряде случаев после 8-летнего возраста наступает улучшение и даже выздоровление; чаще заболевание осложняется интерстициальным нефритом и прогрессирует до почечной недостаточности.

**Лечение.** Направлено на коррекцию ацидоза, уровня калия в крови и ликвидацию костных изменений. Диета с ограничением поваренной соли. Бикарбонат натрия вводят по 10 ммоль/кг в сутки под контролем рН и содержания бикарбонатов в крови, цитрат калия — под контролем уровня калия в крови. Назначают высокие дозы витамина D повторными курсами. Под влиянием лечения признаки рахита уменьшаются, а отставание в росте, глюкозурия, аминацидурия сохраняются.

### **Синдром де Тони — Дебре — Фанкони**

Анонс: Синдром (болезнь) де Тони — Дебре — Фанкони — одно из рахитоподобных заболеваний.

### **История**

Данный почечный синдром был идентифицирован швейцарским педиатром Фанкони среди ранее описанных другими исследователями отдельных частей заболевания. В 1931 г. он описал у ребёнка с карликовостью и рахитом глюкозурию и альбуминурию, 2 года спустя де Тони добавил к клинической картине гипофосфатемию, а вскоре Дебре описал аминокацидурию.

### **Этиопатогенез**

Тип наследования — аутосомно-рецессивный, выделена также аутосомно-доминантная форма с локализацией гена на хромосоме 15q15.3. Экспрессивность мутантного гена в гомозиготном состоянии значительно варьирует. Встречаются спорадические случаи, обусловленные свежей мутацией. Полагают, что в основе болезни лежат генетически обусловленные дефекты ферментативного фосфорилирования в почечных канальцах (комбинированная тубулопатия), дефицит ферментов 2-го и 3-го комплексов дыхательной цепи — сукцинатдегидрогеназного и цитохромоксидазного. Ряд авторов относит данное заболевание к разряду митохондриальных болезней.

Вышеописанные причины приводят к нарушению процессов энергообеспечения транспорта фосфатов, глюкозы и аминокислот в почечных канальцах и повышенной их экскреции с мочой, а также к расстройству механизмов поддержания кислотно-основного равновесия. Развивающийся метаболический ацидоз и недостаток фосфорных соединений способствует нарушению формирования костной ткани по типу остеомаляции и рахитоподобных изменений скелета.

### **Клиническая картина**

Первые признаки появляются во второй половине первого года жизни, развёрнутый симптомокомплекс формируется ко второму году жизни. Иногда бывает манифестация в 6-7 лет. Начальные признаки — жажда, полиурия, рвота, иногда длительный субфебрилитет. На втором году выявляют отставание физического развития и костные деформации нижних конечностей (вальгусные или варусные), грудной клетки, предплечий и плечевых костей, снижение мышечного тонуса. Рентгенологически при этом определяют системный остеопороз различной степени выраженности, истончение коркового слоя трубчатых костей, разрыхление зон роста, отставание темпов роста костной ткани от биологического возраста ребёнка. Кости становятся ломкими.

В зависимости от тяжести клинических проявлений и метаболических расстройств выделяют два клинико-биохимических варианта болезни. Первый характеризуется значительной задержкой физического развития, тяжёлым течением заболевания с выраженными костными деформациями и нередко переломами костей, резкой гипокальциемией (1,6-1,8 ммольл), снижением абсорбции кальция в кишечнике. При втором варианте отмечают умеренную задержку физического развития, лёгкое течение с незначительными костными деформациями, нормокальциемию и нормальное усвоение кальция в кишечнике.

- снижение уровня кальция в крови;
- снижение уровня фосфора в крови;
- повышение уровня щелочной фосфатазы;
- развитие метаболического ацидоза ( $pH=7,35-7,25$ ;  $BE=-10...-12$  ммольл) за счет дефекта реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах;
- нормальная экскреция кальция с мочой;
- повышение клиренса фосфатов мочи, всасывание фосфатов в кишечнике не страдает;
- развитие глюкозурии (20-30 гл и выше);
- развитие генерализованной гипераминоацидурии;
- нарушение функций аммониацидогенеза — снижение титрационной кислотности, повышение pH мочи больше 6,0;
- развитие гипокалиемии.

### **Дифференциальный диагноз**

Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони необходимо дифференцировать с вторичным синдромом, обнаруживаемым при других наследственных и приобретённых заболеваниях (синдроме Лоу, ювенильном нефронофтизе, цистинозе, тирозинемии, галактоземии, гликогенозах, наследственной непереносимости фруктозы, Rod-cone дистрофии, гепатобилиарной дистрофии, миеломной болезни, амилоидозе, синдроме Шёгрена, нефротическом синдроме, почечной трансплантации, гиперпаратиреозе, поражении почек солями тяжелых металлов, отравлении лекарственными веществами, в том числе витамином Д, лизолом и т. д.).

**МАРФАНА СИНДРОМ** (В J. A. Marfan, франц. педиатр, 1858-1942; син. болезнь Марфана) - наследственное системное поражение соединительной ткани, проявляющееся чаще всего патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, глаз и сердечно-сосудистой системы. Впервые синдром описал Марфан в 1896 г. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу (см. Наследственность). Встречается редко. Патогенетические механизмы окончательно не выяснены. Установлено, что при М. с. нарушен метаболизм гликозаминогликанов, играющих существенную роль в формировании эластических и коллагеновых волокон соединительной ткани. Отдельные клин. признаки М. с. могут наблюдаться уже при рождении, напр, арахнодактилия - удлинение пальцев кистей и стоп (рис. 1), но наиболее ярко симптомокомплекс проявляется у детей школьного возраста (рис. 2). У больных резко выражен астенический тип сложения

(высокий рост, истончение подкожной клетчатки, мышечная слабость). Характерными признаками М. с. являются долихоцефалия - изменение формы головы, при к-ром продольный размер значительно превышает поперечный; так наз. птичье лицо - узкое с близкорасположенными глазами, тонким носом и выступающей вперед верхней челюстью (прогнатия); деформация ушных раковин, высокое небо. Иногда наблюдается расщепление твердого неба (волчья пасть). Конечности, пальцы кистей и стоп удлинены, грудная клетка воронкообразной или килевидной формы, ребра тонкие и длинные, межреберные промежутки широкие, позвоночник искривлен (сколиоз, кифоз или лордоз), отмечаются разболтанность суставов, иногда с переразгибанием в коленных суставах, плоскостопие. При рентгенол. исследовании костей выявляют истончение коркового слоя и трабекул, наличие зон толчкообразного роста.

Среди поражений глаз при М. с. наиболее часто встречается вывих или подвывих хрусталика, обуславливающий высокую степень миопии (см. Близорукость) или гиперметропии (см. Дальнозоркость). Нередко обнаруживают отсутствие ресниц, голубую окраску склер, косоглазие, гетерохромию (неодинаковую окраску) радужки, катаракту, дистрофические изменения сетчатки. У больных с М. с. отмечаются признаки вегетососудистой дистонии (см. Вегетативная нервная система): потливость, похолодание конечностей, мраморный рисунок кожи, акроцианоз. При исследовании сердца часто диагностируют изменения в проводящей системе, метаболические нарушения в миокарде, увеличение диаметра аорты и др. Нередко формируется аневризма аорты или легочной артерии. В нек-рых случаях наблюдаются пороки развития легких (напр., уменьшение числа долей), эндокринные расстройства: акромегалия, несхарный диабет (см. Диабет несхарный), нарушение менструального цикла. Интеллект у больных с М. с, как правило, сохранен.

Диагноз ставят на основании клин. картины, повышенной экскреции с мочой гликозаминогликанов и оксипролина.

Лечение симптоматическое. Прогноз определяется в основном изменениями сердечно-сосудистой системы. Причинами смерти чаще всего являются разрыв аневризмы аорты или легочной артерии, а также надпочечниковая недостаточность. Профилактика заключается в своевременном проведении медико-генетического консультирования в семьях, где имелись больные с синдромом Марфана.

**Марфана синдром** *Marfána синдром* (В. J.A. Marfan, франц. педиатр, 1858—1942; синоним *болезнь Марфана*)

наследственное системное поражение соединительной ткани, проявляющееся «патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата, глаз и сердечно-сосудистой системы. Впервые синдром описал Марфан в 1896 г. Встречается редко.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Патогенетические механизмы окончательно не выяснены. Установлено, что при М.с. основной дефект связан с нарушениями коллагена, хотя не исключена возможность поражения эластических волокон соединительной ткани. Оба пола поражаются одинаково часто.

Отдельные клинические признаки М.с. могут наблюдаться уже при рождении, например арахнодактилия — удлинение пальцев кистей и стоп (*рис. 1*), но наиболее ярко симптомокомплекс проявляется у детей школьного возраста (*рис. 2*). У больных резко выражен астенический тип сложения (высокий рост, истончение подкожной клетчатки, мышечная слабость). Характерными признаками М.с. являются долихоцефалия — изменение формы головы, когда продольный размер значительно превышает поперечный, так

называемое птичье лицо — узкое, с близкорасположенными глазами, тонким носом и выступающей вперед верхней челюстью (прогнатия); деформация ушных раковин, высокое небо. Иногда наблюдается расщепление твердого неба (волчья пасть). Конечности, пальцы кистей и стоп удлинены, грудная клетка воронкообразной или килевидной формы, ребра тонкие и длинные, межреберные промежутки широкие, позвоночник искривлен (Сколиоз, Кифоз или Лордоз), отмечаются разболтанность суставов, иногда с переразгибанием в коленных суставах, плоскостопие. При рентгенологическом исследовании костей выявляют истончение коркового слоя и костных перекладин.

Из поражений глаз наиболее часто встречается вывих или подвывих хрусталика, обуславливающий высокую степень миопии (см. Близорукость) или гиперметропии (см. Дальнозоркость). Нередко обнаруживают отсутствие ресниц, голубую окраску склер, Косоглазие, гетерохромию (неодинаковую окраску) радужки, катаракту (Катаракта), дистрофические изменения сетчатки глаза. У больных с М.с. отмечаются признаки вегетативно-сосудистой дистонии (Вегетативно-сосудистая дистония): потливость, похолодание конечностей, мраморный рисунок кожи, акроцианоз. При исследовании сердца часто диагностируют изменения в проводящей системе, метаболические нарушения в миокарде, расширение просвета аорты и др. Нередко формируется Аневризма аорты или легочного ствола. В некоторых случаях наблюдаются пороки развития легких (например, уменьшение числа долей), эндокринные расстройства: Акромегалия, несахарный диабет (см. Диабет несахарный), нарушение менструального цикла (Менструальный цикл). Интеллект у больных с М.с., как правило, сохранен.

Диагноз ставят на основании клинической картины. Наиболее часто М.с. дифференцируют с врожденной контрактурной арахнодактилией. Это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется контрактурами локтевых, коленных и межфаланговых суставов, арахнодактилией, кифосколиозом; поражения глаз отсутствуют. М.с. следует отличать от доминантно наследуемой артроофтальмопатии (синдрома Стиклера). Эти два синдрома сближают такие симптомы, как астеническое телосложение, длинные тонкие пальцы, повышенная гибкость суставов. Однако при синдроме Стиклера отмечаются увеличение размеров крупных суставов и рентгенологические признаки эпифизарной дисплазии с расширением дистальных концов длинных трубчатых костей, аномалии ротолицевой области («плоское» лицо, гипоплазия средней части лица и нижней челюсти, аномальный рост зубов, расщелина неба). Аномалии глаз при синдроме Стиклера сводятся к миопии, катаракте, отслойке и дегенерации сетчатки, что может привести к слепоте; вывиха хрусталика, характерного для М.с., никогда не наблюдается.

Лечение симптоматическое. Прогноз определяется в основном изменениями сердечно-сосудистой системы. Причинами смерти чаще всего являются разрыв аневризмы аорты или легочного ствола.

Профилактика заключается в своевременном проведении медико-генетического консультирования (Медико-генетическое консультирование) в семьях, где имелись больные с синдромом Марфана.

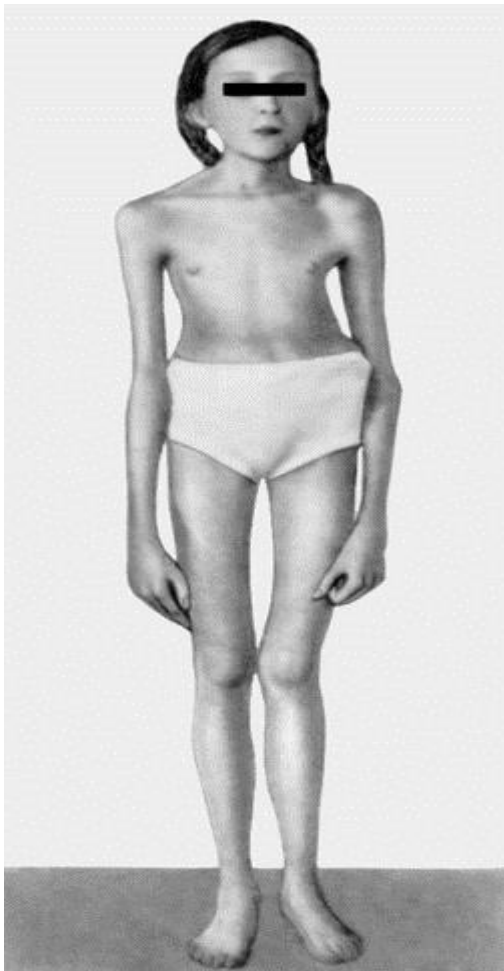


Рис. 2. Девочка с выраженными признаками синдрома Марфана: астеническое телосложение, «птичье лицо», конечности удлинены, арахнодактилия, деформированная грудная клетка, искривление позвоночника.

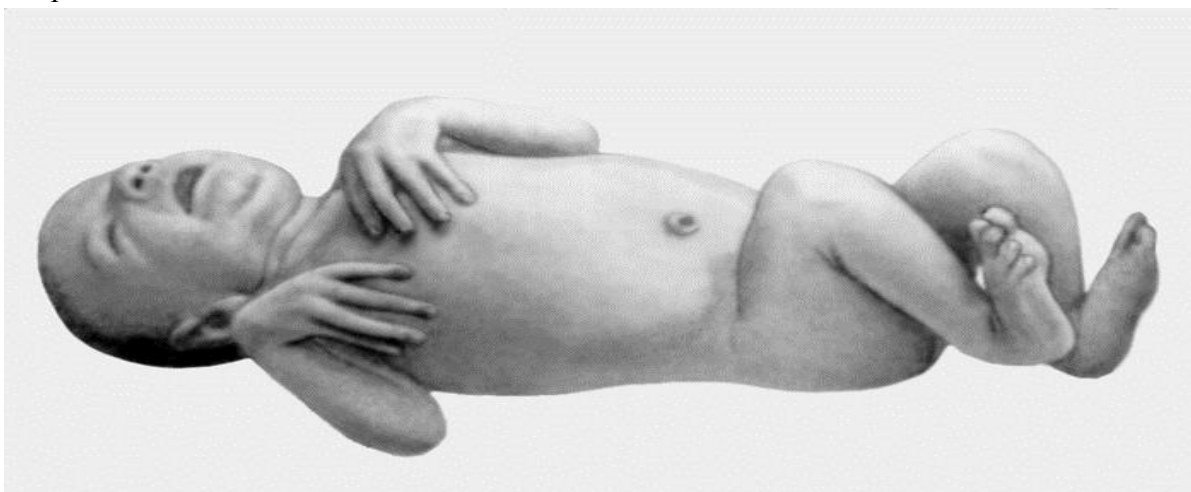


Рис. 1. Новорожденный с синдромом Марфана: арахнодактилия кистей и стоп.

### **II Марфана синдром (B.J.A. Marfan)**

наследственная болезнь, обусловленная аномалией развития соединительной ткани и характеризующаяся сочетанием поражений опорно-двигательного аппарата (чрезмерно длинные конечности, арахнодактилия и др.), подвывиха или вывиха хрусталиков и вегетативно-сосудистых расстройств; наследуется по аутосомно-доминантному типу.

## **Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta)**

В основе этого довольно редкого заболевания лежит врожденная недостаточность остеобластической деятельности, которая сказывается в нарушении периостального остеогенеза при нормальном эпифизарном окостенении. Это своеобразный порок мезобластической дифференцировки и развития. Так как орган роста в длину - эпифизарный хрящ - особых патологических изменений не представляет, трубчатые цилиндрические кости нормальным образом растут в длину; в то же время рост в толщину вследствие понижения периостальной и эндостальной функции значительно подавлен и качественно изменен. Имеются указания на то, что наружный волокнистый слой надкостницы утолщен. Внутренний же, камбиальный слой надкостницы вырабатывает, собственно, не обычные остеобласты, а скорее всего крупные хрящевые клетки. В тех местах, где вообще происходит обызвествление, оно совершается почти нормально. Остеокластическая деятельность не изменена, усиленного рассасывания кости не бывает. Вообще же кость при несовершенном костеобразовании очень бедна костными элементами. Развивающаяся костная ткань имеет не правильное пластинчатое строение, организованное вокруг гаверсовых каналов, а какой-то особенный зернистый или пористый вид. Многочисленные пазухи между костными островками заполнены рыхлой соединительной тканью. Корковое вещество весьма истончено. Все это вместе взятое снижает механические качества кости, вследствие чего наблюдается основное внешнее проявление этого заболевания, а именно патологическая ломкость костей.

Этиология несовершенного костеобразования неясна. Поэтому, естественно, литература изобилует мало обоснованными предположениями.

Литература богата описаниями многих сотен семейств - носителей этой болезни. Довольно многочисленны сообщения о поражениях ряда - трех, четырех, даже пяти поколений. Вообще семейный анамнез положителен у 10-25% всех больных. В большинстве же случаев семейное влияние не прослежено и не доказано.

Преимущественного поражения того или иного пола мы на своем материале не наблюдали. Клиническая и особенно рентгенологическая картина несовершенного костеобразования отличается значительным многообразием, которое определяется формой болезни, ее фазой, возрастом больного, степенью выраженности, особенностями течения и другими условиями. Кроме внутриутробной, принято различать детскую форму, юношескую и форму, поражающую людей после периода полового созревания, т. е. взрослых. Формы болезни, которые появляются впервые после рождения ребенка, в момент рождения видимо, внешне здорового, объединяются названием "позднее несовершенное костеобразование", "ломкость костей" или "идиопатическая ломкость костей". Некоторые авторы в свое время считали остеопситироз за совершенно самостоятельное заболевание не врожденное, а приобретенное - за авитаминоз, не имеющий по своему существу ничего общего с несовершенным остеогенезом; в настоящее время нет никаких сомнений в том, что это ошибочная точка зрения.

Чаще всего наблюдается внутриутробная форма несовершенного костеобразования; при этом дети редко рождаются живыми. Живорожденные очень слабы, у них отмечаются стойкая, длительная потливость, точечные кровоизлияния, синюха, нередко умеренные повышения температуры. Несмотря на все меры профилактики, смертность-таких детей исключительно высока в первые же дни и недели, редко месяцы жизни. Чем старше ребенок, тем реже встречается болезнь. Чем раньше она проявляется, тем хуже предсказание в смысле жизни.



И тем не менее противопоставление внутриутробной формы несовершенного остеогенеза идиопатическому остеопсатирозу обосновано именно по той причине, что последний вполне совместим с жизнью и приобретает клинический интерес. В отдельных случаях больные идиопатическим остеопсатирозом достигают зрелого и даже пожилого возраста; так, некоторые наблюдавшиеся нами больные достигли шестого и седьмого десятилетия жизни. Как правило, при этом у них отмечалось нормальное умственное развитие. Степень инвалидизации же у этих больных колеблется в весьма широких пределах, мы наблюдали как лиц с почти сохраненной работоспособностью, так и полукалек, передвигающихся на тележках, и полных калек, прикованных годами к кровати и совершенно беспомощных.

Хотя костные изменения во внешней картине болезни являются ведущими, они, однако, не единственные. Уже с 80-х годов прошлого столетия известно, что несовершенное костеобразование сочетается с другими характерными болезненными явлениями.

На первом месте стоят так называемые синие склеры. Это ни с чем не смешиваемая своеобразная окраска белковой и роговой оболочки глаз - синяя, голубая, подчас с серым отливом. Объясняется этот симптом тем, что склеры и роговицы будто бы истончены примерно до  $1/3$  своей нормальной толщины. Имеются также указания на весьма глубокие качественные изменения этих мезенхимальных оболочек глаза. Как бы то ни было, склера является тонкой, мягкой, податливой - лептосклерия; лежащая, под ней сосудистая сеть просвечивает. Лептосклерия в более или менее резко выраженной форме всегда налицо, если только имеются костные проявления несовершенного костеобразования. Синие склеры могут к тому же быть в пораженных семьях у других членов семьи, даже не страдающих костными поражениями. Поэтому синим; склерам по справедливости придается очень большое дифференциально- диагностическое значение.

Гораздо менее известна голубая окраска барабанных перепонок, которая, естественно, не так обращает на себя внимание и требует специальных методов определения.

Характерным общим симптомом несовершенного остеогенеза служит и отосклероз. Тугоухость и глухота не наблюдаются до периода полового созревания, а падение слуха развивается, прогрессивно нарастая с различной быстротой, лишь начиная с 20-30 лет. Почти общее мнение таково, что причина отосклероза при этом заболевании обычная, т. е. заключается в нарастающем фиброзном, а затем костном анкилозе суставов между мелкими костями (молоточек, наковальня и стремечко) в полости среднего уха. Отосклероз встречается реже лептосклерии, поэтому не может считаться постоянным симптомом болезни. Тем не менее принято говорить о часто наблюдаемой и характерной триаде: ломкость костей - синие склеры - отосклероз.

Следует также указать на мало известную, но довольно частую при несовершенном остеогенезе коричневатую окраску зубов, объясняемую особым видом прозрачностью зубной эмали. В этой связи стоят также встречающиеся уже гораздо более редко- неправильности развития зубов, ногтей на пальцах рук и ног, а также особенности волос, притом в самых различных сочетаниях.

Наконец, несовершенному остеогенезу как болезни свойственна слабость, дряблость, недоразвитость суставных сумок и всего связочного суставного аппарата. В результате этого больные имеют, помимо костных изменений, еще разболтанные суставы и сравнительно часто подвергаются разрывам связок и даже вывихам. Один из наших больных использовал этот свой врожденный повышенный объем подвижности в суставах и в позвоночном столбе, к тому же доведенный путем упражнения с ранних детских лет до виртуозной крайности, для работы в цирке в качестве "резинового- человека".

Биохимическое исследование крови при несовершенном остеогенезе в общем не выявляет патологических сдвигов. Как правило, кальций и фосфор крови находятся на нормальном уровне. Возможно, что временные и незначительные колебания этих показателей минерального обмена совпадают с фазами обострения заболевания и учащением переломов. Что же касается фосфатазы сыворотки крови, то по этому вопросу имеются резкие разногласия, и этот важный вопрос далеко еще не разрешен.

Биохимические данные имеют немаловажное практическое значение в случаях сочетания нескольких заболеваний, а также в отличительном распознавании.

Функция эндокринных желез при несовершенном остеогенезе остается по всем клиническим, рентгенологическим, а также весьма многочисленным секционным данным, как правило, неизменной. Сама по себе эта врожденная болезнь этиологически и патогенетически с железами внутренней секреции не связана. Что касается нервной системы, центральной и периферической, то, к сожалению, этот вопрос остается неизученным.

Рентгенограммы точно передают основные грубо морфологические и функциональные особенности картины патологической перестройки при несовершенном костеобразовании, поэтому данные патологоанатомического и рентгенологического исследования этой болезни рассматриваются вместе.

Кости, соответственно ничтожному содержанию в них костных элементов и минеральных солей, представляются при внутриутробной форме болезни рентгенологически необычайно прозрачными. Корковый слой может быть истончен до толщины бумаги, а местами, где надкостница в пределах диафиза непосредственно прилегает к губчатому веществу, компактная краевая каемка рентгенологически совсем отсутствует. Костномозговой канал в связи с этим эксцентрически увеличен в диаметре и местами неровен. Губчатая структура разрежена и имеет широко-тетлистый, сетчатый, а иногда неправильный хаотический рисунок, отдельные трабекулы и на прекрасных снимках иногда едва выступают. В тяжелых случаях костная ткань настолько поротична, что по своей нежной однородной тени ничем не отличается от окружающих мягких тканей, так что кость может быть отмечена лишь благодаря тонким линиям коркового слоя.

Особенно характерно множество переломов длинных трубчатых костей. Прозрачный скелет становится хрупким, как стекло; отсюда название "стеклянные люди".

Переломы чаще всего поражают средние отделы диафизов бедра и плеча, затем костей голени и предплечья, часто на симметричных местах. Особенно много переломов видно также по ходу ребер. Эти переломы являются чаще всего полными поперечными, реже частичными, в виде поднадкостничных надломов. Очень большого смещения отломков из-за слабости мышц не приходится наблюдать. Более значительным и характерным является угловое смещение отломков в средней трети бедра и плеча, причем вершина угла смещения направлена вверх и в боковую сторону.

Множественные переломы длинных трубчатых костей ведут к значительному укорочению и обезображиванию костей; пораженные кости приобретают внешнее сходство с гармоникой (рис. 223, Б). Деформации и главным образом утолщению костей способствуют старые и более свежие костные мозоли. Несмотря на ничтожную функциональную ценность надкостницы, а может быть, и в результате обширных кровоизлияний эти костные мозоли быстро появляются и достигают больших, размеров. Они обыкновенно имеют шаровидную форму и симметрично охватывают место перелома. Значительного обызвествления мозоли не наблюдается. На месте перелома появляются более плотные костные трабекулы. По степени обызвествления и по относительной интенсивности губчатого рисунка на концах

отломков можно судить о давности перелома. Если переломы расположены близко друг к другу, например, если одновременно имеется 5-8 и больше переломов диафиза, то мозоли различной давности и величины сливаются вместе, и кость приобретает своеобразный неуклюжий узловатый обезображенный вид.

Поэтому подчас наблюдается до известной степени парадоксальная картина, т. е. не крайнее истончение коркового слоя кости, а некоторое, хотя бы частичное его утолщение. В результате бесчисленных переломов и надломов с последующим образованием периостальных мозолей и вдвиганием, смещением отломков, напоминая сдвинутые трубки под-зорной трубы ("телескопическое" укорочение длинной трубчатой кости), при этом, действительно, корковый слой может оказаться утолщенным, костномозговой канал суженным и эксцентрически смещенным. Это наблюдается главным образом в тех местах конечностей, которые поддерживаются одной большой трубчатой костью, т. е. на бедре и на плече, но не на голени и на предплечье.

Укорочение кости при внутриутробной форме несовершенного остеогенеза зависит только от переломов, и чем больше их число, тем больше укорачивается кость. Общее количество переломов всех костей может равняться многим десяткам, а в редких казуистических случаях доходить и до нескольких сотен. Чем больше число переломов, особенно свежих, тем тяжелее предсказание. Так как рентгенологически неожиданно для клинициста обнаруживается всегда больше переломов, чем это предполагается, и только рентгенограммы дают возможность с точностью сосчитать их число и следить за их новым появлением, то рентгенологическое исследование имеет и большое прогностическое значение.

Вследствие поражения главным образом длинных периферических костей конечности становятся непропорционально короткими, и при нормальных размерах головы и туловища развивается микромелия.

Рентгенологически это выражается, как и клинически, в том, что кожа, покрывающая укоротившиеся кости, ложится в поперечные складки. Эти складки видны на хороших рентгенограммах, и неопытным исследователем могут быть приняты на снимках за линии перелома; от переломов, как известно, поперечные кожные складки отличаются тем, что лучше всего видны на поверхности контуров мягких тканей вне тени костного цилиндра. Характерным признаком несовершенного костеобразования являются нормальные размеры кистей и стоп - фаланги никогда не ломаются, а пястные и плюсневые кости - лишь в редчайших случаях, и то не все, а только одна или две кости. Поэтому пальцы при коротких неуклюжих толстых более проксимальных отделах кажутся несоразмерно длинными и заостренными. Никогда при врожденном заболевании не ломаются основание черепа, позвоночник и грудина.

Эпифизарные полосы несколько разрыхлены или особых изменений не представляют. Эпифизарные точки окостенения появляются в срок и также обрисовываются вполне нормально, если не считать общего для всего скелета остеопороза.

Характерную рентгенологическую картину представляет череп, клинически при ощупывании напоминающий мягкий пластический податливый кожистый мешок. На фоне мягкой тени свода черепа обрисовываются отдельные крапинки или лишь единичные мозаичные, ландкартообразные или округлые звездчатые с бахромчатыми неровными краями островки обызвествления; эти тонкие пластинки то связаны, то не связаны друг с другом. При тангенциальном ходе лучей выясняется, что плоские кости черепа необычно истончены. Затылочная кость, в особенности ее основание, обыкновенно лучше обызвествлена. Череп ребенка при несовершенном остеогенезе по форме не похож на

гидроцефалический и тем более на хондродистрофический. В частности, нос ребенка имеет нормальную спинку, не запавшую, как это свойственно хондродистрофии.

Детская форма -несовершенного остеогенеза, появляющаяся при первых попытках встать на ножки или ходить, в возрасте до 1/г-2 лет обозначаемая также как болезнь Лобштейна (Lobstein)], а также поздняя форма - это более легкие случаи врожденного заболевания. Рентгенологическая картина этого так называемого идиопатического остеопсатироза несколько отличается от только что описанной . (рис. 225, 226). Прежде всего количество переломов никогда не бывает так велико, как при явной врожденной форме. Обычно приходится видеть одновременно 3-6 переломов костей. Чаще всего ломаются кости нижней конечности, в особенности бедренная кость, реже кости голени. Длинные трубчатые кости не укорочены и не утолщены, а, наоборот, кажутся очень стройными (рис. 223, В). Остеопороз на нижних конечностях еще п вследствие недеятельное(tm) резче выражен, чем на верхних, так что, например, необычайно тонкая малоберцовая кость едва выделяется на снимке. Эпифизарные костные концы кажутся относительно толстыми. Бедро дугообразно искривлено вверх и наружу, как при рахите, и сохраняет нормальную длину, большеберцовая кость имеет вид сабельных ножен, выступающих острым передним гребнем вперед (рис. 227). Изменения обычно симметричны с обеих сторон. На месте перелома после его заживления деформация подчас остается не дугообразной, а резко угловой, аналогично не кифозу позвоночника, а угловому горбу (ангуляция). Часто видны лоозеровские зоны, которые не следует смешивать с истинными переломами: костные мозоли не имеют таких больших размеров, зато лучше обызвествлены.

У детей старшего возраста иногда наблюдается довольно сложная по своему структурному рисунку перестройка костного вещества. В редких случаях кость может приобрести крупночешуйчатый вид, так что некоторые авторы говорят об особенной кистовидной рентгенологической форме несовершенного костеобразования.

Сходство это не только внешне формально, но, вероятно, обусловлено после многократных переломов значительными кровоизлияниями и последовательными восстановительными явлениями. Эта разновидность наблюдается только или почти исключительно в одном излюбленном месте - в дистальных двух третях бедренной кости.

Позвоночник, который в общей картине этого заболевания вообще принимает малое участие, во всяком случае при внутриутробной форме, у выживающих больных также может быть вовлеченным в патологический процесс. Все позвонки структурно изменены, поротичны, прозрачны, тела слегка расширены. Иногда на всех, на многих или на отдельных телах площадки сильно вдавлены; тела двояковогнуты, а хрящевые диски, наоборот, высоки, чечевицеподобны, двояковыпуклы. Поэтому неудивительно, что в редких случаях, когда годами не прекращаются тяжелые активные поражения как конечностей, так и позвоночника, наступают процессы отставания роста и даже уменьшение достигнутого роста, т. е. та или иная степень карликовости.

Довольно характерную картину представляет при остеопсатирозе череп. Широкий лоб выпячивается вперед и круто поднимается, височные кости нависают над наружными слуховыми проходами, а уши оттопырены книзу и кнаружи. Весь мозговой череп велик и производит впечатление неправильного усеченного конуса, вершиной покоящегося на позвоночнике. Иногда и у взрослых остаются зияющими швы; их даже можно прощупать. Кости свода крайне истончены. Как правило, видны многочисленные добавочные вставочные (вормиевы) косточки швов. Имеются указания, что при общем остеопорозе массив каменистой кости не только не теряет костного вещества, но даже может

склерозироваться; во всяком случае этот участок основания черепа с обеих сторон контрастно выступает на фоне более прозрачных, чем в норме, элементов черепа.

Рентгенограммы имеют при несовершенном остеогенезе чрезвычайно высокое, почти патогномоническое диагностическое значение, так что в типичных случаях дифференциальной рентгенодиагностики не существует. Клинический же диагноз не всегда очень легок. Переломы у ребенка наступают при одной только мышечной тяге и при ничтожных травмах во время родов или пеленания. Невидимому, переломы не болезненны; через несколько дней после перелома ребенок уже свободно владеет сломанной конечностью. Поэтому естественно, что с клинической стороны в ряде случаев переломы не предполагаются и обнаруживаются только на снимках. Обыкновенно думают о более известной и чаще встречающейся хондродистрофии; оба заболевания характеризуются микромелией. Однако одного взгляда на ручку или на рентгеновский снимок кисти достаточно, чтобы провести дифференциальный диагноз: нормально пропорциональная кисть при несовершенном остеогенезе резко отличается от типичной патогномонической картины хондродистрофии, уже не говоря о других отличительных признаках. Рахит в соответствующем для него возрасте исключается на основании неизменных эпифизарных зон при несовершенном костеобразовании; именно в ростковых хрящах при рахите разыгрываются главные патологические изменения.

Легче всего исключить врожденный сифилис. В одном нашем случае несовершенный остеогенез шел до рентгенологического исследования под диагнозом множественных псевдопараличей.

О дифференциальной рентгенодиагностике между несовершенным остеогенезом и детской остеомалацией см. стр. 357.

В последние годы стало известно одно крайне интересное в теоретическом отношении, но особенно важное и в практическом дифференциально-диагностическом смысле осложнение при позднем несовершенном остеогенезе. Речь идет о так называемых псевдосаркомах при несовершенном костеобразовании - о таких переломах, которые сопровождаются чрезвычайно обширными, чрезмерно массивными костными мозолями, симулирующими злокачественное новообразование. В литературе имеются сообщения примерно о двух десятках подобных случаев.

Дело в том, что в обычных условиях костная мозоль при этом заболевании велика, но в процессе заживления кости мозоль претерпевает обратное развитие. В редких случаях возникает какая-то чудовищная костная мозоль, распространяющаяся подчас вдоль всего длинника диафиза кости, но главным образом возвышающаяся в стороны над поверхностью кости. При этом костные разрастания весьма плотны, могут иметь поперечную исчерченность наподобие солнечных лучей или частокола.

Клинически процесс бурного роста затвердения вокруг пораженной кости сопровождается резкими самопроизвольными болями и чувствительностью при ощупывании, напряжением и покраснением кожи, местным жаром и даже общим повышением температуры тела.

Мы наблюдали один подобный случай у взрослого больного с тяжелым и далеко зашедшим поздним несовершенным остеогенезом (рис. 228). Опухолевидные массы появились неожиданно вокруг типично пораженного диафиза плечевой кости. От диагностической ошибки нас спасло лишь настойчивое указание больного (умственно хорошо развитого) на то, что это повторное явление; в других длинных трубчатых костях, бедре, другом плече несколько лет назад аналогичные явления самостоятельно кончились благополучно.

Фербенк и Бекер (Fairbank a. Baker) в двух хорошо прослеженных случаях доказали, что гистологически никаких элементов злокачественной опухоли в этих разрастаниях не было: они состояли из бурно пролиферирующей соединительной ткани, содержащей много волокнисто-слизистой и хрящеподобной массы.

Удивительно, что подобные местные опухолеподобные разрастающиеся костные массы могут возникать при несовершенном остеогенезе самопроизвольно, без всякого перелома вокруг ненарушенной в целостности кости. При этом настоящий перелом в той же кости или в других местах скелета заживал ранее обычным образом, т. е. без чрезмерного образования мозоли. Поэтому нет основания приписывать эту необычную реакцию кровоизлияниям, повреждениям мышц. Особенно следует отвергнуть допущение о присоединившейся цинге, так как препараты витамина С при этом никакого положительного действия не оказывают.

Природа этого осложнения при несовершенном остеогенезе остается полностью невыясненной, ибо сущность основного заболевания заключается именно в слабости, неактивности периостальной остеобластической деятельности, в то время как при осложнении неожиданно наблюдается явно противоположное качество - надкостничная остеобластическая сверхактивность.

Клиническая и рентгенологическая картина на высоте заболевания говорит в пользу характернейшей остеогенной саркомы. Действительно, самые опытные исследователи неминуемо совершат опасную диагностическую ошибку, если не будут знакомы с этим хотя и весьма редким осложнением столь же редкого заболевания. Это один из ярких примеров псевдосарком. При этом не следует упускать из виду, что имеются указания на возможность при несовершенном остеогенезе в качестве редкой казуистики и истинного озлокачествления. Правда, в свете точных современных наблюдений над псевдосаркомами при несовершенном остеогенезе эти старые указания об озлокачествлении вызывают обоснованное сомнение.

Для лечения несовершенного костеобразования безуспешно испробованы всевозможные эндокринные, витаминные, диететические и другие препараты. В частности, беспомощны все производные окоштитовидной железы, при помощи которых следовало бы пытаться повлиять на минеральный обмен. Учитывая правильное старое наблюдение об улучшении состояния больных с их вступлением в период полового созревания, стали испытывать половые гормональные продукты. Однако определенного положительного впечатления от их действия тоже не получается. Остаются одни только общие щадящие мероприятия, призванные предотвратить или по крайней мере сократить число неминуемо наступающих переломов и дальнейшее калечение этих больных. Сами же переломы поддаются обычному лечению вполне успешно, причем даже в сокращенные сроки.

**Несовершенный остеогенез** (*osteogenesis imperfecta*) — врожденная ломкость костей. Это сложное заболевание костей и некоторых соединительнотканых структур, имеющее широчайший диапазон изменений, известно с глубокой древности как заболевание с выраженной клинической картиной и различными формами, передающееся по наследству. Первые упоминания о нем появились в XVII в. В конце XVIII в., т.е. 200 лет назад, Olaus Jacob Ekmanн описал НО у членов одной семьи, N. Ekroth (1788) сообщил о заболевании, которое в четырех семьях передавалось детям, и назвал его *osteomalacia congenita*. Axmann (1831) не только описал ломкость костей у себя и брата, но и, очевидно, первый отметил такой важный симптом, как наличие голубых склер. Lobstein (1833) описал ломкость костей

у больных различного возраста. По данным Vrolik (1849), переломы у детей происходили или еще внутриутробно, или вскоре после рождения. E. Looser (1906) описал эти две формы как *osteogenesis imperfecta congenita und tarda*. Изучением заболевания занимались многие врачи, описавшие более 20 различных симптомов, из которых основными являются: изменения в строении скелета и легко наступающие переломы, часто небольшой рост; голубые склеры; опаловидный дентин (*dentinogenesis imperfecta*); прогрессирующая деформация позвоночника, грудной клетки, черепа и длинных трубчатых костей; тугоухость по проводниковому типу; гиперэкстензия в суставах и их деформация; изменения со стороны сердца и крупных сосудов, носовые кровотечения и др. Работами последних лет показано, что несовершенный остеогенез является гетерогенным наследственным заболеванием генетической природы, поражающим соединительную ткань и выражающимся остеопенией и вышеперечисленными клиническими признаками. Вместо двух форм, или типов, в настоящее время по предложенной в 1979 г. D.O. Sillence классификации несовершенный остеогенез с учетом клинических, рентгенологических и коллагеновых протеин-генных молекулярных изменений подразделяют на 4 типа. Тип I — слабовыраженная форма, доминантно-наследственный несовершенный остеогенез с ломкостью костей и голубыми склерами Тип II — перинатально-летальный. Тип III — прогрессирующее деформирование скелета Тип IV — доминантный с нормальными склерами и нерезко выраженными деформациями. P.A. Dawson и др. (1999) выявили мутации типа I коллагеновых генов как причину всех четырех типов несовершенного остеогенеза (OI). У 2 детей рентгенограммы показали сниженную костную плотность поясничного отдела позвоночника и множественные переломы по всему позвоночнику; эта патология обусловлена изменениями в белках, особенно коллагена типа I. Энзимные изменения касались единственной базальной мутации (1715 GA) у этих детей. Такая мутация предсказывает замену аргинина на глицин в позиции p436 (C436K) в  $\alpha 2(I)$ , отец ребенка имел мутацию ДНК гена. Существование такой же гетерозиготной мутации у 2 детей предполагает, что пробанды отражают полностью этот фенотип. Клинические, биохимические и молекулярные находки расширяют представления о фенотипе, сочетанном с мутациями типа I коллагена, вызывающими изменения в позвоночнике, карликовость в подростковом возрасте.

На основании литературных публикаций последних лет, а также данных, приведенных на 3-й Международной конференции по несовершенному остеогенезу в 1985 г., и работ D.O. Sillence (1985) и др. приводим краткую характеристику этих 4 типов.

**Тип I.** Остеопороз и переломы костей чаще наблюдаются в раннем возрасте; после 10 лет частота их возникновения уменьшается и опять увеличивается после 40 лет. Переломы приводят к деформации костей. У 50 % больных отмечается небольшой рост. Голубизна склер усугубляется преждевременным появлением старческого ободка. У части больных дентин не изменен, тогда как у другой части его называют опаловым. Встречаются изменения аорты и митральный порок сердца, носовые кровотечения. У 20 % больных с NO I типа наблюдается пролапс митрального клапана. Такой больной описан И.А. Шамовым и Ш.М. Захарьевским в 1989 г. Эта форма обусловлена структурными мутациями в спиральном домене про- $\alpha_1$ , возможность передачи по наследству около 7 %.

**Тип II.** Перинатально-летальный несовершенный остеогенез. Клинически и биохимически это гетерогенная группа больных, для которых характерны внутриутробная или ранняя неонатальная смерть, множественность и легкость наступления переломов. Подразделяется на три группы.

**Группа А.** Хрупкость соединительнотканых образований настолько выражена, что повреждения конечностей и головы плода происходят еще во время беременности; мозговой череп непропорционально велик, грудная клетка маленькая, конечности укорочены и искривлены, встречаются очень тяжелые степени обызвествления стенок аорты и эндокарда, очень малый рост при рождении (иногда 30—25 см).

Часто преждевременные роды: в 15 % случаев в ягодичном предлежании, до 20 % — мертворожденные, остальные умирают или в первые дни, или на 4-й неделе жизни. Рентгенологические изменения определяются у плода еще до рождения: широкие бедренные кости с волнистыми краями, короткая грудная клетка, ребра с четками и т.д. Согласно генетическим данным большинство таких случаев являются спорадическими. Биохимические данные позволяют предположить, что больные группы А «... являются гетерогенными для мутаций, вызывающих нарушение про- $\alpha 1$  (I) коллагеновых цепей, приводя к дефектной triple helical assembly секвестрации и инкорпорации внутрь нормальной соединительной ткани. Малое количество больных обладает гетерозиготными мутациями в про- $\alpha 1$  (I) коллагеновой цепи, в то время как некоторые другие описывались с единичной аминокислотной заменой, т.е. глицина на цистин, приводя к формированию дисульфатных мостиков между двумя цепями  $\alpha 1$  (I) и избыточному скоплению I типа коллагеновых молекул» [Sillence D.O., 1985]. Обследование пробандов говорит о возможном молекулярном дефекте, который совместим с гетерозиготностью мутаций в коллагеновом гене, что проявляется в особенностях наследования — аутосомно-доминантном.

**Группа Б** по фенотипу похожа на группу А, однако нарушения дыхательной системы менее выражены и больные живут несколько лет. Трубочатые кости укорочены и расширены, изменены ребра, но переломы их редки. Предполагается аутосомно-рецессивная наследственность вследствие свежей мутации.

**Группа В** наблюдается редко, часто отмечаются мертворожденность и смертность в течение первого месяца жизни. Больные маленького роста, трубочатые кости тонкие, особенно диафизы, отсутствует оссификация в костях мозгового и лицевого черепа. Предполагается аутосомно-рецессивная наследственность.

**Тип III** встречается относительно редко, тело новорожденных укорочено, масса тела может быть нормальной, переломы иногда происходят в процессе родов, а иногда в возрасте нескольких лет. Формируются деформации конечностей (О-образные), кифосколиоз, особенно прогрессирующие во время пубертатности. Изменения скелета и сердечно-сосудистой системы приводят к смерти 40—50 % больных. Резко выражен остеопороз — остеопения, нарушены оссификация и рост костей в длину, в ростковых зонах костей — неравномерное обызвествление, приводящее к образованию пятнистости («кукурузные зерна»).

Как указывает D.O. Sillence (1985), для этого типа характерна аутосомно-рецессивная наследственность. Только у одного больного он мог констатировать, что фенотип образовался благодаря гомозиготности для молекулярного дефекта в коллагене. Наследственность свежая аутосомная, доминантная мутация или аутосомно-рецессивная.



**Тип IV.** Изменения в скелете встречаются наиболее часто. Характерна большая вариабельность остеопении, возраста, количества переломов костей, голубизны склер (у взрослых склеры могут быть нормального цвета). Количество переломов с возрастом уменьшается, происходит нормальное образование костной мозоли, в возрасте старше 30 лет у V3 больных нарушается слух. Больные этого типа несовершенного остеогенеза подразделяются на две группы: с резко измененными опаловыми зубами и без изменений зубов. Преобладание аутосомно-доминантной наследственности выражается резко благодаря отсутствию фенотипического маркера (как голубые склеры).

В настоящее время считается, что несовершенный остеогенез обусловлен качественными и количественными изменениями в синтезе коллагена I типа. При I типе несовершенного остеогенеза синтез структурно нормального коллагена снижен, тогда как при II и IV типах синтез такого коллагена бывает нормальным, но из-за пониженной стабильности общее количество коллагена снижается. По данным D.O. Silence (1985), число коллагеновых молекул, продуцируемых при несовершенном остеогенезе, быстро и постоянно увеличивается, но все же не достигает нормы. Поэтому он считает, что в данном случае наблюдается не простое нарушение синтеза коллагена вследствие изменения 4-й хромосомы, а нарушение свойств соединительной ткани, вызванное изменением и протеогликанового синтеза, и генаколлагена.

D.H. Colin и P.H. Byers (1991) обнаружили следующее: у 4 больных из 60 клеток синтезировали популяцию цепи  $\alpha 2(I)$  с остатками цистина в тройной спирали, а клинические различия и гетерогенность в локализации остатков цистина дают основание предположить, что положение и места замены внутри самой цепи являются важными в определении клинического фенотипа. Этим подтверждается мнение о том, что больные с нелетальной формой несовершенного остеогенеза могут часто иметь дефекты в COL A1 или в COL 1A2 генах, предполагая, что многие из таких дефектов замещаются на остатки глицина в  $\alpha 1(I)$  тройного спирального пространства.

L. Cohen-Solal и др. (1991) показали, что тип II и тип III несовершенного остеогенеза могут появиться вследствие гонадного мозаицизма. что очень важно для генетической консультации при определении соответствующего фенотипа заболевания.

Анализы на проколлаген типа I молекул, синтезированных дермальными фибробластами, культивированными от больных с несовершенным остеогенезом, позволили установить две обширные биохимические группы: 1) больные, фибробласты которых синтезировали и эффективно секретировали около половины ожидаемого количества структурно нормального проколлагена I типа [Barsh G.S. et al., 1981; Genovese C., Rowe D.W., 1987; Willing M.C. et al., 1990]; 2) больные, фибробласты которых продуцировали нормальные и ненормальные популяции молекул и затем секретировали их [Bonadio J. et al., 1985; Wenstrup R.J. et al., 1986].

R.J. Wenstrup и др. (1990) сообщили, что они провели аналогичные исследования у 224 больных и сравнили полученные биохимические данные с клинической картиной. Оказалось, что в 1-й группе, где наблюдалось уменьшение количества нормального проколлагена типа I, клинические проявления были небольшими, а во 2-й группе, где обнаруживался синтез

нормальных молекул и ненормального проколлагена типа I, фенотип варьировал от умеренно деформирующего кости и со слегка укороченной фигурой до заболевания, резко деформирующего скелет с умеренно или резко укороченной фигурой. Эти и другие исследования позволяют ставить пренатальный диагноз. По мнению R.J. Wenstrup и др. (1990), при лечении нужно учитывать биохимические дефекты.

Л.М. Михайлова (1971) при ультрамикроскопическом исследовании костной ткани больных с несовершенным остеогенезом во многих остеобластах отметила редукцию элементов гранулярного эндоплазматического ретикулума, что вызывало нарушение фибриллогенеза; оказывались измененными также митохондрии, в матриксе которых имелись скопления кристаллов (очевидно, гидроксиапатита), что, по ее мнению, свидетельствовало о нарушении кальциевых и фосфатных ионов. По данным М.В. Волкова и Н.Н. Нефедьевой (1974), у больных резко увеличено содержание гексоз, гликопротеидов, гексозаминов, сиалопротеидов в сыворотке крови и с мочой выделяется повышенное количество мукополисахаридов. Патологические изменения у больных с несовершенным остеогенезом весьма разнообразны.

**Псевдосаркомы.** После перелома развивается костная мозоль больших или громадных размеров (рис. 5.1), резко поротичная, постепенно, в течение ряда лет или десятилетий, увеличивающаяся, которую приходится дифференцировать от саркомы, тем более что в литературе имеются указания на развитие остеогенной саркомы у больных с НО. Развитие псевдосаркомы сопровождается довольно сильными болевыми ощущениями, напряжением тканей, местной гиперемией.

Развитие костной мозоли больших размеров, по мнению Т.П. Виноградовой (1973), является механизмом, компенсирующим недостаточную прочность ее структур. После срастания отломков эти опухолеподобные мозоли исчезают. Однако очень редко у больных с НО костные мозоли не рассасываются, а остаются необычно большими (какими были первоначально) или медленно продолжают расти, так что их уже невозможно принимать за проявление компенсаторного процесса. Удовлетворительных гипотез их происхождения нет. Мы наблюдали 3 больных с развитием «псевдосарком», у 2 из которых они достигали гигантских размеров.



Рис. 5.1. Костная мозоль, обусловившая увеличение правой бедренной кости, — псевдосаркома.

Одну больную мы оперировали. Костная ткань имела вид спонгиозы с тонкими перегородками и большими лакунами жирового костного мозга.

Создалось впечатление, что разрастание костного мозга приводит к увеличению объема кости, костных лакун, а реактивное костеобразование способно только к образованию тонких перегородок и полостей, но не способно остановить процесс, в связи с чем не может образоваться нормальный кортикальный слой.

Мы считаем допустимым предположить, что при НО наблюдаемая остеопения является следствием, во-первых, некоторого уменьшения количества «активных ячеек роста костной ткани», которые, согласно теории, разработанной Н.М. Frost и др., определяют моделирование костной ткани; во-вторых, следствием изменений в коллагеновых структурах и, в-третьих, очевидно, следствием нарушений обмена в «третьей разновидности жировой ткани». По А.А. Заварзину (1985), такой разновидностью является жировая ткань костного мозга, жировые клетки которого содержат особые липиды, обычно не используемые в липидном обмене. Бурная пролиферация соединительной ткани, наблюдаемая при переломах и развитии псевдосаркомы [Fairbank H.A.T., Baker S.L., 1948], способствует образованию больших лакун и тем самым спонгизации кости: на участках, где развивается псевдосаркома, иногда кортикальный слой как таковой не определяется.

А.Н. Черняев и Г.А. Грибанов (1982) показали, что продолжительное введение кальцитонина способствует увеличению синтеза фибробластами не только коллагена, гликозаминогликанов, но и липидов. Естественно, необходимо тщательно исследовать в

динамике уровень выработки кальцитонина у больных с псевдосаркоматозными формами несовершенного остеогенеза. Нам пришлось в течение 30 лет наблюдать больную с резко выраженной формой псевдосаркоматозной формы несовершенного остеогенеза. Он протекает не равномерно, а стадийно, период медленного спокойного течения сменяется периодом бурного развития, появляются боли в той или иной кости, местно повышается температура, что сопровождается появлением участков гиперемии без четких границ, резко возрастает уровень щелочной фосфатазы.

Больная А. наблюдалась нами с возраста 33 лет до 61 года. Родилась нормальным ребенком в 1933 г., самостоятельно ходила до 1 года 9 мес, когда произошел перелом правого бедра. Через год — повторный перелом правого бедра, в возрасте 6 лет — перелом костей правой голени, затем левой бедренной кости, всего было 7 переломов. Больную консультировали известные специалисты: Г.С. Бом, П.А. Герцен (сказал — «проживет не больше года»), С.М. Спасокукоцкий, Т.П. Краснобаев («у этой болезни нет названия»), И.Г. Лагунова, М.К. Климова. В 1970 г. обратилась в ЦИТО и была стационарирована с диагнозом: несовершенный остеогенез, псевдосаркоматозная форма.

Больная очень маленького роста (107 см), с трудом ходит на костылях, предпочитает передвигаться на каталке. Жалобы на постоянно увеличивающееся в объеме правое бедро, представлявшее собой несколько вытянутый «арбуз», вверху переходивший в таз, а внизу заканчивавшийся у колена. Были увеличены в объеме также большеберцовая кость и левое бедро. Движений в правом тазобедренном суставе практически не было, и больная не могла произвести туалет промежности, а при мочеиспускании моча попадала на внутреннюю поверхность бедра. Нами произведена подвертельная остеотомия правой бедренной кости, при этом понадобился не молоток, а долото, которое под нажимом руки легко погружалось в кость, представлявшую жировой костный мозг, разделенный тонкими костными перегородками. Произведена остеотомия 3/4 поперечника бедренной кости, после чего нога отведена кнаружи и фиксирована гипсовой лонгетой. Клинически патологическая измененная кость производила впечатление разрастающегося костномозгового жира и остеопорозной истонченной костной ткани: редкие атрофичные костные трабекулы.

В течение 25 лет значительных перемен в состоянии больной не было. В 1995 г. произошел перелом бедренной кости, после чего ее объем стал быстро увеличиваться, как и объем левой голени, больная с трудом переворачивалась на кровати. При осмотре в 1997 г. оба бедра и голени резко увеличены в объеме. Увеличены и все кости таза с обеих сторон, состояние больной тяжелое. Через месяц по телефону мне сообщили, что у нее произошел перелом нескольких ребер, собираются положить в больницу. Связь прервалась.

**Лечение.** В настоящее время принято считать, что при всех формах НО показано лечение остеопороза витамином D<sub>3</sub>, комплексами (ксидифоном и др.), бифосфонатами, глюконатом кальция, глицерофосфатом, солями магния, калия. Реже применялось лечение рыбьим жиром, витамином D<sub>2</sub>, анаболическими гормонами, ультрафиолетовым облучением [Волков М.Б., Нефедьева Н.Н., 1974]. Больше распространение и эффект давало лечение, разработанное в 1984 г. Н.А. Беловой в виде схемы и рассчитанное на 12 мес (соматотропный гормон по 4 ЕД 3 раза в неделю в течение 1-го и 9-го месяцев; кальцитрин по 3—7,5 ЕД ежедневно в течение 2-го и 10-го месяцев; витамин D<sub>2</sub> — 9-й и 12-й месяцы;

оксидевит (витамин D3) по 1 — 1,5 мкг в сутки — 3-й, 4-й и 11-й, 12-й месяцы; фестал, панзинорм, глюконат кальция, фитин, цитратная смесь, витамины А, Е, электрофорез с солями кальция, массаж, ЛФК). По данным А.П. Бережного с соавт. (1988), это консервативное лечение позволило получить положительные результаты: у ряда больных прекратились переломы длинных трубчатых костей, а проведенное в предоперационном периоде лечение позволило улучшить результаты операций. Таким образом, консервативное лечение с применением витамина D3 и других препаратов следует проводить всем больным с НО.

Консервативное лечение переломов костей у этой группы больных является довольно сложной задачей, поскольку у некоторых из них переломы возникают часто, а иногда бывают множественными. Необходимо использовать все имеющиеся методы лечения, а иногда ставить показания к оперативному вмешательству.

Учитывая повышенную ломкость костей, некоторые ортопеды для исправления деформации осуществляли остеоклазию на вершине искривления, исправляли деформацию и фиксировали конечность гипсовой повязкой или вытяжением.

Оперативное лечение в 40—50-х годах осуществлялось у единичных больных. Ф.Р. Богданов (1945) производил сегментарные остеотомии, а для интрамедуллярной фиксации применял предложенный им штифт. Т.С. Зацепин использовал штифты из гетерокости и металла. В 1964 г. М.В. Волков предложил в качестве интрамедуллярного фиксатора аллогенные трансплантаты, а затем разработал методику, которая включает декортикацию деформированной кости, сегментарную остеотомию и пластику с помощью аллотрансплантатов по типу «вязанки хвоста». Эта методика оказалась очень эффективной, аллогенные трансплантаты при этом спаиваются остеогенной тканью и постепенно перестраиваются.

В руководимом нами отделении оперативное лечение произведено 43 таким больных, которым в общей сложности выполнено 91 оперативное вмешательство. Ортопедам, занимающимся оперативным лечением больных с НО, приходится учитывать изменения скелета у больного и в зависимости от этого ставить хирургические задачи, выработать план и выбирать методы лечения. Мы наблюдали разные клинические формы и предлагаем их подразделять на следующие группы.

### Несовершенный остеогенез

**Общие проявления.** Термином несовершенный остеогенез обозначают наследственные аномалии, обуславливающие хрупкость костей (рис.319-3). Диагноз уста

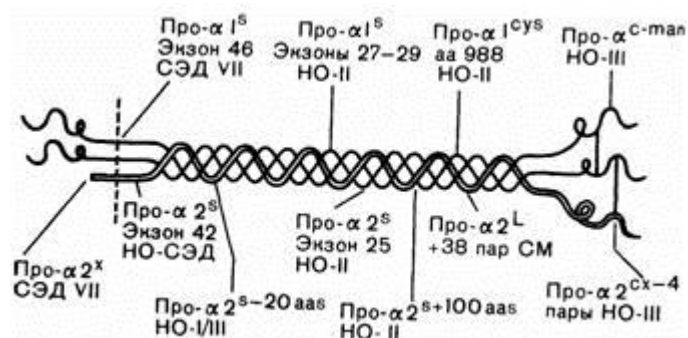


Рис.319-2. Приблизительная локализация мутаций в структуре проколлагена I типа.

Римскими цифрами обозначен конкретный тип синдрома Элерса — Данло (СЭД) или несовершенного остеогенеза (НО), обсуждаемых в тексте. Экзоны, в которых происходят специфические делеции, пронумерованы в направлении от 3- к 5-концу гена. Другие делеции обозначены примерным числом утраченных аминокислот; aa 988 означает, что остаток глицина в положении 988  $\alpha_1$ -цепи замещен цистеином. Как сообщалось в тексте, мутация про- $\alpha_2^1$  означает вставку 38 пар оснований в дополнительную последовательность и обнаружена у больных с атипичным синдромом Марфана (СМ); про- $\alpha_2^{\wedge 100aa}$  означает делецию примерно 100 аминокислот при  $\alpha$ -варианте несовершенного остеогенеза II типа.

Про- $\alpha^{\wedge}$  — мутация, ведущая к укорочению про- $\alpha_1$ -цепи; про- $(\wedge)$  — мутация, ведущая к укорочению  $\wedge$  про- $\alpha_2$ -цепи; про- $\alpha^{\wedge 5}$  — мутация, ведущая к появлению цистеинового остатка; про- $\alpha^{\sim ma}$  — мутация, ведущая к избыточному содержанию маннозы в одной или обеих про- $\alpha$ -цепях; про- $\alpha_2''$  — неизвестная структурная мутация, препятствующая расщеплению цепи N-протеиназой; про- $\alpha_2^1$  — мутация, ведущая к удлинению про- $\alpha_2$ -цепи; про- $\alpha^0$  — мутация, меняющая структуру C-концевого пропептида про- $\alpha_2$ -цепи (модифицировано и воспроизведено с разрешения из Prockop and Kivirikko).

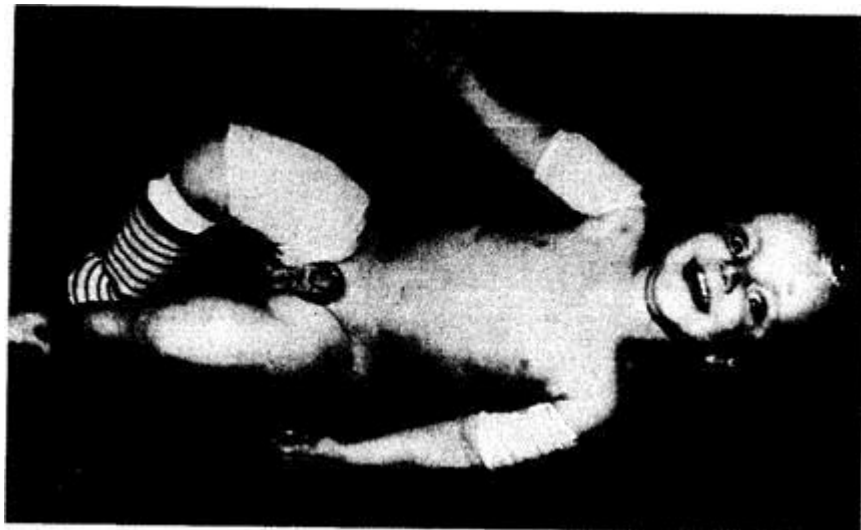


Рис.319-3. Мальчик в возрасте 21 мес с несовершенным остеогенезом III типа. Ребенок страдает множественными переломами рук и ног. Он гомозиготен по делеции 4 пар оснований в генах про- $\alpha_2(1)$ -цепей, что привело к изменению последовательности последних 33 аминокислот в этих белках. В связи с этим про- $\alpha_2(1)$ -цепи не сомкнулись с про- $\alpha_1$  (I) -цепями, и единственной формой проколлагенов I типа оказались тримеры про- $\alpha_1$  (I) -цепей, в которых C-концевые участки остались нескрученными (воспроизведены путем исключения других наследственных дефектов или влияний факторов окружающей среды, вызывающих остеопению или остеопороз, и выявления последствий мутации в нескольких видах соединительной ткани. Повышенная ломкость костей сопровождается обычно такими признаками, как голубой цвет склер, глухота, нарушение прорезывания зубов. Эти признаки могут определяться по отдельности или вместе (табл.319-2). Для того чтобы установить диагноз в раннем детстве, достаточно выявить сочетание голубого цвета склер и переломов. Точно так же достаточно определить сочетание переломов с характерными аномалиями зубов (несовершенный дентиногенез). Некоторые специалисты диагностическое значение придают сочетанию ломкости костей с наступившей рано глухотой у больного или членов его семьи, тогда как другие ставят диагноз только на основании хрупкости костей, которую нельзя связать с внешними факторами (такие, как малая физическая активность или сниженное питание) или с другими наследственными синдромами, например дисплазиями

скелета (табл.319-3). Поскольку у некоторых членов семей переломов не бывает до наступления постменопаузы, легкие формы болезни могут быть неотличимы от постменопаузального остеопороза. Некоторые лица с остеопорозом могут быть гетерозиготными носителями генных дефектов, вызывающих у гомозигот несовершенный остеогенез. В связи с этим целесообразно отнести постменопаузальный остеопороз в спектр тех же болезней, к которым относится несовершенный остеогенез.

Для классификации несовершенного остеогенеза пользуются классификацией, предложенной Sillence (см. табл.319-2). Тип I встречается с частотой примерно 1:30 000. Он представляет собой легкую или средней тяжести болезнь, наследуемую как аутосомный доминантный признак в сочетании с голубыми склерами. Наиболее тяжело протекает болезнь II типа. Типы III и IV по тяжести занимают промежуточное положение между типами I и II.

**Аномалии скелета.** При I типе болезни ломкость костей может быть столь выраженной, что ограничивает физическую активность больного, или столь незначительной, что больной вообще не испытывает никаких неудобств. При II типе кости и другие виды соединительной ткани настолько хрупки, что смерть наступает еще в утробном периоде, в родах или в первые несколько недель после рождения ребенка. При болезни III и IV типов множественные переломы, возникающие даже при минимальных физических воздействиях, могут привести к остановке роста и костным уродствам. У многих больных переломы особенно часто возникают в детстве; после периода пубертата их частота уменьшается, а при беременности и после наступления менопаузы вновь увеличивается. Резкий кифосколиоз может быть причиной нарушений дыхания и предрасполагать к легочным инфекциям. Плотность костей снижена, но относительно специфических морфологических нарушений мнения расходятся. Общее впечатление таково, что заживление переломов происходит нормально. У некоторых больных со сравнительно легкой симптоматикой череп имеет множество вмятин, по-видимому, из-за небольших очажков оссификации.

**Таблица 319-2. Классификация несовершенного остеогенеза, основанная на клинических проявлениях и способе наследования (по Sillence)**

Тип	Ломкость костей	Голубые склеры	Аномалии зубов	Глухота	Наследование
I	Легкая степень	Определяются	Отсутствуют при IA, определяются при IB	В некоторых случаях	AD
II	Резко выраженная	То же	В некоторых случаях	Неизвестно	AD или f Л. Г НЛп ^-
III	Выраженная	Голубоватый цвет при рождении	То же	Редко	AD Л.Г
IV	Вариабельная	Не определяются	Отсутствуют при IVA, выявляются при ГУБ	То же	AD

Примечание. АД — ауtosомное доминантное; АР — ауtosомное рецессивное; С — спорадическое.

**Таблица 319-3. Частичная дифференциальная диагностика несовершенного остеогенеза**

Возраст При рождении	Диагноз Гипофосфатазия	Отличительные признаки Отсутствие минерализации костей черепа
	Ахондрогенез	Отсутствие минерализации позвонков
	Танатоформная карликовость Вызывающая асфиксию дистрофия грудной клетки	Н-образные позвонки Цилиндрическая форма грудной клетки
	Ахондроплазия	Крупная голова, короткие трубчатые кости
Младенчество	Синдром детских ушибов	Чаще переломы костей черепа и ребер
	Цинга Врожденный сифилис	
Детство	Идиопатический ювенильный остеогенез	В препубертатный период, спонтанно купирующийся
	Гомоцистинурия	Марфаноидный внешний вид и отсталость психического развития
	Детская диарея Опухоль коры надпочечников Лечение кортикостероидами	Стеаторея, анемия

Источник: модифицировано из Smithetal., с.126.

**Глазные симптомы.** Цвет склер варьирует от нормального до слегка голубоватого или от синевато-серого до ярко-голубого. Голубизна обусловлена истончением или прозрачностью коллагеновых волокон склеры, через которые просвечивает сосудистая оболочка глаза. У ряда больных выявляют и другие глазные симптомы. В некоторых семьях голубые склеры могут быть наследственным признаком без всякого увеличения хрупкости костей.

Несовершенный дентиногенез. Эмаль твердой зубной пластинки относительно нормальна, но зубы имеют янтарный, желтовато-коричневый или полупрозрачный голубовато-серый цвет из-за неправильного отложения дентина. Молочные зубы обычно мельче нормальных, а



постоянные заострены и как бы имеют основание. Точно такие же аномалии зубов могут наследоваться независимо от несовершенного остеогенеза.

**Глухота.** В возрасте после 10 лет или позднее развивается глухота. Она обусловлена нарушением прохождения колебаний через среднее ухо на уровне основания стремени. При гистологическом исследовании обнаруживают недостаточную оссификацию, персистенцию хрящевых участков, которые в норме оссифицируются, и полосы скопления кальция.

**Сопутствующие проявления.** У многих больных и у членов многих семей выявляют аномалии и в других видах соединительной ткани. В некоторых случаях отмечают изменения кожи и суставов, неотличимые, от таковых при синдроме Элерса — Данло (см. далее). У небольшого числа больных выявляют нарушение функции сердечно-сосудистой системы, например регургитацию аортальных клапанов, пролабирование митральных, митральную недостаточность и хрупкость стенок крупных кровеносных сосудов. Могут иметь место гиперметаболизм с повышением уровня тироксина в сыворотке, гипертермия и чрезмерная потливость. При легких формах болезни сопутствующие симптомы могут выступать на первый план.

**Способ наследования.** Тип I болезни наследуется как аутосомный доминантный признак с непостоянной экспрессией, так что он может проявляться через поколение. При летальном варианте II типа наследование может быть аутосомным рецессивным, но в нескольких случаях II типа с выясненным генетическим дефектом имелись новые мутации. Способ наследования — основной критерий разграничения III и IV типов (см. табл.319-2), но отличить рецессивно наследуемую форму от новой аутосомной доминантной мутации иногда очень трудно.

**Молекулярные дефекты.** Поскольку большинство тканей при несовершенном остеогенезе богато коллагеном I типа, считают, что многие его формы связаны с мутациями структурных генов этого белка, генов, определяющих его посттрансляционный процессинг, или генов, регулирующих его экспрессию. В настоящее время выяснены мутации генов проколлагена I типа при четырех вариантах II типа несовершенного остеогенеза. Один вариант характеризовался делецией в одном из аллелей гена про- $\alpha 1$  (I) (рис.319-4). Она распространялась на три экзона, но не препятствовала транскрипции гена. В результате про- $\alpha 1$  (I)-цепь оказалась на 84 аминокислоты короче, чем в норме. Эта мутация была летальной, поскольку укороченная про- $\alpha 1$  (I)-цепь связывалась с нормальной про- $\alpha 1$  (I)- и про- $\alpha 2(1)$ -цепями (см. рис.319-4). Укорочение про- $\alpha 1$  (I)-цепи препятствовало скручиванию молекул в тройную спираль. В связи с этим большая часть проколлагеновых молекул оставалась нескрученной и быстро распадалась в процессе, называемом самоубийством белка, или негативной комплементарностью (см. рис.319-4). При втором летальном варианте болезни II типа мутация привела к синтезу такой про- $\alpha 2(1)$ -цепи, которая была примерно на 20 аминокислот короче по сравнению с нормой. Второй аллель не функционировал, поэтому все про- $\alpha 2$ -цепи оказались укороченными. При третьем варианте II типа мутационная делеция в аллеле про- $\alpha 2(1)$ -цепи укоротила синтезируемую про- $\alpha 2$ -цепь примерно на 100 аминокислот. При четвертом варианте II типа происходило замещение одного основания, что привело к появлению в  $\alpha 1(1)$ -цепи остатка цистеина вместо глицина и тем самым к разрыву трехспиральной конформации белка.

Мутации генов проколлагена I типа выяснены также при двух вариантах болезни III типа. При одном из них была определена делеция четырех пар оснований, что изменило последовательность последних 33 аминокислот в про- $\alpha 2(1)$ -цепи. Больной был гомозиготен по этому дефекту, и ни одна из про- $\alpha 2(1)$ -цепей не включалась в молекулы проколлагена.

Вместо этого проколлаген I типа состоял из тримера про- $\alpha 1$  (I)-цепей. Этот тример имел трехспиральную конфигурацию, но был нестабильным. Родители больного, находившиеся друг с другом в троюродном родстве, были гетерозиготами по той же мутации и уже в возрасте 30 лет страдали остеопорозом. При другом варианте III типа структурные изменения в С-концевом пропептиде обусловили увеличение количества в нем маннозы. У больного с некоторыми симптомами болезни I типа и другими, типичными для болезни II типа, про- $\alpha 2$ (1)-цепи были укорочены примерно на 100 аминокислот.

На основании этих данных можно сделать ряд обобщений в отношении мутаций генов коллагена. Одно из них сводится к тому, что мутация, ведущая к синтезу аномального белка, может быть более вредной, чем нефункционирующий аллель. Второе заключается в том, что мутации, обуславливающие укорочение полипептидных цепей, могут быть более частыми, чем другие. Однако у большинства больных молекулярные дефекты не идентифицированы. У многих из них могли иметь место мутации сплайсинга РНК или мутации по единичным основаниям, которые трудно обнаружить в столь крупных генах, как ген проколлагена I типа. Ряд вариантов несовершенного остеогенеза мог бы обуславливаться мутациями других генов, экспрессия которых необходима для сборки и сохранения структуры костей и других видов соединительной ткани.

**Диагностика.** В отсутствие кардинальных признаков болезни диагноз установить трудно, и многие случаи, вероятно, остаются недиагностированными. Следует учитывать возможность других патологических состояний, сопровождающихся хрупкостью костей в младенчестве и детстве (см. табл.319-3). У 1/3 больных при электрофорезе проколлагена I типа (синтезируемый фибробластами кожи в культуре) в полиакриламидном геле можно обнаружить аномальную про- $\alpha$ -цепь. В большинстве случаев изменение подвижности отражает посттрансляционную модификацию и не позволяет определить точную природу мутации или тип болезни.

**Лечение.** Убедительные данные о возможности эффективного лечения отсутствуют. При легкой форме после уменьшения частоты переломов в возрасте 15—20 лет больные могут и не нуждаться в лечении, но во время беременности или после наступления менопаузы, когда частота переломов снова увеличивается, к ним требуется особое внимание. При более тяжелых формах детям необходимы широкая программа физиотерапии, хирургическое лечение при переломах и деформациях скелета, профессиональное обучение и эмоциональная поддержка как больному, так и его родителям. У многих больных интеллект достаточно развит, и они, несмотря на выраженные деформации, делают успешную карьеру. Целесообразно использовать программу поддержания позы, разработанную Vleek. При многих переломах лишь минимально смещаются кости и происходит некоторый отек мягких тканей, поэтому требуется лишь слабое вытяжение в течение 1—2 нед с последующим наложением легкой шины. При малобользенных переломах необходимо рано начинать физиотерапию. В отношении целесообразности коррекции деформаций конечностей с помощью стального гвоздя, помещаемого в длинные кости, мнения противоречивы. Оправданием этой процедуры может служить то обстоятельство, что коррекция деформаций в детстве дает возможность взрослым больным нормально ходить.

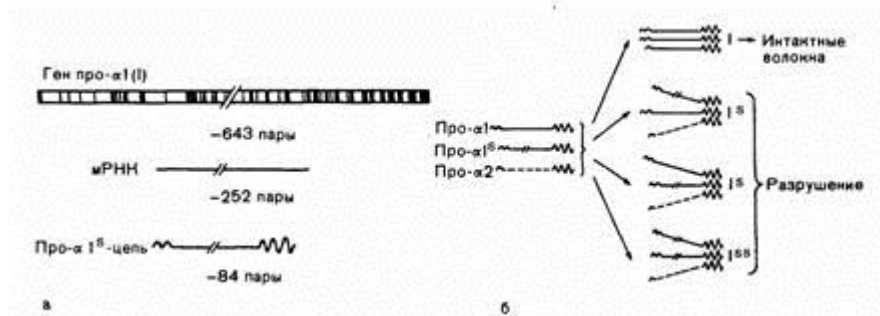


Рис.319-4. Схематическое изображение молекулярного дефекта при несовершенном остеогенезе II типа. а: схематическое изображение генной делеции. Как упоминалось в тексте, у человека ген про-α1(1) состоит из 18000 пар оснований и содержит около 50 экзонов (вертикальные темные черточки). Делеция захватила три экзона, содержащих 252 пары оснований кодирующих последовательностей, б: схема самоубийства белка, или негативной комплементарности. Синтезированные укороченные про-α1(1)-цепи соединились и связались дисульфидными мостиками с интактными про-α(I)-цепями. Молекулы проколлагена, содержащие одну или две укороченные про-α1(1)-цепи, не скручивались в тройную спираль при 37 °С и разрушались. В результате при спорадическом гомозиготном дефекте количество функционирующего проколлагена было уменьшено примерно на 75 % (модифицировано и воспроизведено с разрешения из Prockop and Kivirikko).

Генетическое консультирование при II, III и IV типах болезни затруднено из-за неясности способа наследования. С помощью рентгене- и эхографии несовершенный остеогенез удавалось диагностировать у плода уже на 20-й неделе беременности. В тех немногих семьях, где точно выяснен генный дефект, для пренатальной диагностики можно было бы производить анализ ДНК в соответствующих лабораториях. Для генов проколлагена I типа идентифицирован полиморфизм длины рестрикционных фрагментов, и этот подход можно было бы использовать для пренатальной диагностики. Культура клеток амниотической жидкости синтезирует коллаген, но применять эти культуры для выявления мутаций представляется нереальным.

## Остеогенез несовершенный



**Остеогенез несовершенный** (osteogenesis imperfecta; греч. osteon кость + genesis зарождение, развитие; синоним: несовершенное костеобразование, болезнь Лобштейна — Вролика) — наследственное системное заболевание скелета, в основе которого лежит дефект коллагенообразования.

Согласно общепринятой классификации, предложенной Сайлленсом (D.O. Sillence, 1979), различают 4 генетических варианта заболевания: тип I характеризуется голубыми, синими или аспидно-серыми склерами, ранней тугоухостью и костными изменениями умеренной тяжести; наследуется по доминантному типу; тип II — перинатально-летальный; предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования; тип III проявляется тяжелыми прогрессирующими деформациями, несовершенным дентиногенезом, склеры нормальные; тип наследования аутосомно-рецессивный; тип IV характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений, склеры нормальные; наследуется по доминантному типу. Однако возможность идентификации генетических вариантов остеогенеза несовершенного на основании клинического фенотипа весьма сомнительна. Полагают, что эти варианты являются отражением различной экспрессивности заболевания; особое внимание привлекает вопрос о распределении в семьях пробандов внекостных признаков остеогенеза несовершенного (голубые, синие или аспидно-серые склеры, ранняя тугоухость, несовершенный дентиногенез). У родителей, имеющих один из этих признаков или их сочетание, но не страдающих ломкостью костей, могут быть дети с разными, в т.ч. тяжелыми, формами поражения костно-суставного аппарата, что должно приниматься во внимание при медико-генетическом консультировании таких семей.

Характерными клиническими признаками несовершенного остеогенеза являются частые патологические переломы, нередко серо-синие склеры и ранняя тугоухость. Различают две формы заболевания: врожденную, если ребенок родился с деформацией конечностей в результате внутриутробных переломов, и позднюю, если переломы появляются позже, в более старшем возрасте. При обеих формах могут быть серо-синие склеры и позднее закрытие родничков. Иногда у новорожденных кости черепа чрезмерно мягкие. Зубы прорезываются поздно, часто имеют янтарную окраску и поражаются кариесом. Наиболее типичны переломы длинных трубчатых костей и позвоночника. Однако не являются исключением переломы и других костей. Количество переломов не зависит от формы

остеогенеза несовершенного. Течение заболевания у детей, которые родились с внутриутробными переломами и у которых переломы начались с 3—5-летнего возраста, может быть легким (редкие переломы) и более тяжелым (частые множественные переломы). Тугоухость у больных с остеогенезом несовершенным обычно возникает в возрасте 20—30 лет.

Рентгенологические изменения зависят от тяжести патологического процесса. Основным признаком является распространенный остеопороз всего скелета. Окружающие срастающийся перелом периостальные мозоли иногда достигают огромных размеров, симулируя опухоль (псевдосаркома). Отмечаются резкое истончение кортикального слоя, уменьшение диаметра кости. Характерна платиспондилия различной степени; позвонки приобретают двояковогнутую форму. Черепные швы расширены, с большим количеством непостоянных так называемых вормиевых косточек.

Ортопедическая профилактика патологических переломов и деформаций костей должна проводиться еще до родов, если в семье беременной есть дети с врожденной формой остеогенеза несовершенного или если у беременной или роженицы налицо картина заболевания. В таких случаях прибегают к рентгенологическому или ультразвуковому исследованию и при обнаружении патологических внутриутробных переломов родоразрешение проводят путем кесарева сечения. В 1—3-й годы жизни, когда двигательная активность ребенка возрастает, возможны патологические переломы при незначительной травме. Обычно это переломы без смещения, лечение которых состоит в иммобилизации гипсовыми лонгетами. В более позднем возрасте наблюдается смещение отломков при патологических переломах, и поэтому необходимы тщательная репозиция, фиксация вытяжением или гипсовыми повязками. При нарастании частоты переломов и тенденции к искривлению бедра и голени применяют тьюторы из поливика с коленным шарниром. Детям младшего и старшего школьного возраста при отсутствии выраженных деформаций изготавливают ортопедические аппараты, уменьшающие осевую нагрузку на кости ног.

Медикаментозная терапия должна быть направлена на усиление синтеза коллагена, стимуляцию хондрогенеза и минерализации костной ткани. В качестве стимулятора синтеза белка, особенно коллагена, назначают соматотропин. Лечение проводят в течение 1 месяца. Препарат вводят внутримышечно 3 раза в неделю по 4 ЕД (на курс 12—15 инъекций). Одновременно с этим применяют антиоксиданты, соли кальция и фосфора, витамин D<sub>2</sub> по 8000 — 24 000 МЕ в сутки (в зависимости от возраста больного). После окончания курса лечения соматотропином назначают стимуляторы минерализации костной ткани — кальцитрин и оксидевит. Параллельно проводят электрофорез с солями кальция на трубчатые кости, индукто- и магнитотерапию, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, С в возрастных дозах, массаж, ЛФК. После проведения курса лечения в стационаре в амбулаторных условиях назначают поливитамины (витафтор по 10 мл в сутки в течение 2 месяцев).

В качестве стимулятора синтеза белка и в особенности коллагена назначают соматотропин. Лечение проводят в течение 1 месяца. Препарат вводят внутримышечно 3 раза в неделю по 4 ЕД (на курс 12—15 инъекций). Одновременно с соматотропином назначают антиоксиданты, соли кальция и фосфора, витамин D, в дозе 8000 — 24000 МЕ в сутки (в зависимости от возраста больного) с целью потенцирования эффекта соматотропина и максимальной

После окончания курса лечения соматотропином назначают стимуляторы минерализации костной ткани — кальцитрин и оксидевит. Кальцитрин назначают по 3—5 ЕД в сутки ежедневно (с перерывом каждый 7-й день), всего 25—40 инъекций. Максимум дозы ограничивается появлением тошноты или рвоты. Оксидевит назначают по 1—2 мкг в сутки на 45—60 дней. Параллельно применяют электрофорез с солями кальция на трубчатые кости, индукто- и магнитотерапию для улучшения кровообращения в кости, витамины В11, В6, в возрастных дозах, массаж, ЛФК. После этого уже в амбулаторных условиях назначают поливитамины витафтор по 10 мл в сутки в течение 2 месяцев.

Непременным условием хирургической коррекции деформаций является проведение не менее двух курсов консервативного лечения на протяжении 1 года, предшествующего вмешательству. Показаниями к хирургической коррекции деформаций являются: углообразные искривления сегментов нижних конечностей более 15°, вирусные искривления шеек бедренных костей менее 90°, ложные суставы костей на протяжении, множественные многоплоскостные деформации сегментов рук и ног, последствия неадекватных хирургических вмешательств и др. Противопоказаниями к операции у детей с О. н. являются: гнойничковые поражения кожи, отиты, тяжелые поражения почек, сердечно-легочная недостаточность у детей с тяжелыми деформациями грудной клетки, резкий остеопороз и атрофии костей.

Деформации сегментов при остеогенезе несовершенном устраняют путем корригирующих остеотомий на вершине искривлений. В зависимости от конкретной ситуации прибегают к различным вариантам остеосинтеза — накостному или интрамедуллярному. В большинстве случаев кости укрепляют с помощью аллопластики кортикальными трансплантатами.

Прогноз для жизни у детей с тяжелым течением врожденной формы остеогенеза несовершенного серьезный, т.к. они часто рано погибают в результате множественных переломов и присоединяющихся воспалительных заболеваний (отита, пневмонии, сепсиса и др.). При тщательном уходе такие дети могут жить долго, достигая подросткового и юношеского возраста. При поздней форме остеогенеза несовершенного прогноз для жизни благоприятный.

### **Тестикулярная феминизация**

Тестикулярная феминизация (синдром тестикулярной феминизации; ложный мужской гермафродитизм, гиноидная форма; ложный мужской гермафродитизм у больных с женскими наружными гениталиями; "безволосая псевдоженщина"; "феминизирующиеся лабиальные яички") - заболевание, впервые описанное в 1817 г. E.Steglehner (при вскрытии трупа 23-летней женщины были найдены яички, а матка и придатки отсутствовали), в 1893 г. — С.И.Благоволитным; дифференцировка с другими формами мужского псевдогермафродитизма принадлежит A.Goldberg, T.Maxwell (1948); заболевание тщательно изучено в 1953 г. F.Morris (синдром Морриса). Этот же автор предложил термин "тестикулярная феминизация". В 1957 г. A. Prader, в 1958 г. M.Grumbach, J.Barr выделили полную и неполную формы тестикулярной феминизации.

Распространенность синдрома тестикулярной феминизации, по данным разных авторов, составляет 1:65 000 мужчин (используются в основном данные по частоте паховой грыжи у женщин, данные С.Jaffiol, R.Atwell, 1962); 1:10 000 - 1:50 000 [Котова Г. А., 1972]; 1:60 000 (в отношении полных форм, E.Passarge, 1974); около 5% всех форм "гермафродитизма" (данные ИЭЭиХГ АМН СССР). Довольно часто заболевание остается нераспознанным, чем и объясняются значительные различия в данных о его распространенности среди населения. Заболевание имеет выраженный семейный характер и передается только женщинами — носительницами патологического гена, причем этот ген не безвреден для них. Отмечаются слабое половое оволосение и позднее начало менструаций у носительниц этого гена [Вундер П.А., 1980; Голубева И.В., 1980]. В наших исследованиях у 40 % женщин, имеющих детей с синдромом тестикулярной феминизации, менструации начались позже обычного (в 16-19 лет). У 30% больных с синдромом тестикулярной феминизации были родственники по линии матери с нарушением формирования пола. Мы наблюдали несколько семей, где заболевание отмечалось у двух "сестер". До сих пор неясно, сцеплен ли синдром с X-хромосомой или наследуется аутосомно. Исследования распределения больных в некоторых родословных позволяют предполагать как рецессивное, сцепленное с X-хромосомой, так и ограниченное полом аутосомно-доминантное наследование. Возможно, что существует и аутосомно-рецессивная форма наследования [Маккьюсик В.А., 1976]. Большинство исследователей считают, что наследование синдрома тестикулярной феминизации рецессивное, сцепленное с полом.

Этиология, патогенез.

Синдром тестикулярной феминизации объясняют недостаточной активностью или нестабильностью фермента 5- $\alpha$ -редуктазы (НАДФ-Н-зависимая  $\Delta$ 4-3-кетостероид-5- $\alpha$ -редуктаза), ответственной за образование важного метаболита тестостерона — 5-дигидротестостерона (17 $\beta$ -окси-5-андростан-3-он) [Walsh P. et al., 1974; Goldstein J. et al., 1975; Jaffiol C. et al., 1978; Leshin M., 1978; Kuttan F. et al., 1979], который обеспечивает развитие наружных гениталий по мужскому типу.

Считают, что транслокация дигидротестостерона в клеточные ядра и его связывание в последующем являются результатом скорее пассивного, чем активного транспорта, а нарушение активности андрогенов у больных с резистентностью к ним обусловлено, по-видимому, дефектом конечных стадий взаимодействия гормонов с тканями-мишенями [Collier J., et al., 1978].

В последнее время все чаще стали появляться сообщения о том, что при синдроме тестикулярной феминизации имеются нарушения в ферментных системах, обеспечивающих биосинтез половых стероидов и их метаболизм в органах-мишенях. Описаны случаи синдрома тестикулярной феминизации, обусловленные дефицитом 17- $\alpha$ -гидроксилазы [Heremans G., 1976], 17-окси-стероиддегидрогеназы [Akesode F., 1977].

Показано, что при синдроме тестикулярной феминизации резко уменьшены либо полностью отсутствуют андрогенные рецепторы в клетках некоторых тканей. В эксперименте у мышей с тестикулярной феминизацией полностью сохраняется эстроген-рецепторный механизм, а андроген-рецепторный механизм целиком исчезает [Bardin C., 1975; Мейнуоринг, 1977], что свидетельствует о регуляции синтеза рецепторных белков под действием уникальных структурных генов. Обнаружено, что андрогенные рецепторы у мышей с тестикулярной

феминизацией меньше по размеру и более симметричны, чем рецепторы в цито-золе мозга здоровых мышей [Attardi B., 1978].

При отсутствии реакции тканей на половой гормон тоническая секреция гонадотропинов повышается. При тестикулярной феминизации резко повышено содержание ЛГ в крови. Гонадотропины, взаимодействуя со специфическими рецепторами, расположенными внутри клеточной мембраны, не только реагируют с рецепторными белками, но и влияют на их образование. Способность больших количеств ЛГ тормозить собственные рецепторы рассматривают как наиболее вероятную причину низкого уровня рецепторов в яичках крыс с тестикулярной феминизацией, при которой наблюдается высокий уровень эндогенного ЛГ [Purvis M., 1977].

Введение эстрогенов нормальным мужчинам вызывает у них снижение концентрации ЛГ в сыворотке, т. е. в мужском организме осуществляется лишь отрицательная обратная связь относительно эстрогенов [Вундер П. А., 1980; Aono T. et al., 1978]. При исследовании реакции гипоталамо-гипофизарной системы у больных с синдромом тестикулярной феминизации отмечен ответ ЛГ на экзогенный эстрадиол по мужскому типу. Это свидетельствует о том, что, несмотря на ареактивность тканей к андрогенам, происходит нормальная маскулинизация центров, регулирующих секрецию гонадотропинов [Вундер П. А., 1980; Aono T. et al., 1978].

Предполагают, что при тестикулярной феминизации маскулинизацию мозга может вызвать не тестостерон, а эстрадиол, в который он превращается, подвергаясь ароматизации в тканях мозга. Реактивность на эстрадиол у больных нормальная [Вундер П. А., 1980].

Таким образом, механизм патогенеза синдрома тестикулярной феминизации многообразен и сложен. Большинство исследователей считают, что в основе патогенеза лежит генетически обусловленная ареактивность тканей к андрогенам при сохраненной чувствительности к эстрогенам. Фетальные яички у больных обладают "антимюллеровым" свойством, что приводит к атрофии парамезонефральных (мюллеровых) протоков. Вследствие этого у больных отсутствуют матка, маточные трубы и верхняя треть влагалища. Внутренние гениталии при синдроме тестикулярной феминизации мужские (придаток семенника, семявыносящий проток, семенные пузырьки). Предстательной железы нет, имеется слепой влагалищный отросток урогенитального синуса. При полной ареактивности тканей к андрогенам или нарушении биосинтеза тестостерона маскулинизации наружных гениталий не происходит и они сохраняют женское, нейтральное строение (полная форма синдрома). При частичной сохранности реактивности на андрогены в строении наружных половых органов заметна маскулинизация разной выраженности (неполная форма синдрома).

Явления феминизации в пубертатном периоде объясняют повышенной продукцией эстрогенов яичками вследствие усиленной стимуляции гонадотропинами [Голубева И. В., 1980]. Без конкурирующего действия андрогенов небольшие количества эстрогенов, возможно, способствуют феминизации [Касаткина Э. П., 1979].

Клиника. Выделяют две формы синдрома в зависимости от выраженности эстрогенного и андрогенного воздействия.



Для полной формы синдрома тестикулярной феминизации характерно полное отсутствие чувствительности к андрогенам, в результате чего больные имеют женский фенотип и правильное строение наружных гениталий. В пубертатном периоде формируется женское строение тела, развиваются молочные железы. Половое оволосение у больных чаще отсутствует или очень скудное, тогда как волосы на голове великолепные, внешность привлекательная, миловидная, женственная.

Неполная форма синдрома тестикулярной феминизации характеризуется частично сохраненной чувствительностью тканей органов-мишеней к андрогенам, что выражается незавершенной маскулинизацией наружных гениталий, отмечается уже при рождении. В пубертатном периоде проявляются маскулинные черты, интерсексуальность телосложения, слабое развитие молочных желез, оволосение по женскому типу.

Диагностика и дифференциальная диагностика.

Основными признаками синдрома тестикулярной феминизации являются генетический и гонадный мужской пол, отсутствие производных парамезонефральных (мюллеровых) протоков (матки, маточных труб, верхней трети влагалища), в различной мере незавершенная маскулинизация наружных гениталий в эмбриогенезе и развитие феминизации в пубертатном периоде.

У детей допубертатного возраста с полной формой синдрома тестикулярной феминизации, с интраабдоминально расположенными гонадами о данной патологии не подозревают. Клинические проявления сводятся главным образом к отсутствию полового оволосения и менструаций. В связи с первичной аменореей очень часто полная форма синдрома тестикулярной феминизации диагностируется лишь в пубертатном периоде. В отдельных случаях патология остается нераспознанной. Однако при операциях по поводу паховой грыжи у девочек, когда гонады располагаются в больших половых губах, по ходу пахового канала, тем более при исследовании полового хроматина и биопсии гонад полную форму синдрома тестикулярной феминизации диагностируют и в раннем возрасте.

При неполной форме синдрома тестикулярной феминизации патологию можно заподозрить при рождении по большей или меньшей незавершенности эмбриональной маскулинизации наружных гениталий. Однако дифференцировать синдром тестикулярной феминизации с синдромом неполной маскулинизации в допубертатном возрасте весьма сложно, так как не выявились еще признаки чувствительности к эстрогенам, вызывающим развитие женских вторичных половых признаков в пубертате, патогномичных для синдрома тестикулярной феминизации.

Анамнестические данные имеют определенную дифференциально-диагностическую ценность. Довольно часто встречаются семейные случаи заболевания — страдают несколько "сестер", с материнской стороны имеются бездетные "тети" без менструаций и полового оволосения. При рождении масса тела с синдромом тестикулярной феминизации в большинстве случаев соответствует средней норме, дальнейшее физическое развитие также находится в пределах нормы. В некоторых случаях отмечается относительная высокорослость "девочек", а фактически их рост в пубертатном возрасте соответствует средним нормативам для мальчиков.

Первые признаки феминизации телосложения у больных с синдромом тестикулярной феминизации появляются в близком к норме возрасте, в 13,5-14 лет. Молочные железы начинают развиваться самостоятельно у большинства "девочек" уже в раннем пубертате и развиваются до II-III степени у "девочек" пубертатного и юношеского возраста. Половое оволосение отсутствует у больных с полной формой синдрома, а у больных с неполной формой появляется с 13 лет и может развиваться до II—III степени в пубертате и у больных юношеского возраста.

Своевременное начало феминизации фигуры говорит о сохранности генетического кода, обеспечивающего включение пубертатного развития регуляторных механизмов гонадостата.

Пальпаторное исследование может дать предварительное представление о состоянии внутренних гениталий и имеет дифференциально-диагностическое значение. Определение рудиментарной матки исключает синдром тестикулярной феминизации. В отличие от синдрома дисгенезии яичек, синдрома гонадальной двуполости, врожденной дисфункции коры надпочечников, тестикулярной феминизации матки нет.

Наружные гениталии у больных с синдромом тестикулярной феминизации имеют женское строение при полной форме, а у больных с неполной формой наружные гениталии претерпевают незначительную маскулинизацию: "гипертрофированный клитор", "пенисообразный клитор", углубленное воронкообразное преддверие влагалища. Глубина слепого влагалищного отростка с возрастом увеличивается и составляет в препубертатном возрасте от 1 до 4,5 см, в пубертатном — от 2,5 до 5,5 см в юношеском — до 7 см.

Таким образом, строение наружных и внутренних гениталий, физическое развитие, телосложение, развитие вторичных половых признаков отражают не только функциональное состояние гонад (яичек), но и индивидуальную чувствительность органов-мишеней к андрогенам и эстрогенам у больных с синдромом тестикулярной феминизации.

Психосексуальная аутоидентификация и ориентация, происходящие у больных с синдромом тестикулярной феминизации в условиях относительного андрогенного дефицита, в большинстве случаев женские и совпадают с полом воспитания. Никаких сомнений в принадлежности к девочкам не возникает ни у самих больных, ни у окружающих. В наших наблюдениях в препубертатном возрасте все дети были общительны, не проявляли предпочтения в общении с девочками или мальчиками. Однако они стремились к ведущей роли, первому месту в играх со сверстниками, отмечалась некоторая "задиристость" в обращении с даже более старшими мальчиками.

Ребенок до 6 лет был зарегистрирован в мужском гражданском поле, воспитывался как мальчик. В 6 лет пол сменили на женский из-за неполной формы синдрома тестикулярной феминизации (с соответствующей феминизирующей реконструкцией наружных гениталий). В 10 лет ребенок был хорошо адаптирован в женском гражданском поле, сомнений в принадлежности к девочкам не возникало. Однако сохранялась некоторая настороженность при осмотре, создавалось впечатление не совсем полного контакта ребенка с врачом.

В пубертатном возрасте психосексуальная ориентация также была женской, сомнений в принадлежности к девочкам не было ни у одной наблюдаемой нами больной. Большинство "девочек" любили красивую одежду, следили за своей внешностью, в старшем возрасте проявляли интерес к мальчикам. Хотя обычно дети пубертатного возраста нелегко вступают в контакт, все же обращали на себя внимание недоверчивостью, настороженностью, скованностью. Вместе с тем в обществе сверстников эти дети всегда старались занять первое место, быть лидерами. В ряде случаев дети проявляли ироничность, чувство превосходства. Создалось впечатление, что все эти характерологические особенности были выражены больше у детей с полной формой синдрома. Большинство "девочек" хорошо успевали по математике, физике, некоторые увлекались шахматами, любили технику. В юношеском возрасте психосексуальная ориентация также была женская, никаких сомнений в принадлежности к женскому полу не было. Однако отмечались настороженность, скованность, временами угрюмость, нежелание вступить в откровенный разговор, чувство собственной неполноценности. Больные очень переживали отсутствие менструаций, высказывали опасение относительно своей дальнейшей жизни. При этом они охотно выполняли все назначения, старались ускорить обследование, интересовались сроками проведения операции (феминизирующая пластическая коррекция наружных гениталий, удаление гонад из паховых каналов).

Рентгенологическое исследование необходимо проводить всем больным с нарушением дифференцировки пола, в том числе и больным с синдромом тестикулярной феминизации. Исследование включает обзорную рентгенографию черепа, кистей с лучезапястными суставами и пневмопельвиографию. Рентгенограмма черепа позволяет выяснить состояние гипофиза, выявить участки гиперостоза, экзостозов. В наших исследованиях рентгенография черепа выявила патологические изменения у 15% пациентов пубертатного и юношеского возраста в виде симптомов повышения внутричерепного давления (гиперпневматизация основной кости), нарушения минерального обмена костной ткани (остеопороз, эндокраниоз), обызвествления твердой мозговой оболочки в лобно-теменной области. Эти изменения могут указывать на нарушения типа синдрома кастрации, возникающего из-за недостатка андрогенов в белково-минеральном обмене в пубертате.

Рентгенологическое обследование кистей с лучезапястными суставами выявило в большинстве случаев отставание дифференцировки скелета, костного возраста от хронологического в среднем на 3,3 года у детей препубертатного возраста и на 2,5 года — в пубертате. Существенных различий в отставании костного возраста между полной и неполной формами синдрома не отмечено.

Рентгенологическое исследование органов малого таза с пневмоперитонеумом проводят с целью выяснить состояние внутренних гениталий. Пневмопельвиография у больных с синдромом тестикулярной феминизации проводится в основном при глубоком (в глубине паховых каналов или в брюшной полости) расположении яичек или дифференциальной диагностики с синдромом дисгенезии яичек. Отсутствие внутренних гениталий подтверждает диагноз тестикулярной феминизации.

Цитогенетические исследования.

Всем больным проводят цитологическое исследование, включающее определение полового хроматина. Метод исследования полового хроматина прост, информативен, позволяет провести предварительную дифференциальную диагностику различных форм "гермафродитизма". У всех больных с синдромом тестикулярной феминизации половой хроматин отрицательный, кариотип мужской — 46XY.

Электроэнцефалографические исследования выявляют нарушения биоэлектрической активности мозга уже в препубертатном возрасте у больных с синдромом тестикулярной феминизации в виде диффузных изменений электроактивности. В пубертатном и юношеском возрасте нарушения на ЭЭГ отмечены в большинстве случаев в виде разлитых явлений раздражения без видимых локальных поражений, указаний на дисэнцефальные нарушения, повышения активности структур гипоталамической области. Нарушения биоэлектрической активности можно объяснить напряжением гипоталамических регуляторных механизмов в связи с неадекватным воздействием периферических половых гормонов.

Гормональные исследования.

При исследовании гормональной функции яичек у больных с синдромом тестикулярной феминизации уровень базального тестостерона в большинстве случаев находился в пределах возрастной нормы для мальчиков как в препубертатном, так и в пубертатном и юношеском возрасте. Уровень базального эстрадиола у больных с синдромом тестикулярной феминизации во всех случаях превышал возрастную норму для мальчиков, а в некоторых приближался к возрастной норме для девочек (рис. 1).

Таким образом, при тестикулярной феминизации гонады наряду с достаточным выделением тестостерона секреторируют значительно превышающее возрастную норму для мальчиков количество эстрадиола. Это позволяет утверждать, что в патогенезе синдрома важная роль принадлежит измененному биосинтезу половых гормонов в яичках. Особенно повышался уровень эстрадиола у больных старшего возраста. Для более детального обследования гормональной функции яичек при изучении потенциальной возможности гонад и проведении функциональной пробы с ХГ у больных с синдромом тестикулярной феминизации отмечено, что реакция на введение ХГ неоднозначна — наряду с умеренным повышением уровня тестостерона и эстрадиола выявлено и его снижение. Значительно сниженная реакция на введение ХГ в сравнении с возрастной возможностью яичек у здоровых мальчиков, видимо, связана с нарушением рецепции к гонадотропинам в яичках при синдроме тестикулярной феминизации, пониженной чувствительностью гонад к ХГ. Резистентность к гонадотропной стимуляции повышается с возрастом и заметнее выражена у старших детей. Нельзя исключить и максимально возможную на данном уровне функцию гонад в условиях повышенной собственной гонадотропной активности, о чем косвенно говорит гиперплазия клеток Лейдига.

При обследовании гонадотропной функции больных с синдромом тестикулярной феминизации уже в препубертатном возрасте отмечены тенденции к повышению уровня ЛГ по сравнению со здоровыми мальчиками, а в пубертатном и юношеском возрасте — достоверно повышенный уровень ЛГ (рис.2). При нормальном уровне тестостерона данные ЛГ значительно превосходили средние возрастные показатели для мальчиков. Возможно, это

обусловлено повышением порога чувствительности гипоталамуса и гипофиза к тормозному действию циркулирующих в крови андрогенов (тестостерона), снижением чувствительности гипоталамических рецепторов к андрогенам у больных с синдромом тестикулярной феминизации. Не исключено и стимулирующее влияние андрогенов на секрецию ЛГ по принципу положительной обратной связи в пубертатном периоде.

Показатели ФСГ у больных с синдромом тестикулярной феминизации существенно не отличались от средней нормы для мальчиков как в препубертатном, так и в пубертатном и юношеском возрасте.

Исследования уровня ПРЛ у больных с синдромом тестикулярной феминизации выявило тенденцию к его повышению по сравнению со здоровыми мальчиками уже в препубертатном возрасте и достоверное повышение в пубертатном и юношеском возрасте. У больных с "ложным мужским гермафродитизмом" преимущественно высокие показатели ПРЛ отмечаются при синдроме тестикулярной феминизации. Возможно, андрогенный дефицит разной выраженности, как абсолютный, так и относительный, способствующий функциональным гипоталамическим нарушениям, ведет к снижению продукции пролактин-ингибирующего фактора у больных с "ложным мужским гермафродитизмом", а нормальный или даже повышенный уровень эстрадиола у больных с синдромом тестикулярной феминизации в условиях снижения или отсутствия конкурирующего действия андрогенов способствует повышению ПРЛ. О частоте гипоталамических нарушений у больных с "ложным мужским гермафродитизмом" говорят и изменения на ЭЭГ.

У больных с синдромом тестикулярной феминизации пубертатное повышение гонадотропной активности гипофиза наступило в 12-13 лет. В 13-14 лет у больных начинает прогрессивно повышаться уровень тестостерона и эстрадиола. К 16-17 годам уровень тестостерона достигает его значений у здоровых мальчиков. Наряду с этим к указанному возрасту уровень эстрадиола повышенный, а в некоторых случаях близкий к этому уровню у девочек.

Для косвенного суждения о чувствительности тканей к андрогенам и эстрогенам проводили внутрикожную пробу с половыми гормонами. Интенсивность местной реакции, по которой судили о чувствительности, была различна в разных клинических группах "ложного мужского гермафродитизма". У всех больных с синдромом тестикулярной феминизации отмечалась более выраженная местная реакция на эстрадиол, чем на тестостерон. В отдельных случаях реакция на эстрадиол сохранялась значительно дольше, чем на тестостерон. В 25% случаев реакция на тестостерон отсутствовала, в 5% была слабоположительной, в 45% - положительной, в 25% - резко положительной. На эстрадиол реакция в 10% случаев была отрицательной, в 30% - положительной, а в 60% - резко положительной. Полученные данные говорят о несомненной индивидуальной чувствительности при синдроме тестикулярной феминизации, но в общем местная реакция на эстрадиол была сильнее, чем на тестостерон, особенно у больных старшего возраста.

При исследовании влияния половых гормонов на порог чувствительности отмечено, что по данным электрочувствительности кожи больные с полной тестикулярной феминизацией

полностью нечувствительны к андрогенам, а к эстрогенам проявляют разную чувствительность. При неполной форме больные нечувствительны ни к андрогенам, ни к эстрогенам [Коханенко Э.М. и др., 1979]. Авторы предполагают, что нечувствительность к эстрогенам при неполной форме является основным отличием от полной формы, а феминизация фенотипа определяется чувствительностью к эстрогенам.

Вопросы выбора пола.

По мнению большинства исследователей, больным с синдромом тестикулярной феминизации лучше присваивать женский гражданский пол. В пубертатном периоде у больных развиваются женские вторичные половые признаки, половая идентификация личности и психосексуальная ориентация у этих больных женские, наружные гениталии имеют женское строение. Кроме этого, лечение андрогенами у больных с синдромом тестикулярной феминизации бесперспективно из-за снижения или отсутствия чувствительности тканей-мишеней к мужским половым гормонам. Чаще детям с синдромом тестикулярной феминизации и при рождении определяют женский пол.

Гормональные методы лечения.

Терапия больных с синдромом тестикулярной феминизации в основном определяется формой заболевания. Больные с полной формой синдрома обычно не нуждаются в заместительной терапии женскими половыми гормонами при сохранении яичек, предварительно биопсированных и вентрофиксированных. В случаях удаления гонад показана последующая постоянная заместительная терапия эстрогенами.

При неполной форме синдрома тестикулярной феминизации во избежание нежелательных проявлений андрогенизации яички нередко удаляют, назначая с пубертатного периода постоянную заместительную терапию эстрогенами. Пубертатное повышение гонадотропной активности гипофиза у больных с синдромом тестикулярной феминизации наступает в 12-13 лет, что в связи с относительной высокорослостью детей позволяет рекомендовать при необходимости заместительную терапию эстрогенами с 12-13 лет. Однако в каждом отдельном случае необходимо учитывать индивидуальные особенности и конституцию больного.

Социальная реабилитация больных с синдромом тестикулярной феминизации, так же как и других больных с нарушением формирования пола, обусловлена ранней диагностикой, всесторонним обследованием, максимальным исправлением фенотипа в соответствии с избранным гражданским полом путем хирургического и гормонального лечения, устранением моральных переживаний и бытовых сложностей, возможностью половой жизни, вступления в брак, создания семьи.

**Наследственный фосфат-диабет** - гетерогенная группа наследственно обусловленных заболеваний с нарушением метаболизма фосфатов и витамина D.

К настоящему времени описано 4 типа наследуемых расстройств при гипофосфатемическом рахите.

**I тип - сцепленная с X-хромосомой гипофосфатемия** - витамин D-резистентный рахит (гипофосфатемическая тубулопатия, семейная гипофосфатемия, наследственный

фосфатный почечный диабет, почечный фосфатный диабет, семейный персистирующий фосфатный диабет, ренальный тубулярный рахит, синдром Олбрайта-Батлера-Блумберга) - заболевание, обусловленное снижением реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе канальцев почки и проявляющееся гиперфосфатурией, гипофосфатемией и развитием рахитоподобных изменений, резистентных к обычным дозам витамина D.

Предполагается, что при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите нарушается регуляция активности 1- $\alpha$ -гидроксилазы фосфатом, что свидетельствует о дефекте синтеза метаболита витамина D 1,25(OH) $_2$ D $_3$ . Концентрация 1,25(OH) $_2$ D $_3$  у больных неадекватно снижена для имеющейся степени гипофосфатемии.

Заболевание проявляется до 2 лет жизни. Наиболее характерные признаки:

- задержка роста, приземистость, большая мышечная сила; отсутствует гипоплазия эмали постоянных зубов, но встречаются расширения пространства пульпы; алопеция;
- гипофосфатемия и гиперфосфатурия при нормальном содержании кальция в крови и повышение активности щелочной фосфатазы;
- выраженные деформации ног (с началом ходьбы);
- рентгенологические рахитоподобные изменения костей - широкие диафизы с утолщением кортикального слоя, грубый рисунок трабекул, остеопороз, вагусная деформация нижних конечностей, запаздывание формирования скелета; общее содержание кальция в скелете повышено.

Не отмечается нарушений КОС и содержания электролитов в плазме. Уровень паратгормона в крови - нормальный. Уровень неорганического фосфора в сыворотке крови снижен до 0,64 ммоль/л и меньше (при норме 1,29-2,26 ммоль/л). Содержание кальция в сыворотке крови нормальное.

Реабсорбция фосфатов в почках снижается до 20-30% и менее, повышается выделение фосфора с мочой до 5 г/сут; активность щелочной фосфатазы повышена (в 2-4 раза по сравнению с нормой). Гипераминоацидурия и глюкозурия нехарактерны. Экскреция кальция не изменена.

Выделяют 4 клинико-биохимических варианта фосфат-диабета по реакции на введение витамина D. При первом варианте повышение содержания неорганических фосфатов в крови на фоне терапии связано с усилением их реабсорбции в почечных канальцах, при втором - усиливается реабсорбция фосфатов в почках и кишечнике, при третьем - усиление реабсорбции имеет место только в кишечнике, при четвертом - значительно повышается чувствительность к витамину D, так что даже относительно небольшие дозы витамина D вызывают появление признаков интоксикации.

**II тип - форма гипофосфатемического рахита** - является аутосомно-доминантным, не сцепленным с X-хромосомой заболеванием. Для заболевания характерны:

- начало заболевания в возрасте 1-2 лет;
- искривление ног с началом ходьбы, но без изменения роста, крепкое телосложение, деформации скелета;
- гипофосфатемия и гиперфосфатурия при нормальном уровне кальция и

умеренном повышении активности щелочной фосфатазы;

- рентгенологически: легкие признаки рахита, но с выраженной остеомаляцией.

Не отмечается изменений в составе электролитов, КОС, концентрации паратгормона, составе аминокислот крови, уровне креатинина, остаточного азота в сыворотке. Изменения в моче нехарактерны.

**III тип - аутосомно-рецессивная зависимость от витамина D** (гипокальциемический рахит, остеомаляция, гипофосфатемический витамин-D-зависимый рахит с аминоацидурией). Причина заболевания в нарушении образования в почках  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , что приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике и нарушению прямого влияния витамина D на специфические рецепторы кости, гипокальциемии, гипераминоацидурии, вторичному гиперпаратиреозу, нарушению реабсорбции фосфора и гипофосфатемии.

#### **Фосфат-диабет**



**Фосфат-диабет** (гипофосфатемический семейный рахит) - наследственное заболевание, обусловленное нарушением реабсорбции (обратного всасывания) фосфата в почечных канальцах, характеризующееся рахитоподобными изменениями костной системы.

#### **ЭТИОЛОГИЯ,**

#### **ПАТОГЕНЕЗ,**

#### **ПАТАНАТОМИЯ**

Заболевание передается по доминантному типу, сцепленному с полом. При фосфат-диабете нарушены ферментативные процессы преобразования витамина D в активные гормоноподобные субстанции при снижении чувствительности эпителия кишечника к действию этих метаболитов (продуктов обмена). Мужчины передают заболевание дочерям, женщины - детям обоих полов. Заболевание развивается вследствие первичного дефекта в ферментативных системах верхних почечных канальцев, участвующих в реабсорбции фосфатов, повышенной чувствительности эпителия почечных канальцев к паратгормону (гормону околотитовидных желез), а также к синтезу метаболитов витамина D, обладающих фосфатурическим действием. Повышенное выделение фосфора с мочой приводит к гипофосфатемии (пониженному содержанию фосфатов в крови), повышению активности щелочной фосфатазы, нарушениям фосфорно-кальциевого обмена и возникновению костных деформаций. Исследования костной ткани отмечают нарушение структуры гаверсовых каналов



(каналов костной ткани) и трабекул. Зоны усиленного образования остеоидной (костной) ткани чередуются с участками остеопороза.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА**

Первые симптомы заболевания появляются в возрасте 1-2 лет. Отмечаются задержка роста, деформация скелета (О-образные искривления нижних конечностей, рахитические "браслеты" на руках), мышечная гипотония. Фосфат-диабет имеет сходные черты с обычным витамин-В-дефицитным рахитом, но отличается от него тем, что при данном заболевании нет признаков интоксикации, а общее состояние больного удовлетворительное. В отличие от рахита процессы остеомалиции (рассасывания кости) и остеоидной гиперплазии (разрастания кости) выражены преимущественно в костях нижних конечностей (деформация коленных и голеностопных суставов). Без лечения болезнь прогрессирует.

Рентгенологически обнаруживаются те же изменения, что и при рахите, но патология особенно резко выражена в костях нижних конечностей. Структура губчатого вещества кости грубоволокнистая. Аналогичные изменения костей обнаруживаются у одного из родителей. Содержание фосфора в крови больных снижено; уровень кальция не изменен. С мочой фосфатов выделяется в 4-5 раз выше нормы. Диагноз ставят на основании клинической картины, лабораторных данных и рентгенологических исследований костей. В норме содержание неорганического фосфата в сыворотке крови составляет 2-7 мг на 100 мл. Активность щелочной фосфатазы в 2-4 раза превышает нормальные показатели. На рентгенограмме определяются поражение метафизов и признаки остеомалиции. Дифференциальный диагноз проводят с рахитом и рахитоподобными заболеваниями.

## **ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

Лечение проводят высокими дозами витамина D, начиная с 10-25 тыс. МЕ в сутки и постепенно увеличивая дозу на 10-15 тыс. МЕ вплоть до нормализации фосфатов в крови. При улучшении состояния назначают поддерживающие дозы - 1-5 тыс. МЕ с перерывами лечения на 3-7 дней. Следят за уровнем активности щелочной фосфатазы и динамикой рентгенологических изменений костей. Лечение проводят под контролем артериального давления, содержания кальция в моче и остаточного азота крови. Хорошим терапевтическим эффектом обладают метаболиты витамина D - 2,5-гидроксиголекальциферол и 1,25-дигидроксиголекальциферол. Профилактика направлена на раннее выявление фосфат-диабета и коррекцию фосфорно-кальциевого обмена.

**Тубулопатии (канальцевые дисфункции)** - группа нефропатий, обусловленных нарушением транспортных процессов в канальцах. Выделяют первичные (наследственные) тубулопатии и вторичные, развивающиеся при воспалительных заболеваниях почек, болезнях обмена и медикаментозном повреждении почек.

Первичные тубулопатии могут быть обусловлены дефектом ферментов, обеспечивающих транспорт веществ в клетках канальцев, нарушением функций специфических мембранных белков-носителей, изменением чувствительности

рецепторов канальцевого эпителия к действию гормонов и тубулярной дисплазией. Многообразие причин и возможность избирательной локализации аномалии в канальцах объясняют полиморфность клинических проявлений этой патологии. В соответствии с основными синдромами наследственные тубулопатии делят на три группы. Одна из них включает тубулопатии, сопровождающиеся рахитоподобными изменениями скелета [фосфат-диабет, глюкоаминофосфатдиабет, или болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, почечный тубулярный ацидоз], вторая - тубулопатии с полиурией (почечная глюкозурия, почечный несахарный диабет, почечный солевой диабет), третья группа сопровождается нефролитиазом (цистинурия, глицинурия).

**Фосфат-диабет** (гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит) - наследственное заболевание (X, доминантное), обусловленное снижением реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе канальцев почки. Проявляется гиперфосфатурией, гипофосфатемией, повышением активности щелочной фосфатазы и развитием рахитоподобных изменений, резистентных к лечению витамином D в обычных дозах. Среди предполагаемых причин наиболее вероятны отсутствие или малая активность ферментов, обеспечивающих реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах.

**Клиническая картина.** Первые признаки наиболее отчетливо становятся заметны в начале 2-го года жизни или позднее. Обращают на себя внимание шаткая «утиная» походка, адинамия, низкорослость, нарастающее O-образное искривление голени и менее выраженная деформация остальных частей скелета. Иногда ребёнок перестаёт ходить из-за болей в костях; возможны спонтанные переломы. Психическое развитие соответствует возрасту, но дети могут быть замкнутыми, отказываются от общения со сверстниками, так как страдают из-за своего дефекта.

**Лабораторные исследования.** При исследовании мочи устанавливают повышенное выведение неорганического фосфора. Его концентрация в крови значительно снижена, активность щелочной фосфатазы в 2-3 раза выше нормы, но гипокальциемии нет (или она незначительна). Рентгенологическая картина подобна костным изменениям при классическом рахите (витамин D-дефицитном). В отличие от рахита, фосфат-диабет характеризуется поздним началом, отсутствием анемии и вовлечения органов ретикулоэндотелиальной системы, несмотря на выраженные костные изменения.

**Лечение.** Терапия общепринятыми дозами витамина D оказывается безуспешной. Однако вопреки названию болезнь уступает воздействию этого препарата при назначении его в больших дозах: сначала по 10-25 тыс. МЕ, а затем под контролем пробы Сулковича по 20-50 тыс. МЕ и более в сутки до нормализации показателей фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Оптимальным считают лечение активными метаболитами витамина D<sub>3</sub> кальцитриолом (рокальтрол). В лечебный комплекс включают препараты кальция и фосфора. Для введения внутрь неорганических фосфатов можно использовать смесь Олбрайта (24 г лимонной кислоты, 40 г цитрата натрия, 400 г дистиллированной воды) внутрь по 1 ст. л. 4-5 раз в сутки. При грубых костных деформациях показано ортопедическое лечение.

**Почечный несахарный диабет** - наследственное заболевание (N, доминантно) - характеризуется нечувствительностью дистальных канальцев к АДГ, что проявляется неспособностью почек концентрировать мочу. В результате происходит потеря большого количества осмотически свободной воды. Это приводит к гиперосмии экстрацеллюлярной жидкости и, следовательно, к дегидратации клеток.

**Клиническая картина.** Первые признаки заболевания появляются сразу после

рождения и усиливаются при переходе на искусственное вскармливание, что связано с увеличением осмотической нагрузки. У ребёнка появляются лихорадка, рвота, запоры и судороги с первой недели жизни, а также дегидратация и гипернатриемия. Симптомы у детей старшего возраста - полиурия, никтурия, полидипсия, отставание в росте, гипотония нижних мочевых путей и мочевого пузыря, возможен гидронефроз. Дифференциальную диагностику проводят с пилороспазмом, многими заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой, и другими тубулопатиями, протекающими с полиурией, а также с гипофизарным несахарным диабетом (чувствительность к АДГ при нём сохранена).

**Лечение.** Больным показаны приём большого количества жидкости и назначение гидрохлоротиазида (например, гипотиозида), ингибирующего реабсорбцию хлорида натрия в восходящем отделе петли Хенле и, следовательно, уменьшающего секрецию осмотически свободной воды. Необходимо назначить препараты калия и умеренно ограничить поступление натрия, контролируя их содержание в крови и моче.

**Прогноз.** Прогноз зависит от своевременности диагностики и адекватности терапии. Может наступить летальный исход на фоне гипертермии. Непосредственной причиной смерти больного наиболее часто бывает вторичная инфекция, быстро приводящая к дегидратации.

### **Фосфат-диабет**

Фосфат-диабет (рахит почечный, врожденный гипофосфатемический рахит) - наследственное рахитоподобное заболевание, обусловленное нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальных почечных канальцах с последующей гипофосфатемией, нарушением всасывания кальция и фосфора в кишечнике. Характеризуется неадекватной минерализацией хрящей и костной ткани, приводящей к остеомаляции, скелетным деформациям рахитоподобного вида, отставанию в росте. Отмечается резистентность к терапии обычными дозами витамина D. Передается доминантным путем, сцепленным с X-хромосомой. Мужчины, носители мутантного гена, передают заболевание дочерям, женщины в равной мере детям обоего пола. У мужчин заболевание протекает тяжелее. Возможны случаи аутосомно-доминантного наследования.

Основные клинические признаки фосфат-диабета:

1. задержка роста;
2. деформация скелета, особенно нижних конечностей (по варусному типу O-образные искривления), с выявляемыми при рентгенологическом исследовании рахитоподобными изменениями костей;
3. значительная болезненность костей и мышц, мышечная гипотония;
4. гипофосфатемия и гиперфосфатурия при нормальном содержании кальция в крови.

Фосфат-диабет обычно проявляется на 2-м году жизни, должно быть заподозрено при резистентности рахита к обычным дозам витамина D (2000-5000 ЕД в день). Наряду с описанными выше лабораторными признаками выявляют повышение активности щелочной фосфатазы, снижение абсорбции кальция и фосфора в кишечнике. Глюкозурия и аминокислотурия отсутствуют. При рентгенологическом исследовании костей обнаруживают системный остеопороз, полное или частичное рассасывание зон

репаративного роста, нечеткость контуров метафизов. Костный возраст, как правило, соответствует норме.

### **Лечение фосфат-диабета**

Для лечения фосфат-диабета назначают большие дозы витамина D-от 25 000-50 000 до 100 000-250 000 ЕД/сут. Контроль обязателен не только за самочувствием больного, но и содержанием фосфора и кальция в крови и моче. При резко положительной пробе Сулковича и повышении уровня кальция в крови выше 2,8 ммоль/л дозу витамина D уменьшают или препарат временно отменяют. Обязательно используют препараты фосфора, витамины А, Е, цитратные смеси. При ранней диагностике и своевременном лечении можно добиться нормализации фосфорно-кальциевого обмена и предупредить костные деформации.

Прогноз для жизни благоприятен, однако необходима социальная адаптация и профориентация при развитии до-формаций костей. Обязательны медико-генетическое консультирование в семьях с фосфат-диабетом, раннее выявление патологии, своевременное лечение, диспансерное наблюдение за больными.

**ХОНДРОДИСТРОФИЯ.** Заболевание описано Parrot в 1892 г. Сущность заболевания заключается в нарушении энхондрального роста костей хондробластического происхождения (кости конечностей и основания черепа). Периостальный и эндостальный рост не нарушен. Хондродистрофия встречается в 0,01% случаев. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу. Преимущественно поражается женский пол.

**Клиническая картина** проявляется характерной триадой симптомов: низким ростом, макроцефалией и микромелией. Рост больных не превышает 120 см и обусловлен короткими конечностями. Длина туловища нормальна. Конечности укорочены в основном за счет плечевых и бедренных костей, деформированы и утолщены. Суставы также деформированы и утолщены. Пальцы кистей короткие и толстые, причем длина II—IV пальцев одинакова.

Череп увеличен, с выступающими лобными, височными, теменными и затылочными буграми. Лоб выпуклый и нависает над коротким приплюснутым носом. Глаза широко расставлены и расположены глубоко. Мышцы развиты хорошо. Шея короткая. Живот несколько отвисает. Выражен поясничный лордоз. Со стороны внутренних органов нарушений не отмечается. Интеллект обычно не снижен. При хондродистрофии отмечается ранняя детская смертность и высокий процент мертворожденности. Характерна рентгенологическая картина: трубчатые кости укорочены и утолщены, особенно в эпиметафизарных зонах. Анатомические бугры и места прикрепления мышцы гипертрофированы. Кортикальный слой утолщен, костномозговой канал сужен. Эпифизарные концы бокаловидно расширены. Зоны росткового хряща сужены. Эпифизы деформированы, уплощены. Окостенение наступает раньше.

**Дифференциальный диагноз** следует проводить в первую очередь с мукополисахаридозами.

**Лечение.** Определенное стимулирование роста дает применение гормонов (соматотропин — гормон передней доли гипофиза). Стимулирование роста конечностей в длину путем введения костных штифтов вблизи ростковых зон малоэффективно. В ряде случаев терапия сводится к применению общеукрепляющего лечения. При грубых деформациях конечностей показана корригирующая остеотомия. Прогноз для жизни благоприятный.

**Диагностика остеопетроза. Хондродистрофия у детей**

Микроскопически видно, что патологическое **костеобразование** происходит на протяжении всей кости. Костномозговые пространства выполнены беспорядочно расположенными конгломератами слоистых костных структур или пластинчатой костью с многочисленными дугообразными линиями склеивания; встречаются балки эмбриональной грубоволокнистой кости.

Остеобласты распределены неравномерно, **остеокласты** малочисленны или отсутствуют. Явления резорбции кости не выражены. В зоне энхондрального окостенения хрящ резорбции не подвергается, на его основе образуются костные балки в виде округлых островков, в дальнейшем превращающихся в широкие балки.

При электронно-микроскопическом **исследовании** здесь обнаруживают большое количество гипертрофированных и дистрофически измененных хондроцитов; эти клетки содержат многочисленные вакуоли митохондриальной природы. Кортикальный слой при медуллизации представлен костными балками, между которыми располагаются полости, выполненные активным костным мозгом.

Появление очагов экстра медуллярного **крововетворения** в селезенке, лимфатических узлах, печени обуславливает увеличение этих органов. Такого рода изменения расцениваются как компенсаторные в ответ на исчезновение костномозговых пространств.

В раннем детском возрасте болезнь может привести к **смерти**, причиной которой бывает анемия, пневмония, сепсис. Последний обычно возникает в результате гнойного остеомиелита, осложняющего перелом кости.



### **Хондродистрофия у детей**

Отличительной особенностью **хондродистрофии** (ахондроплазии, хондродисплазии) является карликовый и вместе с тем непропорциональный рост с укорочением конечностей (микромелией) при относительно длинном туловище. Симптомы отчетливо выражены уже ко времени рождения ребенка. В литературе хондродистрофия рассматривается как наследственное аутосомно-доминантное заболевание.

**Патогенетическую основу** составляет замедление и извращение эндохондрального развития скелета; периостальное и эндостальное окостенение в противоположность несовершенному остеогенезу не нарушено.

Поражаются главным образом **кости** хрящевого происхождения, среди них — кости конечностей и основания черепа. Изменения в большинстве случаев симметричны. Трубчатые кости укорочены, утолщены, изогнуты; эпифизы деформированы, что ведет к варусным (внутри) и вальгусным (наружу) искривлениям конечностей.

Изменения черепа заключаются в **макроцефалии** и брахицефалии с выступающими лобными и теменными буграми. Возможны кифоз и кифосколиоз, деформации таза. Микроскопически в зонах роста **костей** наблюдается уменьшение пролиферации хондроцитов. Клетки преимущественно мелкие, вытянутой формы, неравномерно располагаются в основном веществе. Зона роста кости сужена за счет уменьшения ширины как гипертрофической и колонковой зон хрящевой пластинки, так и зоны предварительного обызвествления.

Остатки хрящевых **элементов в костных балках** встречаются в диафизе вдали от хрящевой пластинки. Характерным считается наличие на границе эпифиза и диафиза периостального соединительнотканного тяжа, который образуется в результате нарушения корреляции между процессами периостального и эпихондрального роста кости.

**Хондродистрофия** может быть проявлением наследственных синдромов, например летальных хондродисплазий. К последним, в частности, относятся синдром летальной карликовости и летальный ахондрогенез, для которых характерны микромелия и короткие ребра, а для ахондрогенеза, кроме того, непропорционально большая голова и резкое укорочение туловища.

Дети **погибают** в первые сутки после рождения от дыхательной недостаточности, обусловленной гипоплазией легких вследствие узости грудной клетки.

### **Хондродистрофия**

Хондродистрофия — это врожденное системное заболевание, обусловленное **пороком развития** хряще-образовательной системы **зародыша** и проявляющееся главным образом поражением костей хрящевого происхождения (конечности, основание **черепа**). Порок начинает формироваться рано: уже с 3—4-й недели развития зародыша нарушаются нормальное окостенение и **рост** костей в длину; часть плодов погибает во внутриутробном периоде. Доношенные нормально родившиеся дети с хондродистрофией вполне жизнеспособны. Если диагноз хондродистрофии установлен до родов, показано **кесарево сечение**, так как из-за несоразмерно больших размеров головки плода возможна тяжелая **родовая травма** матери и ребенка. Этиология заболевания неясна.

**Клиническая картина.** Больные хондродистрофией имеют весьма характерный вид: непропорционально короткие верхние и нижние конечности (преобладает укорочение **плеча** и бедра) при нормальной длине туловища; голова больших размеров с выступающими лобными и теменными буграми, как бы нависающими над небольшим лицом с седловидным и широким носом. Изменения в костях **скелета**, как правило, симметричны. В результате извращенного роста кости по всей эпифизарной пластинке эпифизы деформированы, что ведет к варусным и вальгусным (О-образным и Х-образным) искривлениям нижних конечностей. Деформация нижних конечностей особенно усиливается, когда ребенок начинает ходить. Галифеобразно искривлены и скручены внутрь бедренные кости. **Позвоночник** лишен нормальных изгибов (плоская спина), однако нередко усилен физиологический лордоз в поясничной области. Кисти квадратной формы из-за того, что короткие утолщенные II—V пальцы все одинаковой длины. **Мышечная система** развита нормально, и больные нередко обладают большой физической силой.

**Диагноз** ставится на основании характерных изменений внешнего вида и скелета. При рентгенологическом исследовании выявляется системное изменение костей конечностей с их резким укорочением и утолщением. У маленьких детей хондродистрофия дифференцируют с рахитом. Выявляющееся укорочение конечностей, рентгенологические данные, безуспешность лечения витамином D помогают установить правильный диагноз. **Лечение.** Радикальной терапии хондродистрофии нет. Ортопедическое лечение направлено на профилактику и устранение деформаций конечностей (ношение ортопедических аппаратов, остеотомии для исправления искривлений). **Прогноз** для жизни благоприятный.

Хондродистрофия (от греч. chondros — хрящ + дистрофия; синоним: achondroplasia, nanismus chondrodystrophicus, mikromelia, chondrodystrophia foetalis, болезнь Парро—Мари) — системное заболевание, обусловленное пороком развития хондробластической системы зародыша, поражающее главным образом кости конечностей и основания черепа. Термин французских авторов — «ахондроплазия» неточно определяет сущность хондродистрофии, а термин «микромелия» включает симптомы, общие для многих заболеваний. Этиология хондродистрофии остается невыясненной; по-видимому, она многообразна. По существу хондродистрофия — это аномалия энхондрального развития костного скелета. Поражаются только кости вторичного окостенения. Плоские кости свода черепа и ключица (обызвествляющиеся по соединительнотканному типу), как правило, не поражаются. В результате порочного беспорядочного расположения клеток росткового хряща уже в периоде бластогенеза (на 3—4-й неделе развития зародыша) нарушается правильность окостенения, и рост костей в длину (эпифизарный) задерживается. Периостальное и эндостальное окостенение в противоположность несовершенному костеобразованию (см. Остеогенез несовершенный) при хондродистрофии не нарушается. Хондродистрофия проявляется уже во внутриутробном периоде; часть плодов гибнет внутриутробно, часть — в результате преждевременных родов нежизнеспособна, а часть вследствие довольно больших размеров головки травмируется при родах или требует кесарева сечения. Нормально родившиеся дети с хондродистрофией, несмотря на развивающиеся признаки заболевания, вполне жизнеспособны, нередко обладают большой силой и ловкостью и доживают до глубокой старости. Патологическая анатомия хондродистрофии характеризуется нарушением развития костей хрящевого происхождения. Наиболее резко поражаются длинные трубчатые кости и кости основания черепа, в то время как кости соединительнотканного генеза (челюстные, ключица, крыша черепа) развиваются нормально. Трубчатые кости укорочены при нормальной их толщине. Укорочение неодинаково в разных костях, суставные впадины и поверхности их бывают иногда недоразвиты, почему возможна деформация суставов, особенно плечевых, локтевых и коленных. Укорачиваются также ребра, нарушается развитие костей таза, возникает его сужение и деформация. Раннее сращение ядер, окостенение тел позвонков и их дужек, клиновидной и затылочной костей ведет к укорочению основания черепа, сужению большого затылочного отверстия и позвоночного канала, сопровождающемуся атрофическими явлениями в спинном мозге. В позвоночнике отмечаются кифоз, кифосколиоз. Характерна брахидактилия, выражающаяся в укорочении и одинаковой длине II, III, IV пальцев. Мягкие ткани по сравнению с костями развиты избыточно, вследствие чего на конечностях образуются толстые складки. Внутренние органы и, в частности, эндокринная система развиты нормально. При микроскопическом исследовании костей отмечается уменьшение толщины ростковой

зоны эпифизарного хряща с нарушением его архитектоники и структуры образующихся костных балок при нормальном периостальном остеогенезе. Характерно также образование соединительнотканного тяжа на границе эпифиза и диафиза, внедряющегося со стороны периоста или перихондрия в зону хрящевой эпифизарной пластинки и отделяющего на некотором протяжении эпифиз от диафиза. В результате описанных деформаций скелета больной хондродистрофией имеет характерную внешность: карликовый рост, короткие конечности при относительно длинном туловище, большая голова с выпуклым лбом и вдавленной переносицей, короткая шея, деформированные крупные суставы, мощная мускулатура. Стертые формы хондродистрофии проявляются главным образом в виде микромелии при относительно нормально развитом туловище. Несовершенный хондрогенез представляет собой самостоятельное заболевание, в основе которого лежит неправильное развитие хрящевой субстанции со вторичными изменениями костного скелета. В литературе это заболевание относят к особой (гиперпластической) форме хондродистрофии.

Клиническая картина. Хондродистрофия характеризуется карликовым и вместе с тем непропорциональным ростом, отличающимся укорочением конечностей, главным образом проксимальных сегментов при нормальном размере позвоночника.

Ведущим клиническим симптомом заболевания являются укороченные конечности. Верхние конечности у новорожденного едва достигают пупка, а у взрослых — паховой области. Укорочение конечностей носит ризомелический характер — преобладает укорочение проксимальных сегментов (плечо и бедро) по сравнению с дистальными (предплечье, голень). Извращенный и замедленный эпифизарный рост при ненарушенном периостальном росте делает все трубчатые кости утолщенными (рис. 1), изогнутыми, бугристыми вследствие выступания апофизов (мест прикрепления мышц). В результате ненормального и неодинакового по всей площади эпифизарной пластинки роста эпифизы деформированы, что ведет к варусным и вальгусным деформациям (рис. 2).

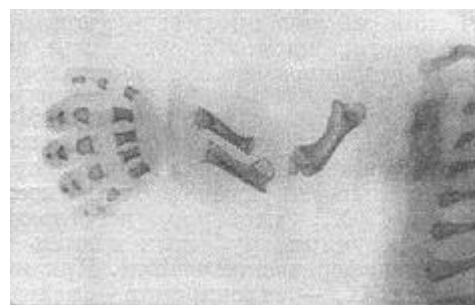


Рис. 1. Верхняя конечность новорожденного мальчика, страдающего хондродистрофией. Все трубчатые кости, особенно плечевая, коротки и широки.



Рис. 2. Хондродистрофия (девочка 1 год 6



Варусная деформация шейки бедра вторично ведет к наклону таза и мес.); укорочение крестца и выраженному лордозу. Хорошо развитая у больных конечностей и хондродистрофией мускулатура конечностей при повышенной выраженной эластичности метаэпифизарных отделов костей приводит к искривлению вальгусная оси сегментов. Этому способствует большой вес не отстающего в росте деформация туловища. Галифеобразно искривлены и несколько скручены внутрь голени.

бедренные кости в дистальной трети.

Туловище при хондродистрофии не страдает, оно нормальных размеров, но позвоночник лишен нормальных изгибов (плоская спина), хотя нередко усилен физиологический лордоз в поясничной области как следствие увеличенного наклона таза при варусной деформации шейки бедра. Отмечается уменьшение размеров таза при его пропорциональном развитии также вследствие хрящевой дистрофии синхондрозов.

Типичны для хондродистрофии изменения в черепе, характеризующиеся макроцефалией и брахицефалией с выступающими теменными и лобными буграми. Свод черепа как бы нависает над небольшим и несколько расширенным лицом. Нос — седловидный, широкий с вдавленной переносицей, что делает лица больных похожими друг на друга. Функциональный прогноз при хондродистрофии в отдельных случаях может быть тяжелым из-за развивающихся артрозов крупных суставов нижних конечностей, а также вследствие развития вышеописанных деформаций.

Лечение хондродистрофии ортопедическое. Патогенетической терапии не существует, так как предотвратить преждевременное окостенение и извращение эпифизарного роста не представляется возможным. Ряд авторов пытается вызывать усиленный рост конечностей при хондродистрофии путем гормональной терапии. В целях предупреждения отставания конечностей в росте применяют введение анаболического препарата, стимулирующего рост,—17-этил-19-нортестостерона, нандролона (дураболина) и других препаратов, однако этот метод лечения требует особой осторожности, так как увлечение гормональными препаратами может вызвать побочные эндокринные расстройства.

Профилактика деформаций нижних конечностей осуществима у детей, достигших 1 года и начинающих становиться на ножки, и состоит в предотвращении раннего вставания и длительного хождения — как у детей, болеющих рахитом (см.). При появляющихся деформациях в целях предупреждения их прогрессирования назначают беззамковые ортопедические аппараты. При прогрессирующей варусной деформации аппарат делают с жестким креплением с поясом и с упором на седалищный бугор. При уже развившихся деформациях нижних конечностей проводят корригирующую остеотомию; при варусной деформации шейки бедра — подвертельная поперечная остеотомия с металлическим стержнем или гомотрансплантатом или окончатая остеотомия по Кочеву, предпочтительнее первая, так как она не укорачивает длины бедра.

## **ХОНДРОДИСТРОФИЯ. НИЗКИЙ РОСТ.**

Хондродистрофии— врожденное заболевание, заключающееся в торможении роста конечностей, в результате чего больные выглядят карликами. Несмотря на то, что это заболевание встречается редко, через поликлинику и стационар Института им. Г. И. Турнера прошло несколько сот таких больных. Одними из первых описали это заболевание в 1876 году Парро (Parrot) и в 1900 году Мари (Marie). Вопросы хондродистрофии хорошо изложены в современных руководствах по костной патологии

М. В. Волкова и по рентгенологии—С. А. Рейнберга.

Этиология болезни остается не выясненной. В генезе отмечаются нарушения энхондрального костеобразования, т. е. ослаблен рост вследствие неправильного энхондрального окостенения в эпифизах длинных трубчатых костей. В то же время, как правило, периостальный и эндостальный рост в толщину протекает нормально. Таким образом, эта патология по генезу представляет противоположность несовершенному костеобразованию.

Клиническая картина хондродистрофии весьма характерная: отмечается укорочение конечностей, в большей степени плечевых и бедренных костей, возникновение варусных и вальгусных деформаций. Пальцы кисти укорочены, что придает вид квадратной лапы. Коротки и широки передние отделы стоп. Типичная рентгеновская картина заключается главным образом в том, что метафизарные концы костей имеют форму раструба, выражены массивные, расширенные в поперечнике эпифизы. Зона предварительного обызвествления метафизов расширена. Она представлена в виде продольных темных костных полосок. Трубчатые кости на рентгенограммах короткие, и по отношению к длине они кажутся утолщенными. Корковый слой в средней части диафиза утолщен, несколько искривлен и дает интенсивную тень.

Таким образом, клинико-рентгенологическая диагностика этого заболевания не представляет трудности, за исключением следующих моментов. На первом году жизни, когда отставание в росте не так заметно, эту патологию приходится дифференцировать с рахитом. Кроме того, необходимо отличать остеохондродистрофию — своеобразную врожденную патологию. Клиническая картина остеохондродистрофии проявляется главным образом в укорочении туловища на  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$  своей нормальной величины. Конечности почти совсем нормальные. При осмотре сбоку у больного выдается вперед большой живот, кзади резко выступают ягодицы, грудная клетка несколько выходит вперед и умеренно деформирована, в груднопоясничном отделе отмечается небольшой кифоз. Ноги несколько согнуты в тазобедренных суставах, колени вальгированы. Патология при этом заболевании вызвана, так же как и при хондродистрофии, нарушением энхондрального костеобразования. Но в данном случае своеобразность этих нарушений заключается в преимущественном поражении позвоночника. Рентгенологическая картина позвоночного столба характерна: все позвонки уменьшены в высоту, утолщены. Укорочение позвоночника происходит за счет костной части, хрящевые диски без особых изменений (на фоне коротких позвонков межпозвонковые диски кажутся увеличенными). Лечение больных с хондродистрофией является неразрешенной проблемой для эндокринологов и ортопедов. Эндокринологические и другие препараты, которые нормализовали бы процессы роста, в настоящее время отсутствуют. Ортопедическое лечение ограничивается устранением деформации конечностей посредством остеотомии. Попытки увеличить рост путем удлинения нижних конечностей не дают достаточного удовлетворения больным, так как увеличение до 8—10 см мало изменяет общеклиническую картину болезни. У этих больных весьма важным является вопрос профессиональной реабилитации, чему следует уделять больше внимания.

## **Цистинурия**

*Цистинурия (cystinuria; цистин + греч. *urou* моча)*

наследственное заболевание, обусловленное нарушением транспорта определенных аминокислот (цистина, лизина, аргинина, орнитина) в эпителиальных клетках почечных

канальцев и желудочно-кишечного тракта; тип наследования аутосомно-рецессивный. Частота гомозигот по гену Ц. варьирует в разных странах и в среднем составляет 1:7000 новорожденных. Мужчины и женщины страдают Ц. одинаково часто, но у лиц мужского пола течение болезни более тяжелое, что обусловлено особенностями строения органов мочеполовой системы.

Наличие в моче избытка цистина и двухосновных аминокислот (Аминокислоты) связано с наследственным дефектом общей системы транспорта этих соединений. Однако механизм гиперэкскреции цистина сложнее, чем простое нарушение общей транспортной системы, поскольку Клиренс цистина более чем вдвое может превышать скорость гломерулярной фильтрации этой аминокислоты. Последнее свидетельствует о секреции цистина почками. Вторым механизмом патогенеза является нарушение абсорбции цистина и двухосновных аминокислот в желудочно-кишечном тракте.

Цистинурия может проявиться начиная с 1-го года жизни. Наиболее часто Ц. манифестирует в возрасте от 20 до 40 лет симптомами мочекаменной болезни (Мочекаменная болезнь). Образование камней (они состоят из цистина и других веществ) происходит при экскреции цистина в количестве свыше 250 мг на 1 г креатинина, что составляет 0,5—1,5 г цистина в сутки. Нарушение функции почек у больных целиком обусловлено образованием цистиновых камней, тогда как гиперэкскреция лизина, аргинина и орнитина не играет в патогенезе Ц. никакой роли. Образование камней определяет развитие таких клинических проявлений, как почечная колика, нарушение уродинамики вследствие обструкции мочевыводящих путей, Пиелонефрит, Гипертензия артериальная, хроническая Почечная недостаточность.

В каждом случае мочекаменной болезни необходимо проведение микроскопического исследования мочевого осадка с целью обнаружения кристаллов цистина. Самым надежным скринирующим тестом на избыточное содержание цистина в моче является реакция с цианид-нитропруссидом: при концентрации цистина выше 75 мг/л смесь приобретает цвет красного вина. Проводить тест следует с порцией из суточной мочи. Для уточнения диагноза Ц. и дифференциальной диагностики с ацетонурией, при которой также отмечают положительную реакцию с цианиднитропруссидом, необходимо проведение дополнительного исследования мочи методами тонкослойной хроматографии, высоковольтного электрофореза или с помощью хроматографии на ионообменных смолах для определения профиля экскретируемых аминокислот.

Лечение должно быть направлено на снижение количества нерастворимого цистина в организме. Оно проводится в трех направлениях: путем назначения диеты, не содержащей цистина и его предшественников; увеличением количества потребляемой жидкости с целью снижения концентрации цистина в моче; назначением препаратов переводящих цистин в растворимые формы.

Больным рекомендуют диету с ограничением серосодержащих белков и включением продуктов, ощелачивающих мочу. С этой целью используют преимущественно овощные диеты, которые назначаются не более чем на 3—4 недели, после чего больных переводят на обычный рацион, но с исключением творога, рыбы, яиц, содержащих метионин — предшественник цистина.

Другой способ лечения заключается в снижении концентрации цистина в моче до уровня, не превышающего 300 мг/л, с помощью увеличения количества потребляемой жидкости до 4 л в сутки. При таком режиме больной должен вставать ночью минимум 1 раз и пить воду.

Эффективным методом терапии Ц. является повышение растворимости цистина путем его перевода в растворимую форму при назначении D-пеницилламина. Прием этого соединения больными Ц. приводит к экскреции с мочой продукта дисульфидного обмена (смешанный цистеин — пеницилламиндисульфид), который значительно лучше растворяется, чем цистин как таковой. Кроме того, прием D-пеницилламина снижает уровень цистина в плазме и тем самым фильтрационную нагрузку на почки, в результате уменьшается экскреция цистина. Лечение D-пеницилламином может привести также к растворению уже сформировавшихся мочевых камней. Прием D-пеницилламина в дозе 1—2 г в сутки обычно позволяет поддерживать концентрацию цистина в моче на уровне ниже 200 мг/г креатинина.

Прогноз, как правило, благоприятный: ухудшается при присоединении почечной недостаточности. Профилактика заключается в обязательном обследовании на Ц. больных желчекаменной болезнью, особенно развившейся в детском возрасте, и назначении адекватной терапии. С целью предупреждения рождения больных детей в семьях,отягощенных по Ц., необходимо Медико-генетическое консультирование семьи.

*Библиогр.:* Игнатова М.С. и Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология, Л., 1989; Кон Р.М. и Рот К.С. Ранняя диагностика болезней обмена веществ, пер. с англ., с. 381—384, М., 1986.

## **II Цистинурия (cystinuria; Цистин + греч. *urou* моча)**

1) наследственная болезнь, обусловленная нарушением реабсорбции в почечных канальцах и повышенным выведением с мочой цистина, лизина, аргинина, орнитина; проявляется симптомами пиелита, пиелонефрита, мочекаменной болезни, гастрита, язвенной болезни и холепатий; наследуется по аутосомно-рецессивному типу;

2) повышенное содержание цистина в моче.

*Цистинурия - редкое заболевание, которое сопровождается выделением (экскрецией) аминокислоты цистина с мочой, что часто вызывает формирование в почках и мочевыводящих путях камней, содержащих цистин.*

Цистинурия вызывается наследственным дефектом канальцев. Ген, который вызывает цистинурию, рецессивный, поэтому для проявления данного заболевания человек должен наследовать два патологических гена, по одному от каждого родителя. Люди, являющиеся носителями гена, но не имеющие заболевания, имеют один нормальный и один патологический ген. У таких людей может выводиться с мочой повышенное количество цистина, но достаточно редко формируются камни.

**ЦИСТИНУРИЯ**, выделение с мочой *цистина* (см.) в виде кристалликов или аморфных зернышек. Ц. может наблюдаться как симптом тяжелых поражений печени (напр. острой атрофии) или же как проявление особого нарушения интермедиарного белкового обмена, в качестве самостоятельного заболевания. В то же время в моче цистинуриков уменьшается выделение неорганических сульфатов и нейтральной серы, т. к. и те и другие берут начало от серосодержащих аминокислот цистина и цис-теина, образующихся эндогенно или вводимых с пищей.—Патогенез Ц. до сих пор представляется недостаточно выясненным. опыты с нагрузками большим количеством цистеиновых соединений показывают, что у цистинуриков не нарушено образование желчных кислот из цистина и очевидно дело идет о замедлении дезаминирующих процессов и восстановления серосодержащих цистиновых, цистеиновых соединений в органические к-ты и сульфаты. Описываемые нарушения промежуточного обмена являются очевидно довольно глубокими и связаны несомненно с наследственными особенностями у поражаемых этой б-нью субъектов, т. к. неоднократно

наблюдались у многих членов одной и той же семьи.—Клинически различают слабо выраженные и более тяжелые формы Ц. Проявление б-ни мало характерно: симптомы заболевания могут стать более грозными, если обладающий плохой растворимостью цистин, выпадая в осадке, образует кристаллические конгломераты и камни. В последнем случае больные страдают типичной почечнокаменной или пузырнокаменной болезнью и в дальнейшем могут переносить неоднократно припадки каменной б-ни. Т. к. образование камней у цистинуриков отнюдь не обязательно, то Лихтвицом было высказано мнение, трактующее появление камней как симптом нарушения действия защитных коллоидов (см. *Почечнокаменная болезнь*). Лечение Ц. в основном диететическое: уменьшение количества вводимого белка до 1 г и меньше на 1 кг веса суживает возможности для экзогенно обусловленного возникновения Ц., однако вряд ли возможно хотя бы в какой-либо мере воздействовать на самую сущность процесса и его чаще всего наследственно обусловленные патогенетические механизмы.

### **Синдром Элерса — Данло**

**Общие проявления.** Под названием синдром Элерса — Данло объединяют группу наследственных аномалий с повышенной подвижностью суставов и кожными проявлениями (рис.319-5). Beighton вначале разделил этот синдром на пять типов (табл.314-4). Тип I— это классическая тяжелая форма болезни, при которой отмечаются как чрезмерная подвижность суставов, так и типичная бархатистая и чрезмерно растяжимая кожа. Тип II сходен с I типом, но симптомы выражены слабее. При III типе чрезмерная подвижность суставов более выражена, чем изменения кожи. Тип IV характеризуется резким истончением кожи и частой внезапной смертью из-за разрыва крупных кровеносных сосудов или внутренних органов. Тип V сходен с типом II, но наследуется как сцепленный с X-хромосомой признак.

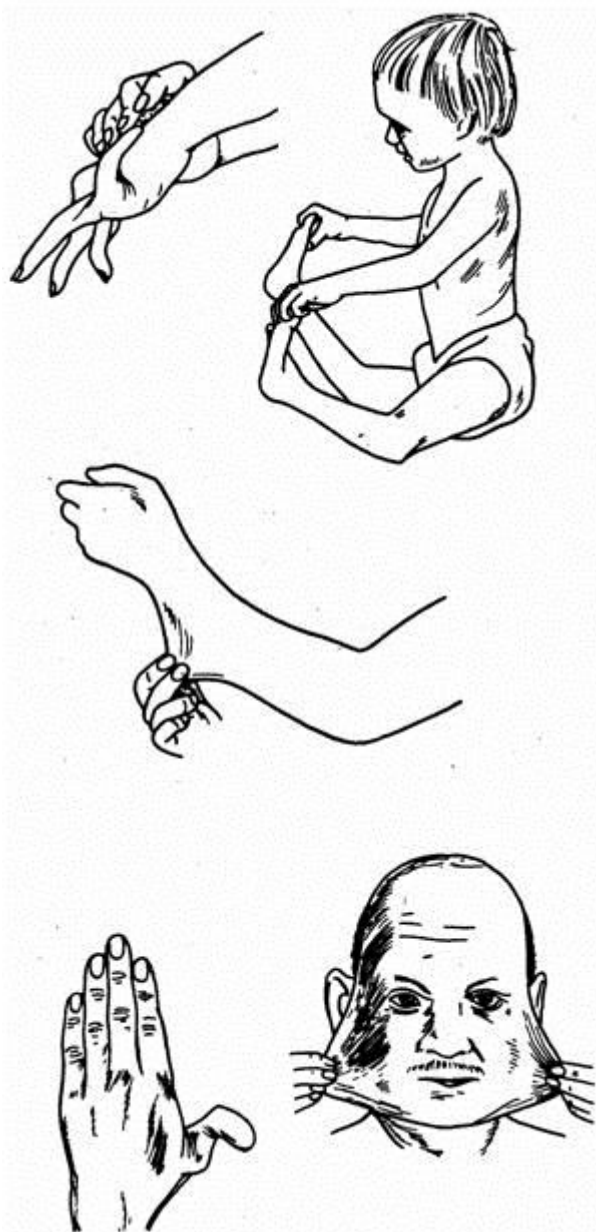


Рис.319-5.Схематическое изображение кожных и суставных изменений при синдроме Элерса—Данло (СЭД).

Девочка (справа вверху) страдает СЭД IVВтипа с дислокацией обоих бедер, не поддающейся хирургической коррекции [воспроизведено с разрешения из ProckorandGuzman, Hosp. Prac.,1977, 12(12):61].

**Таблица 319-4.Классификация больных с синдромом Элерса —Данло, основанная на клинических проявлениях и способе наследования**

Тип*	Чрезмерная подвижность суставов	Растяжимость кожи	Хрупкость	Склонность к кровоподтекам	Другие проявления	Тип наследования <sup>2</sup>
I	Выражена	Выражена	Выражена	Выражена	Мягкая, бархатистая кожа; рубцы как папиросная	АД

Тип*	Чрезмерная подвижность суставов	Растяжимость кожи	Хрупкость	Склонность к кровоподтекам	Другие проявления	Тип наследования <sup>2</sup>
					бумага; грыжи; варикозно^расширенные вены; преждевременные роды из-за разрыва плодных оболочек	
II	Умеренная	Умеренная	Отсутствует	Умеренная	Менее выражены, чем при I типе	АД
III	Выражена	Минимально увеличена	Минимальная	Минимальная	Дислокация суставов с минимальными изменениями кожи	
IV	Только мелких суставов	То же	Выражена	Выражена	Разрыв крупных артерий и внутренних органов; тонкая кожа с выраженной венозной сетью; иногда характерные черты лица	АД или АР
V	Умеренная	Умеренная	Отсутствует	Умеренная	Сходные с таковыми при II типе	Х
VI	Минимально выражена		Умеренная		Сходные с таковыми при II типе; у некоторых больных внутримышечные кровоизлияния или кератоконус	Х
VII	Выражена				Множественные дислокации суставов	АР или АД
VIII	Умеренная		Выражена		Выраженный периодонтит; атрофические пигментированные	АД

Тип*	Чрезмерная подвижность суставов	Растяжимость кожи	Хрупкость	Склонность к кровоподтекам	Другие проявления	Тип наследования <sup>2</sup>
					рубцы на коже	
IX	Незначительно выражена	Незначительная	Отсутствует	Отсутствует	Дивертикулы мочевого пузыря со спонтанным разрывом; грыжи; костные аномалии; сухость кожи	X

Альтернативные названия: тип I — злокачественный, тип II — легкий, тип III — доброкачественная семейная чрезмерная подвижность суставов, тип IV — с кровоподтеками или аортальный, тип V — сцепленный с X-хромосомой, тип VI — глазной, тип VII — врожденный множественный артрохалоз, тип VIII — периодонтальная форма, тип IX — синдром Элерса — Данло с нарушением метаболизма меди, синдром Менкеса (некоторые варианты) и сухость кожи (некоторые варианты).

<sup>2</sup>АД — аутомное доминантное, АР — аутомное рецессивное, X — сцепленное с X-хромосомой.

Впоследствии были выделены дополнительные типы (VI, VII и IX) с биохимическими нарушениями и фенотипами, не соответствующими типам, описанным Beighton. Однако не у всех больных с этими фенотипами были выявлены молекулярные дефекты, которые легли в основу классификации. Тип VII идентифицируется по генерализованному периодонтиту наряду с умеренными изменениями суставов и кожи. Многие больные и члены их семей не могут быть отнесены к больным ни одного из девяти упомянутых типов синдрома.

#### **Изменения связок и суставов**

Степень разболтанности и сверхподвижности суставов может варьировать от легкой до столь тяжелой, что сопровождается резкими невосприимчивыми вывихами костей в тазобедренных и других суставах. При менее тяжелых формах больные могут сами вправлять вывихи или избегают их, ограничивая физическую активность. С возрастом у некоторых больных симптоматика усиливается, но в целом выраженная разболтанность суставов не уменьшает продолжительности жизни.

Кожа. Изменения кожи варьируют от некоторого ее истончения, мягкости и бархатистости до чрезмерной растяжимости и непрочности. Для больных с некоторыми типами синдрома характерны кровоподтеки. При IV типе через тонкую кожу просвечивают подкожные сосуды, при I типе при малейшей травме могут появляться полупрозрачные рубцы (папиросная бумага). Сходные, но слабее выраженные признаки нарушенного заживления кожных травм имеются при других формах, особенно при V типе. У больных с VIII типом синдрома кожа отличается скорее хрупкостью, нежели растяжимостью, а раны на ней заживают, оставляя атрофические пигментированные рубцы.

Сопутствующие изменения. Помимо изменений суставов и кожи, у больных, особенно при I типе синдрома, может пролабировать митральный клапан сердца. Часто отмечаются плоскостопие и легкая степень или умеренно выраженный сколиоз. Выраженная разболтанность суставов с повторными вывихами может приводить к раннему остеоартриту.



При I и IX типах нередко образуются грыжи, при IV типе могут быть спонтанные разрывы аорты и кишечника. При VI типе малейшие травмы глаз часто приводят к разрыву их оболочек, а кифосколиоз вызывает нарушение дыхания. При этом типе у больного склеры нередко имеют голубой цвет. При IX типе изменения суставов и кожи минимальны. Этот тип идентифицируется главным образом по нарушению обмена меди и включает состояния, ранее называвшиеся синдромом дряблости кожи (cutis laxa), наследуемым как признак, сцепленный с X-хромосомой, сцепленным с X-хромосомой синдромом Элерса — Данло и синдромом Менкеса. У больных часто образуются склонные к разрыву дивертикулы мочевого пузыря, грыжи и аномалии скелета, в том числе характерные затылочные рога, а также дряблость кожи. При варианте, ранее обозначаемом как cutis laxa, именно дряблость кожи служит ведущим симптомом, придавая больным вид преждевременно состарившихся лиц. У них часто развиваются эмфизема легких и стеноз легочной артерии.

### **Молекулярные дефекты**

При синдроме I, II и III типов молекулярные дефекты неизвестны. При электронной микроскопии кожи некоторых больных можно видеть необычное строение коллагеновых волокон, но аналогичные фибриллы иногда выявляют и в коже здорового человека.

У больных с IV типом болезни, по-видимому, имеется дефект синтеза или структуры коллагена III типа. Это согласуется с тем, что они склонны к спонтанным перфорациям аорты и кишечника, т. е. тканей, богатых коллагеном III типа. При одном из вариантов IV типа дефект заключается в синтезе структурно аномальных про-а (III)-цепей. Они входят в молекулу проколлагена III типа в равных стехиометрических соотношениях с нормальными про-а (III)-цепями, так что большинство молекул проколлагена III типа содержит одну или несколько аномальных про-а (III)-цепей. Эти молекулы подвергаются самоубийству, или отрицательной комплементарности, и поэтому кожа практически не содержит коллагена III типа. При других вариантах IV типа нарушены синтез или секреция проколлагена III типа.

Синдром Элерса — Данло VI типа впервые был идентифицирован у двух сестер на том основании, что их коллаген содержал меньше, чем в норме, количество гидроксизина из-за недостаточности лизилгидроксилазы; недостаточность того же фермента была обнаружена и у других больных. Однако у некоторых больных с клинической картиной VI типа синдрома недостаточность лизилгидроксилазы не выявляется.

Синдром VII типа впервые был выделен как дефект превращения проколлагена в коллаген у больных с чрезмерной подвижностью суставов и вывихами. Это состояние на молекулярном уровне обусловлено двумя видами генетических нарушений. При одном из них (тип VIIA) имеется недостаточность проколлагена-протеиназы — *фермента*, отщепляющего N-концевой пептид от проколлагена I типа. Эта форма болезни наследуется как аутосомный рецессивный признак. Вторая форма (VIIБ) характеризуется рядом мутаций, придающих проколлагену I типа устойчивость к действию N-протеиназы. Для активности фермента необходима нативная конформация белкового субстрата, и на проколлаген I типа с измененной конформацией он не действует. Изменение аминокислотной последовательности в про-а-цепях проколлагена I типа может локализоваться на участке, отстоящем от места действия фермента на целых 90 аминокислот. При том и другом варианте (VIIA и VIIБ) VII типа сохранение N-пропептида в молекуле приводит к образованию чрезвычайно тонких фибрилл. Как уже отмечалось, эти тонкие фибриллы могут участвовать в построении костей, но не обеспечивают необходимой прочности связкам и суставным сумкам.

У большинства обследованных больных с IX типом синдрома нарушен метаболизм меди (см. гл.77). Низкий уровень меди и церулоплазмينا в сыворотке сопровождается выраженным

повышением уровня меди в клетках. Молекулярные дефекты у некоторых больных связаны, по-видимому, с синтезом диффундирующего фактора, принимающего участие в регуляции либо гена металлотионеина, либо каких-то других сторон метаболизма меди.

### **Диагностика**

Диагностика все еще основывается на клинических признаках. Биохимические исследования для выявления известных нарушений до сих пор остаются очень трудоемкими и требующими больших затрат времени. При IV типе болезни инкубация культуры фибробластов кожи с радиоактивным пролином или глицином с последующим гель-электрофорезом новосинтезированных белков должна была бы обнаруживать нарушение синтеза или секреции проколлагена III типа. Для пренатальной диагностики этот подход в настоящее время неприменим. Исследование секреции и скорости процессинга проколлагена I типа в культуре фибробластов кожи дает в руки исследователей простой способ идентификации недостаточности проколлаген-N-протеиназы и структурных мутаций, препятствующих отщеплению N-концевого пропептида. Таким образом, этот способ мог бы оказаться полезным в диагностике VIIA и VIIБ вариантов VII типа синдрома. Однако положительные результаты анализа получают при обследовании и некоторых больных с несовершенным остеогенезом. При подозрении на синдром Элерса — Данло IX типа подтвердить диагноз можно путем определения уровня меди и церулоплазмينا в сыворотке и культуре фибробластов. Вскоре можно ожидать применения анализа специфических ДНК при обследовании членов семей, у которых точно установлены генные мутации, характерные для синдрома I типа. Вероятно, в семьях с тяжелыми формами синдрома для пренатальной диагностики будет применяться и метод исследования полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (см. также гл.58).

Лечение. Специфического лечения не разработано. Хирургическая коррекция и укрепление суставных связок требуют тщательного индивидуального подхода, так как связки часто не держат швов. У всех больных, особенно при подозрении на IV тип, необходимо проверять состояние сердечно-сосудистой системы. При кровоподтеках определяют состояние свертывающей и антисвертывающей системы, но результаты этих исследований обычно не отличаются от нормы.

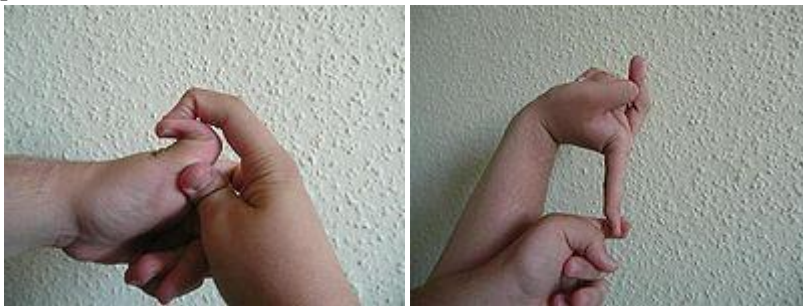
**Синдром Элерса — Данлоса** (син. Э-Д; англ. *Ehlers-Danlos Syndrome*) также известный как «гиперэластичность кожи» («*Cutis hyperelastica*»<sup>[1]</sup>), несовершенный десмогенез, несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова — Элерса — Данлоса, это группа наследственных системных заболеваний соединительной ткани, вызванных дефектом в синтезе коллагена. В зависимости от отдельной мутации, серьезность синдрома может измениться от умеренного до опасного для жизни. Лечения нет, но существует терапия (уход), смягчающая последствия.

Синдром назван в честь двух дерматологов, идентифицировавших его в начале XX века: Эдварда Элерса (1863—1937) из Дании и Генри Александра Данлоса (1844—1912) из Франции<sup>[2]</sup>

## Содержание

- 1 Симптоматика
- 2 Классификация
  - 2.1 Тип Гиперподвижность
  - 2.2 Классический тип
  - 2.3 Сосудистый тип
  - 2.4 Тип кифосколиоз
- 3 См. также
- 4 Ссылки

### *]* Симптоматика



Человек с син. Э-Д демонстрирует гиперподвижность суставов.

Симптомы сильно варьируются в зависимости от типа болезни. Тем не менее, в каждом случае они вызваны повреждением или недостатком коллагена типа III. Болезнь как правило поражает суставы, кожу и кровеносные сосуды, с симптомами такими как свободные (плохо прикреплённые), сильно гнущиеся суставы; гладкая или эластичная, легко повреждающаяся кожа; неправильное заживление ран и формирование шрамов; маленькие и хрупкие кровеносные сосуды. Все формы затрагивают суставы, вызывая гиперподвижность, они выходят за пределы нормального диапазона движений.<sup>[3]</sup> В результате люди с «син. Э-Д» более подвержены различным травмам таким как: вывихи, подвывихи, растяжения связок, деформация и иногда разрыв мягких тканей. Так как синдром часто не диагностируется, некоторые случаи принимаются как жестокое обращение с детьми.<sup>[4]</sup>

### *]* Классификация

В прошлом было более 10 общепризнанных типов «син. Э-Д». В 1997 исследователи предложили более простую классификацию, которая сократила число главных типов до 6 и дала им описательные имена.<sup>[5]</sup> Другие типы условно могут существовать, но о них сообщается только в отдельных семьях или они плохо характеризованы. За исключением типа гиперподвижности, были идентифицированы и отождествлены отдельные мутации - они могут быть точно определены генетическим анализом. Это особенно важно из-за значительной вариативности признаков в индивидуальном рассмотрении, из-за чего может быть перепутана классификация только на симптоматической основе.

По распространенности среди населения:

<b>Имя</b>	<b>Номер</b>	<b>Описание</b>
------------	--------------	-----------------

Гиперподвижность (Hypermobility)	тип 3	Поражает 1 человека на 10 000, 15 000, вызван <u>аутосомным доминирующим</u> механизмом. Мутация любого одного из двух генов, которые также вызывают <b>Сосудистый тип</b> и недостаток (отсутствие) <u>en:Tenascin-X</u> он участвует при регенерации и является симптомом <b>син. Э-Д</b> .
Классический (Classical)	тип 1 и 2	Поражает приблизительно от 2 до 5 человек на 100 000. Затрагивает <u>коллаген типа V</u> , также коллаген типа I.
Сосудистый (Vascular)	тип 4	Поражает приблизительно 1 человека на 100 000. Вызван аутосомно доминантным дефектом в синтезе коллагена <u>типа III</u>
Кифосколиоз (Kyphoscoliosis)	тип 6	Аутосомно доминантный дефект вызывающий недостаток фермента называемого <u>Лизин Гидролаза[1]</u> . Он очень редок описано немногим более 60 случаев.
Артрохалазия (Arthrochalasia)	типы 7A и B	Поражает коллаген <u>типа I</u> . Он крайне редок, описано всего около 30 случаев.
Дерматоспараксис (Dermatosparaxis)	тип 7C	Также крайне редок, описано около 10 случаев.

### ] Тип Гиперподвижность

Прежний тип 3, встречается у 1 человека на 10 000 - 15 000, что делает его самым распространённым вариантом болезни. Признаки и симптомы могут быть не диагностированы (не признаны) врачами или, как правило, ошибочно диагностированы как en:Fibromyalgia и обычно больным не ставят диагноз, пока не проявятся серьёзные осложнения. Диагностика осуществляется, в основном, на клинических наблюдениях. Основные признаки и симптомы включают в себя:

- Свободные, нестабильные суставы, подверженные: растяжениям, вывихам, подвывихам (частичный вывих), переразгибание суставов
- плоскостопие
- высокое и узкое нёбо, обычно приводящие к dental crowding
- лёгкие кровоподтёки
- Легко повреждающаяся бархатно-гладкая кожа
- Раннее начало Остеопороза (обычно проявляется в середине 30 лет)
- Поражение сердца: в некоторой степени en:Dysautonomia или en:Valvular heart disease (такой как Пролапс митрального клапана, что создаёт повышенный риск инфекции (Эндокардит) во время операций (также возможно развитие до крайне опасной для жизни степени при пролапсе митрального клапана). <sup>[6]</sup>

Другие симптомы и осложнения могут включать в себя:

- Низкая плотность костей en:osteopenia - предшественник остеопороза
- Мышечная слабость, часто усугубляется холодной погодой

- Деформации позвоночника, такие как: Сколиоз (искривление позвоночника), Кифоз (горб в грудном отделе), en:Tethered spinal cord syndrome, en:Basilar invagination (cranial settling), en:Arnold-Chiari malformation <sup>[7]</sup>
- Функциональные расстройства кишечника (функциональный гастрит, Синдром раздражённого кишечника)
- Сдавление нервов (Синдром запястного канала, Парестезия, Невралгия тройничного нерва)
- en:Raynaud's phenomenon
- Миалгия (боль в мышцах) и Артралгия
- Чрезмерная усталость
- Преждевременный разрыв амниона (выкидыш ?) во время беременности en:Premature rupture of membranes
- Младенцы с гиперподвижностью суставов имеют слабый мышечный тонус (Гипотония), который может задержать развитие таких моторных навыков как самостоятельное присаживание, вставание и хождение.

Боль, сопутствующая этому состоянию, является серьёзным осложнением.

#### **] Классический тип**

При старой системе классификации он был разделён на два типа: тип I (тяжёлый) и тип II (умеренный). Поражает приблизительно от 2 до 5 человек на 100 000, и является вторым по распространённости. Поражает коллаген V и I типа. Важные симптомы затрагивают кожу и суставы. Больные как правило проявляют:

- гладкая, сильно эластичная, легко ранимая кожа
- уродливые или необычайно обширные шрамы, особенно на лбу, коленях, локтях и подбородке
- гиперподвижные суставы имеют тенденцию к вывихам, растяжению связок и подвывихам (обычно в коленной чашечке, в плече, в пястно-фаланговом суставе en:Metacarpophalangeal joint, и в височно-челюстном суставе en:Temporomandibular joint)
- Из-за сниженного мышечного тонуса, у младенцев может быть нарушено развитие моторных навыков
- Дети могут иметь склонность к развитию грыжи или смещению любого внутреннего органа.

В настоящее время не существует определённого теста для диагностики этого типа синдрома. И ДНК анализ и биохимические исследования используются для выявления пораженных болезнью. В некоторых случаях биопсия кожи была признана полезной при постановке диагноза. К сожалению эти тесты не достаточно надёжны, чтобы выявить всех больных. Если в семье есть несколько больных членов, то можно провести внутриутробную ДНК диагностику.

## ] Сосудистый тип

Поражает приблизительно 1 человека на 100 000, вызван аутосомным доминантным дефектом в синтезе коллагена типа III. В старой системе классификации имел номер IV, этот тип является самой опасной разновидностью синдрома. Проведенные исследования определяют ожидаемую продолжительность жизни примерно в 48 лет. Тем не менее, эта цифра вероятно искажена и основана на факте, что этот тип (как все остальные типы синдрома) значительно не выявлен, и высокая пропорция смертельных случаев вызвана посмертным диагностированием. Повышение осведомлённости среди врачей и населения может помочь сделать эту цифру более точной, и сократить число преждевременных смертей. Признаки и симптомы:

- Гиперподвижность, наиболее очевидна на пальцах рук и ног
- Хрупкие стенки сосудов оболочек органов и нежной кожи, имеют склонность к разрыву или образованию аневризмы
- Больные как правило имеют тонкую, бледную и прозрачную кожу (можно видеть вены на груди)
- Артериальная/кишечная/маточная хрупкость или трещины, разрывы
- обширные кровоподтёки
- Некоторые пациенты выражают характерные черты лица (большие глаза, маленький подбородок, тонкий нос и губы, мягкие уши) и имеют маленький рост

В результате возможности маточного разрыва, беременность может оказаться опасной для жизни. Доступно лабораторное тестирование. Кожная биопсия может служить доказательством аномальной структуры коллагена. Этот биомеханический анализ выявляет более 95 % случаев. Лабораторное тестирование рекомендуется лицам имеющим два или более значительных симптома. ДНК анализ может выявить изменения в пределах гена COL3A1. Эта информация может помочь при предродовой генетической консультации, когда один из родителей был диагностирован и известна его генетическая мутация или был продемонстрирован биомеханический дефект.

## ] Тип кифосколиоз

В прежней классификации тип VI. Он очень редок, обнаружено немногим более 60 случаев, передаётся аутосомно-рецессивным механизмом. Основным симптом является общая нестабильность (непрочность) суставов. У младенцев наблюдается слабый мышечный тонус, задержка в развитии моторных навыков, прогрессирующее в течение жизни ненормальное искривление позвоночника сколиоз, при котором обычно больные не могут ходить к 20 годам. Легко ранимые глаза и кожа, также вероятна уязвимость кровеносных сосудов. Наблюдаются: спонтанная отслойка сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, разрывы глазного яблока и роговицы, склер. Также у костей может быть снижена плотность. Существует четыре основных медицинских критерия при диагностике этого типа. Это гиперподвижные суставы, слабый мышечный тонус у новорождённых, прогрессирующий с рождения сколиоз и хрупкие (уязвимые) глаза, что может придать голубоватый оттенок склерам или вызвать разрыв глаза. Вызван изменениями в хромосоме 1 гена PLOD, который кодирует фермент Лизин Гидролаза[2]. Возможен лабораторный тест, в нём измеряется содержание в моче hydroxyllysyl pyrrolidoline'a. Он крайне чувствителен и специфичен для данного типа синдрома, рекомендуется младенцам с тремя и более основными симптомами.

Внутриутробный анализ применяется, если известно о существующем риске: диагностированы больные члены семьи, имеющие положительные результаты тестирования. Вышеупомянутый амниоцентез может быть выполнен, если зародышевые клетки берутся из амниотической жидкости и измерена активность фермента.

**Синдром Элерса-Данло** - гетерогенная наследственная болезнь соединительной ткани с разными типами наследования. Частичное клиническое описание этого синдрома впервые было сделано ещё в 1657 г. голландским хирургом Д. ван Мекреном с зарисовкой больного. Первая документальная фотография (больной позировал, сильно растянув кожу на груди) была сделана в 1880 г. В России синдром подробно описал А.Н. Черногубов (1891), назвав его генерализованным нарушением соединительной ткани. Однако он не продолжил этих наблюдений, а за границей был опубликован только реферат его работы. Позже этот синдром был описан Э. Элерсом (1901) и Х.А. Данло (1908) и назван по имени этих учёных.

Основные клинические характеристики синдрома Элерса-Данло обусловлены врождённой гиперрастяжимостью соединительной ткани в связи с нарушениями синтеза коллагена, обусловленными мутациями в разных генах коллагена. Идентифицировано (клинически, биохимически, молекулярно-генетически) 10 типов синдрома Элерса-Данло, которые с клинико-генетической точки зрения должны считаться самостоятельными нозологическими формами.

#### **Основные симптомы синдрома Элерса-Данло:**

1. Кожа: сверхрастяжимость (щёки, под наружными концами ключиц, локти, колени), бархатистость, хрупкость, кровоточивость, тёмно-коричневые веснушки (более 20), рубцы (множественные, типа папиросной бумаги, келоидные), стрии в области поясницы, просвечивающие вены, расхождение послеоперационных швов.
2. Суставы: пассивное разгибание мизинца на 90° и более, приведение большого пальца кисти к предплечью, переразгибание локтевого сустава на 10° и более, переразгибание коленного сустава на 10° и более, свободное касание ладонями пола при несогнутом колене, переразгибание межфаланговых, запястных, голеностопных и других суставов, привычный вывих суставов, плоскостопие.
3. Глаза: птоз, периорбитальная полнота, отслойка сетчатки, остатки эпиканта, разрыв глазного яблока.
4. Уши: сверхрастяжимость.
5. Зубы: частичная адонтия, сверхкомплектные зубы, опалесцирующая эмаль, пародонтоз, множественный кариес.
6. Грудная клетка: сколиоз, кифоз, лордоз, плоская спина, вдавление грудины.
7. Живот: грыжи (пупочная, белой линии, паховая, диафрагмальная), спонтанная перфорация кишечника.
8. Конечности: варикозные вены, подкожные подвижные узелки на голенях.
9. Сердце: пролапс митрального клапана, аритмии, вегетососудистая дистония.
10. Внутренние органы: птоз желудка, почек и матки.

11. Мозг: аневризма сосудов мозга, субарахноидальное кровоизлияния.

12. Стремительные роды.

Таким образом, при синдроме Элерса-Данло имеются нарушения (первичные или вторичные) во всех системах организма. Наиболее важными диагностическими признаками являются гиперэластичность кожи; подкожные узелки (сферулы), легче прощупываемые на передней поверхности голени; переразгибание суставов; повышенная ранимость тканей; симптомы геморрагического диатеза; пролапс митрального клапана.

Сочетание симптомов разных типов синдрома Элерса-Данло с аутосомно-доминантным типом наследования

**Клиническая картина** разных типов синдрома Элерса-Данло «перекрывается» почти по всем симптомам. Для дифференциальной диагностики используют критерии, основанные на сочетаниях выраженности симптомов и осложнений. Для этого нужен опыт лечения больных с врождёнными нарушениями соединительной ткани. 5-10-й типы встречаются очень редко. Наиболее «тяжёлыми» типами являются 1-й и 4-й. «Лёгкий» 2-й тип трудно отличить от врождённой дисплазии соединительной ткани.

Генетика синдрома Элерса-Данло должна рассматриваться отдельно для каждого из 10 типов. Из них аутосомно-доминантно наследуются 1-4, 7 и 8-й, аутосомно-рецессивно - 6-й, Х-сцепленно - 5-й и 9-й типы. Для 10-го типа закономерность наследования не установлена, поскольку он встречается крайне редко.

**Синдром Элерса-Данло** - типичный пример разнолокусной гетерогенности. Все локусы, мутации в которых вызывают синдром, имеют отношение к синтезу белков волокнистых элементов соединительной ткани (главным образом коллагена). Коллагеновые волокна имеют неправильную форму и расположены неупорядоченно

Синдром Элерса-Данло мало отражается на репродуктивной функции, хотя у больных частично снижено число потомков. Имеются изоляты с выраженным эффектом родоначальника на протяжении нескольких поколений, в которых больные с синдромом 1-го типа составляют 10% всего населения.

### **Критерии оценивания знания и навыков студентов по теме.**

86-100 балл	Студент знает про моногенные заболевания. Может делать правильные выводы и принимает правильные решения, самостоятельно анализирует, может применять в практике знания по этой теме, полностью выполняет методы исследования, самостоятельно анализирует, понимает сущность о симптомах поражения, обобщает, оценивает.
71-85 балл	Студент имеет полное представление об моногенные заболеваниях, может рассказать этиологию, клинику, диагностику и лечение этих заболеваний. При объяснении допускает не большие ошибки. Применяет в практике знания, понимает сущность о симптомах поражения, знает, сможет рассказать.
55-70 балл	Понимает сущность моногенные заболеваниях, может рассказать этиологию, клинику, диагностику и лечение этих заболеваний., но допускает ошибки. Знает, может рассказать, имеет не большое представление о симптомах поражения, о топической диагностики патологии этих нервов.
0-55 балл	Плохо знает про нейростоматологические заболевания, не может рассказать, не имеет представления.



# Тубулопатия





1. Williams disease  
 2. DeLorain  
 3. Williams-Beuren syndrome



4. Newborn  
 5. 6 months  
 6. 1 year



800url.com/WWWHE5190



Cystine stone in the urinary bladder

#ADAM









## Занятие - 5

**Тема: Туболопатии. Болезни нарушения обмена в-в соединит. ткани.  
Наследственный фосфат-диабет, с-м де Тони-Дебре-Фанкони, цистинурия,  
хондродистрофия, тестикулярная феминизация, с-м Марфана, Элерса-Данло,  
несовершенный остеогенез. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, принципы  
лечения и профилактика. Курация больных.**

### *Технологическая карта практического занятия*

Стадии и время работы	Педагог	Обучающиеся (студенты)
Подготовительная стадия (10 минут)	1. Контролировать чистоту аудитории. 2. Проверить готовность студентов к занятию 3. Проверить посещаемость студентов на занятие	Слушают
1. Стадия введения в учебное занятие (10 минут)	1. Приготовит содержание практического занятия 2. Приготовить демонстрационные слайды для введения к занятию 3. Список литератур использованных на данном занятии: -Клиническая генетика. Бочков Н.П., Москва, Медицина, 1997. -Медицинская генетика для врачей. Лильин Е.Т, Богомаров Е.А, Гофман –Кадошников П.Б. Москва Медицина 1983г -Медицинская гегнетика // Бочков Н.П.,Захаров А.Ф.,ИвановВ.И.,Медицина,1984 -Тиббиёт генетикаси // Нишанбаев К.Н., Хамраева Ф.А., Эшонкулов О.Э. Абу Али Ибн Сино, 2000	Записывают тему Слушают
2 – основная стадия (135 минут)	1. Разделяем студентов на подгруппы и задаёт вопросы по теме;  2. Используется демонстративные плакаты; 3. Применяется мультимедии и слайды; 4. Демонстрация больных по данной теме, проводит лечебные дела; 5. Обобщает все информации по теме и делает выводы, награждает активных студентов и оценивает знания студентов	Разделяются на подгруппы  Смотрят Участвуют Слушают  Студенты предъявляют свою точку зрения на вопросы, добавлют свои мнения и сами тоже задают вопросы
Заключительная стадия (10 минут)	1. Заключение 2. Дается самостоятельная работа 3. Дается домашние задание	Слушают. Напишут выводы. Записывают задание на дом.

### Вопросы по теме:

1. Дайте определение мультифакториальным заболеваниям.
2. Дайте определение бронхиальная астма
3. Дайте определение язвенная болезнь
4. С генетических позиций язвенную болезнь можно разделить на какие группы
5. Дайте определение сахарный диабет
6. Роль генетических факторов в развитии сахарного диабета
7. Группы высокого риска по сахарному диабету
8. Наследственные синдромы, сопровождающиеся нарушением толерантности к глюкозе или резистентностью к инсулину, препараты действующие на углеводный обмен
9. Дайте определение ишемическая болезнь сердца (ИБС)
10. К генетически детерминированным факторам риска по ИБС относятся
11. Какие факторы приводят фенкопии гиперлипидемий, связанные с нарушением липидного обмена .
12. Укажите ВПР мультифакториальной природы

### Тесты по теме:

1. Укажите болезни, относящиеся к мультифакториальным:
  - а) все ответы верны;
  - б) врождённые пороки сердца, почек, диафрагмальная грыжа;
  - в) шизофрения, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз;
  - г) рак желудка, поджелудочной железы.
2. Какие методы используются для доказательства мультифакториальной природы болезни:
  - а) все ответы верны;
  - б) исследование ассоциации генетических маркёров с болезнью;
  - в) близнецовый;
  - г) клинико-генеалогический;
  - д) популяционно-статистический.
3. Мультифакториальные болезни характеризуются:
  - а) высокой частотой в популяции;
  - б) низкой частотой в популяции.
4. Укажите, что означает ассоциация мультифакториальной болезни с полиморфными системами:
  - а) более высокую частоту определённого маркёра среди больных по сравнению с таковой у здоровых;
  - б) расположение гена, обуславливающего болезнь, и гена маркерного признака на одной хромосоме;
  - в) наличие рекомбинации между геном болезни и геном полиморфной системы.
5. В основе клеточного онкогенеза могут лежать следующие генетические механизмы:
  - а) все ответы верны;
  - б) увеличение копий онкогена;
  - в) структурные хромосомные перестройки;
  - г) изменение последовательности ДНК в протоонкогене.
6. Повышенный риск мультифакториальной болезни оценивают на основании учёта:
  - а) все ответы верны;
  - б) данных клинико-генеалогического анализа;
  - в) вредных привычек;
  - г) наличия специфического биохимического маркёра.
7. Для мультифакториальных болезней характерны:
  - а) все ответы верны;
  - б) широкий спектр клинических проявлений;
  - в) различия больных по полу и возрасту;
  - г) популяционные различия в частоте.
8. Укажите этиологические генетические факторы при мультифакториальной патологии:

а) аддитивный эффект многих генов с различным относительным вкладом каждого в патогенез.

б) микроделеции и другие микроперестройки какой-либо хромосомы;

в) эффект единичного гена;

г) действие двух аллелей гена одного локуса;

9. К факторам, повышающим риск мультифакториальной болезни, относятся:

а) б и г

б) наличие аналогичной болезни у кровных родственников;

в) гетерозиготность по аутосомно-рецессивной болезни;

г) вредные факторы окружающей среды;

д) большое число детей в семье.

10. Назовите возможные механизмы потери конституциональной гетерозиготное типе антионкогену:

а) все ответы верны;

б) потеря участка хромосомы с нормальным аллелем антионкогена;

в) мутация нормального аллеля антионкогена;

г) митотический кроссинговер между хромосомами с нормальным и мутантным аллелем.

11. Какие внешнесредовые факторы способствуют реализации предрасположенности к ишемической болезни сердца:

а) все ответы верны;

б) жирная пища;

в) пища высокой энергетической ценности;

г) курение.

12. К болезням с мультифакториально обусловленной предрасположенностью относятся: а) все ответы верны.

б) ишемическая болезнь сердца;

в) язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;

г) шизофрения;

13. Укажите, на основании чего индивида можно отнести в группу повышенного риска по мультифакториальной болезни:

а) б и в

б) генеалогических данных;

в) специальных иммунологических или биохимических показателей;

г) тяжести течения болезни;

д) результатов цитогенетического исследования.

14. Укажите доказательства генетической обусловленности мультифакториальных болезней:

а) все ответы верны;

б) наличие более высокой конкордантности у монозиготных близнецов по сравнению с таковой у дизиготных близнецов в сходных средовых условиях;

в) более высокая заболеваемость у биологических родственников, чем у не имеющих кровного родства.

15. Коэффициент наследуемости отражает:

а) в и г;

б) вероятность развития заболевания у родственников пробанда;

в) вклад генетических факторов в подверженность заболеванию;

г) часть вариации количественного показателя, определяемую наследственными факторами.

16. Степень генетической детерминации мультифакториально обусловленного признака отражает:

а) коэффициент наследуемости;

б) коэффициент инбридинга;

в) показатель пенетрантности;

г) долю клеток с мутацией хромосом при мозаичном кариотипе.

17. Какие признаки могут свидетельствовать о семейной форме рака:

а) все ответы верны;

б) опухоль мозга и молочной железы у женщины;

в) рак толстой кишки у 32-летнего мужчины;

г) двусторонняя опухоль почек у 37-летней женщины.

18. Укажите болезни, относящиеся к мультифакториальным:



- а) б и д  
б) дефекты нервной трубки;  
в) семейная гиперхолестеринемия;  
г) муковисцидоз;  
д) бронхиальная астма, нейродермит, атопический дерматит.
19. Повышенный риск развития мультифакториальной болезни может быть выявлен:  
а) все ответы верны;  
б) клинико-генеалогическим методом;  
в) биохимическим методом;  
г) нагрузочными тестами.
20. Какие факторы препятствуют реализации наследственной предрасположенности к гипертонической болезни:  
а) б и г  
б) занятия физической культурой;  
в) эмоциональные нагрузки;  
г) правильное чередование труда и отдыха;  
д) употребление алкоголя.
21. К болезням с мультифакториально обусловленной предрасположенностью относятся: а) в и д  
б) гемохроматоз;  
в) псориаз;  
г) болезнь Вильсона—Коновалова;  
д) болезнь Бехтерева.
22. Каких факторов внешней среды следует избегать при высокой семейной предрасположенности к бронхиальной астме:  
а) в и г  
б) приёма антибиотиков;  
в) инфекции верхних дыхательных путей;  
г) контакта с аллергенами;  
д) инсоляции.
23. Какие характерные особенности свидетельствуют о мультифакториальной природе заболевания:  
а) все ответы верны;  
б) заболевание возникает чаще у женщин, чем у мужчин;  
в) заболевание возникает чаще у детей больных, чем у их внуков;

- г) риск повтора для второго ребёнка выше, когда больны оба родителя.
24. Какая терапия наследственных болезней в настоящее время применяется наиболее часто:  
а) б и в  
б) симптоматическая;  
в) патогенетическая;  
г) этиотропная.
25. Понятие генетического риска включает:  
А) вероятность возникновения наследственной болезни или болезни с наследственной предрасположенностью;  
б) повышенную вероятность иметь определённое заболевание в течение жизни;  
в) вероятность внутриутробной гибели плода.
26. Чем обусловлена прогрессивность течения наследственных болезней:  
а) непрерывностью функционирования мутантных аллелей.  
б) отсутствием положительных эффектов лечения:  
в) ростом и старением организма больного;
27. Укажите положения, характеризующие аутосомно-доминантный тип наследования:  
а) г и д  
б) родители больного ребёнка фенотипически здоровы, но аналогичное заболевание встречается у сибсов пробанда;  
в) сын никогда не наследует заболевание от отца;  
г) одинаково часто заболевание встречается у мужчин и женщин;  
д) заболевание передаётся от родителей детям в каждом поколении
28. Для болезни Тея-Сакса характерно:  
а. атрофия зрительного нерва  
б. симптом "соли с перцем"  
в. симптом "вишневой косточки"  
г. Деменция  
д. недостаток лизосомальной гидролазы

е. недостаток липопротеидной липазы

29. Для фенилкетонурии характерно:

а. аутосомно-рецессивный тип

наследования

б. аутосомно-доминантный тип

наследования

в. Гиперфенилаланинемия

г. Гипофенилаланинемия

д. слабоумие

е. судорожный синдром

ж. полиневропатический синдром

30. Для диагностики фенилкетонурии используют:

а. молекулярное ДНК-зондирование

б. микробиологический тест

в. определение содержания

фенилаланингидроксилазы

г. определение содержания фенилаланина в крови

д. определение содержания фенилаланина в моче

31. Обследованию на муковисцидоз подлежат:

а. больные с хронической легочной патологией

б. больные с синегнойной инфекцией

в. больные со стафилококковой инфекцией

г. женщины с первичным бесплодием

д. дети, не удваивающие массу тела к 7 месяцам

32. Формы взаимодействия между аллельными генами:

а. неполное доминирование

б. полимерии

в. Эпистаз

г. полное доминирование

д. кодоминантность

е. сверхдоминирование

33. Формы взаимодействия неаллельных генов:

а. кодоминантность

б. сверхдоминирование

в. Эпистаз

г. Полимерия

д. комплементарность

34. При мейозе осуществляется деление:

а. эквационное

б. редуционное

в. редуционно-эквационное

д. рекомбинантное (кроссинговер)

35. К основным ферментам репарации относят:

а. рестриктаза

б. лигазу

в. ДНК-полимеразу

г. Ганглиозидазу

д. ревертазу

36. Комплементарными друг другу являются:

а. цитозин – тимин

б. гуанин – цитозин

в. аденин – гуанин

г. цитозин – аденин

д. аденин – тимин

е. аденин – урацил

37. Важнейшие свойства генетического кода:

а. диплетность

б. триплетность

в. Тетраплетность

г. Вырожденность

д. универсальность

38. К регуляторным элементам структурного гена относят:

а. КЭП-сайт

б. промотор

в. Ревертазу

г. Энхансор

д. терминатор

39. Гетерохроматин представляют:

а. экзоны

б. темные полосы при дифференциальном окрашивании хромосом

в. Интроны

г. элементы гена, обеспечивающие жизнеспособность клетки

40. Методы работы с ДНК:

а. гибридизация соматических клеток

б. создание рекомбинантных молекул

в. Саузерн-блот гибридизация

г. создание библиотек ДНК-зондов

д. полимеразная цепная реакция

41. Как генетические маркеры могут быть использованы:
- а. полиморфизм хромосом (морфологические перестройки)
  - б. сцепленные признаки в родословных
  - в. полиморфные сайты рестрикции (ДНК-маркеры)
  - г. группы крови
  - д. геномный ДНК- отпечаток
42. Методы молекулярной диагностики наследственных болезней:
- а. прямое ДНК-зондирование
  - б. ПДРФ
  - в. геномная дактилоскопия
  - г. Дерматоглифика
  - д. кариотипирование
43. Функция белка Р 53:
- а. удлиняет пресинтетический период
  - б. увеличивает постсинтетический период
  - в. прекращает митоз
  - г. индуцирует синтез белков репарации
  - д. определяет апоптоз
44. Геномная библиотека представлена:
- а. учебным руководством по генетике
  - б. набором ДНК-зондов в составе рекомбинантных молекул
  - в. набором олигопраймеров к фланкирующим участкам гена
  - г. ДНК-зондами к сайтам рестрикции
  - д. коллекцией клонов известных хромосом
45. Уровни экспрессии гена:
- а. трансляционный
  - б. транскрипционный
  - в. Процессинг
  - г. Кроссинговер
  - д. посттрансляционный
46. Смысловые кодирующие участки ДНК представлены:
- а. уникальными последовательностями нуклеотидов
  - б. повторяющимися последовательностями нуклеотидов
  - в. кластерами генов
  - г. сайтами рестрикции
  - д. минисателлитами
47. Некодирующую ДНК характеризует:
- а. представленность повторяющимися последовательностями нуклеотидов
  - б. участие в трансляции
  - в. участие в регуляторных функциях
  - г. сохранение при сплайсинге
  - д. использование в качестве генетических маркеров
48. К хромосомным мутациям относят:
- а. трансверсия
  - б. трансляция
  - в. Делеция
  - г. Инверсия
  - д. мимикрия
49. Антимутагенными свойствами обладают продукты:
- а. грибы
  - б. орехи
  - в. Капуста
  - г. Лук
  - д. цикорий
50. К лекарственным мутагенам относят:
- а. некоторые антибиотики
  - б. антиконвульсанты
  - в. психотропные средства
  - г. Валериана
  - д. гормоны
51. Для химических мутагенов свойственно:
- а. наличие порога действия
  - б. зависимость от индивидуальных особенностей организма
  - в. зависимость от стадии развития клеток
  - г. зависимость от химического строения мутагена
  - д. зависимость от количества мутагена
52. К системе антимутагенной защиты в организме относят:
- а. цитохром С
  - б. серотонин
  - в. Глутатион
  - г. Гепарин
  - д. витамин Е
53. Аутосомно-доминантно наследуются:
- а. дистрофическая карликовость
  - б. хорея Гентингтона

- в. миопатия Эрба
  - г. миопатия Ландузи-Дежерина
  - д. нейрофиброматоз
54. Наследуются сцепленно с X-хромосомой миопатия:
- а. Беккера
  - б. конечностно-поясная Эрба
  - в. гипертрофическая Дюшена
  - г. плече-лопаточно-лицевая Ландузи-Дежерина
55. Генетическая гетерогенность обусловлена:
- а. разными мутациями в одном локусе
  - б. хромосомными aberrациями
  - в. нарушением на разных уровнях экспрессии гена
  - г. влиянием внешне-средовых факторов
  - д. мутациями в разных локусах
56. Клинический полиморфизм обусловлен:
- а. генетической гетерогенностью
  - б. влиянием внешне-средовых факторов
  - в. взаимодействием генов
  - г. геномными мутациями
57. Для сцепленных генов характерно:
- а. локализация в одной хромосоме
  - б. совместная передача признаков не зависит от кроссинговера
  - в. совместная передача признаков в поколениях
  - г. кодирование различных признаков
58. Для аутосомно-доминантного типа наследования характерно:
- а. отсутствие болезни у родителей
  - б. наличие болезни во всех поколениях родословной
  - в. проявление в гетерозиготном состоянии
  - г. независимость проявления болезни от пола
  - д. в гомозиготном состоянии усиление проявлений болезни
59. Для аутосомно-рецессивного типа наследования характерно:
- а. родители фенотипически здоровы
  - б. родители облигатные гетерозиготные носители

- в. при множественном аллелизме возможно появление "компаунд-гетерозигот"
  - г. инбридинг не влияет на частоту гена
  - д. несвойственно накопление гена в популяции
60. Для рецессивного X-сцепленного наследования характерно:
- а. дочери больного отца не получают ген болезни
  - б. дочери больного отца - облигатные носители гена
  - в. болеют лица мужского пола
  - г. у женщины -носительницы больными могут быть 25% сыновей
  - д. у больного отца 25% больных сыновей
61. Для X-сцепленного доминантного типа наследования характерно:
- а. частота заболевания мужчин и женщин одинакова
  - б. мужчина передает свое заболевание сыну в 50% случаев
  - в. больной отец передает заболевание 50% дочерей
  - г. заболевание мужчин, как правило, протекает легче
  - д. женщина передает свое заболевание 25% дочерей и сыновей
62. Закон Харди-Вайнберга позволяет рассчитать частоту:
- а. рецессивного гена
  - б. доминантного гена
  - в. гетерозиготного носительства
  - г. Кроссинговера
  - д. мутаций
63. К генетико-автоматическим процессам относят:
- а. естественный отбор
  - б. мутационный процесс
  - в. дрейф гена
  - г. Инбридинг
  - д. миграция генов

## Интерактивный метод

### ИГРА «НАЙДИ СВОЮ ПОЛОВИНКУ»

Различные фигуры (ручка, дерево, ваза, сердце, яблоко и т.п.), желательно из цветной бумаги, разрежьте пополам. На одной половинке напишите вопрос, на другой половинке – ответ к данному вопросу. Количество половинок должно совпадать с количеством участников. Те, кому попались вопросы, по очереди зачитывают их. Тот участник, у которого есть ответ на данный вопрос, должен поднять руку и зачитать ответ. Затем две половинки совмещаются: если половинки совпадают, то ответ считается верным.

#### Список вопросов и ответов для игры «Найди свою половинку».

№	Вопрос	Ответ
1	Дайте определение мультифакториальным заболеваниям	Мультифакториальные заболевания - развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды. Болезни с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с соответствующим генотипом (сочетание «предрасполагающих» аллелей) при провоцирующем действии факторов среды. Наследственная предрасположенность к болезни может иметь полигенную и моногенную основу. Соотносительная роль генетических и средовых факторов различна не только для данной болезни, но и для каждого больного.
2	Бронхиальная астма	Бронхиальная астма - заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. Основные предрасполагающие факторы - атопия и гиперреактивность бронхов - генетически обусловлены. Контроль базального уровня общего IgE осуществляется кластером генов длинного плеча 5 хромосомы 1). Бронхиальная гиперреактивность связана с генетическими маркерами того же сегмента . На этом же участке расположены гены интерлейкинов , активирующих тучные клетки, ген, кодирующий 2-адренорецептор. Каждый из генетических факторов предрасположенности повышает

		<p>вероятность заболевания астмой, а их комбинация приводит к высокому риску реализации болезни при минимальном участии факторов внешней среды. Наиболее значимые из них - патологическое течение внутриутробного периода, недоношенность, нерациональное питание, поллютанты и табачный дым, ОРВИ. Часто БА сочетается с атопическим дерматитом, основным предрасполагающим фактором которого также является атопия.</p>
3	<b>Язвенная болезнь определение</b>	<p>Язвенная болезнь - хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся образованием язвы желудка или двенадцатиперстной кишки вследствие нарушения общих и местных механизмов нервной и гуморальной регуляции основных функций гастродуоденальной системы и трофики, а также развития протеолиза слизистой оболочки.</p>
4	<b>С генетических позиций язвенную болезнь можно разделить на какие группы</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Язвенная болезнь в целом как болезнь с наследственным предрасположением, характерным для мультифакториального наследования.</li> <li>2. Язвенная болезнь, укладывающаяся в моногенный (чаще аутосомно-доминантный) тип наследования.</li> <li>3. Язвенная болезнь как одно из клинических проявлений нескольких наследственных синдромов.</li> <li>4. Язвенное поражение гастродуоденальной системы при некоторых соматических заболеваниях.</li> </ol>
5	<b>Сахарный диабет определение</b>	<p>Сахарный диабет - гетерогенное по своей природе заболевание, в этиологии и патогенезе которого участвуют как внутренние (генетические, иммунные), так и внешние (вирусные инфекции, интоксикации), факторы, взаимодействие которых приводит к нарушению углеводного обмена.</p>
6	<b>Роль генетических факторов в развитии сахарного диабета</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Сахарный диабет, равно как и нарушенная толерантность к глюкозе, является постоянным компонентом примерно 45 наследственных синдромов.</li> <li>2. Различные клинические проявления и распространенность сахарного диабета в этнических группах не всегда объясняются</li> </ol>

		<p>только различиями в условиях внешней среды.</p> <p>3. Среди больных сахарным диабетом есть группы людей с разной зависимостью от инсулина.</p> <p>4. Существует сахарный диабет взрослых, который наследуется моногенно по аутосомно-доминантному типу.</p> <p>5. Различные варианты сахарного диабета можно моделировать на экспериментальных животных.</p>
7	<b>Группы высокого риска по сахарному диабету</b>	<p>1. Монозиготный близнец больного сахарным диабетом;</p> <p>2. Лицо, у которых один или оба родителя больны или болели сахарным диабетом;</p> <p>3. Женщина, родившая ребенка с массой тела более 4,5 кг., а также мертвого ребенка с гиперплазией островкового аппарата поджелудочной железы.</p> <p>Нерациональная лекарственная терапия - один из важнейших факторов риска развития сахарного диабета.</p>
8	<b>Наследственные синдромы, сопровождающиеся нарушением толерантности к глюкозе или резистентностью к инсулину, препараты действующие на углеводный обмен</b>	<p>- генные: Синдром Луи-Бар, муковисцидоз, анемия Фанкони, дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, гликогеноз I типа, подагра, гемохроматоз, хорея Гентингтона, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля, синдром Прадера-Вилли.</p> <p>- хромосомные: синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Шерешевского-Тернера.</p> <p>Препараты, действующие на углеводный обмен: адреналин, аминазин, кофеин, сальбутамол, суросемид, кортикостероиды, тироксин, СТГ, АКТГ, допегит, клофелин, трентал, ПАСК, салицилаты, бутадиион, сульфаниламиды</p>
9	<b>Ишемическая болезнь сердца (ИБС)</b>	<p>ИБС возникает вследствие уменьшения или прекращения снабжения миокарда кровью в связи с патологическим процессом в коронарных сосудах. Основная часть ИБС представляет собой мультифакториальную патологию, характеризующуюся формированием заболевания в процессе взаимодействия генетических и средовых факторов, которые приводят к непосредственным причинам ИБС: 1) спазм коронарных артерий; 2) атеросклероз</p>

		<p>коронарных сосудов. Основной патофизиологический механизм ИБС - несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока их удовлетворить.</p>
10	<p><b>К</b> генетически детерминированным факторам риска по ИБС относятся</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- пол пробанда: у женщин клинические проявления возникают на 10-15 лет позже, это связано с гормональными различиями и морфологическими особенностями строения коллатеральных сосудов коронарных артерий;</li> <li>- тип телосложения: чаще сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, встречаются у лиц с гиперстеническим типом телосложения;</li> <li>- определенное строение коронарных сосудов;</li> <li>- повышенный уровень общего холестерина в крови; высокий уровень в крови липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП); низкая концентрация липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);</li> <li>- небольшая активность рецепторов ЛПНП;</li> <li>- нарушения в свертывающей системе крови (увеличение фибриногена в сыворотке крови, наследственная недостаточность фибринолитической активности);</li> </ul>
11	<p>Какие факторы приводят фенокопии гиперлипидемий, связанные с нарушением липидного обмена .</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- курение (смертность от ИБС среди курящих выше в 2-5 раз, чем среди некурящих);</li> <li>- гиподинамия (риск смерти от ИБС у физически малоактивных людей в 3 раза выше);</li> <li>- несбалансированное питание; изменение минерального состава воды - длительный прием мягкой воды, бедной минеральными солями (Ca, Mg, литий, цинк);</li> <li>- воздействие отрицательных психосоциальных факторов;</li> <li>- прием контрацептивных стероидов</li> </ul>
12	<p>Укажите ВПР мультифакториальной природы</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- расщелина губы и неба, спинно-мозговая грыжа, стеноз привратника, анэнцефалия и черепно-мозговая грыжа, вывих бедра, гидроцефалия, гипоспадия, косолапость.</li> </ul>



## Содержание занятия

**Мультифакториальная болезнь** как определенный фенотип представляет собой результат взаимодействия экспрессии промежуточного фенотипа предрасположенности к определенному заболеванию и накопления в организме последствий специфических для появления фенотипа болезни влияний факторов внешней среды. Предрасположенность к полигенной болезни экспрессируется каким-либо полигенным комплексом или всем геномом. Специфические для экспрессии фенотипа болезни факторы, принадлежащие самому организму или внешней среде, выступают в роли условий возникновения заболевания, которые часто определяют как факторы его риска. По признаку предрасположенности к полигенной болезни в основной популяции наблюдают ряд плавных переходов от минимальной предрасположенности к ее максимальной выраженности без каких-либо разрывов. Частотное распределение по признаку предрасположенности к мультифакториальной болезни, который проявляет непрерывную изменчивость, соответствует кривой нормального распределения. Под пороговой предрасположенностью понимают тот минимальный ее уровень, при котором кумуляция в организме последствий воздействий условий возникновения болезни (внутренних и внешних) может вызвать фенотип мультифакториального заболевания. Каждый из генов полигенного комплекса, кодирующего генетическую составляющую предрасположенности к полигенной болезни, мало влияет на ее фенотип, но совместно они экспрессируют соответствующий комплекс ее элементов при условии определенного накопления в организме последствий воздействий условий заболевания. В основе непрерывной изменчивости предрасположенности лежат как различная степень накопления в организме варьирующих по силе, другим характеристикам воздействий внешней среды и присущих самому организму влияний (внутренние и внешние условия заболевания), а также изменчивость генотипа. По ходу онтогенеза происходит непрерывное усиление предрасположенности к мультифакториальной болезни при условии определенной специфичности действий внутренних и внешних факторов, то есть эффектов условий, специфичных для индукции заболевания.

### ***Язвенная болезнь***

Под язвой понимают образование более или менее стойкого очагового дефекта в стенке полого органа (желудка, двенадцатиперстной кишки), причем деструктивный процесс начинается со стороны слизистой оболочки. По глубине поражения язвы могут быть поверхностными, ограничивающимися только слизистой оболочкой, и глубокими, захватывающими мышечную и серозную (брюшинную) оболочки органа. При сквозной деструкции стенки возникает прободение, или перфорация (полный дефект), стенки органа с излитием его содержимого в брюшную полость. При медленном течении деструктивного процесса снаружи, к стенке изъязвленного органа, прилипают соседние органы (например, печень), и язвенный дефект может распространяться и на них; тогда говорят о пенетрирующих, т. е. проникающих, язвах.

По продолжительности существования различают острые и хронические язвы. Острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки чаще вторичные, они представляют собой реакцию желудка либо на близко расположенный воспалительный процесс (например, при остром панкреатите), либо на общий, системный патологический процесс (травматический шок при

множественных повреждениях туловища и конечностей, острую кровопотерю, массивные ожоги, отравления и др.) В последнем случае желудок «заявляет о себе» как «шоковый орган» человека, отвечающий однотипной болезненной реакцией на различные экстремальные патологические процессы.

Острые язвы также образуются при длительном приеме внутрь медикаментов, обладающих повреждающим действием на слизистую оболочку желудка (аспирин, бруфен, гормоны типа преднизолона).

Значительно более распространенными в клинической практике являются хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. В частаящее время они относятся к наиболее частым хроническим заболеваниям органов пищеварения, особенно в России (заболеваемость язвой в Москве и С.-Петербурге годах достигает 5-7 человек на 1000 жителей, что в 2,5-3 раза больше, чем в США). Общим их признаком является стойкость болезненного процесса, проявляющаяся в затрудненном заживлении язвенного дефекта и в склонности его к рецидивам. Язва то заживает с образованием рубца, то вновь «открывается» на том же месте или вблизи него, и такое состояние длится годами. Рубцы (после заживления язв) деформируют и перегибают стенки органов, мешают прохождению пищи, а, локализуясь в «узких» местах (привратник желудка, луковица двенадцатиперстной кишки), могут суживать их просвет. Образуется участок стеноза (стойкого сужения просвета пищеварительной трубки), при котором человек чрезвычайно быстро истощается и может умереть от голода.

Кроме медленно формирующихся деформаций и стенозов, язва в своем развитии может осложняться такими опасными для жизни осложнениями, как перфорация и внутреннее кровотечение.

Результаты многолетнего изучения закономерностей развития хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки позволили считать их проявлениями язвенной болезни. Ведь, с одной стороны, стойкость язвенных дефектов, их излюбленная локализация в строго определенных зонах пищеварительного канала, типичность симптоматики и развития осложнений - все это указывает на какой-то единый механизм патологического процесса, имеющийся при этом заболевании.

С другой стороны, у многих больных с зажившей язвой остаются предпосылки для ее нового появления, т. е. рецидива. У врачей давно создалось впечатление о какой-то поломке, срыве неких механизмов защиты слизистых оболочек человека от язвообразования.

Современные взгляды на происхождение язвенной болезни сводятся к следующим положениям:

Во-первых, непосредственным «исполнителем» язвы является кислое желудочное содержимое, содержащее большое количество соляной кислоты и разрушающего белки фермента пепсина (см. общую часть раздела). В норме разрушения слизистой оболочки этой агрессивной средой не происходит, тогда как при язвенной болезни наблюдается как бы «самопереваривание» ее, причем с участием микробов, обитающих в полости желудка (их название - «геликобактер»).

При язвенной болезни происходит нарушение секреторной деятельности желудка с продукцией избыточного количества соляной кислоты и пепсина, превышающего возможности защитных свойств слизистых оболочек. Как правило, язвенные дефекты, особенно в двенадцатиперстной кишке, образуются при очень высокой кислотности желудочного содержимого, и практически не возникают при низкой.

При язве двенадцатиперстной кишки в большей степени нарушается 1-я, «нервная», фаза желудочной секреции, тогда как при язве желудка - 2-я, гормональная (увеличивается

выброс гастрина в ответ на пищу). Таким образом, все язвы двенадцатиперстной кишки и большая часть язв желудка возникают именно в результате «слома» механизма желудочной секреции. Как уже было рассказано выше, в норме механизм секреции включается перед едой, продолжается во время еды и автоматически выключается через 2 часа после еды. У сытого человека, а также ночью, желудок «отдыхает» и практически не вырабатывает соляной кислоты, кроме тех ничтожных ее количеств, которые нужны для защиты других отделов пищеварительного тракта от микробов («базальная секреция»). У язвенного же больного этот механизм «сломан». У него желудок работает постоянно, как двигатель - «вразнос», даже ночью, когда он пуст и должен отдыхать. Нарушается тонкий химизм обмена веществ - организм весь «исходит» на продукцию соляной кислоты. Нарушены механизмы нейтрализации кислоты клетками слизистой оболочки. И это, конечно, бесследно не проходит - образуются язвы. Более того, они в чрезвычайно кислой среде и зажить-то не могут, а если все-таки заживают, то быстро открываются вновь.

А вот условия развития самой «поломки» механизма желудочной секреции известны к настоящему времени лишь частично. Предполагается, что к этому ведет неправильное питание, постоянное переутомление, стрессы и т. д. В последние годы все большее значение придается «внутренним» факторам: обнаружена связь язв с группой крови человека - наиболее «язвенной» является 0(1) группа крови. Совершенно определенно можно говорить о наследственной предрасположенности к возникновению язв.

Во всяком случае, в будущем ожидается создание своеобразного «наследственного портрета язвенного больного», что, разумеется, поможет реальным пациентам, ведь лечебные воздействия им будут производиться профилактически, еще до развития язв.

Врачи-практики нередко отмечали, что хронические язвы в желудке, особенно в его верхних отделах («нетипичные» места) могут развиваться и при нормальной и даже пониженной желудочной секреции, когда кислоты в нем мало. В чем тут дело?

Анализ большого контингента подобных случаев показал, что в большинстве своем - это пациенты зрелого и пожилого возраста, и, как правило, отягощенные различными другими заболеваниями, в основном сосудистыми (атеросклероз, гипертоническая болезнь и пр.) Кроме этого, у них была обнаружена той или иной выраженности атрофия (т. е. уменьшение размеров) слизистой оболочки желудка, что отличало пациентов от страдающих «высококислотными» язвами двенадцатиперстной кишки (у тех, как правило, секреторная оболочка хорошо развита и буквально «сочится» соком).

Было высказано предположение, в последствии подтвердившееся, о том, что язвы могут образовываться и при нормальной (и даже пониженной) секреции, но при снижении защитных свойств слизистой оболочки. У таких больных желудочная слизь, защищающая орган от кислоты и пепсина, либо вырабатывается в недостаточных количествах, либо качественно неполноценна. И это понятно: сосудистые заболевания в старшей возрастной группе приводят к ухудшению питания желудка, и его продукты, в частности, защитная слизь, становится бедна цитопротекторами (буквально - цитопротекторы это «клеточные защитники» - группа веществ желудочной слизи белковой углеводной природы, обладающих защитными свойствами).

Именно у пациентов этой группы язвы желудка при длительном существовании переходят в рак.

Таким образом, можно считать установленным, что хронические язвы у человека возникают либо при резком и стойком повышении секреции соляной кислоты и пепсина вследствие поломки механизмов желудочной секреции в той или иной фазе, либо при значительном

снижении защитных свойств слизистых оболочек. В первом случае возникают преимущественно язвы двенадцатиперстной кишки (у молодых людей), во втором речь идет о язвах желудка у людей пожилых и больных. В том и другом случае механизм язвы заключается в самопереваривании участков слизистых оболочек.

Следует упомянуть и еще об одном редком заболевании, сопровождающемся множественными изъязвлениями желудка. Это - болезнь Цоллингера, в основе которой лежит маленькая, часто доброкачественная опухоль, вырабатывающая гастрин - гастринома. Эта гормонально-активная опухоль обычно локализуется в поджелудочной железе, а попадающие в кровь большие количества гастрина, постоянно и резко стимулируя желудочную секрецию, приводят к образованию язв. Особенности язв при болезни Цоллингера включают: крайне упорное их течение, склонность к кровотечениям, рецидивирование даже после стандартных противоязвенных операций (резекции желудка). Радикальное излечение наступает лишь при удалении гормонально-активной опухоли, реже - после полного удаления желудка со всем кислотопродуцирующим аппаратом.

### **СИМПТОМЫ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

Основным, бросающимся в глаза, признаком язвы являются стойкие боли. Это значит, что пациент ощущает их долго, в зависимости от своей терпеливости - неделю, месяц, полгода. Если необследованный больной терпит боли долго, то он может заметить такой признак, как сезонность болей - их появление в весенние и осенние месяцы (зима и лето проходят при их отсутствии).

Язвенная боль чаще локализуется в подложечной области, на середине расстояния между пупком и концом грудины; при язве желудка - по средней линии или слева от нее; при язве двенадцатиперстной кишки - на 1-2 см вправо от средней линии. Причиной язвенных болей служит периодический спазм привратника желудка и раздражение изъязвленной стенки органа соляной кислотой.

Язвенные боли могут быть разной интенсивности, что зависит как от терпеливости пациента, так и от глубины язвы. При прочих равных условиях боли при язве двенадцатиперстной кишки более сильные, чем при язве желудка. Чаще боли, по сравнению, например, с коликами, значительно слабее, интенсивность их небольшая или средняя, характер болей - ноющий.

Для язвенных болей характерна связь с приемом пищи. При локализации язвы в желудке боли возникают после еды - тем скорее, чем «выше» язва (т. е. ближе к пищеводу); натошак боли успокаиваются. При язвах двенадцатиперстной кишки типичны так называемые голодные и ночные боли, которые, наоборот, уменьшаются или проходят сразу после еды, а через 2-3 часа - возобновляются вновь.

Особенно хорошо облегчает боли при язве двенадцатиперстной кишки прием какой-либо особой пищи, например, молока или жидкой каши. У большинства больных с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки боли облегчаются после приема питьевой соды («содовая проба» - взять порошок питьевой соды на кончике ножа, всыпать в полстакана кипяченой воды и дать выпить пациенту во время болей). Если боли мгновенно, как стенокардия от нитроглицерина, проходят, то скорее всего перед вами именно «язвенный» больной.

Появлению или усилению язвенных болей предшествует «грех» накануне или позавчера. Вспомните, не было ли обильного «возлияния», острой пищи, непривычной пищи. Боли более интенсивны в плохую погоду, когда дует сильный ветер и дождь льет как из ведра. Говорят, имеется связь между геомагнитной и солнечной активностью и обострением язвы.

Часто «язвенные» больные чувствуют, что язва у них «открылась» и заболела после ссоры, скандала, неприятностей на работе, похорон и т. п. Интересно, что и чрезмерно сильные положительные эмоции тоже могут спровоцировать боль.

Нередко боли появляются или становятся более сильными после лечения простуды аспирином, после назначения, например, бруфена (или его аналогов) по поводу суставных болей.

Как уже было сказано, длительный прием гормонов (преднизолона и его аналогов), например, для лечения ревматизма или тяжелой бронхиальной астмы, закономерно приводит к острым язвам или обострению хронических, особенно если профилактически не принимались препараты из группы желудочных протекторов.

При обострении язвы и особенно при ее прободении ритм язвенных болей меняется - они становятся постоянными, мучительными. Особенно беспокоят пациентов боли при язвах, проникающих в поджелудочную железу. При пенетрации в печень иногда боли уменьшаются при положении больного на левом боку.

Язвенные боли, особенно при «высокосекреторных» язвах двенадцатиперстной кишки, весьма часто сопровождаются изжогой,- неприятным, жгучим ощущением в подложечной области, пищеводе и даже в полости рта. Изжога натошак свидетельствует о высокой и неправильной секреции желудком соляной кислоты.

В период обострения, примерно у 30-40% больных с язвой, наблюдаются рвота, причем содержимое рвотных масс кислое на вкус. Рвота более характерна для язвы желудка и при развитии язвенного стеноза (сужения желудка рубцами); в последнем случае рвоты часты, возникают легко и без усилий, принося громадное облегчение. При стенозе происходят рвоты застойным желудочным содержимым, с дурным запахом. Нередко в рвотных массах находится пища, съеденная накануне. Для язв, протекающих с чрезмерно высокой кислотностью, характерны запоры, нередко с кишечными коликами. Наконец, у язвенных больных часто наблюдается чувство внутренней напряженности и повышенная раздражительность. Это - не причина, а следствие язвы, результат неправильной рецепторной деятельности нервной системы в целом. Часто уже по своему изменившемуся настроению язвенники верно судят об обострении заболевания.

При наблюдении за «язвенными» больными необходимо учитывать их внешний вид: «Портрет язвенника» с поражением желудка: мужчина средних лет или пожилой; худой, с недовольным выражением лица, часто морщится, крайне разборчив в еде. «Язвенники» с поражением двенадцатиперстной кишки - куда более разнообразная компания. Преобладает молодой возраст, активные профессии. В компании, когда-то состоящей в основном из мужчин, в настоящее время преобладают женщины. Предполагается, что этот феномен связан с их высокой социальной активностью, ролью в семье, более частым курением. Компания таких «язвенников» - курящая, любящая поесть, выпить и повеселиться. Люди они шумные, «заводные», отнюдь не истощенные и даже повышенного питания; едят с аппетитом. Обострения переживают трагически; весьма мнительны.

Встречаются и случаи язв с безболевым, бессимптомным течением. Правда, при ощупывании живота у таких больных все-таки отмечается болезненность в «язвенных точках» подложечной области. Иногда первым симптомом хронической язвы является ее перфорация или кровотечения; тогда человек оказывается в пиковой ситуации. Не стоит дожидаться поэтому развертывания всех описанных симптомов. В современной жизни язвы

нередко диагностируются при небольших болях и изжогах при отсутствии яркой клинической картины.

*Переход язвы желудка в рак* можно заподозрить по следующим симптомам:

1. изменение ритма болей, потеря связи их с приемом пищи;
2. стойкое снижение кислотности желудочного содержимого;
3. появление комплекса «малых признаков» рака - отвращение к пище, особенно мясной, утомляемость без причины, дурной запах изо рта, небольшое повышение температуры тела и т. п.;
4. появление симптома А.В.Мельникова - если в норме объем нижней губы человека всегда больше верхней, то при раке желудка наблюдаются обратные соотношения.

В случаях обострения хронической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки больные нуждаются в лечении в условиях больницы (стационара).

#### **Диагностика язв желудка и двенадцатиперстной кишки**

Диагностика язв желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время основывается на прямой визуализации язвы. Клинические симптомы имеют важное, но косвенное значение.

Наиболее щадящим методом диагностики является контрастное рентгеновское исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, при котором больной выпивает суспензию сульфата бария, задерживающую рентгеновские лучи, а врач-рентгенолог исследует полость желудка и кишки. Опытные рентгенологи на хорошей аппаратуре «видят» каждую складочку слизистой оболочки и диагностируют язву по феномену «ниши» или «пятна» - стойкой задержке сульфата бария в язвенном дефекте. К преимуществам этого метода диагностики относятся еще и возможность оценки функции желудка, его моторики. Исследование обязательно проводят при подозрении на язвенный стеноз (оценка проходимости по скорости эвакуации взвеси сульфата бария из желудка) и рак желудка (оценка возможности удаления органа). Все-таки язвы, особенно рецидивные и небольшие, выявляются при этом не всегда.

Большой диагностической ценностью обладает эндоскопическое исследование с введением в полость желудка через рот фибродуоденоскопа - прибора с волоконной оптикой, позволяющего глазом осмотреть полость желудка и двенадцатиперстной кишки и прямо увидеть язву, а также произвести некоторые лечебные манипуляции (остановку кровотечения, лазерное облучение и т. п.). При фиброгастроуденоскопии врач получает более точную информацию о размерах, глубине и локализации язвы, ее осложнениях, состоянии других отделов слизистой оболочки. Исследование незаменимо при подозрении на рак, когда эндоскопист оценивает протяженность опухоли, а также может взять на исследование ее кусочек, чтобы подтвердить диагноз и установить степень ее злокачественности.

Фиброгастроуденоскопия тоже не обладает стопроцентной диагностической ценностью. Иногда язва «теряется» в отечных складках слизистой оболочки, прикрывается слизью и т. п. Имеют значение качество аппаратуры, опыт эндоскописта и подготовка больного.

При выявленной язве необходимо исследовать особенности желудочной секреции больного. Для этого в желудок вводят зонд, по которому желудочное содержимое отделяется наружу. Лаборант исследует объем, кислотность и другие свойства желудочного сока без стимуляции и после введения различных стимуляторов желудочной секреции. Результаты исследования

свидетельствуют о нарушениях той или иной фазы секреторного процесса и важны при выборе лечения.

В последнее время пользуются упрощенным методом - рН-метрией желудка, при которой используется специальный зонд с датчиком, позволяющий мгновенно получить результат. рН желудочного содержимого в норме натощак не должен быть меньше 2.

Альтернативными методами диагностики язвы являются иридодиагностика (осмотр радужки глаза) и аурикулодиагностика (исследование ушной раковины). Дело в том, что на радужной оболочке глаз и на ушных раковинах человека имеются определенные зоны (или точки), «ответственные» за заболевания различных органов человека. Опытный специалист при осмотре и проверке чувствительности этих точек может предположить, а иногда даже точно диагностировать то или иное заболевание, в том числе язвенную болезнь. Точность метода приближается к точности рентгеновского исследования желудка.

## **ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

Можно не лечить насморк - он пройдет сам. Можно не лечить гастрит - он вряд ли пройдет вообще. Но язву лечить надо, чтобы не оказаться в пиковой ситуации - где-нибудь в лесу или на море, когда понадобится экстренная хирургическая операция.

Качество жизни у «язвенников» резко снижено. Желудок, который должен доставлять людям удовольствие, приносит им страдания. Нельзя позволить себе ничего «вкусенького», нельзя выпить хорошего вина-все эти маленькие радости вызывают боли. «Язвенный» больной - нервный, вспыльчивый, часто нетерпим в обществе и в семье. Он мучается сам и мучает родных.

Лечение язвы двенадцатиперстной кишки и язвы желудка - это лечение двух разных заболеваний; лекарственные схемы тут также различны.

Общие задачи лечения.

1. Основным видом лечения хронических неосложненных язв двенадцатиперстной кишки является лекарственная терапия, тогда как при язвах желудка применяется как медикаментозное, так и хирургическое лечение.

2. Даже неосложненные, но длительно существующие, плохо заживающие язвы желудка у пожилых людей подлежат хирургическому лечению, так как часто переходят в рак. Правило здесь такое: чем больше язва, чем ближе она к пищеводу, чем старше больной и чем ниже кислотность - тем настоятельнее пациенту рекомендуется операция - удаление части желудка с язвой.

3. Плановые операции по поводу язв двенадцатиперстной кишки предпринимают только в случаях агрессивного течения язв, когда правильно подобранная современная терапия не приносит успеха. Обычно длительность существования таких язв исчисляется годами, и больные указывают на имевшиеся у них кровотечения.

4. Операция безусловно необходима при рубцово-язвенном стенозе, независимо от локализации язвы и даже от ее наличия, язвы как таковые могут давно зажить, но вызванное ими сужение просвета желудка и двенадцатиперстной кишки представляет собой самостоятельное заболевание и требует хирургического лечения.

5. Такие осложнения язв, как кровотечения и перфорации (прободения) требуют срочной хирургической помощи.

### **Характеристика препаратов, применяемых для лечения язв.**

История лечения язв началась с применения *антацидов*, или ошлачивающих веществ, которые нейтрализуют избыток кислоты в содержимом желудка. К ним относятся следующие вещества.

*Пищевая сода*, или гидрокарбонат натрия. В желудке происходит необратимое взаимодействие соды с соляной кислотой с образованием углекислого газа. Достоинство пищевой соды - в мгновенной нейтрализации кислоты. Недостатки: выделение углекислого газа, который вторично стимулирует желудочную секрецию; а также всасывание в кровь непрореагировавшего количества соды, что вызывает щелочные сдвиги в организме.

*Карбонат кальция* (известь, мел). Он сильнее, чем пищевая сода, провоцирует вторичную секрецию и вызывает запоры при длительном приеме.

*Оксид магния*. Обладает, наоборот, послабляющим эффектом.

*Трисиликат магния*. В желудке препарат переходит в гелеобразное состояние. Образующийся силикагель обладает защитными и абсорбирующими (всасывающими) свойствами. Отмечается послабляющее действие.

*Гидроксид алюминия*. Препарат применяют в гелеобразных лекарственных формах, обладающих обволакивающим и адсорбирующим действием. Может способствовать развитию запоров.

*Смесь Бурже*, состоящая из гидрокарбоната натрия, фосфата натрия и сульфата натрия. Принимают по 1/г чайной ложки в 1/2 стакана теплой воды.

Ощелачивающие вещества находятся в таких лекарственных формах, как таблетки викалина, беллалгина, викаира, бекарбона, а также в гелеобразных жидких субстанциях - альмагель (оксиды магния и алюминия), фосфалюгель (гель фосфата алюминия), Maalox и др.

Эффект антацидов выражается в уменьшении боли и изжоги и достигается путем снижения кислотности желудочного содержимого. Продолжительность действия антацидов зависит от их кислотной емкости (ощелачивающей способности) и колеблется от 20 минут до часа. Поэтому антациды лучше принимать дробно, маленькими порциями, 4-6 раз в день и более. Назначаются перед едой, через 2 часа после еды и на ночь.

Уменьшая симптомы язвенной болезни, антациды несколько способствуют заживлению язв, но совершенно не действуют на ее причину.

***Блокаторы желудочной секреции*** - производные циметидина.

Первым препаратом этой группы был циметидин. Основное свойство-прерывание (блокада) нервно-рефлекторной и гормональной цепи, запускающей выработку соляной кислоты.

Блокаторы выпускаются под различными коммерческими названиями: Циметидин (цинамет, гистодил, тагамет, беломет), Ранитидин (рантак, гистак, ранисан, пепторан), Низотидин (аксид), Фамотидин (пепсид, гастр, лецидил).

Под действием этих препаратов надежно подавляется выработка соляной кислоты и пепсина, устраняются спазмы и боли в желудке, который как бы «отдыхает». Действие наступает сразу, боли полностью исчезают через 4-5 дней лечения, изжога и рвота - через неделю. Заживление язв в условиях паралича секреции происходит за 4-6 недель лечения; этот срок значительно меньше, чем при лечении другими препаратами.

Побочные эффекты: жидкий стул в начале терапии (2-3 дня, затем нормализуется); при длительном введении больших доз - аритмии сердца, снижение потенции у мужчин (только под воздействием циметидина).

***Блокаторы секреции других фармакологических групп***. Сюда относятся вещества, которые, в отличие от циметидина и его производных, обладают неспецифическим эффектом. Помимо блокады желудочной секреции, они действуют и на другие органы и системы.

Естественным блокатором растительного происхождения является экстракт красавки (белладонны), содержащий вещество атропин. Атропин снижает не только выработку соляной кислоты, но и двигательную активность желудочно-кишечного тракта, вызывает



сердцебиение, расширение зрачков, сухость во рту, расслабляет мускулатуру желчных и мочевыводящих путей и др. Экстракт красавки, содержащий атропин, содержится в таблетках бикарбона (с содой), белластезина (с анестезином) и беллалгина (с содой, анальгином и анестезином). Эти препараты имеют вспомогательное значение при лечении язв.

Менее активным, чем атропин, является платифиллин, выделенный из листьев подснежника. Выпускается в таблетках и ампулах.

Значительно меньшими сопутствующими эффектами обладает метацин, который в основном расслабляет мускулатуру желудка (снимает спазм) и мягко уменьшает желудочную секрецию.

Более специфическим в отношении желудочной секреции свойством обладает пирензепин, или гастроцепин. На двигательную активность желудка почти не влияет; хорошо и на длительный срок уменьшает секрецию кислоты. Способствует заживлению язв и профилактике рецидивов.

Есть в настоящее время и вещества, препятствующие образованию соляной кислоты в секретирующих клетках. Очень эффективным и избирательно действующим веществом этой группы является препарат омепразол (лозек, логастрин). Отличается длительным эффектом (принимается 1 раз в сутки); применяют при непереносимости циметидина и для поддерживающей терапии.

Снижения желудочной секреции можно достичь и при использовании других препаратов: гормональных - соматостатина (октреотид, сандостатин); даларгина, мочегонных - диакарба и других групп.

**Цитопротекторы**, или «защитники» клеток слизистой оболочки желудка. Лечение ими особенно актуально при язвах желудка, при которых защитные свойства слизистых оболочек резко снижены. Цитопротекторов очень много. Одни из них преимущественно повышают образование защитной слизи - это препараты из корня солодки (сироп, экстракты, таблетки «ликвиршпон» гранулы «флакарбин») и корневища аира (викаир, викалин и др.).

Другие вещества улучшают защитные свойства слизи - это сок сырой капусты, содержащий витамины «U» (противоязвенный витамин, от лат. «Ulcus» - язва), отвар корней девясила (препарат «алантоин» в таблетках).

Группа веществ под названием «простагландины» (получены из сока предстательной железы; обладает выраженным защитным свойством на клетки слизистой оболочки желудка). Сюда относится препарат ципотек (мизопропрост), особенно эффективный при язвах, вызванных длительным приемом раздражающих и повреждающих желудок медикаментов (аспирин, бруфен, преднизолон и др.). К этой группе примыкают витамины E и B<sub>1</sub>, стимулирующие выработку организмом собственных простагландинов, что дает защитный эффект на слизистые оболочки.

Наконец, в группу цитопротекторов входят естественные ранозаживляющие вещества, содержащиеся в меде, облепиховом масле, подорожнике, моркови («каротолин»), горном воске, или мумие, и др. Применение их в сочетании с блокаторами секреции ускоряет заживление язв.

К веществам, защищающим слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, относятся и пленкообразователи, или «механические» цитопротекторы. Главный представитель этой группы - сукральфат (Keal, Carafate, улькогант и др.). Это вещество создает пленку на дефекте слизистой оболочки (язве), что предохраняет ее от действия

кислоты. Препарат особенно показан при глубоких, свежих язвах, при внезапном кровотечении и т. п.

**Препараты висмута.** Это - вещества комбинированного действия. С одной стороны, висмут как бы обволакивает дефекты слизистой оболочки, образуя защитный барьер. С другой стороны, висмут обладает непосредственным профилактическим эффектом - тормозит в эксперименте повреждающее действие различных кислот на желудок. Наконец, висмут убивает микробы (геликобактер), участвующие, наряду с соляной кислотой, в образовании язвы.

Висмут содержится в комплексных лекарственных формах (викалин, викаир), дающих разносторонний лечебный эффект при язве. Но наиболее эффективны препараты коллоидного висмута (де-нол и др.). Правда, при длительном их применении могут развиваться побочные эффекты (головокружения, понос, действие на почки и т. п.).

### **Язва желудка и двенадцатиперстной кишки**

*Причинами возникновения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки являются постоянное чувство страха (может быть и скрытое), а также неправильное питание. При нервно-эмоциональном напряжении нервные окончания желудка постоянно раздражаются. Это приводит к изменению состава желудочного сока. «Вы получаете язву желудка не из-за того, что едите, а из-за того, что ест вас», - говорил доктор Д. Монтегю.*

Вот почему, как правило, никакая диета не может помочь при данном заболевании. Нужен комплекс мер и перестройка сознания больного. Диетологи стремятся *излечить язву желудка* или двенадцатиперстной кишки особой диетой. Обычно врачи рекомендуют щелочные препараты лишь потому, что эти препараты сразу же снимают боль.

Далее больному назначают щадящую диету, которая состоит главным образом из молока и каш. В некоторых случаях такой метод дает видимость положительных результатов, если его применять достаточно длительно, но на самом деле одной *диетой от язвы желудка* и двенадцатиперстной кишки не вылечиться - необходимо понимание и устранение причин их появления.

### **Лечение язвы голоданием и диетой**

Хорошо известно, что после 3-4 дней полного голода (без пищи, которая требует пережевывания) желудок перестает вырабатывать кислоту.

*Если язва вызвана повышенной кислотностью,* то отсутствие кислоты в течение продолжительного времени (2-3 недели) способствует зарубцовыванию раны в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки. В результате боли прекращаются, и в этом случае лечение голодом творит чудеса. Но рубцевание язвы - это еще не все: гораздо важнее, что в организме есть тенденция образования язв в желудке или кишечнике. Сама язва вызвана какими-то причинами. Если не понять причины ее возникновения, то она очень скоро может возникнуть вновь и в большинстве случаев в том же самом месте.

К. Ниши и другие врачи естественной терапии пытались найти такую систему лечения, которая позволила бы не только справиться с имеющейся язвой, но и защищала бы в дальнейшем от рецидивов.

Проблема заключалась в том, что *язва желудка может иногда повторяться*, несмотря на лечение, и может навсегда исчезнуть без всякого лечения. Существует очень много факторов, которые влияют на возникновение язвы желудка. И это вызывает трудности в

борьбе с ней. Достаточно сказать, что язва желудка всегда связана с состоянием нервной системы: депрессией, нервозностью, внутренней тревогой. Это все может быть и причиной, и следствием заболевания. Поэтому, язву относят больше к нервным заболеваниям, чем к желудочным. Однако и *без правильной диеты язву не вылечить*. Есть, конечно, примеры, когда в результате перемены жизненных обстоятельств язва покидает больного, однако трудно сказать, какой процент случаев они составляют.

### ***Какая же диета нужна при язве желудка и двенадцатиперстной кишки?***

Во-первых, та, что содержит максимальное количество витаминов. Во-вторых, диета должна иметь достаточное количество минеральных солей, и главным образом солей кальция, магния, калия. Все это должно присутствовать либо в самой пище, либо как дополнение к ней. В-третьих, диету нужно соблюдать длительное время. Исключительно молочные диеты нельзя соблюдать больше двух месяцев без ущерба для здоровья.

Исходя из этих требований, диетологи и специалисты по естественной терапии выработали различные системы лечения.

Одна из наиболее эффективных диет известна под названием «Диета Герзона».

Диета Герзона:

Эта диета начинается с приема в течение 3-7 дней преимущественно овощных и частично фруктовых соков в больших дозах с добавлением теплой воды. Затем больной должен перейти к протертым или хорошо размельченным овощным и фруктовым пюре, печеному картофелю, печеным яблокам. Далее больной получает тертые сырые яблоки и постепенно переходит к нормальной диете, но обязательно продолжает строго соблюдать законы рационального питания.

Такой режим должен длиться, по крайней мере, 9 месяцев, после чего больного можно считать полностью вылеченным.

Естественно, он должен вести при этом разумный образ жизни и большую часть года придерживаться лечебной диеты, не позволяя себе неразумных отступлений и нарушений.

Диета М. Горена

Старейшина израильских врачей - специалист естественной терапии Михаэль Горен, согласно его личному опыту, считает самым эффективным лечением язвы желудка и двенадцатиперстной кишки следующее: его пациенты получают ряд отваров (или настоев) из трав, различающихся в соответствии с характером язвы. Для большинства, считает он, показано пышное семя, приготовленное следующим образом: на ночь замочить 2 ч. л. льняного семени в стакане воды.

Утром перед завтраком подогреть содержимое стакана на водяной бане, но ни в коем случае не доводить до кипения, а затем медленно выпить. Семя лучше помолоть в кофемолке, предварительно чуть обжарив для дезинфекции (но не пережаривать!). Через час после приема льняного семени с водой рекомендуется завтрак, который он называет блюдом Горена и который готовится следующим образом: замочить в стакане холодной воды 2 ч. л. льняного семени. Добавить натертое яблоко или натертую на мелкой терке морковь, миндаль или орехи, растереть с медом. В зависимости от вкуса можно добавить лимонный сок или йогурт. Этот рецепт похож на рецепт Бирхера-Беннера с той разницей, что в случаях язвы М. Горен предпочитает льняное семя всем остальным; второй завтрак - через 2 ч: морковный сок или, если нет моркови, сок капусты (только свежей);

еще через час - большой стакан чая из крапивы, хвоща, фиалки душистой, лакричника. Первые три вида трав берут в равной пропорции, а четвертую - щепоткой.

Чай готовится следующим образом: 3 ч. л. этой смеси залить кипятком (300 мл воды). Кипятить на маленьком огне 25 мин. По желанию больного можно добавить мед, пить медленно, небольшими глотками. Можно также приготовить другую смесь трав: крапивы, мальвы, алтея, подорожника и лакричника. Отвар готовить так же.

Через час после приема трав - обед: 1/2 стакана капустного, морковного или свекольного сока, но очень холодного (из холодильника). Пить медленно. Затем любое овощное блюдо (в зависимости от сезона), приготовленное без соли, на пару, приправленное сельдереем, петрушкой и тертой морковью. Как только овощи сделаются мягкими, добавить масло, по желанию - немного геркулеса или вареной перловой крупы. Через несколько недель к рациону можно добавить салат из тонко нарезанных (тертых) сырых овощей с сельдереем, петрушкой и морковью - приправленных ложкой оливкового масла. Помните, что особенно полезны тертые листья сухой или свежей крапивы.

Еще через несколько недель к такому меню можно добавить стакан свежего йогурта, но натурального, без фруктового сиропа или фруктов. Через 2 ч (примерно в 15 ч дня) - стакан чая из трав (тех, что были указаны выше) или стакан морковного сока. Двумя часами позже: стакан сока или чая. Ужин: то же, что на завтрак (блюдо Горена), или стакан смеси: 3/4 стакана томатного сока, 1/4 стакана капустного сока и 50 - 100 г творога без соли или блюдо Бирхера-Беннера (см. приложение, с. 455). Перед сном: пить смесь успокоительных трав. На ночь рекомендуется поставить две клизмы: одну - небольшую - очистительную (400 г теплой воды с добавлением 2-х ч. л. лимонного сока, если лимон хорошо переносится) и сразу же - другую клизму (1 литр теплой воды и 1 стакан яблочного чая или один из видов чая из трав, которые упоминались выше). Пациентам, которые в течение дня испытывают голод, предлагается дополнительный чай из трав, соки или йогурт. Можно есть и тертые яблоки или грейпфруты. Через 2 недели к обеду можно добавить 40 - 60 г темного ржаного хлеба, но без соли. В течение первых двух месяцев строго запрещаются: бананы, арбузы, клубника, кокосовые орехи, дыня, лук, красный и зеленый перец, чеснок. Если больной хорошо себя чувствует в течение 3-4 недель, его можно перевести на более разнообразную диету, дополнив ее картофелем и салатами. Иногда можно попробовать предложить больному картофель и, если более не было, добавлять его в рацион 1 раз в день (печеный или в мундире, сваренный без соли). Горен считал, что все больные начинают хорошо переносить картофель через месяц лечения. Через 2-3 или 4 недели к рациону добавляются черная редька, которая является прекрасным проверенным средством против воспаления желчного пузыря, так как Горен считает, что многие больные страдают заболеваниями печени и желчного пузыря. Он рекомендует, есть редьку тертой на мелкой терке, заправленной оливковым маслом, с творогом (желательно домашнего приготовления), или в виде смеси: 1 ст. л. сока редьки, 1 ст. л. меда и 2 - 3 ч. л. теплой воды.

М. Горен также рекомендует употреблять хрен в маленьких дозах от 5 до 10 раз в день и сок крапивы, приготовленный перед самой едой. Сок крапивы обладает ценными лечебными и питательными свойствами (3-4 раза в день по 50 - 70 г). Благодаря ему, больные получают хорошую порцию хлорофилла при самых минимальных затратах.

Эту диету М. Горен советовал соблюдать в течение нескольких месяцев. Обычно его больные полностью выздоравливали через 6 месяцев и оставались здоровыми, если не возвращались к своим старым привычкам в еде и образе жизни

Причину неполного успеха в лечении язвы следует искать в том, что больной не выполняет или плохо выполняет назначения, продолжает курить или прибегает к другим терапевтическим средствам.

В последние годы М. Горен предлагал еще более легкую и эффективную диету: - пить в течение 3 недель виноградный сок или настой замоченного в небольшом количестве теплой воды изюма, — больным, страдающим одновременно и диабетом, рекомендовал вместе с виноградным соком и настоем изюма пить натощак сок сырого картофеля и в течение дня -сок сырой капусты по 30 - 40 г.

Ежедневно перед сном в течение полутора месяцев надо ставить клизму (6 стаканов горячей воды и 6 ч. л. лимонного сока), затем пить чай «Милакс». Еще лучше в течение 3 недель вообще воздерживаться от всякой пищи, кроме чая из горьких трав.

Однако М. Горен признается, что есть больные, включая вегетарианцев, которым мало помогают его диеты и диеты, разработанные другими диетологами. Богатый опыт М. Горена свидетельствует о том, что очей многие люди (их подавляющее большинство) не могут излечиться от разных заболеваний, пока не отказываются от регулярного потребления кофе и чая. Между различными медицинскими школами, в частности между ортодоксальной и естественной терапией, существуют разногласия. В то же время одну и ту же болезнь можно лечить разными способами. Так, язву желудка лечат диетой, бедной белками, и диетой, богатой протеинами. Многие считают, что белки полезны при повышенной кислотности.

Почему же врачи не могут выяснить, какой метод на самом деле самый лучший? Дело в том, что в действительности существует определенная взаимосвязь между белками и витаминами в питании человека. Белки не могут усвоиться без витамина С. Витамины, в свою очередь, связаны с наличием минеральных солей (исключая кальций).

Витамины, особенно витамин С, обладают свойствами сберегать белки. Чем больше витаминов в дневном рационе, тем меньшее количество белка требуется для сохранения здоровья, и наоборот: чем больше белка употребляется, тем меньше витаминов остается в организме - все тратится на расщепление белков. Конечно, все это в определенных пределах и в зависимости от климата, расы, возраста и индивидуальных особенностей человека,

С другой стороны, витамины — совсем не простые элементы, как это принято считать. Их нельзя получить в виде таблеток или сиропов. Недостаточно принимать 1-3 витамина для лечения, разве только в определенных случаях, и то в течение короткого времени. Их положительное действие скажется лишь тогда, когда одновременно с ними человек получит много минеральных солей, включая максимум солей кальция. Профессиональный опыт, понимание индивидуальных потребностей и возможностей человека, учет характера его работы, материальных условий, атмосферы, которая царит в его доме, климата и, прежде всего его общего состояния, упитанности, возраста, телосложения, наследственности и характера заболевания - вот весь сложный комплекс, в совокупности определяющий выбор методов лечения язвы и диеты.

Как же сделать правильный выбор?

Как в Европе, так и в Соединенных Штатах и других странах, где принято регулярно есть мясо, можно считать, что 99 из 100% хронически больных исцелятся, если резко уменьшат потребление белков и соответственно увеличат прием витаминов. «В том месте, где растет зелень, там и находится ближайшая аптека. Это поистине божественная аптека, дарованная нам Творцом. В ней имеются все необходимые нам витамины, и они щедро отпускаются всем желающим. Там и находятся элементы, успешно заменяющие мясо и рыбу, яйца и сыр. Там прямо из рук Матери-Природы можно получить этот ценнейший компонент, от присутствия или отсутствия которого зависит здоровье или заболевание, сила или слабость, бодрое настроение или депрессия» (М. Горен). Для хронически больных, для людей, страдающих излишней полнотой, жалующихся на слабость, это 100%-ное средство для исцеления независимо от возраста и состояния, Напомним, что человеку все же не рекомендуется, есть животные протеины: мясо, рыбу, свежее молоко, жиры. Их отсутствие в диете еще никому не повредило.

Лечение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки по Системе здоровья К. Ниши  
1. Шесть правил здоровья наладят хорошую циркуляцию крови, доступ воздуха к каждой клетке любого органа, равновесие в работе всех органов и систем, укрепят вашу нервную систему.

2. Контрастные водные процедуры.  
3. Контрастные воздушные ванны.

Гидротерапия и аэротерапия ускорят очищение клеток организма, поднимут уровень его целительных природных сил.

4. Питье настоев трав, богатых витаминами, - шиповника, листьев малины, черной смородины, березы, липы, крапивы, сныти, мяты и т. д. обеспечит организм витаминами, микроэлементами и аминокислотами, а также всеми другими ингредиентами, необходимыми для восстановления, очищения и работы организма.

5. Соки пяти видов овощей одновременно до 7 стаканов в день.

6. Ежедневные 24 - 36-часовые голодания с предварительным очищением кишечника.

7. Психологические настроения и конструктивные внушения, положительные эмоции. Шесть правил здоровья обеспечат исправление подвывихов сместившихся позвонков, которые могут быть первопричиной нарушения в обмене веществ, питании клеток, и разрушении всех связей в организме, в том числе и психоэмоциональных, физиологических, информационных и других.

Шесть правил здоровья очистят капилляры и восстановят их наилучшее функционирование, улучшат процессы д кровообращения, устранят болезни сосудов. Этому же будут способствовать контрастные водные процедуры (ванны, обтирания, укутывания или бани и сауны, которые усилят процессы очищения и дыхания через кожный покров). Упражнения по Системе здоровья Ниши разблокируют диафрагму, а значит, увеличат объем дыхания, доступ воздуха к каждой клетке мозга, к каждой клетке и ткани любого органа. Упражнения «Смыкание стоп и ладоней», «Для спины и живота» создадут в организме равновесие всех противоборствующих сил - тепла и холода, анионов и катионов, кислот и щелочей, равновесие в межклеточных и внутриклеточных водах и т. д.

Положительные, конструктивные внушения должны будут заложить в подкорку человека новую информацию, которая сотрет в его мозге информацию о том, что у него язва, и будут каждую ночь внушать ему, что у него все хорошо и с каждым днем будет все лучше, и лучше, и лучше. И эта информация, поддержанная правильно подобранной индивидуальной диетой, для каждого станет важным фактором излечения от болезней и восстановления его

слизистых оболочек, в том числе и слизистых кишечника.

Устранить чувство беспокойства помогут и советы знаменитого, американского психолога-педагога Дейла Карнеги:

Не беспокойтесь из-за пустяков, не допускайте, чтобы счастье рушилось из-за мелочей. В отношении беспокоящих вас обстоятельств применяйте законы теории вероятности («А может быть, все будет и хорошо»), уверяйте себя в этом. (Уверяю вас: все, что ни делается, - к лучшему. - М.Г.) Примиритесь с неизбежным, если вы знаете, что обстоятельства не в вашей власти, и вы не можете ничего изменить или переделать. Дейтельно изменяйте то, что можете изменить, и учитесь отличать то, что вы изменить можете, от того, что изменить невозможно. Умейте вовремя остановить себя. Решите для себя, какую меру беспокойства вы можете себе позволить в отношении тех или иных лиц, обстоятельств, и не расплачивайтесь большим. «Пусть прошлое само себя похоронит, не пишите Читая эти советы, я всегда вспоминаю молитву: «Господи! Дай мне силы изменить то, что я могу изменить! Дай мне терпения, чтобы вынести то, чего изменить мне не под силу! Дай мне Разум, чтобы отличить одно от другого!» Будьте философами! Эта способность дана каждому из нас. Есть вещи, которые от нас не зависят, и к таким вещам надо относиться как к неотвратимому факту.

Народные средства для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки

- Свежий картофельный сок по 50 мл 3 раза в день за 1 - 1,5 ч до еды в течение 3-4 недель.
  - Сок моркови (не более 0,5 л в день) или смесь соков моркови, свеклы, капусты, зелени (шпината, сельдерея, петрушки, салата-латука). Соки дают организму всю гамму витаминов и микроэлементов, аминокислот, из которых наш организм сам «строит» для себя необходимые ему протеины (т. е. белки) и все остальные компоненты, создающие полноценную кровь, клетки, ткани, органы, системы организма.
  - Капустный сок лучше принимать в смеси с другими соками за полчаса до еды в течение месяца. Хранить сок при температуре не выше +2°C не более суток. Повторный курс через 4-6 месяцев.
  - Смесь: 1 кг меда цветочного майского, 250 г сухой глюкозы, 1 кг перегородок грецких орехов, 50 г валерианового корня, 50 г березовых почек, 2 шт. мускатного ореха (твердый - измельчить); все это настоять 2 недели в 2 л коньяка в темном месте. Принимать по 1 ст. л. за 30 мин до еды при язве с повышенной кислотностью.
  - Банку с травой зверобоя залить оливковым маслом так, чтобы трава была только покрыта маслом. Поместить банку с маслом и зверобоем в большую кастрюлю с водой и поставить на огонь. Воды должно быть вровень с содержимым банки, на дно кастрюли положить или соломы, или тряпочку. По мере выкипания воды ее следует добавлять до прежнего уровня. Томить на огне 6 ч. Процедить и хранить в прохладном месте. Принимать по 2 ст. л. за полчаса до еды.
- При язве с повышенной кислотностью* противопоказано употреблять томатный сок, а при обострении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — свежие огурцы и морковь.

## **Ревматоидный артрит**

**Ревматоидный артрит** (англ. *rheumatoid arthritis*) — системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением мелких суставов по типу эрозивно-

деструктивного полиартрита неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом.

Название происходит от др.-греч. ῥέμμα что значит «течение», суффикс *-оидный* означает «подобный», ἄρθρον переводится как «сустав» и суффикс *-ит* (гр. *-itis*) обозначает «состояние воспаления».

Причины заболевания на сей день неизвестны. Косвенные данные, такие, как увеличение количества лейкоцитов в крови и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), указывают на инфекционную природу процесса. Полагают, что заболевание развивается в результате инфекции, вызывающей нарушения иммунной системы у наследственно предрасположенных лиц; при этом образуются т. н. иммунные комплексы (из антител, вирусов и проч.), которые откладываются в тканях и приводят к повреждению суставов. Но неэффективность лечения РА антибиотиками скорее всего свидетельствует о неправильности такого предположения.

Заболевание характеризуется высокой инвалидностью (70 %), которая наступает довольно рано. Основными причинами смерти от заболевания являются инфекционные осложнения и почечная недостаточность.

Лечение сосредотачивается в основном на облегчении боли, замедлении развития заболевания и восстановлении повреждений с помощью хирургического вмешательства. Раннее обнаружение заболевания с помощью современных средств может значительно сократить вред, который может быть нанесён суставам и другим тканям.

Впервые может проявиться после тяжёлой физической нагрузки, эмоционального шока, утомления, в период гормональной перестройки, воздействия неблагоприятных факторов или инфекции.

### **Эпидемиология**

Ревматоидный артрит распространён по всему миру и ему подвержены все этнические группы. Распространённость 0,5-1 % (до 5 % у пожилых) Соотношение м : ж = 1:3 Пик начала заболевания — 30-35 лет

### **Этиология**

**Как и для большинства аутоиммунных заболеваний, здесь можно выделить 3 основных фактора (ревматологическая триада):**

#### **1. Генетическая предрасположенность**

- Наследственная склонность к аутоиммунным реакциям.
- Чаще встречается у носителей определенного антигена класса МНС II: HLA - DR1, DR4

#### **2. Инфекционный фактор** Гипотетические триггеры ревматических заболеваний

- — парамиксовирусы — вирусы паротита, кори, респираторно-синцитиальной инфекции
- — гепатовирусы — вирус гепатита В
- — герпесвирусы — вирусы простого герпеса, опоясывающего лишая, Цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр (значительно выше в синовиальной жидкости \* больных РА)
- — ретровирусы — Т-лимфотропный вирус

**3. Пусковой фактор (переохлаждение, гиперинсоляция, интоксикации, мутагенные медикаменты, эндокринопатии, стрессы и т. д.).** Для женщин длительность кормления грудью снижает вероятность развития РА. Кормление грудью в течение 24 месяцев и дольше



понижает риск развития РА вдвое.<sup>[1]</sup>

### **Течение болезни**

Ревматоидный артрит прогрессирует в трёх стадиях. В первой стадии происходит опухание синовиальных сумок, вызывающее боль, нагрев и опухоль вокруг суставов. Вторая стадия - это стремительное деление клеток, которое приводит к уплотнению синовиальной оболочки. В третьей стадии воспалённые клетки высвобождают фермент, который поражает кости и хрящи, что часто приводит к деформации задетых суставов, увеличению боли и потере двигательных функций.

Как правило, вначале заболевание протекает медленно, с постепенным развёртыванием клинической симптоматики в течение нескольких месяцев или лет, значительно реже — подостро или остро. Около 2/3 случаев проявляются полиартритом, остальные — моно- или олигоартритом, причём суставной синдром часто не имеет клинической специфики, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику. Суставной синдром характеризуется наличием утренней скованности более 30 минут и аналогичных проявлений во второй половине ночи — симптомы «тугих перчаток», «корсета»; постоянной спонтанной болью в суставах, усиливающейся при активных движениях. Исчезновение скованности зависит от активности процесса: чем больше активность, тем больше продолжительность скованности. Для суставного синдрома при ревматоидном артрите характерны монотонность, продолжительность, сохранение остаточных явлений после лечения.

Возможно наличие продромальных клинических проявлений (незначительные преходящие боли, связь боли с метеорологическими условиями, вегетативными расстройствами). Выделяют «суставы поражения» и «суставы исключения». К первым относятся (в порядке частоты встречаемости): II и III пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые плюснефаланговые, коленные и лучезапястные, локтевые и голеностопные. «Суставы исключения» следующие: дистальные межфаланговые, I пястно-фаланговый (большого пальца кисти).

Ревматоидный артрит часто сочетается с другими болезнями суставов — остеоартрозом, ревматизмом, системными болезнями соединительной ткани.

### **Внесуставные проявления**

- **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** перикардит, васкулит, гранулематозное поражение клапанов, атеросклероз.
- **Дыхательная система:** плеврит, интерстициальные заболевания.
- **Кожа:** ревматические узелки, утолщение и гипотрофия, васкулит, сетчатое ливедо.
- **Нервная система:** компрессионная нейропатия, сенсорно-моторная нейропатия, множественные мононевриты, цервикальный миелит.
- **Органы зрения:** сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, периферическая язвенная кератопатия.
- **Почки:** амилоидоз, васкулит, нефрит, НПВП-нефропатия
- **Кровь:** анемия, тромбоцитоз, нейтропения.

---

Выделяют следующие варианты клинического течения ревматоидного артрита:

- Классический вариант (симметричное поражение как мелких, так и крупных суставов,

медленнопрогрессирующее течение).

- Моно- или олигоартрит с преимущественным поражением крупных суставов, чаще коленных. Выраженное начало заболевания и обратимость всех проявлений в течение 1-1,5 месяца (артралгии носят мигрирующий характер, рентгенологические изменения отсутствуют, противовоспалительные препараты дают относительно положительный эффект; в последующем возникают все симптомы, характерные для ревматоидного артрита).
- Ревматоидный артрит с псевдосептическим синдромом (сопровождается лихорадкой гектического типа, ознобом, гипергидрозом, потерей веса, развитием амиотрофии, анемии, васкулитов, висцеритов; в ряде случаев клинические признаки артрита отходят на второй план).
- Синдром Фелти (сочетание полиартрита и спленомегалии; возможен вариант без спленомегалии, но с лейкоцитопенией, нейтропенией, висцеритами).
- Синдром Стилла.
- Ювенильный ревматоидный артрит (начало заболевания до 16 лет):
  - аллергосептический синдром;
  - суставно-висцеральная форма с ограниченными висцеритами.
- Суставно-висцеральная форма:
  - ревматоидный васкулит;
  - поражение сердца, лёгких, почек, органов пищеварения;
  - поражение нервной системы.

## **Классификация**

### **I Стадии клинических проявлений**

- - очень ранняя: длительность до 6 месяцев;
- - ранняя: 6 - 12 месяцев;
- - развернутая: более года;
- - поздняя: более двух лет.

### **II Активность болезни (DAS28)**

- 0 (ремиссия): DAS28 меньше 2,6;
- 1 (низкая): DAS28 2,6 - 3,2;
- 2 (средняя): DAS28 3,2 - 5,1;
- 3 (высокая): DAS28 больше 5,1.

### **III Инструментальная характеристика**

- Наличие эрозии
- Рентгенологическая стадия (1-4)

#### **IV Иммунологическая характеристика**

- Ревматоидный фактор: серо-позитивный/серо-негативный;
- Анти-ЦЦП: серо-позитивный/серо-негативный.

#### **V Функциональный класс**

##### **Диагностика**

Диагностика ревматоидного артрита (РА) — это процесс. Долгое время не существовало определённого теста который мог бы однозначно подтвердить наличие заболевания<sup>[источник не указан 1001 день]</sup>. В настоящее время диагностика заболевания основывается на биохимическом анализе крови, изменениях в суставах, видимых на рентгене, и на использовании основных клинических маркеров, к которым относятся: суставной синдром как таковой, а также в сочетании с общеклиническими проявлениями — лихорадкой, слабостью, потерей веса и другими<sup>[источник не указан 1001 день]</sup>.

При анализе крови исследуют СОЭ, ревматоидный фактор (ревмо-фактор), количество тромбоцитов и т.д. Наиболее прогрессивным анализом является титр антител к циклическому цитруллин-содержащему пептиду — АЦЦП, анти-ЦЦП, *anti-CCP* (Мазуров, 2005, с. 103). Специфичность этого показателя составляет около 90% (там же), при этом он присутствует в 79% сывороток от больных РА.[1]

Диагностически важными клиническими особенностями являются отсутствие изменений цвета кожи над воспалёнными суставами, развитие тендосиновитов сгибателей или разгибателей пальцев кистей и формирование амиотрофий, типичных деформаций кистей, так называемая «ревматоидная кисть».

Критериями неблагоприятного прогноза являются:

- раннее поражение крупных суставов и появление ревматоидных узелков<sup>[источник не указан 1001 день]</sup>;
- увеличение лимфатических узлов<sup>[источник не указан 1001 день]</sup>;
- вовлечение новых суставов при последующем обострении;
- системный характер болезни;
- персистирующая активность болезни при отсутствии ремиссии более года;
- стойкое увеличение СОЭ;
- раннее появление (в течение первого года) и высокие титры ревматоидного фактора<sup>[источник не указан 1001 день]</sup>;
- ранние (до четырёх месяцев) рентгенологические изменения со стороны поражённых суставов — быстрое прогрессирование деструктивных изменений;
- обнаружение антинуклеарных антител и LE-клеток;<sup>[источник не указан 1001 день]</sup>
- носительство антигенов HLA-DR4; плохая переносимость базисных препаратов.

## **Симптомы**

Ревматоидный артрит может начаться с любого сустава, но чаще всего начинается с мелких суставов на пальцах, руках и запястьях. Обычно поражение суставов симметрично, то есть если болит сустав на правой руке, значит должен заболеть тот же сустав на левой. Чем больше суставов поражено, тем более продвинута стадия болезни.

Другие частые симптомы:

- Усталость
- Утренняя скованность. Обычно чем дольше длится скованность, тем активней заболевание.
- Слабость
- Похожие на грипп симптомы, включая невысокий жар.
- Боли при длительном сидении
- Вспышки активности заболевания сопровождающиеся ремиссией.
- Мышечные боли
- Потеря аппетита, депрессия, потеря веса, анемия, холодные и/или потные ладони и ступни
- Нарушение желез в районе глаз и рта, вызывающее недостаточную выработку слез и слюны.

## **Лечение**

При наличии инфекции или подозрении на неё (туберкулёз, иерсиниоз и т. п.) необходима терапия соответствующим антибактериальным препаратом. При отсутствии ярких внесуставных проявлений (например, высокой лихорадки, синдрома Фелти или полиневропатии) лечение суставного синдрома начинают с подбора нестероидных противовоспалительных средств (НПВП). Одновременно в наиболее воспалённые суставы вводят кортикостероидные препараты. Иммунокомплексная природа болезни делает показанным проведение курсов плазмафереза, в большинстве случаев дающего выраженный эффект. Нестойкость результатов указанной терапии является показанием к присоединению так называемых базисных средств. Эти препараты действуют медленно, поэтому должны применяться не менее 6 мес, а при отчётливом положительном эффекте лечение ими обязательно продолжается и дальше (годами).

Важным моментом в лечении ревматоидного артрита является профилактика остеопороза — восстановление нарушенного кальциевого баланса в направлении повышения всасывания его в кишечнике и уменьшения выведения из организма. Необходимым компонентом в комплексе противоостеопоротических мероприятий является диета с повышенным содержанием кальция. Источниками кальция являются молочные продукты (особенно твёрдый сыр, содержащий от 600 до 1000 мг кальция на 100 г продукта, а также плавленый сыр; в меньшей степени творог, молоко, сметана), миндаль, лесные и грецкие орехи и т. д., а также препараты кальция в сочетании с витамином D или его активными метаболитами.

Важное значение в лечении имеет лечебная физкультура, направленная на поддержание максимальной подвижности суставов и сохранение мышечной массы.

Физиотерапевтические процедуры (электрофорез нестероидных противовоспалительных

средств, фонофорез гидрокортизона, аппликации димексида) и санаторно-курортное лечение имеют вспомогательное значение и применяются лишь при небольшой выраженности артрита.

При стойком моно- и олигоартрите проводят синовэктомию либо введением в сустав изотопов золота, иттрия и др., либо хирургическим путём. При стойких деформациях суставов проводят реконструктивные операции.

### **Современная Терапия**

Системная медикаментозная терапия включает применение четырёх групп препаратов:

1. нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП),
2. базисные препараты,
3. глюкокортикостероиды (ГКС),
4. биологические агенты.

### **Нестероидные Противовоспалительные Препараты**

НПВП по-прежнему являются лечебными средствами первой линии, которые направлены, прежде всего, на купирование острых проявлений болезни, а также на обеспечение стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

В острый период болезни используют НПВП, ГКС, пульс-терапию глюкокортикостероидами или в сочетании с цитостатическими иммунодепрессантами.

Современные НПВП оказывают выраженное противовоспалительное действие, которое обусловлено угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Особый интерес представляет открытие двух изоформ ЦОГ, которые определены как ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и играют разную роль в регуляции синтеза простагландинов (ПГ). Доказано, что НПВП угнетают активность изоформ ЦОГ, но их противовоспалительная активность обусловлена угнетением именно ЦОГ-2.

Большинство известных НПВП подавляют прежде всего активность ЦОГ-1, чем и объясняется возникновение таких осложнений, как гастропатия, нарушение функции почек, энцефалопатия, гепатотоксичность.

Таким образом, в зависимости от характера блокирования ЦОГ, НПВП делят на селективные и неселективные ингибиторы ЦОГ-2.

Представителями селективных ингибиторов ЦОГ-2 являются мелоксикам, нимесулид, целекоксиб. Эти препараты имеют минимальный побочный эффект и сохраняют высокую противовоспалительную и анальгетическую активность. Ингибиторы ЦОГ-2 могут использоваться во всех программах лечения ревматоидного артрита, где требуется применение НПВП. Мелоксикам (Мовалис) в начале лечения при активности воспалительного процесса назначают по 15 мг/сут, а в дальнейшем переходят на 7,5 мг/сут в качестве поддерживающей терапии. Нимесулид назначается в дозе 100 мг два раза в сутки.

Целекоксиб (Целебрекс) — специфический ингибитор ЦОГ-2 — назначается по 100—200 мг два раза в сутки. Для пожилых людей подбор дозировки препарата не требуется. Однако у пациентов с массой тела ниже средней (50 кг) желательнее начинать лечение с самой низкой рекомендованной дозы.

Следует избегать комбинации двух или более НПВП, поскольку их эффективность остаётся неизменной, а риск развития побочных эффектов возрастает.

### **Базисные Препараты**

Базисные препараты по-прежнему играют первостепенную роль в комплексной терапии

ревматоидного артрита, но сейчас наметился новый подход к их назначению. В отличие от хорошо известной тактики постепенного наращивания терапии ревматоидного артрита («принцип пирамиды»), теперь пропагандируется раннее агрессивное лечение базисными препаратами сразу после установления диагноза, цель которого — модификация течения ревматоидного артрита и обеспечение ремиссии заболевания. Основанием для этого являются отсутствие на ранней стадии ревматоидного артрита паннуса, деформаций, остеопении, тяжёлых осложнений, сформированных аутоиммунных механизмов, высокая вероятность развития ремиссии.

Основными лекарственными средствами базисной терапии ревматоидного артрита являются: метотрексат, лефлуномид, сульфазалазин, препараты золота, D-пеницилламин, аминохинолиновые препараты. К средствам резерва относятся циклофосфан, азатиоприн, циклоспорин А (Сандиммун). Новая группа представлена следующими препаратами: ремикейд (инфликсимаб) — химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (ФНО)-а человека; энбрел (этанерцепт) — рекомбинантные растворимые рецепторы к ФНО; тимодепрессин — селективный пептидный иммунодепрессант, действующий на уровне Т-лимфоцитов; лефлуномид (Арава) и другие.

Неэффективные на протяжении 1,5-3 месяцев базисные препараты должны быть заменены или использованы их комбинации с ГКС в малых дозах, что позволяет снизить активность ревматоидного артрита до начала действия первых. Шесть месяцев — критический срок, не позднее которого должна быть подобрана действенная базисная терапия.

В процессе лечения базисными препаратами тщательно мониторируют активность болезни и побочные эффекты.

### **Глюкокортикостероиды**

Новым подходом является использование высоких доз ГКС (пульс-терапия) в комбинации с медленно действующими средствами, что позволяет повысить эффективность последних; комбинаций метотрексата с аминохинолиновыми производными, солями золота, сульфазалазином, а также селективным иммунодепрессантом циклоспорином А.

При высокой степени активности воспалительного процесса используют ГКС, причём в случаях системных проявлений ревматоидного артрита — в виде пульс-терапии (только ГКС или в сочетании с цитостатиком — циклофосфамидом), без системных проявлений — в виде курсового лечения. ГКС также применяют как поддерживающую противовоспалительную терапию при неэффективности других лекарственных средств.

В ряде случаев ГКС используются в качестве локальной терапии. Показаниями к их применению являются: преимущественно моно- или олигоартрит крупных суставов; затянувшийся экссудативный процесс в суставе; преобладание «локального статуса» над системным; наличие противопоказаний к системному использованию ГКС. При внутрисуставном введении депо-формы кортикостероидов оказывают и системное действие. Препаратом выбора является Дипроспан, оказывающий пролонгированное действие.

### **Биологические агенты**

При ревматоидном артрите синовиальные мембраны, по невыясненным причинам, секретируют большое количество фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы которая также разрушает дисульфидные связи в клеточной мембране. При этом наблюдается «утечка» протеолитических ферментов из клеточных лизосом, которые вызывают повреждения близлежащих костей и хрящей. Организм отвечает на это путём выработки цитокинов, среди которых также есть фактор некроза опухоли α TNF-α. Каскады реакций в клетках, которые

запускаются цитокинами, ещё больше усугубляют симптомы болезни. Хроническое ревматоидное воспаление, ассоциированное с TNF- $\alpha$ , очень часто вызывает повреждения хрящей и суставов, ведущие к физической нетрудоспособности.

В лечении используются моноклональное антитело к цитокину TNF- $\alpha$ , которое эффективно с высокой афинностью (до  $10 \times 10^{-11}$  М) связывается с TNF в его как растворимой, так и трансмембранной формах, результируя нейтрализацию активности TNF.

В период прогрессирования ревматоидного артрита TNF возникает в результате того, что он присутствует на синовиальных мембранах. Повреждения суставов у пациентов с ревматоидным артритом наблюдается как сужение суставного пространства между костями и эрозией костей в суставном пространстве. Клинические испытания моноклонального антитела показали, что его применение замедляют как эрозию, так и сужение пространства между костями.

## **История**

Самые первые следы ревматоидного артрита найдены в 4500 г. до н. э. Их обнаружили на остатках скелетов индейцев в Теннесси, США. Первый документ, описывающий симптомы, очень напоминающие симптомы ревматоидного артрита, датируется 123 г. В 1859 г. заболевание получило своё настоящее имя.

## **Принципы лечения ревматоидного артрита**

Вылечить ревматоидный артрит непросто. Собственно говоря, добиться полного излечения этой болезни удастся в очень редких случаях, поскольку большинство применяемых в наше время лекарств обладает лишь симптоматическим действием. Такие препараты устраняют проявления болезни (боль, воспаление суставов), но не влияют на ее причины.

К примеру, как средство первой помощи при суставных болях используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): флексен, диклофенак, индометацин, пироксикам, бруфен и др. НПВП способны существенно облегчить жизнь больного, хотя вылечить ревматоидный артрит с помощью одних нестероидных противовоспалительных препаратов невозможно.

НПВП действуют именно в период их применения, без явного прицела на будущее. А поскольку при ревматоидном артрите принимать лекарства приходится длительно, "классические" нестероидные противовоспалительные средства могут вызвать различные побочные эффекты. Чаще всего они негативно влияют на работу желудка, провоцируя в некоторых случаях развитие гастрита или даже язвенной болезни.

К счастью, развитие фармакологии не стоит на месте, и учеными была разработана новая группа нестероидных противовоспалительных препаратов - появились так называемые "селективные" противовоспалительные средства. Селективные НПВП (препарат мовалис) действуют значительно мягче "классических" и намного реже дают какие-либо осложнения. Мовалис при ревматоидном артрите в большинстве случаев может применяться длительно, на протяжении нескольких месяцев, а иногда даже лет, с минимальным риском развития побочных эффектов.

Кроме НПВП, для оказания быстрой помощи страдающим ревматоидным артритом многие врачи, особенно зарубежные, не задумываясь, назначают противовоспалительные кортикостероидные гормоны (преднизолон, метилпред, гидрокортизон и т. д.).

Применение таких гормонов почти всегда способствует явному улучшению состояния пациента. Сразу уменьшается боль в суставах, исчезает утренняя скованность, слабость и

ознобы. Естественно, за такой быстрый результат любой пациент готов платить деньги, причем не малые, - что является главным стимулом западной медицины.

К сожалению, принимающим кортикостероидные гормоны больным часто невдомек, что они получают достаточно мощный удар по всем системам организма. Ведь кортикостероиды - гормоны стресса. И пока пациент принимает такие гормоны, ему хорошо. Но стоит их отменить или снизить дозу, болезнь накинется на человека буквально с удвоенной или утроенной силой. К тому же у таких гормонов огромное количество противопоказаний, а кроме того, они снижают иммунитет.

Так что прежде, чем назначить пациенту гормонотерапию, врач должен трижды взвесить, чего будет больше от такого лечения - вреда или пользы.

Вы можете спросить меня: если противовоспалительные и гормональные средства снимают боль и воспаление только в период их применения, действуют именно "на сейчас", то чем же тогда следует попытаться вылечить больного?

Главным средством лечения ревматоидного артрита являются так называемые базисные препараты. Они воздействуют на почву, порождающую болезнь, ее "базис". Применяются эти средства с прицелом на будущее, в расчете на их способность влиять на причины болезни и прерывать ее развитие. Но нужно иметь в виду, что в отличие от гормонов и НПВП базисные препараты не дают сиюминутного положительного эффекта, то есть они не устраняют симптомов болезни в первые дни и недели применения лекарств. Как правило, они способны подействовать не раньше, чем через месяц, - в этом существенный недостаток базисных препаратов.

В настоящее время в качестве базисной терапии используют чаще всего препараты пяти групп: соли золота, антималярийные средства, антимикробный препарат сульфасалазин, иммуноподавляющие средства и пеницилламин.

Препараты золота (кризанол, ауранофин) - самая популярная у ревматологов группа базисных препаратов для лечения ревматоидного артрита. Препараты золота приносят существенное облегчение примерно 70% больных, но у трети пациентов могут наблюдаться осложнения в ходе лечения ревматоидного артрита: аллергическая кожная сыпь, воспаление слизистой рта, угнетение кроветворения и ухудшение в деятельности почек.

Д-пеницилламин (купренил) обычно назначается в тех случаях, когда золототерапия не приносит больному облегчения или когда препараты золота приходится отменять из-за побочных реакций. Однако Д-пеницилламин, по эффективности не уступающий препаратам золота, довольно токсичный препарат, который значительно чаще вызывает осложнения. Обычно они проявляются в первые два месяца применения лекарства, но, к счастью, быстро исчезают после отмены препарата.

Осложнения могут проявляться кожной сыпью, расстройством деятельности желудка и кишечника, воспалением почек, желтухой, возникающей из-за застоя желчи, а также изменением состава крови. Поэтому при использовании Д-пеницилламина в качестве "базисного" средства больному необходимо первое время один раз в неделю сдавать анализ крови и раз в две недели - анализ мочи. Важно учитывать, что Д-пеницилламин противопоказан беременным женщинам и тем пациентам, у которых имеются заболевания крови и почек.

Сульфасалазин (салазопиридазин) - антимикробный препарат, несколько менее эффективный, чем препараты золота, но успешно конкурирующий с Д-пеницилламином, тем более что переносится он гораздо лучше, чем эти лекарства. Побочные эффекты от сульфасалазина развиваются только у 10 - 20% больных, и эти осложнения никогда не



бывают тяжелыми. Проявляются они в основном расстройством стула и кожной сыпью.

Умаляет достоинства препарата лишь медленное развитие его лечебного эффекта. Улучшение состояния при лечении ревматоидного артрита сульфасалазином обычно отмечается лишь после трех месяцев терапии, а "пик формы" достигается спустя шесть месяцев, по прошествии которых лечение ревматоидного артрита сульфасалазином заканчивают.

Антималарийные препараты делагил и плаквенил когда-то использовались инфекционистами для лечения тропической лихорадки (малярии). Однако в XX веке на них обратили внимание и ревматологи. Они заметили, что при очень длительном применении делагил и плаквенил способны влиять на активность ревматоидного процесса.

Хотя эффективность этих препаратов не очень велика и действуют они медленно, мы вынуждены их использовать и поныне, поскольку ощущаем относительный дефицит антиревматоидных средств. Ведь иногда возникают ситуации, когда другие базисные средства безуспешно перепробованы и отменены из-за неэффективности или выраженного побочного действия. Тогда-то и приходится использовать пусть слабые, но все же обладающие специфическим антиартритным действием делагил и плаквенил.

Цитостатические препараты, или так называемые иммунодепрессанты (метотрексант, азатиоприн, циклофосфан, хлорбутин, лейкеран) заимствованы ревматологами у онкологов. Цитостатики применяются в онкологии для подавления иммунной системы и торможения деления клеток, в том числе раковых. Причем онкологическим больным эти средства назначаются в огромных дозах, что приводит к большому количеству осложнений. В связи с этим и врачи, и больные очень настороженно относятся к применению цитостатиков, опасаясь тяжелых побочных эффектов.

Однако когда речь идет о применении этих лекарств в лечении ревматоидного артрита, опасность явно преувеличивается, ведь в артрологии цитостатики используются в значительно меньших дозах, чем в онкологии, - примерно в 3 - 10 раз меньших! Такие небольшие количества иммунодепрессантов редко вызывают побочное действие, а вот терапевтический эффект чаще всего бывает значительным. Использование цитостатиков помогает как минимум 70% больных, причем наибольшую пользу лекарства приносят страдающим быстро прогрессирующей тяжелой формой ревматоидного артрита.

Побочные явления возможны у 15 - 20% пациентов, и редко бывают тяжелыми. Чаще всего это аллергические сыпи, ощущение "мурашек" на коже, расстройство стула и умеренные нарушения мочеиспускания. Все эти проявления обычно исчезают сразу после отмены препаратов.

Если же все в порядке и пациент легко переносит цитостатическую терапию, можно ждать явного улучшения самочувствия уже через 2 - 4 недели после начала лечения ревматоидного артрита.

### **Средства для лечения ревматоидного артрита**

Итак, существует пять групп базисных средств для лечения ревматоидного артрита. Их достоинства и недостатки мы только что рассмотрели. Но какое же лекарство предпочесть в каждом конкретном случае? Вот на этот вопрос может ответить только ваш лечащий ревматолог. Только он знает (во всяком случае, должен знать), когда и какое базисное средство следует применить в вашем случае. Хотя недостаток базисных средств как раз в том, что трудно бывает угадать со стопроцентной вероятностью, даст ли лекарство терапевтический эффект. Только через месяц-другой применения препарата можно получить ответ на этот вопрос. И если препарат не действует, то приходится его менять и снова ждать

результата

месяц-два.

Таким образом, на подбор базисной терапии порой уходит четыре - шесть месяцев. Срок, безусловно, чрезвычайно долгий для болеющего человека, но приходится смириться - другого выбора у нас нет. Можно, правда, попытаться улучшить состояние пациента на этот срок с помощью местного воздействия на суставы. Для этой цели применяются аппликации димексида, лазеротерапия, криотерапия и внутрисуставные введения кортикостероидных гормонов.

Аппликации с димексидом наносят на наиболее воспаленные и болезненные суставы. У ревматоидных больных улучшение отмечается после 6 - 7 дней терапии димексидом и становится еще более заметным после двухнедельной серии аппликаций. В общей сложности положительный эффект выражен у 80% больных.

Внутрисуставное введение кортикостероидных гормонов (кеналога, гидрокортизона, дипроспана, флостерона) помогает больному пережить период особо острого воспаления отдельных суставов. При внутрисуставном введении гормоны довольно быстро снимают боль и уменьшают воспаление сустава, но обычно лечебного эффекта хватает всего на две - три недели. Затем воспаление вновь начинает понемногу нарастать.

Внимание! Желательно проводить не более двух - трех введений кортикостероидов в каждый сустав. Кроме того, нужно помнить, что нельзя чересчур увлекаться инъекциями гормонов и делать их слишком часто - иначе гормоны начнут оказывать отрицательное воздействие на весь организм. Поэтому интервалы между такими процедурами должны быть не меньше 7 - 10 дней. Но, безусловно, внутрисуставные инъекции могут существенно облегчить жизнь больному даже в особо тяжелых случаях ревматоидного артрита.

Лазерная терапия оказывает при ревматоидном артрите мягкий противовоспалительный эффект. Применяется лазеротерапия и как отдельный метод лечения ревматоидного артрита, и в сочетании с базисной терапией.

Лазером облучают не суставы пациента, а область локтевой вены - то есть излучение воздействует на кровь, циркулирующую внутри организма. Считается, что после облучения крови лазером в организме происходят разнообразные положительные сдвиги: нормализуется иммунитет, улучшается кровоснабжение органов и тканей, уменьшается любое воспаление и подавляются очаги инфекции.

Наиболее благоприятные результаты отмечаются у пациентов с вялотекущей, мягкой формой ревматоидного артрита. При тяжелых формах болезни лазер малоэффективен.

Курс лечения ревматоидного артрита состоит из 15 - 20 процедур, проводимых через день.

Криотерапия (лечение местным замораживанием) с успехом применяется как в острой, так и в хронической фазе ревматоидного артрита. Лечение это практически безвредное и не имеет противопоказаний; к сожалению, оно дорогостоящее. Улучшение после криотерапии отмечается у 60 - 70% больных ревматоидным артритом.

Остальные физиотерапевтические процедуры, включая массаж, проводятся только тогда, когда минует обострение ревматоидного артрита и показатели крови придут в норму. Физиотерапию делают исключительно при нормальной температуре тела, хороших анализах крови и при отсутствии покраснения и отека суставов.

## **Гломерулонефрит**

Гломерулонефрит — иммунное поражение клубочков почки.

По характеру течения гломерулонефрит бывает острым и хроническим.

## **Причины гломерулонефрита**

- Инфекции (ангина, скарлатина, инфекционный эндокардит, сепсис, пневмококковая пневмония, брюшной тиф, менингококковая инфекция, вирусный гепатит В, инфекционный мононуклеоз, эпидемический паротит, ветряная оспа, инфекции, вызванные вирусами Коксаки, и др)
- Системные заболевания: системная красная волчанка, васкулиты, болезнь Шёнлейна—Геноха, наследственный лёгочно-почечный синдром
- Введение вакцин, сывороток
- Токсические вещества (органические растворители, алкоголь, ртуть, свинец и др.)
- Облучение и др.

Гломерулонефрит проявляется через 1—4 нед после воздействия провоцирующего фактора.

## **Проявления гломерулонефрита**

- Кровь в моче — моча цвета «мясных помоев»
- Отёки лица (особенно век), а также стоп и голеней
- Повышение артериального давления
- Уменьшение количества выделяемой мочи, жажда
- Повышение температуры тела (редко)
- Отсутствие аппетита, тошнота, рвота, головная боль, слабость
- Прибавка массы тела
- Одышка

В зависимости от различных форм поражения клубочков могут преобладать те или иные проявления гломерулонефрита.

Острый гломерулонефрит развивается через 6-12 дней после перенесенной инфекции, обычно стрептококковой (ангина, тонзиллит, скарлатина), в том числе и кожной (пиодермия, импетиго). Заболевание может развиваться и после других инфекций - бактериальных, вирусных, паразитарных, а также после других антигенных воздействий - сыворотки, вакцины, лекарства.

При классическом циклическом течении острый гломерулонефрит характеризуется изменениями мочи (красная моча из-за примеси крови), отеками, уменьшением количества выделяемой мочи.

## **Диагностика гломерулонефрита**

- Общий анализ мочи. В моче - эритроциты, лейкоциты, цилиндры, белок
- Удельный вес мочи нормальный или повышен
- Увеличение титра антител к стрептококку в крови (антистрептолизин О, антистрептокиназа, антигиалуронидаза)
- Снижение содержания компонентов комплемента С3, С4 в сыворотке крови с

возвращением к исходному уровню через 6—8 нед при постстрептококковом остром гломерулонефрите; при мембранопролиферативном гломерулонефрите эти изменения сохраняются пожизненно

- Содержание общего белка в сыворотке крови снижено, в протеинограмме — повышение  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов
- УЗИ почек
- Радиоизотопная ангиоренография
- ЭКГ
- Глазное дно
- Биопсия почек позволяет уточнить морфологическую форму хронического гломерулонефрита, его активность, исключить заболевания почек со сходной симптоматикой

### **Лечение гломерулонефрита**

- Госпитализация в нефрологическое отделение
- Постельный режим
- Диета №7а: ограничение белков, соль ограничивают при отёках, артериальной гипертензии
- Антибиотики (при остром постстрептококковом гломерулонефрите или наличии очагов инфекции)
- Иммунодепрессанты и глюкокортикоиды неэффективны при постинфекционном, постстрептококковом остром гломерулонефрите. Иммунодепрессивная терапия — глюкокортикоиды и цитостатики — при обострении хронического гломерулонефрита. Глюкокортикоиды показаны при мезангиопролиферативном хроническом гломерулонефрите и хроническом гломерулонефрите с минимальными изменениями клубочков. При мембранозном хроническом гломерулонефрите эффект нечёткий. При мембранопролиферативном хроническом гломерулонефрите и фокально-сегментарном гломерулосклерозе глюкокортикоиды малоэффективны. Преднизолон назначают по 1 мг/кг/сут внутрь в течение 6—8 нед с последующим быстрым снижением до 30 мг/сут (по 5 мг/нед), а затем медленным (2,5—1,25 мг/нед) вплоть до полной отмены. Пульс-терапию преднизолоном проводят при высокой активности ХГН в первые дни лечения — по 1000 мг в/в капельно 1 р/сут 3 дня подряд. После снижения активности хронического гломерулонефрита возможно ежемесячное проведение пульс-терапии до достижения ремиссии.
- Цитостатики (циклофосфамид по 2—3 мг/кг/сут внутрь или в/м или в/в, хлорамбуцил по 0,1—0,2 мг/кг/сут внутрь, в качестве альтернативных препаратов: циклоспорин — по 2,5—3,5 мг/кг/сут внутрь, азатиоприн по 1,5—3 мг/кг/сут внутрь) показаны при активных формах хронического гломерулонефрита с высоким риском прогрессирования почечной недостаточности, а также при наличии противопоказаний для назначения глюкокортикоидов, неэффективности или появлении осложнений при

применении последних (в последнем случае предпочитают сочетанное применение, позволяющее снизить дозу глюкокортикоидов). Пульс-терапия циклофосфамидом показана при высокой активности хронического гломерулонефрита либо в сочетании с пульс-терапией преднизолоном (или на фоне ежедневного приёма преднизолона), либо изолированно без дополнительного назначения преднизолона; в последнем случае доза циклофосфамида должна составлять 15 мг/кг (или 0,6— 0,75 г/м<sup>2</sup> поверхности тела) в/в ежемесячно:

- Одновременное применение глюкокортикоидов и цитостатиков считают эффективнее монотерапии глюкокортикоидами. Общепринято назначать иммунодепрессивные препараты в сочетании с антиагрегантами, антикоагулянтами — так называемые многокомпонентные схемы: **3-компонентная схема** (без цитостатиков): преднизолон 1 — 1,5 мг/кг/сут внутрь 4—6 нед, затем 1 мг/кг/сут через день, далее снижают на 1,25— 2,5 мг/нед до отмены + гепарин по 5000 ЕД 4 р/сут в течение 1 —2 мес с переходом на фениндион или ацетилсалициловую кислоту в дозе 0,25—0,125 г/сут, или сулодексид в дозе 250 МЕ 2 раза/сут внутрь + Дипиридамол по 400 мг/сут внутрь или в/в. **4-компонентная схема Кинкайд—Смит**: преднизолон по 25—30 мг/сут внутрь в течение 1—2 мес, затем снижение дозы на 1,25—2,5 мг/нед до отмены + Циклофосфамид по 100—200 мг в течение 1 — 2 мес, затем половинная доза до достижения ремиссии (циклофосфамид можно заменить на хлорамбуцил или азатиоприн) + Гепарин по 5000 ЕД 4 р/сут в течение 1—2 мес с переходом на фениндион или ацетилсалициловую кислоту, или сулодексид + Дипиридамол по 400 мг/сут внутрь или в/в. Схема Понтичелли: начало терапии с преднизолона — 3 дня подряд по 1000 мг/сут, следующие 27 дней преднизолон 30 мг/сутки внутрь, 2-й мес — хлорамбуцил 0,2 мг/кг (чередование преднизолона и хлорбутина). Схема Стейнберга - пульс-терапия циклофосфамидом: 1000 мг в/в ежемесячно в течение года. В последующие 2 года — 1 раз в 3 мес. В последующие 2 года — 1 раз в 6 мес.
- Антигипертензивная терапия: каптоприл по 50—100 мг/сут, эналаприл по 10—20 мг/сут, рамиприл по 2,5—10 мг/сут
- Диуретики — гидрохлоротиазид, фуросемид, спиронолактон
- Антиоксидантная терапия (витамин Е), однако убедительные доказательства её эффективности отсутствуют.
- Гиполипидемические препараты (нефротический синдром): симвастатин, ловастатин, флувастатин, аторвастатин в дозе 10—60 мг/сут в течение 4—6 недс последующим снижением дозы.
- Антиагреганты (в сочетании с глюкокортикоидами, цитостатиками, антикоагулянтами; см. выше). Дипиридамол по 400—600 мг/сут. Пентоксифиллин по 0,2—0,3 г/сут. Тиклопидин по 0,25 г 2 р/сут
- Плазмаферез в сочетании с пульс-терапией преднизолоном и/или циклофосфамидом показан при высокоактивных хронических гломерулонефритах и отсутствии эффекта от лечения этими препаратами.
- Хирургическое лечение. Трансплантация почки в 50% осложняется рецидивом в

трансплантате, в 10% — реакцией отторжения трансплантата.

### **Лечение отдельных морфологических форм**

**Мезангиопролиферативный хронический гломерулонефрит**

При медленно прогрессирующих формах, в т.ч. при IgA-нефрите, необходимости в иммунодепрессивной терапии нет. При высоком риске прогрессирования — глюкокортикоиды и/или цитостатики - 3- и 4-компонентные схемы. Влияние иммунодепрессивной терапии на отдалённый прогноз остаётся неясным.

**Мембранозный хронический гломерулонефрит**

Сочетанное применение глюкокортикоидов и цитостатиков. Пульс-терапия циклофосфамидом по 1000 мг в/в ежемесячно. У больных без нефротического синдрома и нормальной функцией почек — ингибиторы АПФ.

**Мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) хронический гломерулонефрит**

Лечение основного заболевания. Ингибиторы АПФ. При наличии нефротического синдрома и снижении функций почек оправдана терапия глюкокортикоидами и циклофосфамидом с добавлением антиагрегантов и антикоагулянтов.

**Хронический гломерулонефрит с минимальными изменениями**

Преднизолон по 1 — 1,5 мг/кг в течение 4 нед, затем — по 1 мг/кг через день ещё 4 нед. Циклофосфамид или хлорамбуцил при неэффективности преднизолона или невозможности его отменить из-за рецидивов. При продолжающихся рецидивах нефротического синдрома — циклоспорин по 3—5 мг/кг/сут (детям по 6 мг/м<sup>2</sup>) 6—12 мес после достижения ремиссии.

**Фокально-сегментарный гломерулосклероз**

Иммунодепрессивная терапия недостаточно эффективна. Глюкокортикоиды назначают длительно — до 16—24 нед. Больным с нефротическим синдромом назначают преднизолон по 1 — 1,2 мг/кг ежедневно 3—4 мес, затем через день ещё 2 мес, затем дозу снижают вплоть до отмены. Цитостатики (циклофосфамид, циклоспорин) в сочетании с глюкокортикоидами.

**Фибропластический хронический гломерулонефрит**

При очаговом процессе лечение проводят согласно той морфологической форме, которая привела к его развитию. Диффузная форма — противопоказание к активной иммунодепрессивной терапии.

Лечение по клиническим формам проводят при невозможности выполнения биопсии почек.

- Латентная форма гломерулонефрита. Активная иммунодепрессивная терапия не показана. При протеинурии >1,5 г/сут назначают ингибиторы АПФ.
- Гематурическая форма гломерулонефрита. Непостоянный эффект от преднизолона и цитостатиков. Больным с изолированной гематурией и/или небольшой протеинурией — ингибиторы АПФ и дипиридамол.
- Гипертоническая форма гломерулонефрита. Ингибиторы АПФ; целевой уровень АД — 120—125/80 мм рт.ст. При обострениях применяют цитостатики в составе 3-компонентной схемы. Глюкокортикоиды (преднизолон 0,5 мг/кг/сут) можно назначать в виде монотерапии или в составе комбинированных схем.
- Нефротическая форма гломерулонефрита — показание к назначению 3- или 4-компонентной схемы
- Смешанная форма — 3- или 4-компонентная схема лечения.

## **Гломерулонефрит**

*Гломерулонефритом* являются иммуновоспалительные заболевания с преимущественным поражением клубочков почек, а также с вовлечением канальцев и межуточной (интерстициальной) ткани.

*Гломерулонефрит* по механизму развития относится к группе инфекционно-аллергических заболеваний. Термин «инфекционно-аллергический» отражает формирование инфекционной аллергии в сочетании с различными неиммунными повреждениями органа. Существуют и аутоиммунные формы заболевания, которые обусловлены повреждением почечной ткани аутоантителами, т.е. антителами к собственному органу.

*Гломерулонефрит* является самостоятельным заболеванием, но может встречаться и при многих системных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, геморрагический васкулит, инфекционный эндокардит и др.

### **Распространенность гломерулонефрита**

*Гломерулонефрит* — это одно из самых частых заболеваний почек у детей, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности и ранней инвалидизации. По распространенности он является вторым после инфекции мочевыводящих путей среди приобретенных заболеваний почек в детском возрасте.

Острый *гломерулонефрит* может развиваться в любом возрасте, однако большинство больных составляют лица до 40 лет.

### **Симптомы гломерулонефрита**

Острый диффузный *гломерулонефрит* развивается через 6—12 дней после инфекции, обычно стрептококковой (ангина, тонзиллит, пиодермия); наиболее нефритогенен б-гемолитический стрептококк группы А, особенно штаммы 12 и 49. Характерны следующие симптомы:

гематурия (часто макрогематурия);

отеки;

олигурия;

повышение артериального давления.

У детей острый *гломерулонефрит* обычно имеет циклическое течение, с бурным началом, в большинстве случаев заканчивается выздоровлением. У взрослых чаще встречается стертый вариант с изменениями мочи без общих симптомов, постепенно принимающий хроническое течение.

Первые признаки острого *гломерулонефрита* появляются через 1—3 недели после инфекционного заболевания или воздействия других факторов. Начинается болезнь общей слабостью, головной болью, тошнотой, болью в пояснице, познобливанием, снижением аппетита. Могут быть подъемы температуры тела до очень высоких цифр. Отмечаются бледность лица, отечность век, резкое уменьшение количества выделяемой мочи.

Уменьшение объема мочи может длиться 3—5 дней, после чего диурез увеличивается, но относительная плотность мочи, по данным анализов, снижается.

Другим характерным признаком является наличие крови в моче — гематурия. Моча приобретает цвет «мясных помоев» или становится темно-коричневой либо черной. В случаях микрогематурии цвет мочи может не меняться. В начале болезни преобладают свежие эритроциты, в дальнейшем выделяются преимущественно выщелочные.

Отеки — один из наиболее характерных симптомов *гломерулонефрита*. Они располагаются

обычно на лице, появляются утром, к вечеру уменьшаются. До развития видимых отеков около 2—3 л. жидкости может задерживаться в мышцах, подкожной клетчатке. У полных детей в дошкольном возрасте отеки установить труднее, иногда их определяют только по некоторому уплотнению подкожной клетчатки.

Гипертония (повышение артериального давления) наблюдается примерно в 60% случаев заболевания. При тяжелом течении гломерулонефрита повышение артериального давления может длиться несколько недель. Поражение сердечно-сосудистой системы при остром течении гломерулонефрита отмечается у 80—85% детей.

Может быть увеличение печени, изменения функции центральной нервной системы.

При благоприятном течении заболевания и своевременной диагностике и лечении через 2—3 недели исчезают отеки, нормализуется артериальное давление. Обычно выздоровление при остром гломерулонефрите происходит через 2—2,5 месяца.

Различают две наиболее характерные формы острого *гломерулонефрита*:

1. Циклическая форма (начинается бурно)
2. Латентная форма (характеризуется постепенным началом) встречается нередко, и диагностика ее имеет большое значение, так как часто при этой форме заболевание становится хроническим.

Всякий острый *гломерулонефрит*, не закончившийся бесследно в течение года, нужно считать перешедшим в хронический.

Выделяют следующие клинические формы хронического *гломерулонефрита*:

1. Нефротическая форма (см. Нефритический синдром) — наиболее частая форма первичного нефротического синдрома.
2. Гипертоническая форма. Длительное время среди симптомов преобладает артериальная гипертензия, тогда как мочевого синдрома мало выражен.
3. Смешанная форма. При этой форме одновременно имеются нефротический и гипертонический синдромы.
4. Латентная форма. Это довольно часто возникающая форма; проявляется обычно лишь слабо выраженным мочевым синдромом без артериальной гипертензии и отеков.

Выделяют и гематурическую форму, так как в ряде случаев хронический *гломерулонефрит* может проявляться гематурией без значительной протеинурии и общих симптомов.

Все формы хронического *гломерулонефрита* могут периодически давать рецидивы, весьма напоминающие или полностью повторяющие картину первой острой атаки диффузного гломерулоренфрита. Особенно часто обострения наблюдаются осенью и весной и возникают через 1—2 суток после воздействия раздражителя, чаще всего стрептококковой инфекции.

### **Причины гломерулонефрита**

Развитие *гломерулонефрита* связано с острыми и хроническими заболеваниями различных органов, главным образом стрептококковой природы.

Наиболее частыми причинами гломерулонефрита являются:

- ангины;
- скарлатина;
- гнойные поражения кожи (стрептодермии);



пневмонии;

Причиной развития *гломерулонефрита* может послужить и ОРВИ, корь, ветряная оспа.

К числу этиологических факторов относится и охлаждение организма во влажной среде («окопный» нефрит). Охлаждение вызывает рефлекторные расстройства кровоснабжения почек и влияет на течение иммунологических реакций.

Существуют сообщения о причинной роли таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, плазмодия малярии, *Toxoplasma gondii* и некоторых вирусов.

Обычно началу болезни на 1—3 неделе предшествует стрептококковая инфекция в виде фарингита, тонзиллита, скарлатины, кожных поражений — импетиго-пиодермии. При этом установлено, что острый гломерулонефрит вызывают, как правило, лишь «нефритогенные» штаммы  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А.

Считается, что если вспышка стрептококковой А-инфекции в детском коллективе вызвана нефритогенными штаммами, то нефритом заболевают 3—15 % инфицированных детей, хотя среди окружающих заболевшего ребенка взрослых и детей примерно у 50 % обнаруживают изменения в моче, т.е. они, вероятно, переносят торпидный (малосимптомный, бессимптомный) нефрит.

Среди детей, переболевших скарлатиной, у 1 % развивается острый *гломерулонефрит* при лечении в стационаре и у 3—5 % детей, лечившихся дома. Респираторная вирусная инфекция у ребенка с хроническим тонзиллитом или носительством кожного нефритогенного стрептококка А может привести к активации инфекции и обусловить возникновение острого гломерулонефрита.

### **Осложнения при гломерулонефрите**

При остром диффузном *гломерулонефрите* могут наблюдаться следующие осложнения:

1. Острая сердечная недостаточность (в менее чем 3% случаев);
2. Острая почечная недостаточность (у 1% больных);
3. Острая почечная гипертензивная энцефалопатия (преэклампсия, эклампсия);
4. Кровоизлияние в головной мозг;
5. Острые нарушения зрения (переходящая слепота);
6. Переход в хронический диффузный *гломерулонефрит*.

Одним из факторов хронизации воспалительного процесса в почках может служить так называемая гипопластическая дисплазия почки, т.е. отставание развития почечной ткани от хронологического возраста ребенка.

При прогрессирующем течении, не отвечающий на активную иммунодепрессивную терапию, хронический диффузный *гломерулонефрит* переходит в свою конечную стадию — вторично-сморщенную почку.

*Гломерулонефрит* — это одно из самых частых заболеваний почек у детей, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности и ранней инвалидизации.

### **Диагностика гломерулонефрита**

Диагноз острого *гломерулонефрита* основывается на появлении у лиц молодого возраста после перенесенной ангины или ОРВИ - отеков, головной боли, артериальной гипертензии и результатах нижеследующих лабораторных анализов.

Характерными признаками гломерулонефрита являются:

1. Гематурия — наличие крови в моче. Моча приобретает цвет «мясных помоев» или становится темно-коричневой либо черной. В случаях микрогематурии цвет мочи может не меняться. В начале болезни преобладают свежие эритроциты, в дальнейшем выделяются преимущественно выщелочные.
2. Протеинурия (альбуминурия) обычно умеренная (до 3—6%), держится 2—3 недели.
3. При микроскопии мочевого осадка обнаруживаются гиалиновые и зернистые цилиндры, при макрогематурии — эритроцитарные.
4. Исследование клиренса эндогенного креатинина выявляет снижение фильтрационной способности почек.
5. Проба Зимницкого обнаруживает снижение диуреза, никтурию. Высокая относительная плотность мочи свидетельствует о сохраненной концентрационной способности почек.
6. В крови повышается содержание остаточного азота (острая азотемия), мочевины, титр АСЛ-О и АСГ. Содержание креатинина, холестерина увеличено.
7. При исследовании равновесия кислот и оснований в крови — ацидоз; выявляется снижение альбуминов, повышение альфа- и бета-глобулинов.
8. В крови отмечается лейкоцитоз, ускоренная СОЭ.
9. В сомнительных случаях производится биопсия почки, с последующим морфологическим исследованием биоптического материала.

Лечение острого *гломерулонефрита*:

1. Режим (все больные с острым гломерулонефритом должны быть госпитализированы в нефрологическое или терапевтическое отделение. Назначается постельный режим.);
2. Лечебное питание (Диета №7);
3. Этиологическое (противострептококковое) лечение (Пенициллин, Ампиокс или Эритромицин);
4. Лечение гормональными (Преднизолон) и негормональными иммунодепрессантами (Имуран, Циклофосфамид), противовоспалительными препаратами (Вольтарен), гепарином;
5. Симптоматическое лечение (гипертензии, отеков и т.д.);
6. Лечение осложнений;
7. Санаторно-курортное лечение (в санаториях Сатараи-Махи-Хаса, Янгантау и др.);
8. Диспансеризация (наблюдение в течении 2 лет).

### **Острый гломерулонефрит у детей, симптомы и лечение**

Гломерулонефрит - частая болезнь почек у детей, хотя она редко встречается в грудном

возрасте; большинство случаев заболевания приходится на 3-7-летний возраст. Патоанатомически болезнь характеризуется воспалением клубочков, клинически - гематурией и протеинурией, отеками, повышением кровяного давления и - в большей части случаев - временным снижением почечных функций.

**Этиология и патогенез.** Гломерулонефрит всегда является «второй болезнью». Первичное заболевание - как это установлено почти в 90% случаев - связано со стрептококковой инфекцией. В анамнезе имеются указания на инфекции верхних дыхательных путей или кожи. Остаточные явления этих заболеваний часто обнаруживаются и клинически; из зева в большинстве случаев может быть выделен бета-гемолитический стрептококк «А»; в крови повышен титр антистрептолизина, который имеет тенденцию к нарастанию.

Однако отдельные типы стрептококков не в одинаковой степени нефритогенны; наиболее часто нефрит возникает вслед за инфекцией, вызванной 12-ым типом.

#### **Распределение первичных болезней, вызвавших гломерулонефрит:**

Первичная болезнь	Число случаев	В % от всех случаев
Ангина	55	33,5
Скарлатина	39	23,8
Импетиго	27	16,5
Импетиго + ангина	12	7,3
Инфекция глубоких дыхательных путей	14	8,5
Отит	9	5,5
Не установлен	8	4,9

В качестве одной из особенностей нефрита в детском возрасте следует подчеркнуть этиологическое значение скарлатины и импетиго. Со времени обязательного лечения скарлатины пенициллином скарлатинозный нефрит стал очень редким; практически он возникает только в поздно диагностированных или вовсе не распознанных и поэтому не леченных пенициллином случаях. Таблица, в которой показано значение стрептококковой инфекции, отражает положение до введения пенициллинотерапии. В настоящее время после стрептококковой ангины наиболее частой вызывающей нефрит причиной в детском возрасте является импетиго.

Спорно, но вероятно, что в этиологии нефрита в редких случаях в качестве первой болезни может фигурировать не стрептококковая, а другая кокковая или вирусная инфекция. Суть патогенетической связи между стрептококковой инфекцией и нефритом в деталях не выяснена; согласно экспериментальным исследованиям, речь идет о реакции антиген-антитело. За это говорит тот факт, что между первичной инфекцией и появлением нефрита существует 7-3-недельный латентный период. На иммунологический характер указывает, далее, повышение титра антистрептолизина и снижение комплемента в сыворотке. В эксперименте на животных Masugi удалось вызвать нефрит путем сенсибилизации уток гомогенизатором кроличьих почек. Впрыскивание сыворотки этих уток, ставшей таким образом нефротоксической, вызывало у кроликов нефрит.

В результате взаимодействий стрептококкового токсина и почечной паренхимы возникает антиген, который вызывает реакцию ретикулоэндотелиальной системы, приводящую к образованию нефротоксических антител. Согласно этой теории, связывание антитела с клубочками вызывает воспаление. С помощью электронно-микроскопических и иммунофлюоресцентных методов на эндотелиальной стороне базальной мембраны удается обнаружить линейно расположенные иммунные комплексы, состоящие из антигена-антитела и комплемента; реакция антиген-антитело может возникнуть также на основе антигенного сходства между мембранным антигеном гемолитического стрептококка и базальной мембраной почеч.

В эксперименте на животных гломерулонефрит может быть вызван также и повторными инъекциями чужеродного белка не клубочкового происхождения. В таких случаях циркулирующий в крови комплекс антиген-антитело-комплемент обнаруживается в виде зернистых отложений на базальной мембране клубочков.

Сходство иммунологического генеза определенных форм гломерулонефрита у человека с экспериментальными моделями доказывается наличием иммунных комплексов в клубочках и снижением содержания комплемента в плазме крови. При некоторых тяжелых формах в клубочках могут быть выявлены также депозиты, состоящие из фибриногена и продуктов его расщепления.

**Патоанатомия.** Клубочки претерпевают существенные изменения; при диффузном процессе затронуто большинство клубочков почек. Эндотелиальные клетки капилляров набухшие, они пролиферируют; набухают также клетки Боуменовой капсулы; между петлями капилляров и капсулой располагается серозный экссудат. Богатый фибрином экссудат может спаивать стенки Боуменовой капсулы с клубочками. При электронной микроскопии в клубочках выявляется зернистое расположение иммунных комплексов, состоящих из IgG (иммуноглобулина G). Базальная мембрана интактна. На основании вышесказанного постинфекционный острый клубочковый нефрит следует рассматривать как пролиферативный нефрит иммунной этиологии. Все эти изменения затрудняют ток крови в капиллярах клубочков. В пространство между петлями капилляров и капсулой, а также в просвет канальцев выходят эритроциты и лейкоциты. Описанные изменения в преобладающем большинстве случаев проходят бесследно. В затяжных случаях часть клубочков претерпевает гиалиновое перерождение, другие нефроны гипертрофируются.

**Симптомы гломерулонефрита.** Тяжесть течения нефрита широко варьирует; существуют легкие формы, которые, можно сказать, обнаруживаются случайно, другие же начинаются крайне тяжело и уже в первые дни болезни угрожают жизни. Родители обычно замечают отеки, мочу цвета ржавчины или же значительное уменьшение количества мочи. В других случаях обращаться к врачу родителей побуждают общие жалобы ребенка: головная боль, боли в пояснице, рвота, плохое самочувствие, бледность. Хотя и редко, но бывает, что ребенок направляется в клинику в бессознательном состоянии из-за развившейся эклампсии.

При клиническом обследовании обнаруживается гематурия, протеинурия, отеки, повышение кровяного давления и азотемия. Отеки наблюдаются в 2/3 случаев, азотемия и повышение

кровенного давления - в 60% случаев. Из неспецифических малых симптомов отмечается постоянное повышение РОЭ, часто повышается температура, имеются признаки первичной болезни. Титр антистрептолизина в 90% случаев высокий и в первые недели болезни продолжает повышаться. Содержание комплемента в сыворотке крови низкое.

В легких случаях помимо гематурии, протеинурии и, возможно, умеренного отека и небольших общих жалоб изменения почти не обнаруживаются.

В случаях средней тяжести нефрит проявляется всеми вышеперечисленными классическими симптомами. Гематурия в первые дни макроскопическая, моча цвета ржавчины, в осадке множество эритроцитов, видны также лейкоциты и цилиндры. Отеки особенно заметны на лице и на веках, но не столь значительны, как при нефротическом синдроме. Из-за отеков вес при поступлении на несколько кг больше, чем вес здорового ребенка соответствующего возраста. Через 8-10 дней, как признак исчезновения отека, восстанавливается первоначальный вес. Систолическое давление повышено до 140-160 мм рт. ст., повышено также и диастолическое давление. Границы сердца умеренно расширены. Содержание остаточного азота в крови в большинстве случаев умеренно повышено, клиренсы эндогенного креатинина снижены.

В детском возрасте заболевание протекает быстрее, чем у взрослых. Артериальное давление, остаточный азот (MN) вес тела обычно возвращаются к норме на второй неделе; на 4-6 неделе прекращаются гематурия и протеинурия.

Конечно, существуют также и более затяжные формы, однако в преобладающем большинстве случаев через 6 месяцев резидуальные явления уже не обнаруживаются.

При редких тяжелых формах гломерулонефрита возникают угрожающие жизни состояния: 1. нефритическая энцефалопатия, 2. уремия и 3. сердечная недостаточность.

**Энцефалопатия** (старое название - экламптическая уремия) начинается мучительными головными болями, расстройствами зрения, беспокойством. Ей всегда предшествует значительное повышение артериального давления; если оно достигнет 180-200 мм рт. ст., то в любой момент могут наступить тонико-клонические судороги. Они сопровождаются потерей сознания и представляют существенную угрозу для жизни. Это состояние может наблюдаться в первые дни болезни. Его причиной является сосудистый спазм, ишемия мозга; термин уремия здесь неправомерен, так как остаточный азот в крови повышен незначительно.

**Истинная уремия** при остром нефрите может развиваться на первой неделе. Она сочетается с олигурией, анурией, в результате чего повышается содержание остаточного азота и калия в плазме, снижается количество бикарбоната. Однако случаи, переходящие в сопорозно-коматозное состояние, встречаются только как исключение, так как после 3-4-дневной анурии обычно повышается количество выделяемой мочи и снижается уровень остаточного азота в крови.

Третье и наиболее опасное осложнение - это сердечная недостаточность. Экстрасистолия,

инверсия зубца Т, расширение интервала Р-Р могут встречаться не очень редко. Однако в отдельных случаях наступает расширение границ сердца, ритм галопа, отек легких, появляется резко выраженная одышка, набухание печени. Этиология сердечной недостаточности не выяснена; в ее возникновении придается значение повышению артериального давления и главным образом увеличению объема плазмы, что связано с нарушением водно-солевого обмена. Однако после тревожных дней и недель сердечные изменения проходят.

Переход нефрита в хроническую форму в детском возрасте наблюдается редко (1-2% случаев).

**Диагноз** в большинстве случаев не представляет затруднений. В некоторых случаях, однако, болезнь протекает не так, как это описано выше. Зачастую именно дифференцирование простых, проявляющихся только гематурией случаев представляет трудности. Важной задачей является раннее распознавание угрожающих жизни осложнений, и поэтому с величайшей тщательностью нужно следить за артериальным давлением, величиной диуреза и сердечной деятельностью.

**Прогноз нефрита** в детском возрасте значительно лучше, чем у взрослых. Хотя в целом вероятность смертельного исхода составляет 1-5%, если тщательно наблюдать за ребенком и рано выявлять признаки угрожающих жизни осложнений, то плохой исход действительно становится весьма редким.

**Профилактика.** Как об этом свидетельствует исчезновение скарлатинозного нефрита со времени введения пенициллинотерапии, профилактика заключается в быстром и энергичном лечении стрептококковых инфекций.

Лечение	Число случаев скарлатины	Нефрит	%
Симптоматическое	1179	18	1,52
Сульфамидное	545	6	1,10
Пенициллиновое	507	0	0

**Лечение.** Постельный режим до исчезновения признаков активности (повышения РОЭ и гематурии). Через 6 недель больной может постепенно вставать даже при наличии умеренной микроскопической гематурии.

Диетическое лечение в настоящее время более свободное, чем раньше. На 2-3 день болезни проводится сахарно-фруктовый день. Строгая бессолевая диета требуется только до исчезновения отеков, а строго безбелковая диета - до исчезновения олигурии, азотемии.

В первые дни для борьбы с инфекцией показано пенициллиновое лечение. Возможный отит, синусит нужно лечить соответствующими методами. Следует подумать о показаниях для тонзиллэктомии; если имеется хронический тонзиллит, спустя 6 недель все еще обнаруживается гематурия.

При лечении анурии нужно быть сдержанным: применявшийся раньше водный «удар» противопоказан, он таит в себе опасность водной интоксикации. Достаточно ограничиться

только замещением внепочечной потери воды. Помогает прогревание почечной области; декапсулирование почек в настоящее время уже не проводится. Очень редко, в случаях резкой азотемии и гиперкалиемии, продолжающихся больше 5-6 дней, применяется гемодиализ или перитонеальный диализ.

При гипертензионной энцефалопатии вместо применявшегося раньше сернокислого магния в настоящее время скорее применяют новые, безопасные средства, понижающие артериальное давление, например рауседил (0,03-0,05 мг/кг/сутки внутрь, а больным, находящимся в бессознательном состоянии, вводят внутримышечно половину этой дозы). При необходимости можно применить люмбальную пункцию и кровопускание.

При сердечной недостаточности показан строфантин 2 раза в сутки внутривенно (например, строфантозид К, детям старшего возраста в дозе 0,1 мг) в комбинации с диуретическими препаратами.

### **Сахарный диабет**

**Са́харный диабе́т** (лат. *diabetes mellitus*) — группа эндокринных заболеваний, развивающихся вследствие абсолютной или относительной (нарушение взаимодействия с клетками-мишенями) недостаточности гормона инсулина, в результате чего развивается гипергликемия — стойкое увеличение содержания глюкозы в крови. Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого.<sup>[1][2]</sup> Кроме человека, данному заболеванию подвержены также некоторые животные, например, кошки.<sup>[3]</sup>

### **История изучения сахарного диабета**

В истории научных представлений о сахарном диабете можно выделить смену следующих парадигм.<sup>[4]</sup>

#### **Недержание воды**

Первые описания этого патологического состояния выделяли, прежде всего, наиболее яркие его симптомы — потеря жидкости (полиурия) и неутолимая жажда (полидипсия). Термин «диабет» (лат. *diabetes mellitus*) впервые был использован греческим врачом Деметриосом из Апамании (II век до н. э.), происходит от др.-греч. διαβαίνω, что означает «перехожу, пересекаю».

Таково в то время было представление о диабете — состоянии, при котором человек непрерывно теряет жидкость и её восполняет, «как сифон», что относится к одному из основных симптомов диабета — полиурии (избыточное выделение мочи). В те времена сахарный диабет рассматривался как патологическое состояние, при котором организм утрачивает способность удерживать жидкость.<sup>[4]</sup>

#### **Недержание глюкозы**

В 1675 году Томас Уиллис показал, что при полиурии (повышенном выделении мочи) моча может быть «сладкой», а может быть и «безвкусной». В первом случае он добавил к слову диабет (лат. *diabetes*) слово *mellitus*, что с латинского означает «сладкий, как мёд» (лат. *diabetes mellitus*), а во втором — «insipidus», что означает «безвкусный». Безвкусным был назван несахарный диабет — патология, вызванная либо заболеванием почек (нефрогенный несахарный диабет), либо заболеванием гипофиза (нейрогипофиза) и характеризующаяся нарушением секреции или биологического действия антидиуретического гормона.

Мэтью Добсон доказал, что сладкий вкус мочи и крови больных диабетом обусловлен

большим содержанием сахара. Древние индийцы заметили, что моча больных диабетом притягивает муравьёв, и назвали это заболевание «болезнью сладкой мочи». Корейские, китайские и японские аналоги этого слова основываются на той же идеограмме и также означают «болезнь сладкой мочи».<sup>[4][5]</sup>

### **Повышенный сахар в крови**

С появлением технической возможности определять концентрацию глюкозы не только в моче, но и в сыворотке крови, выяснилось, что у большинства пациентов повышение уровня сахара в крови поначалу не гарантирует его обнаружения в моче. Дальнейшее повышение концентрации глюкозы в крови превышает пороговое для почек значение (около 10 ммоль/л) — развивается глюкозурия — сахар определяется и в моче. Объяснение причин сахарного диабета снова пришлось изменить, поскольку оказалось, что механизм удержания сахара почками не нарушен, а значит нет «недержания сахара» как такового. Вместе с тем, прежнее объяснение «пошло» новому патологическому состоянию, так называемому «почечному диабету» — снижению почечного порога для глюкозы крови (выявление сахара в моче при нормальных показателях сахара крови). Таким образом, как и в случае несахарного диабета, старая парадигма оказалась пригодной не для сахарного диабета, а для совсем другого патологического состояния.

Итак, от парадигмы «недержание сахара» отказались в пользу парадигмы «повышенный сахар крови». Эта парадигма и является на сегодня главным и единственным инструментом диагностики и оценки эффективности проводимой терапии. При этом современная парадигма о диабете не исчерпывается лишь фактом повышенного сахара в крови. Более того, можно с уверенностью утверждать, что парадигмой «повышенный сахар крови» заканчивается история научных парадигм сахарного диабета, сводящихся к представлениям о концентрации сахара в жидкостях.<sup>[4]</sup>

### **Инсулиновая недостаточность**

Позже к объяснению симптомов заболевания было добавлено объяснение его причин. К появлению новой парадигмы причин диабета как инсулиновой недостаточности привели несколько открытий. В 1889 году Джозеф фон Меринг и Оскар Минковски показали, что после удаления поджелудочной железы у собаки развиваются симптомы сахарного диабета. А в 1910 году сэр Эдвард Альберт Шарпей-Шефер предположил, что диабет вызван недостаточностью химического вещества, выделяемого островками Лангерганса в поджелудочной железе. Он назвал это вещество инсулином, от латинского *insula*, что означает остров. Эндокринная функция поджелудочной железы и роль инсулина в развитии диабета были подтверждены в 1921 году Фредериком Бантингом и Чарльзом Гербертом Бестом. Они повторили эксперименты фон Меринга и Минковски, показав, что симптомы диабета у собак с удалённой поджелудочной железой можно устранить путём введения им экстракта островков Лангерганса здоровых собак; Бантинг, Бест и их сотрудники (в особенности химик Коллип) очистили инсулин, выделенный из поджелудочной железы крупного рогатого скота и применили его для лечения первых больных в 1922 году. Эксперименты проводились в университете Торонто, лабораторные животные и оборудование для экспериментов были предоставлены Джоном Маклеодом.<sup>[6]</sup> За это открытие учёные получили Нобелевскую премию по медицине в 1923 году. Производство инсулина и применение его в лечении сахарного диабета стали бурно развиваться.<sup>[5]</sup>

После завершения работы над получением инсулина Джон Маклеод вернулся к начатым в 1908 году исследованиям регуляции глюконеогенеза и в 1932 году сделал вывод о значимой роли парасимпатической нервной системы в процессах глюконеогенеза в печени.<sup>[6]</sup>



Однако, как только был разработан метод исследования инсулина в крови, выяснилось, что у ряда больных диабетом концентрация инсулина в крови не только не снижена, но и значительно повышена. В 1936 году сэр Гарольд Персиваль Химсворт опубликовал работу, в которой диабет 1-го и 2-го типа впервые отмечались как отдельные заболевания. Это вновь изменило парадигму диабета, разделяя его на два типа — с абсолютной инсулиновой недостаточностью (1-й тип) и с относительной инсулиновой недостаточностью (2-й тип). В результате сахарный диабет превратился в синдром, который может встречаться, как минимум, при двух заболеваниях: сахарном диабете 1-го или 2-го типов.<sup>[4]</sup>

Несмотря на значительные достижения диабетологии последних десятилетий, диагностика заболевания до сих пор основывается на исследовании параметров углеводного обмена.<sup>[7]</sup>

С 14 ноября 2006 года под эгидой ООН отмечается Всемирный день борьбы с диабетом, 14 ноября выбрано для этого события из-за признания заслуг Фредерика Гранта Бантинга в деле изучения сахарного диабета.<sup>[8]</sup>

### **Современная терминология**

Термин «сахарный диабет 1-го типа» применяется к обозначению группы заболеваний, которые развиваются вследствие прогрессирующего разрушения бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к дефициту синтеза проинсулина и гипергликемии, требует заместительной гормональной терапии. Термин «сахарный диабет 2-го типа» относится к заболеванию, развивающемуся у лиц с избыточным накоплением жировой ткани, имеющих инсулинорезистентность, вследствие чего наблюдается избыточный синтез проинсулина, инсулина и амилина бета-клетками поджелудочной железы, возникает так называемый «относительный дефицит». Последний пересмотр классификации СД сделала Американская диабетическая ассоциация в январе 2010 года<sup>[9]</sup>. С 1999 года по классификации, одобренной ВОЗ, выделяют СД 1 типа, СД 2 типа, СД беременных и "другие специфические типы СД".<sup>[10]</sup> Также выделяют термин латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA, «диабет 1,5 типа») и ряд более редких форм сахарного диабета.

### **Эпидемиология**

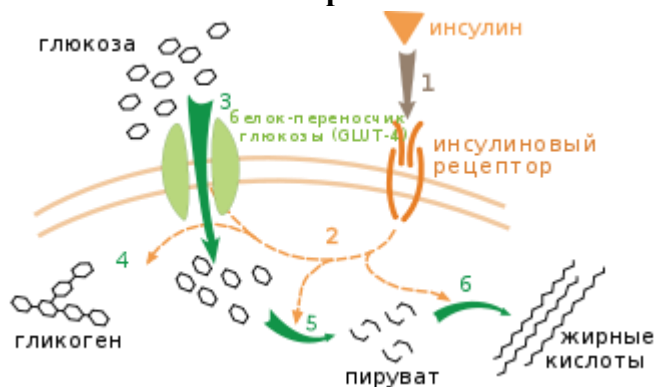
Распространённость сахарного диабета в популяциях человека, в среднем, составляет 1—8,6%, заболеваемость у детей и подростков примерно 0,1—0,3%. С учётом недиагностированных форм это число может в некоторых странах достигать 6%. По состоянию на 2002 год в мире сахарным диабетом болело около 120 миллионов человек. По данным статистических исследований, каждые 10—15 лет число людей болеющих диабетом удваивается, таким образом, сахарный диабет становится медико-социальной проблемой. Также следует отметить, что со временем увеличивается доля людей, страдающих 1-м типом сахарного диабета. Это связано с улучшением качества медицинской помощи населению и увеличению срока жизни лиц с диабетом 1-го типа.<sup>[11]</sup>

Следует отметить неоднородность заболеваемости сахарным диабетом в зависимости от расы. Сахарный диабет 2-го типа наиболее распространён среди монголоидов; так, в Великобритании среди лиц монголоидной расы старше 40 лет 20% страдают сахарным диабетом 2-го типа, на втором месте стоят люди негроидной расы, среди лиц старше 40 лет доля больных сахарным диабетом составляет 17%. Также неоднородна частота осложнений. Принадлежность к монголоидной расе повышает риск развития диабетической нефропатии и ишемической болезни сердца, но снижает риск возникновения синдрома диабетической стопы. Для лиц негроидной расы чаще характерна тяжёлая, плохо поддающаяся лечению артериальная гипертензия и более частое развитие гестационного сахарного диабета.<sup>[12]</sup>

По данным на 2000 год наибольшее количество больных наблюдалось в Гонконге, они

составляли 12% населения. В США количество заболевших составляло 10%, в Венесуэле — 4%, наименьшее количество зарегистрированных больных наблюдалось в Чили, оно составляло 1,8%.<sup>[12]</sup>

### Метаболизм глюкозы в организме человека



**Эффект инсулина в захвате и метаболизме глюкозы.** Связывание рецептора с инсулином(1) запускает активацию большого количества белков (2). Например: перенос Glut-4-переносчика на плазматическую мембрану и поступление глюкозы внутрь клетки(3), синтез гликогена(4), гликолиз (5), синтез жирных кислот (6).

Пищевые продукты содержат различные типы углеводов. Некоторые из них, такие как глюкоза, состоят из одного шестичленного гетероциклического углеводного кольца и всасываются в кишечнике без изменений. Другие, такие как сахароза (дисахарид) или крахмал (полисахарид), состоят из двух или более связанных между собой пятичленных или шестичленных гетероциклов. Эти вещества подвергаются расщеплению под действием различных ферментов желудочно-кишечного тракта до молекул глюкозы и других простых сахаров, и, в конечном счёте, также всасываются в кровь. Помимо глюкозы в кровь поступают и такие простые молекулы, как фруктоза, которые в печени превращаются в глюкозу. Таким образом, глюкоза является основным углеводом крови и всего организма. Ей принадлежит исключительная роль в обмене веществ организма человека: она является основным и универсальным источником энергии для всего организма. Многие органы и ткани (например, мозг) могут использовать в качестве источника энергии только глюкозу.<sup>[13]</sup> Основную роль в регуляции углеводного обмена организма играет гормон поджелудочной железы — инсулин. Он представляет собой белок, синтезируемый в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса (скопление эндокринных клеток в ткани поджелудочной железы) и призван стимулировать переработку глюкозы клетками. Почти все ткани и органы (например, печень, мышцы, жировая ткань) способны перерабатывать глюкозу только в его присутствии. Эти ткани и органы называются инсулинзависимыми. Другие ткани и органы, например мозг, не нуждаются в инсулине для того, чтобы перерабатывать глюкозу, и потому называются инсулиннезависимыми.<sup>[14]</sup>

Непереработанная глюкоза депонируется (запасается) в печени и мышцах в виде полисахарида гликогена, который в дальнейшем может быть снова превращён в глюкозу. Но для того, чтобы превратить глюкозу в гликоген, тоже нужен инсулин.<sup>[14]</sup>

В норме содержание глюкозы в крови колеблется в достаточно узких пределах: от 70 до 110 мг/дл (миллиграмм на децилитр) (3,3—5,5 ммоль/л) утром после сна и от 120 до 140 мг/дл после еды. Это происходит благодаря тому, что поджелудочная железа производит тем больше инсулина, чем выше уровень глюкозы в крови.<sup>[14]</sup>

При недостаточности инсулина (сахарный диабет 1-го типа) или нарушении механизма взаимодействия инсулина с клетками организма (сахарный диабет 2-го типа) глюкоза накапливается в крови в больших количествах (гипергликемия), а клетки организма (за исключением инсулиннезависимых органов) лишаются основного источника энергии.<sup>[15]</sup>

### **Классификация сахарного диабета**

Существует ряд классификаций сахарного диабета по различным признакам. В совокупности они входят в структуру диагноза и позволяют достаточно точно описать состояние больного диабетом.<sup>[10]</sup>

#### **Этиологическая классификация**

**I. Сахарный диабет 1-го типа** Основная причина и эндемизм детского диабета (деструкция  $\beta$ -клеток приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности)

- Аутоиммунный
- Идиопатический

**II. Сахарный диабет 2-го типа** (дефектная секреция инсулина на фоне инсулинорезистентности) (Примечание: категории: "У лиц с нормальной массой тела" и "\* У лиц с избыточной массой тела" отменены ВОЗ в 1999 г.)

**III. Другие типы диабета при:**

1. генетических дефектах функции  $\beta$ -клеток,
2. генетических дефектах в действии инсулина,
3. болезнях экзокринной части поджелудочной железы,
4. эндокринопатиях,
5. диабет, индуцированный лекарствами,
6. диабет, индуцированный инфекциями,
7. необычные формы иммуноопосредованного диабета,
8. генетические синдромы, сочетающиеся с сахарным диабетом.

#### **IV. Гестационный сахарный диабет**

##### **Классификация по тяжести течения заболевания**

Лёгкое течение

Легкая (I степень) форма болезни характеризуется невысоким уровнем гликемии, которая не превышает 8 ммоль/л натощак, когда нет больших колебаний содержимого сахара в крови на протяжении суток, незначительная суточная глюкозурия (от следов до 20 г/л). Состояние компенсации поддерживается с помощью диетотерапии. При легкой форме диабета могут диагностироваться у больного сахарным диабетом ангионейропатии доклинической и функциональной стадий.

Средней степени тяжести

При средней (II степень) тяжести сахарного диабета гликемия натощак повышается, как правило, до 14 ммоль/л, колебания гликемии на протяжении суток, суточная глюкозурия обычно не превышает 40 г/л, эпизодически развивается кетоз или кетоацидоз. Компенсация диабета достигается диетой и приёмом сахароснижающих пероральных средств или введением инсулина (в случае развития вторичной сульфамидорезистентности) в дозе,

которая не превышает 40 ОД на сутки. У этих больных могут выявляться диабетические ангионейропатии различной локализации и функциональных стадий.

Тяжелое течение

Тяжелая (III степень) форма диабета характеризуется высокими уровнями гликемии (натощак свыше 14 ммоль/л), значительными колебаниями содержания сахара в крови на протяжении суток, высоким уровнем глюкозурии (свыше 40-50 г/л). Больные нуждаются в постоянной инсулинотерапии в дозе 60 ОД и больше, у них выявляются различные диабетические ангионейропатии.

#### **Классификация по степени компенсации углеводного обмена**

- Фаза компенсации
- Фаза субкомпенсации
- Фаза декомпенсации

Понятно, что компенсированная форма диабета – это хорошее состояние больного, у которого лечением удастся достигнуть нормальных показателей сахара в крови и его полного отсутствия в моче. При субкомпенсированной форме диабета не удастся достигнуть таких высоких результатов, но уровень глюкозы в крови ненамного отличается от нормы, то есть составляет не более 13,9 ммоль/л, а суточная потеря сахара с мочой составляет не более 50 г. При этом ацетон в моче отсутствует полностью. Хуже всего протекает декомпенсированная форма диабета, потому что в этом случае улучшить углеводный обмен и снизить сахар в крови удастся плохо. Несмотря на лечение, уровень сахара поднимается более 13,9 ммоль/л, а потеря глюкозы с мочой за сутки превышает 50 г, в моче появляется ацетон. Возможна гипергликемическая кома.

#### **Классификация по осложнениям**

- Диабетическая микро- и макроангиопатия.
- Диабетическая нейропатия.
- Диабетическая ретинопатия.
- Диабетическая нефропатия.
- Диабетическая стопа.

#### **Формулировка диагноза**

При формулировке диагноза на первое место выставляется тип диабета, для диабета 2-го типа указывается чувствительность к пероральным сахароснижающим средствам (с резистентностью или без), тяжесть течения заболевания, затем состояние углеводного обмена, и далее следует перечисление осложнений сахарного диабета.

По МКБ 10.0 диагноз сахарный диабет в зависимости от положения в классификации кодируется разделами Е 10-14 осложнения заболевания обозначаются четвертными знаками от 0 до 9.

- .0 С комой
- .1 С кетацидозом
- .2 С поражением почек
- .3 С поражениями глаз
- .4 С неврологическими осложнениями

- .5 С нарушениями периферического кровообращения
- .6 С другими уточнёнными осложнениями
- .7 С множественными осложнениями
- .8 С неуточнёнными осложнениями
- .9 Без осложнений

### Этиология

В настоящее время считается доказанной генетическая предрасположенность к сахарному диабету. Впервые подобная гипотеза была высказана в 1896 году, в то время она подтверждалась только результатами статистических наблюдений. В 1974 году J. Nerup и соавторы, A. G. Gudworth и J. C. Woodrow, обнаружили связь В-локуса лейкоцитарных антигенов гистосовместимости и сахарного диабета 1-го типа и отсутствие их у лиц с диабетом 2-го типа.

Впоследствии был выявлен ряд генетических вариаций, встречающихся значительно чаще в геноме больных диабетом, чем в остальной популяции. Так, к примеру, наличие в геноме одновременно В8 и В15 увеличивало риск заболевания приблизительно в 10 раз.<sup>[16]</sup> Наличие маркеров Dw3/DRw4 увеличивает риск заболевания в 9,4 раза.<sup>[16]</sup> Около 1,5 % случаев диабета связаны с мутацией А3243G митохондриального гена MT-TL1.<sup>[16]</sup>

Однако следует отметить, что при диабете 1-го типа наблюдается генетическая гетерогенность, то есть заболевание может вызываться разными группами генов. Лабораторно-диагностическим признаком, позволяющим определить 1-й тип диабета, является обнаружение в крови антител к β-клеткам поджелудочной железы. Характер наследования в настоящее время не совсем ясен, сложность прогнозирования наследования связана с генетической гетерогенностью сахарного диабета, построение адекватной модели наследования требует дополнительных статистических и генетических исследований.<sup>[17]</sup>

### Патогенез

В патогенезе сахарного диабета выделяют два основных звена:<sup>[14]</sup>

1. недостаточное производство инсулина эндокринными клетками поджелудочной железы;
2. нарушение взаимодействия инсулина с клетками тканей организма (инсулинорезистентность) как следствие изменения структуры или уменьшения количества специфических рецепторов для инсулина, изменения структуры самого инсулина или нарушения внутриклеточных механизмов передачи сигнала от рецепторов органеллам клетки.

Существует наследственная предрасположенность к сахарному диабету. Если болен один из родителей, то вероятность унаследовать диабет первого типа равна 10%, а диабет второго типа — 80%.

### Панкреатическая недостаточность (1-й тип диабета)

Первый тип нарушений характерен для диабета 1-го типа (устаревшее название — *инсулинозависимый диабет*). Отправным моментом в развитии этого типа диабета является массивное разрушение эндокринных клеток поджелудочной железы (островков Лангерганса) и, как следствие, критическое снижение уровня инсулина в крови.<sup>[18]</sup>

Массовая гибель эндокринных клеток поджелудочной железы может иметь место в случае вирусных инфекций, онкологических заболеваний, панкреатита, токсических поражений поджелудочной железы, стрессовых состояний, различных аутоиммунных заболеваний, при которых клетки иммунной системы вырабатывают антитела против β-клеток поджелудочной

железы, разрушая их. Этот тип диабета, в подавляющем большинстве случаев, характерен для детей и лиц молодого возраста (до 40 лет).

У человека это заболевание зачастую является генетически детерминированным и обусловленным дефектами ряда генов, расположенных в 6-й хромосоме. Эти дефекты формируют предрасположенность к аутоиммунной агрессии организма к клеткам поджелудочной железы и отрицательно сказываются на регенерационной способности  $\beta$ -клеток.<sup>[18]</sup>

В основе аутоиммунного поражения клеток лежит их повреждение любыми цитотоксическими агентами. Данное поражение вызывает выделение аутоантигенов, которые стимулируют активность макрофагов и T-киллеров, что в свою очередь, приводит к образованию и выделению в кровь интерлейкинов в концентрациях, оказывающих токсическое действие на клетки поджелудочной железы. Также клетки повреждаются находящимися в тканях железы макрофагами.

Также провоцирующими факторами могут являться длительная гипоксия клеток поджелудочной железы и высокоуглеводистая, богатая жирами и бедная белками диета, что приводит к снижению секреторной активности островковых клеток и в перспективе к их гибели. После начала массивной гибели клеток запускается механизм их аутоиммунного поражения.<sup>[18]</sup>

### **Внепанкреатическая недостаточность (2-й тип диабета)**

Для диабета 2-го типа (устаревшее название — *инсулинонезависимый диабет*) характерны нарушения, указанные в пункте 2 (см. выше). При этом типе диабета инсулин производится в нормальных или даже в повышенных количествах, однако нарушается механизм взаимодействия инсулина с клетками организма (инсулинорезистентность).<sup>[19]</sup>

Главной причиной инсулинорезистентности является нарушение функций мембранных рецепторов инсулина при ожирении (основной фактор риска, 80% больных диабетом имеют избыточную массу тела<sup>[19]</sup>) — рецепторы становятся неспособными взаимодействовать с гормоном в силу изменения их структуры или количества. Также при некоторых видах диабета 2-го типа может нарушаться структура самого инсулина (генетические дефекты). Наряду с ожирением, пожилой возраст, курение, употребление алкоголя, артериальная гипертензия, хроническое переедание, малоподвижный образ жизни также являются факторами риска для сахарного диабета 2-го типа. В целом этот вид диабета наиболее часто поражает людей старше 40 лет.<sup>[14][19]</sup>

Доказана генетическая предрасположенность к диабету 2-го типа, на что указывает 100% совпадение наличия заболевания у гомозиготных близнецов. При сахарном диабете 2 типа часто наблюдается нарушение циркадных ритмов синтеза инсулина и относительно длительное отсутствие морфологических изменений в тканях поджелудочной железы.

В основе заболевания лежит ускорение инактивации инсулина или же специфическое разрушение рецепторов инсулина на мембранах инсулин-зависимых клеток.

Ускорение разрушения инсулина зачастую происходит при наличии портокавальных анастомозов и, как следствие, быстрого поступления инсулина из поджелудочной железы в печень, где он быстро разрушается.

Разрушение рецепторов к инсулину является следствием аутоиммунного процесса, когда аутоантитела воспринимают инсулиновые рецепторы как антигены и разрушают их, что приводит к значительному снижению чувствительности к инсулину инсулинзависимых клеток. Эффективность действия инсулина при прежней концентрации его в крови становится недостаточной для обеспечения адекватного углеводного обмена.

В результате этого развиваются первичные и вторичные нарушения.<sup>[19]</sup>

### **Первичные.**

- Замедление синтеза гликогена
- Замедление скорости глюконидазной реакции
- Ускорение глюконеогенеза в печени
- Глюкозурия
- Гипергликемия

### **Вторичные**

- Снижение толерантности к глюкозе
- Замедление синтеза белка
- Замедление синтеза жирных кислот
- Ускорение высвобождение белка и жирных кислот из депо
- Нарушается фаза быстрой секреции инсулина в  $\beta$ -клетках при гипергликемии.

В результате нарушений углеводного обмена в клетках поджелудочной железы нарушается механизм экзоцитоза, что, в свою очередь, приводит к усугублению нарушений углеводного обмена. Вслед за нарушением углеводного обмена закономерно начинают развиваться нарушения жирового и белкового обмена.<sup>[19]</sup>

### **Патогенез осложнений**

Независимо от механизмов развития, общей чертой всех типов диабета является стойкое повышение уровня глюкозы в крови и нарушение метаболизма тканей организма, неспособных более усваивать глюкозу.<sup>[14][20]</sup>

- Неспособность тканей использовать глюкозу приводит к усиленному катаболизму жиров и белков с развитием кетоацидоза.
- Повышение концентрации глюкозы в крови приводит к повышению осмотического давления крови, что обуславливает серьёзную потерю воды и электролитов с мочой.
- Стойкое повышение концентрации глюкозы в крови негативно влияет на состояние многих органов и тканей, что в конце концов приводит к развитию тяжёлых осложнений, таких как диабетическая нефропатия, нейропатия, офтальмопатия, микро- и макроангиопатия, различные виды диабетической комы и других.
- У больных диабетом наблюдается снижение реактивности иммунной системы и тяжёлое течение инфекционных заболеваний.

Сахарный диабет, как и, к примеру гипертоническая болезнь, является генетически, патофизиологически, клинически неоднородным заболеванием.<sup>[21]</sup>

### **Клинические признаки диабета**

В клинической картине диабета принято различать две группы симптомов: основные и второстепенные.<sup>[22]</sup>

К основным симптомам относятся:

1. Полиурия — усиленное выделение мочи, вызванное повышением осмотического давления мочи за счёт растворённой в ней глюкозы (в норме глюкоза в моче отсутствует). Проявляется учащённым обильным мочеиспусканием, в том числе и в ночное время.
2. Полидипсия (постоянная неутолимая жажда) — обусловлена значительными потерями воды с мочой и повышением осмотического давления крови.
3. Полифагия — постоянный неутолимый голод. Этот симптом вызван нарушением обмена веществ при диабете, а именно неспособностью клеток поглощать и перерабатывать глюкозу в отсутствие инсулина (голод среди изобилия).
4. Похудание (особенно характерно для диабета первого типа) — частый симптом диабета, который развивается несмотря на повышенный аппетит больных. Похудание (и даже истощение) обусловлено повышенным катаболизмом белков и жиров из-за выключения глюкозы из энергетического обмена клеток.

Основные симптомы наиболее характерны для диабета 1-го типа. Они развиваются остро. Пациенты, как правило, могут точно назвать дату или период их появления.

К вторичным симптомам относятся малоспецифичные клинические знаки, развивающиеся медленно на протяжении долгого времени. Эти симптомы характерны для диабета как 1-го, так и 2-го типа:

- зуд кожи и слизистых оболочек (вагинальный зуд),
- сухость во рту,
- общая мышечная слабость,
- головная боль,
- воспалительные поражения кожи, трудно поддающиеся лечению,
- нарушение зрения,
- наличие ацетона в моче при диабете 1-го типа. Ацетон является результатом сжигания жировых запасов.<sup>[23]</sup>

### **Диагностика**

Диагностика диабета 1-го и 2-го типа облегчается присутствием основных симптомов: полиурии, полифагии, похудения. Однако основным методом диагностики является определение концентрации глюкозы в крови. Для определения выраженности декомпенсации углеводного обмена используется глюкозотолерантный тест.

Диагноз «диабет» устанавливается в случае, если:<sup>[24]</sup>

- концентрация сахара (глюкозы) в капиллярной крови натощак превышает 6,1 ммоль/л (миллимоль на литр), а через 2 часа после приёма пищи (постпрандиальная гликемия) превышает 11,1 ммоль/л;
- в результате проведения глюкозотолерантного теста (в сомнительных случаях) уровень сахара крови превышает 11,1 ммоль/л;



- уровень гликозилированного гемоглобина превышает 5,9 %;
- в моче присутствует сахар;
- в моче содержится ацетон (Ацетонурия).

### **Некоторые типы диабета**

Наиболее распространён сахарный диабет 2-го типа (до 90% всех случаев в популяции). Хорошо известен сахарный диабет 1-го типа, характеризующийся абсолютной инсулинозависимостью, ранней манифестацией и тяжёлым течением. Кроме того, существует ещё несколько видов диабета, но все они клинически проявляются гипергликемией и мочеизнурением.

#### **Сахарный диабет 1-го типа**

В основе патогенетического механизма развития диабета 1-го типа лежит недостаточность синтеза и секреции инсулина эндокринными клетками поджелудочной железы ( $\beta$ -клетки поджелудочной железы), вызванная их разрушением в результате воздействия тех или иных факторов (вирусная инфекция, стресс, аутоиммунная агрессия и другие). Распространённость сахарного диабета 1-го типа в популяции достигает 10—15% всех случаев сахарного диабета. Это заболевание характеризуется манифестацией основных симптомов в детском или подростковом возрасте, быстрым развитием осложнений на фоне декомпенсации углеводного обмена. Основным методом лечения являются инъекции инсулина, нормализующие обмен веществ организма. В отсутствие лечения диабет 1-го типа быстро прогрессирует и приводит к возникновению тяжёлых осложнений, таких как кетоацидоз и диабетическая кома.<sup>[25]</sup>

#### **Сахарный диабет 2-го типа**

В основе патогенеза данного типа заболевания лежит снижение чувствительности инсулинозависимых тканей к действию инсулина (инсулинорезистентность). В начальной стадии болезни инсулин синтезируется в обычных или даже повышенных количествах. Диета и снижение массы тела пациента на начальных стадиях болезни помогают нормализовать углеводный обмен, восстановить чувствительность тканей к действию инсулина и снизить синтез глюкозы на уровне печени. Однако в ходе прогрессирования заболевания биосинтез инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы снижается, что делает необходимым назначение заместительной гормональной терапии препаратами инсулина.

Диабет 2-го типа достигает 85—90% всех случаев сахарного диабета у взрослого населения и наиболее часто манифестирует среди лиц старше 40 лет, как правило, сопровождается ожирением. Заболевание развивается медленно, течение лёгкое. В клинической картине преобладают сопутствующие симптомы; кетоацидоз развивается редко. Стойкая гипергликемия с годами приводит к развитию микро- и макроангиопатии, нефро- и нейропатии, ретинопатии и других осложнений.

#### **MODY-диабет**

Данное заболевание представляет собой неоднородную группу аутосомно-доминантных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами, приводящими к ухудшению секреторной функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. MODY-диабет встречается примерно у 5% больных диабетом. Отличается началом в относительно раннем возрасте. Больной нуждается в инсулине, но, в отличие от пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, имеет низкую инсулинопотребность, успешно достигает компенсации. Показатели C-пептида соответствуют норме, отсутствует кетоацидоз. Данное заболевание можно условно

отнести к «промежуточным» типам диабета: оно имеет черты, характерные для диабета 1-го и 2-го типов.<sup>[26]</sup>

### **Гестационный сахарный диабет**

Возникает во время беременности и может полностью исчезнуть или значительно облегчиться после родов. Механизмы возникновения гестационного диабета схожи с таковыми в случае диабета 2-го типа. Частота возникновения гестационного диабета среди беременных женщин составляет примерно 2—5%. Несмотря на то, что после родов этот тип диабета может полностью исчезнуть, во время беременности это заболевание наносит существенный вред здоровью матери и ребёнка. Женщины, страдавшие гестационным диабетом во время беременности, подвержены большому риску заболеть впоследствии диабетом 2-го типа. Влияние диабета на плод выражается в избыточной массе ребёнка на момент рождения (макросомия), различных уродствах и врождённых пороках развития. Данный симптомокомплекс описан как диабетическая фетопатия.

### **Осложнения**

**Острые осложнения представляют собой состояния, которые развиваются в течение дней или даже часов, при наличии сахарного диабета.**<sup>[27]</sup>

- **Диабетический кетоацидоз** — тяжёлое состояние, развивающееся вследствие накопления в крови продуктов промежуточного метаболизма жиров (кетонные тела). Возникает при сопутствующих заболеваниях, прежде всего — инфекциях, травмах, операциях, при недостаточном питании. Может приводить к потере сознания и нарушению жизненно важных функций организма. Является жизненным показанием для срочной госпитализации.<sup>[28]</sup>
- **Гипогликемия** — снижение уровня глюкозы в крови ниже нормального значения (обычно ниже 3,3 ммоль/л), происходит из-за передозировки сахароснижающих препаратов, сопутствующих заболеваний, непривычной физической нагрузки или недостаточного питания, приёма крепкого алкоголя. Первая помощь заключается в даче больному раствора сахара или любого сладкого питья внутрь, приёма пищи, богатой углеводами (сахар или мёд можно держать под языком для более быстрого всасывания), при возможности введения в мышцу препаратов глюкагона, введения в вену 40% раствора глюкозы (перед введением 40% раствора глюкозы нужно ввести подкожно витамин В<sub>1</sub> — профилактика локального спазма мышц).
- **Гиперосмолярная кома**. Встречается, главным образом, у пожилых больных с диабетом 2-го типа в анамнезе или без него и всегда связана с сильным обезвоживанием. Часто наблюдаются полиурия и полидипсия продолжительностью от дней до недель перед развитием синдрома. Пожилые люди предрасположены к гиперосмолярной коме, так как у них чаще наблюдается нарушение восприятия чувства жажды. Ещё одна сложная проблема — изменение функции почек (обычно встречается у пожилых) — препятствует клиренсу избытка глюкозы в моче. Оба фактора способствуют обезвоживанию и заметной гипергликемии. Отсутствие метаболического ацидоза обусловлено наличием циркулирующего в крови инсулина и/или более низкими уровнями контринсулиновых гормонов. Эти два фактора препятствуют липолизу и продукции кетонов. Уже начавшаяся гипергликемия ведёт к глюкозурии, осмотическому диурезу, гиперосмолярности, гиповолемии, шоку, и, в отсутствие лечения, к смерти. Является жизненным показанием для срочной госпитализации. На догоспитальном этапе вводят в/в капельно гипотонический

(0.45%) р-р хлорида натрия для нормализации осмотического давления, а при резком снижении артериального давления вводится мезатон или допамин. Также целесообразно (как и при других комах) проведение оксигенотерапии.

- **Лактацидотическая кома** у больных сахарным диабетом обусловлена накоплением в крови молочной кислоты и чаще возникает у больных старше 50 лет на фоне сердечно-сосудистой, печеночной и почечной недостаточности, пониженного снабжения тканей кислородом и, как следствие этого, накопления в тканях молочной кислоты. Основной причиной развития лактацидотической комы является резкое смещение кислотно-основного равновесия в кислую сторону; обезвоживания, как правило, при этом виде комы не наблюдается. Ацидоз вызывает нарушение микроциркуляции, развитие сосудистого коллапса. Клинически отмечаются помрачение сознания (от сонливости до полной потери сознания), нарушение дыхания и появление дыхания Куссмауля, снижение АД, очень малое количество выделяемой мочи (олигурия) или полное её отсутствие (анурия). Запаха ацетона изо рта у больных при лактацидотической коме обычно не бывает, ацетон в моче не определяется. Концентрация глюкозы в крови соответствует норме или слегка повышена. Следует помнить, что лактацидотическая кома чаще развивается у больных, получающих сахароснижающие препараты из группы бигуанидов (фенформин, буформин). На догоспитальном этапе вводят внутривенно капельно **2% содовый раствор** (при введении физраствора может развиваться острый гемолиз) и проводят оксигенотерапию.

### Поздние



Картина глазного дна при ретинопатии

Представляют собой группу осложнений, на развитие которых требуются месяцы, а в большинстве случаев годы течения заболевания.<sup>[27][29]</sup>

- **Диабетическая ретинопатия** — поражение сетчатки глаза в виде микроаневризм, точечных и пятнистых кровоизлияний, твёрдых экссудатов, отёка, образования новых сосудов. Заканчивается кровоизлияниями на глазном дне, может привести к отслоению сетчатки. Начальные стадии ретинопатии определяются у 25% больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа. Частота заболевания ретинопатией увеличивается на 8% в год, так что через 8 лет от начала заболевания ретинопатия выявляется уже у 50% всех больных, а через 20 лет приблизительно у 100% больных. Чаще встречается при 2-м типе, степень её выраженности коррелирует с выраженностью нефропатии. Главная причина слепоты у лиц среднего и пожилого возраста.

- Диабетическая микро- и макроангиопатия — нарушение проницаемости сосудов, повышение их ломкости, склонность к тромбозам и развитию атеросклероза (возникает рано, поражаются преимущественно мелкие сосуды).
- Диабетическая полинейропатия — чаще всего в виде двусторонней периферической нейропатии по типу «перчаток и чулок», начинающаяся в нижних частях конечностей. Потеря болевой и температурной чувствительности — наиболее важный фактор в развитии нейропатических язв и вывихов суставов. Симптомами периферической нейропатии является онемение, чувство жжения или парестезии, начинающиеся в дистальных областях конечности. Характерно усиление симптоматики в ночное время. Потеря чувствительности приводит к легко возникающим травмам.
- Диабетическая нефропатия — поражение почек, сначала в виде микроальбуминурии (выделения белка альбумина с мочой), затем протеинурии. Приводит к развитию хронической почечной недостаточности.
- Диабетическая артропатия — боли в суставах, «хруст», ограничение подвижности, уменьшение количества синовиальной жидкости и повышение её вязкости.
- Диабетическая офтальмопатия, кроме ретинопатии, включает в себя раннее развитие катаракты (помутнения хрусталика).
- Диабетическая энцефалопатия — изменения психики и настроения, эмоциональная лабильность или депрессия.
- Диабетическая стопа — поражение стоп больного сахарным диабетом в виде гнойно-некротических процессов, язв и костно-суставных поражений, возникающее на фоне изменения периферических нервов, сосудов, кожи и мягких тканей, костей и суставов. Является основной причиной ампутаций у больных сахарным диабетом.

## Лечение

### Общие принципы

В настоящее время лечение сахарного диабета в подавляющем большинстве случаев является симптоматическим и направлено на устранение имеющихся симптомов без устранения причины заболевания, т.к. эффективного лечения диабета ещё не разработано. Основными задачами врача при лечении сахарного диабета являются.<sup>[30]</sup>

- Компенсация углеводного обмена.
- Профилактика и лечение осложнений.
- Нормализация массы тела.
- Обучение пациента.

Компенсация углеводного обмена достигается двумя путями: путём обеспечения клеток инсулином, различными способами в зависимости от типа диабета, и путём обеспечения равномерного одинакового поступления углеводов, что достигается соблюдением диеты.<sup>[30]</sup>

Очень важную роль в компенсации сахарного диабета играет обучение пациента. Больной должен представлять, что такое сахарный диабет, чем он опасен, что ему следует

предпринять в случае эпизодов гипо- и гипергликемии, как их избегать, уметь самостоятельно контролировать уровень глюкозы в крови и иметь чёткое представление о характере допустимого для него питания.<sup>[31]</sup>

### Диетотерапия

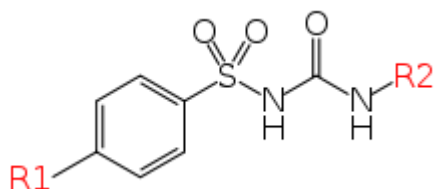
Диета при сахарном диабете является необходимой составной частью лечения, также как и употребление сахароснижающих препаратов или инсулинов. Без соблюдения диеты невозможна компенсация углеводного обмена. Следует отметить, что в некоторых случаях при диабете 2-го типа для компенсации углеводного обмена достаточно только диеты, особенно на ранних сроках заболевания. При 1-м типе диабета соблюдение диеты жизненно важно для больного, нарушение диеты может привести к гипо- или гипергликемической коме, а в некоторых случаях к смерти больного.<sup>[32]</sup> Задачей диетотерапии при сахарном диабете является обеспечение равномерного и адекватного физической нагрузке поступления углеводов в организм больного. Диета должна быть сбалансирована по белкам, жирам и калорийности. Следует полностью исключить легкоусвояемые углеводы из рациона питания, за исключением случаев гипогликемии. При диабете 2-го типа зачастую возникает необходимость в коррекции массы тела.<sup>[32]</sup>

Основным понятием при диетотерапии сахарного диабета является хлебная единица. Хлебная единица представляет собой условную меру, равную 10—12 г углеводов или 20—25 г хлеба. Существуют таблицы, в которых указано количество хлебных единиц в различных продуктах питания. В течение суток количество хлебных единиц, употребляемых больным, должно оставаться постоянным; в среднем в сутки употребляется 12—25 хлебных единиц, в зависимости от массы тела и физической нагрузки. За один приём пищи не рекомендуется употреблять более 7 хлебных единиц, желательно организовать приём пищи так, чтобы количество хлебных единиц в различных приёмах пищи было примерно одинаковым. Следует также отметить, что употребление алкоголя может привести к отдалённой гипогликемии, в том числе и гипогликемической коме.<sup>[33][34]</sup>

Важным условием успешности диетотерапии является ведение больным дневника питания, в него вносится вся пища, съеденная в течение дня, и рассчитывается количество хлебных единиц, употреблённых в каждый приём пищи и в целом за сутки.

Ведение такого пищевого дневника позволяет в большинстве случаев выявить причину эпизодов гипо- и гипергликемии, способствует обучению пациента, помогает врачу подобрать адекватную дозу сахароснижающих препаратов или инсулинов.<sup>[35]</sup>

### Пероральные сахароснижающие препараты



Структурная формула центрального сегмента сульфаниламидных препаратов, в точках R1 R2 присоединяются дополнительные соединения, обеспечивающие различные клинические эффекты препарата.

Данная группа препаратов используется преимущественно для поддержания больных сахарным диабетом 2-го типа. При первом типе диабета сахароснижающие препараты не эффективны.

По химическому составу и механизму действия сахароснижающие препараты можно

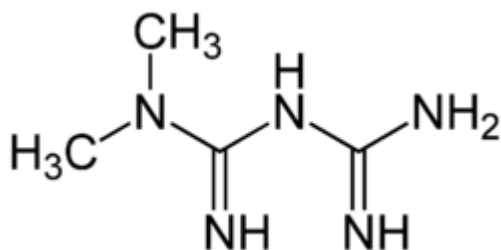
разделить на две группы — сульфаниламидные и бигуаниды.<sup>[36]</sup>

Сульфаниламидные препараты являются производными сульфанилмочевины и отличаются между собой дополнительными соединениями, введёнными в основную структуру. Механизм сахаропонижающего действия связан со стимуляцией секреции эндогенного инсулина, подавлением синтеза глюкагона, уменьшением образования глюкозы в печени в процессе глюконеогенеза и повышением чувствительности инсулинозависимых тканей к действию инсулина, за счёт повышения эффективности его пострецепторного действия.<sup>[36]</sup>

Данная группа препаратов применяется при неэффективности диетотерапии, лечение начинается с минимальных доз под контролем гликемического профиля. В ряде случаев отмечается повышение эффективности терапии при сочетании нескольких различных производных сульфанилмочевины.<sup>[36]</sup>

Различают препараты сульфонилмочевины<sup>[36]</sup>:

- первой генерации — Толбутамид, Карбутамид, Хлорпропамид;
- второй и третьей генерации — Глибенкламид, Глипизид, Гликлазид, Гликвидон, Глимепирид.



Структурная формула метформина

Бигуаниды представляют собой производные гуанидина. Выделяют 2 основные группы.<sup>[36]</sup>

1. диметилбигуаниды (метформин)
2. бутилбигуаниды (адебит, силубин)

Механизм сахароснижающего действия данной группы препаратов заключается в усилении утилизации глюкозы мышечной тканью за счёт стимуляции анаэробного гликолиза в присутствии эндогенного или экзогенного инсулина. Они не оказывают, в отличие от сульфаниламидов, стимулирующего действия на секрецию инсулина, но обладают способностью потенцировать его эффект на рецепторном и пострецепторном уровне, также тормозится глюконеогенез и несколько снижается абсорбция углеводов в кишечнике. Также бигуаниды приводят к снижению аппетита и способствуют снижению массы тела.

Следует отметить, что в связи с накоплением синтезирующейся в результате анаэробного гликолиза молочной кислоты, происходит смещение рН в кислую сторону и усиливается тканевая гипоксия.<sup>[36]</sup>

Лечение следует начинать с минимальных доз препарата, повышая их при отсутствии компенсации углеводного обмена и глюкозурии. Часто бигуаниды комбинируются с сульфаниламидными препаратами при недостаточной эффективности последних. Показанием к назначению бигуанидов является сахарный диабет 2-го типа в сочетании с ожирением. С учётом возможности развития тканевой гипоксии препараты данной группы следует с осторожностью назначать лицам с ишемическими изменениями в миокарде или других органах.<sup>[36]</sup>

В некоторых случаях у больных может наблюдаться постепенное снижение эффективности

сахароснижающих препаратов, это явление связано с уменьшением секреторной активности поджелудочной железы и в итоге приводит к неэффективности сахароснижающих препаратов и необходимости инсулинотерапии.<sup>[36]</sup>

## Инсулинотерапия



Флаконы инсулина короткого действия актрапид и новорапид по 10 мл во флаконе в концентрации 100 МЕ/мл.

Лечение инсулином преследует задачу максимально возможной компенсации углеводного обмена, предотвращения гипо- и гипергликемии и профилактики таким образом осложнений сахарного диабета. Лечение инсулином является жизненно необходимым лицам с диабетом 1-го типа и может применяться в ряде ситуаций для лиц с диабетом 2-го типа.<sup>[37][38]</sup>

Показания для назначения инсулинотерапии<sup>[37]</sup>:

- Сахарный диабет 1-го типа
- Кетоацидоз, диабетическая гиперосмолярная, гиперлактодемическая комы.
- Беременность и роды при сахарном диабете.
- Значительная декомпенсация сахарного диабета 2-го типа.
- Отсутствие эффекта от лечения другими способами сахарного диабета 2-го типа.
- Значительное снижение массы тела при сахарном диабете.
- Диабетическая нефропатия.

В настоящее время существует большое количество препаратов инсулина, различающиеся по продолжительности действия (ультракороткие, короткие, средние, пролонгированные), по степени очистки (монопиковые, монокомпонентные), видовой специфичности (человеческие, свиные, бычьи, генноинженерные и пр.)

В России инсулины, получаемые из крупного рогатого скота, выведены из употребления, это связано с большим количеством побочных эффектов при их применении. Достаточно часто при их введении возникают аллергические реакции, липодистрофии, развивается инсулинорезистентность.<sup>[37]</sup>



Шприц-ручки, предназначенные для введения инсулина.

Инсулин выпускается в концентрациях 40 МЕ/мл и 100 МЕ/мл. В России в настоящее время наиболее распространена концентрация 100 МЕ/мл, инсулин распространяется во флаконах объемом 10 мл или в картриджах для шприц-ручек объемом 3 мл.<sup>[37][38]</sup>

Несмотря на то что инсулины разделяются по продолжительности действия на короткого действия и пролонгированного, время действия инсулина у разных людей индивидуально. В связи с этим подбор инсулинотерапии требует стационарного наблюдения с контролем уровня глюкозы в крови, и подбора адекватных метаболизму, диете, физической нагрузке доз инсулина. При подборе инсулинотерапии следует добиваться максимально возможной компенсации углеводного обмена, чем менее значительными будут суточные колебания уровня глюкозы крови, тем ниже риск возникновения различных осложнений сахарного диабета.<sup>[37][38]</sup>

При отсутствии ожирения и сильных эмоциональных нагрузок инсулин назначается в дозе 0,5—1 единица на 1 килограмм массы тела в сутки. Введение инсулина призвано имитировать физиологическую секрецию в связи с этим выдвигаются следующие требования:<sup>[37][38]</sup>

- Доза инсулина должна быть достаточна для утилизации поступающей в организм глюкозы.
- Введённые инсулины должны имитировать базальную секрецию поджелудочной железы.
- Введённые инсулины должны имитировать постприандиальные пики секреции инсулина.

В связи с этим существует так называемая интенсифицированная инсулинотерапия. Суточная доза инсулина делится между инсулинами пролонгированного и короткого действия. Пролонгированные инсулины вводятся, как правило, утром и вечером и имитируют базальную секрецию поджелудочной железы. Инсулины короткого действия вводятся после каждого приёма пищи, содержащей углеводы, доза может меняться в зависимости от хлебных единиц, съеденных в данный приём пищи.<sup>[37]</sup>

Важную роль в подборе дозы инсулина короткого действия играет расчёт суточных колебаний инсулино потребности. В связи с физиологическими особенностями организма потребность инсулина для усвоения одной хлебной единицы изменяется в течение суток и может составлять от 0,5 до 4 единиц инсулина на одну ХЕ. Для определения данных показателей необходимо произвести измерения уровня глюкозы крови после основных приёмов пищи, знать количество хлебных единиц съеденных в это время и дозу инсулина короткого действия введённое на это количество хлебных единиц. Рассчитывается



соотношение количества хлебных единиц и количества единиц инсулина. Если уровень глюкозы крови после еды выше нормы, то на следующие сутки доза инсулина увеличивается на 1-2 единицы и рассчитывается, насколько изменился уровень гликемии на 1 единицу инсулина при том же количестве углеводов в данный приём пищи.<sup>[39]</sup>

Знание индивидуальной инсулинопотребности является необходимым условием для полноценной компенсации углеводного обмена при лечении диабета с помощью интенсифицированной инсулинотерапии. Благодаря знанию индивидуальной потребности инсулина на 1 хлебную единицу, больной может эффективно и безопасно для себя корректировать величину дозы инсулинов короткого действия в зависимости от приёма пищи.<sup>[39]</sup>

Существует также метод комбинированной инсулинотерапии, когда в одной инъекции вводится смесь инсулинов короткой и средней или длинной продолжительности действия. Данный метод применяется при лабильном течении сахарного диабета. Преимущество его заключается в том, что он позволяет сократить число инъекций инсулина до 2—3 в сутки. Недостатком является невозможность полноценно имитировать физиологическую секрецию инсулина и, как следствие, невозможность полноценной компенсации углеводного обмена.<sup>[37]</sup>



Инсулиновая помпа, установленная в кожу живота.

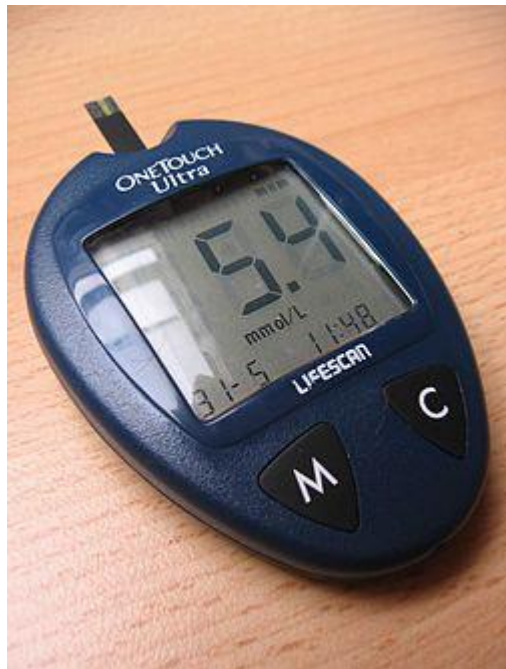
Инсулин вводится подкожно, с помощью инсулинового шприца, шприц-ручки или специальной помпы-дозатора. В настоящее время в России наиболее распространён способ введения инсулина с помощью шприц-ручек. Это связано с бóльшим удобством, менее выраженным дискомфортом и простотой введения по сравнению с обычными инсулиновыми шприцами. Шприц-ручка позволяет быстро и практически безболезненно ввести необходимую дозу инсулина.

Метод введения инсулина с помощью инсулиновой помпы более распространён в США и странах Западной Европы, но и там он доступен только небольшой части больных (в среднем 2-5 %). Это связано с рядом объективных трудностей, которые в значительной степени нивелируют достоинства данного способа введения инсулина.<sup>[40]</sup>

К достоинствам данного метода относится более точная имитация физиологической секреции инсулина (препараты инсулина поступают в кровь в течение всего дня), возможность более точного контроля гликемии, отсутствие необходимости самостоятельно вводить инсулин (количество введённого инсулина контролируется помпой), также

значительно снижается риск возникновения острых и отдалённых осложнений сахарного диабета. К недостаткам относится сложность устройства, проблемы с его фиксацией на теле, осложнения от постоянного нахождения подающей смесь иглы в теле. Также определённую сложность представляет подбор индивидуального режима работы аппарата. Данный метод введения инсулина считается наиболее перспективным, число людей, использующих инсулиновые помпы, постепенно увеличивается.<sup>[41]</sup>

## Самоконтроль



Глюкометр, прибор для самоконтроля уровня глюкозы крови.

*Основная статья: **Самоконтроль при сахарном диабете***

Самоконтроль уровня гликемии является одним из основных мероприятий, позволяющих добиться эффективной длительной компенсации углеводного обмена. В связи с тем, что невозможно на нынешнем технологическом уровне полностью имитировать секреторную активность поджелудочной железы, в течение суток происходят колебания уровня глюкозы крови. На это влияет множество факторов, к основным относятся физическая и эмоциональная нагрузка, уровень потреблённых углеводов, сопутствующие заболевания и состояния.<sup>[42]</sup> Так как невозможно всё время содержать больного в стационаре, то мониторинг состояния и незначительная коррекция доз инсулинов короткого действия возлагается на больного. Самоконтроль гликемии может проводиться двумя способами. Первый — приблизительный с помощью тест-полосок, которые определяют с помощью качественной реакции уровень глюкозы в моче, при наличии глюкозы в моче следует проверить мочу на содержание ацетона. Ацетонурия — показание для госпитализации в стационар и свидетельство кетоацидоза. Данный способ оценки гликемии достаточно приблизителен и не позволяет полноценно отслеживать состояние углеводного обмена.<sup>[42]</sup>

Более современным и адекватным методом оценки состояния является использование глюкометров. Глюкометр представляет собой прибор для измерения уровня глюкозы в органических жидкостях (кровь, ликвор и т. п.). Существует несколько методик измерения. В последнее время широко распространились портативные глюкометры для измерений в домашних условиях. Достаточно поместить капельку крови на присоединённую к аппарату глюкозоксидазного биосенсора одноразовую индикаторную пластину, и через несколько

секунд известен уровень глюкозы в крови (гликемия).

Следует отметить, что показания двух глюкометров разных фирм могут отличаться, и уровень гликемии, показываемой глюкометром, как правило, на 1—2 единицы выше реально существующего. Поэтому желательно сравнивать показания глюкометра с данными, полученными при обследовании в поликлинике или стационаре.

### **Особенности лечения некоторых типов диабета**

#### **Лечение сахарного диабета 1-го типа**

Основные мероприятия при сахарном диабете первого типа направлены на создание адекватного соотношения между поглощёнными углеводами, физической нагрузкой и количеством введённого инсулина.

- Диетотерапия — снижение потребления углеводов, контроль количества потребляемой углеводистой пищи. Является вспомогательным методом и эффективна только в сочетании с инсулинотерапией.
- Физические нагрузки — обеспечение адекватного режима труда и отдыха, обеспечивающего снижение массы тела до оптимальной для данного человека, контроль энергопотребления и энергозатрат.
- Заместительная инсулинотерапия — подбор базового уровня продлённых инсулинов и купирование после едовых подъёмов глюкозы крови с помощью инсулинов короткого и ультракороткого действия.

#### **Лечение сахарного диабета 2-го типа**

Методы лечения, применяемые при сахарном диабете 2-го типа, можно разделить на 3 основные группы. Это немедикаментозная терапия, применяемая на ранних этапах заболевания, медикаментозная, применяемая при декомпенсации углеводного обмена, и профилактика осложнений, осуществляемая во время всего течения заболевания.

#### **Немедикаментозная терапия**

- диетотерапия — снижение потребления легкодоступных углеводов, контроль количества потребляемой углеводистой пищи, предпочтение продуктам, содержащим пищевые волокна.
- Растительные сахароснижающие средства — вспомогательные средства в достижении компенсации углеводного обмена.
- дозированные физические нагрузки — обеспечение адекватного режима труда и отдыха, обеспечивающего снижение массы тела до оптимальной для данного человека, контроль энергопотребления и энергозатрат.
- прекращение употребления алкоголя крепче 9 градусов.

#### **Медикаментозная терапия**

- Пероральные сахароснижающие препараты — применяются с целью стимуляции секреции  $\beta$ -клетками поджелудочной железы дополнительного инсулина, с целью восстановления нормальной концентрации глюкозы в крови.
  - Производные сульфонилмочевины (Толбутамид, Карбутамид, Хлорпропамид, Глибенкламид, Глипизид, Гликлазид, Гликвидон, Глимепирид) повышают секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы.

- Прандиальные регуляторы гликемии (Репаглинид, Натеглинид) являются секретогогами, обладающими быстрым всасыванием и коротким периодом сахаропонижающего действия.
- Бигуаниды (метформин) снижают абсорбцию глюкозы в кишечнике и её производство в печени, повышают чувствительность тканей к действию инсулина.
- Тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон) стимулируют генетические механизмы, участвующие в метаболизме глюкозы, повышают чувствительность тканей к глюкозе.
- Ингибиторы  $\alpha$ -гликозидазы (акарбоза) угнетают кишечные ферменты, расщепляющие сложные углеводы до глюкозы, тем самым снижая всасываемость глюкозы на уровне кишечника.<sup>[43]</sup>
- заместительная инсулинотерапия при неэффективности других мер.<sup>[44]</sup>

### **Профилактика осложнений**

- Контроль артериального давления, преимущество отдаётся метаболически нейтральным (ИАПФ, сартаны) и метаболически позитивным (моксонидин) препаратам.
- Назначение гиполипидемической терапии: различных препаратов из группы статинов (контроль ТГ, ЛПНП и повышение ЛПВП и снижение прогрессирования ретинопатии, нейропатии, ИБС), статины (контроль ЛПНП, снижение ИБС). Комбинация фенофибрата и статинов у пациентов высокого риска с макросудистыми осложнениями в анамнезе.

### **Метаболическая хирургия в лечении сахарного диабета 2-го типа**

*Основная статья: **Метаболическая хирургия в лечении сахарного диабета 2-го типа***

В настоящее время не существует консервативных методов лечения, с помощью которых можно добиться излечения сахарного диабета 2-го типа. Вместе с тем очень высокие шансы на полное излечение (80—98 %) даёт метаболическая хирургия в виде желудочного и билиопанкреатического шунтирования. Эти операции в настоящее время очень широко применяются для радикального лечения избыточного веса. Как известно, у пациентов с избыточным весом очень часто встречается диабет 2-го типа в качестве коморбидной патологии. Оказалось, что выполнение таких операций не только приводит к нормализации веса, но и в 80—98 % случаев полностью излечивает диабет.<sup>[45]</sup> При этом достигается устойчивая клиничко-лабораторная ремиссия с нормализацией уровня глюкозы и снятием инсулинорезистентности<sup>[46]</sup>.

Это послужило отправной точкой исследований о возможности использования такой метаболической хирургии для радикального лечения сахарного диабета 2-го типа у пациентов не только с ожирением, но и с нормальным весом либо при наличии умеренного избытка массы тела (с ИМТ 25—30). Именно в этой группе процент полной ремиссии достигает 100 %<sup>[47]</sup>.

### **Прогноз**

В настоящее время прогноз при всех типах сахарного диабета условно благоприятный, при

адекватно проводимом лечении и соблюдении режима питания сохраняется трудоспособность. Прогрессирование осложнений значительно замедляется или полностью прекращается. Однако следует отметить, что в большинстве случаев в результате лечения причина заболевания не устраняется, и терапия носит лишь симптоматический характер.

## **Сахарный диабет**

*Сахарный диабет* - это заболевание, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина и характеризующееся нарушением обмена углеводов с повышением количества глюкозы в крови и моче, а также другими нарушениями обмена веществ.

### **Исторические сведения о сахарном диабете**

Про *сахарный диабет* написано очень много, мнения различных авторов расходятся и называть некоторые даты точно довольно-таки сложно. Первые сведения о заболевании появились в III веке до нашей эры. С ним, по-видимому, были знакомы врачи Древнего Египта, и, безусловно, медики Греции, Рима, средневековой Европы и восточных стран. Люди могли определить симптомы диабета, но причины болезни были неизвестны, они пытались найти какое-либо лечение диабета, но результаты были безуспешны и те у кого обнаруживался *сахарный диабет* были обречены на гибель.

Термин «диабет» впервые ввел римский врач Аретиус, жившему во втором веке нашей эры. Он описывал болезнь так: «Диабет - ужасное страдание, не очень частое среди мужчин, растворяющее плоть и конечности в мочу. Пациенты, не переставая, выделяют воду непрерывным потоком, как сквозь открытые водопроводные трубы. Жизнь коротка, неприятна и мучительна, жажда неутолима, прием жидкости чрезмерен и не соразмерен огромному количеству мочи из-за еще большего мочеизнурения. Ничего не может удержать их от приема жидкости и выделения мочи. Если ненадолго они отказываются от приема жидкости, у них пересыхает во рту, кожа и слизистые становятся сухими. У пациентов отмечается тошнота, они возбуждены, и в течение короткого промежутка времени погибают.»

В те времена болезнь диагностировали по ее внешним проявлениям. Лечение зависело от степени тяжести заболевания и возраста пациента. Если больным являлся ребенок или молодой человек с ИЗСД. То он был обречен на быструю гибель от диабетической комы. Если же болезнь развивалась у взрослого человека в 40-45 лет и старше (по современной классификации – это ИНСД), то такого пациента лечили. А точнее поддерживали в нем жизнь с помощью диеты, физических упражнений и фитотерапии.

Диабет в переводе с греческого "diabaino" означает «проходить сквозь».

В 1776г. английский врач Добсон (1731-1784 гг) выяснил, что сладковатый вкус мочи больных связан с наличием в ней сахара, и с этой даты диабет, собственно, и стал называться сахарным диабетом.

С 1796г. врачи начали говорить о том, что необходима особая диета для диабетиков. Была предложена специальная диета для больных, в которой часть углеводов была заменена жирами. Физические нагрузки стали использовать, как лечение диабета.

В 1841г. был впервые разработан метод определения сахара в моче. Затем научились определять уровень сахара в крови.

В 1921г. удалось получить первый инсулин.

В 1922г. инсулин был использован для лечения больного *сахарным диабетом*.

В 1956г. были изучены свойства некоторых препаратов сульфаниламочевинны, способных

стимулировать секрецию инсулина.

В 1960г. была установлена химическая структура инсулина человека.

В 1979г. был осуществлен полный синтез человеческого инсулина методом генной инженерии.

## **Классификация диабета**

### 1. Несахарный диабет.

Заболевание обусловлено абсолютной или относительной недостаточностью антидиуретического гормона (вазопрессина) и характеризуется повышением мочеиспускания (полиурия) и появлением жажды (полидипсия).

### 1. Сахарный диабет.

*Сахарный диабет* – это хроническое заболевание, для которого характерно нарушение метаболизма в первую очередь углеводов (а именно глюкозы), а также жиров. В меньшей степени белков.

#### 1 тип (ИЗСД):

Данный тип диабета связан с дефицитом инсулина, поэтому он называется инсулинозависимым (ИЗСД). Поврежденная поджелудочная железа не может справляться со своими обязанностями: она либо вообще не вырабатывает инсулин, либо вырабатывает его в таких скудных количествах, что он не может переработать даже минимальный объем поступающей глюкозы, в результате чего возникает повышение уровня глюкозы в крови. Больные могут иметь любой возраст, но чаще им до 30 лет, они обычно худые и, как правило, отмечают внезапное появление признаков и симптомов. Людям с данным типом диабета приходится дополнительно вводить инсулин для предотвращения кетоацидоза (повышенное содержание кетоновых тел в моче) и для поддержания жизни.

#### 2 тип (ИНСД):

Данный тип диабета называется инсулиннезависимым (ИНСД), так как при нем вырабатывается достаточное количество инсулина, иногда даже в больших количествах, но он может быть совершенно бесполезен, потому что ткани теряют к нему чувствительность. Этот диагноз ставится больным обычно старше 30 лет. Они тучные и с относительно не многими классическими симптомами. У них нет склонности к кетоацидозу, за исключением периодов стресса. Они не зависимы от экзогенного инсулина. Для лечения используются таблетированные препараты, снижающие резистентность (устойчивость) клеток к инсулину или препараты, стимулирующие поджелудочную железу к секреции инсулина.

#### *Гестационный сахарный диабет:*

Непереносимость глюкозы наступает или обнаруживается во время беременности.

*Другие типы сахарного диабета* и нарушения толерантности к глюкозе:

Вторичные, после:

заболеваний поджелудочной железы (хронический панкреатит, муковисцидоз, гемохроматоз, панкреатэктомия);

эндокринопатий (акромегалия, синдром Кушинга, первичный альдостеронизм, глюкагонома, феохромоцитомы);

применения лекарственных препаратов и химических веществ (некоторые

гипотензивные средства, тиазид-содержащие диуретики, глюкокортикоиды. Эстроген-содержащие препараты. Психотропные средства, катехоломины).

Связанные с:

аномальностью рецепторов инсулина;

генетическими синдромами (гиперлипидемия, мышечные дистрофии, хорей Гентингтона);

смешанные состояния (нарушение питания – «тропический диабет»).

В ряде случаев диабет до поры до времени не дает о себе знать. Признаки диабета различны при диабете I и диабете II. Иногда, может не быть вообще никаких признаков, и диабет определяют, например, обращаясь к окулисту при осмотре глазного дна. Но существует комплекс симптомов, характерных для *сахарного диабета* обоих типов. Выраженность признаков зависит от степени снижения секреции инсулина, длительности заболевания и индивидуальных особенностей больного:

частое мочеиспускание и чувство неутолимой жажды, приводящие к обезвоживанию организма;

быстрая потеря веса, зачастую несмотря на постоянное чувство голода;

ощущение слабости или усталости;

неясность зрения ("белая пелена" перед глазами);

сложности с половой активностью;

онемение и покалывание в онемевших конечностях;

ощущение тяжести в ногах;

головокружения;

медленное излечение инфекционных заболеваний;

медленное заживление ран;

падение температуры тела ниже средней отметки;

быстрая утомляемость;

судороги икроножных мышц;

кожный зуд и зуд в промежности;

фурункулез;

боль в области сердца.

Установлено, что диабет обусловлен генетическими дефектами, а также твердо установлено, что диабетом нельзя заразиться!!! Причины ИЗСД в том, что выработка инсулина снижается или вовсе прекращается вследствие гибели бета-клеток под действием ряда факторов (например – аутоиммунный процесс, это когда к собственным нормальным клеткам

вырабатываются антитела и начинают их уничтожать). При ИНСД, который встречается в 4 раза чаще бета-клетки вырабатывают инсулин со сниженной активностью, как правило. Из-за избыточности жировой ткани рецепторы которой имеют пониженную чувствительность к инсулину.

1. Основное значение имеет наследственная предрасположенность! Считается, что если диабетом болели ваши отец или мать, то вероятность того, что вы тоже заболите, около 30%. Если же болели оба родителя, то – 60%.
2. Следующая по значимости причина диабета – ожирение, являющееся наиболее характерным для пациентов с ИНСД (2 тип). Если человек знает о своей наследственной предрасположенности к данному заболеванию. То ему необходимо строго следить за своей массой тела в целях снижения риска возникновения заболевания. В то же время очевидно, что далеко не каждый, кто страдает ожирением даже в тяжелой форме, заболевает диабетом.
3. Некоторые заболевания поджелудочной железы, в результате которых происходит поражение бета-клеток. Провоцирующим фактором в этом случае может быть травма.
4. Нервный стресс, являющийся отягчающим фактором. Особенно необходимо избегать эмоционального перенапряжения и стрессов людям с наследственной предрасположенностью и избыточной массой тела.
5. Вирусные инфекции (краснуха, ветряная оспа, эпидемический гепатит и другие заболевания, включая грипп), играющие пусковую роль в развитии заболевания для лиц с отягченной наследственностью.
6. К факторам риска можно также отнести возраст. Чем человек старше, тем больше оснований опасаться *сахарного диабета*. Наследственный фактор с возрастом перестает быть решающим. Наибольшую угрозу несет ожирение, которое в комплексе с пожилым возрастом, перенесенными заболеваниями, что как правило ослабляет иммунную систему, ведут к развитию преимущественно *сахарного диабета 2 типа*.

Многие считают, что диабет возникает у сладкоежек. Это в большей степени миф, но есть и доля истины, хотя бы только потому что от избыточного потребления сладко появляется лишний вес, а в дальнейшем и ожирение, что может быть толчком для *сахарного диабета 2 типа*.

В редких случаях к диабету приводят некоторые гормональные нарушения, иногда диабет вызывается поражением поджелудочной железы, наступившим после применения некоторых лекарственных препаратов или вследствие длительного злоупотребления алкоголем. Многие специалисты считают, что диабет первого типа может возникнуть при вирусном поражении бета-клеток поджелудочной железы, вырабатывающей инсулин. В ответ иммунная система вырабатывает антитела, названные инсулярными. Даже те причины, которые точно определены, не имеют абсолютного характера.

Точный диагноз можно установить на основании анализа содержания глюкозы в крови

### **Несахарный диабет**

Частое и обильное мочеиспускание (полиурия), жажда (полидипсия), которые беспокоят больных ночью, нарушая сон. Суточное количество мочи составляет 6-15 л. и более, моча светлая. Отмечается отсутствие аппетита, снижение массы тела, раздражительность, бессонница, повышенная утомляемость, сухость кожи, снижение потоотделения, нарушение



функции желудочно-кишечного тракта. Возможно отставание детей в физическом и половом развитии. У женщин может наблюдаться нарушение менструального цикла, у мужчин – снижение потенции.

Причиной могут быть острые и хронические инфекции, опухоли, травмы, сосудистые поражения гипоталамо-гипофизарной системы. У некоторых больных причина заболевания остается неизвестной.

### **Диагностика несахарного диабета**

Диагноз основывается на наличии полидипсии (жажды) и полиурии (повышение мочеиспускания) при отсутствии патологических изменений мочевом в осадке. Прогноз для жизни благоприятный. Однако полное выздоровление наблюдается редко.

### **Лечение несахарного диабета**

Лечение направлено на устранение причины заболевания (удаление опухоли, ликвидация нейроинфекции), а также общеукрепляющая терапия. Необходимо соблюдать питьевой режим и ограничить потребление соли (чтобы не усилить жажду) для предотвращения осложнений.

### **Осложнения несахарного диабета**

При ограничении потребляемой жидкости у больных развиваются симптомы обезвоживания: головная боль, сухость кожи и слизистых, тошнота, рвота, повышение температуры, психические нарушения, тахикардия (увеличение частоты сердечных сокращений).

### **Каковы причины гипогликемии при сахарном диабете?**

Для больных диабетом, принимающих препараты сульфонилмочевины или инсулин, гипогликемия представляет собой "профессиональную вредность" лечения. Даже отлично рассчитанная схема лечения инсулином может привести к гипогликемии, когда больной даже незначительно уменьшает или отодвигает прием пищи, или физическая нагрузка превышает обычную. У менструирующих женщин возможна гипогликемия во время менструации в связи с резким падением продукции эстрогена и прогестерона. Пожилые больные, принимающие сульфонилмочевину впервые, могут реагировать на нее тяжелой гипогликемией. Помимо "несчастных случаев", наблюдаемых при лечении, у больных диабетом возможна гипогликемия в результате ряда других способствующих этому расстройств, которые представлены ниже. Отсюда следует.

### **Диагностика сахарного диабета**

В основе диагностики лежат:

наличие классических симптомов диабета: повышенное потребление и выделение жидкости с мочой, выделение кетоновых тел с мочой, снижение массы тела, повышение уровня глюкозы в крови;

повышение уровня глюкозы натощак при неоднократном определении (в норме 3,3-5,5 ммоль/л.);

### **Лечение сахарного диабета**

#### **Профилактика сахарного диабета**

*Сахарный диабет* является прежде всего наследственным заболеванием. Выявленные группы риска позволяют уже сегодня сориентировать людей, предупредить их от беспечного и бездумного отношения к своему здоровью. Диабет бывает как наследуемым, так и приобретенным. Сочетание нескольких факторов риска повышает вероятность заболевания диабетом: для больного ожирением, часто страдающего от вирусных инфекций — гриппа и др., эта вероятность приблизительно такая же, как для людей с отягченной

наследственностью. Так что все люди, входящие в группы риска, должны быть бдительны. Особенно внимательно следует относиться к своему состоянию в период с ноября по март, потому что большинство случаев заболевания диабетом приходится на этот период. Положение осложняется и тем, что в этот период ваше состояние может быть принято за вирусную инфекцию.

### **Первичная профилактика диабета**

При первичной профилактике мероприятия направлены на предупреждение *сахарного диабета*: изменение образа жизни и устранение факторов риска сахарного диабета, профилактические мероприятия только у отдельных лиц или в группах с высоким риском развития сахарного диабета в будущем.

К основным профилактическим мероприятиям ИНСД относятся рациональное питание взрослого населения, физическая активность, предупреждение ожирения и его лечение. Следует ограничивать и даже полностью исключать из питания продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (рафинированный сахар и т.д.) и пищу, богатую животными жирами. Эти ограничения относятся в первую очередь к лицам с повышенным риском заболевания: неблагоприятная наследственность в отношении сахарного диабета, ожирение, особенно при его сочетании с диабетической наследственностью, атеросклероз, гипертоническая болезнь, а также к женщинам с диабетом беременных или с нарушениями толерантности к глюкозе в прошлом в период беременности, к женщинам, родившим плод с массой тела более 4500г. или имевшим патологическую беременность с последующей гибелью плода.

К сожалению, профилактики *сахарного диабета* в полном смысле этого слова не существует, но в настоящее время успешно разрабатываются иммунологические диагностикумы, с помощью которых можно выявить возможность развития сахарного диабета на самых ранних стадиях на фоне еще полного здоровья.

### **Вторичная профилактика диабета**

Вторичная профилактика предусматривает мероприятия, направленные на предупреждение осложнений *сахарного диабета* - ранний контроль заболевания, предупреждающий его прогрессирование.

### **Осложнения сахарного диабета**

*Сахарный диабет* необходимо постоянно контролировать!!! При плохом контроле и не соответствующем образе жизни могут происходить частые и резкие колебания уровня глюкозы в крови. Что в свою очередь приводит к осложнениям. Сначала к острым, таким как гипо- и гипергликемии, а после к хроническим осложнениям. Самое ужасное, что они проявляются через 10-15 лет после начала заболевания, развиваются незаметно и поначалу никак не отражаются на самочувствии. Из-за повышенного содержания сахара в крови постепенно возникают и очень быстро прогрессируют специфичные для диабета осложнения со стороны глаз, почек, ног, а также неспецифичные - со стороны сердечно-сосудистой системы. Но к сожалению, справиться с осложнениями, уже проявившими себя, бывает очень трудно.

гипогликемия – понижение сахара в крови, может привести к гипогликемической коме;

гипергликемия – повышение уровня сахара в крови, следствием которой может быть гипергликемическая кома.

### **Гипогликемия**

**Гипогликемия** – понижение уровня сахара в крови ниже 3,3 ммоль/л.

Симптомы:

1 фаза: чувство голода; слабость, сонливость, учащенное сердцебиение, головная боль, нарушение координации поведения, дрожь, потливость.

2 фаза: двоение в глазах, бледная и влажная кожа, иногда онемение языка, неадекватное поведение (больной начинает «пороть чушь»), появляется агрессивность.

3 фаза: заторможенность, потеря сознания, кома.

Причины:

1. передозировка сахароснижающего препарата;
2. пропуск еды или меньшее количество углеводов (хлебных единиц) в приеме пищи, большой интервал между инъекцией инсулина и едой;
3. большая по сравнению с обычной физическая активность (особенно спортивная);
4. прием алкоголя.

### **Гипергликемия**

**Гипергликемия** – повышение уровня сахара в крови выше 5,5-6,7 ммоль/л.

Признаки, по которым можно установить, что сахар крови повышен:

1. Полиурия ( частое мочеиспускание), глюкозурия (выделение сахара с мочой), большая потеря воды с мочой;
2. Полидипсия (сильная постоянная жажда);
3. Пересыхание рта, особенно ночью.
4. Слабость, вялость, быстрая утомляемость;
5. Потеря веса;
6. Возможны тошнота, рвота, головная боль.

Причина – недостаток инсулина, и, как следствие, повышенный сахар. Высокое содержание глюкозы в крови вызывает опасное острое нарушение водно-солевого метаболизма и гипергликемическую (гиперосмолярную) кому.

### **Кетоацидоз**

**Кетоацидоз** – это клиническое нарушение, обусловленное влиянием кетоновых тел и тканевой гипоксии (кислородное голодание) на клетки центральной нервной системы, является следствием гипергликемии. Данное состояние приводит к возникновению кетоацидотической комы.

Симптомы:

1. Запах ацетона изо рта (похож на запах прокисших фруктов);
2. Быстрое утомление, слабость;
3. Головная боль;
4. Снижение аппетита, а затем – отсутствие аппетита, отвращение к пище;

5. Боли в животе;
6. Возможны тошнота, рвота, понос;
7. Шумное, глубокое, учащенное дыхание.

Длительное гипергликемическое состояние приводит к хроническим осложнениям со стороны глаз, периферических нервов, сердечно-сосудистой системы, а также поражение стоп - это одно из наиболее распространенных хронических осложнений у диабетиков.

### **Диабетическая нефропатия**

Нефропатия – поражение мелких сосудов в почках.

Ведущим признаком является протеинурия (появление белка в моче);

Отеки;

Общая слабость;

Жажда, сухость во рту;

Уменьшение количества мочи;

Неприятные ощущения или тяжесть в области поясницы;

Потеря аппетита;

Редко бывает тошнота, рвота, вздутие живота, жидкий стул.

Неприятный вкус во рту.

### **Диабетическая нейропатия**

Нейропатия – поражение периферических нервов.

Возможно поражение не только периферических, но и центральных структур нервной системы. Больных беспокоят:

Онемение;

Чувство бегания мурашек;

Судороги в конечностях;

Боли в ногах, усиливающиеся в покое, ночью и уменьшающиеся при ходьбе;

Снижение или отсутствие коленных рефлексов;

Снижение тактильной и болевой чувствительности.

### **Диабетическая стопа**

Диабетическая стопа – кожные изменения, изменения в суставах и нервных окончаниях на стопах ног.

Возможны следующие поражения стопы:

случайные порезы, ссадины. Расчесы, волдыри после ожогов;

расчесы, трещины, связанные с грибковым поражением кожи стоп;

мозоли на суставах пальцев и на стопе, вызванные неудобной обувью или

ортопедическими причинами (одна нога короче другой, плоскостопие и др).

При потере чувствительности и ангиопатии любое из этих поражений может развиваться в трофическую язву, а язва перерастает в гангрену. Самое опасное в этой ситуации то, что больной не видит своей стопы, а при плохой иннервации чувствительность к боли теряется, в результате чего язва может существовать длительное время и оставаться незамеченной. Чаще всего это происходит в той части стопы, на которую при ходьбе приходится основной вес. Если в них попадет инфекция, создаются все предпосылки для образования гнойной язвы. Язва может поражать глубокие ткани стопы вплоть до сухожилий и костей.

### **Лечение осложнений сахарного диабета**

#### **Лечебные процедуры для больных ИНСД**

1. Диета – более жесткая, чем при ИЗСД. Режим питания может быть достаточно свободным по времени, но нужно со всей строгостью избегать продуктов, содержащих сахар. Жиры и холестерин.
2. Умеренные физические нагрузки.
3. Ежедневный прием сахароснижающих препаратов согласно предписаниям врача.
4. Контроль сахара в крови несколько раз в неделю, лучше 1 раз в сутки.

#### **Порядок очередности в лечении ИНСД**

Контроль содержания глюкозы в крови.

Свести к минимуму дозу лекарственных средств.

Купировать гипертензию (повышение артериального давления) и концентрацию липидов (жиров) с помощью средств, которые не нарушают толерантности к глюкозе.

#### **Лечебные процедуры для больных ИЗСД**

1. Ежедневные инъекции инсулина!!!
2. Диета – более разнообразная, чем при ИНСД, но с некоторым ограничением на некоторые виды продуктов. Количество пищи пересчитывается в хлебные единицы (ХЕ) и должно быть строго определенным, при чем режим питания определяет схему инъекций инсулина (т.е. когда и сколько вводить). Режим питания может быть жестким или более свободным.
3. Универсальные физические нагрузки – для поддержания тонуса мышц и понижения уровня сахара.
4. Контроль сахара в крови 3-4 раза в день, лучше чаще.
5. контроль сахара и холестерина в моче.

Как только обнаружена гипогликемия, ее может легко лечить самостоятельно и сам больной. В случае легкой гипогликемии, вполне достаточно 15г. простого углевода, такого как 120г. несладкого фруктового сока или недиетического безалкогольного напитка. При более выраженных симптомах гипогликемии следует быстро принять 15-20г. простого углевода и позже 15-20г. сложного, такого как тонкое сухое печенье или хлеб. Больным, которые находятся без сознания, никогда не следует давать жидкости! В этой ситуации более вязкие

источники сахара (мед, глюкозные гели, палочки сахарной глазури) можно осторожно поместить за щеку или под язык. В качестве альтернативы можно ввести внутримышечно 1 мг. глюкагона. Глюкагон благодаря его воздействию на печень опосредованно вызывает повышение содержания глюкозы в крови. В условиях больницы внутривенное введение декстрозы (D-50), вероятно, более доступно, чем глюкагона, и в результате приводит к быстрому возвращению сознания. Следует проинструктировать больных и членов семьи, чтобы они не допускали передозировки при лечении гипогликемии, особенно легкой.

### **Что делать, если возникла гипергликемия**

Необходимо ввести дополнительную дозу инсулина или таблетированных сахароснижающих препаратов.

Обзор сведений, которыми должен владеть диабетик.

Данный комплекс умений и навыков необходим в первую очередь для больных, получающих инсулин.

1. Вам необходимо иметь представление о характере вашего заболевания и о его возможных последствиях.
2. Вам необходимо разбираться в различных видах инсулинов (для 1 типа), в сахароснижающих препаратах (для 2 типа), лекарствах, предохраняющих от хронических осложнений, витаминах и минеральных веществах.
3. Вы должны четко придерживаться питания, инъекций инсулина или приема таблеток.
4. Вы должны разбираться в свойствах продуктов, знать, какие из них содержат больше углеводов, а какие белков, клетчатки, жиров. Должны знать с какой скоростью тот или иной продукт повышает уровень сахара в крови.
5. Вы должны тщательно планировать любые физические нагрузки.
6. Вам необходимо овладеть навыками самоконтроля диабета при помощи глюкометра и визуальных тест-полосок для определения сахара в крови и моче.
7. Вы должны иметь представление об острых и хронических осложнениях, которые развиваются при диабете.

### **Советы по уходу за ногами для диабетиков**

1. Регулярно осматривать нижнюю часть стоп.
2. Своевременно залечивать повреждения стоп.
3. Мыть ноги ежедневно теплой водой и вытирать насухо. Использовать нейтральное мыло, типа «детского».
4. Подрезать ногти не слишком коротко, не полукругом, а прямо, не выстригая и не закругляя уголки ногтей, чтобы не поранить кожу лезвиями ножниц. Чтобы сгладить неровности, пользуйтесь пилкой для ногтей.
5. Носить просторную обувь, очень осторожно разносить новую обувь, чтобы избежать потертостей. Носить носки или чулки из ткани, хорошо впитывающей пот. Вместо синтетических изделий пользоваться хлопчатобумажными или шерстяными. Не носить носки с тугей резинкой, которая препятствует циркуляции крови.

6. Проверять обувь, чтобы в ней не было камешков, песчинок и т.д.
7. Беречь ступни от повреждений, порезов, не ходить по камням, не ходить босиком.
8. Не пользоваться грелкой, пластырем; не парить ноги, а мыть их и размягчать мозоли в теплой воде.
9. Ежедневно использовать увлажняющий крем для ног. Наносить крем на нижнюю поверхность ступни, в межпальцевые промежутки наносить тальк.
10. Покупать обувь вечером (к вечеру стопа несколько отекает), предварительно заготовив бумажный след – надо вложить его в приобретаемую обувь и проверить, что края следа не загибаются.
11. Каблук не должен превышать 3-4 см.
12. Не заниматься самолечением.
13. Посещать кабинет «диабетическая стопа».

### **Рекомендации по питанию для диабетиков**

Как известно люди, страдающие сахарным диабетом должны ограничивать себя во многих продуктах, но можно оспорить данный вопрос, так как более строгое соблюдение диеты необходимо при ИНСД в связи с тем, что при нем имеется избыточная масса тела, а при ИЗСД количество употребленных углеводов корректируется при помощи введения инсулина.

Наиболее употребляемые продукты можно разделить на 3 категории:

1 категория – это продукты, которые можно употреблять без ограничений. К ним относятся: помидоры, огурцы, капуста, зеленый горошек (не более 3-х столовых ложек), редис, редька, свежие или маринованные грибы, баклажаны, кабачки, морковь, зелень, стручковая фасоль, щавель, шпинат. Из напитков можно употреблять: напитки на сахарозаменителе, минеральная вода, чай и кофе без сахара и сливок (можно добавлять сахарозаменитель).

2 категория – это продукты, которые можно употреблять в ограниченном количестве. К ним относятся: говяжье и куриное нежирное мясо, нежирная рыба, нежирная вареная колбаса, фрукты (за исключением фруктов, относящихся к 3 категории), ягоды, яйца, картофель, макаронные изделия, крупы, молоко и кефир жирностью не более 2%, творог жирностью не более 4% и желатин без добавок, нежирные сорта сыра (менее 30%), горох, фасоль, чечевица, хлеб.

3 категория – продукты, которые желателно вообще исключить из рациона питания. К ним относятся: жирное мясо, птица, сало, рыба; копчености, колбасы, майонез, маргарин, сливки; жирные сорта сыра и творога; консервы в масле, орехи, семечки, сахар, мед, все кондитерские изделия, мороженое, варенье, шоколад,; виноград, бананы, хурма, финики. Из напитков категорически запрещается употребление сладких напитков, соков, алкогольных напитков.

## Критерии оценивания знания и навыков студентов по теме.

№	Успеваемость в (%) и в баллах	Оценка	Степень знания студента
1.	86-100 балл	Отлично "5"	Студент полностью отвечает на все вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Умеет размышлять по медицинской генетику на основании новых литературных данных, но совершает некоторые ошибки. С точностью отвечает на ситуационные вопросы. При курации больных показывает высокую активность. Форма самостоятельной работы – презентация. Студент глубоко подготовлен к теме, материалы к теме подготовил в виде слайдов, воспользовался интернетными данными, активно участвует при дискуссиях, умеет размышлять логически. Обобщает, самостоятельно анализирует, применяет в практике, понимает сущность, знает, имеет полное представление.
2.	71-85 балл	Хорошо "4"	Студент полностью отвечает на все вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Информирован по медицинской генетику, но допускает некоторые ошибки. Точно отвечает на ситуационные. Участвует при курации больных. Форма самостоятельной работы – лекция. Студент освоил тему, понимает сущность темы, воспользовался интернетными данными, не смог хорошо участвовать при дискуссиях, допускает не большие ошибки. Применяет, понимает, знает, сможет рассказать, имеет представление.
3.	55-70 балл	Удовлительно "3"	Студент отвечает на некоторые вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Затрудняется при анализировании информации по медицинской генетику. Активно не участвует при курации больных. Форма самостоятельной работы – реферат. Студент полностью не понял тему, слабо участвует при дискуссиях и слабое логическое мышление.
4.	0-55 балл	Не удовлетворительно "2"	Студент не знает основную и самостоятельную тему. Не имеет полного представления по медицинской генетику. Не знает материала по теме, самостоятельная работа не в каком виде не выполнена. Плохо знает, не может рассказать, не имеет представления.



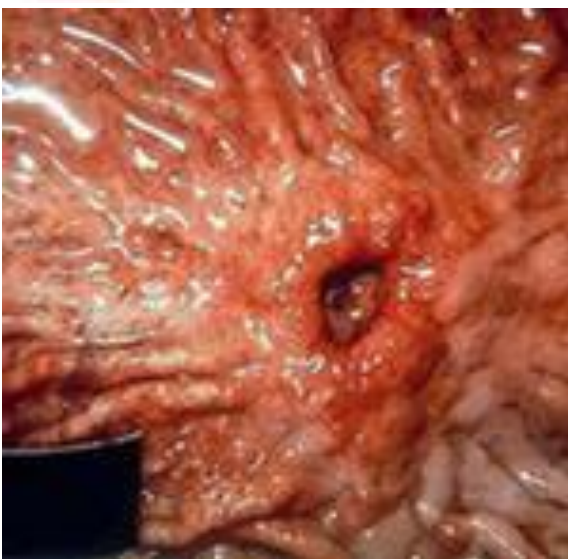
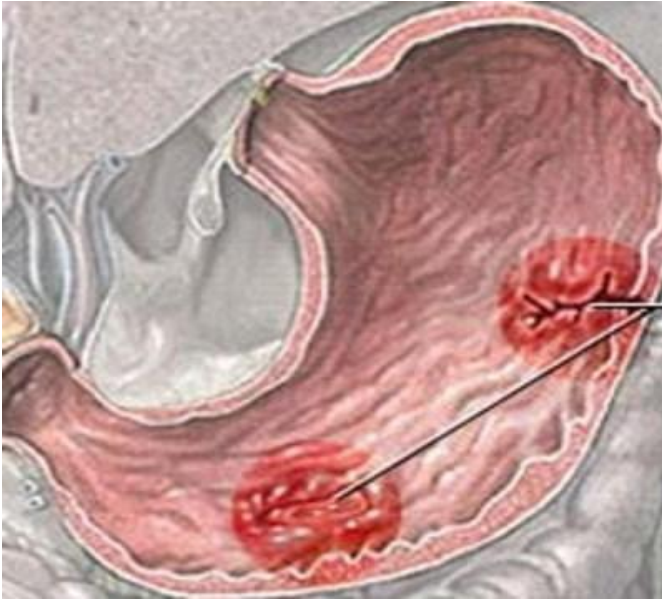
# Сахарный диабет



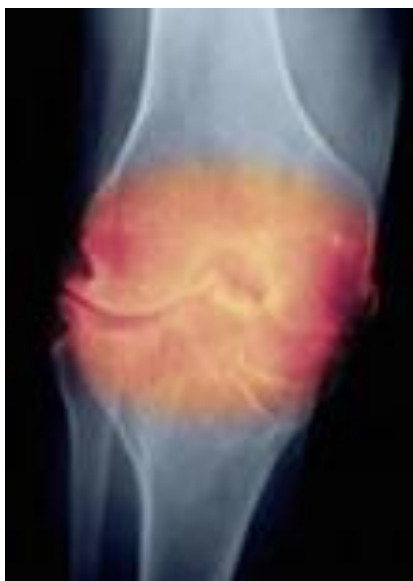
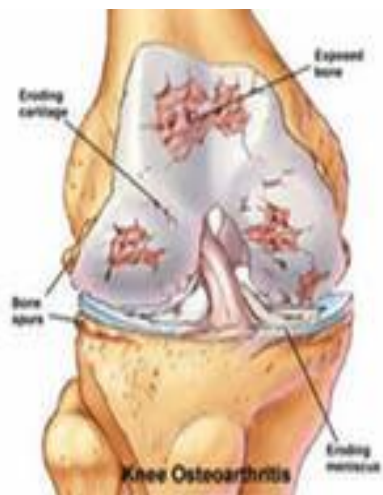
12 февраля 2003



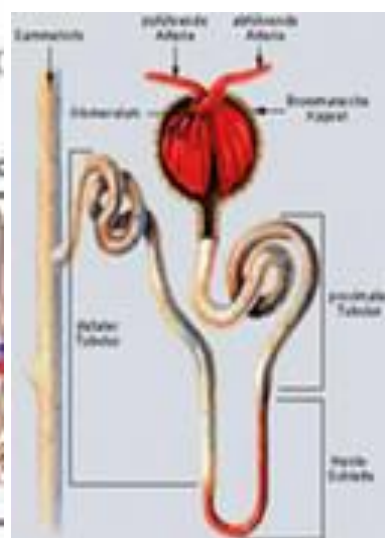
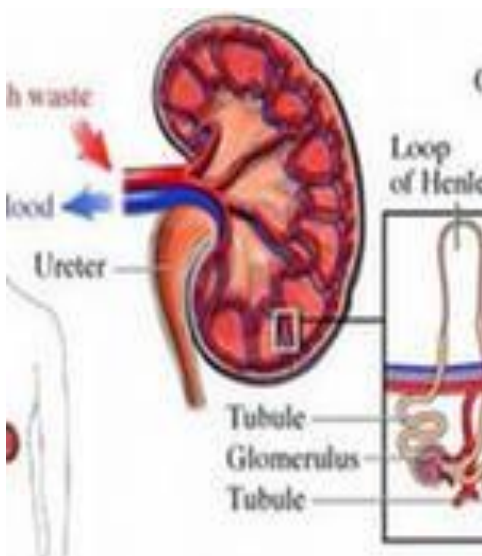
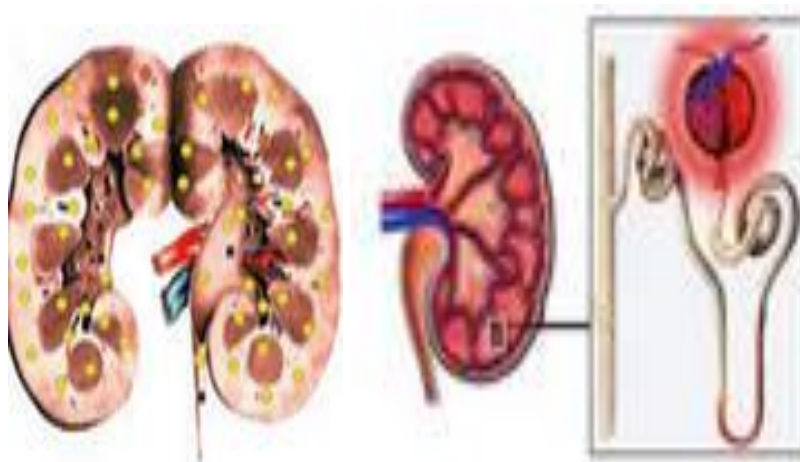
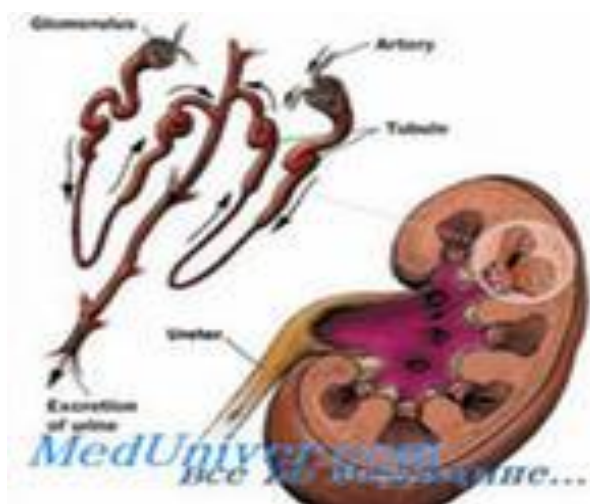
# Язва желудка и двенадцатиперстной кишки



# Ревматоидный артрит



# Гломерулонефрит



## Занятие-6

### Тема: Медико-генетическое консультирование

**Принципы медико-генетического консультирования. Показания к проведению медико-генетической консультации. Прогноз. Планирование семьи**

**Итоговое занятие. Пренатальная диагностика наследственных заболеваний. Скрининг – методы диагностики. Защита истории болезни.**

#### *Технологическая карта практического занятия*

Стадии и время работы	Педагог	Обучающиеся (студенты)
Подготовительная стадия (10 минут)	1. Контролировать чистоту аудитории. 2. Проверить готовность студентов к занятию 3. Проверить посещаемость студентов на занятие	Слушают
1. Стадия введения в учебное занятие (10 минут)	1. Приготовит содержание практического занятия 2. Приготовить демонстрационные слайды для введения к занятию 3. Список литератур использованных на данном занятии: -Клиническая генетика. Бочков Н.П., Москва, Медицина, 1997. -Медицинская генетика для врачей. Лильин Е.Т, Богомаров Е.А, Гофман –Кадошников П.Б. Москва Медицина 1983г -Медицинская гегнетика // Бочков Н.П.,Захаров А.Ф.,ИвановВ.И.,Медицина,1984 -Тиббиёт генетикаси // Нишанбаев К.Н., Хамраева Ф.А., Эшонкулов О.Э. Абу Али Ибн Сино, 2000	Записывают тему Слушают
2 – основная стадия (135 минут)	1. Разделяем студентов на подгруппы и задаёт вопросы по теме;  2. Используется демонстративные плакаты; 3. Применяется мультимедии и слайды; 4. Демонстрация больных по данной теме, проводит лечебные дела; 5. Обобщает все информации по теме и делает выводы, награждает активных студентов и оценивает знания студентов	Разделяются на подгруппы  Смотрят Участвуют Слушают  Студенты предъявляют свою точку зрения на вопросы, добавлют свои мнения и сами тоже задают вопросы
Заключительная стадия (10 минут)	1. Заключение 2. Дается самостоятельная работа 3. Дается домашние задание	Слушают. Напишут выводы. Записывают задание на дом.

## Вопросы по теме:

1. В чем суть медико-генетического консультирования
2. Кто впервые организовал медико-генетическую консультацию .
3. Показаниями для медико-генетического консультирования являются
4. Функции врача-генетика
5. Постановления диагноза врача-генетика
6. Прогноз для потомства
7. Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям
8. Для достижения цели консультации при беседе с пациентами следует учитывать
9. Медико-генетическая консультация состоит из скольких этапов
10. Какова в зарубежных странах с развитым здравоохранением система консультирования
11. В штат консультации общего профиля входит
12. На первичный осмотр пробанда и его родителей требуется сколько времени
13. Генетическая консультация как структурное подразделение представляет собой
14. Самыми многочисленными группами во всех консультациях являются семьи

## Тесты по теме:

Медико-генетическое консультирование

1. Перед оперативным вмешательством 49-летняя женщина сообщила анестезиологу, что её мать умерла во время операции, а у брата под воздействием анестезии отмечалась высокая лихорадка. Какие утверждения относительно этой женщины верны:

- а) все ответы верны;
- б) необходимо изучить истории болезни родственников для уточнения причин отмечавшихся осложнений;
- в) можно предположить наличие аутосомно-доминантного состояния — злокачественной гипертермии;
- г) следует применять неингаляционный наркоз.

2. У 40-летнего мужчины в анамнезе приступ затруднённого дыхания после хирургического вмешательства. Какие утверждения относительно этого пациента верны:

- а) все ответы верны;
- б) необходимо определение активности сукцинилхолинэстеразы;
- в) после хирургического вмешательства необходимо тщательное наблюдение;
- г) родственники пациента должны быть осведомлены о возможности

возникновения у них таких приступов;

д) данный анамнез должен учитываться при выборе препарата для анестезии.

3. У 6-летнего африканского мальчика лечение малярии примахином осложнилось тяжёлой анемией. Какие утверждения относительно этого пациента верны:

- а) все ответы верны;
- б) можно предположить недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- в) схема лечения больного должна быть срочно изменена;
- г) мать пациента является носителем гена недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- д) назначение этому больному некоторых лекарственных препаратов (например, сульфаниламидов, аспирина) должно проводиться с осторожностью.

4. Массовый биохимический скрининг предполагает:

- а) обследование новорождённых с целью выявления определённых форм наследственной патологии в доклинической стадии;
- б) исследование крови и мочи новорождённых на содержание гликозаминогликанов (мукополисахаридов);
- в) обследование детей из учреждений для

слабовидящих;

г) обследование детей с судорожным синдромом, отставанием в психомоторном развитии, параплегией.

5. Какие симптомы являются показанием для проведения биохимического исследования: а) все ответы верны; б) задержка психического развития в сочетании с признаками мочекишечного диатеза;

в) олигофрения в сочетании с общей диспластичностью;

г) мышечная гипертония, гипопигментация, задержка моторного и речевого развития.

6. Что такое молекулярный зонд:

а) синтетическая олигонуклеотидная меченая (радиоактивно или флуоресцентно) последовательность, комплементарная мутантному или нормальному гену.

б) протяженный участок ДНК, комплементарный последовательности ДНК, содержащей мутантный ген;

в) комплементарный участок ДНК;

7. Как называются хромосомы с концевым расположением центромеры:

а) акроцентрики;

б) метацентрики;

в) субметацентрики;

г) дицентрики.

8. Какие симптомы являются показанием для проведения специальных биохимических тестов

а) г и д

б) умственная отсталость, врожденные пороки развития различных органов и систем;

в) привычное невынашивание беременности;

г) катаракта, гепатоспленомегалия, отставание в развитии;

д) расторможенность, нарушение поведения, имбецильность, необычный запах мочи.

9. Эухроматические участки хромосом содержат:

а) гены;

б) множественные повторы последовательностей ДНК;

в) нетранскрибируемые локусы;

г) регуляторные области.

10. При каких состояниях показана биохимическая диагностика:

а) б и г

б) сочетание задержки психомоторного развития с гипопигментацией и необычным запахом мочи;

в) гипогенитализм, гипогонадизм, бесплодие;

г) прогрессивное утрачивание приобретённых навыков.

11. Показания для проведения биохимического исследования:

а) отставание в физическом развитии, гепатоспленомегалия, непереносимость пищевых продуктов;

б) повторные случаи хромосомных перестроек в семье;

в) множественные врожденные пороки развития;

г) повторные спонтанные аборт.

12. Какие заболевания подлежат массовому биохимическому скринингу:

а) г и д;

б) гемохроматоз;

в) мукополисахаридозы;

г) фенилкетонурия;

д) адреногенитальный синдром.

13. При повторных спонтанных абортах (более 3) на ранних сроках беременности и в случаях мертворождений в анамнезе цитогенетический анализ назначается:

а) б и д

б) обоим супругам;

в) одной женщине;

г) родителям женщины;

д) плоду.

14. Какие состояния требуют проведения специальных биохимических исследований:

а) все ответы верны;

б) хронические пневмонии, нарушение

всасывания в кишечнике, гипотрофия;  
в) мышечная гипотония, рвота, отставание в психомоторном развитии, нарушение координации движений, тромбоцитопения;  
г) снижение зрения, кифосколиоз, гепатоспленомегалия, умственная отсталость

15. Какие заболевания подлежат массовому биохимическому скринингу:

- а) а и д;
- б) врождённый гипотиреоз;
- в) синдром Марфана;
- г) множественная эндокринная неоплазия
- д) фенилкетонурия.

16. Симптомы, свидетельствующие о необходимости проведения биохимических исследований:

- а) б и в;
- б) судороги, повышенная возбудимость, отставание в психомоторном развитии;
- в) повышенная фоточувствительность кожи, тетраплегия, полиневриты, изменение цвета мочи;
- г) низкий рост, пороки развития сердца и ЖКТ, брахидактилия, эпикант, мышечная гипотония.

17. Укажите характеристики болезней, подлежащих массовому биохимическому скринингу:

- а) в и г
- б) тяжёлое течение, летальность в раннем возрасте независимо от проводимого лечения;
- в) высокая частота гена болезни в популяции;
- г) курабельность при назначении специфической патогенетической терапии.

18. Определение концентрации АФП в крови беременной является скринирующим методом дородовой диагностики:

- а) б и в;
- б) хромосомной патологии;
- в) врождённых пороков развития;
- г) гетерозиготное<sup>TM</sup> по гену доза Gm2 (болезни Тэя—Сакса).

19. Определение концентрации АФП и

ХГЧ в крови беременной является скринирующим методом дородовой диагностики:

- а) пороков развития;
- б) наследственной патологии крови;
- в) наследственных дефектов обмена аминокислот;
- г) наследственных дефектов обмена углеводов.

20. Укажите требования, предъявляемые к методам биохимического скрининга:

- а) б и в;
- б) диагностическая значимость (небольшой процент ложноположительных и отсутствие ложноотрицательных результатов);
- в) возможность использования легкодоступного биологического материала в малом количестве;
- г) при положительном результате отсутствие необходимости в проведении повторного исследования с целью подтверждения диагноза.

21. Состояния, диагностируемые у плода с помощью УЗИ:

- а) б и в;
- б) анэнцефалия;
- в) редуцированные пороки конечностей;
- г) синдром Марфана.

22. Укажите сроки беременности, в которые проводится амниоцентез с целью диагностики наследственной патологии у плода:

- а) 16-18 нед;
- б) 11-12 нед;
- в) 7-8 нед;
- г) 24-26 нед.

23. Что из нижеперечисленного верно:

- а) трансгеноз соматических клеток, в отличие от трансгеноза зародышевых, не отражается на генотипе потомства больного;
- б) при трансгенозе соматических клеток происходит замена аномального гена нормальным, при трансгенозе зародышевых клеток добавляется нормальный ген;



в) трансгеноз соматических клеток осуществляется постнатально, зародышевых — пренатально;  
г) после трансгеноза соматических клеток, в отличие от трансгеноза зародышевых, требуется пожизненная иммуносупрессивная терапия;  
д) трансгеноз соматических клеток может применяться только при моногенных заболеваниях, зародышевых клеток — ещё и при хромосомных и мультифакториальных болезнях

24. К категории высокого генетического риска относятся следующие показатели:

- а) б и г;
- б) 100%;
- в) 10-20%;
- г) 20-25%.

25. Основными требованиями к заболеваниям, подлежащим массовой пренатальной диагностике, являются:

- а) все ответы верны;
- б) эффективность профилактических мероприятий;
- в) наличие методов ДНК-диагностики;
- г) тяжёлое течение заболевания.

26. Укажите оптимальные сроки проведения биопсии хориона:

- а) 7-9 нед;
- б) 10-12 нед;
- в) 4-6 нед.

27. Состояния, диагностируемые с помощью биопсии хориона:

- а) б и в;
- б) наследственные дефекты обмена веществ;
- в) хромосомные синдромы;
- г) изолированные врождённые пороки развития.

28. К категории среднего генетического риска относятся следующие показатели:

- а) б и в;
- б) 10-20%;
- в) 6-10%;
- г) 20-25%.

29. Состояния, диагностируемые с помощью УЗИ:

- а) б и г;
- б) анэнцефалия;
- в) мукополисахаридоз;
- г) ахондроплазия.

30. Кордоцентез проводится в сроки беременности:

- а) 20-22 нед.
- б) 9-11 нед;
- в) 16-18 нед;
- г) 5—8 нед;

31. Кордоцентез проводят при повышенном риске по:

- а) все ответы верны;
- б) наследственным болезням крови;
- в) хромосомным синдромам, обусловленным структурными мутациями;
- г) хромосомным синдромам, обусловленным числовыми мутациями.

32. Какие из перечисленных болезней можно диагностировать пренатально до 20 нед беременности:

- а) все ответы верны;
- б) гемофилия;
- в) аденогенитальный синдром;
- г) синдром Эдвардса.

33. Первичная профилактика:

- а) комплекс мероприятий, направленных на предупреждение рождения или зачатия детей с наследственными болезнями;
- б) комплекс мероприятий направленных на предотвращение развития у унаследованного заболевания;
- в) фенотипическая коррекция дефекта.

34. Укажите неинвазивные методы пренатальной диагностики:

- а) б и г;
- б) УЗИ;
- в) хорионбиопсия;
- г) анализ ХГЧ в сыворотке беременной;
- д) кордоцентез.

35. Пренатальная диагностика:

- а) диагностика болезни у эмбриона или плода;
- б) мероприятия по предотвращению

беременности при высоком риске рождения больного ребёнка;

в) комплекс мероприятий, направленных на предупреждение развития заболевания у ребенка;

г) оценка риска развития заболевания у будущего ребенка;

д) диагностика гетерозиготного носительства рецессивных патологических генов у беременной.

36. При каких наследственных заболеваниях используется третичная профилактика:

а) все ответы верны;

б) врождённый гипотиреоз;

в) фенилкетонурия;

г) целиакия.

37. Женщине 27 лет был проведён амниоцентез на 16-й неделе беременности.

Показанием послужили результаты УЗИ (множественные аномалии). При цитогенетическом исследовании у плода выявили трисомию 21. Какой должна быть тактика врача-генетика?

а) б и в;

б) предоставить семье полную информацию о вероятном состоянии здоровья ребёнка, возможностях его лечения и социальной адаптации;

в) предоставить право окончательного решения о пролонгировании или прерывании беременности родителям;

г) рекомендовать повторную беременность

38. Показаниями для пренатального цитогенетического исследования являются:

а) все ответы верны;

б) в анамнезе рождение ребёнка с синдромом Дауна;

в) у плода при УЗИ обнаружена кистозная гигрома шеи;

г) возраст матери 39 лет;

д) Робертсоновская транслокация у отца.

39. Укажите критические периоды эмбрионального развития:

а) б и г

б) конец 1-й — начало 2-й недели гестации;

в) конец 2-й — начало 3-й недели гестации;

г) 3—6-я недели гестации;

д) 7—8-я недели гестации.

40. На приёме у врача-генетика женщина 31 года на 6-й неделе беременности.

Женщина очень обеспокоена тем, что её сестра недавно родила дочь с синдромом Дауна и хотела бы провести амниоцентез.

Тактика врача:

а) запросить результаты кариотипирования больного ребёнка;

б) детальное УЗИ плода на 18—20-й неделе;

в) амниоцентез на сроке 15-16 нед;

г) специфическая пренатальная диагностика в данном случае не требуется

41. Преклиническую стадию болезни Вильсона-Коновалова можно агностировать у:

а. Пробанда

б. Сибсов

в. Гетерозиготных носителей

г. У родителей

42. Оптимальный срок для проведения пренатальной диагностики:

а. 6-8 недель

б. 10-12 недель

в. 14-16 недель

г. 26-28 недель

43. Вероятность рождения здорового ребенка у родителей, больных нейрофиброма-тозом (аутосомно-доминантный тип) при пенетрантности 100%:

а. 75%

б. 25%

в. 33%

г. 50%

д. 0

44. Постнатальная профилактика заключается в проведении:

а. Пренатальной диагностики

б. Скринирующих программ

в. Искусственной инсеминации

45. На каком этапе эмбриогенеза особенно

опасно воздействие ионизирующей радиации?

- а. 2 триместр
- б. 7-10 неделя
- в. 2-3 неделя
- г. 4-5 неделя

46.. Основной фермент, осуществляющий ферментативный синтез гена (ДНК):

- а. Цитохромоксидаза
- б. Ревертазы
- в. Эндонуклеазы
- г. РНК-полимеразы
- д. Супероксидазы

47. При химическом синтезе гена должны быть известны:

- а. Тип передачи гена в потомстве
- б. Процент кроссинговера
- в. Нуклеотидные последовательности данного гена структурные и регуляторные)
- г. Частота гена в популяции
- д. картирование гена

48. При болезни Вильсона-Коновалова основным терапевтическим средством является:

- а. Цитохром С
- б. Прозерин
- в. Д-пенициламин
- г. Ноотропил
- д. Гепатопротекторы

49. Болезни экспансий иначе называют:

- а. Ферментопатии
- б. Динамические мутации
- в. Болезни соединительной ткани
- г. Гоносомные
- д. Аберрантные

50. При хорее Гентингтона дегенеративный процесс поражает:

- а. Передние рога спинного мозга
- б. Паллидум
- в. Стриатум
- г. Варолиев мост
- д. Ножки мозга

51. Антиципация при болезнях экспансий обусловлена:

- а. Увеличением частоты кроссинговера
- б. Увеличением числа tandemных триплетных повторов
- в. Усилением трансляции
- г. Проявлениями гетерозиса

52. Гетерозиготное носительство гена серповидно-клеточной анемии, определяющее устойчивость к малярии, носит название:

а. Полигамия

б. Сбалансированный полиморфизм

в. Мозаицизм

г. Антиципация

53. Основной закон популяционной генетики - закон:

- а. Менделя
- б. Бидл-Татума
- в. Харди-Вайнберга
- г. Моргана
- д. Райта

54. Медико-генетическое консультирование обязательно, если:

- а. у отца будущего супруга гемофилия
- б. в семье матери больной ахондроплазией
- в. при инбридинге
- г. если у сестры матери гепато-церебральная дистрофия

55. Основные задачи клинико-генеалогического метода:

- а. установление наследственного характера заболевания
- б. установление типа наследования
- в. расчет риска для потомства
- г. определение круга лиц, нуждающихся в детальном обследовании
- д. прегаметическая профилактика

56. Для диагностики ферментопатий используются методы:

- а. буккальный тест
- б. цитологический
- в. Биохимический
- г. Микробиологический
- д. цитогенетический
- е. молекулярной диагностики
- ж. иммунологический

57. Прямая молекулярная диагностика мутантного гена возможна, если:

- а. ген картирован
- б. ген секвенирован
- в. мутация идентифицирована
- г. присутствие пробанда обязательно
- д. имеются ДНК-зонды к мутантному или нормальному гену
- е. объектом исследования служит сам ген

58. Материалом для осуществления полимеразной цепной реакции могут быть:

- а. клетки хориона
- б. микроорганизм
- в. биологические жидкости (сперма, слюна)
- г. старые пятна крови
- д. венозная кровь

- е. зародыш на доимплантационной стадии
59. Осуществление непрямого метода молекулярной диагностики (ПДРФ) возможно, если:
- а. искомый ген картирован
  - б. мутация не идентифицирована
  - в. ген не секвенирован
  - г. пробанд отсутствует
  - д. известны нуклеотидные последовательности, фланкирующие ген и к ним имеются ДНК-зонды или олигопраймеры
60. К этиологическим методам лечения относят:
- а. трансплантацию органов-мишеней
  - б. генную инженерию
  - в. введение эмбриональных клеток
  - г. ограничение введения вредного продукта
  - д. заместительную терапию
61. К патогенетической терапии относят:
- а. аутогенотерапию
  - б. выведение вредного продукта
  - в. заместительную терапию
  - г. Диетотерапию
62. Как векторные молекулы могут быть использованы:
- а. плазмиды
  - б. дрожжи
  - в. Фаги
  - г. Хромосомы
  - д. липосомы
63. Профилактика наследственных заболеваний включает следующие уровни:
- а. прегаметический
  - б. доимплантационный
  - в. Сегрегационный
  - г. Пренатальный
  - д. постнатальный
  - е. во время родов

## Интерактивный метод

### МЕТОД ВОПРОС – ОТВЕТ: ИГРА «БУМ»

Тренер (преподаватель) проводит игру по предоставленным ему 15 вопросам по пройденному материалу.

Объясняет участникам правила игры: участники рассчитываются по порядку. Те участники, которые должны назвать числа, делящиеся на 3 или заканчивающиеся на цифру 3, должны произнести вместо цифры слово «Бум!». Невнимательным и участникам, ошибающимся в счёте, задаётся вопрос по вчерашним темам.

#### Список вопросов и ответов для метода вопрос – ответ: Игра «Бум».

№	Вопрос	Ответ
1	<b>В чем суть медико-генетического консультирования</b>	Медико-генетическое консультирование — специализированный вид медицинской помощи является наиболее распространённым видом профилактики наследственных болезней. Суть его заключается в определении прогноза рождения ребёнка с наследственной патологией на основе уточнённого диагноза, в объяснении вероятности этого события консультирующимся и помощи семье в принятии решения о деторождении.
2	<b>Кто впервые организовал медико-генетическую консультацию .</b>	Ещё в конце 20-х годов С.Н. Давиденков впервые в мире организовал при Институте нервно-психиатрической профилактики. Он чётко сформулировал задачи и методы медико-генетического консультирования. Однако развитие данной области профилактики и генетики человека в целом затормозилось в 30-х годах практически во всех странах. Это было связано с тем, что в нацистской Германии для обоснования геноцида использовали генетические концепции и ввели насильственную стерилизацию как метод «оздоровления расы». Евгенические стерилизации широко проводились в США, Дании, Швеции и других странах. Во многом в связи с евгеникой и по политическим соображениям в Москве был закрыт Медико-генетический институт А936).
3	<b>Показаниями для медико-генетического консультирования являются</b>	1) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье, рождение ребёнка с врождённым пороком развития; задержка физического развития или умственная отсталость у ребёнка; повторные спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения; выявление патологии в ходе просеивающих программ.

		<p>2) кровнородственные браки;</p> <p>3) воздействие известных или возможных тератогенов в первые 3 мес беременности;</p> <p>4) неблагоприятное протекание беременности.</p>
4	<b>Функции врача-генетика</b>	<p>Врач-генетик выполняет две основные функции. Во-первых, он с помощью других узких специалистов устанавливает диагноз, используя при дифференциальной диагностике специальные генетические методы, и, во-вторых, определяет прогноз здоровья будущего (или уже родившегося) потомства. Перед врачом всегда возникают врачебные, генетические и деонтологические проблемы; на разных этапах консультирования преобладают то одни, то другие. При этом необходимо откровенное и доброжелательное общение врача-генетика с семьёй больного.</p>
5	<b>Поставления диагноза врача-генетика</b>	<p>1. Уточнения диагноза наследственной болезни, поскольку точный диагноз является необходимой предпосылкой любой консультации.</p> <p>2. Лечащий врач, прежде чем направить пациента в медико-генетическую консультацию, должен с помощью доступных ему методов максимально уточнить диагноз и определить цель консультации.</p> <p>3. Дополнительно применять генеалогический, цитогенетический, биохимические и другие специальные генетические методы, то пациента направляют на медико-генетическую консультацию, и врач-генетик помогает лечащему врачу в постановке диагноза. Может возникнуть необходимость направления пациента или его родственников на дополнительные исследования. Со своей стороны врач-генетик может поставить перед другими специалистами (невропатологом, эндокринологом, ортопедом, офтальмологом и др.) конкретную задачу — распознать симптомы предполагаемой наследственной болезни у пациента или его родственников. Сам врач-генетик не может в полном объёме знать клиническую диагностику нескольких тысяч наследственных болезней.</p>

6	<b>Прогноз для потомства</b>	После уточнения диагноза определяют прогноз для потомства. Врач-генетик формулирует генетическую задачу, решение которой основывается либо на теоретических расчётах с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики, либо на эмпирических данных (таблицы эмпирического риска). Отсюда ясно, что обычная медицинская подготовка врача общей практики не позволяет ему квалифицированно сделать такой прогноз. Ошибка врача при неправильном прогнозе для семьи может быть роковой: может повторно родиться тяжелобольной ребёнок либо семья необоснованно откажется от деторождения.
7	<b>Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям</b>	Заключение медико-генетического консультирования и советы родителям, как два последних этапа, могут быть объединены. Письменное заключение врача-генетика обязательно для семьи, потому что члены семьи могут возвратиться к обдумыванию ситуации. Наряду с этим необходимо устно в доступной форме объяснить смысл генетического риска и помочь семье принять решение. Заключительные этапы консультирования требуют самого пристального внимания. Как бы ни совершенствовались методы расчёта риска (эмпирического или теоретического), как бы полно ни внедрялись достижения медицинской генетики в работу консультаций, нельзя получить правильный эффект консультирования, если пациенты неправильно поймут объяснение врача-генетика. Может помочь и контакт с семейным врачом, которому супруги особенно доверяют, поэтому очень важна согласованность действий лечащего врача и врача-генетика.
8	<b>Для достижения цели консультации при беседе с пациентами следует учитывать</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- уровень их образования</li> <li>- социально-экономическое положение семьи</li> <li>- структуру личности</li> <li>- взаимоотношения супругов</li> </ul>
9	<b>Медико-генетическая консультация состоит из скольких этапов</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- диагностика</li> <li>- прогнозирование</li> <li>- заключение</li> <li>- совет</li> </ul>
10	<b>Какова в зарубежных странах с развитым здравоохранением система</b>	Трёхступенчатая 1) прогноз для потомства в простых случаях

	<b>консультирования</b>	определяется семейным врачом; 2) более сложные случаи «падают» к врачу-генетику, работающему в крупном медицинском центре; 3) консультирование при сложных генетических ситуациях осуществляется в специальных генетических консультациях.
<b>11</b>	<b>В штат консультации общего профиля должны входить</b>	В штат консультации общего профиля должны входить врачи-генетики, цитогенетики и биохимики-генетики. Врач-генетик, ведущий приём населения, должен иметь всестороннюю генетическую подготовку, так как ему приходится решать самые разнообразные генетические задачи.
<b>12</b>	<b>На первичный осмотр пробанда и его родителей требуется сколько времени</b>	На первичный осмотр пробанда и его родителей, а также на сбор семейного анамнеза требуется от 1 до 1,5 ч. Повторная консультация (письменное заключение, его объяснение в доступной форме, помощь в принятии решения) занимает в среднем 30 мин. Таким образом, один врач-генетик в течение рабочего дня может принять не более 5 семей.
<b>13</b>	<b>Генетическая консультация как структурное подразделение представляет собой</b>	Звено поликлинической службы, состоящее из кабинета -врача-генетика, - процедурной (взятие крови) - лаборатории для проведения цитогенетических просеивающих биохимических исследований. Клинические, параклинические, молекулярно-генетические, биохимические, иммунологические и другие исследования проводятся в специализированных лабораториях и лечебно-профилактических учреждениях, к которым прикреплена консультация. Наличие таких консультаций в больницах не исключает организации высокоспециализированных медико-генетических центров со всеми необходимыми подразделениями.
<b>14</b>	<b>Самыми многочисленными группами во всех консультациях являются семьи</b>	-имеющие детей с хромосомными болезнями, - врождёнными пороками развития - нервно-психическими заболеваниями.



## Содержание занятия

**Медико-генетическое консультирование** — это специализированный вид медицинской помощи, направленный на профилактику наследственной патологии. Его целью является определение вероятности рождения ребенка с наследственным заболеванием и объяснение этой ситуации консультирующимся, помощь семье в принятии решения. Термин «медико-генетическая консультация» означает как обследование у врача-генетика, так и специализированное медицинское учреждение.

Консультация у врача-генетика обязательно начинается с уточнения диагноза пробанда. При этом используются специализированные методы: клинико-генеалогический, цитогенетический, биохимический, молекулярно-генетический. В случае необходимости для обследования больного привлекаются врачи других специальностей. Достаточно часто применяются разнообразные методы общего клинико-лабораторного исследования: гормональные, радиологические, иммунологические и т.д.

Для уточнения диагноза бывает необходимо обследовать родственников. Это помогает определить, тип наследования, уточнить диагноз заболевания у пробанда. Кроме того, анализ клинических проявлений у разных членов семьи дает возможность предполагать характер течения патологического процесса у конкретного человека.

Медико-генетическое консультирование заканчивается разъяснением обратившимся пациентам генетического риска возникновения заболевания, характера его течения. При этом даются советы по профилактике рождения больного ребенка, современным методам доклинической диагностики и терапии. Этот последний этап работы врача-генетика является очень важным, так как он определяет эффективность консультации. Если пациенты неправильно поймут заключение или не будут ему доверять, то в семье может повториться тяжелая трагедия. Часто родители или другие родственники больного испытывают чувство «вины» за произошедшее в семье несчастье. В таком случае необходимо объяснить пациентам случайность и независимость действия генетических факторов от воли человека. Беседа врача-генетика должна способствовать предупреждению рождения больного ребенка в семье. Если риск тяжелого заболевания оказывается очень высоким и нет способов для его дородовой диагностики, то рекомендуют отказаться от деторождения. Но в любом случае окончательное решение о дальнейшем рождении ребенка принимается только семьей.

### **Перспективное и ретроспективное консультирование**

За медико-генетической помощью обращаются пациенты с самыми разнообразными проблемами. В зависимости от основной причины выделяют перспективное и ретроспективное консультирование.

В большинстве случаев поводом для обследования у врача-генетика является наследственное или предположительно наследственное заболевание у ребенка. Такое консультирование получило название ретроспективного. Оно применяется с целью уточнения диагноза, прогноза течения заболевания, определения повторного риска рождения больного ребенка.

Если же медико-генетическое консультирование проводится до проявления заболевания в семье, оно называется перспективным. Причинами обращения в таких случаях обычно оказываются тератогенные или мутагенные воздействия, кровное родство супругов, наличие заболевания у родственника.

Важнейшей задачей медицинской генетики является увеличение числа проспективных консультаций. В некоторых странах уже в настоящее время молодым супругам предлагают исследовать кариотипы, чтобы выявить сбалансированные хромосомные перестройки. Если они будут обнаружены, то своевременная дородовая диагностика позволит предупредить рождение ребенка-инвалида в этой семье. Изучение генома человека открывает перспективы для профилактики моногенных и мультифакториальных наследственных заболеваний, так как дает возможность определить носительство патологических генов и генов предрасположенности. Первое подобное исследование было проведено в США в популяции евреев-ашкенази, у которых достаточно часто регистрировались случаи рождения детей с амавротической идиотией Тея-Сакса. Это аутосомно-рецессивное заболевание обмена веществ приводит к тяжелому поражению нервной системы и ранней гибели ребенка. Практически всех представителей этой национальности тестировали на гетерозиготное носительство данной патологии. Если оба супруга имели ген заболевания, то при беременности проводилось исследование плода. В результате в США практически перестали рождаться дети с амавротической идиотией Тея-Сакса.

Геном человека еще недостаточно изучен. Существуют колоссальные социальные, религиозные, нравственные проблемы, без решения которых определение генетических характеристик человека принесет больше вреда, чем пользы. Однако исследования в этой области продолжаются и, вероятно, уже в обозримом будущем появится возможность создания индивидуальных рекомендаций по охране здоровья для каждого человека.

### **Важность планирования семьи**

Планирование дальнейшего деторождения в семье, в которой зарегистрирован случай наследственного заболевания, зависит от целого ряда факторов. Ведущую роль при этом играет уровень риска рождения больного ребенка. Генетический риск обычно выражается в процентах. Упрощенно его разделяют на низкий, средний и высокий. При низком риске патологические изменения можно ожидать только у 5% потомков. В этом случае обычно нет противопоказаний для дальнейшего деторождения. Средний риск регистрируется, если вероятность рождения больного ребенка достигает 6-20%. В такой ситуации планирование деторождения определяется предполагаемой тяжестью заболевания и возможностью дородовой диагностики. Высокий генетический риск (более 20%) обычно сопровождается необходимостью исследования плода при беременности для обнаружения у него патологических изменений. Если же дородовая диагностика невозможна, а заболевание является очень тяжелым, то часто супруги отказываются от дальнейшего деторождения.

Такое разделение генетического риска на низкий, средний и высокий является достаточно условным, поскольку на отношение к его уровню влияют особенности течения заболевания. Например, вероятность в 4% развития детского инвалидизирующего, устойчивого к терапии патологического состояния (в частности, синдрома Дауна) часто расценивается, как высокий риск и требует обязательного использования методов дородовой диагностики. В то же время 50% -ный риск появления у ребенка легко корригируемых изменений (в частности, шестипалости) обычно не ограничивает деторождение в семье.

Повышенный генетический риск часто сопровождает кровнородственные браки. Отказ от рождения детей в таких семьях является профилактикой наследственных заболеваний. Но для 20% населения мира традиционны браки между двоюродными сибсами. В таких популяциях заметно увеличена частота аутосомно-рецессивных заболеваний, повышена вероятность младенческой смертности, умственной отсталости и врожденных пороков

развития Планирование деторождения может сопровождаться отказом от брака двух гетерозиготных носителей одного патологического гена. Это возможно, если проводится молекулярно-генетическое обследование популяции, в которой регистрируется высокая частота какого-либо моногенного заболевания.

Возраст супругов также имеет большое значение при планировании семьи. Многочисленными исследованиями было показано увеличение рождения детей с наследственной патологией особенно у женщин старше 35 лет и у мужчин — 40. Поэтому желательно окончить деторождение до этого возраста.

Окончательное решение супругов о количестве детей в семье зависит также от их интеллектуального и социального уровня, степени родства с больным родственником, количества индивидов с наследственной патологией в семье.

При планировании беременности в последние годы применяется так называемая периконцепционная профилактика, позволяющая снизить вероятность рождения ребенка с врожденным пороком развития и другими заболеваниями. В основе такого подхода — мультифакториальная природа большинства патологических состояний, которые возникают под влиянием как наследственных, так и внешнесре-довых факторов. Ограничение контакта с вредными внешними воздействиями, создание благоприятных условий для созревания половых клеток, имплантации зиготы и формирования плода препятствует проявлению патологического действия генов.

Периконцепционная профилактика включает следующие этапы:

1. Выбор времени зачатия. Многочисленными исследованиями было показано, что риск рождения ребенка с ВПР является особенно низким, если зачатие приходится на конец лета — начало осени. Самая высокая вероятность появления больного потомства регистрируется при начале беременности в весенние месяцы.

2. Обследование супругов до беременности для выявления у них различных нефункционных, эндокринных и других заболеваний. Гормональные изменения, хронические инфекции, особенно половых путей, нарушают процессы созревания половых клеток и, если больна женщина, формирование эмбриона и плода.

В этих случаях требуется коррекция этих состояний, оздоровление обоих супругов. На этом этапе проводится также медико-генетическое консультирование, уточняется риск рождения больного ребенка, определяются подходы к дородовой диагностике. Супругам рекомендуют отказаться от курения, алкоголя, по возможности ограничить контакты с вредными производственными факторами.

3. Прием поливитаминных препаратов в течение 2-3 месяцев до зачатия. Эти лекарственные средства должны содержать фолиевую кислоту до 0,4-1 мг в сутки, аскорбиновую кислоту, а-токоферол, витамины группы В. Рацион питания супругов обогащается продуктами, содержащими фолиевую кислоту: зелень, помидоры, бобовые, печень. Подобная терапия нормализует обменные процессы в клетках, обеспечивает правильное функционирование генетического аппарата, создает благоприятные условия для внутриутробного развития плода.

4. Прием женщиной поливитаминов до 10-12-й недели беременности.

5. Наблюдение за беременностью, которое включает методы дородовой диагностики, позволяющей обнаружить заболевание у плода.

Широкое распространение таких профилактических мероприятий, серьезное отношение супругов к рождению ребенка наряду с общегосударственными программами по охране

окружающей среды и совершенствованию здравоохранения будут способствовать уменьшению груза наследственной и врожденной патологии.

**Медико-генетическое консультирование** - специализированный вид медицинской помощи населению направленный на профилактику наследственных болезней. Суть его в определении прогноза рождения ребенка с наследственной патологией, объяснении вероятности этого события и помощи консультирующейся семье в принятии решения о деторождении. Медико-генетическая консультация состоит из трех этапов: диагностика, прогнозирование и заключение. Как правило, за консультацией обращаются семьи, где уже имеется ребенок с наследственной патологией, или семьи, в которых имеются больные родственники. Консультирование всегда начинается с уточнения диагноза наследственной болезни, поскольку точный диагноз является необходимой предпосылкой любой консультации.

**Уточнение диагноза** в медико-генетической консультации проводится с помощью генетического анализа. При этом во всех без исключения случаях применяется генеалогический метод исследования. При условии тщательного составления родословной, он дает ценную информацию для постановки диагноза наследственной болезни. Не менее чем в 10 % случаев применяется цитогенетическое исследование. Это необходимо для прогноза при установленном диагнозе хромосомной болезни и уточнении диагноза в неясных случаях при врожденных пороках развития. Биохимический и иммунологический методы не являются специфичными для генетической консультации, но применяются так же широко, как и при диагностике ненаследственных заболеваний. Кроме того, в процессе генетического консультирования иногда возникает потребность дополнительного параклинического обследования. В таких случаях больного или его родственников направляют в соответствующие специализированные учреждения.

На **втором этапе** определяют прогноз для потомства. Генетический риск может быть определен либо путем теоретических расчетов с использованием методов генетического анализа и вариационной статистики, либо с помощью эмпирических данных (на основе таблиц эмпирического риска). При моногенных, менделирующих болезнях прогноз основывается на расчете вероятности появления потомства в соответствии с генетическими закономерностями. При этом если известен тип наследования данного заболевания и по родословной удастся установить генотип родителей, оценка риска сводится к анализу менделевского расщепления. Если у пробанда установлена вновь возникшая мутация, то риск рождения ребенка с такой же патологией незначителен. При хромосомных болезнях определение риска повторного рождения потомства с хромосомными аномалиями зависит от того, каковы кариотипы родителей (мозаицизм, структурные аномалии хромосом). В случае отсутствия нарушений в кариотипе родителей вероятность повторного рождения ребенка с хромосомной аномалией оценивается по эмпирическим данным для каждого вида аномалии с учетом возраста родителей. При мультифакториальных заболеваниях основой оценки риска являются эмпирические данные о популяционной и семейной частоте каждого из них. Специфический генетический риск до 5 % принято считать низким, до 10 % - повышенным в легкой степени, до 20 % - средним, выше 20 % - высоким. Генетический риск средней степени расценивают как противопоказание к зачатию или показание к прерыванию уже имеющейся беременности. Возможность проведения пренатальной диагностики является определяющей для принятия положительного решения в отношении завершения беременности.

**Третий этап** консультирования включает представление заключения и советы родителям. Заключительные этапы консультирования требуют самого пристального внимания. Нельзя получить правильный эффект консультирования, если пациенты неправильно поймут объяснения врача-генетика. Для достижения цели консультирования при беседе с пациентами следует учитывать уровень их образования, социально-экономическое положение семьи, структуру личности и взаимоотношения в семье. Толкование риска должно быть приспособлено к каждому случаю индивидуально. Кроме того, роль врача не должна сводиться только к объяснению смысла риска, врач должен помочь в принятии решения. Медицинские задачи консультирования решаются легче, чем социально-этические проблемы. Не вызывает сомнения, что чем тяжелее наследственная болезнь, тем настоятельнее врач должен рекомендовать отказаться от деторождения. Однако при одной и той же болезни, при одной и той же вероятности рождения больного ребенка разная обстановка в семье требует различных подходов в объяснении риска. В любом случае принятие решения о деторождении остается за семьей.

**Целью генетического консультирования** в общепопуляционном смысле является снижение груза патологической наследственности, а цель отдельной консультации - помощь семье в принятии правильного решения по вопросам планирования семьи. Медико-генетическое консультирование наиболее эффективно, когда оно проводится как проспективное консультирование. При этом риск рождения больного ребенка определяется до наступления беременности или в ранние ее сроки. Такие консультации проводят в случае кровного родства супругов, при отягощенной наследственности по линии мужа или жены, воздействии возможных или известных тератогенов в первые три месяца беременности, неблагоприятное протекание беременности и повторные спонтанные аборты. Ретроспективное консультирование проводится после рождения больного ребенка (врожденные пороки развития, задержка физического развития и умственная отсталость) относительно здоровья будущих детей. В принципе каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения. Критерием эффективности консультирования в широком смысле служит изменение (уменьшение) частоты патологических генов, а отдельной консультации - изменение поведения супругов, обращающихся по вопросам деторождения. При широком внедрении медико-генетического консультирования может быть достигнуто некоторое снижение частоты наследственных болезней, а также смертности (особенно детской). Главный итог медико-генетического консультирования - моральный для тех семей, в которых не родились больные дети или родились здоровые.

**Медико-генетическое консультирование** - специализированный вид медицинской помощи - является наиболее распространенным видом профилактики наследственных болезней. Суть его заключается в определении прогноза рождения ребенка с наследственной патологией, объяснении вероятности этого события консультирующимся и помощи семье в принятии решения о дальнейшем деторождении.

Еще в конце 20-х годов С.Н.Давиденков в России, впервые в мире организовал медико-генетическую консультацию при Институте нервно-психиатрической профилактики. Он четко сформулировал задачи и методы медико-генетического консультирования. Однако развитие данной области профилактики и генетики человека в целом затормозилось в 30-х годах практически во всех развитых странах. Это было связано с тем, что в нацистской Германии для обоснования геноцида использовали генетические концепции и ввели насильственную стерилизацию как метод "оздоровления расы". В Москве был закрыт

Медико-генетический институт. В США медико-генетические консультации (кабинеты) начали организовываться в 40-х годах, но действительно интенсивное развитие такой помощи в разных странах (в том числе в России и Германии) началось в 60-70-х годах. К этому времени уже отмечался большой прогресс в изучении хромосомной патологии и наследственных болезней обмена веществ. Термин "медико-генетическая консультация" определяет два понятия:

- 1) консультация врача-генетика как врачебное заключение;
- 2) структурное подразделение в каком-либо звене здравоохранения (при больнице, при объединении, поликлинике и др.).

Показаниями для медико-генетического консультирования являются:

- 1) рождение ребенка с врожденным пороком развития;
- 2) установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье в широком смысле слова;
- 3) задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;
- 4) повторные спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения;
- 5) близкородственные браки;
- 6) воздействие подозреваемых на тератогенность или известных тератогенов в первые 3 мес. беременности;
- 7) неблагоприятное протекание беременности. В принципе каждая супружеская пара должна пройти медико-генетическое консультирование до планирования деторождения (проспективно) и безусловно после рождения больного ребенка (ретроспективно).

При выявлении моногенной болезни врач должен предоставить больному или его семье соответствующую генетическую информацию и провести медико-генетическое консультирование. Основа всего - постановка правильного диагноза с обязательным использованием доступных биохимических и молекулярно-генетических методов. Достоверность диагноза играет решающую роль для интерпретации характера передачи наследуемых признаков и расчета риска заболевания у родственников. Важно учитывать возможность новой мутации, неполную пенетрантность, изменчивую экспрессивность и соответствие между генотипом и фенотипом. Членам семьи следует рассказать о возможностях пренатальной и ранней диагностики, а также выявления гетерозигот.

С осознанием роли генов в развитии болезней возросла потребность в медико-генетическом консультировании. Если человека интересует, какова вероятность развития наследственного заболевания у него самого или у его детей, он спрашивает об этом у лечащего врача. Следовательно, всем врачам следует знать принципы медицинской генетики. Первую консультацию часто проводят специалисты в области медицинской генетики, после чего их рекомендации подтверждает и дополняет лечащий врач.

Риск иметь ребенка с наследственным заболеванием повышен, если:

- у родителей уже есть больной ребенок или болен один из близких родственников;
- один или оба родителя входят в группу риска, например из-за гетерозиготности по мутантному гену;
- матери 35 или более лет, что повышает риск аутосомной трисомии.

Медико-генетическое консультирование включает определение вероятности рождения больного ребенка и информирование об этом будущих родителей, чтобы они могли принять обоснованное решение. Если в семье есть больной с наследственным заболеванием, сначала нужно оценить надежность этого диагноза. Обычно это требует критического изучения имеющихся медицинских данных или дополнительного обследования больных членов семьи.

Затем информацию представляют в виде родословной, чтобы определить характер наследования в семье и его соответствие данному заболеванию. В зависимости от типа заболевания (моногенное, полигенное или хромосомное) и достоверности диагноза надежность определения вероятности развития болезни в следующем поколении колеблется от приблизительной до почти точной. Достоверность диагноза зависит от того, характерна ли для этого заболевания множественная этиология, и разработаны ли для него специфические диагностические методы.

Для некоторых моногенных заболеваний имеются методы генодиагностики, которые прямо и однозначно определяют родительский генотип и позволяют точно предсказать риск болезни в следующем поколении. Эти методы используют и в пренатальной диагностике.

Аутосомно-рецессивные и X-сцепленные заболевания, для которых выявлено основное биохимическое нарушение, надежно выявляют с помощью анализа функциональной активности соответствующего белка, например определения активности фермента.

Для многих аутосомно-доминантных заболеваний основное биохимическое нарушение не выявлено, и обследование родителей не дает точных результатов из-за изменчивой экспрессивности. Надежности и точности консультирования при этих заболеваниях очень способствует наличие сцепленных молекулярных маркеров (например, полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) и выявление генов, ответственных за заболевание.

Консультирование при многих распространенных полигенных болезнях (сахарный диабет, артериальная гипертензия, атеросклероз, пороки развития и психические заболевания) далеко от совершенства и улучшится только с углублением наших представлений о взаимодействии генов и средовых факторов в их патогенезе. В некоторых семьях причиной заболевания является один мутантный ген, а в других - совокупность нескольких мутантных генов и средовых факторов. В первом случае вероятность заболевания предсказывают исходя из моногенной модели. Во втором случае простой модели не существует, и консультант должен исходить из эмпирических оценок вероятности, рассчитанных на основании ретроспективной подборки усредненных данных обследования множества разных семей.

При консультации следует обсудить с больным вероятность, прогноз и лечение заболевания и сообщить ему о возможности пренатальной диагностики и обследования на носительство. Консультант должен быть внимателен к эмоциональной реакции, которую эта информация может вызвать у больного.

Восприятие информации зависит от того, насколько доступно консультант излагает суть дела. Часто помогают записи и схемы, которые больной может взять с собой. Конспективные заметки и повторное рассмотрение при последующих визитах помогают исправить ошибочные представления и способствуют запоминанию.

Результаты нашего экспресс-опроса показали: среди посетителей сайта бытуют самые разные мнения относительно медико-генетического консультирования как такового. Встречались негативные оценки этого вида медицинской помощи, по-видимому, основанные на личном печальном опыте общения с врачами. К сожалению, такой опыт в наше время – не такая уж и редкость. Абсолютное же большинство отзывов носили индифферентный характер. Скорее всего это обусловлено дефицитом информации о медицинской генетике и ее пользе для семьи, планирующей деторождение.

По-видимому, предыдущая статья в "Календаре беременности" не сумела в должной мере раскрыть полезный потенциал консультации врача-генетика. С целью восполнить этот пробел мы решили поместить на сайте серию публикаций.

### **Что такое медико-генетическое консультирование?**

Это специализированный вид медицинской помощи. Смысл его – профессиональная оценка риска рождения в конкретной семье ребенка с наследственной болезнью или врожденным уродством.

Акцент на "профессиональной" не случайность. Дело в том, что оценка вышеупомянутого риска требует от врача-консультанта специальных знаний и навыков, наличия в его распоряжении достаточного количества времени, а также мощной информационной базы (в идеале – автоматизированной). Поэтому, консультировать семью должен только сертифицированный врач-генетик, работающий в специальном учреждении – центре, консультации или кабинете (см. ниже.) В других случаях не исключены серьезные погрешности при оценке риска, которые могут привести семью к неверному решению.

### **Кому показано медико-генетическое консультирование?**

В идеале – этот вид медицинской помощи показан всем супругам, планирующим деторождение.

Консультирование всех семей можно признать оптимальным подходом, поскольку в ряде стран такая практика позволила значительно снизить количество инвалидизирующих болезней, а значит – предупредила множество человеческих трагедий.

Но "тотальное" медико-генетическое консультирование – чрезвычайная редкость. В абсолютном большинстве стран семьи обращаются к врачу генетику только при наличии факторов риска – особенностей семейной истории, образа жизни супругов, состояния их здоровья. Статистика свидетельствует: таких "семей риска" – около 10%.

Этот подход более экономичен, но его эффективность в значительной мере зависит от степени медико-биологической образованности населения. Конкретно – от умения супругов оценить, входит ли их семья в вышеупомянутую группу риска.

Решить, нужна ли Вам консультация генетика поможет информация, размещенная ниже.

### **Из чего складывается риск рождения ребенка с наследственной болезнью или врожденным уродством?**

Такие широкие показания обусловлены фактом: риск рождения ребенка с наследственной болезнью или врожденным пороком развития есть у любой супружеской пары при каждой беременности.

Этот риск складывается из многих составляющих:

наследственного груза, доставшегося нам от многих поколений предков

свежих мутаций, происходящих в ДНК наших яйцеклеток и сперматозоидов

неблагоприятных физических, химических и пр. влияний внешней среды на организм развивающегося эмбриона

аналогичных влияний на эмбрион со стороны материнского организма (инфекционные, эндокринные и др. болезни матери).

Простейшая оценка "навскидку" покажет – любой из нас имеет вышеперечисленные факторы риска. Поэтому и нужна количественная оценка их опасности для потомства конкретной семьи. К счастью, в большинстве случаев риск рождения ребенка с наследственной болезнью низок – не превышает 5%. Но убедиться в этом позволяет только медико-генетическое консультирование.

В ряде же случаев такой риск исчисляется в более высоких цифрах – в семьях, имеющих отягощенную наследственность, при высоковероятном действии на организм супругов вредных факторов окружающей среды, наличии у женщины некоторых заболеваний. При



таких ситуациях медико-генетическое консультирование еще актуальнее, поскольку позволяет избежать многих трагических для семьи последствий.

### **Как оценивается риск наследственной и врожденной патологии у потомства?**

На приеме у врача-генетика "взвешиваются" все основные составляющие вышеуказанного риска.

Наиболее трудоемкий процесс – оценка сегрегационного генетического груза, т.е. той неблагоприятной наследственности, которая досталась нам от сотен поколений предков. Такой груз имеется у каждого человека – ведь было бы наивным полагать, что вездесущий мутационный процесс совершенно не затронул гены ваших прародителей. Это можно расценить как претензию на статус "Человека Идеального". На самом деле, каждый человек является носителем в среднем 3-4 генов наследственных болезней. Это крайне приблизительный подсчет, по факту же количество патологических мутаций в геноме любого человека существенно больше.

Оценка сегрегационного груза в семье начинается с составления родословной этой семьи. Родословная позволяет оценить, с каким количеством родственников предстоит "работать" врачу-генетику, определить тип наследования болезней в этой семье (если таковые имеются) и дать еще много полезной информации.

Вы можете прийти на прием к специалисту с уже готовой родословной. Это позволит более рационально использовать время на приеме.

После составления родословной оценивается наследственный анамнез. Это задача также не из простых, поскольку одних только чисто наследственных болезней существует несколько тысяч. Поэтому врач-генетик обычно использует анкетирование, предлагая семье отметить в родословной наличие или отсутствие ситуаций, которые могут иметь наследственное происхождение. Образец такой анкеты с комментариями мы готовим к публикации.

После уточнения всей необходимой информации и вырисовывается сегрегационный генетический груз консультируемой семьи. И уже в зависимости от этого груза специалист дает рекомендации.

Кроме груза патологической наследственности оцениваются также факторы внешней среды, которые могут неблагоприятно сказаться на геноме половых клеток супругов, а также – на развитии плода. Учитываются многие моменты – производственные и бытовые вредности, состояние здоровья супругов, заболевания и прием ими различных медикаментов в период, предшествующий зачатию или непосредственно во время беременности и т.д.

На основании оценки этих факторов также даются специфические рекомендации семье.

### **Какие рекомендации могут быть даны семье в результате медико-генетического консультирования?**

Если консультирование проводится до наступления беременности, то после количественной оценки риска наследственной и врожденной патологии у потомства семья получает рекомендации по:

оптимальной подготовке супругов к беременности (см. периконцепционная профилактика)

индивидуальному наблюдению будущей матери во время беременности

возможности подтвердить или исключить конкретные наследственные заболевания у плода в первом-втором триместрах беременности (см. пренатальная диагностика)

Если консультирование проводится уже "по факту" наступившей беременности, то, естественно, речь уже идет только о рекомендациях по наблюдению и пренатальной диагностике.

При добрачном консультировании могут даваться рекомендации по обследованию брачного партнера, а при заинтересованности консультируемого – и рекомендации по выбору брачного партнера.

### **Когда лучше обратиться к врачу-генетику?**

Лучшее время для обращения за медико-генетической консультацией - когда семья еще только планирует рождение первенца. Такое консультирование называется проспективным.

Медико-генетическое консультирование семей, где ранее уже отмечалось рождение ребенка с наследственной либо врожденной патологией, называется ретроспективным. В идеале такое консультирование также надо проводить в промежуток времени между беременностями.

Обратиться за консультацией можно и во время беременности, но этот вариант несколько хуже, особенно – если семья обращается не в первом, а во втором триместре текущей беременности.

И наконец, при некоторых ситуациях полезным оказывается добрачное медико-генетическое консультирование – например, при наличии в семье наследственных болезней, или болезней с семейным накоплением, а также при кровном родстве супругов, или определенной этнической принадлежности (например, есть наследственные болезни, которые намного чаще встречаются у евреев-ашкенази, англо-саксов, тюрков – кто из нас может поручиться за отсутствие генных "отпечатков" этих народов в своем геноме?)

## ***ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ***

Скрининг — совокупность мероприятий и медицинских исследований, тестов и других процедур, направленных на предварительную идентификацию лиц, среди которых вероятность наличия определённого заболевания выше, чем у остальной части обследуемой популяции. Скрининг — начальный предварительный этап обследования популяции, а лица с положительными результатами скрининга нуждаются в дальнейшем диагностическом обследовании для установления или исключения факта наличия патологического процесса.

Основные аспекты правильной организации скрининга подробно изложены в специальной литературе (А.В. Михайлов, «Ультразвуковое исследование в 11–13 недель беременности»).

Скрининг — комплексная система, включающая не только проведение определённых тестов, но и предоставление пациенту адекватной информации о заболевании, на поиск которого направлен скрининговый тест.

Чувствительность скринингового теста — способность правильно идентифицировать лиц, имеющих скринируемое заболевание.

Специфичность — способность теста правильно идентифицировать лиц, у которых данного заболевания нет.

При отсутствии сочетания между результатами теста и наличием у пациентки заболевания отмечают ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Вероятность наличия заболевания при условии известного результата теста называют его прогностической значимостью.

Эффективность скринингового теста оценивают благодаря отношению правдоподобия, в котором обобщают ту же информацию, что и показатели чувствительности, специфичности

и прогностической значимости положительного и отрицательного результата теста, а также с помощью которого можно рассчитать риск наличия или отсутствия заболевания.

У каждой беременной существует определённый риск хромосомной патологии. Базовый (исходный) риск зависит от возраста женщины и срока беременности. Величину индивидуального риска конкретной пациентки рассчитывают путём умножения величины исходного риска на значение отношений правдоподобия скрининговых тестов, проведённых при данной беременности.

Базовые методы пренатальной диагностики во многих развитых странах:

- Биохимический скрининг.
- Эхография.

· Инвазивная диагностика (биопсия хориона, амниоцентез, плацентоцентез и кордоцентез).

### **СКРИНИНГ В I ТРИМЕСТРЕ**

Комбинированный тест (проводят на 10–14 нед беременности) включает определение биохимических маркеров: концентрации b-ХГЧ, плацентарного протеина, ассоциированного с беременностью, и измерение толщины воротникового пространства (ТВП) эмбриона с помощью УЗИ.

При интерпретации результатов исследования биохимических маркеров следует учитывать, что их количественное содержание может варьировать в различных популяциях и этнических группах, а также зависит от метода исследования. По этой причине индивидуальные результаты оценивают с помощью МоМ (Multiple of Median) — отношения индивидуального значения маркера к медиане соответствующего нормативного ряда, установленной для определённой популяции. Нормальными значениями концентраций биохимических маркеров для любого срока беременности принято считать МоМ от 0,5 до 2.

· Плацентарный протеин, ассоциированный с беременностью (молекулярная масса 820 кД), секретирует трофобласт.

В течение первых 8 нед концентрация этого вещества в крови удваивается каждые 4,9 сут и к 10 нед увеличивается примерно в 100 раз, а в последующем градиентно возрастает до момента родов.

• Нормальное содержание плацентарного протеина, ассоциированного с беременностью, в I триместре ассоциировано с благоприятным исходом беременности в 99% случаев. Концентрация этого белка существенно не зависит от пола и массы ребенка.

• При хромосомных аномалиях у плода концентрация плацентарного протеина, ассоциированного с беременностью, в I и начале II триместра существенно снижается, причём это наиболее выражено на 10–11 нед беременности (около 0,5 МоМ). Наиболее резкое уменьшение концентрации отмечают при трисомиях 21, 18 и 13, в меньшей степени — при анеуплоидиях по половым и трисомии 22.

• Снижение концентрации плацентарного протеина, ассоциированного с беременностью, наблюдают не только при хромосомной патологии плода, но и при различных осложнениях беременности (самопроизвольные аборт, преждевременные роды, ЗРП, мертворождения).

· ХГЧ — гликопротеид с молекулярной массой 36 000–40 000 кД, состоящий из двух субъединиц (a и b), из которых только b-цепь определяет специфичность данного гормона. ХГЧ продуцируют любые типы трофобластной ткани, включая пузырный занос, деструктирующую хорионаденому и хорионкарциному.

• При нормальной беременности примитивный трофобласт начинает продуцировать ХГЧ очень рано. Гормон выявляют через 9 сут после пика ЛГ, уже через сутки после имплантации оплодотворённой яйцеклетки. Его концентрация, начиная с 8-го дня гестации, неуклонно

возрастает, удваиваясь каждые 2 сут, достигает пика в 8 нед, а затем снижается до постоянной величины (5000–50 000 МЕ/л), которая сохраняется до родов.

- Установлено, что при синдроме Дауна содержание свободной цепи ХГЧ в крови существенно повышено уже в I триместре (около 2 МоМ), тогда как концентрация димерной формы резко повышается только во II триместре. Кроме того, отмечено снижение содержания данного белка при синдроме Эдвардса и других анеуплоидиях. Диагностическая ценность определения bХГЧ в моче приближается к таковой в крови.

- ТВП — ультразвуковой маркёр, характеризующий подкожные скопления жидкости в тыльной области шеи плода в I триместре беременности. Оптимальный срок для измерения ТВП — 11–14 нед гестации. В этом случае минимальная величина КТР эмбриона составляет 45 мм, а максимальная не превышает 84 мм. В норме ТВП возрастает с увеличением КТР. Известны значения медианы и 95% центили ТВП для каждого значения КТР. Величина ТВП определяет значение отношения правдоподобия, на которое необходимо умножить исходный риск, определённый на основании возраста матери. Чем больше значение ТВП, тем больше величина отношения правдоподобия и, соответственно выше индивидуальный риск. Для оценки ТВП необходимы как ультразвуковые аппараты с высокой разрешающей возможностью (до десятых долей миллиметра), так и тщательное соблюдение стандартов технологии измерения. Увеличение ТВП сочетается с повышением риска трисомии 21, 18, синдрома Тёрнера и других хромосомных заболеваний, а также с наличием многих ВПР и генетических синдромов.

Таким образом, на сроке 10–14 нед беременности при синдроме Дауна у плода концентрация bХГЧ в крови беременной бывает увеличена (2 МоМ) по сравнению с нормальными значениями для данного срока беременности, тогда как содержание плацентарного протеина, ассоциированного с беременностью, снижено (0,5 МоМ). При трисомии 18 и 13 происходит однонаправленное снижение концентрации как b-ХГЧ, так и плацентарного протеина, ассоциированного с беременностью. При аномалии половых хромосом у плода уровень b-ХГЧ бывает не изменен. Для каждой недели беременности величина концентрации плацентарного протеина, ассоциированного с беременностью, и b-ХГЧ имеет определённое отношение правдоподобия, которое следует умножить на исходный риск данной пациентки для определения нового индивидуального риска.

Частота обнаружения у плода трисомии 21 при проведении комбинированного скрининга составляет 86% при частоте ложноположительных результатов теста 5%. Кроме того, комбинированный скрининг позволяет выявить 90% плодов с хромосомной патологией при частоте ложноположительных результатов 6%.

Самый современный вариант комбинированного скрининга предложен Kypros H. Nicolaides. Алгоритм обследования включает 2 этапа. На первом этапе у всех пациенток при однодневном посещении производят исследование концентрации плацентарного протеина, ассоциированного с беременностью, свободной фракции b-ХГЧ, оценку ТВП, и на основании результатов с помощью специальной компьютерной программы, учитывающей возраст матери, рассчитывают индивидуальный риск рождения ребенка с хромосомной патологией. При высоком риске (1% и выше) предлагают провести пренатальное определение кариотипа. При низком риске (0,1% и ниже) показано обычное наблюдение. При среднем риске (0,1–1%) рекомендовано пройти второй этап специализированного УЗИ с оценкой костей носа, скоростей кровотока в венозном протоке и через трикуспидальный клапан. В этой группе пренатальное кариотипирование проводят только в случаях отсутствия изображения костей

носа или обнаружения реверсного кровотока в венозном протоке и трикуспидальной регургитации.

Такой подход позволяет выявить более 90% плодов с хромосомной патологией при частоте ложноположительных результатов 2–3%, что оказывает прямое влияние на количество необходимых инвазивных процедур.

### **СКРИНИНГ ВО II ТРИМЕСТРЕ**

В качестве скрининг-тестов в большинстве стран используют определение содержания афетопротеина (АФП), ХГЧ и неконъюгированного эстриола на сроке 15–20 нед гестации. При определении риска хромосомной патологии плода по уровню этих биохимических маркеров необходимо обязательно учитывать данные, полученные при проведении скрининга в I триместре:

- АФП (молекулярная масса 70 000 Д), синтезирует желточный мешок, печень и в незначительном количестве органы ЖКТ плода. АФП выводится в АЖ фетальными почками и трансплацентарно попадает в материнскую кровь с 6 нед гестации. Содержание АФП в крови плода, матери и в АЖ зависит от срока гестации. В материнской крови концентрация АФП возрастает с конца I триместра, достигая максимума к 32–33 нед.

- При снижении содержания АФП, особенно на фоне высокой концентрации ХГЧ повышен риск трисомий, в частности синдрома Дауна.

- Увеличение концентрации АФП ассоциировано с повышением риска дефектов нервной трубки и передней брюшной стенки плода, атрезий пищевода и кишечника, патологии почек.

- Неконъюгированный эстриол (молекулярная масса 288,4 Д) — один из трёх главных эстрогенов. Он синтезируется фетальными печенью, надпочечниками и плацентой; 90% неконъюгированного эстриола имеет плодовое происхождение, и лишь 10% образуется из эстрона и эстрадиола, секретируемых яичниками матери. При нормально развивающейся беременности продукция неконъюгированного эстриола повышается в соответствии с увеличением срока гестации. Снижение концентрации этого гормона в крови матери наблюдают при синдроме Дауна, анэнцефалии, оно служит также прогностическим фактором угрозы прерывания беременности и преждевременных родов.

Эффективность выявления у плода синдрома Дауна при исследовании концентрации АФП и bХГЧ составляет 59%, при исследовании содержания b-ХГЧ, АФП и неконъюгированного эстриола — 69%. Использование АФП как единственного маркера приводит к снижению эффективности скрининга более чем в 3 раза. Замена в «тройном тесте» неконъюгированного эстриола димерным ингибином А позволяет повысить диагностику до 79%.

Скрининг I–II триместров (интегральный тест) выполняют в 2 стадии.

- Первую стадию, включающую определение ТВП и содержания плацентарного протеина, ассоциированного с беременностью, рекомендовано проводить в 12 нед (возможно в 11–14 нед).

- Исследование концентрации АФП, неконъюгированного эстриола, ХГЧ и ингибина А (2я стадия скрининга) показано в 16 нед (до 20 нед).

Эффективность выявления синдрома Дауна при проведении интегрального теста достигает 85–90% при 5% ложноположительных результатов, что совпадает с аналогичным показателем при комбинированном скрининге I триместра.

Понятие «скрининг» имеет принципиальные отличия от понятия «диагностика». Невозможность проведения диагностических тестов, позволяющих установить или исключить факт наличия патологического процесса при положительном результате скрининга, делает бессмысленным проведение самого скрининга.

Для диагностики хромосомной патологии плода необходимо инвазивное вмешательство в целях получения материала плодового происхождения. Основными методами инвазивной диагностики в настоящее время служат хорионбиопсия и амниоцентез.

- Частота прерывания беременности при хорионбиопсии в I триместре составляет 1% и не отличается от таковой после амниоцентеза во II триместре. Хорионбиопсию не следует выполнять до 10 нед беременности в связи с опасностью возникновения поперечных редукций конечностей, микрогнатии и микроглоссии плода.

- Амниоцентез не рекомендовано делать до 15 нед гестации в связи с более высокой частотой прерывания беременности при раннем его проведении, а также вероятностью возникновения эквинуварусной деформации стоп.

Эффективность массовых скринирующих программ, если учитывать конечную цель их проведения (снижение детской смертности), можно повысить только путём сочетания скринингового исследования на хромосомные аномалии и ВПР с ранней доклинической диагностикой ряда осложнений беременности, зачастую бывающих причиной смерти в перинатальном периоде (ПН и ЗРП, ведущая роль в прогнозировании которых в настоящее время принадлежит доплерометрии).

### **Пренатальная (дородовая) диагностика**

Этим термином обозначают медицинские мероприятия, с помощью которых можно установить наличие заболевания у еще не родившегося плода. Столь раннее установление диагноза неопределимо при наличии у плода тяжелых болезней, которые не поддаются лечению и поэтому приводят к инвалидности или смерти ребенка после рождения. Чаще всего пренатальная диагностика направлена на выявление у плода наследственных заболеваний и пороков развития. Существуют различные виды пренатальной диагностики. Инвазивные методы предполагают медицинское "вторжение" в полость матки. При этом забираются для исследований образцы околоплодных вод, хориона или плаценты, кровь из пуповины плода. К такого рода мероприятиям относятся биопсия хориона, амниоцентез, плацентоцентез и кордоцентез.

Существуют также и неинвазивные методы. При их проведении полость матки не затрагивается. Для исследования используют кровь беременной женщины (скрининг материнских сывороточных факторов), мазки из половых путей, а также проводят ультразвуковое сканирование плода, оболочек и плаценты. Более подробно суть этих исследований описана ниже.

Пренатальная диагностика отвечает на главный вопрос, поднимаемый при медико-генетическом консультировании: болен плод или нет?

В случае наличия у плода болезни родители тщательно взвешивают возможности современной медицины (с помощью врача-консультанта) и свои собственные в плане реабилитации ребенка. В итоге семья принимает решение о судьбе данной беременности: продолжать вынашивание или прервать? Еще раз подчеркну: решение принимает семья, а не кто-то посторонний. Задача врача - предоставить максимально полную информацию о данной болезни, возможностях ее лечения, прогнозе жизни и повторном риске (при последующих беременностях).

Показания к проведению пренатальной диагностики устанавливает врач, решение же о ее проведении принимает опять-таки консультируемая семья. Вопрос об инвазивной диагностике решается индивидуально, в то время как безвредные неинвазивные исследования желательно производить у всех беременных женщин.

## **Биопсия хориона**

Это инвазивный метод пренатальной (дородовой) диагностики. Суть метода такова: под контролем ультразвукового сканирования в канал шейки матки беременной женщины вводится тоненькая трубочка (катетер). Врач осторожно продвигает трубку по направлению к плодному яйцу. Перемещение трубки отслеживается на экране ультразвукового аппарата. После соприкосновения конца катетера с хорионом (так называют специальные ворсинки на конце пуповины, которые соединяют ее со стенкой матки), в него с помощью шприца насасывается очень небольшое количество хориональной ткани. Именно эта ткань (а не ткань собственно зародыша) исследуется в лаборатории разными методами.

Есть еще один способ забора хориона: при этом образец ткани засасывают в шприц через длинную иглу, введенную в полость матки через брюшную стенку женщины. Естественно, тоже под контролем ультразвукового аппарата.

Биопсия хориона дает возможность определять наличие синдрома Дауна и других хромосомных болезней у плода. Результаты получают в течение 3-4 дней после взятия материала. При наличии молекулярно-генетической лаборатории возможна диагностика генных болезней. Попутно можно определить и пол плода. Процедура занимает немного времени и проводится в амбулаторных условиях (т.е. без госпитализации женщины).

Биопсию хориона проводят на сроках 10 - 11 недель беременности. Именно в этот период отмечается достаточная результативность и безопасность метода. Вообще же надо сказать, что возможны осложнения после проведения этой процедуры.

Риск выкидыша (от 2 до 7% по материалам разных клиник)

Риск инфицирования плода (низкий)

Риск кровотечения у женщины (низкий)

Кроме того, возможны случайные повреждения плодного пузыря, неблагоприятное влияние при резус-конфликте между матерью и плодом, длительное воздействие ультразвука на плод, некоторые отклонения в развитии плода. Иногда, по ряду технических причин, не удается провести анализ образцов ткани.

Обобщая, можно сказать, что в целом риск вышеперечисленных осложнений низок (не выше 2%). Но этот риск все-таки есть, и о нем нужно знать.

Поэтому биопсия хориона назначается лишь в том случае, когда риск тяжелой болезни у плода является сопоставимым с риском выкидыша после биопсии. И уж конечно, не следует прибегать к этому исследованию только ради определения пола плода.

Главное достоинство биопсии хориона заключается в том, что диагноз тяжелой инвалидизирующей болезни у плода можно установить в период до 12-й недели беременности. На этом сроке прерывание беременности происходит с меньшим количеством осложнений для женщины, к тому же уменьшается стрессовая нагрузка на членов семьи.

Направление на биопсию хориона чаще всего дает врач-генетик. Учитывая то, что перед процедурой необходимо пройти некоторое обследование (анализы крови, мазков и проч.), лучше обратиться в медико-генетическую консультацию как можно раньше.

## **Амниоцентез**

Это также инвазивный метод дородовой диагностики. При проведении амниоцентеза под контролем ультразвукового аппарата (чтобы не задеть плод) в полость матки вводится игла

со шприцом (путем прокола брюшной стенки женщины). Через иглу в шприц набирают околоплодную жидкость.

В лаборатории можно исследовать как саму жидкость (ее химический состав), так и клетки плода, которые обычно в ней плавают. В околоплодных водах находятся слущенные клетки кожи плода, эпителиоциты из мочевыводящих путей и т.д. Поэтому возможности амниоцентеза несколько больше, чем биопсии хориона. Кроме диагностики хромосомных и генных болезней возможно также:

Определение степени зрелости легких плода

Определение кислородного голодания плода

Определение тяжести резус-конфликта между матерью и плодом

Более эффективная диагностика наследственных болезней обмена веществ

Диагностика пороков развития (например, дефектов закрытия нервной трубки)

Однако есть и свои минусы. Метод достаточно "капризный". Поскольку клеток плода в забранном образце очень мало, необходимо дать им возможность размножиться в искусственных условиях. Для этого требуются особые питательные среды, температура, реактивы, сложное оборудование. Ну и время, конечно. В частности для достаточного роста клеток может потребоваться от 2 до 6 недель культивирования в специальных условиях. Поэтому результаты исследования бывают получены нескоро, в среднем - к 20 - 22 неделе. Если диагноз подтверждается, то прерывание беременности на таком сроке сопровождается большим количеством осложнений, чем, например, на 12-й неделе. Сильнее и моральное травмирование членов семьи.

Риск потерять плод после проведения амниоцентеза несколько меньше, чем таковой при биопсии хориона. Этот риск всего на 0,5-1% выше, чем у беременных, которым амниоцентез не проводился вообще. Нежелательным моментом является длительное воздействие ультразвука на плод. Несколько повышается риск рождения маловесного ребенка и совсем слабый (менее 1%) риск дыхательных расстройств у новорожденного.

Амниоцентез обычно проводят на 15 - 16 неделе беременности. Показания для его проведения устанавливает обычно врач-генетик в ходе медико-генетического консультирования.

пренатальная инвазивный амниоцентез плацентоцентез

### **Плацентоцентез и кордоцентез**

Это также методы инвазивной дородовой диагностики. Техника их проведения универсальна: прокол иглой передней брюшной стенки женщины и под контролем ультразвукового аппарата взятие кусочка плаценты (при плацентоцентезе) или пуповинной крови плода (при кордоцентезе).

Плацентоцентез проводят обычно во втором триместре беременности, как и амниоцентез. Кордоцентез чаще выполняют после 20 недели беременности. Обе процедуры зарекомендовали себя как достаточно безопасные для женщин и плодов. Исследования выполняются под наркозом, амбулаторно или с кратковременной госпитализацией.

Диагностические возможности кордоцентеза несколько больше, чем плацентоцентеза. И тот, и другой методы позволяют диагностировать синдром Дауна и другие болезни, связанные с изменением количества и качества хромосом, а при наличии молекулярно-генетической лаборатории - и многие генные болезни.



Осложнения после плацентоцентеза и кордоцентеза бывают очень редко. Это существенное достоинство данных методов. Недостатком же является большой срок беременности, на котором эти исследования проводятся. В случае подтверждения диагноза грубой патологии, прерывание беременности в этот период требует длительной госпитализации и чревато осложнениями.

Показания к проведению этих исследований устанавливает обычно врач-генетик в ходе медико-генетического консультирования.

**Скрининг материнских сывороточных факторов (СМСФ)**

Это неинвазивный метод дородовой диагностики некоторых тяжелых заболеваний у плода. За рубежом его часто называют "тройным" тестом, поскольку при его проведении исследуется содержание в крови беременной женщины трех веществ: альфа-фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина (ХГ) и неконъюгированного эстриола (НЭ).

АФП - это вещество, которое вырабатывается печенью плода, а затем через плаценту попадает в кровь беременной женщины. В случаях, когда у плода имеются некоторые тяжелые пороки развития, приводящие к смерти или инвалидности (черепно-мозговые или спинномозговые грыжи, называемые дефектами закрытия нервной трубки, а также не зарращение передней брюшной стенки и т.д.) анализ показывает значительное повышение уровня АФП в крови матери. И наоборот, при синдроме Дауна у плода, уровень АФП в крови матери сильно снижается.

Определенную помощь в диагностике синдрома Дауна оказывает определение в крови женщины уровней и двух других веществ - ХГ и НЭ. В случае болезни у плода они также отклоняются от нормальных значений. Иногда "тройной тест" дополняют: исследуется также уровень нейтрофильной щелочной фосфатазы (НЩФ) в крови матери. При синдроме Дауна у плода этот уровень выше, чем при беременности здоровым плодом.

Кровь для исследования чаще всего берется из локтевой вены будущей мамы дважды: на сроке 15 недель и через 1-3 недели с таким расчетом, чтобы второй забор крови был не позже 20 недели беременности.

На результаты анализов оказывают влияние разные ситуации - например, беременность двойней, особенности женского организма, акушерские проблемы. Поэтому оценивает результаты анализа только врач, в каждом конкретном случае делая поправки на эти ситуации. Во всех подозрительных случаях назначается уточняющее обследование - ультразвуковое сканирование, амниоцентез, плацентоцентез или кордоцентез.

В развитых странах, а также в передовых регионах России все беременные женщины проходят этот тест. Его эффективность достаточно большая: 70% всех случаев синдрома Дауна и дефектов закрытия нервной трубки можно выявить на сроках 15-22 недели беременности. При дополнительном исследовании НЩФ процент выявления плодов с синдромом Дауна достигает 80. Это дает возможность прервать беременность без особых осложнений, если семья настроена это сделать.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ)**

Ультразвуковое исследование (сканирование) применительно к беременности - это также один из способов оценить состояние плода без вторжения в полость матки. То есть - неинвазивно. Поэтому УЗИ можно считать методом пренатальной диагностики.

При проведении этого исследования на поверхность живота беременной женщины устанавливается специальный датчик (трансдюсер), который испускает звуковые волны высокой частоты. По достижении тканей плода эти волны отражаются и улавливаются датчиком снова. Компьютерная обработка этих волн и формирует изображение на экране

монитора. Изображение называется сонограммой. Иногда используют датчик, который вводится во влагалище женщины (чаще - на ранних сроках беременности).

Конечно, без соответствующей подготовки на сонограмме очень трудно что-либо различить. Однако опытный врач, используя УЗ-аппарат высокой разрешающей способности видит очень многое - даже движения языка и век плода.

Потенциальное вредное воздействие ультразвукового сканирования на организм плода несопоставимо с воздействием, например, рентгеновского излучения. По крайней мере, группа экспертов Всемирной Организации Здравоохранения признала четырехкратное ультразвуковое исследование плода во время беременности безопасным. Однако абсолютно безвредных диагностических процедур не существует в природе, поэтому даже УЗИ не следует чрезмерно увлекаться.

При помощи УЗИ можно определить:

- Является беременность маточной или внематочной;
- Сколько плодов находится в матке - один или несколько;
- Каков возраст плода (срок беременности) и нет ли отставания в его развитии;
- Имеются ли у него видимые дефекты (пороки развития);
- Какая часть плода предлежит к выходу из таза женщины -голова или ягодичы;
- Каков характер сердцебиения плода;
- Пол плода;
- Где располагается плацента и каково ее состояние;
- Каково состояние околоплодных вод;
- Нет ли нарушений кровотока в сосудах плаценты;
- Нет ли угрозы выкидыша.

Ответы на эти вопросы позволяют оценить развитие плода и перспективность данной беременности (стоит продолжать вынашивание или нет?), а также спланировать лечебные мероприятия, тактику родов и т.д.

Стандартные ультразвуковые исследования проводят в разные сроки беременности. В первом триместре это может понадобиться для подтверждения беременности и определения ее характера - маточная или внематочная? УЗИ в последнем триместре беременности помогает врачу выбрать правильную тактику родоразрешения. Однако без этих УЗИ зачастую можно обойтись.

Необходимо помнить, что обязательное ультразвуковое исследование плода должна пройти каждая беременная женщина на сроке 15 - 18 недель. Это УЗИ проводят в женской консультации по месту жительства. Если возникает подозрение на какой-либо дефект развития у плода, делается повторное УЗИ на сроках 22 -23 недели, но уже в медико-генетической консультации. В отдельных случаях возникает потребность в дополнительных УЗИ, но это решает врач в каждой конкретной ситуации.

УЗИ представляет собой совершенно безболезненную процедуру продолжительностью 15 - 20 минут.

Кстати, для того, чтобы изображение плода на экране было более четким, беременной рекомендуется выпить примерно 1,5 литра жидкости за час до исследования и не мочиться, пока сканирование не закончится (наполненный мочевой пузырь улучшает качество исследования).

Конечно, диагностические возможности УЗИ не безграничны. Однако этот метод исследования оказывает огромную помощь врачам и семьям, при этом являясь практически безвредным.

## **Пренатальная диагностика**

- О порядке выдачи больничного листа на дородовый и послеродовый отпуск
- Выбор врача
- Приемы у врача
- Пренатальная диагностика
- Подготовка к родам: выбор врача и взаимоотношения с ним

Пренатальная (дородовая) диагностика позволяет исключить большую часть врожденной и наследственной патологии плода на этапе внутриутробного развития.

Риск родить неполноценного ребенка у совершенно здоровых людей составляет 5 %, учитывая воздействие современной экологической обстановки и других неблагоприятных факторов.

Во всем мире уже давно принято говорить о планируемой беременности. Супружеская пара, готовясь к беременности, должна пройти полное медицинское обследование еще до зачатия ребенка, чтобы предотвратить возможные проблемы в будущем. Начинать планирование беременности надо с визита к врачу-генетику. Это специалист, который составит родословную, определит, не входит ли семья в группу риска, а после этого порекомендует пройти все необходимые исследования.

### **Родословная**

В основу родословной ложится история болезней всех известных родственников и предков. Врача интересуют все случаи тяжелых болезней, повторяющихся из поколения в поколение, а так же близкородственные браки в семье.

Обязательно уточняются, было ли бесплодие, выкидыши, рождение детей с пороками развития, или умственной отсталостью. Поэтому, отправляясь на прием, необходимо поговорить с родственниками и уточнить все неясности.

Если в семье выявляется наследственное заболевание, то по составленной родословной специалист определит, каким образом оно передается и каков процент риска его передачи потомству. Если есть риск наследования ребенком генетической патологии, то врач расскажет о возможных методах обследования до зачатия и во время беременности.

### **Генетический анализ для родителей**

Исследование хромосомного набора – это анализ для двоих, потому что ребенок получает половину хромосом от мамы, а половину – от папы.

Совершенно здоровые люди могут быть носителями сбалансированных хромосомных перестроек, не подозревая об этом. И если ребенку "достанется" нежелательная перестройка от одного из родителей, возможен дисбаланс. В такой семье риск рождения ребенка с хромосомной патологией составляет 10-30 %.

Когда перестройки в хромосомном наборе супругов выявлены вовремя, возможно специальное обследование во время беременности, которое позволит предотвратить появление проблем.

### **Инвазивные методы пренатальной диагностики**

Некоторым беременным необходимо проведение специальных методов пренатальной диагностики. Показаниями для генетического исследования клеток плода являются возраст беременной старше 35 лет, наличие в семье ребенка с пороками развития или хромосомной патологией, носительство хромосомных перестроек одним из супругов, а также ультразвуковые отклонения и изменение уровня биохимических маркеров.

Все инвазивные манипуляции проводятся под ультразвуковым контролем в стационаре одного дня опытным врачом. После процедуры беременная в течение четырех – пяти часов

находиться под наблюдением специалистов. Чтобы избежать возможных осложнений пациентке профилактически назначаются препараты до и после процедуры.

### **Биопсия хориона**

Биопсия хориона – это получение клеток из будущей плаценты, проводится в 8-12 недель беременности.

Риск осложнений (самопроизвольное прерывание беременности) после биопсии хориона составляет 2-3 %.

Преимуществами этого метода является срок проведения - до 12 недель и скорость получения ответа - 2-3 дня.

### **Амниоцентез**

Амниоцентез – аспирация амниотической жидкости в 16-24 недели беременности. Для получения цитогенетического анализа клетки амниотической жидкости должны пройти длительное культивирование (2-3 недели).

Амниоцентез является самым безопасным методом пренатальной диагностики, так как процент осложнений после его применения не превышает 1%.

### **Кордоцентез**

Высокоинформативным инвазивным методом является кордоцентез - пункция пуповины плода. Оптимальный срок выполнения кордоцентеза – 22-25 недель беременности.

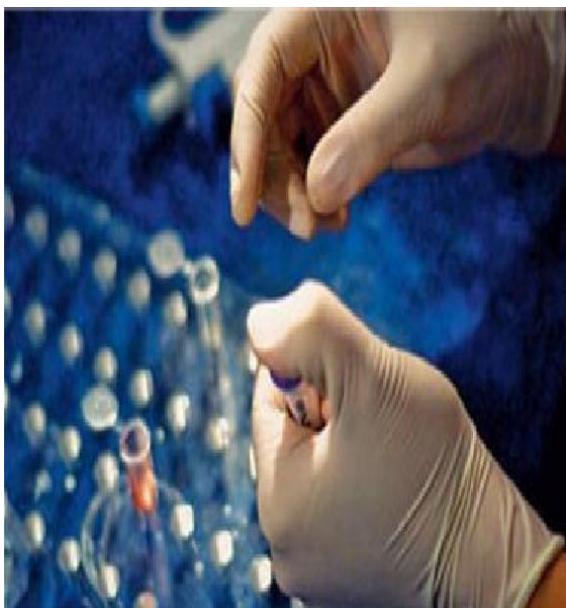
Большая часть инвазивных процедур проводится с целью исключения хромосомной патологии плода. С помощью пренатальной диагностики выявляются болезнь Дауна (наличие лишней 21-хромосомы), синдром Клайнфельтера (лишняя X-хромосома), синдром Тернера (недостаток X-хромосомы).

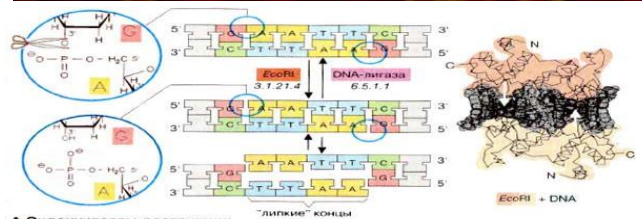
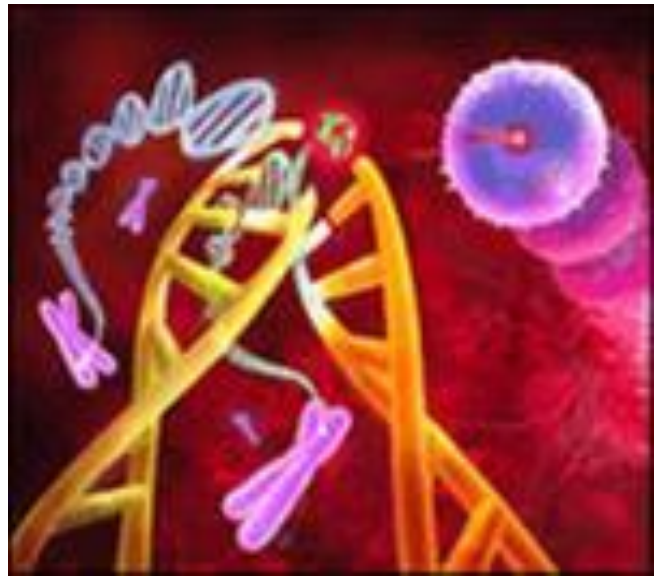
### **Критерии оценивания знания и навыков студентов по теме.**

<b>№</b>	<b>Успеваемость в (%) и в баллах</b>	<b>Оценка</b>	<b>Степень знания студента</b>
1.	86-100 балл	Отлично “5”	Студент полностью отвечает на все вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Умеет размышлять по медицинской генетику на основании новых литературных данных, но совершает некоторые ошибки. С точностью отвечает на ситуационные вопросы. При курации больных показывает высокую активность. Форма самостоятельной работы – презентация. Студент глубоко подготовлен к теме, материалы к теме подготовил в виде слайдов, воспользовался интернетными данными, активно участвует при дискуссиях, умеет размышлять логически. Обобщает, самостоятельно анализирует, применяет в практике, понимает сущность, знает, имеет полное представление.
2.	71-85 балл	Хорошо “4”	Студент полностью отвечает на все вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Информирован по медицинской генетику, но допускает некоторые ошибки. Точно отвечает на ситуационные. Участвует при курации больных. Форма самостоятельной работы – лекция. Студент освоил тему, понимает сущность темы, воспользовался интернетными данными, не смог хорошо участвовать при дискуссиях, допускает не большие ошибки. Применяет, понимает, знает, сможет рассказать, имеет представление.
3.	55-70 балл	Удовлетворительно “3”	Студент отвечает на некоторые вопросы преподавателя по основной и по самостоятельной теме. Затрудняется при анализировании информации по медицинской генетику. Активно не участвует при курации больных. Форма самостоятельной работы – реферат. Студент полностью не понял тему, слабо участвует при дискуссиях и слабое логическое мышление.
4.	0-55	Не	Студент не знает основную и самостоятельную тему. Не имеет полного

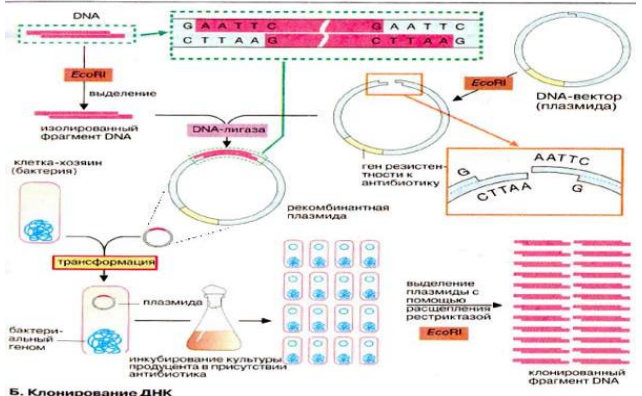
	балл	удовлетворительно “2”	представления по медицинский генетику. Не знает материала по теме, самостоятельная работа не в каком виде не выполнена. Плохо знает, не может рассказать, не имеет представления.
--	------	--------------------------	---



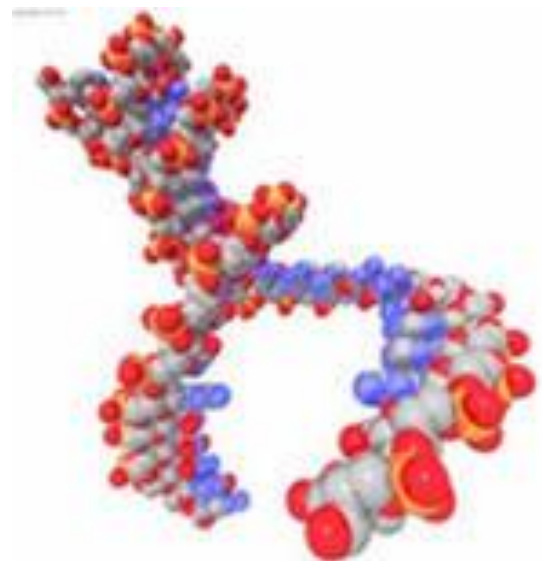




**А. Эндонуклеазы рестрикции**

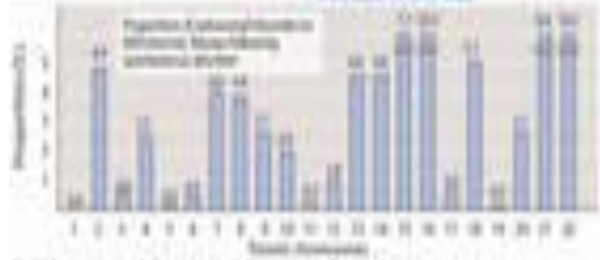


**Б. Клонирование ДНК**





C. Achondroplasia at 4 chromosomes [www.MedicalPlanet.ru](http://www.MedicalPlanet.ru)



B. Ethnic specificity of achondroplasia distribution in various groups





