

---

# РУКОВОДСТВО ПО ПЕДИАТРИИ

---

Врожденные  
и наследственные  
заболевания

Москва  
2007



# **Руководство по педиатрии**

под редакцией  
**академика РАМН А.А.Баранова,  
члена-корреспондента РАМН Б.С.Каганова,  
профессора Р.Р.Шиляева**

## **Врожденные и наследственные заболевания**

под редакцией  
**профессора П.В.Новикова**

Москва  
Издательский Дом «Династия»  
2007

УДК 616-056.7-053.2  
ББК 57.33  
В82

В82 Руководство по педиатрии / [под ред. А.А.Баранова, Б.С.Каганова, Р.Р.Шилева]. -

Т: Врожденные и наследственные заболевания / [под ред. П.В.Новикова]. -  
М.: Издательский Дом «Династия», 2007. - 544 с. + цветная вкладка.

ISBN 5-98125-042-9  
ISBN 978-5-98125-044-6

Очередной том многотомного руководства по педиатрии посвящен врожденным заболеваниям и генетической патологии у детей. В нем подробно описаны наиболее распространенные наследственные болезни детского возраста, включая нарушения обмена аминокислот, углеводов и липидов, гормональные нарушения, хромосомную патологию, болезни накопления и клеточных оргanelл, дана детальная характеристика врожденных пороков развития. Отдельные главы посвящены общим вопросам происхождения, геногеографии, диагностики и лечения наследственных болезней человека. Информация представлена в четко структурированной форме, которая поможет педиатру легко ориентироваться в поиске по изданию.

Пособие предназначено для педиатров, медицинских генетиков, специалистов различного профиля, а также для студентов медицинских вузов и слушателей курсов и факультетов последипломного образования.

УДК 616-056.7-053.2  
ББК 57.33

ISBN 5-98125-042-9  
ISBN 978-5-98125-044-6

© Коллектив авторов, 2007  
<sup>1</sup> Издательский Дом «Династия», 2007

## **Авторский коллектив тома «Врожденные и наследственные заболевания»**

<b>Бахарев В.А.</b>	доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической генетики Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН
<b>Бурков И.В.</b>	доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургического отдела Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава
<b>Вельтищев Ю.Е.</b>	академик РАМН, главный научный консультант Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава
<b>Ворсанова С.Г.</b>	доктор биол. наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярной цитогенетики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава
<b>Гинтер Е.К.</b>	академик РАМН, директор Медико-генетического научного центра РАМН
<b>Дегтярева А.В.</b>	кандидат медицинских наук, доцент кафедры неонатологии Российского государственного медицинского университета
<b>Демикова Н.С.</b>	кандидат медицинских наук, руководитель Федерального центра мониторинга врожденных пороков развития на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава
<b>Дорофеева М.Ю.</b>	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела психоневрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава
<b>Капранов Н.И.</b>	доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН
<b>Козлова С.И.</b>	доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава
<b>Ладодо К.С.</b>	доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН
<b>Николаева Е.А.</b>	доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела врожденных и наследственных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава
<b>Новиков П.В.</b>	доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела врожденных и наследственных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава
<b>Прытков А.Н.</b>	кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава
<b>Рыбакова Е.П.</b>	кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН
<b>Семякина А.Н.</b>	доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела врожденных и наследственных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава
<b>Таболин В.А.</b>	академик РАМН, заведующий кафедрой педиатрии Российского государственного медицинского университета
<b>Улас В.Ю.</b>	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела врожденных и наследственных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

<b>Хлебникова О.В.</b>	доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца Росздрава
<b>Шилов А.В.</b>	кандидат медицинских наук, заведующий отделением наследственных заболеваний с нарушением психики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава
<b>Юров Ю.Б.</b>	доктор биол. наук, профессор, руководитель лаборатории цитогенетики Научного центра психического здоровья РАМН
<b>Яблонская М.И.</b>	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела врожденных и наследственных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

## **Научный редактор**

<b>Вермель А.Е.</b>	доктор медицинских наук, профессор
---------------------	------------------------------------

## **Рецензенты**

<b>Бочков Н.П.</b>	академик РАМН, профессор
<b>Студеникин М.Я.</b>	академик РАМН, профессор

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Молекулярные и биохимические основы наследственности.	
<i>Ю.Е.Вельтищев, П.В.Новиков</i>	9
1.1. Материальные основы наследственности	9
1.2. Химический состав и молекулярное строение хромосом.	
ДНК-главная молекула наследственности	11
1.3. Этапы синтеза белков	13
1.4. Основные этапы реализации генетической информации	17
1.5. Мутации	18
1.6. Пути обмена веществ и его регуляция	20
Глава 2. Роль наследственных факторов в патологии детского возраста	25
2.1. Генетический груз детской популяции. <i>Ю.Е.Вельтищев, П.В.Новиков</i>	26
Глава 3. Геногеография наследственных болезней человека. <i>Е.К.Гинтер</i>	35
3.1. Типы наследственных болезней и их разнообразие	35
3.2. Дифференциация популяций по грузу наследственных болезней	36
3.3. Различия в частотах менделирующих заболеваний между отдельными популяциями или этническими группами	43
Глава 4. Наиболее распространенные наследственные болезни детского возраста.	
<i>П.В.Новиков, Е.А.Николаева, А.Н.Семячкина, В.Ю.Улас</i>	55
Общая характеристика генетически детерминированных болезней детского возраста. Классификация. <i>П.В.Новиков</i>	55
4.1. Моногенные болезни, наследующиеся по аутосомно-рецессивному типу	61
4.1.1. Болезни аминокислотного обмена и органические ацидемии.	
<i>Е.А.Николаева</i>	61
4.1.1.1. Общая характеристика болезней аминокислотного обмена: дифференциальная диагностика, принципы лечения	61
4.1.1.2. Классическая фенилкетонурия	63
4.1.1.3. Атипичная фенилкетонурия	69
4.1.1.4. Тирозинемия I типа	70
4.1.1.5. Тирозинемия II типа	72
4.1.1.6. Болезни нарушенного цикла синтеза мочевины	74
4.1.1.7. Наследственные нарушения обмена триптофана	76
4.1.1.8. Гомоцистинурия. <i>А.Н.Семячкина</i>	77
4.1.1.9. Другие наследственные аминокислотопатии	85
4.1.1.10. Общая характеристика болезней обмена органических кислот: дифференциальная диагностика, принципы лечения	87
4.1.1.11. Изовалериановая ацидемия	89
4.1.1.12. Метилмалоновая ацидемия	91
4.1.1.13. Пропионовая ацидемия	92
4.1.1.14. Болезнь «кленового сиропа»	94
4.1.1.15. Глутаровая ацидемия I типа	96
4.1.1.16. Множественный дефицит карбоксилаз	98
4.1.1.17. Другие органические ацидемии	99
4.1.2. Наследственные болезни углеводного обмена. <i>П.В.Новиков</i>	105
Общая характеристика	105
4.1.2.1. Основные пути метаболизма углеводов	105
4.1.2.2. Галактоземия	108
4.1.2.3. Наследственная непереносимость фруктозы	113
4.1.2.4. Непереносимость лактозы	114
4.1.2.5. Гликогенозы	114

4.1.3. Наследственные нарушения липидного обмена. Дифференциальная диагностика и принципы лечения. <i>В.Ю.Улас, В.М.Воинова</i> .....	120
Общая характеристика липидов и их физиологическое значение .....	120
4.1.3.1. Гиперхолестеринемия .....	124
- Семейная гиперхолестеринемия .....	124
- Семейный дефицит АпоВ-100 .....	125
- Ситостеролемия .....	126
- Редкие формы гиперхолестеринемии .....	127
4.1.3.2. Смешанные формы гиперлипопротеинемии .....	128
- Семейная дизбеттагиперлипопротеинемия (гиперлипидемия III типа) .....	128
- Семейная комбинированная гиперлипопротеинемия .....	129
- Другие смешанные формы гиперлипопротеинемии .....	129
4.1.3.3. Гипертриглицеридемии .....	130
- Семейная хиломикронемия (гиперлипопротеинемия I типа) .....	130
- Семейная гипертриглицеридемия (гиперлипопротеинемия IV типа) .....	131
4.1.3.4. Нарушения метаболизма липопротеинов высокой плотности .....	131
- Дефицит аполипопротеина AI .....	131
- Болезнь Танжер .....	132
- Болезнь «рыбьих глаз» .....	132
4.1.3.5. Нарушения метаболизма липопротеинов низкой плотности и триглицеридов .....	133
- Семейная абеталипопротеинемия .....	133
- Семейная гипобеталипопротеинемия .....	134
- Болезнь Андерсена .....	135
4.1.4. Наследственные болезни, связанные с нарушением обмена гормонов. <i>Е.А.Николаева</i> .....	137
4.1.4.1. Наследственная недостаточность гормона роста .....	137
4.1.4.2. Врожденный гипотиреоз .....	141
4.1.4.3. Аденогенитальный синдром .....	147
4.1.5. Наследственные болезни, связанные с нарушением мембранного транспорта в почках и кишечнике. <i>П.В.Новиков</i> .....	154
4.1.5.1. Наследственный несахарный диабет .....	155
4.1.5.2. Наследственные нарушения трансмембранного транспорта веществ в желудочно-кишечном тракте - синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы .....	158
4.1.6. Болезни, обусловленные нарушением репарации (восстановления) ДНК. <i>А.Н.Семячкина, М.И.Яблонская</i> .....	161
4.1.6.1. Общая характеристика .....	161
4.1.6.2. Синдром Блума .....	163
4.1.6.3. Пигментная ксеродерма .....	164
4.1.6.4. Синдром Коккейна .....	166
4.1.6.5. Атаксия-телеангиэктазия .....	169
4.1.7. Болезни нарушения структуры и функции белков крови. <i>В.Ю.Улас</i> .....	174
4.1.7.1. Гемоглобинопатии .....	174
4.1.7.2. Аномалии трансферрина .....	178
4.1.8. Врожденные и наследственные нарушения билирубинового обмена. <i>В.А.Таболин, А.В.Дегтярева</i> .....	180
4.1.8.1. Непрямые гипербилирубинемии .....	180
4.1.8.2. Прямые гипербилирубинемии .....	182
4.1.9. Муковисцидоз. <i>Н.И.Капранов</i> .....	194
4.2. Моногенные болезни, наследующиеся по аутосомно-доминантному типу. <i>А.Н.Семячкина, П.В.Новиков</i> .....	205
Общая характеристика доминантного типа наследования и аутосомно-доминантных болезней .....	205

4.2.1. Синдром Марфана	207
4.2.2. Синдром Элерса-Данлоса	213
4.2.3. Туберозный склероз. <i>П.В.Новиков, М.Ю.Дорофеева</i>	223
4.2.4. Несовершенное костеобразование	228
4.2.5. Нейрофиброматоз Реклингаузена	231
4.3. Моногенные болезни, имеющие сцепленный с X-хромосомой тип наследования. <i>В.Ю.Улас, П.В.Новиков</i>	243
Общая характеристика X-сцепленных (доминантных и рецессивных) болезней	243
4.3.1. X-сцепленная форма умственной отсталости	245
4.3.2. Гемофилия А и В	251
4.3.3. Мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера	253
4.3.4. Витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет)	254
4.3.5. Наследственный нефрит	259
4.3.6. Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы	262
4.3.7. Болезнь Фабри	267
4.3.8. Врожденный X-сцепленный ихтиоз	269
4.4. Болезни с девиантным наследованием и болезни геномного импринтинга. <i>П.В.Новиков</i>	276
4.5. Общая характеристика мультифакториальных болезней (генетические аспекты). <i>П.В.Новиков</i>	283
4.6. Болезни накопления и болезни клеточных органелл. <i>А.Н.Семячкина, Е.А.Николаева, П.В.Новиков</i>	287
4.6.1. Мукополисахаридозы	287
4.6.2. Муколипидозы	297
4.6.3. Маннозидоз	299
4.6.4. Сиалидоз	300
4.6.5. Ганглиозидозы	301
4.6.6. Болезнь Ниманна-Пика	310
4.6.7. Болезнь Гоше	313
4.6.8. Митохондриальные болезни	316
4.6.9. Пероксисомные болезни	325
4.7. Роль генетических факторов в нарушениях роста и развития детей (задержка нервно-психического развития, аномалии поведения, скелетные аномалии). <i>Е.А.Николаева, П.В.Новиков</i>	338
4.7.1. Распространенность нарушений роста и развития детей	338
4.7.2. Основные формы наследственной патологии, сопровождающейся нарушениями роста и развития детей	338
4.7.3. Анамнез и генеалогический анализ	339
4.7.4. Анализ фенотипических проявлений	341
4.7.5. Роль генетических факторов в генезе скелетных аномалий и задержки физического развития детей	346
4.7.6. Аномалии скелета, связанные с рахитом и рахитоподобными заболеваниями	346
<b>Глава 5. Хромосомные синдромы и аномалии. <i>С.Г.Ворсанова, Ю.Б.Юров</i></b>	<b>350</b>
5.1. Современная классификация и номенклатура хромосомных аномалий	350
5.2. Синдромы, связанные с аномалиями аутосом (хромосомы 1-22)	353
5.3. Синдромы, связанные с аномалиями половых хромосом (гоносом) (хромосомы X и Y)	361
5.4. Триплоидии хромосом	364
5.5. Проблемы диагностики и профилактики хромосомных синдромов и аномалий	365
<b>Глава 6. Врожденные пороки развития. <i>Н.С.Демикова</i></b>	<b>370</b>



Глава 7. <b>Наследственные синдромы</b> . . . . .	389
7.1. Наследственные синдромы, сопровождающиеся низкорослостью. <i>Е.А.Николаева, М.И.Яблонская</i> . . . . .	389
7.2. Наследственные синдромы, сопровождающиеся высокорослостью. <i>А.Н.Семячкина</i> . . . . .	410
7.3. Наследственные синдромы, сопровождающиеся патологией со стороны органов зрения. <i>П.В.Новиков, О.В.Хлебникова</i> . . . . .	416
7.4. Наследственные синдромы, сопровождающиеся нарушениями слуха. <i>А.Н.Семячкина, П.В.Новиков</i> . . . . .	420
7.5. Наследственные синдромы, сопровождающиеся ожирением. <i>П.В.Новиков, В.М.Воинова</i> . . . . .	428
7.6. Наследственные синдромы, сопровождающиеся поражением опорно-двигательной системы. <i>П.В.Новиков, А.В.Шилов</i> . . . . .	436
 Глава 8. <b>Методы диагностики наследственных болезней</b> .	
<i>Ю.Е.Вельтищев, П.В.Новиков</i> . . . . .	450
8.1. Общая характеристика и принципы диагностики наследственных болезней . . . . .	450
8.2. Клинико-генетические методы диагностики наследственных болезней. Скрининг-программы на наследственные заболевания . . . . .	452
8.3. Молекулярно-генетические методы диагностики наследственных болезней. ДНК-диагностика . . . . .	458
8.4. Компьютерные справочно-диагностические системы и базы данных по наследственным болезням . . . . .	462
 Глава 9. <b>Основные принципы профилактики и лечения наследственных заболеваний</b> . . . . .	465
9.1. Массовый и селективный скрининг наследственных болезней обмена веществ <i>П.В.Новиков</i> . . . . .	465
9.2. Медико-генетическое консультирование. <i>С.И.Козлова, А.Н.Прыткое</i> . . . . .	473
9.3. Пренатальная диагностика. <i>ВЛ.Бахарев</i> . . . . .	481
9.4. Диетотерапия наследственных заболеваний. <i>К.С.Падодо, Е.П.Рыбакова</i> . . . . .	503
9.5. Методы медикаментозной терапии наследственных болезней. <i>П.В.Новиков, Е.А.Николаева, А.Н.Семячкина</i> . . . . .	508
9.6. Хирургическая коррекция врожденных и наследственных дефектов. <i>И.В.Бурков</i> . . . . .	518
 Глава 10. <b>Организация и принципы оказания медико-генетической помощи детям в России</b> . <i>П.В.Новиков</i> . . . . .	531
10.1. Принципы организации медико-генетической помощи детям с наследственной патологией. . . . .	532
10.2. Система организации медико-генетической помощи . . . . .	532
 Заключение. <b>Этические и социальные проблемы клинической генетики</b> .	
<i>П.В.Новиков</i> . . . . .	536
 Словарь генетических терминов . . . . .	538
 Адреса в Интернете по клинической генетике . . . . .	542

# ГЛАВА 1.

## Молекулярные и биохимические основы наследственности

### 1.1. Материальные основы наследственности

Человек, как и все виды живых существ на Земле, на протяжении ряда поколений сохраняет постоянство своих видовых признаков. Это свойство стабильности организма обусловлено наследственностью - способностью родителей передавать свои анатомические и физиологические особенности потомкам.

Мутационные изменения наследственных структур обычно закрепляются, то есть передаются последующим поколениям, что и служит основой возникновения наследственных заболеваний [1].

*Материальными носителями наследственной информации у человека являются хромосомы клеточных ядер.* Определенное число и строение хромосом составляют хромосомный набор, или кариотип. Кариотип соматических клеток человека состоит из 46 хромосом (диплоидный, или двойной набор), составляющих 23 пары. Каждой хромосоме гаплоидного (одинарного) набора яйцеклетки соответствует гомологичная ей (по строению и генетическому содержанию) хромосома гаплоидного набора сперматозоида. Это правило распространяется на 22 (из 23) пары хромосом, называемых аутосомами. 23-я хромосома во всех яйцеклетках одинакова (это так называемая «X-хромосома»). Сперматозоиды различаются по 23-й хромосоме, половина из них содержит такие же X-хромосомы, как и яйцеклетка, а по-

ловина - Y-хромосомы. При оплодотворении яйцеклетки X-хромосомой формируется диплоидный набор из 46 хромосом с двумя X-хромосомами (46,XX) и развивается женский организм. При оплодотворении Y-сперматозоидом формируется кариотип 46,XY. Такая зигота дает начало мужскому организму.

Основная масса наследственной информации у человека хранится в хромосомах ядра и передается с ними дочерним клеткам (ядерная, хромосомная наследственность). *Небольшая часть наследственной информации заключается в митохондриях,* которые содержатся в цитоплазме и передаются по материнской линии, то есть через яйцеклетки, богатые цитоплазмой (в зрелых сперматозоидах цитоплазмы крайне мало, поэтому передачей митохондрий по отцовской линии обычно пренебрегают).

*При делении соматических и половых клеток (вернее, их предшественников) хромосомы распределяются по-разному.* Перед делением соматических клеток ДНК хромосом удваивается (в каждой хромосоме получается 4n-набор ДНК), и в результате дочерние клетки получают такой же двойной (2n) набор хромосом, какой был в материнской клетке. *Нормальное деление соматических клеток называется МИТОЗОМ.* В нем различают несколько фаз. Покоящаяся фаза клетки

(интерфаза) характеризуется тем, что хромосомы в ней не видны. В митозе клетки становятся компактными и заметными при окраске ядерными красителями. После целого ряда фаз (профаза, метафаза, анафаза) вслед за расхождением хромосом наступает деление цитоплазмы и оболочки клетки. В дальнейшем ядерные оболочки образуются вокруг обеих групп хромосом, которые расходятся к противоположным полюсам клетки (стадия телофазы). Деление цитоплазмы заканчивается, образуются оболочки двух дочерних клеток, которые переходят в стадию покоя (интерфаза).

*Процесс деления половых клеток - мейоз* - происходит по-другому. В процессе мейоза количество хромосом в гаметах уменьшается в два раза. Поэтому это деление называют еще редукционным. Мейоз также протекает в 4 стадии (лептотена, зиготена, пахитена, диплотена), но его первая фаза (профаза) продолжительнее, чем аналогичная фаза митоза. Эти стадии отражают форму и поведение хромосом. Метафаза, анафаза и телофаза в дальнейшем происходят также, как и при митозе. В результате первого деления в мужском организме образуются сперматозиты II порядка. При втором делении, которое отличается от митоза, происходят удвоение хромосом и образование сперматид, которые созревают и превращаются в сперматозоиды. Таким образом, из одного сперматозита I порядка образуются четыре сперматозоида с гаплоидным (уменьшенным вдвое, одинарным) набором хромосом (23 хромосомы). Женские половые клетки образуются несколько иначе. Первое редукционное деление происходит еще в эмбрионе 3-6 мес. В яичнике девочки еще внутриутробно закладывается до 400 000 овоцитов I порядка на первой стадии мейотического деления (профаза). Хромосомы каждой пары конъюгируют (соединяются) между собой, образуя хиазмы (X-образной структуры вследствие

вие конъюгации и кроссинговера двух хроматид бивалента в профазе мейоза), и далее их деление прекращается. С наступлением половой зрелости происходит дальнейшее созревание овоцита I порядка - каждый месяц, вплоть до наступления менопаузы.

*Биологическая функция митоза состоит в поддержании постоянства числа хромосом в ряду поколений. В отличие от митоза, мейотический процесс обеспечивает уменьшение (редукцию) диплоидного числа (46) хромосом наполовину до гаплоидного (23) [2].* Мейоз завершает дифференцировку первичных зародышевых клеток в зрелые половые клетки. Мейотический процесс находится под генетическим контролем, будучи хотя и высокоспецифическим, но частным случаем генетически регулируемой клеточной дифференцировки.

Наличие в соматических клетках человека 46 хромосом было установлено шведскими учеными Д.Тийо и А.Леваном в 1956 г.

Таким образом, кариотип человека, или набор хромосом в соматических клетках, состоит из 46 хромосом и представлен 23 гомологичными парами, по две хромосомы в каждой паре (диплоидный набор - 2n). 22 пары хромосом диплоидного набора у мужчин и женщин по форме одинаковы, они называются **аутосомами**. Хромосомы 23-й пары у мужчин и женщин разные. Они называются половыми хромосомами, или **гоносомами**. У женщин половые клетки представлены двумя X-хромосомами, а у мужчин - одной X-хромосомой и одной Y-хромосомой меньшего размера. Таким образом, **формула женского кариотипа 46,XX, а мужского - 46,XY.**

При оплодотворении яйцеклетки спермием, несущим половую X-хромосому, образуется зигота, из которой развивается эмбрион и плод женского пола (XX). При оплодотворении яйцеклетки спермием, несущим половую Y-хромосому, развивается эмбрион и плод мужского пола (XY).

Анализ структуры хромосом в медико-генетических целях в основном проводится на стадии метафазы. Он имеет диагностическое и прогностическое значение при хромосомных болезнях и мужском беспло-

дии. Как правило, хромосомные болезни человека, обусловленные изменением числа хромосом, возникают вследствие нарушенного расхождения хромосом в мейотических делениях.

## 1.2. Химический состав и молекулярное строение хромосом. ДНК - главная молекула наследственности

Кратко рассмотрим химический состав и молекулярное строение хромосом, химические и структурные особенности ДНК.

Хромосомы представляют собой комплекс нуклеиновых кислот с белками, углеводными компонентами, липидами и следами металлов. Известны два класса нуклеиновых кислот - дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК). Среди прочих химических веществ ДНК была выделена в отдельную группу в 1869 г.

Однако строение и трехмерную структуру ДНК удалось расшифровать английскому ученому Ф.Крику и американскому Дж.Уотсону только в 1953 г. Ими была построена модель ДНК. Она представляет собой двойную спираль, оба тяжа которой скручены вокруг воображаемой оси (рис. 1.1). Боковыми сторонами этой спирали являются остатки фосфорной кислоты и сахара дезоксирибозы, а поперечными перекладинами - 4 азотистых основания: пуриновые (аденин и гуанин) и пиримидиновые (цитозин и тимин) (рис. 1.2, 1.3, 1.4, 1.5) [3, 4].

Расположение их в обеих цепях комплементарно: пуриновое основание - аденин (А) одной цепи соединено с пиримидиновым - тимин (Т), а гуанин (Г) соединен с цитозином (Ц) (рис. 1.6).

Поэтому количество аденина в ней всегда равно тимину, а гуанина - цитозину:  $A+G = T+C$ .

Остатки молекулы фосфорной кислоты, сахара дезоксирибозы и азотистого основания в совокупности составляют **нуклеотид**.

Основная масса ДНК находится в ядре в связи с ядерными белками, часть же ее локализуется в митохондриях. Длина молекулы ДНК измеряется в нуклеотидах или парах оснований. **В человеческом организме молекула ДНК представлена 3,2 миллиарда пар оснований (нуклеотидов)**. Физическая длина ДНК составляет примерно два метра, и вызывает удивление громадная суперспирализация этой молекулы в ядре каждой клетки человеческого организма. **В** по-коящихся клетках ДНК деспирализова-

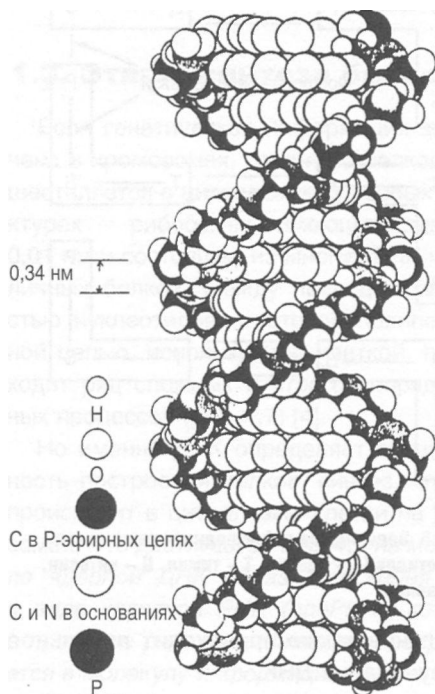


Рис. 1.1. Пространственная модель ДНК.

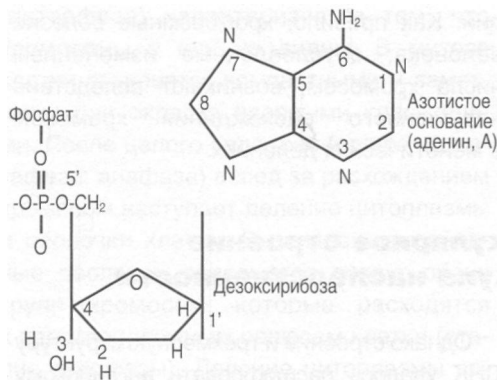


Рис. 1.2 **Пуриновые нуклеотиды: дезоксиаденозин-5-фосфат.**

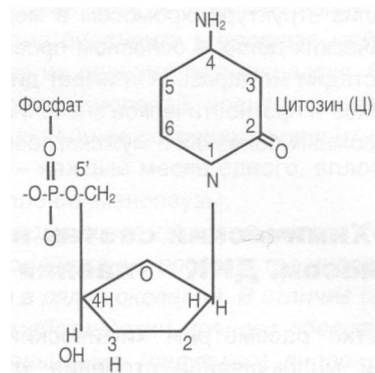


Рис. 1.5 **Пиримидиновые нуклеотиды: дезоксцитидин-5-фосфат.**

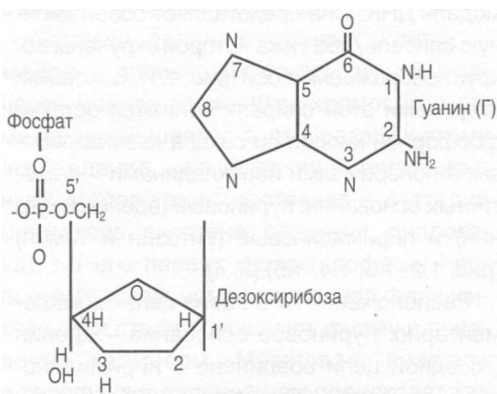


Рис. 1.3 **Пуриновые нуклеотиды: дезоксигуанозин-5'-фосфат.**

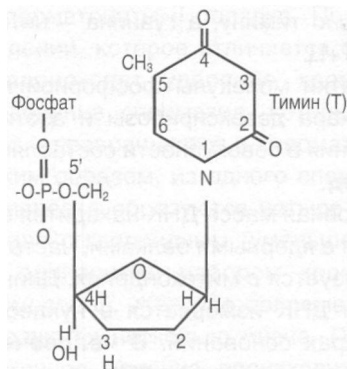


Рис. 1.4 **Пиримидиновые нуклеотиды: дезокситимидин-5'-фосфат.**

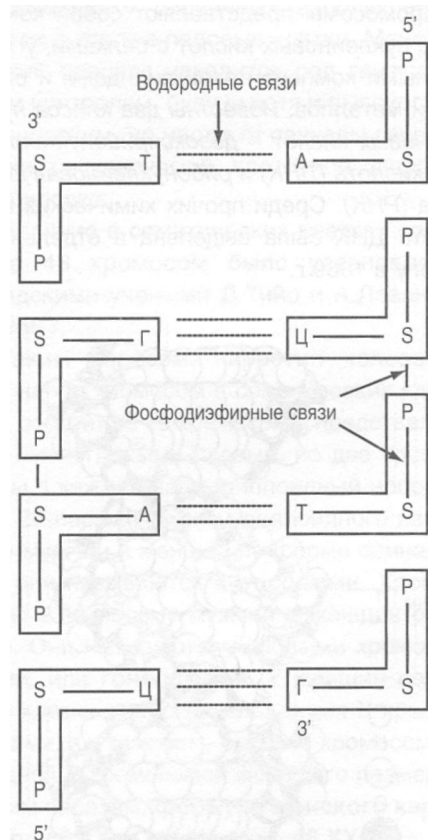


Рис. 1.6 **Водородные и фосфодиэфирные связи нуклеотидов (А - аденин, Т - тимин, Ц - цитозин, Г - гуанин).**

на, и это состояние является наиболее функциональным. Для процесса самовоспроизводства ДНК необходимо, чтобы ее нити находились в свободном, а не в суперупакованном состоянии. При ра-

боте генов также происходит локальное раскручивание ДНК.

**Ген** - это отрезок молекулы ДНК. Каждый ген отвечает за производство только

одного белка или даже субъединицы белка или, реже, за различные типы рибонуклеиновых кислот (тРНК, рРНК, мРНК).

Сохранение генетической информации в ДНК в виде определенной последовательности нуклеотидов обеспечивается за счет особого процесса, предшествующего делению любой клетки человеческого организма, который называется **репликацией**. Сущность этого процесса состоит в том, что в делящихся клетках ДНК в особый период интерфазы (S) фермент нуклеаза разрывает водородные связи, которые удерживают нуклеотиды обеих цепей. В результате этого процесса цепи на концах ДНК разъединяются на две половины (две одноцепочечные нити) и образуют вилку (вилки) репликации.

При этом в репликационной вилке как бы освобождаются зубцы азотистых оснований. В цитоплазме ядра всегда имеются свободные нуклеотиды. При помощи водородных связей под действием ферментного комплекса ДНК-полимеразы они

комплементарно подстраиваются к азотистым основаниям этих однонитевых цепей, образуя вначале фрагменты, а затем и две двуспиральные нити ДНК, совершенно похожие на материнскую ДНК. Следовательно, каждая цепь ДНК выступает в роли матрицы для построения комплементарной цепи. Этим обеспечивается постоянство генетической информации в потомстве одной делящейся клетки. Процесс удвоения нитей ДНК в ядре, который называют репликацией, обеспечивает удвоение хромосом при делении клетки.

В клетках человека ДНК связана с белками, образуя дезоксиинуклеопротеид. Этот комплекс с входящими в него и другими компонентами (РНК, липиды, полисахариды и др.) обозначается как **хроматин**. В хромосоме различают генетически активные (эухроматин) и неактивные (гетерохроматин) участки, которые соответствуют по-разному спирализованным участкам дезоксиинуклеопротеида [4].

### 1.3. Этапы синтеза белков

Если генетическая информация заключена в хромосомах, то синтез белков осуществляется в цитоплазме, в особых структурах - рибосомах, имеющих диаметр 0,01 мкм и состоящих из многих РНК и различных белков. Между последовательностью нуклеотидов и готовой полипептидной цепью, используемой клеткой, происходит ряд сложных и строго упорядоченных процессов (рис. 1.7) [4].

Но именно ДНК определяет специфичность построения белков, синтез которых происходит в цитоплазме клетки на рибосомах. Это достигается тем, что на молекуле ядерной ДНК образуется копия гена в виде короткой РНК (преРНК), которая в процессе ряда модификаций превращается в молекулу информационной, или матричной, рибонуклеиновой кислоты (мРНК; тРНК, от англ. messenger, то есть перенос-

чик) и выходит из ядра в цитоплазму. Этот тип РНК также состоит из четырех типов нуклеотидов, однако в ней тимин заменен другим нуклеотидом - урацилом (У), а в качестве углеводного компонента выступает - рибоза.

Информационная РНК служит матрицей для синтеза полипептидных цепей белковых молекул в рибосоме цитоплазмы. Образование информационной РНК на молекулах ДНК называется **транскрипцией** и осуществляется с помощью фермента РНК-полимеразы. Этот фермент разрывает фосфорные связи между нуклеотидами ДНК в области соответствующего гена и делает обе цепи ДНК доступными для транскрипции (считывания информации). Процесс транскрипции довольно сложен и обеспечивается многими другими транскрипционными факто-



**Рис 1.7. Схема экзонно-интронного строения гена, транскрипции, процессинга и трансляции.**

Сокращенное название аминокислот: Мет -- метионин, Фен - фенилаланин, Тир - тирозин, Гис - гистидин, Гли - глицин. Транскрипция и процессинг протекают в клеточном ядре, трансляция - в цитоплазме.

рами. Другие разновидности основного фермента транскрипции - РНК-полимеразы - катализируют синтез рибосомальной РНК (рРНК) и транспортной (тРНК). Такой синтез происходит также на ядерной ДНК. Информационная РНК - это однонитчатая спираль. Ее структура состоит из остатков фосфорной кислоты, рибозы и азотистых оснований аденина, гуанина, цитозина и урацила. Порядок расположения этих оснований в мРНК комплементарен расположению азотистых оснований в ДНК, только вместо тимина, который в ДНК комплементарен аденину, здесь находится урацил.

Прежде чем мРНК попадет в цитоплазму, уже в ядре происходит ее созревание (**процессинг мРНК**), которое заключается в разрезании предшественника РНК (первичный транскрипт мРНК) на фраг-

менты - экзоны и интроны. Затем интроны удаляются, а экзоны сшиваются (этот процесс называется **сплайсингом**). Присоединение одного гена или части гена к другому, а также процесс удаления интронов и соединения экзонов при синтезе мРНК (сплайсинг генов) - ферментативный процесс с участием нескольких ферментов (рис. 1.7).

Образовавшаяся укороченная иРНК метилирует свои начальные нуклеотиды - образуется кэп-структура («шапочка»). К другому ее концу присоединяется хвост из примерно двухсот остатков адениловой кислоты (поли А), и зрелая мРНК в цитоплазме образует комплекс с особыми белками, а затем попадает в рибосомы, где на ней и происходит сборка полипептидов из аминокислот. **Рибосомы** представляют собой нуклеопротеидные структуры, в которые входят три вида рРНК и более 50 рибосомных белков. Порядок расположения аминокислот в полипептиде определяется порядком нуклеотидов в мРНК, то есть образование белка осуществляется по цепи: ДНК—>РНК—>белок. Рибосома движется вдоль мРНК, высвобождая ее иницирующий участок, на котором вновь начинается синтез новой полипептидной цепи. Этот процесс продолжается до тех пор, пока на данном участке не окажется один из стоп-кодона, который прекращает синтез и способствует отделению полипептидной цепи от рибосомы и от мРНК.

Каждая аминокислота кодируется тремя нуклеотидами иРНК, которые называются **кодонами**. Из четырех азотистых оснований возможны 64 комбинации по 3 ( $4^3$ ) триплета, или кодона. Аминокислот, из которых построены белки, всего 20. Поэтому некоторые аминокислоты кодируются не одним кодоном, а несколькими (до шести). Способ перехода информации, записанной в иРНК, к информации, содержащейся в белках, называется **генетическим кодом** (табл. 1.1). Он был полностью расшифрован М.Ниренбергом и Дж.Маттэи в 1964 г.

Кодоны представляют собой триплеты нуклеотидов информационной РНК, то есть символы генетического «сообщения», читаемого аппаратом клетки при синтезе белков.

Несколько триплетов могут кодировать одну и ту же аминокислоту, но код не является двусмысленным, поскольку один и тот же триплет не способен кодировать синтез двух различных аминокислот.

Кодоны, отмеченные звездочкой (табл. 1.1), называются бессмысленными (нонсенс-кодонами), так как они не кодируют синтез аминокислот.

*Переход от гена к синтезу белка осуществляется благодаря генетическому коду, в соответствии с которым последовательность из трех нуклеотидов (кодон) в молекуле нуклеиновой кислоты соответствует одной аминокислоте в молекуле белка. Генетический код трехбуквенный, и любой из вариантов 64 кодонов (из*

*четырёх нуклеотидов по три кодона - 4<sup>3</sup>) соответствует определенной аминокислоте. Из 64 вариантов триплетов три не кодируют никаких аминокислот, а служат сигналом для прекращения синтеза белка (стоп-кодонами). Таким образом, оказалось, что смысловых кодонов 61 (64 минус 3) и, следовательно, одна и та же из 20 аминокислот может кодироваться несколькими вариантами из трех нуклеотидов, то есть определяться открытым генетическим кодом. Генетический код оказался универсальным, одинаковым для всех живых существ - от вирусов до человека.*

В результате переноса информации с иРНК на полипептид вновь синтезированная цепь полипептида свертывается в  $\alpha$ - или  $\beta$ -спираль, а затем в глобулу (глобулярные белки) или фибриллу (фибрилярные белки) [3]. Эти белки также подвергаются химической модификации, пока не

Таблица 1.1. **Генетический код**

Нуклеотиды	Аминокислота	Нуклеотиды	Аминокислота	Нуклеотиды	Аминокислота	
ГЦУ	АЛАНИН	УУА	ЛЕЙЦИН	УАУ	ТИРОЗИН	
ГЦЦ		УУЦ		УАЦ		
ГЦА		ЦУУ		УАА*		
ГЦГ		ЦУЦ		УАГ*		
		ЦУА				
		ЦУГ				
ГАУ	АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА	АУУ	ИЗОЛЕЙЦИН	УГА*	ТРИПТОФАН	
ГАЦ		АУЦ		УГГ		
ЦГУ	АРГИНИН	ААА	ЛИЗИН	УГУ	ЦИСТЕИН	
ЦГЦ		ААГ		УГЦ		
ЦГА						
ЦГГ						
ААУ	АСПАРАГИН	АУГ	МЕТИОНИН			
ААЦ						
ГУУ	ВАЛИН	ЦЦУ	ПРОЛИН			
ГУЦ		ЦЦЦ				
ГУА		ЦЦА				
ГУГ		ЦЦГ				
ЦАУ	ГИСТИДИН					
ЦАЦ						
ГГУ	ГЛИЦИН	АГУ	СЕРИН			
ГГЦ		АГЦ				
ГГА						
ГГГ						
ГАА	ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА	АЦУ	ТРЕОНИН			
ГАГ		АЦЦ				
		АЦА				
		АЦГ				

Примечание: Буквами обозначены четыре основания: А – аденин, Ц – цитозин, Г – гуанин, У – урацил, входящие в состав РНК; старт-кодона выделены подчеркиванием; \* – выделены кодона терминации.



образуются зрелые белки. Первичная структура белка детерминируется своим геном, а вторичная и третичная в конечном счете определяются расположением аминокислот в полипептидной цепи. Порядок их расположения определяется порядком расположения кодонов в иРНК, а порядок расположения нуклеотидов иРНК - порядком расположения нуклеотидов в ДНК. Это основной принцип современной биологии. Существует и обратный поток информации от РНК к ДНК, который реализуется в процессе обратной транскрипции (ДНК $\leftarrow$ РНК $\rightarrow$ белок).

*Участок ДНК, определяющий синтез РНК, а в последующем и синтез соответствующего полипептида, является структурной единицей наследственности, то есть геном.* В диплоидных организмах пара генов определяет тот или иной признак. Называются они аллелями. При идентичности аллелей говорят о гомозиготное™, а при их различии - о гетерозиготности.

Аминокислоты к иРНК на рибосомы доставляются **транспортными РНК (тРНК)**. Для каждой из 20 аминокислот существуют одна или несколько транспортных РНК. Это соответствие зависит от структуры очень важного участка тРНК - антикодона. Антикодон состоит, так же как и кодон, из трех нуклеотидов, последовательность которых и определяет тип тРНК. Таким образом, антикодон узнает, какую именно аминокислоту способна транспортировать определенная тРНК. Комплементарное взаимодействие между кодоном в молекуле мРНК и антикодоном в молекуле тРНК (по правилу комплементарности - А-У и Г-Ц) и создает правильность выбора аминокислоты при синтезе белка. Когда нагруженные аминокислотами две транспортные РНК оказываются спаренными с двумя смежными триплетами информационной РНК, их близость и относительное положение обеспечивают безошибочное установление пептидной связи между группой

СООН одной аминокислоты и группой NH<sub>2</sub> соседней. Этот процесс, идущий последовательно в определенном направлении вдоль молекулы информационной РНК, начинается с N-концевой аминокислоты и заканчивается установкой на соответствующем месте на последнем триплете информационной РНК C-концевой аминокислоты. По мере установления пептидных связей транспортные РНК освобождаются для переноса новых молекул аминокислот. Когда к синтезируемой полипептидной цепи присоединится последняя аминокислота, цепь отделяется от места синтеза, скручивается и самопроизвольно принимает окончательную пространственную конфигурацию (структуру). С этого момента используется клеткой в той реакции, которую способна катализировать. Белки - это основные молекулы, обеспечивающие жизнедеятельность клетки и целого организма. Структурные белки и ферменты обеспечивают весь самый сложный процесс обмена веществ, структурную организацию скелета клетки, образование межклеточного вещества, транспорт многих веществ в организме и формирование белковых каналов клетки.

Структура ДНК в ядре очень стабильна, благодаря чему достигается стабильность признаков человека.

В результате расшифровки структуры генома оказалось, что у человека число генов не превышает 35 тысяч. Все гены вместе занимают не более 10-15% молекулы ДНК. Некоторые гены, участвующие в контроле фундаментальных клеточных процессов, повторяются в геноме сотни раз и составляют так называемые «мультигенные семейства». К ним относятся гены комплекса гистосовместимости (HLA-комплекс), а также гены, кодирующие синтез иммуноглобулинов, и гены рибосомальной РНК (рРНК). Однако основная масса генов в молекуле ДНК представлена 1-2 копиями. Гены отделены друг от друга протяженными некодирующими пос-

ледовательностями. Средний размер гена 10-30 тыс. нуклеотидов. В каждом гене имеются смысловая кодирующая и регуляторная части. Кодирующая часть (экзоны) в большинстве генов человека разделена бессмысленными последовательностями (интронами), функции которых до настоящего времени остаются малоисследованными. Главная регуляторная система гена - промотор - расположена перед кодирующей частью. **Промотор** определяет начало и скорость синтеза преРНК. Вторая регуляторная система - **энхансер** - определяет специфичность работы гена в определенной ткани. Энхансеры могут располагаться на значительном расстоянии от самого гена. Регуляторные элементы, расположенные в конце гена, контролируют процессы перехода от преРНК к мРНК.

При функционировании генов экзоны и интроны переписываются в молекулу преРНК. В процессе ее дальнейшей модификации гомологичные интронам последовательности вырезаются. Суммарно кодирующие области всех генов состав-

ляют менее 3% от общей длины ДНК. Кроме истинных генов, существуют так называемые «псевдогены», которые по своей нуклеотидной последовательности похожи на структурные гены, однако, как правило, функционально не активны в силу накопленных разнообразных мутаций.

Кроме ядерного генома, существует относительно недавно открытый (1963 г.) **митохондриальный геном**, представляющий собой небольшую двунитчатую кольцевую ДНК, гены которой кодируют 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи, а также 2 рибосомальные и 22 транспортные РНК. Двунитчатая молекула митохондриальной ДНК состоит из 16 569 пар нуклеотидных оснований, 37 генов и имеет собственный аппарат репликации. Большинство митохондриальных белков кодируется ядерной ДНК и лишь 2% синтезируются в митохондриальном матриксе под контролем структурных генов. Уникальность митохондриальной ДНК связана с особенностями ее передачи потомству исключительно от матери.

#### 1.4. Основные этапы реализации генетической информации

Реализация генетической информации, закодированной в ДНК, заканчивается синтезом белка. Однако ДНК непосредственно не взаимодействует с белоксинтезирующей системой, то есть не служит матрицей для синтеза белка. Это различие наглядно иллюстрируется тем, что информация закодирована в хромосомах, которые находятся в ядре, а синтез белка происходит в цитоплазме, на рибосомах. Поэтому возникает необходимость существования специальных переносчиков генетической информации от ДНК к рибосомам. Их роль выполняет особый вид РНК, матричные РНК (мРНК), которые представляют собой точную копию гена. Таким образом, можно выделить 2 этапа реализации

генетической информации: транскрипцию и трансляцию.

**Транскрипция** (считывание генетической информации ДНК) - ферментативный процесс, при котором генетическая информация, содержащаяся в одной цепи ДНК, используется для синтеза комплементарной нуклеотидной последовательности в цепи мРНК. Матричная РНК выполняет роль передатчика генетической программы от ДНК к рибосомам и, в конечном счете, программы синтеза белка.

**Трансляция** - процесс, при котором генетическая информация, содержащаяся в молекуле мРНК, направляет синтез соответствующей аминокислотной последовательности белка. По существу это процесс

перевода (расшифровки) генетического кода, когда заданная в мРНК последовательность кодонов прочитывается рибосомой как программа и последовательность включения аминокислот в полипептидную цепь. Таким образом, трансляция мРНК приводит к синтезу определенной полипептидной цепи на рибосоме.

Величайшим открытием XX века явилось открытие вещества наследственности - дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Порядок расположения нуклеотидов и является тем языком, на котором записаны информационные программы развития организма из оплодотворенной яйцеклетки. Однако далеко не вся ДНК состоит из подобных информационных программ. Они в виде отдельных генов вкрап-

лены в ДНК и занимают не более 10-15% общей длины молекулы.

ДНК отличается от других молекул двумя важными особенностями: способностью самовоспроизводиться и способностью записывать информацию о развитии организма и передавать в поколениях клеток содержащуюся в ней информацию [5]. В живой материи ДНК находится, главным образом, в форме двунитевой спирали. При размножении или при работе генов одонитевая цепь ДНК служит матрицей для строительства комплементарной цепи в соответствии с вышеуказанным правилом: А-Т, Г-Ц. Матричная РНК комплементарна одной цепи клеточной ДНК и служит для переноса генетической информации от хромосомы к рибосомам.

## 1.5. Мутации

Изменения в структуре гена называются **мутациями**. Эти изменения могут возникать под влиянием факторов внешней и внутренней среды. Мутации могут возникать в половых клетках (**генеративные мутации**) и передаваться следующим поколениям при половом размножении и проявляются, как правило, во всех клетках потомков, и некоторые из них приведут к развитию наследственных заболеваний. Однако мутации могут возникать в соматических клетках (**соматические мутации**) и наследоваться дочерними клетками, которые образуются в процессе митотических делений. Соматические мутации могут находиться не во всех клетках организма, то есть в организме одного и того же индивидуума сосуществуют нормальные и мутантные клетки, что приводит к **мозаицизму**- наличию в организме клеток, отличающихся по своему генотипу и его фенотипическим проявлениям от других клеток организма.

Мутации могут быть спонтанными, то есть возникать случайно, и индуцированными, возникновение которых связано

с воздействием разнообразных мутагенных факторов (радиация, температура, химические вещества, лекарства и др.).

По локализации мутации подразделяют на ядерные и митохондриальные (в результате изменения генома ДНК-содержащих клеточных органоидов - митохондрий).

Изменения в генетическом материале могут происходить на разных уровнях. Если изменения затрагивают один или несколько нуклеотидов внутри одного гена, то возникают генные мутации. Изменения множества нуклеотидов или структуры отдельных хромосом в целом обозначают как **хромосомные мутации**, а нарушение численности хромосом - как **геномные мутации** [6].

Исходя из механизмов возникновения мутаций и характера наследования, **все генные болезни подразделяют на моногенные, хромосомные, мультифакториальные, генетические болезни соматических клеток и болезни генетической несовместимости матери и плода**. Моногенные болезни являются результатом мутаций в отдельных генах, и их на-

следование подчиняется законам Менделя. Хромосомные наследственные болезни обусловлены изменениями в числе хромосом в геноме человека либо структурными перестройками (абберациями) в них. Фенотипические проявления мультифакториальных болезней зависят от сочетанного взаимодействия факторов внешней среды и генетических факторов. Генетические болезни соматических клеток выделены в особую группу и в достаточной мере не изучены. Их примером могут служить некоторые врожденные пороки развития, являющиеся результатом мутации в соматических клетках в критическом периоде эмбриогенеза. Болезни несовместимости матери и плода по антигенам развиваются в результате иммунологической реакции матери на антигены плода (например, гемолитическая болезнь новорожденных, возникающая в результате несовместимости матери и плода по резус-антигену). В некоторых популяциях данная патология встречается довольно часто (до 1 % новорожденных).

Каждая из групп болезней, в свою очередь, подразделяется на подгруппы. Так, моногенные болезни разделяются на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и сцепленные с X-хромосомой. Мультифакториальные болезни объединяют врожденные пороки развития (аномалии), проявляющиеся уже при рождении, и обычные, широко распространенные в детской популяции, но часто проявляющиеся в зрелом возрасте болезни (гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, ряд психических болезней и др.).

Генные мутации, затрагивающие один или несколько нуклеотидов внутри отдельного гена, подразделяют на две группы: первую - обуславливает **сдвиг рамки считывания** (мутации, приводящие к сдвигу считывания триплетов в процессе трансляции полипептидной цепи), вторую - генные мутации, связанные с заменой пар оснований. С заменой оснований связано до 20% спонтанных мутаций, а остальные 80% му-

таций возникают в результате различных делеций и вставок.

Выделяют два типа замены оснований: а) **транзиции** - замена одного основания на другое, например, пуринового на пуриновое, пиримидиновое на пиримидиновое (A->G; C->T); б) **трансверсии**, когда меняется пуриновое на пиримидиновое основание (A->C; G->T). Такие изменения могут возникать спонтанно или происходить под влиянием различных мутагенов. Мутации со сдвигом рамки считывания представляют собой вставки или выпадения одной или нескольких пар нуклеотидов. В зависимости от места нарушения может меняться количество кодонов и, соответственно, возникают изменения в белках, их кодирующих.

Различные нарушения в нуклеотидной последовательности ДНК по-разному проявляются в фенотипе - от молчащей мутации (молчащая замена), не оказывающей влияния на структуру и функцию белка, до тяжелой патологии. По функциональному значению генные мутации можно подразделить на 3 группы: 1) мутации, ведущие к полной потере функции, 2) мутации, ведущие к изменению мРНК и первичных биохимических продуктов и 3) доминантно-негативные, в результате которых изменяются свойства белков и возникает повреждение клеток.

Наибольшее повреждающее действие связано с **нонсенс-мутациями**, приводящими к образованию кодонов-терминаторов, прекращающих синтез белка. Делеции или инсерции (вставки), не кратные трем нуклеотидам и, следовательно, вызывающие сдвиг рамки считывания, также могут прекращать синтез белка или привести к образованию бессмысленного белка, который отличается нестабильностью и быстро разрушается. Однако могут возникать замены нуклеотидов в кодирующей части гена - **миссенс-мутации**, приводящие к замене аминокислоты в белке и частичной или полной потере функции белка. Обнаружены и другие типы мута-

ций - *сплайсинговые* мутации, затрагивающие сайты на стыке экзонов и интронов и сопровождающиеся либо вырезанием экзона и образованием делегированного белка, либо вырезанием интронной области и трансляцией бессмысленного белка; такие мутации, как правило, ведут к тяжелому течению заболевания. Мутации могут затрагивать регуляторную часть гена - так называемые «*регуляторные мутации*», их фенотипическое проявление определяется пороговым уровнем концентрации белка, при котором еще сохраняется его функция. В последние годы внимание исследователей привлечено к особому классу мутаций - *динамическим мутациям*, или *мутациям экспансии*, при которых наблюдается патологическое увеличение числа тринуклеотидных повторов, локализованных в кодирующих и регуляторных частях гена. При превышении определенного критического уровня по числу повто-

ров наблюдается появление патологического фенотипа. Например, развитие синдрома ломкой хромосомы X связано с накоплением в гене FMR-1 (на хромосоме Xq27.3) нуклеотидных повторов типа CGG более 200 единиц (при норме 6-42), после которого формируется выраженная клиническая картина болезни. Генные мутации идентифицируют с помощью различных методов молекулярно-генетического анализа, таких как: гибридизации *in situ* (FISH-метод), полимеразной цепной реакции (PCR-метод), химического расщепления некомплемментарных сайтов (CMC-метод), анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP-метод), денатурирующий гель-электрофореза (DGGE-метод) и др.

Хромосомные нарушения, связанные с изменением структуры хромосом или их численного состава, представлены в разделе «Хромосомные болезни».

## 1.6. Пути обмена веществ и его регуляция

Обмен веществ и энергии - основа жизнедеятельности и неотъемлемое свойство живых организмов. Он представляет собой совокупность процессов превращения веществ и энергии, происходящих между организмом и внешней средой и в самих живых организмах. В процессе обмена поступившие в организм вещества путем химических изменений превращаются в собственные вещества тканей и в конечные продукты, которые выводятся из организма. При этих химических превращениях освобождается и поглощается энергия. Обмен веществ, или метаболизм - представляет собой высокоинтегрированный и целенаправленный процесс, в котором участвует огромное количество ферментных систем и который обеспечен сложнейшей регуляцией происходящих изменений на разных уровнях.

*Промежуточный обмен веществ.* Совокупность химических превращений ве-

ществ, которые происходят в организме, начиная от поступления переваренных пищевых веществ в кровь и до выделения конечных продуктов из организма, обозначают как промежуточный (или промежуточный) обмен. Эти превращения представлены двумя взаимосвязанными сторонами единого процесса - катаболизмом и анаболизмом. Катаболизм - ферментативное расщепление крупных органических молекул, которое, как правило, осуществляется окислительным путем. В результате катаболизма освобождается энергия, которая накапливается в форме энергии фосфатных связей АТФ. Анаболизм - ферментативный синтез крупномолекулярных соединений (белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот, липидов и некоторых их предшественников) из более простых соединений. Анаболизм протекает с потреблением энергии. Процессы катаболизма и анабо-

лизма неразрывно связаны друг с другом и в них тесно переплетены процессы превращения энергии.

В процессе катаболизма можно выделить три стадии. На первой стадии крупные органические молекулы распадаются на более мелкие специфические структурные блоки. Так, полисахариды расщепляются до гексоз или пентоз, белки - до аминокислот, липиды - до жирных кислот и т.д. Все эти реакции протекают в основном гидролитическим путем и с небольшим выделением энергии - около 1%. На второй стадии катаболизма образуются более простые соединения, которые являются общими для обмена различных веществ. На этой стадии взаимодействуют разные пути метаболизма. К таким соединениям можно отнести, например, пируват, образующийся при распаде углеводов, липидов и многих аминокислот; ацетил-КоА, объединяющий обмен жирных кислот, углеводов и ряда аминокислот; а-кетоглутарат, оксалоацетат, сукцинат, фумарат, образующихся из различных аминокислот и др.

Образовавшиеся на второй стадии продукты обмена вступают в третью стадию катаболизма - цикла лимонной кислоты (цикл Кребса, цикл трикарбоновых кислот). Это конечная (терминальная) стадия катаболизма, результатом которой является образование конечных продуктов - углекислого газа и воды. Во второй и третьей стадиях катаболизма практически освобождается и вся энергия.

Одновременно с процессом катаболизма протекает и процесс анаболизма, в котором можно выделить также стадии. Исходными продуктами для первой стадии анаболизма являются вещества, которые образовались на второй стадии катаболизма. Ферментативные реакции, протекающие на этой стадии, с одной стороны, как бы завершают этап катаболизма, а с другой - служат необходимым этапом начала анаболических процессов, в которых используются соединения-предшест-

венники для последующих стадий анаболизма. Таким путем начинается синтез белка. Исходной реакцией для этого служит образование некоторых а-кетокислот. Далее, на второй стадии, в ходе реакций аминирования или трансаминирования а-кетокислоты превращаются в аминокислоты, которые на третьей стадии анаболизма объединяются в полипептидные цепи. В результате ряда последовательных стадий осуществляется также синтез липидов, нуклеиновых кислот, полисахаридов. Катаболические и анаболические пути, несмотря на тесную связь, отличаются особенностями энергозатрат и локализацией протекания процессов. Так, например, окисление жирных кислот до ацетата протекает с помощью ферментов, локализованных в митохондриях, в то время как синтез жирных кислот катализирует система ферментов, расположенных в цитозоле. Именно благодаря разной локализации катаболические и анаболические процессы в клетке могут протекать одновременно.

#### **Регуляция обмена веществ и энергии**

Клеточный метаболизм характеризуется высокой устойчивостью и в то же время значительной изменчивостью. Эти свойства обеспечивают постоянное приспособление клеток и организма в целом к меняющимся условиям среды. Высокие экономичность и гибкость метаболизма возможны лишь при наличии достаточно тонких механизмов его регуляции.

Регуляция метаболических процессов осуществляется на разных уровнях постепенно возрастающей сложности [4]. Простейший путь регуляции затрагивает все основные параметры, влияющие на скорость ферментативных реакций. К ним относятся pH среды, концентрация коферментов, субстрата, продукта реакции, наличие активаторов и ингибиторов и др. Влияние на каждый из этих параме-

тров может изменить скорость и направленность реакции. Так, накопление кислых продуктов может сдвинуть рН среды за пределы оптимума для данного фермента и затормозить процесс. Нередко ингибитором реакции становится сам субстрат, и при его большом количестве биохимическая реакция тормозится или прекращается.

Следующий уровень регуляции метаболизма касается мультиферментных реакций, которые представляют собой строгую последовательность превращений и катализируются целой системой ферментов. В такой системе существуют регуляторные ферменты, расположенные обычно в начальных цепях реакций. Они, как правило, подавляются продуктами конечной реакции и при накоплении метаболитических продуктов до определенной концентрации прекращается их дальнейшее образование (способ регуляции по типу обратной связи). Однако нередко специфические модуляторы не тормозят скорость реакции, а, наоборот, ускоряют ее протекание. Некоторые ферменты поливалентны, то есть на них могут оказывать

влияние не один, а несколько ингибиторов или активаторов, являющихся продуктами разнообразных метаболитических процессов. Такое влияние (аллостерическое воздействие) может довольно быстро изменить активность фермента (*срочный тип регуляции*).

Третий уровень регуляции связан с генетическим контролем, определяющим скорость синтеза ферментов, которая может значительно варьировать. Химические сигналы могут влиять на скорость транскрипции ДНК и, в зависимости от характера влияния, могут индуцировать транскрипцию или вызывать ее подавление. Регуляция на уровне генов может оказать многостороннее влияние на свойства фермента (увеличить его синтез, изменить конфигурацию, изменить распределение изоформ, влиять на каталитическую способность и др.). Генетическая регуляция отличается высокой специфичностью, экономичностью и обеспечивает широкие возможности для контроля метаболизма.

Организм человека представляет собой целостно функционирующую живую

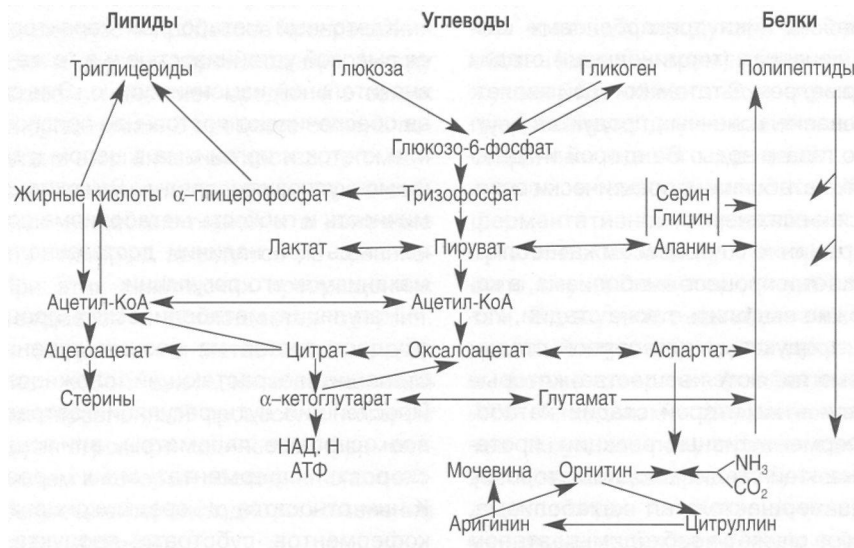


Рис. 1.8. Взаимосвязь липидов, углеводов и белков в процессах обмена веществ.

систему. Клетки, дифференцированные для выполнения специфических биохимических и физиологических функций, взаимодействуют друг с другом, образуя ткани, которые, в свою очередь, структурно организованы в виде органов. Такая организация обеспечивает рациональное разделение функциональной активности, но требует участия тонких механизмов, обеспечивающих координацию работы различных органов и тканей для функционирования организма как целого.

В качестве координаторов выступают, главным образом, три важнейшие системы:

- **нервная система** - центральный орган переработки информации - воспринимает импульсы, отражающие воздействия на организм изменяющихся условий среды (недостаточность кислорода, голод, жажда, боль и т.д.), а затем передает соответствующие команды другим органам с целью адаптации организма к изменениям среды;

- **эндокринная система** - система генерации и хранения химических передатчиков, оказывающих разнообразные воздействия на рост, размножение и развитие, а также другие функции организма;

- **сосудистая система**, обеспечивающая перенос всех химических соединений (кислород, органические питательные вещества, минеральные компоненты и др.) из внешней среды к клеткам, расположенным в глубине органов и тканей, перенос строительных материалов, энергоносителей, а также выведение из организма конечных продуктов обмена.

В норме эти три системы постоянно взаимодействуют, дополняя друг друга.

Существуют тесные взаимосвязи между превращениями различных соединений - белков, липидов, углеводов - с помощью различных путей (рис. 1.8).

Образующиеся метаболиты могут служить базой для энергетического обеспечения или выводиться из организма. Важнейшую роль в установлении равновесия процессов обмена играет соотношение между

поступлением в организм каждого из соединений и активностью реакций его потребления.

Для биосинтеза разнообразных простых и сложных органических соединений или макромолекул, обеспечения анаболизма требуется энергия. В качестве общих источников энергии выступает либо АТФ, обеспечивающий энергию фосфорилирования, либо НАДН<sub>2</sub> или НАДФН<sub>2</sub>, поставляющие восстановительную энергию. Следовательно, если в клетке осуществляется преимущественно синтез определенного класса соединений, это должно происходить за счет катаболизма другого вещества.

Общим конечным путем для всех систем метаболизма является, безусловно, цикл Кребса, или цикл лимонной кислоты. Эти протекающие в митохондриях процессы используются для координации целого ряда метаболических реакций на различных уровнях. Цикл Кребса является главным источником двуокиси углерода для (1) реакций карбоксилирования, с которых начинаются синтез жирных кислот и глюконеогенез, (2) цикла образования мочевины и некоторых звеньев пуриновых и пиримидиновых колец кислот. Взаимосвязь между процессами углеводного и азотистого метаболизма достигается за счет промежуточных продуктов цикла лимонной кислоты (α-кетоглутарат и глутамат, оксалоацетат и аспартат, сукцинат и гем). Участие аспартата в цепи метаболических реакций - от цитруллина до аргинина и в образовании fumarата обеспечивает непосредственную связь между участком цикла Кребса - от fumarата до оксалоацетата и цикла мочевины. Цикл лимонной кислоты тесно связан с процессами липогенеза.

В организме различные ткани могут выполнять и различные метаболические функции. Например, в эритроцитах происходит только анаэробный катаболизм глюкозы, в то время как гепатоциты участвуют в процессах анаболизма, катаболизма,



во взаимопревращениях липидов, углеводов и белков, а также выполняют другие метаболические функции. Процессы обмена липидов в печени и жировой ткани тесно связаны между собой, так же как и непосредственные взаимосвязи между процессами обмена веществ в мышечной и печеночной тканях на нескольких уровнях. Так, нервная ткань целиком зависит от бесперебойного обеспечения печенью доставки глюкозы. В процессах катаболизма глюкозы вырабатывается энергия, необходимая для активного переноса ионов, участвующих в процессах возбуждения, образуются ацетил-КоА для синтеза липидов, а также соединения для образования углеродных цепей глутамата, ГАМК и других аминокислот. В растущем детском организме анаболическое действие гормона роста - полипептида, образующегося в гипофизе, реализуется путем стимуляции биосинтеза РНК и белка практически во всех клетках. Накопление азотистых соединений в организме сопровождается усиленным поглощением аминокислот из циркулирующей крови. Инсулин

стимулирует поглощение аминокислот и глюкозы тканями и, кроме того, способствует усиленному использованию глюкозы для синтеза гликогена, липогенеза и гликолиза. Секретируемый щитовидной железой тироксин стимулирует рост и дифференцировку тканей. Такое действие проявляется, главным образом, в усилении синтеза белка и особенно в усилении образования митохондриальных окислительных ферментов. Многие гормоны катаболической направленности (глюкагон, норадреналин, кортизол и др.) участвуют в регуляции процессов, обеспечивающих возмещение повышенных затрат энергии при состояниях стресса или алиментарной недостаточности.

Таким образом, в организме человека осуществляется многоуровневый характер регуляции метаболических процессов - на молекулярном, клеточном, органном, тканевом и на уровне целостного организма. Повреждение механизмов, которые в норме регулируют скорость их протекания, может приводить к нарушению обмена веществ.

## Литература

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Гэотар-Мед, 2001; 448.
2. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М.: Медицина, 2003; 448.
3. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб.: Спец. литература, 1997; 287.
4. Berg J., Tymoczko J.L., Stryer L. Biochemistry. NY.: Freeman W.N. & Co, 2002; part 4.
5. Griffiths A.J.F., Gelbrart W.M., Miller J.H., Lewontin R.C. Modern genetic analysis. NY.: W.H. Freeman and Company, 2000; 23-51.
6. Human Molecular Genetics. Eds. T. Strachan, A.P. Read. 2nd ed. Oxford UK BIOS Scientific Publishers Ltd., 1999; 465.

## ГЛАВА 2.

# Роль наследственных факторов в патологии детского возраста

На современном этапе прогресс педиатрической науки и практического здравоохранения в значительной степени зависит от реализации методов молекулярной, биохимической и клинической генетики. Использование в диагностических целях новейших аналитических технологий, таких как хромато-масс-спектрометрия, газожидкостная и высокоэффективная жидкостная хроматография, молекулярно-генетические, цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования, позволило идентифицировать много новых болезней человека, этиология которых оставалась неясной и которые скрывались под маской разного рода синдромов и симптомокомплексов [1-3]. Ярким свидетельством прогрессирующей расшифровки неясных патологических состояний является постоянно возрастающее число нозологических форм и наследственных признаков, включаемых в каталог Mendelian Inheritance in Man («Менделевское наследование у человека»), составленный V. McKusick OMIM\* [4]. Так, если первое издание каталога (1966) насчитывало 1487 синдромов и признаков, то на конец марта 2004 г. количество наследственных фенотипов насчитывало 15 195, в том числе: аутосомных - 14 239, X-сцепленных - 848, Y-сцепленных - 48 и митохондриальных - 60.

\*OMIM - On-line Mendelian Inheritance in Man - база данных человеческих генов и генетических болезней, созданная V.A. McKusick) с коллегами в Центре медицинской генетики (США).

Исследования показали, что в генезе задержки нервно-психического развития детей, которая ранее нередко связывалась с родовой травмой, нейроинфекциями, существенная роль принадлежит хромосомным аномалиям. Теперь известно также более 200 рецессивных мутантных генов и около 220 генов, сцепленных с хромосомой X, ответственных за нарушение нервно-психического развития детей.

Полноценное функционирование генетической программы у каждого человека - это залог здоровья населения. Генные мутации ведут к утрате здоровья, уродствам, снижению функций нервной системы, иммунодефициту, злокачественным новообразованиям, укорочению продолжительности жизни.

Современный врач, и педиатр в особенности, должен знать существующие методы лечения и в совершенстве владеть методами предупреждения хронических заболеваний детского возраста. Будущее принадлежит педиатрии профилактической. Но, как показывает опыт, наибольшее количество ошибок у педиатров приходится на диагностику наследственных заболеваний. По данным Детского центра Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, функционирующего на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, при диагностике наследственной патологии у детей изменение диагнозов, с которыми дети были направлены в Центр, достигает 65-67%.

## ГЛАВА 2.

# Роль наследственных факторов в патологии детского возраста

На современном этапе прогресс педиатрической науки и практического здравоохранения в значительной степени зависит от реализации методов молекулярной, биохимической и клинической генетики. Использование в диагностических целях новейших аналитических технологий, таких как хромато-масс-спектрометрия, газожидкостная и высокоэффективная жидкостная хроматография, молекулярно-генетические, цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования, позволило идентифицировать много новых болезней человека, этиология которых оставалась неясной и которые скрывались под маской разного рода синдромов и симптомокомплексов [1-3]. Ярким свидетельством прогрессирующей расшифровки неясных патологических состояний является постоянно возрастающее число нозологических форм и наследственных признаков, включаемых в каталог Mendelian Inheritance in Man («Менделевское наследование у человека»), составленный V. McKusick OMIM\* [4]. Так, если первое издание каталога (1966) насчитывало 1487 синдромов и признаков, то на конец марта 2004 г. количество наследственных фенотипов насчитывало 15 195, в том числе: аутосомных - 14 239, X-сцепленных - 848, Y-сцепленных - 48 и митохондриальных - 60.

\*OMIM - On-line Mendelian Inheritance in Man - база данных человеческих генов и генетических болезней, созданная V.A. McKusick) с коллегами в Центре медицинской генетики (США).

Исследования показали, что в генезе задержки нервно-психического развития детей, которая ранее нередко связывалась с родовой травмой, нейроинфекциями, существенная роль принадлежит хромосомным аномалиям. Теперь известно также более 200 рецессивных мутантных генов и около 220 генов, сцепленных с хромосомой X, ответственных за нарушение нервно-психического развития детей.

Полноценное функционирование генетической программы у каждого человека - это залог здоровья населения. Генные мутации ведут к утрате здоровья, уродствам, снижению функций нервной системы, иммунодефициту, злокачественным новообразованиям, укорочению продолжительности жизни.

Современный врач, и педиатр в особенности, должен знать существующие методы лечения и в совершенстве владеть методами предупреждения хронических заболеваний детского возраста. Будущее принадлежит педиатрии профилактической. Но, как показывает опыт, наибольшее количество ошибок у педиатров приходится на диагностику наследственных заболеваний. По данным Детского центра Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, функционирующего на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, при диагностике наследственной патологии у детей изменение диагнозов, с которыми дети были направлены в Центр, достигает 65-67%.

Педиатру, как никакому другому врачу-специалисту, необходимы знания в области диагностики, лечения и профилактики наследственных болезней, ибо более 90% наследственных болезней проявляется в детском возрасте. С наследственной патологией постоянно встречаются не только врачи общего профиля (детских поликлиник и стационаров), но и врачи всех специальностей, оказывающих помощь детям.

Для педиатрии возрастающее значение приобретает сравнительно молодой раздел генетики - клиническая генетика. Развитие отечественной педиатрической клинической генетики особенно интенсивно происходило благодаря усилиям известных педиатров, детских невропатологов и психиатров - академиков Л.О.Бадаляна, Ю.Е.Вельтищева, В.А.Таболкина, Е.И.Гусева, профессоров Б.В.Лебедева, Ю.И.Барашнева, М.Г.Блюминой и др.

Новейшие достижения генетики привели к изменению основных концептуальных установок клинической медицины. Очевиден

переход от использования сложнейших технологий, направленных на продление жизни тяжелобольных, таких как пересадки различных органов, корригирующие операции на сердце, методы реанимации, медико-социальной реабилитации и адаптации инвалидов к методам современной пренатальной диагностики, фетальной медицины, предупреждение рождения потенциальных инвалидов детства с множественными врожденными пороками развития, умственной отсталостью, тяжелыми поражениями нервной системы и другими пока неизлечимыми заболеваниями, а также к расширению программ массового скрининга на выявление наследственных дефектов обмена веществ, долговременному мониторингу семей высокого риска с использованием новейших компьютерных технологий. Пока это не привело к удешевлению технологий и облегчению экономического бремени для общества. В то же время этот путь в гуманистическом отношении более оправдан и более совершенен.

## 2.1. Генетический груз детской популяции

Под **генетическим грузом** популяции понимаются частота и распространенность среди населения наследственных и, отчасти, врожденных хронических болезней [5].

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 невропсихических, соматических, костно-мышечных болезней, глухоту, слепоту и инвалидность с детства.

По А.Кнудсону (1986), величина постнатального генетического груза составляет 0,2, то есть у 20% членов популяции су-

ществует риск развития или имеются выраженные проявления наследственных болезней [6].

Каждый ребенок наследует, как минимум, 10 скрытых генных мутаций, особенно опасных для его жизни и здоровья или для здоровья его потомства.

Геном человека состоит примерно из 30 000 генов. Наследственные болезни представляют собою проявления мутаций на уровне генов, хромосом, митохондрий.

Генетический груз популяции включает:

1. Унаследованные генные или хромосомные мутации, то есть патологические генные мутации, переданные с половыми клетками родителей. Часть таких мутаций имеет характер летальных - их носители-эмбрионы погибает на ранних стадиях развития.

Часть же эмбрионов наследует нелетальные доминантные или рецессивные

генные мутации и остается жизнеспособной, но такие мутации служат причиной хронических болезней после рождения. В подавляющем большинстве случаев такие болезни наследуются в соответствии с законами Менделя.

Это так называемый «сегрегационный» генетический груз (от латинского термина *segregatio* - выщепление).

2. Наследственные болезни могут быть обусловлены спонтанными, или «новыми», генными (хромосомными) мутациями, возникшими под влиянием воздействия мутагенов на генный аппарат половых клеток или на зиготу при зачатии ребенка. Эти мутации вызываются факторами окружающей среды (радиационный фон Земли, солнечная активность, действие природных мутагенов, продуктов сжигания топлива, вирусов). Безусловно, частота мутаций значительно выше в условиях антропогенного загрязнения внешней среды.

Такой генетический груз назван *мутационным*. Наследственные болезни возникают у потомства генетически и фенотипически здоровых родителей. Согласно данным Н.П.Дубинина [7], новые генные мутации возникают примерно у 10% людей.

Количество вновь возникающих мутаций вследствие воздействия естественных факторов оценивается как  $10^{-10}$  на геном на поколение [7].

Мутации могут касаться как соматических клеток (соматические мутации), так и половых (генеративные мутации). Соматические мутации могут быть результатом действия генов, унаследованных через половые клетки (гаметы). Приобретенные мутации соматических клеток вносят определенный вклад в процессы старения организма и могут быть причиной ряда заболеваний [8].

Кроме информации, записанной в ДНК ядра клетки, существует и цитоплазматическая наследственность. У человека она представлена ДНК митохондрий, геном которых в настоящее время полностью расшифрован.

Распространенность врожденной и наследственной патологий в популяциях велика, их структура зависит от геногеографии, этнических факторов, глубины и качества статистического учета, точности диагностики отдельных форм патологии.

В среднем частота врожденных и наследственных заболеваний составляет 30-50 на 1000 родившихся [9].

Генетико-эпидемиологические исследования показывают, что частота основных типов наследственных болезней в разных популяциях колеблется от 4 до 11 моногенных форм болезней на 1000 новорожденных, среди них доля аутосомно-доминантной патологии составляет 7-10 на 1000, аутосомно-рецессивной - 1,1-2,5 на 1000, Х-сцепленной - 0,4-0,5 на 1000. Болезни мультифакториальной (полигенной) природы встречаются примерно 8 на 1000 (болезни с наследственным предрасположением) [1].

Частота наиболее распространенных моногенных болезней в популяциях европейского региона представлена в табл. 2.1.

Величина генетического груза популяции и его структура зависят от этнической принадлежности, природно-климатических условий. Кроме того, она определяется возможностями диагностики наследственных и врожденных болезней и качества

Таблица 2.1. Частота наиболее распространенных моногенных наследственных болезней у детей (сводные данные литературы)

Органические ацидемии (энцефаломиопатии)	1 : 1000
Целиакия (кишечный инфантилизм)	1 : 2000
Муковисцидоз	1 : 5300
Адреногенитальный синдром	1 : 5000
Фенилкетонурия	1 : 10 000
Цистинурия	1 : 14 000
Гемофилия	1 : 2500
	мальчиков
Миопатия Дюшенна	1 : 3000
	мальчиков
Галактоземия	1:40 000
Лактазная недостаточность (поздний тип)	1-2 : 100 (русские)
	5-8 : 100 (ханты, ненцы, буряты)

Таблица 2.2. Проявления генетического груза популяции (Ю.Е.Вельтицев, 1996)	
Проявление	Характеристики
<b>1. Пренатальный генетический груз</b>	
Самопроизвольные аборт	20% всех беременностей (в том числе 50% вызвано мутациями хромосом и 50% - доминантными генными мутациями)
Мертворождения	2 на 1000 родившихся. Хромосомные аномалии у 6%, частота генных мутаций неизвестна Большое значение имеют многофакторные (полигенные) болезни матерей
Рождение незрелого плода	7-8% беременностей Многофакторные болезни матери, антигенная несовместимость матери и плода
Гемолитическая болезнь новорожденных	Резус-конфликт у 2-3 на 1000 новорожденных, АВО-конфликт у 5-6 на 1000
Врожденные пороки	Моногенная природа в 10%, в подавляющем большинстве - многофакторный генез
<b>2. Постнатальный генетический груз</b>	
Моногенные болезни - всего	10:1000
в том числе:	
аутосомно-доминантные	7:1000
аутосомно-рецессивные	2,5: 1000
X-сцепленные	0,4 : 1000
мультифакториальные болезни	до 25: 100
хромосомные болезни - всего	6 : 1000
аномалии половых хромосом	1:400 мальчиков 1: 600 девочек
в том числе:	
синдром ломкой X-хромосомы	1 : 1250 мальчиков 1 :2500 девочек
синдром Клайнфелтера ХХУ	1 :750 мальчиков
синдром Тернера-Шерешевского	1 :3000 девочек
Аномалии аутосом	
в том числе:	
болезнь Дауна (трисомия 21)	1 : 600
синдром Патау (трисомия 13)	1 : 7000
синдром Эдвардса (трисомия 18)	1 : 6000

статистических данных о здоровье детского населения [6, 10, 11].

Проявления генетического груза более детально представлены в табл. 2.2.

*Хромосомные болезни* должны включаться в структуру генетического груза популяции, так как они представляют собою болезни носителей генетической информации и частота их значительна. Самая частая хромосомная болезнь - болезнь Дауна. За нею по значительной частоте в популяции следует синдром ломкой (фрагильной) X-хромосомы, основным проявлением которой служит умственная отсталость.

Частота хромосомных болезней составляет 6,1-6,7 на 1000 новорожденных и широко варьирует по нозологическим формам

[9,13]. Так, частота синдрома Дауна 1 : 600, частота синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (fra X) составляет 1 на 1250 среди мальчиков и 1 на 2500 - среди девочек, синдрома Патау (трисомия по хромосоме 13) - 1 : 7000, синдрома Эдвардса (трисомия по хромосоме 18) - 1 : 6000, синдрома кошачьего крика (делеция короткого плеча хромосомы 5p-) - 1 : 50 000, синдрома ХУ - 1 : 1000. Аномалии половых хромосом в среднем наблюдаются у 1 на 400 новорожденных мальчиков и у 1 из 600 новорожденных девочек. Частота, отдельных форм колеблется: синдром Клайнфелтера - 1 : 750, Тернера-Шерешевского - 1 : 3000. Хромосомные аномалии у недоношенных встречаются в 4 раза

чаще, чем среди доношенных и составляют примерно 2,5%. Среди недоношенных с множественными ВПР - хромосомные аномалии достигают 15-19%. Среди детей с умственной отсталостью хромосомные болезни выявляются почти у 14%. У детей, родившихся с низкой массой тела, при рождении они наблюдаются примерно в 4 раза чаще - 2,5%.

Таким образом, поддающиеся распознаванию *хромосомные аномалии встречаются примерно у 1 из 160 родившихся детей.*

Частота хромосомных аномалий у мертворожденных составляет в среднем - 6%.

Среди них наиболее частой аномалией является трисомия по хромосоме 18 (синдром Эдвардса).

Следует учитывать, что частота хромосомной патологии меняется в зависимости от особенностей обследуемых детских коллективов. Так, при обследовании детей с олигофренией частота хромосомных аномалий достигает 15% (в основном структурные перестройки). У больных с нарушением половой дифференцировки частота аномалий хромосом колеблется от 20 до 50%, при этом у половины из них выявляется клеточный мозаицизм.

При медико-генетическом консультировании супружеских пар с отягощенным акушерским анамнезом (повторные спонтанные выкидыши, мертворождения, рождение детей с пороками развития) при цитогенетическом обследовании у 5% обнаруживаются те или иные хромосомные аномалии.

Популяционная частота врожденных пороков, по данным Европейского каталога (Еврокат), составляет 2-5%. В Российской Федерации, по данным Госкомстата, она немногим превышает 1%, что ниже европейских данных. Однако этот показатель не свидетельствует о благополучии в нашей стране, он занижен в связи с гиподиагностикой врожденных аномалий, поэтому оценить реальный вклад врожденных пороков в хроническую заболеваемость детей и детскую инвалидность пока весьма затруднительно. Удельный вес ВПР в

структуре перинатальной смертности в настоящее время возрос и составляет 26-29% (в 70-х годах составлял 14-17%).

Множественные врожденные пороки в основном связаны с хромосомными аберрациями, однако, они могут служить проявлением и редких моногенных болезней (примерно в 2% случаев). Более 80% случаев врожденных пороков имеют полигенную природу и связаны с повреждающим воздействием тератогенов внешней среды.

Ниже приводится перечень наиболее частых врожденных пороков развития, которые включены в Международные регистры пороков, подлежащих генетическому мониторингованию (International Birth Defects Monitoring System, Eurocat). Этот перечень используется также в системе федерального генетического регистра на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (табл. 2.3).

Таблица 2.3 Частота наиболее распространенных врожденных пороков развития (сводные данные литературы)

Виды врожденных пороков развития (ВПР)	Частота
Множественные ВПР	1 : 300
Болезнь Дауна	1 : 600
Анэнцефалия	1-5 : 1000
Энцефалоцеле (мозговая грыжа)	1-2 : 1000
Гидроцефалия	0,5 : 1000
Микроцефалия	1 : 1000
Спинно-мозговая грыжа	1-4 : 1000
Врожденный гипотиреоз	1 : 3500
<b>Врожденные пороки сердца в целом</b>	1 : 100
Дефект межжелудочковой перегородки	1 : 400
Открытый боталлов проток	1 : 800
Транспозиция крупных сосудов	1-3 : 1000
Тетрада Фалло	1 : 1000
Гипоплазия левого желудочка	1 : 2500
<b>Врожденные пороки пищеварительного тракта</b>	
Заячья губа	1 : 800
Волчья пасть	1,4 : 1000
Атрезия пищевода	0,3 : 1000
Врожденный пилоростеноз	1 : 330
Диафрагмальные грыжи	1 : 2500
Болезнь Гиршпрунга	1 : 5000
Атрезия ануса	1 : 1500
<b>Врожденные пороки органов мочеполовой системы</b>	
Агенезия и дизгенезия почек	1 : 1000
Экстрофия мочевого пузыря	1 : 40 000
Гипоспадия	1 : 300
	мальчиков
Эписпадия	1 : 30 000

Таблица 2.4 Врожденные аномалии (пороки развития) у детей 0-14 лет (на 100 000 детского населения)

	1992	1998	1999	2000	2001	2002
Заболеваемость	340	554,6	635,8	667,7	680,8	795,7
Распространенность	1103,4	1715,3	1918,2	2029,8	2141,8	2377,5

Таблица 2.5. Врожденные аномалии (пороки развития) у подростков от 15 до 18 лет (на 100 000 детского населения)

	1992	1998	1999	2000	2001	2002
Заболеваемость	101,9	203,3	229,8	246,1	257,5	341,9
Распространенность	567,8	1097,2	1167,2	1225,9	1347,4	1567,1

За последние 10 лет в Российской Федерации частота врожденных аномалий развития у детей до 14 лет выросла в 2 раза (1992 - 340, 2002 - 795,7 на 100 000 детского населения) [14, 15] (табл. 2.4).

Врожденные аномалии относятся к патологии, которая накапливается в детской популяции. Так, в 2002 году распространенность врожденных аномалий развития почти в 3 раза превышала заболеваемость среди детей до 14 лет (табл. 2.4), а среди подростков - почти в 5 раз (табл. 2.5).

В структуре врожденных аномалий развития первое ранговое место занимают пороки сердца и системы кровообращения (0,8-2,5% среди новорожденных), далее примерно с одинаковой частотой (0,5-1%) следуют врожденные аномалии развития центральной нервной системы, множественные врожденные пороки (ЦНС, сердца, почек), желудочно-кишечного тракта, аномалии скелета. Реже встречаются врожденные аномалии мочевой системы и легких, но они малодоступны для ранней диагностики. Врожденные пороки сердца, таким образом, занимают ведущее положение в структуре всех врожденных аномалий (почти 50%).

Необходимо подчеркнуть, что создание территориальных регистров и постоянного мониторинга врожденных пороков развития имеет значение не только в плане оценки величины генетического груза популяции, но очень важно для контроля за состоянием окружающей среды, так как нарастание их частоты служит чувствительным биологическим **индикатором загрязнения биосферы** [16].

Постнатальным проявлением генетического груза в определенной степени служит показатель младенческой и детской смертности. По данным Н.П.Бочкова (2001) [9], в структуре причин младенческой и детской смертности генетически детерминированные болезни составляют примерно 37%, причем около 10% умерших детей погибают от моногенных болезней, а 26-27% - от приобретенных болезней, развившихся на неблагоприятном генетическом фоне [9].

Для практики здравоохранения большое значение имеет информация об удельном весе наследственных факторов в структуре детской смертности, среди госпитализированных больных, в структуре обращений для консультативных приемов и т.д. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что в структуре **детской смертности** на наследственные заболевания приходится до 40% и около 40% среди случаев ранней детской смертности. ВПР теперь занимают 2-3-е место среди причин детской смертности. Если число ВПР среди новорожденных принять за 100%, то 35-40% из них будут вызваны нарушениями состояния хромосом [9, 16].

В структуре причин смертности детей до 5 лет, которая составляет примерно 7 на 1000, на долю моногенных болезней приходится - 8-10%, хромосомных заболеваний - 2-3%, мультифакториальных (полигенных) болезней - 35-40% и на негенетические причины - 50%. По данным зарубежных исследований, доля генетически детерминированных состояний в структуре причин об-



**Таблица 2.6 Перечень наиболее распространенных или хорошо известных болезней с аутосомно-доминантным типом наследования с нарушениями структурных и некоторых функциональных белков (каталог V. McKusick, 1999)**

Алопеция семейная	Марфана синдром
Альпорта синдром	Микроцефалия доброкачественная
Амилоидоз	Миопия
Артериальная гипертензия злокачественная семейная	Миотоническая дистрофия
Ангиоматозы: гемангиоматоз	Миотония врожденная
и диссеминированный ангиоматоз	Нейрофиброматоз Реклингаузена
Ангионевротические отеки Квинке	Несовершенный остеогенез
Виллебранда болезнь	Обструктивное апноэ в период сна
Вольфа-Паркинсона-Уайта синдром	Остеодистрофия Олбрайта
Гиперлиппротеинемии	Первичная легочная гипертензия
Гиперхолестеринемия семейная	Поликистоз почек
Гипофизарный нанизм	Поликистоз яичников
Дальтонизм тракта	Полипозы желудочно-кишечного тракта
Дефект межпредсердной перегородки	Почечный канальцевый ацидоз (проксимального типа)
Дефект фагоцитоза - синдром «ленивых» лейкоцитов	Пролапс митрального клапана
Дефицит антитрипсина	Семейная глухота
Доброкачественная семейная гематурия	Семейные и фебрильные судороги
Удлиненный интервал QT	Туберозный склероз
Дубина-Джонсона синдром	Частичный гигантизм (акромегалия)
Изолированный дефицит IgA	Шарко-Мари-Тута болезнь
Кардиомиопатии (некоторые формы)	Элерса-Данло синдром
Карликовость Леви	Эпидермолиз буллезный
Краниостеноз	Эритроцитоз (полицитемия)
Криглера-Найяра синдром	
Легочный фиброз Хаммена-Рича	

щей смертности детей составляет  $38 \pm 2\%$ , в том числе на хромосомные аномалии приходится 2,5-3%, моногенные - 8,5-9%, полигенные - 25,5-31% и на негенетические или заболевания неизвестной этиологии - 58-62,5% [17].

В общем амбулаторно-поликлиническом приеме на долю детей с генными болезнями приходится в среднем 2,5% обращений. Однако в условиях специализированного медико-генетического консультативного приема в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии удельный вес обращений с детьми, страдающими генными (моногенными) болезнями, достигает 36%.

Наиболее распространенные моногенные и полигенные заболевания, встречающиеся в практике врача-педиатра представлены в табл. 2.6-2.9.

В многопрофильных больницах наследственно обусловленная патология составляет значительный удельный вес. По данным зарубежных исследований, в структуре госпитализированных детей в дет-

ские больницы доля хромосомных болезней составляет 0,4-0,6%, моногенных заболеваний - 3,9-6,9%, полигенных - 29-46,6%, негенетических - 46,6-63,7% [17]. Следует, однако, учитывать, что структура патологии в больницах может резко меняться в зависимости от профиля учреждения, возрастного состава, религиозных и национальных особенностей, различий в статистическом учете в разных странах и др.

Эти факторы следует принимать во внимание и при анализе структуры наследственной патологии по данным амбулаторно-поликлинических учреждений. Так, по данным американских исследователей, на долю генных болезней на общем амбулаторно-консультативном приеме приходится 2,5% обращений. Анализ удельного веса наследственных заболеваний в структуре обращений медико-генетического приема в условиях Федерального центра наследственной патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, осуществляющего специа-

Таблица 2.7. Наиболее распространенные или хорошо известные болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования (каталог V. McKusick, 1999)

<ul style="list-style-type: none"> <li>Болезни аминокислотного обмена с нарушениями нервно-психического развития ребенка             <ul style="list-style-type: none"> <li>– фенилкетонурия</li> <li>– лейциноз</li> <li>– гистидинемия</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Органические ацидемии и ацидурии             <ul style="list-style-type: none"> <li>– метилмалоновая ацидемия</li> <li>– пропионовая ацидемия</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Болезни углеводного обмена             <ul style="list-style-type: none"> <li>– гликогенозы</li> <li>– галактоземия</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Эндокринопатии, связанные с нарушением синтеза гормонов             <ul style="list-style-type: none"> <li>– гипопитуитарный нанизм</li> <li>– адреногенитальный синдром</li> <li>– наследственный гипотиреоз и др.</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ферментопатии цикла синтеза мочевины (часто проявляющиеся в периоде новорожденности)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Болезни накопления             <ul style="list-style-type: none"> <li>– гликогенозы</li> <li>– мукополисахаридозы</li> <li>– ганглиозидозы</li> <li>– другие лизосомные болезни</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Болезни, связанные с нарушением мембранного транспорта             <ul style="list-style-type: none"> <li>– почечный несахарный диабет</li> <li>– нарушения кишечного всасывания (малабсорбция глюкозы–галактозы)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Болезни нарушения репарации (восстановления) ДНК             <ul style="list-style-type: none"> <li>– пигментная ксеродерма</li> <li>– анемия Фанкони</li> <li>– синдром Блума</li> <li>– синдром Кокейна</li> <li>– синдром Луи–Бар</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Пероксисомные болезни             <ul style="list-style-type: none"> <li>– цереброренальный синдром Целльвегера</li> <li>– болезнь Рефсума (непереносимость пищевой фитановой кислоты)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Болезни, связанные с нарушением структуры и функции белков крови             <ul style="list-style-type: none"> <li>– гемоглобинопатии</li> <li>– гиперлипопротеинемия</li> <li>– аномальные трансферрины и церулоплазмины и др.</li> </ul> </li> </ul>

лизированный генетический прием детей, моногенные болезни составляют 36%. В США показатели распространенности и госпитализаций детей с наследственными и другими врожденными аномалиями среди белого населения соответствуют европейским данным (табл. 2.10).

При этом следует принять во внимание, что у новорожденных с моногенными болезнями проявляется всего около 25% патологических фенотипов, многие наследственные болезни у них не проявляются.

Врожденная и наследственная патологии вносят существенный вклад в детскую инвалидность. Статистика детской инвалидности в России свидетельствует о ее неуклонном росте последние 10 лет (с 43,1 на 10 000 детей в возрасте 0-15 лет в 1990 г. до 196,3 в 2002 г.) [14].

В 2002 г. впервые в общее число детей-инвалидов вошли дети в возрасте до 18 лет. Общая численность детей-инвалидов достигла 620 342, из которых 58% составляют мальчики, 42% - девочки; 17,8% общего числа детей-инвалидов составляет возрастная категория 16-17 лет.

Наследственные и врожденные заболевания служат главными причинами детской инвалидности. Около 2-2,5% детей в общей популяции составляют дети-инвалиды. Ведущее место среди причин детской инвалидности занимают поражения ЦНС и умственная отсталость, болезни органов чувств, нервно-мышечной системы, опорно-двигательного аппарата, то есть систем, ответственных за рост и развитие ребенка. Особенности инвалидизации детей, страдающих наследственными

Таблица 2.8. Наиболее распространенные моногенные заболевания, наследуемые в сцеплении с X-хромосомой

<ul style="list-style-type: none"> <li>Агаммаглобулинемия</li> <li>Болезнь Фабри</li> <li>Вискотта-Олдрича синдром</li> <li>Врожденный ихтиоз</li> <li>Гемофилия А и В</li> <li>Гипер-Иг М-синдром</li> <li>Мышечные дистрофии Дюшенна, Беккера</li> <li>Наследственный нефрит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы</li> <li>Остеодистрофия Олбрайта</li> <li>Синдром ломкой X-хромосомы</li> <li>Фосфат-диабет</li> <li>Хроническая гранулематозная болезнь</li> <li>X-сцепленная умственная отсталость</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблица 2.9. **Болезни, характеризующиеся полигенным наследованием (мультифакториальные болезни)**

- гипертоническая болезнь
- бронхиальная астма
- сахарный диабет
- конституциональное ожирение
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- многие дерматозы
- аутоиммунные заболевания (ревматизм, гломерулонефрит)
- псориаз
- шизофрения
- врожденные пороки развития

ми болезнями, являются множественность поражения органов и систем организма, прогрессирующий характер течения многих наследственных болезней, глубина дефекта. Чаще всего наследственные болезни ведут к инвалидизации вследствие умственной отсталости, поражения ЦНС, органов зрения, слуха, опорно-двигательной системы. Самой многочисленной группой среди детей-инвалидов является возрастная группа детей 10-14 лет - 37,6%, вторая по численности - 5-9 лет - 22,4%, на третьем месте под-

ростки 16-17 лет - 17,8%, на четвертом месте - дети-инвалиды в возрасте 0-4 года - 11,9%. Среди нарушений в состоянии здоровья детей, которые приводят к ограничению жизнедеятельности ребенка, наиболее многочисленную группу составляют висцерально-метаболические нарушения - 25%, двигательные - 22,7%, умственные - 21,0% [14].

Около 2% детей имеют тяжелые проявления наследственной патологии и являются инвалидами с раннего детства. Другая часть может стать инвалидами при прогрессировании заболевания. В связи с этим профилактика врожденной и наследственной патологии имеет не только медицинское значение, но и приобретает большую социальную значимость [18].

В ряде стран (Франция, США) приняты и реализуются программы снижения детской инвалидности за счет широкого внедрения методов пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней, расширения возможностей неонатального скрининга на эти заболевания.

Таблица 2.10. Частота (в %) наследственных и других врожденных заболеваний у новорожденных, их удельный вес в структуре младенческой смертности и среди госпитализированных детей США (Ch. J. Epstein, 1991)

Природа болезней	Частота у новорожденных	В структуре младенческой смертности	Среди госпитализированных детей
Наследственные			
- моногенные	1	8,5	6,5
- хромосомные	0,5	2,5	0,5
- полигенные	до 3	20,0	-
Другой природы	1-2	10,0	15-20
Всего	4-6	41,0	22-27

## Литература

1. Баев А.А. Программа «Геном человека», ее возникновение, содержание и развитие. Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Геном человека. 1990.
2. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Ветров В.П., Новиков П.В. Клиническая генетика и педиатрия. Клиническая лекция. М., 1994; 63.
3. Singer M., Berg P. Genes and Genomes: a changing perspective. Oxford: Blackwell; 1991.
4. McKusick V.A. On-line Manual for Mendelian Inheritance in Man (MIM) Baltimore: The John Hopkins University Press. (OMIM - Адрес в Интернете: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>)
5. Cavalli-Sforza L., Menozzi P., Piazza A. The History and Geography of Human Genes. Princeton: Princeton University Press; 1994.
6. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. ВЗТ. М.: Мир, 1989,1990.

7. Дубинин Н.П. Некоторые проблемы современной генетики. М.: Наука, 1994; 224.
8. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». СПб.: Интермедика, 2000.
9. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Гэотар-Мед, 2001; 448.
10. Айала Ф, Кайгер Д. Современная генетика. М.: Мир, 1987; т. 1.
11. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: Наука, 1989.
12. Наследственные болезни в популяциях человека. Под ред. Е.К.Гинтера. М.: Медицина, 2002.
13. Jorde L.B., Carey J.C., Bamshad M.J., White R.L. Medical Genetics. 2-nd ed. Mosby, 1999.
14. Доклад Министерства здравоохранения Российской Федерации «О состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам Всероссийской диспансеризации 2002 года)». М., 2003; 63-1.
15. Новиков П.В., Корсунский А.А., Ходунова А.А. Основные направления развития медико-генетической службы Российской Федерации в области профилактики и ранней диагностики врожденных и наследственных заболеваний. Мед. генетика 2002; 2(10): 432-5.
16. Бочков Н.П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. М.: Медицина, 1989.
17. Gelehrter T.D., Collins F.S., Ginsburg D. Principles of Medical Genetics, 2<sup>nd</sup> ed. Williams&Wilkins Co. Baltimore, 1998; 41.
18. Новиков П.В. Основные направления профилактики врожденных и наследственных болезней у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2004; 1: 5-9.

# ГЛАВА 3.

## Геногеография наследственных болезней человека

### 3.1. Типы наследственных болезней и их разнообразие

Менделирующая наследственная патология (моногенные болезни, наследование которых подчиняется законам Менделя) весьма разнообразна по своим проявлениям и представлена описанием большого числа нозологических форм. К настоящему времени в мировой литературе существует описание, примерно, 14 000 фенотипов, из них у 10 381 фенотипа тип наследования, а именно: аутосомный (аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный), Х-сцепленный, Y-сцепленный и митохондриальный, считается установленным (табл. 3.1) [1]. Картировано, то есть установлено положение на генетической и цитогенетической картах хромосом 8186 генов\*.

Однако далеко не все описания фенотипов, представленные в OMIM [1], являются описаниями наследственных болезней. По нашим подсчетам, к 2000 г. из 11 907 описаний только 4371 относится собственно к наследственным болезням. Из них 1700 болезней наследуется аутосомно-доминантно, 1677 - аутосомно-рецессивно, 303 - Х-сцепленно, 4 - Y-сцепленно, 22 заболевания обнаруживают митохондриальный тип наследования.

Установлена локализация примерно 1,5 тыс. генов наследственных болезней.

\*К концу мая 2004 г. количество описаний фенотипов составляло 15 195 (прим. ред.).

Несмотря на то, что динамика роста вновь описанных менделирующих фенотипов до последнего времени была практически линейной, трудно ожидать, что так будет продолжаться и дальше, так как, согласно результатам чернового секвенса, геном человека представлен, по видимому, 30-40 тыс. генов [2] и, следовательно, примерно для 7<sub>3</sub> генов известны фенотипические проявления. Из имеющихся данных следует, кроме того, что мутации только, примерно, в одной трети генов генома человека являются причиной наследственных заболеваний.

**Геногеография наследственных болезней является разделом медицинской генетики и преимущественно исследует случаи неравномерного распределения наследственных болезней в популяциях человека.**

Большая часть генов наследственных болезней встречается в популяциях человека редко (1 : 100 000 и реже). Многие наследственные болезни, как следует из их описаний в OMIM, представлены единичными семьями. Вместе с тем некоторые наследственные болезни встречаются во многих популяциях с высокой частотой, однако, по-видимому, нет таких наследственных болезней, по крайней мере аутосомно-рецессивных, которые встречались бы с одинаковой частотой в насе-

Таблица 3.1. Статистические материалы OMIM, по данным на 19 октября 2002 г.	
Всего описаний: 13 972	Общее число картированных локусов: 8186
Локусов с установленным типом наследования: 10 381	хромосома 1 :795
Описаний фенотипов: 1163	хромосома 2 : 515
Других описаний: 2428	хромосома 3 :432
Аутосомных описаний: 13 089	хромосома 4:305
Локусов с установленным типом наследования: 9771	хромосома 5 : 414
Описаний фенотипов: 1050	хромосома 6 :484
Других описаний: 2268	хромосома 7 :381
X-сцепленных описаний: 782	хромосома 8:286
Локусов с установленным типом наследования: 535	хромосома 9:294
Описаний фенотипов: 89	хромосома 10 : 271
Других описаний: 158	хромосома 11 :516
Y-сцепленных описаний: 40	хромосома 12 :421
Локусов с установленным типом наследования: 38	хромосома 13 : 137
Описаний фенотипов: 0	хромосома 14 :252
Других описаний: 2	хромосома 15 :234
Митохондриальных описаний: 61	хромосома 16 : 308
Локусов с установленным типом наследования: 37	хромосома 17 : 473
Описаний фенотипов: 24	хромосома 18:119
	хромосома 19 : 537
	хромосома 20:185
	хромосома 21 :114
	хромосома 22 :188
	хромосома X:491
	хромосома Y:34

ленной части нашей планеты. В связи с этим, возникает вопрос о том, какие факторы популяционной динамики определя-

ют неравномерность распространения генетических заболеваний в популяциях человека.

### 3.2. Дифференциация популяций по грузу наследственных болезней

Одной из основных характеристик популяций является количественная оценка груза наследственных болезней.

По-видимому, самые систематические данные о грузе наследственных болезней в популяциях дает регистр одной из провинций Канады - Британской Колумбии. Он был создан в 1952 г. В регистр включаются все данные о больных с диагностированной наследственной патологией, поступающие из клиник, от частнопрактикующих врачей, учреждений социального обеспечения и т.д. (всего 60 источников регистрации), а также статистические данные о численности населения, его рождаемости, смертности, движении населения провинции. Диагнозы классифицируются согласно МКБ9. В результате объединения этих данных появляется

возможность оценить частоту как отдельных наследственных болезней, так и групп заболеваний, а также всех наследственных болезней в целом. Частота для некоторых наследственных болезней может быть недооценена в связи с тем, что регистр существует менее 50 лет, а некоторые аутосомно-доминантные болезни проявляются позже. Суммарные данные о частоте врожденной и наследственной патологии в провинции Британская Колумбия, базирующиеся на мониторинге более чем 1 млн. новорожденных, приведены в табл. 3.2.

Из табл. 3.2 следует, что в Британской Колумбии самыми частыми являются аутосомно-рецессивные, затем аутосомно-доминантные и самыми редкими - X-сцепленные рецессивные заболевания.

Таблица 3.2. Частота наследственной и врожденной патологии в провинции Британская Колумбия, по данным Регистра состояния здоровья населения провинции [3]

Категории заболеваний	Частота на 1 млн. новорожденных	Процент от числа новорожденных
Аутосомно-доминантные	1395,4	0,14
Аутосомно-рецессивные	1655,3	0,17
X-сцепленные рецессивные	532,4	0,05

Материалы о частоте наследственных болезней в популяции Британской Колумбии не единственные в мировой литературе. Впервые такие данные были получены еще в 1959 г. A.Stevenson для Сев. Ирландии [4]. Автор использовал обзорный метод получения данных: одновременно были получены сведения о больных с предположительно наследственной патологией от всех практикующих врачей в популяции Сев. Ирландии. Распространенность аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной патологий была существенно выше, чем в Британской Колумбии: отягощенность аутосомно-доминантной патологией составила 10/1000, аутосомно-рецессивной - 2,1/1000 и X-сцепленной рецессивной патологией - 0,4/1000. Результаты работы A.Stevenson многократно подвергались критике, причем в основном она касалась точности установления типа наследования заболеваний. Значительная часть болезней, которые A.Stevenson считал аутосомно-доминантными, таковыми в настоящее время не считаются, а, кроме того, многие состояния, включенные в перечень для регистрации A.Stevenson, лишь условно можно называть патологическими.

В последующем данные о частоте менделирующих наследственных болезней в популяциях человека были получены и другими исследователями. В большинстве случаев эти сведения выведены путем суммирования материалов из разных статей, посвященных эпидемиологии наследственных болезней в разных популяциях. В результате представленные данные были скорректированы и была определена частота изучаемых заболеваний (вместо распространенности, которая

обычно приводится в литературе) [4-9]. Частота разных типов менделирующих заболеваний в этих работах варьирует от 0,7 до 10 для аутосомно-доминантных заболеваний, от 1,0 до 2,5 для аутосомно-рецессивных заболеваний и от 0,4 до 0,5 для X-сцепленных заболеваний на 1000 новорожденных.

Наибольшие колебания наблюдаются в оценке частоты аутосомно-доминантных заболеваний, которая, по данным разных источников, различается больше чем на порядок. Это связано с включением или невключением таких аутосомно-доминантных признаков, которые условно можно считать патологическими, как семейная гиперхолестеринемия, взрослый тип поликистоза почек и некоторых других. Пенетрантность этих признаков в терминах патологических состояний достаточно низкая, и поэтому их включение в список регистрируемых доминантных состояний скорее отражает точку зрения конкретного автора или авторов.

Частота аутосомно-рецессивных заболеваний колеблется, по данным разных источников, всего в два раза, что, скорее всего, связано с более строгими критериями отбора заболеваний с этим типом наследования, а также с тем, что среди них реже встречаются такие состояния, которые только условно можно считать патологическими. Оценка частоты X-сцепленных рецессивных состояний практически не варьирует по причине, которая уже указана ранее. Можно предполагать, что оценки частот наследственных болезней в популяции, полученные таким способом, должны быть завышены, хотя трудно оценить, насколько. В относительно недавно опубликованной статье [10] сделана оче-

редная попытка ревизии размеров груза наследственных болезней в популяциях человека. По представленным данным, распространенность аутосомно-доминантных заболеваний составляет 15, аутосомно-рецессивных - 7,5 и Х-сцепленных - 1,5 на 103 новорожденных в гипотетической среднеевропейской популяции. Как уже отмечалось, значения отягощенности наследственными болезнями некоторой виртуальной популяции человека в большинстве случаев получены специально предусмотренным для этого случая методом, который неизбежно должен завышать распространенность наследственных болезней, так как базируется на изучении, в большинстве случаев, популяций, обнаруживающих накопление определенных наследственных болезней. Представленные данные об отягощенности наследственными болезнями, по крайней мере, в несколько раз превышают аналогичные показатели, опубликованные ранее сотрудниками Регистра врожденной и наследственной патологии Британской Колумбии [10]. Такие значения отягощенности популяции менделирующей наследственной патологии выглядят малоубедительными еще и по той причине, что это должно приводить к заметному снижению приспособленности популяции, так как все наследственные болезни в большей или меньшей степени снижают приспособленность их носителей и, в результате, к генетической деградации популяции за несколько десятков поколений.

С точки зрения популяционной генетики, дифференциация популяций по величине генетического груза даже более важная проблема, чем размеры генетического груза. В Медико-генетическом научном центре РАМН в течение 20 лет проводится изучение распространенности наследственной патологии в разных популяциях населения. В названном центре разработана методология одновременного популяционно-генетического и медико-ге-

нетического исследования каждой популяции. Оно включило три этапа. На первом этапе медицинские работники (врачи и фельдшеры) обследуемого района по специальной медицинской форме, включающей симптомы и синдромы различных наследственных болезней, представили списки семей, члены которых страдали заболеваниями, указанными в медицинской форме.

Эта форма теоретически позволяет выявлять до 2000 различных наследственных аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных заболеваний приблизительно в той же пропорции, как они представлены в Каталоге менделирующих фенотипов Виктора МакКьюсика [1]. Кроме того, были собраны данные о больных с предположительно наследственной патологией из других медицинских и социальных источников, фиксирующих инвалидов определенного района.

Все собранные данные о больных с предположительно наследственной патологией верифицированы в результате обследования семей врачом-генетиком во время второго этапа. Этот этап позволял исключить из собранной базы данных случаи ненаследственной патологии. Кроме того, врач-генетик составлял родословную каждой семьи.

На третьем этапе все отобранные семьи осмотрены узкими специалистами из московских клинических институтов для уточнения диагноза выявленной патологии. В отдельных случаях использовались инструментальные и лабораторные методы исследования. В частности, при подозрении на наследственную патологию обмена веществ образцы мочи и крови больных отправляли в Москву в Медико-генетический научный центр для проведения соответствующей биохимической диагностики. С учетом метода регистрации, собранный материал подвергался комплексному сегрегационному анализу, который, с одной стороны, позволял подтвердить аутосомно-доминантное или ауто-



сомно-рецессивное наследование заболеваний для семей, где был также болен один из родителей, и семей, где оба родителя были здоровы, а с другой - давал возможность оценить долю, так называемых «спорадических» (то есть ненаследственных) случаев и вычленил пациентов с вновь возникшими доминантными заболеваниями. После исключения спорадических случаев заболеваний, фенотипически сходных с наследственной патологией, рассчитывалась отягощенность исследованной популяции аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и Х-сцепленными заболеваниями.

Одновременно и параллельно с медико-генетическими исследованиями проводились популяционно-генетические исследо-

вания, которые ставили перед собой целью изучение генетической структуры популяций.

Медико- и популяционно-генетические исследования были проведены в северных, центральных и южных регионах России. Исследованы не только популяции русских, но также адыгейцев, марийцев и чувашей. В целом, численность обследованных популяций в России превысила 1,5 млн. человек. Характеристика собранного в российских популяциях медико-генетического материала приведена в табл. 3.3.

Результаты медико-генетического исследования российских популяций представлены в табл. 3.4.

Из результатов медико-генетических исследований российских популяций,

Таблица 3.3. Общая характеристика медико-генетических данных, собранных в российских популяциях общей численностью более 1,5 млн. человек

Тип наследования заболеваний	Общее		Число нозологических форм
	число семей	число больных	
Аутосомно-доминантные заболевания	884	1723	144
Аутосомно-рецессивные заболевания	707	942	111
Х-сцепленные заболевания	169	223	36
Всего	1760	2888	291

Таблица 3.4. Сравнительная таблица отягощенное™ населения моногенной наследственной патологией различных популяций России [21, 22]

Населенный пункт	Численность	Отягощенность (Ю <sup>-3</sup> )		
		аутосомно-доминантные заболевания	аутосомно-рецессивные заболевания	Х-сцепленные заболевания
<b>Республика Адыгея (адыгейцы) [11]</b>				
Село	60 000	1,07 ± 0,13	1,41 ± 0,15	0,50 ± 0,09
<b>Республика Марий Эл (марийцы) [12]</b>				
Малые города	41 409	1,14 ± 0,17	0,81 ± 0,14	0,81 ± 0,14
Село	130 262	2,23 ± 0,13	1,43 ± 0,10	0,33 ± 0,05
<b>Кировская область [13]</b>				
Малые города	153 690	0,65 ± 0,04	0,57 ± 0,04	0,37 ± 0,05
Село	111 050	1,56 ± 0,12	1,28 ± 0,11	0,36 ± 0,07
<b>Краснодарский край [11, 14]</b>				
Краснодар 1	280 700	1,01 ± 0,02	0,54 ± 0,03	0,44 ± 0,04
Краснодар 2	145 900	1,08 ± 0,08	0,72 ± 0,07	0,20 ± 0,06
<b>Костромская область [15, 16, 17]</b>				
Кострома	218 875	0,75 ± 0,001	0,42 ± 0,04	0,17 ± 0,03
Малые города	109 733	0,89 ± 0,09	0,52 ± 0,07	0,32 ± 0,08
Село	89 743	1,25 ± 0,12	0,90 ± 0,10	0,42 ± 0,09
<b>Брянская область [17]</b>				
Малые города	62 370	0,91 ± 0,21	0,54 ± 0,09	0,22 ± 0,06
Село	25 840	1,01 ± 0,13	0,81 ± 0,18	0,39 ± 0,12
<b>Республика Чувашия (чувашаи) [18]</b>				
Малые города	41 700	0,62 ± 0,12	0,91 ± 0,15	0,40 ± 0,09
Село	146 500	1,82 ± 0,11	1,25 ± 0,04	0,47 ± 0,06

представленных в табл. 3.4, следует, что распространенность аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных заболеваний в сельских популяциях примерно вдвое выше, чем в городских (исключение составляет популяция Краснодарского края, где отягощенности аутосомно-доминантными и рецессивными заболеваниями городских и сельских популяций достоверно не различаются). В то же время распространенность X-сцепленной рецессивной патологии оказалась приблизительно одинаковой во всех исследованных популяциях, что, возможно, связано с тем, что абсолютные значения отягощенности X-сцепленной рецессивной патологией населения самые низкие и обычно не превышают значения 1 на 2000 обследованных мужчин. Кроме того, что существует отчетливая генетическая дифференциация сельских и городских популяций по грузу доминантных и рецессивных заболеваний, достоверные различия в отягощенности наследственными болезнями обнаруживаются также между некоторыми городскими и некоторыми сельскими популяциями.

К этому следует добавить, что (1) во всех обследованных российских популяциях груз аутосомно-рецессивных заболеваний был равным или даже меньшим, чем груз аутосомно-доминантных заболеваний (табл. 3.4); (2) частота близкородственных браков у родителей больных с аутосомно-рецессивными заболеваниями была очень низкой, превышая, в то же время, существенно частоту близкородственных браков в общей популяции; (3) в популяциях России оказалось возможным выделить условно частые формы аутосомно-доминантных, рецессивных и X-сцепленных заболеваний. Их доля в общем спектре соответствующих заболеваний оказалась относительно небольшой, но больные с этими частыми заболеваниями определяют значительную часть груза аутосомно и X-сцепленно наследующихся болезней (до 60%).

Следует упомянуть, что значения распространенности наследственной патологии сельских популяций в наших исследованиях близки к частотам менделирующих заболеваний в Регистре инвалидирующей наследственной и врожденной патологии Британской Колумбии (Канада).

Таким образом, основной вывод, который следует из результатов изучения распространенности менделирующей наследственной патологии в популяциях России, заключается в том, что обнаруживается генетическая дифференциация по грузу наследственных болезней между отдельными изученными популяциями по их отягощенности аутосомными болезнями и, следовательно, по частотам генов, вызывающих наследственные болезни.

Из теоретической популяционной генетики известно, что причиной генетически неоднородных популяций может быть ряд случайных факторов, таких как инбридинг, дрейф генов, эффект родоначальника (реальная возможность определить общего родоначальника для всех больных с редким наследственным заболеванием, выявленным в соответствующей популяции), мутационный процесс, некоторые особые типы миграций (в обычных случаях миграции ведут к уменьшению генетической дифференциации популяций и выравниванию частот генов в популяциях, обменивающихся мигрантами), а также один систематический фактор - естественный отбор [23]. Некоторые из перечисленных факторов популяционной динамики легко могут быть отвергнуты как причина наблюдаемой нами генетической дифференциации российских популяций по частотам генов наследственных болезней. Например, дифференциация по грузу наследственных болезней городских и сельских популяций практически всех обследованных территорий не может быть связана с действием отбора, так как условия жизни, по большому счету, городских и сельских популяций одной территории примерно одинаковы. Более того, если от-

бор действует интенсивнее на сельские популяции, то груз наследственных болезней в них должен быть меньше, чем в городских, а не наоборот. Причинами дифференциации по грузу наследственных болезней не могут быть также мутационный процесс и миграции. У нас нет никаких оснований предполагать, что интенсивность мутационного процесса в сельских популяциях существенно выше, чем в городских. Проведенное нами специальное исследование по частотам вновь возникающих доминантных мутаций, вызывающих различные наследственные болезни, показало, что они возникают с одинаковой частотой в городском и сельском населении. Изученные нами в обследованных популяциях характеристики миграционных процессов показали, что в элементарных популяциях\* они весьма интенсивны и разнонаправлены. Нам ни разу не удалось выявить направленных миграций, которые могли бы вести к возникновению генетической дифференциации.

Остаются несколько случайных факторов популяционной динамики, которые можно рассматривать в качестве причины дифференциации популяций по грузу наследственных болезней - инбридинг, дрейф генов и эффект родоначальника. Инбридинг, как известно, ведет к увеличению доли гомозигот в популяции и, напротив, снижению доли гетерозигот, по сравнению с ожидаемыми долями, которые описываются уравнением равновесия генных частот Харди-Вайнберга ( $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ ). S.Wright [19] предложил для оценки отклонения от ожидаемой гетеро/гомозиготности в подразделенной популяции (то есть состоящей из субпопуляций) использовать, так называемый «коэффициент инбридинга» ( $F$ ).  $F = \frac{N(XBP) - N(\text{НАБЛЮДАЕМАЯ})}{N(XBP)}$ , где  $N(XBP)$  - ожидаемая гетерозиготность в равновесной популяции, а  $N(\text{НАБЛЮДАЕМАЯ})$  - наблюдаемая гетерозиготность в реальной популяции.

S.Wright предложил также различать несколько типов коэффициента инбридин-

га в зависимости от того, среди кого наблюдается избыток или недостаток гетерозигот. Так, если избыток/недостаток гетерозигот встречается среди части индивидуумов по сравнению с субпопуляцией, к которой они относятся, то такой показатель называется неслучайным коэффициентом инбридинга ( $F_{is}$ ) и он отражает уровень ассортативных браков\*\* в субпопуляции, в частности, частоту браков между родственниками. Эта частота может быть ниже ожидаемой в субпопуляции, и тогда  $F_{is}$  становится отрицательным (что было типично практически для всех изученных нами российских популяций) или выше ожидаемой, и тогда  $F_{is}$  становится положительным (во всех изученных нами популяциях Средней Азии значения  $F_{is}$  были положительными, благодаря традиции заключения близкородственных браков). Если избыток/недостаток гетерозигот обнаруживается при сравнении субпопуляции(й) со всей популяцией, к которой они относятся, то такой коэффициент инбридинга называется случайным ( $F_{st}$ ).  $F_{st}$  не бывает отрицательным, но может быть нулевым, так как он отражает долю браков между родственниками в реальной популяции, по отношению к ожидаемой доле браков между родственниками в популяции такой же численности, при условии, что все браки заключаются случайно (в такой виртуальной популяции определенная пропорция браков между родственниками разной степени родства неизбежна). Если избыток/недостаток гетерозигот выявляется при сравнении индивидуумов со всей популяцией, к которой они относятся, то такой коэффициент инбридинга называется

\*Элементарная популяция - популяция, в которой доля браков, заключенных между урожденными в данной местности, превышает долю браков, заключенных с представителями других популяций.

\*\*Ассортативные браки - браки, заключенные с учетом каких-то внешних или некоторых других характеристик (выбор супруга по росту, интеллекту и т.д.).

ся *тотальным* ( $F_{IT}$ ). Тотальный инбридинг (FIT) является производным от случайного и неслучайного инбридинга. Иными словами, **коэффициент инбридинга выступает в качестве меры родства по происхождению для любой пары генов у индивидуумов и в популяции.**

Из перечисленных выше показателей, которые могли бы привести к дифференциации популяций по генам наследственных болезней, можно было исключить инбридинг, если понимать его как неслучайный инбридинг, так как уже было указано, что практически во всех обследованных нами российских популяциях, не только городских, но и сельских, значения  $F_{IS}$  были отрицательными (избегалось заключение браков между близкими родственниками), и по этим значениям  $F_s$  популяции практически не различались. Эффект родоначальника, который также можно рассматривать как один из видов инбридинга, в обследованных нами российских популяциях не играл заметной роли в формировании генетической дифференциации популяций по грузу наследственных болезней. Только в редких случаях для некоторых доминантных заболеваний выявлено накопление на определенных территориях, когда все больные имели общего предка. В большинстве случаев, даже при относительно большом числе больных, относящихся к одной родословной, эти больные проживали на значительном расстоянии друг от друга и, несомненно, относились к разным популяциям высокого иерархического уровня.

Поэтому наибольший интерес представляло исследование связи между отягощенностью наследственными болезнями популяций и величиной случайного инбридинга, который является количественной мерой дрейфа генов (под дрейфом генов понимают случайное изменение в частоте генов при переходе популяции в следующее поколение).

Мы попытались проверить связана ли вариация в отягощенности различных

российских популяции аутосомно-доминантной и аутосомно-рецессивной патологией с вариацией в этих популяциях значений случайного инбридинга. В качестве элементарной популяции были выбраны популяции отдельных районов. Всего в ходе обследования было изучено 56 районов, для каждого из которых были известны средние значения случайного инбридинга ( $F_{ST}$ ) и распространенности аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных заболеваний. Все 56 элементарных популяций были разделены на 12 групп в зависимости от значений в них  $F_{ST}$ . Затем был проведен регрессионный анализ зависимости средних значений отягощенности наследственными заболеваниями от величины случайного инбридинга в группах.

Коэффициенты корреляции (по Спирману) составили, соответственно, 0,85 и 0,95 для аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных заболеваний. Коэффициент корреляции между распространенностью аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных заболеваний на обследованных территориях был также очень высоким и составил 0,91. Столь четкая зависимость распространенности наследственных заболеваний от случайного инбридинга в популяциях позволяет предположить, что *наиболее важным фактором, определяющим вариацию в грузе наследственных болезней в российских популяциях, является дрейф генов* [20]. Это предположение получило дополнительное подтверждение в результате специально спланированного исследования в популяции республики Марий Эл. Генетическая структура этой популяции была тщательно исследована с помощью классических иммунобиохимических и ДНК-маркеров. Затем с помощью методов компьютерной геногеографии были построены геногеографические карты генетических расстояний для генетических маркеров и генов аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных заболеваний как для условно нейтральных генетических маркеров, так

и для генов наследственных болезней. Выявлено существенное сходство в территориальном распределении генетических расстройств для всех трех генетических систем. Это подтверждается корреляционным анализом. Корреляция ( $r$ ) между картами для генетических маркеров и аутосомно-рецессивных заболеваний составила 0,65, а между картами для генетических маркеров и аутосомно-доминантных заболеваний - 0,67. Хорошо известно, что территориальная изменчивость генетических характеристик нейтральных маркерных генетических систем, таких как  $F_{ST}$  или генетиче-

ские расстояния, определяется преимущественно генетическим дрейфом и миграциями. Сходство в характере территориальной изменчивости нейтральных генов и генов наследственных болезней является убедительным доказательством важности генетического дрейфа в формировании генетической дифференциации в российских популяциях по генам редких наследственных болезней. В то же время уровень этой дифференциации по «вредным» генам наследственных болезней незначительный, что является следствием действия на эти гены естественного отбора [12].

### **3.3. Различия в частотах менделирующих заболеваний между отдельными популяциями или этническими группами**

Прежде чем перейти к проблеме дифференциации популяции человека по частотам отдельных наследственных болезней, приведем данные о наиболее частых менделирующих заболеваниях в Европе по Картеру (С. Carter) [6], которые определяют размер груза наследственных болезней в Европе. Эти данные будут дополнены результатами сходного исследования [10] (табл. 3.5-3.7).

Уже указывалось на некоторые особенности в отборе материала Картером, который положен в основу этих таблиц. В недавней работе [10] многие показатели частоты наследственных болезней, представленные Картером, были пересмотрены в сторону уменьшения. Правда, при этом список наследственных болезней, встречающихся в Европе с заметными частотами, был существенно дополнен. Следует заметить, что список относительно частых наследственных заболеваний, обнаруженных в ходе исследований российских популяций во многом сходен со списком частых заболеваний в других странах, представленных в табл. 3.5-3.7. Так или иначе, списки частых наследственных болезней, представленные Картером [3, 10] и другими исследователями, показывают, какие наследственные болезни в большой, не-

подразделенной популяции являются относительно частыми, а какие более редкими, когда барьеры разного сорта для потока генов, существующие в реальных популяциях, игнорируются. Эти списки оказываются также полезными для выявления накопления или, напротив, заметного уменьшения частоты определенных наследственных болезней в отдельных популяциях.

Если различия в общей отягощенности менделирующими наследственными болезнями между отдельными популяциями были найдены только в наших исследованиях, то различия в частоте отдельных, особенно часто рецессивных заболеваний, были обнаружены достаточно давно в ряде популяций или даже в этнических группах. Обычно такие популяции принято называть изолированными, или изолятами, хотя в большинстве случаев по своим характеристикам они не отвечают тем требованиям, которые первоначально закладывались в понятие «изолят» и которые предусматривали, прежде всего, ограниченную численность популяции и отсутствие или незначительную по размерам миграцию. Особенно важным в определении изолята, несомненно, является его численность. В бесконечно большой, так называемой «менделевской» популя-

Таблица 3.5 Наиболее частые аутомно-доминантные заболевания в Европе (в расчете на 10 000 новорожденных) [6, 10]

Нозологическая форма	Частота	
Семейная гиперхолестеринемия	20,0	-
Поликистоз почек (взрослый тип)	8	10,0
Хорея Гентингтона	5	0,4-0,8
Множественные экзостозы	5	0,1-0,2
Нейрофиброматоз	4	3,5
Краниосиностозы	4,0	-
Врожденный сфероцитоз	2,0	-
Перонеальная мышечная атрофия (Шарко-Мари-Тус невральная амиотрофия)	2,0	4,0
Миотоническая дистрофия	2,0	1,3
Голопрозэнцефалия	1,7-0,17	-
Слабовидение детское (пигментный ретинит)	1,0	-
Тугоухость детская	1,0	-
Отосклероз	1,0	2,5
Туберозный склероз	1,0	0,3-0,6
Семейный полипоз толстого кишечника	1,0	-
Несовершенный дентиногенез	1,0	1,3-1,6
Синдром Ван дер Вуда	0,1	-
Танатофорная карликовость	0,8	-
Мозжечковая атаксия	0,5	-
Спастическая паралигия	0,5	0,75
Синдром Марфана	0,4	2,0
Несовершенный остеогенез	0,4	-
Ретинобластома	0,3	-
Синдром ДиДжорджи	0,25	-
Синдром Тричера-Коллинза	0,2	-
Порфирии	0,2	0,6
Болезнь Гиршпрунга	0,2	-
Ахондроплазия	0,2	-
Синдром Элерса-Данло	0,1	2,0

Таблица 3.6. Наиболее частые аутомно-рецессивные заболевания в Европе (в расчете на 10 000 новорожденных) [6,10]

Нозологическая форма	Частота
Гемохроматоз	30,0
Муковисцидоз	5,0
Олигофрения	5,0
Фенилкетонурия	1,0
Тугоухость врожденная	2,0
Спинальная мышечная атрофия	1,0
Адреногенитальный синдром	1,0
Слабовидение (пигментные дистрофии)	1,0
Поясно-конечностная миопатия	1,0
Серповидноклеточная анемия	1,0
Цистинурия	0,6
Мукополисахаридоз, I тип	0,2
Мукополисахаридоз, II тип	0,1
Мукополисахаридоз, тип III B	0,4
Болезнь Тея-Сакса	0,4
Метилмалоновая ацидурия	0,3
Лейкодистрофия метакроматическая	0,2
Атаксия Фридрейха	0,2-0,5
Врожденная глаукома	0,2
Галактоземия	0,2
Гомоцистинурия	0,1
Болезнь Вильсона-Коновалова	0,3

ции браки между близкими родственниками теоретически происходить не могут. Однако в популяции ограниченной численности все индивидуумы в какой-то степени являются друг другу родственниками. Из теоретической популяционной генетики известно, что в популяции постоянного размера, в отсутствие мутаций, коэффициент инбридинга стремится к единице. Если такая популяция испытывает действие какого-либо линейного систематического фактора (например, мутационного процесса, или миграции), то коэффициент инбридинга будет меньше 1. Важно, однако, что в любой популяции конечного размера будет наблюдаться больший или меньший инбридинг и это зависит от ее величины, а точнее, эффективной величины, которая обычно принимается равной  $7_3$  цензовой величины популяции [21]. Об этом уже упоминалось при рассмотрении

рени случайного инбридинга в популяции. Следовательно, чем меньше эффективный размер популяции, тем выше в ней будет инбридинг. К этому следует добавить, что между инбридингом и дрейфом генов существуют прямые взаимоотношения и что дрейф генов в популяции небольшой численности может действовать против отбора, повышая частоту даже тех генов, которые снижают приспособленность их носителей. Поэтому, когда речь идет о накоплении отдельных наследственных заболеваний в популяции большой численности, то такую популяцию вряд ли можно называть изолятом, но ее генетическая структура, а точнее, ее генетическая подразделенность и/или ее этническая и демографическая история могли создавать или даже продолжают создавать условия, когда в пределах большой популяции отдельные субпопуляции существовали или существуют как изолированные популяции относительно небольшой численности. Прежде чем мы перейдем к рассмотрению примеров накопления менделирующей наследственной патологии в отдельных популяциях, необходимо ввести понятия еще о двух популяционных феноменах - *эффекте основателя* и *эффекте «горлышка бутылки»*, которые нередко выступают в качестве ведущих факторов, определяющих накопление редкой наследственной патологии в изолированных популяциях.

*Эффект основателя подчеркивает тот факт, что при небольшом числе основателей новой популяции эффект дрейфа генов может резко возрастать.* Эффект основателя также предполагает, что при небольшом числе основателей популяция будет оставаться относительно небольших размеров в течение, по крайней мере, нескольких поколений. Эффект основателя может сказаться и в популяции достаточно больших размеров (скажем, когда эффективный размер ее превышает 100 человек), если вклад одного или нескольких членов такой популяции будет непропорционально боль-

шим по сравнению с другими ее членами.

*Эффект «горлышка бутылки» означает резкое уменьшение численности популяции, которое может быть связано с освоением небольшой частью популяции новых территорий или драматическими последствиями эпидемии, что нередко происходило в прошлой истории многих народов мира. Последующий рост популяции после таких событий создает условия для эффективного дрейфа генов и повышает шансы возрастания частот отдельных генов, в том числе и генов наследственных болезней.*

Если сначала изолированные популяции привлекали внимание исследователей, прежде всего, как источник для описания новых форм наследственных болезней и детального клинического полиморфизма известных наследственных болезней, то в последнее десятилетие акцент сместился на картирование и идентификацию (клонирование) генов этих болезней, а также выявление в них мутаций [24-26].

До недавнего времени в литературе использовались такие понятия, как «финские» или «еврейские» наследственные болезни, которые описывали накопление некоторых, преимущественно аутосомно-рецессивных, наследственных болезней в этих этнических группах, что отличало финнов и евреев от окружающих их попу-

**Таблица 3.7. Наиболее частые X-сцепленные рецессивные заболевания в Европе (в расчете на 10 000 новорожденных) [6,10]**

Нозологическая форма	Частота
Миопатия Дюшенна	4,0
Гемофилия А	2,0
Ихтиоз	2,0
Олигофрения	1,0
Синдром ломкой X-хромосомы	5,0
Эктодермальная дисплазия	1,0
Гемофилия В	0,2
Адренолейкодистрофия	1,0
Ювенильный нейрофункциональный липофусциноз	1,0
Тугоухость	0,1
Нистагм	0,1
Глазной альбинизм	0,1
Гипофосфатемический рахит	1,0

ляций с иной историей и иной динамикой факторов популяционной структуры, таких как степень этнической изоляции, размер популяции и уровень ее подразделенности, направление и интенсивность миграционных потоков и, значит, потока генов и многих других. В настоящее время этими терминами стараются не пользоваться, считая, что они стигматизируют популяцию, однако факты накопления наследственных болезней никем, естественно, не оспариваются.

Исследования, проведенные в финской популяции, привели к обнаружению более 20 форм уникальной рецессивной патологии, которые очень редко выявляются в других странах, включая соседние скандинавские [26-28]. К ней относятся такие аутосомно-рецессивные заболевания, как аспартилглюкозаминурия (частота в Финляндии 1 : 26 000); синдром эндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дисплазии (1 : 30 000-1 : 40 000); метафизарная хондродисплазия, тип МакКьюсика (33 больных в 28 семьях); врожденная хлоридная диарея (40 больных против 60 в остальных странах); врожденный нефротический синдром финского типа (1 : 8000); врожденная плоская роговица (60 больных против 20 в остальных странах); диастрофическая дисплазия (170 больных против 200 в остальных странах); синдром Ашера, тип III (70 больных против 100 в остальном мире); гиперорнитинемия со складчатой атрофией сосудистой оболочки и сетчатки (70 больных против 50 в остальных странах); карликовость Mulibrey (54 больных против 10 в остальных странах); неклеточная гиперглицинемия (1 : 55 000); прогрессирующая миоклонус-эпилепсия (1 : 20 000); болезнь Салла (68 больных против 10 в остальном мире); гипоплазия хряща и волос (112 больных против 80 в остальном мире); ранний инфантильный липофусциноз (107 больных против 50 в остальных странах) и др. Наряду с преимущественным накоплением аутосомно-рецессив-

ной патологии, у Финнов выявлено также накопление некоторых аутосомно-доминантных (финский тип семейного амилоидоза и семейный доброкачественный эритроцитоз) и X-сцепленных заболеваний (хороидеремия и ретиношизис). Кроме того, исследования, проведенные в Финляндии, показали очень низкие частоты в этой популяции больных с фенилкетонурией, муковисцидозом и рядом других аутосомно-рецессивных заболеваний. Основным выводом о причинах накопления достаточно большого числа преимущественно аутосомно-рецессивных заболеваний в Финляндии, по сравнению с другими популяциями, повторяющийся в ряде статей, сводится к особой популяционной истории финнов с момента заселения ими территории страны. Предполагается, что финны исходно образовали, так называемый «суперизолят» на юге Финляндии, что способствовало дрейфу генов с накоплением некоторых редких аутосомно-рецессивных генов и одновременной элиминацией других. Последующий распад суперизолята при заселении территории Финляндии сохранил и даже усилил эффект дрейфа, который обусловил особенности территориального распределения наследственных болезней, частых в Финляндии и более редких в окружающих и прочих популяциях. Несмотря на индустриализацию Финляндии, в сельской местности сохранилась изоляция расстоянием, коэффициент инбридинга в среднем составляет 0,5 %, а в некоторых малочисленных популяциях достигает 1% [29].

Предположение о том, что дрейф и эффект родоначальника явились причиной накопления наследственных болезней в Финляндии удалось проверить при картировании генов этих болезней и обнаружении в них мутаций. Для картирования многих генов был использован своеобразный прием, предполагающий единое происхождение мутаций у всех больных с определенным наследственным заболева-



нием. Этот прием называется «картирование с помощью неравновесия по сцеплению» [30, 31]. Под неравновесием по сцеплению в популяционной генетике принято понимать неслучайную ассоциацию определенных аллелей двух локусов (то есть когда частота их совместной встречаемости отличается от ожидаемой, которая определяется их частотами в популяции и случайной комбинаторикой). Для генетического картирования в это определение неравновесия по сцеплению вносится дополнение, заключающееся в том, что неслучайная ассоциация наблюдается между физически сцепленными, то есть расположенными в одной хромосоме локусами. Возможными причинами неравновесия по сцеплению между ДНК-полиморфными маркерами и локусом заболевания могут быть результаты (1) недавнего возникновения мутаций в составе определенного гаплотипа (а именно в серии аллелей сцепленных физически локусов, отцовской или материнской хромосомы), (2) проявление эффекта основателя или (3) следствием существования селективных преимуществ у определенного гаплотипа. Обычно, заметное неравновесие по сцеплению наблюдается между очень тесно сцепленными маркерами, расположенными на ограниченном отрезке хромосомы. Со временем неравновесие по сцеплению, обусловленное недавним возникновением мутации или эффектом основателя, исчезает, а скорость уменьшения неравновесия зависит от того, какова частота рекомбинаций между сцепленными локусами.

По крайней мере, для 16 аутосомно-рецессивных и X-сцепленных заболеваний, частых в Финляндии, было продемонстрировано выраженное неравновесие по сцеплению между генами заболеваний и ДНК-маркерами, причем в среднем генетическое расстояние, на которое распространялось неравновесие по сцеплению, превышало 10 см [28]. Это можно рассматривать как подтверждение роли эффек-

та основателя в накоплении генов редких наследственных заболеваний в Финляндии. Дополнительное, еще более веское доказательство значения дрейфа генов и эффекта основателя получено при изучении молекулярной природы мутаций, вызывающих соответствующие финские наследственные болезни - для многих заболеваний до 90% всех мутаций, выявленных у больных с соответствующими заболеваниями, были одинаковы по своей молекулярной характеристике. Эти и другие факты, подтверждающие роль дрейфа генов в распространении редкой наследственной патологии и других ДНК-полиморфных маркеров (в том числе локализованных в Y-хромосоме), позволяют заключить, что Финляндия в течение длительного времени была подразделенной популяцией, причем субпопуляции можно рассматривать как изоляты [28, 29]. В табл. 3.8 приводятся некоторые примеры картированных и идентифицированных генов, вызывающих финские наследственные болезни.

Дрейф генов считается основным механизмом накопления редкой рецессивной патологии у евреев-ашкенази. Для этого имелись исторические предпосылки, в частности, неоднократно возникавшие периоды резкого уменьшения численности населения в диаспоре евреев-ашкенази. Не менее 10 наследственных болезней, в том числе абеталипопротеинемия, синдром Блюма, семейная дизавтономия, взрослая форма болезни Гоше, недостаточность фактора XI свертывания крови, иминоглицинурия, болезнь Ниманна-Пика, пентозурия, спонгиозная дегенерация мозга, болезнь Тея-Сакса, муколипидоз и некоторые другие обнаруживают заметное накопление у евреев-ашкенази, по сравнению с другими окружающими популяциями. Накопление обнаружено, по крайней мере, также и для двух доминантных заболеваний - идиопатической торсионной дистонии и семейного рака молочной железы [42]. Накопление наследственных болез-

таблица 3.8. Некоторые наследственные болезни, частые в финской популяции, для которых картированы гены и идентифицированы белки, которые они кодируют

№ в OMIM	Заболевание, локализация гена и его символ	Мутантный белок	Литературный источник
208400	Аспартилглюкозаминурия 4q32-q33, AGA	Аспартилглюкозаминидаза	[32]
214700	Врожденная хлоридная диарея 7q22-q31.1, DRA	Транспортер хлора	[33]
256300	Врожденный нефроз 19q13.1, nephrin	Нефрин	[34]
222600	Диастрофическая дисплазия 5q32-q33.1 SLC26A2	Транспортер сульфата	[35]
258870	Складчатая атрофия сосудистой оболочки и сетчатки 10q26, OAT	Орнитин у-аминотрансфераза	[36]
256730	Инфантильный цероидный липофусциноз 1p32, PPT	Пальмитоил-протенинэстераза	[37]
254800	Прогрессирующая миоклонус эпилепсия 21q22.3, cystatin B	Цистатин В	[38]
604369	Болезнь Салла 6q14-q15, SLC17A5	Сиалин	[39]
261100	Селективная мальабсорбция витамина В <sub>12</sub> 10p12.1, CUBN;	Кубилин	[40]
105120	Семейный амилоидоз, финский тип 9q34, gelsolin	Гельсолин	[41]

ней в популяции евреев-ашкенази было использовано для картирования генов этих болезней, установления их молекулярной природы и выявления мутаций в этих генах. Результаты молекулярно-генетического изучения некоторых наследственных болезней евреев-ашкенази представлены в табл. 3.9.

Неравновесность по сцеплению, предполагающая эффект основателя и дрейф генов как основных факторов накопления ряда наследственных болезней у евреев-ашкенази, выявлена для ряда наследст-

венных болезней: рака молочной железы, обусловленного мутациями в BRCA1- и BRCA2-генах (2 мутации в гене BRCA1 - 185delAG и 5382insC и 1 мутация в гене BRCA2 - 6174delT обуславливают более 80% всех случаев семейного рака молочной железы); синдрома Блума [48,49,54], семейной дизавтономии [50], болезни Тея-Сакса (вставка 4 п.н. в экзоне 1 гена HEXA ответственна за, примерно, 80% всех мутаций, вызывающих болезнь Тея-Сакса у евреев-ашкенази) [55], болезни Гоше (две мутации - G→A транзи-

Таблица 3.9. Некоторые наследственные болезни, частые у евреев-ашкенази, для которых установлена гаулекулярно-генетическая природа

№ в OMIM	Заболевание, локализация гена и его символ	Мутантный белок	Литературный источник
113705, 600185	Семейный рак молочной железы/яичников 17q21, BRCA1; 13q12.3, BRCA2	Белок предрасположенности к раку молочной железы/ яичников	[43]
128100	Торсионная дистония 9q34, DYT1	Торзин А	[45]
230800	Болезнь Гоше 1q21 GBA	Кислая гликозидаза	[44]
272800	Болезнь Тея-Сакса 15q23-q24, HEXA	Гексозаминидаза А	[46]
257200	Болезнь Ниманна-Пика, типы А и В 11p15.4-p15.1, SMPD1	Кислая лизосомальная фосфодиэстераза - 1 сфингомиелина	[47]
210900	Синдром Блума 15q26.1, BLM	ДНК-геликаза, подобная RecQ, тип 2	[50, 51]
223900	Семейная дизавтономия 9q31, IKBKAP	Белок, ассоциированный с ИКК-комплексом	[50]
271900	Болезнь Канавана 17pter-p13, ASPA	Аспартоацилаза	[51]
252650	Муколипидоз 19p13.3-p13.2, ML IV	Муколипидин	[52]

ция в положении 5841 и инсерция G в положении 84, ответственны за 80% всех мутантных аллелей) [56], болезни Канавана (три мутации в гене аспартоацилазы ответственны за все случаи заболевания у евреев-ашкенази) [57] и других болезней ашкенази.

Одной из первых, теперь уже классических, работ по накоплению редких наследственных болезней в изолированных популяциях была работа МакКьюсика в популяции амишей Ветхого Завета [58]. Амиши переселялись из Западной Европы в США в течение, примерно, 100 лет, образуя общины, слабо связанные между собой, в различных штатах. За последние 70 лет их численность возросла более чем в 8 раз, то есть наблюдался эффект «горлышка бутылки». Все общины практически полностью изолированы от окружающего населения. Географическая подразделенность, исходно малый размер и популяционная волна объясняют накопление отдельных нозологических форм в элементарных популяциях амишей - синдрома Эллиса-ван Кревельда в одной из популяций в штате Пенсильвания, гемолитической анемии, обусловленной недостаточностью пируваткиназы, в другой популяции того же штата, рецессивной поясно-конечностной миопатии и X-сцепленной гемофилии В в популяции амишей, проживающей в штате Огайо и т.д. В популяции амишей было описано несколько прежде неизвестных, преимущественно аутосомно-рецессивных синдромов, в том числе синдром гипоплазии хряща и волос, синдром Троера, MAST-синдром и ряд других. Для некоторых наследственных заболеваний у амишей удалось продемонстрировать эффект родоначальника, доказав, что все семьи с одним и тем же наследственным заболеванием объединяются в одну родословную с общими предками. Перечень части наследственных болезней, обнаруженных у амишей, представлен в табл. 3.10.

Как и у финнов или евреев-ашкенази, молекулярно-генетические исследования,

проведенные в популяции амишей, подтвердили предположение о роли эффекта родоначальника и дрейфа в распространении наследственных болезней среди амишей. Так, при синдроме Джексона-Вейса или синдроме краниостеноза (гипоплазии средней части лица и аномалии стоп), ген которого был картирован в 10q23-q26 и оказался геном рецептора фактора роста фибробластов 2, у всех больных, для которых был проведен моле-

Таблица 3.10. Некоторые наследственные болезни, обнаруженные в популяции амишей

№ в OMIM	Заболевание
#605355	Немалиновая миопатия, тип амиш; ANM
#607196	Микроцефалия, тип амиш; MCPHA
•234050	Синдром волос и мозга
#250250	Гипоплазия хряща и волос; СНН
*231670	Глутаровая ацидемия I
•266200	Недостаточность эритроцитарной пируваткиназы
#225500	Синдром Эллиса-ван Кревельда; EVC
#236700	Синдром МакКьюсика-Кауфмана; MKKS
#253600	Поясно-конечностная мышечная дистрофия, тип 2A; LGMD2A
#211600	Семейный прогрессирующий внутрипеченочный холестаз1; PFIC1
•208900	Атаксия-телеангктазия; АТ
#275900	Спастическая параплегия 20, аутосомно-рецессивная; SPG20
#604286	Поясно-конечностная мышечная дистрофия, тип 2E; LGMD2E
#210250	Систеролемия
#606952	Альбинизм глазоконный, тип IB; OCA1B
#123150	Синдром Джексона-Вейса; JWS
•306900	Гемофилия В; HEMB
#168600	Болезнь Паркинсона; PD
#266510	Болезнь Рефсума, инфантильная форма
•606272	Цистиноз; CTNS
•201550	Синдром отведенного большого пальца
•261600	Фенилкетонурия
•252350	Болезнь Моямоя
#270100	Situs inversus viscerum
275550	Синдром trichorrehexis nodosa
#182600	Аутосомно-доминантная спастическая параплегия 3; SPG3A
•242700	Иммунодефицит, обусловленный отсутствием тимуса
#	- известен ген, вызывающий заболевание.
*	- тип наследования точно установлен.

кулярно-генетический анализ, найдена одна и та же мутация - замена аланина в 344 положении на глутамин [59]. Одна и та же нонсенс-мутация в гене тропонина T1 найдена у всех больных амишей с особой формой немалиновой миопатии, частота которой в этой популяции оценивается как 1 на 500 [60]. У амишей из графства Ланкастер (Пенсильвания), больных глутаровой ацидезией I типа была найдена только одна мутация в гомозиготном состоянии - замена Ц на Т в 1298 нуклеотиде, что, соответственно, приводит к замене аланина в 421 положении на валин в глутарил КоА дегидрогеназе [61]. Своеобразный результат получен при изучении синдрома Эллиса-ван Кревельда, 50 случаев которого зарегистрировано в том же графстве, что и для глутаровой ацидемии. У всех больных, относящихся к обширной родословной, найдена в гомозиготном состоянии миссенс-мутация с заменой аргинина на глицин в 760 положении белка, контролируемого геном EVC. Позднее было показано, что эта мутация, скорее всего, представляет собой редкий полиморфизм в гене. В то же время эта мутация подтверждает правильность предположения о роли эффекта основателя в распространении синдрома среди амишей [62].

Дрейф генов и эффект основателя выступают в качестве основных причин накопления редкой наследственной, преимущественно аутосомно-рецессивной, патологии в популяции франко-канадцев в Квебеке [63, 64].

Список некоторых наследственных болезней, обнаруживающих накопление в популяции франко-канадцев, представлен в табл. 3.11.

Доказательства роли дрейфа генов и эффекта основателя найдены для гидротической эктодермальной дисплазии [65], для тирозинемии I типа (по меньшей мере, 75% мутаций в гене гидролазы фумарацетата обусловлены мутацией сайта интрона 12 (IVS12.G-A,+5)) [66], псевдовитамин D-зависимого рахита (абсолютно большая часть мутантных аллелей входила в состав гаплотипа 4-7-1 и несла мутацию 958delG в гене CYP27B1) [67] и ряда других наследственных заболеваний, обнаруживающих накопление у франко-канадцев. Особенно заметное накопление наследственных болезней найдено у франко-канадцев из провинции Квебек, проживающих в относительно изолированной популяции Saguenay-Lac-St. Jean. Многие заболевания здесь встречаются с очень высокой частотой: муковисцидоз - 1 : 926; гистицинемия - 1 : 4000; полинейропатия - 1 : 2214; саркозиемия - 1 : 3414 и т.д.

Таблица 3.11. Некоторые наследственные болезни, обнаруженные в популяции франко-канадцев

№ в OMIM	Заболевание
•220111	Синдром Лея, франко-канадский тип; LSFC
•276700	Тирозинемия, тип I
#129500	Эктодермальная дисплазия 2, гидротическая; ED2
#160900	Миотоническая дистрофия 1
•261600	Фенилкетонурия
#164300	Окулофарингеальная мышечная дистрофия; OPMD
•207800	Аргининемия
#219800	Цистиноз, нефропатический; CTNS
•264700	Псевдовитамин D зависимый рахит
#128100	Торсионная дистония 1; DYT1
#218000	Агенезия мозолистого тела с нейропатией
#109150	Болезнь Мачадо-Джозефа; MJD
•266200	Недостаточность пируваткиназы эритроцитов
#210900	Синдром Блюма; BLM

Накопление наследственных болезней в элементарных популяциях ограниченной численности имеет достаточно широкое распространение и встречается в сельских популяциях, по-видимому, повсеместно. В наших исследованиях накопление аутосомно-доминантных заболеваний выявлено в 46 локальных популяциях, причем накопление обнаруживали как заболевания, относительно часто встречающиеся в популяциях, такие как нейрофиброматоз или ихтиоз, так и редкие формы аутосомно-доминантных заболеваний - синдром Сотре-Хотцена, бородавчатый гиперкератоз, синдром Мебиуса или

ЕЕС-синдром [22]. Сходным образом, хотя и реже, наблюдалось также накопление аутосомно-рецессивной патологии в локальных российских популяциях. Накопление также имело место как в отношении относительно частых, так и редких рецессивных заболеваний [21]. Для изучения причин локального накопления наследственных болезней в элементарных российских популяциях проводился специальный корреляционный анализ между коэффициентами накопления, которые представляли собой нормированную величину числа нозологических форм, обнаруживших накопление в специфической популяции, на численность этой популяции и значениями случайного инбридинга в этих популяциях. И для доминантных, и для рецессивных заболеваний коэффициенты корреляции оказались высокими и значимыми. В ходе медико-генетического изучения марийской и чувашской популяций нами впервые были отмечены случаи накопления строго этнически приуроченных заболеваний. В популяции республики Марий Эл таким этнически приуроченным заболеванием оказалась особая форма рецессивного врожденного тотального гипотрихоза, а в Чувашии, кроме этого заболевания, найдено заметное накопление летального инфантильного рецессивного остеопетроза и рецессивной доброкачественной эритремии [68].

Таким образом, понятие изолированные популяции, если пользоваться им в операциональном смысле (выявление накопления определенных наследственных болезней), может быть распространено на широкий круг популяций не только небольшой численности с низкими коэффициентами миграции, но и на популяции значительно большего размера, вплоть до нескольких миллионов человек, если такие популяции имеют своеобразную историю, включающую этническую изолированность и выраженную внутреннюю генетическую подразделенность (незначительный обмен генами между субпопуляциями в одной популяции). Из этого вытекает, что геногеографические исследования наследственной патологии, если они приобретут широкий размах, выявят мозаичную картину очагов накопления наследственных болезней, имеющих области перекрывания и захватывающих, в большей или меньшей степени, всю населенную часть нашей планеты. Скорее всего, в число таких изолированных популяций не попадут действительно генетически изолированные популяции, существующие со времен неолита, в которых прошел отбор против генов, резко снижающих приспособленность, а мутационный процесс не может компенсировать эффекты отбора в силу малой численности этих популяций.

## Литература

1. Адрес в Интернете <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
2. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409, 860-921.
3. Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe H.B., Lowry R.B. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 677-93.
4. Stevenson A.C. The load of hereditary defects in human populations. *Rad Res* 1959; (Suppl 1): 306-25.
5. Jones A., Bodmer W.F. Our future inheritance: choice or chance? A study by a British Association working party. London: Oxford Univ. Press, 1974; 141.
6. Carter C.O., Monogenic disorders. *J Med Genet* 1977; 14: 316-20.
7. Neel J.V. Mutation and disease in man. *Can J Genet Cytol* 1978; 20: 295-306.
8. UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1977. Report to the General Assembly, United Nations, New York.

9. UNSCEAR: Genetic and somatic effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1986. Report to the General Assembly with annexes, United Nations, New York.
10. Sankaranarayanan K. Ionizing radiation and genetic risks IX. Estimates of the frequencies of mendelian diseases and spontaneous mutation rates in human populations: a 1998 perspective. *Mutat Res* 1998; 411:129-78.
11. Гинтер Е.К., Голубцов В.Н., Петрин А.Н. и др. Медико-генетическое описание населения Адыгеи. Майкоп, 1997; 225.
12. Наследственные болезни в популяциях человека. Под ред. Е.К.Гинтера. М.: Медицина, 2002; 304.
13. Мамедова Р.А., Гинтер Е.К., Петрин А.Н. и др. Отягощенность населения Кировской области наследственной патологией. *Генетика* 1992; 28(4): 186-91.
14. Мамедова (Зинченко) Р.А., Кадошникова М.Ю., Брусинцева О.В. и др. Медико-генетическое описание населения двух районов Краснодарского края. *Генетика* 1999; 35(1): 68-73.
15. Гинтер Е.К., Ревазов А.А., Таланов М.И. Медико-генетическое изучение населения Костромской области. Сообщение 1. Отягощенность населения наследственной патологией. *Генетика* 1985; 21(1): 153-60.
16. Петрин А.Н., Гинтер Е.К., Хисамова М.В. Медико-генетическое изучение населения Костромской области. Сообщение 4. Отягощенность и разнообразие наследственной патологии в пяти районах области. *Генетика* 1987; 23(7): 1319-27.
17. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Балановская Е.В. и др. Влияние генетической структуры популяций на размеры груза моногенных наследственных болезней в российских популяциях. *Вестник РАМН* 2000; (5): 5-10.
18. Зинченко (Мамедова) Р.А., Ельчинова Г.И., Козлова СИ., Галкина В.А. и др. Эпидемиология наследственных болезней в республике Чувашия. *Медицинская генетика* 2002; 1(1): 24-33.
19. Wright S. The genetical structure of populations. *Ann Eugen* 1951; 15: 323-54.
20. Зинченко Р.А. Эпидемиология наследственных болезней в российских популяциях. Автореф. дисс.... докт. мед. наук. М., 2001; 45.
21. Зинченко (Мамедова) Р.А., Ельчинова Г.И., Гаврилина С.Г., Гинтер Е.К. Анализ разнообразия аутомно-рецессивных заболеваний в российских популяциях. *Генетика* 2001; 37: 1559-70.
22. Зинченко (Мамедова) Р.А., Ельчинова Г.И., Нурбаев С.Д., Гинтер Е.К. Разнообразие аутомно-доминантных заболеваний в российских популяциях. *Генетика* 2001; 37: 373-85.
23. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. *The Genetics of Human Populations*. W.F. Freeman and Co. San Francisco, 1971; 460-1.
24. Jorde L.B., Watkins W.S., Kere J., et al. Gene mapping in isolated populations: new roles for old friends? *Hum Hered* 2000; 50: 57-65.
25. Peltonen L. Positional cloning of disease genes: advantages of genetic isolates. *Hum Hered* 2000; 50: 66-75.
26. Norio R., Nevanlinna H.R., Perheentupa J. Hereditary diseases in Finland: rare flora in rare soil. *Ann Clin Res* 1973; 5: 109-41.
27. de la Chapelle C.A. Disease gene mapping in isolated human populations: the example of Finland. *J Med Genet* 1993; 30: 857-65.
28. Peltonen L., Pekkarinen P., Aaltonen J. Messages from an isolate: lessons from the Finnish gene pool. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1995; 376: 697-704.
29. Nevanlinna H.H. The Finnish population structure. A genetic and genealogical study. *Hereditas* 1972; 7: 195-236.
30. Peltonen L. Molecular background of the Finnish disease heritage. *Ann Med* 1997; 29: 553-6.
31. Peltonen L., Uusitalo A. Rare disease genes - lessons and challenges. *Genome Res* 1997; 7: 765-7.
32. Ikonen E., Baumann N., Gron K., et al. Aspartilglucosaminuria: cDNA encoding human aspartilglucosaminidase and the missense mutation causing the disease. *EMBO J* 1991; 10: 51-8.
33. Høglund P., Haila S., Socha J., et al. Mutations of the Down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nat Genet* 1996; 14: 316-9.
34. Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M., et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin - is mutated in congenital nephritic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1: 575-82.

35. Hastbacka J., de la Chapelle C.A., Mahtani M.M., et al. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulphate transporter: positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994; 78: 1073-87.
36. Mitchell G.A., Brody L.C., Sipila I., et al. At least two mutant alleles of ornithine delta-aminotransferase cause gyrate atrophy of the choroid and retina in Finns. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:197-201.
37. Vesa J., Hellsten E., Verkruyse L.A., et al. Mutations in the palmitoyl protein thioester-ase gene causing infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Nature* 1995; 376: 584-7.
38. Pennacchio L.A., Lehesjoki A.E., Stone N.E., et al. Mutations in the gene encoding cys-tatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Sci* 1996; 271: 1731-4.
39. Verheijen F.W., Verbeek E., Aula N., et al. A new gene, encoding an anion transporter, is mutated in sialic acid storage diseases. *Nat Genet* 1999; 23: 462-5.
40. Kristiansen M., Aminoff M., de la Jacobsen C.C.A., et al., Cubilin P1297L mutation associated with hereditary megaloblastic anemia 1 causes impaired recognition of intrinsic factor-vitamin B(12) by cubi-lin. *Blood*, 2000, 96, 405-9.
41. Levy E., Haltia, Fernandez-Madrid I., et al., Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amiloidosis. *J Exp Med* 1990; 172; 1865-7.
42. Motulsky A.G. Jewish diseases and origins: news and views. *Nat Genet* 1995; 9: 99-101.
43. Struewing J.P., Hartge P., Wacholder S., et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *New Eng J Med* 1997; 336:1401-8.
44. Matoth Y., Chazan S., Cnaan A.C. Frequency of carriers of chronic (type I) Gaucher disease in Ashkenazi Jews. *Am J Med Genet* 1987; 27: 561-5.
45. Zilber N., Korczyn A.D., Kahana E., et al. Inheritance of idiopathic torsion dystonia among Jews. *J Med Genet* 1984; 21:13-20.
46. Petersen G.M., Rotter J.I., Cantor R.M., et al. The Tay-Sachs disease gene in North American Jewish populations: geographic variations and origin. *Am J Hum Genet* 1983; 35:1258-69.
47. Levran O., Desnick R.J., Schuchman E.H. Niemann-Pick disease: a frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients. *Proc Nat Acad Sci* 1991; 88: 3748-52.
48. German J., Bloom D., Passarge E., et al. Bloom's syndrome. VI. The disorder in Israel and an estimation of the gene frequency in the Ashkenazim. *Am J Hum Genet* 1977; 29: 553-62.
49. Oddoux C, Clayton C.M., Nelson H.R., Ostrer H. Prevalence of Bloom syndrome heterozygotes among Ashkenazi Jews. (Letter) *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1241-3.
50. Maayan C, Kaplan E, Shachar S., et al. Incidence of familial dysautonomia in Israel 1977-1981. *Clin Genet* 1987; 32:106-8.
51. Banker B.Q., Victor M. Spongy degeneration of infancy. In: *Genetic Diseases Among Ashkenazi Jews*. R.E.Goodman, A.G.Motulsky, eds. N.Y.: Raven Press (pub.) 1979; 201-16.
52. Edelman L, Dong J., Desnick R.J., Kornreich R. Carrier screening for mucopolidosis type IV in the American Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 2002; 70:1023-7.
53. Blumenfeld A, Slaugenhaupt S.A., Liebert C.B., et al. Precise genetic mapping and haplotype analysis of the familial dysautonomia gene on human chromosome 9q31. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1110-8.
54. Ellis N.A., German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome. *Hum Molec Genet* 1996; 5: 1457-63.
55. Bach G., Tomczak, J.; Risch, N.; Ekstein, J. Tay-Sachs screening in the Jewish Ashkenazi population: DNA testing is the preferred procedure. *Am J Med Genet* 2001; 99: 70-5.
56. Beutler E., Gelbart T., Kuhl W., et al. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease. *Blood* 1992; 79:1662-6.
57. Kaul R., Gao G.P., Aloya M., et al. Canavan disease: mutations among Jewish and non-Jewish patients. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 34-41.
58. McKusick V.A. *Medical Genetic Studies of the Amish: Selected Papers*. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press (pub.) 1978.
59. Heike C, Seto M., Hing A., et al. Century of Jackson-Weiss syndrome: further definition of clinical and radiographic findings in lost' descendants of the original kindred. *Am J Med Genet* 2001;100:315-24.

60. Johnston J.J., Kelley R.I., Crawford T.O., et al. A novel nemaline myopathy in the Amish caused by a mutation in troponin T1. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 814-21.
61. Biery B.J., Stein D.E., Morton D.H., Goodman S.I. Gene structure and mutations of glutaryl-coenzyme A dehydrogenase: impaired association of enzyme subunits that is due to an A421V substitution causes glutaric acidemia type I in the Amish. *Am J Hum Genet* 1996; 59:1006-11.
62. Ruiz-Perez V.I., Ide S.E., Strom T.M., et al. Mutations in a new gene in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodermal dysostosis. *Nature Genet* 2000; 24: 283-6.
63. De Braekeleer M., Dao T.-N. Hereditary disorders in Freeh Canadian population of Quebec. In search of founders. *Hum Biol* 1994; 66: 205-24.
64. De Braekeleer M., Dao T.-N. Hereditary disorders in Freeh Canadian population of Quebec. II. Contributions of Perche. *Hum Biol* 1994; 66: 225-50.
65. Kibar Z., Dube M.-P., Powell J., et al. Clouston hidrotic ectodermal dysplasia (HED): genetic homogeneity, presence of a founder effect in the French Canadian population and fine genetic mapping. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 372-80.
66. Grompe M., Al-Dhalimy M. Mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in four patients with tyrosinemia, type I. *Hum. Mutat* 1993; 2: 85-93.
67. Wang J.T., Lin C.-J., BurrIDGE S.M., et al. Genetics of vitamin D 1-alpha-hydroxylase deficiency in 17 families. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1694-702.
68. Зинченко-Мамедова Р.А., Ельчинова Г.И., Козлова С.И. и др. Эпидемиология наследственных болезней в Республике Чувашия. *Медицинская генетика* 2002; 1: 24-33.



# ГЛАВА 4.

## Наиболее распространенные наследственные болезни детского возраста

### Общая характеристика генетически детерминированных болезней детского возраста. Классификация

О генетической природе хронического заболевания ребенка могут свидетельствовать следующие его особенности:

1. Врожденный характер с проявлениями уже в периоде новорожденности; фенотипы почти всех хромосомных болезней формируются внутриутробно и около 25% моногенных болезней - чаще всего, как нейродистресс-синдром - катастрофа обмена веществ - в неонатальном периоде. (Следует также принять во внимание, что далеко не все врожденные болезни - наследственные.)

2. Хроническое и нередко прогрессирующее течение болезни, ведущей к полной инвалидизации ребенка.

3. Вовлечение в патологический процесс нескольких органов и систем - мультисистемный характер поражений.

4. Необычные признаки и симптомы (специфический запах пота и мочи, пятна кофейного цвета на коже и др.).

5. Резистентность болезни к проводимой терапии.

6. Семейный характер болезни, однотипность ее проявлений у нескольких членов семьи, хотя отсутствие в медицинской родословной указаний на болезни родителей, братьев и сестер не исключает генетическую природу заболевания ребенка.

В основе наследственных болезней лежат различные типы мутаций - геномные, хромосомные и генные мутации.

Моногенные болезни, или менделирующие наследственные болезни, отличаются от другой наследственной патологии (хромосомной, мультифакториальной) тем, что их наследование подчиняется законам Менделя. Это означает, что они обусловлены изменением одного гена, а их этиологическими факторами являются генные мутации. Для моногенных болезней характерен один из трех типов наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или Х-сцепленный. Большинство наследственных заболеваний обусловлено молекулярными изменениями на уровне ДНК (фенилкетонурия, муковисцидоз, нейрофиброматоз, туберозный склероз и др.). В результате изменений ДНК либо нарушается нормальный синтез белка и его аминокислотная последовательность в молекуле синтезируемого белка (мутации транскрибируемых участков генов), либо снижается скорость синтеза незаменимого белка (мутации нетранскрибируемых участков генов). Фенотипическими проявлениями генных мутаций могут быть отклонения на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях. Большинство описанных моногенных болезней обусловлено мутациями в структурных генах. Согласно результатам молекулярно-генетических исследований, менделевские болезни могут быть результатом точковых мутаций, протяженных мутаций и микроделций.

Для многих моногенных (менделирующих) болезней характерно большое число различных аллельных вариантов. Например, для гена бета-глобина их известно более 400, для трансмембранного регулятора (CFTR) муковисцидоза - более 500, для гена альфа-глобина - более 100.

Наиболее простую взаимосвязь между мутациями и болезнями представляет концепция «одна мутация - одна болезнь». Постулируя унитарную генетическую причину для каждой болезни, она нашла подтверждение при описании многих моногенных болезней. Однако такая взаимосвязь наблюдается не всегда. Известны многие примеры других взаимосвязей:

- мутации в одних и тех же генах могут быть причиной различных клинических фенотипов (аллельная гетерогенность);

- мутации в различных генах проявляются в сходных или очень близких клинических фенотипах (неаллельная гетерогенность).

При анализе аллельных вариантов 767 генов человека было обнаружено, что 658 генов ассоциированы с какой-либо одной болезнью, 71 ген - с двумя, 30 генов - с тремя, 5 генов с четырьмя, 1 ген - с пятью, 1 ген - с шестью и 1 ген - с семью болезнями. В частности, мутации в генах, контролирующих рецептор ростового фактора фибробластов (FGFR) приводят к различным формам скелетных нарушений. Точковые мутации в одном из этих генов, а именно в локусе 4p16.3, были выявлены при изучении случаев ахондроплазии (ACH), гипохондроплазии (HCH) и танатоформной дисплазии.

С другой стороны, было показано, что 26 болезней обусловлены мутациями в двух различных генах, 11 болезней - в трех, 4 болезни - в четырех, 4 болезни - в пяти, 1 болезнь - в шести, 1 болезнь - в семи и 1 - мутациями в 10 генах. В этих случаях сходные заболевания возникают в результате влияния мутаций многих генов на общие биохимические процессы либо на одни и те же клеточные структуры. Напри-

мер, семь синдромов, связанных со скелетными нарушениями, а именно синдром Аперта (AS), синдром Крузона (CS), Джексона-Вейса (JWS), Пфейфера (PS), ахондроплазия (ACH), гипохондроплазия (HCH) и танатоформная дисплазия могут быть результатом мутаций в трех генах, контролирующих рецептор ростового фактора фибробластов (FGFR) (В.А.Шевченко, 2002).

Сложность и многообразие метаболических путей, многочисленность белков и недостаточность наших знаний об их функциях в организме человека даже в условиях нормального протекания обменных процессов затрудняют разработку этиологической классификации моногенных болезней.

До настоящего времени отсутствуют четкие клинико-генетические критерии для разделения отдельных нозологических форм наследственной патологии. Это затрудняет проведение количественной оценки моногенных болезней. Ориентировочно считается, что генные болезни насчитывают 3500-4000 нозологических форм. Число идентифицированных генов, мутации в которых непосредственно определяют развитие болезни, составляет почти 1100 генов. В связи с тем, что различные мутации в одном и том же гене часто приводят к отличающимся нарушениям, общее число болезней с установленной мутационной природой можно считать равным 1500. Вместе с тем полное секвенирование\* генома дает основание предположить, что в последующие годы эти процессы будут ускоряться.

Унаследование патологического гена (а в случае рецессивных мутаций - двух аллелей) не всегда сопровождается развернутой клинической картиной болезни. Важно при этом учитывать проявляющее действие внешней среды. Кроме того, гены, формирующие генотип человека и его ге-

\*Под секвенированием понимается совокупность методов расшифровки нуклеотидной последовательности нуклеиновых кислот.

нетическую конституцию, могут оказывать модифицирующие влияния на проявление патологического гена. В таких случаях говорят о неполной пенетрантности или варьирующей экспрессивности.

В результате генных мутаций могут образовываться такие молекулярные формы белка, которые проявляют свое патологическое действие только в условиях взаимодействия со специфическими факторами среды. Это так называемые «экогенетические белковые варианты». Так, у лиц с мутациями в гене глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при приеме сульфаниламидных препаратов развивается гемолиз эритроцитов; у лиц с аномальной холинэстеразой введение миорелаксанта дитилина может привести к параличу дыхания и т.д.

Патогенетические механизмы многих моногенных болезней остаются неизвестными, однако не подлежат сомнению их сложность и разнообразие. Специфичность этих механизмов во многом определяется характером биохимических нарушений, обусловленных данной мутацией. Существует большая группа менделирующих заболеваний с неизвестным первичным генным продуктом, клинические характеристики патогенеза для многих из них довольно хорошо описаны, однако они отражают не первичное звено, а лишь заключительные стадии формирования заболевания.

В большей степени некоторые общие закономерности патогенеза менделирующих болезней установлены при наследственной патологии обмена веществ, при тех нозологических формах, при которых наблюдается тесная корреляционная связь между мутантным геном и характером биохимической реакции.

Формирование патологического фенотипа является результатом сложного взаимодействия биохимических сдвигов и физиологических изменений в организме. Однако даже в случае сходства биохимических нарушений, например, накопления определенного типа биохимического суб-

страта, патогенетические механизмы развития определенного заболевания у конкретного индивида будут различны, поскольку в одном случае токсический субстрат может накапливаться в клетке и приводить к ее гибели, в других - накапливаться в биологических жидкостях организма и тканях, изменять гомеостаз клетки (рН среды, ионный состав, составлять конкуренцию с физиологическим аналогом при транспорте через гематоэнцефалический барьер и т.д.).

Патологические мутации в качестве этиологического фактора могут быть частой причиной хронических болезней детского возраста. Фенотипические проявления генных мутаций почти всегда сопровождаются хроническим течением патологического процесса, если мутации не приводят к летальным исходам на эмбриональной стадии или в раннем периоде детства. Одним из проявлений генных мутаций может быть неспецифическое снижение сопротивляемости организма к сопутствующим заболеваниям, обуславливая также хронизацию процесса.

#### **Классификация**

Существуют несколько вариантов классификации наследственных болезней в зависимости от того, какой принцип положен в ее основу.

Понятия врожденные и наследственные болезни неравнозначны. Под термином врожденные болезни подразумевают болезни, которые проявляются при рождении. Они могут быть и не наследственными, а быть обусловленными влияниями вредных внешних факторов (прием лекарственных препаратов с тератогенным эффектом, врожденные инфекции - сифилис, краснуха, токсоплазмоз и др.). В то же время наследственные болезни могут проявляться в детском возрасте (муковисцидоз, миопатии Дюшенна и др.), другие - в зрелом возрасте (миотоническая дистрофия, хорea Гентингтона) и даже в старческом (болезнь

Альцгеймера), а при рождении обнаруживаются лишь у 40-50% детей.

В основу генетической классификации наследственных болезней положен этиологический принцип, а именно тип мутаций и характер взаимодействия со средой. Как известно, в зависимости от уровня организации наследственных структур различают генные, хромосомные и геномные мутации, а в зависимости от типа клеток - гаметические и соматические.

С генетических позиций всю наследственную патологию можно разделить на 5 групп: генные болезни, хромосомные болезни, болезни с наследственным предрасположением (многофакторные, мультифакториальные), генетические болезни соматических клеток и болезни генетической несовместимости матери и плода. Каждая из групп, в свою очередь, подразделяется с более детальной генетической характеристикой и типом наследования.

Моногенные болезни - заболевания, вызванные генными мутациями. Генные мутации передаются из поколения в поколение в соответствии с законами Менделя.

В основе хромосомных болезней лежат хромосомные и геномные мутации. Большинство хромосомных болезней, вызванных анеуплоидиями, вообще не передаются поколениям, а структурные перестройки (инверсии, транслокации) передаются с дополнительными рекомбинациями, возникающими в мейозе носителя перестройки.

Болезни с наследственным предрасположением могут быть моногенными и полигенными. Наследственная предрасположенность реализуется в болезнь только после воздействия средового фактора.

Генетические болезни соматических клеток выделены в отдельную группу наследственной патологии недавно. Эта патология связана с наличием специфических хромосомных перестроек в клетках, вызывающих активацию онкогенов с развитием злокачественных новообразований. Таким образом, эти изменения генети-

ческого материала становятся этиологическим фактором заболевания. Подобный механизм формирования патологии обнаружен при ретинобластомах, опухоли Вильмса. Полагают, что спорадические случаи врожденных пороков развития могут быть следствием мутаций в соматических клетках в критические периоды эмбриогенеза. Мутации в соматических клетках могут играть определенную роль в развитии аутоиммунных процессов.

Болезни, связанные с несовместимостью матери и плода по антигенам АВО или Rh-антигенам, развиваются вследствие иммунной реакции организма матери на антигены плода. Если антигены плода, унаследованные от отца, отсутствуют у матери и в период беременности попадают в организм матери, то возникает иммунная реакция. Наиболее известное заболевание - гемолитическая болезнь новорожденных, возникающая в результате несовместимости матери и плода по Rh-антигенам. Мать является Rh-отрицательной по Rh-антигенам, а плод унаследовал Rh+ аллель от отца. При попадании крови плода в организм матери возникает иммунный конфликт. Подобные конфликты развиваются и при несовместимости матери и плода по антигенам группы крови АВО. Эта группа болезней в некоторых популяциях наблюдается почти у 1% новорожденных и часто встречается в педиатрической практике.

В основе классификации наследственной патологии, обусловленной единым этиологическим фактором (мутациями) и основанной на клиническом принципе, выделяют болезни по органному, системному, принципу или по типу обмена веществ. Исходя из этого принципа, различают болезни нервной системы, нервно-мышечные, психические, наследственные болезни костной системы, наследственные болезни печени, почек и других органов, наследственные болезни обмена веществ и т.д. Однако такой подход неоднозначен, поскольку большинство генных

мутаций (моногенных болезней) вызывает генерализованное поражение какой-либо ткани (например, болезни соединительной ткани) или захватывает несколько органов. Вот почему многие наследственные болезни проявляются в виде синдромов или комплекса патологических признаков, на первый взгляд, не связанных между собой.

Классификация наследственных болезней, выражающихся в нарушении обмена веществ, проведена по типу первичного звена обмена. Такая биохимическая классификация как бы объединяет генетический и физиологический (клинический) подходы. По такому принципу различают наследственные болезни обмена углеводов, липидов, аминокислот, витаминов, пуринов и пиримидинов, биосинтеза гормонов и т.д.

По типу наследования моногенные болезни можно разделить на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные доминантные и Х-сцепленные рецессивные. Иногда заболевания с цитоплазматическим типом наследования относят также к моногенным.

**Пока не существует единой общепринятой классификации наследственных болезней.** Открытия, сделанные во второй половине XX века свидетельствуют о том, что наряду с наследованием болезней по классическим законам Менделя, существуют многочисленные отклонения от них в наследовании патологических признаков. В их числе так называемое «девиантное» (отклоняющееся) наследование - наследование изодисомии хромосом или генов одного родителя, мутации генов соматических клеток, служащих причиной хронических заболеваний, не передающихся потомству. Выяснилось существование внеядерного наследования болезней - митохондриальная патология.

В общем виде рабочая классификация генных и генетически детерминированных признаков (болезней) по генетическому принципу может быть представлена в следующем виде:

**7. Болезни, обусловленные наследуемой мутацией единственного гена,** - моногенные болезни. Они наследуются по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и Х-сцепленному типам. В их основе лежат мутация гена или точковая мутация, или замена одного из нуклеотидных оснований на другое, что влечет за собой изменение аминокислотной структуры синтезируемого белка, выпадение его функции. При некоторых генных мутациях имеет место делеция, то есть полное отсутствие гена и, соответственно, белка, синтезируемого под контролем таких генов.

**2. Болезни, связанные с мутациями нескольких генов,** - это полигенно наследуемые, мультифакториальные, или многофакторные, заболевания. Среди нескольких генов одна генная мутация может быть доминирующей (эффект главного гена, по Morton), но чаще речь идет о суммарном (аддитивном) влиянии нескольких генов как условия развития заболевания.

Решающую роль в развитии многофакторных болезней играют неблагоприятные факторы внешней среды. Их наследование не подчинено законам Менделя, так как наследуется предрасположенность (диатез), но не само заболевание. Именно эти заболевания доминируют в структуре хронической патологии человека.

**3. Болезни, характеризующиеся девиантным (отклоняющимся) наследованием,** когда оба рецессивных мутантных гена наследуются от одного родителя - унипарентальное наследование хромосомной изодисомии. Родители в этих случаях фенотипически здоровы. Наиболее известны среди них синдромы Прадера-Вилли, Ангельмана и Беквитта-Видемана. Распознавание такого типа наследования требует применения специальных методов молекулярно-генетической и молекулярно-цитогенетической диагностики.

**4. Болезни, обусловленные хромосомными и генными мутациями соматических клеток (лимфоцитов, фибробластов, миоцитов),** не наследуются, генные

мутации возникают под влиянием различных мутагенных воздействий внешней среды, но могут проявляться в виде хронической нервно-психической и соматической патологии. В эту же группу входят болезни, возникающие в результате сочетания наследуемых мутаций генов половых и приобретенных мутаций соматических клеток (мутации онкогенов, генов иммунопатологических состояний), но при таком сочетании прослеживается семейная склонность к заболеваниям (онкологическим, врожденным порокам, тканевым дисплазиям).

**5. Болезни, связанные с мутациями митохондриальных генов (внеядерное цитоплазматическое или материнское наследование).** Нередко встречается сочетание мутаций ядерного и митохондриального генов (например, при болезнях тканевой биоэнергетики).

При клиническом обследовании ребенка можно выделить наследуемые клинические признаки, по которым могут быть заподозрены моногенные заболевания. В их числе:

- задержка роста или ускоренный рост;
- необычные черты лица («птичье» лицо, лицо «гнома», микрогнатия);
- изменения волос и кожи (альбинизм, пятна «кофе с молоком», гемангиомы, светочувствительность кожи, ломкость волос, ногтей);
- рецидивирующая или стойкая желтуха;
- специфический запах кожи, пота, мочи (запахи «отвара трав» или «кленового сиропа», потных ног, «кошачьей мочи», «мышинный запах»), соленый пот (при муковисцидозе);
- деформации позвоночника, конечностей, поздний рахит;
- микро- или макроцефалия;
- необъяснимая задержка умственного развития, аномалии поведения;
- судорожные состояния, миоклонус, атаксия;
- повторные эпизоды рвоты, коматозные состояния неинфекционной и нетравматической природы;
- изменения мышечного тонуса - гипотония вплоть до симптомокомплекса рас-

пластанного ребенка (floppy baby) или мышечная гипертония;

- шумы в сердце;
- повторные пневмонии;
- упорная диарея;
- нарушенное кишечное всасывание (синдромы мальабсорбции);
- гепато- и спленомегалия;
- глюкозурия;
- постоянная микрогематурия;
- изменения цвета радужной оболочки глаз, птоз, нистагм, катаракта;
- глухота;
- различные сочетания этих проявлений;
- необъяснимые случаи смерти в семейной родословной.

Наследственная патология представлена огромным числом нозологических форм, спектр которых интенсивно пополняется. Врач-педиатр постоянно имеет дело с проявлениями «генетического груза». Представленные в руководстве данные отражают небольшую часть наиболее распространенных наследственных болезней, представления о которых могут быть использованы для повышения генетической грамотности врача-педиатра и расширения знаний с использованием специальной литературы.

#### **Общая характеристика рецессивности и аутосомно-рецессивных болезней**

При аутосомно-рецессивном типе наследственной передачи заболевания фенотипически гетерозиготные носители заболевания не отличаются от носителей нормальных аллелей. Для своего проявления ген должен находиться в гомозиготном состоянии. Таким образом, наиболее характерными чертами аутосомно-рецессивных признаков и болезней являются следующие:

1. Оба родителя являются гетерозиготами, и сегрегация потомства соответствует менделевскому соотношению 1 : 2 : 1. В большинстве случаев больные с аутосомно-рецессивными заболеваниями рождаются от здоровых, но гетерозиготных родителей.

2. Риск рождения больного ребенка в браке гетерозиготных супружеских пар составляет 25%. Степень риска зависит от частоты гетерозигот в популяции, так как для того чтобы ребенок родился больным, необходимо, чтобы оба родителя передали ему аномальный ген.

3. Частое рождение больных детей в кровно-родственных браках.

4. Гетерозиготные носители заболевания не отличаются от носителей нормальных аллелей.

5. При браках гомозигот по рецессивным признакам все дети должны быть больными (теоретически). Однако на практике встречаются семьи, например, альбиносов, в которых все дети рождаются здоровыми. Это связано с тем, что родители несут мутации в разных участках гена. С генетической точки зрения, дети родителей-носителей являются двойными гетерозиготами

(компаунд-гетерозиготы), хотя мутации относятся к одному и тому же гену.

6. В потомстве вступивших в брак гомозигот и гетерозигот по рецессивному заболеванию соотношение больных и здоровых sibсов будет 1:1. Наследование будет напоминать аутосомно-доминантный тип наследственной передачи (псевдоминантное наследование).

Класс нозологических форм аутосомно-рецессивных болезней огромен и постоянно расширяется, пополняется ранее не диагностированными формами, уточняется и пересматривается содержание описанных нозологии. В педиатрической практике аутосомно-рецессивная патология занимает ведущее место. Ее верификация вызывает значительные диагностические трудности для педиатров, и поэтому этот раздел занимает наибольший объем.

## 4.1. Моногенные болезни, наследующиеся по аутосомно-рецессивному типу

### 4.1.1. Болезни аминокислотного обмена и органические ацидемии

<b>4.1.1.1.</b>	<b>Общая характеристика болезней обмена: диагностика, лечения</b>	<b>аминокислотного дифференциальная принципы</b>
-----------------	-------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------

Болезни аминокислотного обмена - группа заболеваний, обусловленных наследственными нарушениями метаболизма различных аминокислот (фенилаланина, тирозина, лизина, гистидина, глицина, триптофана, метионина), а также дефектами цикла синтеза мочевины (гипераммониемии). История их изучения насчитывает более 100 лет. В 1902 г. A.Garrod на примере алкаптонурии и ряда других состояний разработал концепцию этиологии и патогенеза болезней обмена веществ. В 1934 г. A.Foiling сообщил об умственной

отсталости, сочетающейся с повышенной почечной экскрецией фенилпировиноградной кислоты, и назвал заболевание фенилпировиноградной олигофренией. В 1937 г. H.Richner, а позднее (в 1947 г.) E.Hanhart описали больных с поражением глаз, кожи и нервной системы; впоследствии это заболевание получило наименование - тирозинемия II типа. В настоящее время известно более 30 различных форм и вариантов наследственных аминокислотопатий.

**Гэнеалогический анализ.** Заболевания этой группы, за редким исключением, наследуются аутосомно-рецессивно. В родословных больных встречаются указания на родство родителей, происхождение их из одной местности, обращают на себя внимание сходная патология или случаи ранней смерти у братьев или сестер пробандов.

Гипераммониемия, обусловленная дефицитом фермента цикла синтеза мочеви-

ны - орнитин транскарбамилазы, передается по X-сцепленному доминантному типу. При этом мальчики и девочки болеют приблизительно одинаково часто. Однако патология у мальчиков протекает гораздо тяжелее и обычно ведет к летальному исходу в раннем возрасте. У лиц женского пола заболевание может быть выявлено случайно под влиянием неблагоприятных воздействий или специальных провокационных тестов (нагрузка белком).

**Сроки манифестации.** По срокам манифестации аминоацидопатии можно условно разделить на две группы. Для некетотической гиперглицинемии с наследственным нарушением цикла образования мочевины характерна очень ранняя и острая манифестация с быстрым ухудшением состояния детей. Нередко начальные симптомы этих болезней появляются у новорожденных после первого прикладывания к груди. Остальным заболеваниям, вызванным нарушением метаболизма аминокислот, свойственна менее бурная и более поздняя манифестация (как правило, на первом году жизни) после некоторого бессимптомного периода.

**Клинические проявления.** Основной клинический симптомокомплекс наследственных болезней аминокислотного обмена включает следующие признаки:

- судорожный синдром;
- упорная рвота, отказ от еды, гипотрофия;
- респираторный и нейродистресс-синдромы;
- нарушение психомоторного развития, умственная отсталость.

Помимо перечисленных симптомов, у больных детей могут отмечаться нарушение мышечного тонуса, спастический тетрапарез, гепатомегалия, дерматит, ломкость и сухость волос.

**Биохимические проявления включают:**

- увеличение содержания соответствующих аминокислот в крови и моче;
- повышение почечной экскреции продуктов нарушенного аминокислотного обмена;

- увеличение уровня аммиака в крови (при некоторых заболеваниях).

**Дифференциальная диагностика** осуществляется, в первую очередь, с последствиями пре- и интранатального поражения центральной нервной системы, нейроинфекциями, органическими ацидуриями, а также внутри группы аминоацидопатии.

Фенотипические проявления наследственных болезней, обусловленных нарушением метаболизма аминокислот, не обладают достаточной специфичностью для установления точного диагноза на основании результатов клинического обследования. В связи с этим большое значение имеет исследование обменных нарушений: определение содержания аминокислот и аммиака в крови и моче, определение спектра органических кислот мочи. Для подтверждения диагноза используется анализ активности ключевого фермента в лейкоцитах, фибробластах, эритроцитах. В последние годы получили распространение молекулярно-генетические методы диагностики путем выявления мутантного гена.

**Лечение** наследственных болезней аминокислотного обмена у детей основано на следующих принципах [1]:

- исключение из рациона больных продуктов, содержащих белки животного происхождения;
- ограниченное потребление белков растительного происхождения с учетом минимальной суточной потребности ребенка в той аминокислоте, метаболизм которой нарушен;
- применение полусинтетических лечебных продуктов, созданных на основе гидролизатов белка или смесей аминокислот, для восполнения дефицита белка, незаменимых аминокислот и обеспечения адекватного роста и развития ребенка;
- равномерное распределение диетической белковой нагрузки в течение дня;
- обеспечение высокой калорийности рациона ребенка за счет включения высококалорийных добавок и малобелковых крахмалсодержащих продуктов;



- назначение препаратов, активирующих альтернативные пути метаболизма (аргинин, цитруллин, цитрат натрия);

- применение медикаментозных средств, усиливающих связывание и выведение накапливающихся в организме продуктов нарушенного обмена (карнитин, глицин, бензоат натрия);

- назначение кофакторов энзимных реакций (биоферин, витамины);

- антиконвульсантная и ноотропная терапия (по показаниям);

- интенсивная терапия в остром периоде с использованием гемофильтрации и перитонеального диализа.

В качестве одного из возможных методов лечения ряда наследственных аминокислотопатий, в частности гипераммониемии, обусловленной дефицитом орнитин транскарбамилазы, рассматривается трансплантация печени. Генная терапия заболеваний пока не разработана.

Прогноз при многих болезнях аминокислотного обмена зависит от сроков начала, интенсивности и правильности терапии. Большие успехи достигнуты при профилактическом лечении детей с фенилкетонурией, выявленных по программе массового скрининга.

#### **4.1.1.2. Классическая фенилкетонурия**

Классическая фенилкетонурия впервые была описана A. Foiling в 1934 г. Автор наблюдал двух sibсов, страдавших умственной отсталостью, в моче которых была выявлена фенилпировиноградная кислота. A. Foiling предположил, что данное заболевание связано с нарушением обмена фенилаланина, и назвал его фенилпировиноградной олигофренией. Несколько позже, в 1937 г., L. Penrose предложил принятое в настоящее время наименование - фенилкетонурия.

**Частота.** Заболевание является наиболее распространенной аминокислотопатией. Частота патологии среди новорожденных,

по данным массового обследования, в различных странах в среднем составляет 1 : 8000, однако значительно варьирует в зависимости от популяции: наиболее высокая частота отмечена в Ирландии и Турции (1 : 4500), самая низкая - в Японии (1 : 80 000). В России частота фенилкетонурии (ФКУ) - 1 : 7200 новорожденных.

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Ген локализован на длинном плече 12 хромосомы, участке 12q24.1. Заболевание отличается исключительной генетической гетерогенностью: в различных этнических группах населения выявлено около 300 вариантов генных мутаций.

В основе болезни лежит дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, осуществляющего превращение фенилаланина в тирозин. Впервые низкую активность данного фермента в печени больных фенилкетонурией обнаружил G. Jervis в 1953 г.

Предполагается, что тяжесть патологии, степень поражения интеллекта зависят от генотипа, определяющего остаточную активность фенилаланин-4-гидроксилазы (от 0 до 50% нормальной активности) и выраженность гиперфенилаланинемии. Выявлены определенные мутации гена, обуславливающие развитие тяжелой формы фенилкетонурии с крайне низкой или нулевой активностью фермента или легкой формы болезни - с умеренной гиперфенилаланинемией и относительно высокой активностью фенилаланин-4-гидроксилазы.

**Патогенез** заболевания изучен недостаточно. В результате метаболического блока происходит значительное накопление в тканях и жидкостях больного организма фенилаланина и ряда его производных: фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислот, фенилэтиламина, фенилацетилглутамина и др. Предполагается, что поражение нервной системы при ФКУ является результатом влияния ряда неблагоприятных факторов, в частности, прямого токсического действия фенилаланина и его дериватов, дефи-

цита тирозина, расстройств мембранного транспорта других аминокислот, нарушений в обмене белков, липо- и гликопротеинов [2]. В последнее время большое значение в патогенезе ФКУ придается нарушениям обмена моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина), играющих исключительно важную роль в созревании и функционировании центральной нервной системы.

**Клиническая характеристика.** Клинические проявления ФКУ обнаруживаются на первом году жизни, обычно в возрасте 2-6 мес. Первыми проявлениями болезни бывают вялость ребенка, отсутствие интереса к окружающему, иногда повышенная раздражительность, беспокойство, срыгивания, нарушения мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония), судороги, признаки аллергического дерматита. Появляется характерный «мышинный» запах. Отчетливо формируется задержка статикомоторного и психоречевого развития, нередко отмечается микроцефалия. Характерны следующие фенотипические особенности: гипопигментация кожи, волос, радужной оболочки глаз. У некоторых больных одним из проявлений патологии может быть склеродермия.

Эпилептические приступы встречаются почти у половины пациентов и в некоторых случаях могут служить первым признаком болезни. Обычно отмечаются пароксизмы по типу инфантильных спазмов, могут наблюдаться абсансы. Приступы носят упорный характер и плохо поддаются антиконвульсантной терапии.

При отсутствии специфического лечения болезнь медленно прогрессирует, умственная отсталость достигает, как правило, глубокой степени, IQ составляет около 20 ед. (N 85-115 ед.). В психологическом статусе больных отмечают несформированность игровой и предметной деятельности, отсутствие дифференцировки эмоциональных реакций, недостаточность экспрессивной и импрессивной речи. Могут наблюдаться двигательные стереотипии, насильствен-

ные движения, психопатоподобные или шизофреноподобные нарушения.

**Лабораторные и функциональные исследования.** На электроэнцефалограмме обычно выявляются типичная пароксизмальная активность или признаки снижения порога судорожной готовности. Магнитно-резонансная картина головного мозга обследованных больных демонстрирует симметричное изменение МР-сигналов в перивентрикулярных и других областях белого вещества, различную степень кортикальной и субкортикальной атрофии, асимметрию боковых желудочков. Тяжесть нарушений в основном коррелирует со степенью гиперфенилаланиемии и отражает тщательность соблюдения малобелковой диеты [3].

Морфологическое исследование ткани мозга выявляет нарушение миелинизации, глиоз белого вещества, гипопигментацию черной субстанции. В печени больных обнаруживаются признаки белковой и жировой дистрофии с нарушением окислительной и белоксинтезирующей функций клеточных органелл.

При биохимическом обследовании детей определяется значительное увеличение уровня фенилаланина в биологических жидкостях - его содержание в крови превышает 900-1200 мкмоль/л (норма 34-101 мкмоль/л). В моче с помощью пробы Феллинга или ее модификаций обнаруживают продукты трансаминирования и декарбоксилирования фенилаланина, в первую очередь, фенилпировиноградную, фенилмолочную, фенилуксусную кислоты.

**Критерии диагностики.** Диагноз основывается на совокупности генеалогических данных, результатов клинического и биохимического обследования:

- возможный эндогамный или родственный брак родителей больного ребенка;
- аналогичная патология у родных или двоюродных сибсов;
- нарушение психоречевого и моторного развития у пробанда;
- судороги, нарушение мышечного тонуса;

- экзематозные изменения кожи;
- гипопигментация волос, кожи, радужной оболочки глаз;
- своеобразный «мышинный» запах мочи;
- повышенный уровень фенилаланина в крови > 900 мкмоль/л;
- присутствие в моче фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислот;
- положительная проба Феллинга.

В настоящее время разработаны и внедрены молекулярно-генетические методы выявления генного дефекта. Объектом исследования могут служить лимфоциты, амниоциты, клетки хориона. Диагностика мутантного гена осуществляется определением различных по полиморфизму длин рестриционных фрагментов (ПДРФ) гаплотипов ДНК, исследованием секвенирующей последовательности ДНК методом полимеразной цепной реакции и гибридизации с аллель-специфичными олигонуклеотидами. Последний метод получил наибольшее применение в связи с высокой чувствительностью, точностью и специфичностью. Это обуславливает значимость молекулярно-генетических способов выявления мутантного гена, в частности, на основе генных зондов, не только для установления заболевания в трудных для диагностики случаях, но и для определения гетерозиготного носительства и пренатальной диагностики фенилкетонурии. Подтверждение диагноза исследованием активности фермента нецелесообразно, так как фенилаланин-4-гидроксилаза содержится в гепатоцитах. В большинстве случаев ее активность при классической фенилкетонурии не превышает 1%, а у гетерозиготных носителей составляет около 30% от нормы.

**Массовое обследование новорожденных (скрининг).** В связи с достаточной распространенностью в популяции, тяжестью клинических проявлений и реальной возможностью профилактического лечения, фенилкетонурия в числе первых наследственных нарушений обмена веществ была включена в список наследственных заболе-

ваний, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения для раннего выявления среди новорожденных. Для этой цели во многих странах мира, в том числе в России, осуществляется массовое обследование детей в родильных домах с определением уровня фенилаланина в крови различными полуколичественными и количественными методами (флюориметрическим, микробиологическим и др.). Начиная с середины 60-х годов прошедшего столетия в мире осуществлено массовое обследование свыше 150 млн. новорожденных и выявлено более 10 тыс. больных фенилкетонурией [4].

Забор крови у новорожденных в возрасте 4-5 дней производится на хроматографическую бумагу или в специальные капилляры. Реже объектом исследования является моча. Анализ производится в специализированных лабораториях, способных осуществлять большие объемы исследований. Выявление у новорожденного гиперфенилаланинемии служит основанием для повторного определения уровня фенилаланина в крови количественными методами.

В Российской Федерации для массового обследования на фенилкетонурию используется флюориметрический метод исследования содержания фенилаланина в крови. В течение последних лет скринингом было охвачено около 90% всех новорожденных.

При обнаружении стойкой гиперфенилаланинемии проводится дифференцирование классической фенилкетонурии от атипичных (злокачественных) форм болезни, обусловленных дефектом биоптерина. Конечной целью программы массового скрининга является установление диагноза и назначение специального лечения в первые недели жизни детей (не позднее 4-недельного возраста).

**Лечение.** L.Woolf и D.Vulliamy в 1951 г. впервые предложили использовать для лечения больных детей диету, включающую продукты с низким содержанием фенилаланина. Применение подобной диеты бы-

ло обосновано тем обстоятельством, что фенилаланин является незаменимой аминокислотой, организмом млекопитающих не синтезируется и его единственным источником для человека служат пищевые продукты. С тех пор накоплен большой опыт по диетическому лечению больных, отработаны основные принципы терапии, созданы новые лечебные продукты, позволяющие провести коррекцию пищевого рациона и полностью обеспечить потребности детей в питательных веществах, микроэлементах, витаминах и др.

Главным способом лечения фенилкетонурии является диетотерапия (принципы диетотерапии см. раздел 9.4 главы 9), ограничивающая поступление в организм белка и фенилаланина до минимальной суточной потребности, которая зависит от возраста ребенка (табл. 4.1.1.1). Известно, что дети раннего возраста нуждаются в относительно большем содержании фенилаланина в продуктах питания.

Допустимое содержание фенилаланина в пище зависит от индивидуальной толерантности организма к этой аминокислоте и, по-видимому, связано с генетическими особенностями, определяющими степень ферментного дефекта. Основным критерием адекватности диеты служит уровень фенилаланина в крови, который в раннем возрасте должен составлять 120-240 мкмоль/л, у детей дошкольного возраста - не превышать 360 мкмоль/л, у школьников - не превышать 480 мкмоль/л. У детей старшего школьного возраста допустимо увеличение содержания фенилаланина в крови до 600 мкмоль/л. В начале диетического лечения у грудных детей уровень фенилаланина в крови необ-

ходимо контролировать еженедельно, затем на протяжении первого года - 1 раз в 2-3 нед. У больных 1-3 лет рекомендуется определять концентрацию фенилаланина в крови ежемесячно. В более старшем возрасте допустимо более редкое проведение контрольных исследований: 1 раз в 2-3 мес.

Пищевой рацион строится путем резкого ограничения поступления белковых продуктов животного и растительного происхождения и, следовательно, фенилаланина. Из диеты полностью исключают продукты, богатые белком и фенилаланином: мясо, рыбу, сыр, творог, яйца, бобовые и др. В пищевой рацион больных входят овощи, фрукты, соки, а также специальные малобелковые продукты - амилофены. Амилофены производятся на основе использования кукурузного или картофельного крахмала. Они призваны скорректировать питание детей, обеспечив достаточную калорийность и разнообразие меню. Амилофены содержат очень мало белка (не более 0,8 г на 100 г продукта) и фенилаланина. Основные амилофены: саго искусственное, вермишель, лапша, крупка, кисели, пудинги, малобелковый хлеб, быстрорастворимые супы и соусы.

При проведении диетотерапии ведется строгий учет фактического питания детей с подсчетом всех питательных веществ. Особому подсчету подлежат белок и фенилаланин. Для облегчения расчетов принято считать, что 1 г условного белка содержит 50 мг фенилаланина.

Пищевой рацион больных с фенилкетонурией, включающий перечисленные выше продукты, содержит резко ограниченное количество натурального белка и всех незаменимых аминокислот, безусловно, необходимых для обеспечения пластических и других обменных процессов растущего организма. Для коррекции белкового питания и восполнения недостатка аминокислот детям назначаются специальные лечебные продукты:

- белковые гидролизаты, приготовленные на основе гидролизата казеина и со-

**Таблица 4.1.1.1 Минимальная потребность в фенилаланине детей различного возраста**

Возраст детей	Количество фенилаланина (мг/кг массы тела в сут)
До 2 мес	60-90
3-6 мес	45-55
7-12 мес	35-40
1-3 г.	25-35
4-6 л.	20-25
Старше 7 л.	10-20

державшие ограниченное количество фенилаланина (не более 75 мг на 100 г сухого продукта);

- смеси L-аминокислот, лишенные фенилаланина, но содержащие все другие незаменимые аминокислоты.

Основные используемые в России гидролизаты белка: Нофелан (Польша), Апонти (США), Лофенолак (США). Среди аминокислотных смесей наибольшее распространение получили Фенил-Фри (США), Тетрафен (Россия), П-АМ универсальный (Великобритания). При расчете дозы гидролизата или аминокислотной смеси учитываются должествующее содержание общего белка в пищевом рационе (составляющее для детей первого года жизни 2,5-3 г/кг массы тела, для детей более старшего возраста - 2 г/кг массы тела) и количество белка, содержащегося в натуральных потребляемых продуктах и аμιлофенах. Разница между этими двумя цифрами должна быть восполнена за счет условного белка гидролизата или смеси L-аминокислот.

При назначении лечебных продуктов необходимо учитывать возраст детей. Так, для больных фенилкетонурией грудного возраста предназначены гидролизаты и аминокислотные смеси, содержащие относительно низкое количество белка: Лофеналак (15 г белка на 100 г сухого продукта), Афенилак (15,7 г белка на 100 г сухого продукта). Детям от 1,5 до 6 лет предпочтительно назначать Фенил-Фри (20 г белка на 100 г сухого продукта), Фенил-40 (33,3 г белка на 100 г сухого продукта). Для коррекции питания больных старшего возраста применяют Тетрафен (40 г белка на 100 г сухого продукта), П-АМ универсальный (75 г белка на 100 г сухого продукта), Фенил-80 (83,7 г белка на 100 г сухого продукта).

С целью наиболее полноценной коррекции аминокислотного обмена у больных детей в гидролизаты белка или смеси L-аминокислот, как правило, вводят повышенные количества тирозина, триптофана, лейцина, валина и изолейцина, так как известно, что при фенилкетонурии преимущественно

страдает метаболизм перечисленных аминокислот. В связи с тем, что рацион детей обеднен рядом жизненно важных органических соединений, в состав смесей входят витамины группы В, А, Е, С, холин, полиненасыщенные жирные кислоты, минеральные вещества, микроэлементы.

Основная трудность при назначении гидролизатов и смесей аминокислот связана с их недостаточно удовлетворительными органолептическими свойствами, не соответствующими вкусу детей. В некоторых случаях перечисленные пищевые продукты вызывают тошноту, рвоту, снижение аппетита, даже полный отказ от еды и диспепсию. Указанные явления требуют временного уменьшения дозы смеси или разведения ребенка на другой гидролизат. Гидролизаты и аминокислотные смеси последнего поколения (Афенилак, Тетрафен, П-АМ, ХР-аналог), как правило, лишены этих неприятных свойств и хорошо переносятся детьми любого возраста.

Для предотвращения развития диспептических нарушений лечение начинают с небольших доз, постепенно в течение 7-10 дней доводя до рассчитанного количества. Так же постепенно в суточном рационе уменьшают долю натуральных продуктов. Суточную дозу гидролизата целесообразно делить на два приема и назначать после еды, а детям грудного возраста добавлять в каждое кормление, разводя грудным молоком или адаптированными заменителями. Старшим детям для разведения гидролизата используют фруктовые соки, компоты и др.

Несмотря на обогащение аминокислотных смесей и белковых гидролизатов минеральными и другими веществами, больные нуждаются в дополнительном назначении витаминов, в частности, группы В, минеральных соединений, особенно содержащих кальций и фосфор, препаратов железа и микроэлементов. В последние годы была обоснована необходимость применения препаратов карнитина (L-карнитин, Элькар в средней суточной дозе 10-20 мг/кг массы

в течение 1-2 мес 3-4 курса в год) для профилактики его недостаточности.

Параллельно осуществляется медикаментозное патогенетическое и симптоматическое лечение ноотропными средствами, препаратами, улучшающими сосудистую микроциркуляцию, по показаниям - антиконвульсантами. Широко используются лечебная гимнастика, общий массаж и др. Комплексная реабилитация детей предусматривает специальные методы педагогических воздействий в процессе подготовки к школе и школьного обучения. Больные нуждаются в помощи логопеда, педагога, в ряде случаев - дефектолога.

Многочисленными наблюдениями доказана эффективность диетотерапии, способной предотвратить поражение центральной нервной системы. Установлено, что степень эффективности лечения, то есть уровень интеллектуального развития больных детей, строго зависит от соблюдения диетических требований, обеспечивающих указанное выше оптимальное содержание фенилаланина в крови. Сравнительное исследование показало, что кратковременное снижение уровня фенилаланина в сыворотке ниже оптимальных величин оказывает меньшее негативное воздействие на последующее развитие детей, чем периодическое превышение этого уровня.

В то же время отмечены и неблагоприятные последствия строгого ограничения приема натуральных высокобелковых продуктов. К ним относятся низкий рост, нарушение минерализации костной ткани с формированием остеопороза и даже повторными переломами длинных трубчатых костей после минимальной травмы. У детей раннего возраста нередким осложнением диетотерапии служит железодефицитная анемия. Эти факты подчеркивают важность обеспечения больных детей пищевым рационом, сбалансированным не только по основным ингредиентам и калорийности, но и по минеральным элементам и другим биологически активным веществам.

Настораживают сообщения ряда авторов, что даже своевременно начатая диетотерапия не всегда обеспечивает оптимальное психическое развитие детей. У рано переведенных на диету больных нередко встречаются психопатологические расстройства: снижение познавательных способностей, эмоционально-волевые нарушения, дисфория, девиантное поведение, они испытывают трудности при обучении в школе, особенно при освоении математики и других точных дисциплин [5, 6]. Установлено, что уровень интеллекта детей с фенилкетонурией, получавших адекватное лечение, достоверно ниже, чем у их здоровых сибсов и ниже среднепопуляционного уровня. У ряда больных, помимо указанных расстройств нейропсихологического статуса, были выявлены сочетанные изменения МРТ-картины головного мозга. После отмены диетического лечения указанные нарушения, как правило, усиливались. Данные факты, с одной стороны, поддерживают точку зрения о необходимости неопределенно долго соблюдать мало-белковую диету, с другой стороны, они указывают на несовершенство существующих схем лечения и заставляют обратить внимание на другие методы диетической и медикаментозной коррекции.

Установлено, что у больных фенилкетонурией, несмотря на диетическое лечение, обеспечивающее низкое содержание фенилаланина в крови, сохраняются нарушения в обмене катехоламинов и серотонина [7]. Эти обстоятельства дают основания для проведения повторных специальных курсов терапии (2-3 в год) вторичных нейромедиаторных расстройств препаратами промедиаторного действия - наком (ДОФА, мадопар) 10-15 мг/кг продолжительностью до 4 нед.

Большие споры вызывает вопрос о длительности диетотерапии. В последнее время большинство врачей принимает точку зрения о необходимости продолжительного выполнения диетических рекомендаций. Обследование детей, прекративших соблюдать диету в школьном возрасте, и де-

теи, продолжавших получать диетотерапию, однозначно показало значительно более высокий уровень интеллектуального развития последних.

У больных старшего возраста, в том числе подростков, безусловно, возможно постепенное расширение диеты в связи с улучшением толерантности к фенилаланину. Коррекция питания осуществляется, как правило, путем введения в рацион ограниченного количества круп, молока и некоторых других натуральных продуктов, содержащих относительно умеренное количество фенилаланина. В период расширения рациона проводятся оценка нервно-психического статуса детей, контроль электроэнцефалограммы, уровня фенилаланина в крови. В возрасте старше 18-20 лет проводится дальнейшее расширение диеты, однако, и во взрослом периоде пациентам рекомендуется отказаться от высокобелковых продуктов животного происхождения.

Особенно строго подходят к диетотерапии девочек и женщин в репродуктивном периоде. Такого рода больным фенилкетонурией необходимо продолжать диетическое лечение для обеспечения рождения здорового потомства. Подробнее этот вопрос рассмотрен в разделе, посвященном материнской фенилкетонурии.

В качестве дополнительного средства лечения, или как альтернатива диетотерапии, предложено назначение больным аминокислот с разветвленной цепью (лейцина, изолейцина и валина), а также тирозина и триптофана. Такой способ эффективно снижает содержание фенилаланина в тканях организма за счет конкурентного ингибирования транспортных систем.

Методы специфической генной терапии пока не нашли применения в клинической практике.

В последние годы разрабатывается способ снижения уровня фенилаланина в крови путем энтерального введения препарата, содержащего фенилаланингидроксилазу растительного происхождения. Испытания на животных моделях показали, что та-

ким методом удается добиться расщепления содержащегося в пищевых продуктах фенилаланина в желудочно-кишечном тракте и снизить уровень этой аминокислоты в крови на 50% [4, 8].

#### **4.1.1.3. Атипичная фенилкетонурия**

Этот термин объединяет несколько клинически сходных, но генетически гетерогенных заболеваний, проявляющихся гиперфенилаланинемией и обусловленных дефицитом тетрагидробиоптерина. Первый случай атипичной фенилкетонурии описан I.Smith в 1974 г., хотя предположения о генетической гетерогенности фенилкетонурии были высказаны ранее. По-видимому, от 1 до 3% всех случаев фенилкетонурии представлено атипичными формами. Самой частой среди рассматриваемых состояний является форма, связанная с недостаточностью фермента дигидробиоптеринсинтетазы. При обследовании 52 больных с атипичной фенилкетонурией у 37 был выявлен дефект дигидробиоптеринсинтетазы, у 14 - дефект дигидроптеридинредуктазы и лишь у одного ребенка была установлена низкая активность гуанозинтрифосфатциклогидролазы [9].

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования этих состояний - аутосомно-рецессивный. В табл. 4.1.1.2 представлены основные сведения о локализации генов, дефектах ферментов и частоте атипичных форм фенилкетонурии среди новорожденных. В патогенезе заболеваний ключевую роль играет недостаточность тетрагидробиоптерина вследствие нарушения его синтеза или реактивации. Тетрагидробиоптерин служит кофактором гидроксирования фенилаланина, тирозина и триптофана. Дефицит кофактора ведет к метаболическим блокам на путях превращения фенилаланина в тирозин и синтеза предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда - L-ДОФы и 5-окситриптофана [10]. В тканях и биологических жидкостях больного организма (в

Таблица 4.1.12. Атипичные формы фенилкетонурии

№ п/п	Локализация гена	Дефектный фермент	Частота среди новорожденных
1	4p15.31	Дигидроптеридинредуктаза	1 : 100000
2	11q22.3-q23.3	Дигидробиптеринсинтетаза	1 : 30000
3	14q22.1-q22.2	Гуанозинтрифосфатциклогидролаза	Не установлена

том числе в мозге и ликворе) определяется резкое снижение содержания их конечных метаболитов - гомованилиновой и 5-оксииндолуксусной кислот. В сыворотке крови, эритроцитах и спинно-мозговой жидкости уменьшен уровень фолатов.

**Клиническая характеристика.** Заболевания характеризуются ранней манифестацией. Нередко дети рождаются с низкой массой тела. Первые признаки нарушения развития появляются уже с первых недель жизни и становятся отчетливыми с возраста 4 мес. В клинической картине преобладают выраженная задержка психомоторного развития, тонико-клонические судорожные приступы, повышенная возбудимость, сухожильная гиперрефлексия, мышечная дистония, спастический тетрапарез. Обращают на себя внимание экстрапирамидные симптомы: хореоформные движения, нарушение походки, расстройств глотания, гиперсаливация. Течение болезни прогрессирующее, нередко приводящее к смерти в возрасте 2-3 лет.

**Лабораторные исследования.** Уровень фенилаланина в крови резко увеличен, как правило, превышая 1200 мкмоль/л. Может отмечаться положительная проба Феллинга. В последние годы описаны варианты заболеваний (периферический тип недостаточности тетрагидробиптерина), характеризующиеся умеренной гиперфенилаланинемией или даже нормальным содержанием фенилаланина в крови.

**Критерии диагностики.** Диагноз устанавливается на основании особенностей клинических проявлений в сочетании с гиперфенилаланинемией и массивной экскрецией неактивных форм дигидробиптерина и биптерина с мочой. Большую диагностическую ценность имеет пероральный нагрузочный тест с тетрагидробиптерином: че-

рез 4-6 ч после однократного приема препарата в дозе 7,5 мг/кг происходят резкое снижение и нормализация уровня фенилаланина в крови с одновременным повышением уровня тирозина. В дифференциальной диагностике с классической фенилкетонурией эту пробу рекомендуется проводить всем новорожденным с гиперфенилаланинемией, выявленной в результате массового скрининга. Для окончательного подтверждения диагноза требуется исследование активности ключевых ферментов в фибробластах, лейкоцитах или эритроцитах. Указанный метод пригоден также для выявления гетерозиготного носительства и пренатальной диагностики болезни (объект исследования - клетки амниотической жидкости).

**Лечение.** Отличительной особенностью всех атипичных форм от классической фенилкетонурии является неэффективность малобелковой диетотерапии, которая не способна предотвратить прогрессирование клинической симптоматики, несмотря на снижение содержания фенилаланина в крови. В комплекс лечения больных, помимо диеты с ограничением фенилаланина, входят тетрагидробиптерин в дозе 10-20 мг/кг/сут (или его синтетических аналогов, которые лучше проникают через гематоэнцефалический барьер), препараты L-ДОФы (10-15 мг/кг/сут) в сочетании с карбидофой, 5-окситриптофаном (10 мг/кг/сут), 5-формилтетрагидрофолатом (25 мг/сут). Эффективность лечения зависит от сроков его начала.

#### 4.1.1.4. Тирозинемия I типа

Тирозинемия I типа описана U.Baber et al. в 1956 г. Частота заболевания в Великобритании (Бирмингем) составляет 1:30 000 новорожденных.



**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Ген картирован на 15 хромосоме, участке q23-q25.

Заболевание связано с дефицитом фумарилацетоацетазы, катализирующей последнюю ступень деградации тирозина. Следствием энзимного дефекта являются нарушение обмена тирозина, накопление в тканях фумарилацетоацетата, малеилацетоацетата, сукцинилацетона, сукцинилацетоацетата. Перечисленные метаболиты оказывают токсическое действие на клетки печени и проксимальных почечных канальцев, в результате чего страдают процессы канальцевой реабсорбции, в первую очередь, фосфатов. Происходит вторичное ингибирование активности ряда ферментов: 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, порфобилиногенсинтазы, метионинаденилтрансферазы, дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты, энзимов глюконеогенеза, что влечет за собой значительные биохимические расстройства. Нарушается антиоксидантная защита, падает общая антиокислительная активность плазмы.

**Клиническая характеристика.** Выделяют острую, хроническую и промежуточную формы тирозинемии I типа, гетерогенность которых, возможно, генетически обусловлена различной степенью активности фумарилацетоацетазы [11].

Острая форма выявляется в первые недели или месяцы жизни и проявляется развитием рвоты и диареи, гепато- и спленомегалии, увеличением размеров живота, расстройствами дыхания, повышенной раздражительностью и прогрессирующей сонливостью, общей мышечной гипотонией, задержкой психомоторного развития, признаками рахита, акродерматитом. Нарушается общее состояние детей, прекращается прибавка массы тела. Отмечается склонность к кровоточивости, обнаруживаются отеки различной локализации, в том числе, асцит. Обращает на себя внимание необычный запах мочи - типа «кипящей капусты». Заболевание протекает очень

тяжело, свыше половины детей не доживают до 1 г. [12].

В случае поздней манифестации (после шестимесячного возраста) болезнь отличается более благоприятным течением (хроническая форма), хотя возможны обострения процесса. В клинической картине преобладают симптомы поражения печени, почечных канальцев и задержка психомоторного развития. У подавляющего большинства больных развиваются цирроз печени, тяжелая печеночная недостаточность, деформация нижних конечностей и другие признаки гипофосфатемического рахитоподобного состояния. Примерно у трети детей выявляется гепатоцеллюлярная карцинома [13]. Характерны неврологические кризы, напоминающие приступы острой порфирии: боли и слабость в конечностях, параличи конечностей и диафрагмы, сухожильная гипорефлексия, мышечная гипертония, рвота, аутоагрессия [14]. У некоторых детей развивается кардиомиопатия. Основные причины (94%) смерти больных - печеночная недостаточность, повторные кровотечения, опухоль печени и острые порфириеподобные кризы с дыхательными нарушениями [12].

**Лабораторные и функциональные исследования.** В биохимических исследованиях обнаруживаются гипопротеинемия, гипербилирубинемия; в крови определяют альфа-фетопроtein, снижение содержания протромбина, низкий уровень глюкозы. Характерны генерализованная гипераминоацидемия и гипераминоацидурия с преобладанием тирозина, фенилаланина и метионина, высокая почечная экскреция производных тирозина - 4-гидроксифенилмолочной, 4-гидроксифенилпировиноградной кислот, N-ацетилтирозина, а также фумарилацетоацетата, малеилацетоацетата, сукцинилацетона, сукцинилацетоацетата и дельта-аминолевулиновой кислоты. Выявляются нарушения минерального обмена: повышение активности щелочной фосфатазы, снижение содержания фосфора в крови и увеличение его вы-

ведения с мочой, гиперкальциурия. В моче определяются сахара: глюкоза, фруктоза.

При ультразвуковом исследовании внутренних органов находят значительное увеличение печени, повышение эхогенности ее паренхимы, признаки фиброза и жировой инфильтрации, наличие множественных различного размера гипэхогенных узлов; почки также увеличены в размерах с утолщенным кортикальным слоем. В результате применения эхокардиоскопии нередко выявляется гипертрофическая кардиомиопатия.

При рентгенологическом исследовании трубчатых костей определяются следующие изменения: остеопения, нарушение зон предварительного обызвествления, расширение и нерегулярность зон роста, укорочение метафизов.

Морфологическое исследование позволяет диагностировать фиброз и/или цирроз печени, обнаружить гепатоцеллюлярную карциному с высоким риском метастазирования, гипертрофию островков Лангерганса поджелудочной железы, гипертрофическую кардиомиопатию.

**Критерии диагностики.** Диагноз тирозинемии I типа устанавливается на основании совокупности характерных клинических и биохимических проявлений патологии. Для подтверждения диагноза осуществляется исследование фермента фумарилацетоацетазы в лейкоцитах или фибробластах. Разработаны способы пренатальной диагностики заболевания путем исследования сукцинилацетона в амниотической жидкости и активности фумарилацетоацетазы в культуре амниоцитов или клетках хориона. С целью выявления гетерозиготного носительства предложен метод определения фумарилацетоацетазы в эритроцитах.

**Лечение** тирозинемии I типа осуществляется комплексно и включает диетотерапию, по показаниям, пересадку печени, препараты, ингибирующие активность 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы.

Диетическое лечение предполагает ограничение в пищевом рационе тирозина до 60-80 мг/кг, а также фенилаланина и

метионина до минимальной суточной потребности. Диетотерапия оказывает благоприятное влияние на состояние почечного канальцевого аппарата, способствует ликвидации минеральных расстройств и рахитоподобных изменений костной ткани. Однако она не способна предотвратить развития цирроза печени с развитием печеночной недостаточности и карциномы.

В 1992 г. S.Lindstedt et al. [15] предложили для лечения тирозинемии I типа использовать 2-(2-нитро-4-трифлюорометилбензоил)-1,3-циклогександион (NTBC), ингибирующий 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназу и тем самым предотвращающий образование сукцинилацетона и других токсичных метаболитов. За пять лет наблюдения этот препарат назначали 220 больным по 0,3-0,6 мг/кг/сут. У 90% из них произошло существенное улучшение состояния, в том числе прекратились неврологические кризы и дыхательные расстройства, исчезли признаки периферической нейропатии, нормализовались показатели, отражающие функцию печени и почечных канальцев, значительно снизился риск возникновения карциномы печени. Лишь у 10% пациентов NTBC оказался неэффективным. Однако проведение этим детям успешной трансплантации печени позволило уменьшить летальность до 5% [16].

Комплексное лечение тирозинемии I типа предусматривает, помимо перечисленных средств, назначение витамина D и его метаболитов, минеральных веществ, гепатотропных препаратов. В связи с присутствием фумарилацетоацетазы в эритроцитах при обострении процесса показано заместительное переливание крови.

#### **4.1.1.5. Тирозинемия II типа**

Тирозинемия II типа описана H.Richner в 1938 г. В 1947 г. E.Hanhart дополнил описание, и заболевание длительное время было известно под названием - синдром Ричнера-Ханхарта. Позднее было выявлено его метаболическое происхождение. Частота

болезни не установлена. В литературе имеются сведения более чем о 100 больных.

**Генетические данные и патогенез.** Тирозинемия II типа наследуется аутосомно-рецессивно. Мутантный ген локализован на длинном плече 16 хромосомы - 16q22.1-q22.3.

Заболевание обусловлено дефицитом тирозинаминотрансферазы, участвующей в превращении тирозина в 4-гидроксифенилпировиноградную кислоту. Фермент содержится в печени; дефект локализуется в его цитоплазматической, а не митохондриальной фракции.

**Патогенез** изучен недостаточно. В результате метаболического блока в тканях и биологических жидкостях накапливается тирозин. Его кристаллы откладываются в клетках кожи и роговицы, что является причиной развития значительных ультраструктурных изменений.

**Клиническая характеристика.** Болезнь выявляется в разном возрасте - от неонатального периода до подросткового. Чаще первые признаки появляются в возрасте от 1 г. до 4 лет. Клиническая картина характеризуется триадой симптомов: поражением кожи (у 80% больных), глаз (у 75%) и умственной отсталостью (у 60%). Клинические проявления отличаются внутрисемейным полиморфизмом [17].

Типичные изменения кожи - буллезные поражения конечностей, в основном, в области пальцев, ладоней и подошв с развитием болезненных гиперкератических бляшек, которые нередко расцениваются как бородавки.

Глазная патология включает герпетическое изъязвление роговицы, снижение остроты зрения, светобоязнь, резь в глазах, усиленную васкуляризацию склер и другие проявления сопутствующего конъюнктивита [18].

Умственное развитие больных может быть различным: от олигофрении тяжелой степени, сочетающейся с микроцефалией и аутоагрессией, до нормального интеллекта. Однако даже при отсутствии умствен-

ной отсталости у детей обычно отмечают неврологическую симптоматику: небольшое нарушение координации мелкой моторики и незначительные речевые дефекты. В раннем возрасте у больных могут наблюдаться рвота, повышенная раздражительность или вялость и сонливость. Нередко дети отстают в физическом развитии, описаны микроаномалии.

**Лабораторные исследования.** В крови и моче детей значительно повышен уровень тирозина. В моче определяются 4-гидроксифенилпировиноградная, 4-гидроксифенилмолочная, 4-гидроксифенилуксусная, фенилуксусная кислоты, N-ацетилтирозин.

**Патоморфологические изменения.** Морфологическое исследование кожи больных выявляет утолщение гранулярного слоя, усиление образования кератогиалина, увеличение количества микротубул.

**Критерии диагностики.** Диагноз устанавливается на основании сочетания поражения кожи, глаз и умственной отсталости при выявлении характерных нарушений обмена тирозина: высокого содержания аминокислоты и ее метаболитов в биологических жидкостях. Определение активности тирозинаминотрансферазы печени малодоступно. Разработаны молекулярно-генетические способы диагностики тирозинемии II типа.

**Лечение** основано на строгом ограничении поступления с пищей белка, фенилаланина и тирозина до минимальной суточной потребности. Для построения пищевого рациона больных, главным образом, используют овощи, фрукты, соки, а также малобелковые продукты, изготовленные на основе крахмала. С целью белковой диетической коррекции дополнительно назначаются специальные гидролизаты белка или смеси L-аминокислот. Биохимическим критерием адекватности терапии служит нормализация уровня тирозина в крови. Успех терапии зависит от сроков ее начала [19]. В случае раннего лечения с первых месяцев жизни отмечены благоприятное психическое и физическое раз-

витие детей, отсутствие изменений кожи, минимальные признаки поражения глаз.

#### **4.1.1.6. Болезни нарушенного цикла синтеза мочевины**

Данным термином объединяется группа заболеваний, обусловленных нарушением обмена аминокислот, участвующих в утилизации аммиака и образовании мочевины. В соответствии с основными этапами синтеза мочевины, в настоящее время выделяют шесть нозологических форм патологии (табл. 4.1.1.3). Суммарная частота этих состояний среди новорожденных в Японии оценивается как 1 : 46 000. Наиболее распространена гипераммониемия, обусловленная дефицитом орнитинкарбамоилтрансферазы. Ее частота составляет 1 : 80 000 новорожденных [20].

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования заболеваний - аутосомно-рецессивный, за исключением гипераммониемии, обусловленной дефицитом орнитинкарбамоилтрансферазы, наследующей доминантно, сцепленно с X-хромосомой. Локализация мутантных генов и ключевые ферментные дефекты при разных формах рассматриваемой патологии указаны в таблице 4.1.1.3. В патогенезе заболеваний основную роль играет нарушение процессов детоксикации аммиака путем синтеза мочевины, что ведет к накоплению этого токсического соединения в клетках и биологических жидкостях больного организма.

**Клиническая характеристика.** Описаны неонатальная и поздняя формы заболеваний, по-видимому, связанных с полным или частичным дефицитом ключевого фермента. Неонатальная форма характеризуется острым развитием уже в первые дни жизни и проявляется: отказом от еды, рвотой, респираторными нарушениями (тахипноэ, апноэ), клонико-тоническими судорогами, нарастающим угнетением центральной нервной системы, летаргией, переходящей в коматозное состояние [21].

При поздней форме первые признаки появляются обычно на 1-2 годах жизни (иногда в старшем возрасте), в некоторых случаях - на фоне интеркуррентного заболевания, оперативного вмешательства или после приема богатой белком пищи [22]. Основные проявления выражаются в нарушении психомоторного развития, снижении двигательной активности, вялости, апатии, сонливости, повторной рвоте, судорогах, генерализованной мышечной гипотонии, атаксии, иногда гепатомегалии. При прогрессировании тяжести состояния развивается кома [23, 24].

Иногда заболевание может иметь хроническое течение с периодическими обострениями. Основные жалобы при этом предъявляются на эпизоды повышенной раздражительности, чередующейся с сонливостью, повторную рвоту, тремор, нарушение сна, ночные страхи, эритематозные изменения кожи, ломкость и сухость волос, отвращение к белковой пище. У большей части детей отмечается атаксия, около трети больных страдают нарушением физического и психомоторного развития. Тонико-клонические судорожные приступы выявляются приблизительно у четверти детей. В старшем возрасте описаны странности поведения, маниакально-депрессивные психотические состояния.

**Лабораторные исследования.** На ЭЭГ фиксируются билатеральные диффузные признаки эпилептической активности. На компьютерной томограмме головного мозга определяются генерализованная атрофия коры больших полушарий, умеренное расширение желудочков.

Главный биохимический признак заболевания - высокая гипераммониемия, обычно сопровождающаяся повышенным уровнем некоторых аминокислот (табл. 4.1.1.3).

Критерием диагностики является значительное увеличение содержания аммиака в крови. Для диагностики отдельных форм патологии используется определение содержания аминокислот в сыворотке крови

и моче (табл. 4.1.1.3), а также анализ активности карбамоилфосфатсинтетазы, аргининсукцинатсинтетазы, аргининсукцинатлиазы и аргиназы в лейкоцитах, эритроцитах или фибробластах. Однако исследование таких ферментов, как N-ацетилглютаматсинтетазы, орнитинкарбамоилтрансферазы для подтверждения диагноза не нашло широкого применения из-за необходимости биопсии печени.

**Лечение** включает комплекс следующих мероприятий:

- ограничение приема белка до 1-1,2 г/кг;
- ликвидацию дефицита незаменимых аминокислот путем назначения специально разработанных диетических продуктов;
- применение активаторов альтернативных путей детоксикации и выведения азотистых веществ - бензоата натрия, фенилацетата (фенилбутирата) натрия из расчета 200-250 мг/кг/сут;
- дополнительное назначение аргинина в дозе 250-300 мг/кг (противопоказано при аргининемии) или цитруллина в дозе

Таблица 4.11.3 Наследственные болезни цикла синтеза мочевины

Нозологическая форма	Локализация гена	Дефектный фермент	Основные признаки метаболических нарушений	
			в крови	в моче
Гипераммониемия с дефицитом N-ацетилглютаматсинтетазы	Не уточнена	N-ацетилглютаматсинтетазы	Высокое содержание аммиака, аланина, глутамина	Высокая экскреция аланина, глутамина
Гипераммониемия с дефицитом карбамоилфосфатсинтетазы	2q35	Карбамоилфосфатсинтетазы	Высокое содержание аммиака, аланина, глутамина и лизина	Высокая экскреция аланина, глутамина и лизина
Гипераммониемия с дефицитом моилтрансферазы	Xp21.1	Орнитинкарбамоилтрансферазы	То же	Высокая экскреция оротовой кислоты, аланина, глутамина и лизина
Цитруллинемия	9q34	Аргининсукцинатсинтетазы	Высокое содержание аммиака и цитруллина, низкий уровень аргинина	Высокая экскреция оротовой кислоты и цитруллина
Аргининянтранная ацидемия	7cen-q11.2	Аргининсукцинатлиаза	Высокое содержание аммиака, аргининянтранной кислоты, цитруллина и глутамина, низкий уровень аргинина и аспарагиновой кислоты	Высокая экскреция аргининянтранной кислоты, цитруллина и глутамина
Аргининемия	6q23	Аргиназа	Высокое содержание аргинина, умеренное увеличение уровня аммиака	Высокая экскреция аргинина, лизина, орнитина, цистина, глицина

350 мг/кг (противопоказано при цитруллинемии и аргининянтарной ацидемии) с целью стимуляции утилизации аммиака;

- применение N-карбамоилглутамата из расчета 100-200 мг/кг для активации первого этапа цикла синтеза мочевины (при дефиците N-ацетилглутаматсинтетазы);

- назначение цитрата натрия в дозе 2 ммоль/кг в качестве стимулятора биосинтеза аспарагиновой кислоты и утилизации цитруллина (при цитруллинемии и аргининянтарной ацидемии);

- использование L-карнитина с целью усиления почечной экскреции метаболитов органических кислот;

- проведение курсов лечения антибиотиками (амоксциллин) для профилактики гипераммониемических кризов;

- гемодиализ или перитонеальный диализ в острых состояниях для снижения уровня аммиака в крови.

Так как перечисленные мероприятия не всегда обеспечивают благоприятное развитие детей и предупреждение приступов болезни, в последние годы получил применение радикальный способ коррекции метаболических нарушений - трансплантация печени, в частности, пациентам с дефицитом орнитинкарбамоилтрансферазы. Первые результаты показали, что пересадка печени приводит к быстрой нормализации показателей обмена у больных детей. Разрабатываемые методы генной терапии пока не прошли клинических испытаний.

Наблюдение за детьми с разными формами болезней цикла синтеза мочевины свидетельствует о неблагоприятном действии на них ряда медикаментов, назначения которых рекомендуется избегать, в том числе галоперидола, вальпроевой кислоты и ее производных.

#### **4.1.1.7. Наследственные нарушения обмена триптофана**

К наследственным дефектам обмена триптофана относят болезнь Хартнупа, гидроксикинуруениурию, семейную гипер-

триптофанию, триптофанурию с карликовостью (синдром Тада), пеллагроподобный синдром и синдром «голубых пеленок» (табл. 4.1.1.4). Частота болезни Хартнупа, определенная в США, составляет 1:14 200 живорожденных. Частота других состояний не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования заболеваний - аутосомно-рецессивный, за исключением семейной гипертриптофанемии, у которой не исключено аутосомно-доминантное наследование. Предполагается, что синдром «голубых пеленок» может передаваться сцепленно с хромосомой X. Ген болезни Хартнупа картирован в локусе 5p15 [25]. Локализация генов остальных заболеваний не известна.

Патогенез данной группы патологии изучен мало. В основном он связан с дефектом транспорта триптофана в кишечнике и почках или с нарушением его катаболизма (табл. 4.1.1.4).

**Клиническая характеристика.** Наследственные дефекты обмена триптофана клинически в основном проявляются фоточувствительным дерматитом, сочетающимся с неврологическими и психическими расстройствами [26, 27]. Так, при болезни Хартнупа наблюдаются пеллагроподобные изменения кожи, мозжечковая атаксия, тремор, нистагм, диплопия, повышенная раздражительность, депрессивные состояния, фобии, нередко умственная отсталость, нарушение функции печени, цирроз. Заболевание может протекать приступообразно. В частности, периоды обострения провоцируются инсоляцией. Клинические признаки других форм патологии представлены в табл. 4.1.1.4.

**Лабораторные и функциональные исследования.** Для болезни Хартнупа характерны генерализованная гипераминоацидурия, индолурия. Содержание аминокислот в крови умеренно снижено или нормальное. Наследственная гидроксикинуруениурия характеризуется высокой почечной экскрецией кинуруенина, 3-гидроксикинуруенина, ксантуруеновой и кинуруеновой кислот. В мо-

че снижено содержание никотиновой кислоты и никотинамида (табл. 4.1.1.4).

**Критерии диагностики.** Для подтверждения диагноза используется нагрузочная проба с L-триптофаном. При болезни Хартнупа дополнительный прием внутрь триптофана (50-100 мг/кг) приводит к увеличению содержания индольных производных в моче и кале. У больных с гидроксикинурунией нагрузка триптофаном вызывает значительное увеличение экскреции кинуренина, 3-гидроксикинурина, ксантуруеновой и кинуреновой кислот.

**Лечение.** Для лечения пациентов с болезнью Хартнупа используется диетотерапия, основанная на ограничении поступления белка (мяса, рыбы, творога и др.) и обогащении рациона фруктами. Дополнительно назначаются никотинамид, пиридоксин и другие витамины группы В. Основным спо-

собом лечения гидроксикинурунии является введение больших доз витамина В<sub>6</sub> (пиридоксина, пиридоксальфосфата) - до 100 мг/сут. Общая рекомендация всем больным с наследственными нарушениями обмена триптофана - предохранение кожи от воздействия солнечных лучей.

#### 4.1.1.8. Гомоцистинурия

Гомоцистинурия - наследственное нарушение обмена серосодержащей аминокислоты метионина. Выделяют четыре формы заболевания. В<sub>6</sub>-зависимая (1-я форма) и В<sub>6</sub>-резистентная (2-я форма) обусловлены недостаточностью фермента P-цистатинсинтазы. Следующие две связаны с генетически детерминированными дефектами реметилирования метионина, возникающими вследствие патологии метаболиз-

Таблица 4.1.1.4. Наследственные нарушения обмена триптофана

Нозологическая форма	Тип наследования	Нарушение обмена	Клинические проявления
Болезнь Хартнупа	Аутосомно-рецессивный	Дефект транспорта нейтральных α-аминокислот и монокарбоновых кислот в кишечнике и почках (I тип) или только в почках (II тип)	Пеллагроподобные фоточувствительные изменения кожи, мозжечковая атаксия, диплопия, эмоциональные расстройства, психозы, отставание умственного развития, цирроз печени, гипераминоацидурия
Гидроксикинуруния	Аутосомно-рецессивный	Дефицит кинурениназы	Отставание психомоторного развития, мозжечковая атаксия, пеллагроподобные изменения кожи
Семейная гипертриптофанемия	Предположительно, аутосомно-доминантный		Боли в животе и в суставах, контрактуры межфаланговых суставов, страбизм, миопия, эмоциональная лабильность, агрессивность, задержка умственного развития
Триптофанурия с карликовостью	Предположительно, аутосомно-рецессивный	Дефект трансформации триптофана в кинуренин	Низкий рост, умственная отсталость, фоточувствительный дерматит, нарушение походки, телеангиэктазия
Пеллагроподобный синдром	Аутосомно-рецессивный	Нарушение катаболизма триптофана	Пеллагроподобные изменения кожи, приступы нарушения сознания, диплопия, дизартрия, атаксия, возможна катаракта
Синдром «голубых пеленок»	Аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный	Нарушение кишечного всасывания триптофана	Гиперкальциемия, нефрокальциноз, синеватый цвет стула

ма кобаламина (3-я форма) и блоком фермента 5(5,10)-метилентетрагидрофолатредуктазы (4-я форма). В педиатрической практике наиболее часто встречаются две первые формы болезни.

**4.1.1.8.1. Гомоцистинурия, обусловленная дефицитом /3-цистатининсинтазы**

Это заболевание впервые описано в 1962 г. N.Carson и D.Neill. Частота в популяции составляет 1 : 50 000-1 : 250 000 [28].

Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген гомоцистинурии локализован на длинном плече хромосомы 21, в локусе q 21-q22.1 [29].

Большое внимание уделяется ДНК-диагностике гомоцистинурии. Наиболее частыми мутациями (до 45%), считаются 1278Т и Т335М. Установлено, что последняя обуславливает развитие  $V_6$ -резистентной формы гомоцистинурии, в то время как мутация 1278Т влечет за собой формирование  $V_6$ -зависимого фенотипа [30].

Высокие концентрации метионина и особенно гомоцистина оказывают токсическое воздействие на органы и ткани больных. Установлено, что появление и увеличение концентрации гомоцистина в сыворотке крови, как правило, ведет к образованию некротически дегенеративных участков в почках, селезенке, слизистой оболочке желудка и сосудах с последующей агрегацией на них тромбоцитов.

Известно, что гомоцистин активирует фактор Хагемана, способствуя процессу тромбообразования, обладает низкой растворимостью и может оседать в патологически измененной интиме сосуда, предрасполагая к образованию тромбов.

Получены также данные, свидетельствующие об изменении обмена соединительной ткани у больных с гомоцистинурией. Предполагается, что внешнее сходство заболевания с синдромом Марфана объясняется вторичным вовлечением соединительной

ткани в патологический процесс при гомоцистинурии [31].

В последние годы появились сообщения о снижении репарационной способности ДНК-лимфоцитов периферической крови у больных с гомоцистинурией [32].

Таким образом, первичные нарушения обмена серосодержащей аминокислоты метионина приводят к изменению и других видов метаболизма.

**Клиническая характеристика.** Дети с гомоцистинурией, как правило, блондины или светло-русые, с мягкими, слегка вьющимися волосами, нежным румянцем на щеках и голубым цветом радужки. Чаще они высокого роста, астенического телосложения (рис. 4.1.1.1). Характерными являются длинные тонкие конечности, арахнодактилия кистей и стоп, вальгусная установка коленных суставов, кифосколиоз, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки, умеренный остеопороз. Наряду с этим, могут быть варианты болезни, при которых изменения опорно-двигательного аппарата минимальны или вовсе отсутствуют (рис. 4.1.1.2).

Наиболее типичной патологией глаз при гомоцистинурии является подвывих хрусталиков, часто осложняющийся развитием вторичной глаукомы, которая нередко имеет злокачественное течение.

Изменения сердечно-сосудистой системы проявляются обычно развитием тромбоэмболии в артериальных сосудах среднего и мелкого калибра. Они возникают преимущественно у больных молодого возраста (16-30 лет), являются главной причиной инсульта и формирования очаговой неврологической симптоматики. Установлено, что среди больных 16-летнего возраста удельный вес сосудистых нарушений составляет 25%, в то время как к 29 годам этот показатель возрастает до 50% [33].

Интеллект детей снижен. Ю - коэффициент интеллектуального развития - не превышает 32-75 единиц (в норме - 85-115 ед.).



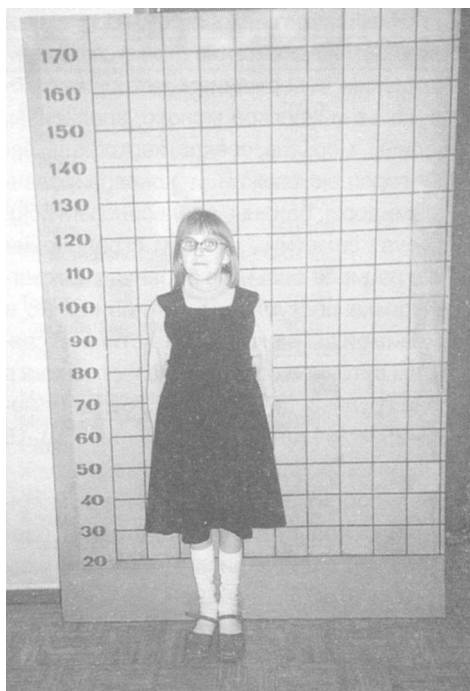


Рис. 4.1.1.1. Ребенок с  $V_{\epsilon}$ -резистентной формой гомоцистинурии: высокий рост, астеническое телосложение, светло-русые волосы.

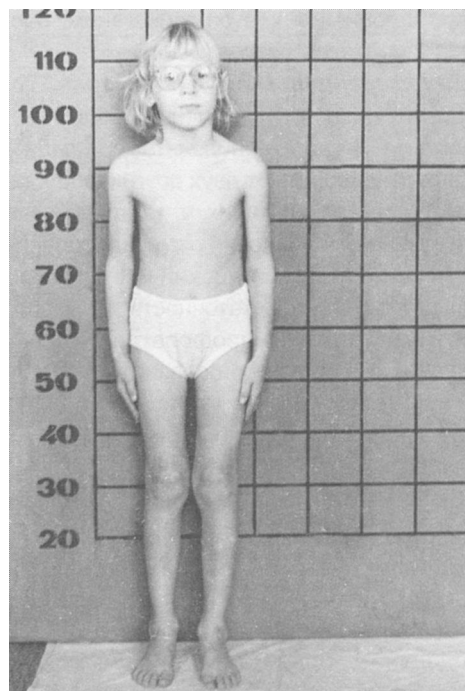


Рис 4 1 1 2  $V_{\epsilon}$ -резистентная форма гомоцистинурии у ребенка 5 лет. Минимальные изменения опорно-двигательного аппарата.

Имеются сообщения о тяжелой форме эпилепсии (синдром Веста) у больных с гомоцистинурией [34].

Тяжесть клинических проявлений болезни при  $V_{\epsilon}$ -резистентной форме более выражена, чем при  $V_{\beta}$ -зависимой.

**Данные лабораторных и функциональных исследований.** В качестве скринирующего теста может быть использована реакция с цианиднитропруссидом: при окрашивании мочи в интенсивный свекольный цвет проба считается положительной.

Анализ аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи выявляет повышение уровня метионина, снижение содержания цистина и появление отсутствующего в норме гомоцистина. Определение активности фермента (3-цистатинсинтазы в биоптатах печени или культуре фибробластов кожи больных констатирует резкое снижение показателей энзиматической активности (вплоть до нулевых значений).

Рентгенологическое исследование костной системы выявляет обычно умеренно выраженный диффузный остеопороз, преимущественно длинных трубчатых костей.

На электроэнцефалограмме отмечается плохо выраженный возрастной ритм, на фоне которого часто имеются вспышки медленных волн.

**Патоморфологические изменения.** У больных с гомоцистинурией, умерших от тромбоза церебральных сосудов, при гистологическом анализе мозговой ткани определяются некротически-дегенеративные поражения.

Морфологические изменения органа зрения характеризуются дегенеративными поражениями круговых волокон хрусталиков и цилиарных тел.

В печени при гомоцистинурии выявляют жировое перерождение и признаки белковой дистрофии в виде нарушения балочного строения печеночной дольки, «баллонной» дистрофии гепатоцитов, пикноза их

ядер, заполнения клеток гликогеном, расширение желчных протоков.

**Дифференциальная диагностика.** Гомоцистинурию, обусловленную блокадой фермента (3-цистатининсинтазы, следует дифференцировать от двух других форм заболевания, возникающих в результате наследственных нарушений реметилирования метионина (патологический метаболизм кобаламина и недостаточность фермента N-5,10-метилтетрагидрофолатредуктазы). Однако эти две формы болезни характеризуются низким уровнем метионина в сыворотке крови и моче и нормальной активностью фермента (3-цистатининсинтазы).

Больные с гомоцистинурией, как правило, имеют выраженное внешнее сходство с синдромом Марфана. Гомоцистинурию отличают от синдрома Марфана следующие признаки: аутосомно-рецессивный тип наследования, более тяжелое поражение глаз с частым формированием вторичной быстро прогрессирующей глаукомы, отсутствие аневризмы аорты и разболтанности суставов, наличие остеопороза, изменения аминокислотного спектра сыворотки крови и мочи, снижение активности фермента (3-цистатининсинтазы).

**Лечение.** В терапии  $V_6$ -зависимой формы гомоцистинурии широко используется витамин  $V_6$ . Относительно невысокие дозы витамина  $V_6$  (100 мг/сут) способствуют регрессу характерных для гомоцистинурии метаболических расстройств (не определяется гомоцистин в сыворотке крови и моче, снижается до нормы содержание метионина в биологических жидкостях, повышается уровень цистина в крови). При недостаточной эффективности таких доз их существенно повышают (до 500-1000 мг/сут). Подобную терапию проводят в течение нескольких недель.

При пиридоксин-резистентной форме гомоцистинурии основным методом лечения является диета, обедненная метионином. В основном это достигается за счет значительного ограничения белков животного происхождения (творог, сыр, яйцо куриное, говядина, кролик, куры, сельдь, треска, пе-

чень, почки, язык говяжий, соя, горох, мука пшеничная). Предпочтение отдается продуктам с низким содержанием метионина (коровье, козье и женское молоко, апельсины, мандарины, морковь, свекла, картофель, зеленый горошек свежий и консервированный, помидоры, бананы, апельсиновый сок).

Следует заметить, что при ограничении белка в рационе больного ребенка снижается не только поступление метионина, но и незаменимой аминокислоты цистина. В связи с этим суточное содержание метионина в рационе грудных детей должно быть не менее 20-25 мг/кг, для более старших - 10-15 мг/кг, а для взрослых - 8-10 мг/кг.

В Великобритании при лечении гомоцистинурии используется специальный продукт Metinaid с очень низким содержанием метионина (0,1%). В рацион больных вводится большое количество фруктов, овощей, безбелкового хлеба и кукурузы.

В табл. 4.1.1.5 и 4.1.1.6, разработанных С.М.Барашневой и В.М.Пахомовой [35], представлены суточный набор продуктов и меню-раскладка на 1 день для ребенка с  $V_6$ -резистентной формой гомоцистинурии в возрасте 3-х лет и массой тела 15 кг.

В результате диетотерапии у больных отмечаются стойкая нормализация уровня метионина и отсутствие гомоцистина в сыворотке крови и моче. Дети охотно едят предложенные им блюда. Нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта не отмечается. Весоростовые показатели и уровень гемоглобина крови соответствуют нормальным значениям.

Таким образом, диетотерапия больных с гомоцистинурией дает основание считать ее применение целесообразным и позволяет надеяться на возможность предупреждения дальнейшего поражения ЦНС и других жизненно важных органов у детей с этой тяжелой патологией. Разработанная диета вполне выполнима как в стационарных, так и в домашних условиях.

Однако диетическое лечение детей с гомоцистинурией было бы более рациональным при наличии в России гидролизата бел-

Продукт	Количество, г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Калории, ккал	Метионин, г
Молоко	130	3,64	4,55	5,85	81,9	0,110
Кефир	200,0	5,6	7,00	9,00	124,0	0,172
Сметана	25,0	0,52	7,05	0,77	78,0	0,021
Сливки	50,0	1,2	9,4	1,8	99,5	0,040
Печень говяжья	10,0	1,37	0,27		18,1	0,046
Морковь	375/300	3,37		20737	101,2	0,030
Свекла	160/100	1,28		12,28	59,29	0,006
Капуста белокочанная	340/250	4,48		10,88	53,4	0,025
Картофель	300/200	3,60		42,0	186,0	0,050
Томат	10,0	0,04		0,34	1,5	0,001
Горошек зел. консерв.	40,0	1,68		5,08	27,6	0,010
Лук	20,0/15	0,46		1,54	8,2	0,002
Рис	20,0	1,26	0,18	14,32	65,20	0,027
Масло сливочное	30,0	0,12	23,40	0,15	220,0	
Масло растительное	10,0		9,38		87,2	
Сахар	40,0			38*20	166,0	
Хлеб безбелк.	100,0	0,80	2,50	53,0	206,0	
Чай	0,2					
Кофе	3,0					
Крахмал	10,0	0,08		8,10	38,5	
Сок вишневый	200,0	1,20		26,60	112,0	
Клюква	30,0	0,12		2,19	9,3	
Всего в сут		30,82	63>3	352,47	1727,9	0,540
На 1 кг веса		2,0	4,2	17,0	115,3	0,036

ка, лишённого метионина, или смеси аминокислот, с помощью которых возможно осуществление коррекции аминокислотного состава рациона, аналогично построению диеты при фенилкетонурии. Вынужденное снижение белка в пище вызывает уменьшение, помимо метионина, и других аминокислот. Расчет аминокислотной ценности лечебного рациона показывает, что уровень незаменимых аминокислот в нем обеспечивает лишь минимальную суточную потребность.

В последнее время появляются сообщения об успешном использовании бетаина (βДЫ-триметилглицина) в лечении больных с В<sub>6</sub>-резистентной формой гомоцистинурии [36]. По заключению авторов, положительное влияние бетаина на метаболизм метионина у больных с В<sub>6</sub>-резистентной формой гомоцистинурии равноценно эффективности оптимально подобранной диетотерапии.

Наряду с витамином В<sub>6</sub>, в терапии больных с гомоцистинурией применяются также небольшие дозы мягкодействующих антикоагулянтов (ацетилсалициловая кислота 0,02 мг/кг), проводится лечение глаукомы и назначают симптоматическое лечение (гипотензивные и сосудистые средства, ноотропы

и др.). Считают, что включение витамина С в комплекс медикаментозных препаратов у больных с гомоцистинурией уменьшает эндотелиальную дисфункцию и существенно пролонгирует сроки формирования и манифестации артериальных тромбозов [33].

По показаниям, назначаются массаж и лечебная гимнастика. Большое внимание уделяется санации хронических очагов инфекции, решению вопросов тактики и сроков оперативных вмешательств, санаторно-курортному лечению.

В заключение необходимо подчеркнуть, что эффективность терапии напрямую зависит от ранней диагностики заболевания, что становится реальным при совершенствовании медико-генетического обслуживания детского населения.

#### 4.1.1.8.2. Гомоцистинурия, обусловленная дефицитом N(5,10)-метилентетрагидрофолатредуктазы

Заболевание впервые описано J. Freeman et al. в 1972 г. [37]. Авторы обследовали 15-летнюю чернокожую девочку с уме-

Таблица 4.1.1.6. Меню-раскладка на 1 день			
Приемы пищи	Наименования блюд	Объем порций, г	Раскладка блюда
Завтрак	1. Свекла тушеная со сливками	150,0	Свекла 160,0/100
	2. Кофе с молоком	200,0	Сливки 50,0
	3. Хлеб безбелковый с маслом сливочным	30,0/10,0	Молоко 100,0 Сахар 15,0, Кофе 3,0, Хлеб б/б 30,0, Масло сливочное 10,0
Обед	1. Борщ на костном или мясном бульоне со сметаной	150,0	Свекла 60,0/40 Капуста 40,0/30,0 Морковь 15,0/10 Картофель 70,0/40 Томат 5,0 Масло сл. 5,0 Лук 5,0/3,0 Бульон 70,0 Сметана 15,0
			2. Картофельное пюре с печенью
	3. Кисель	100,0	Клюква 30,0 Сахар 15,0 Крахмал 10,0
	4. Хлеб безбелковый	30,0	Хлеб б/б 30,0
Полдник	1. Сок вишневый	200,0	Сок вишневый 200,0
	2. Хлеб безбелковый	20,0	Хлеб б/б 20,0
Ужин I	1. Салат овощной	125,0	Картофель 90,0/30 Морковь 60,0/40 Зел. горошек 40,0 Лук 10,0/6,0 Масло растительное 10,0
			2. Голубцы с рисом и сметаной
	3. Чай	100,0	Чай 0,2 Сахар 10,0
	4. Хлеб безбелковый	20,0	Хлеб б/б 20,0
Ужин II	Кефир	200,0	Кефир 200,0

ренной задержкой психического развития, у которой в течение последних двух лет наблюдались прогрессирующие психические нарушения, характеризующиеся галлюцинациями, иллюзиями и кататонией, резистентными к психотерапии. При обследовании ребенка была обнаружена экскреция гомоцистина с мочой при нормальном уровне метионина в крови. Назначение пиридоксина и фолиевой кислоты способствовали постепенному регрессу имевшихся расстройств.

Заболевание встречается крайне редко, его частота не установлена.

Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген картирован на коротком плече хромосомы **1**, в локусе р36.3-1р36.3.

Эта форма гомоцистинурии обусловлена уменьшением количества 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты (5-метилТГФК), возникающего вследствие крайне низкой активности фермента N(5,10)-метилентетрагидрофолатредуктазы, восстанавливающей 5,10-метилентТГФК в 5-метилТГФК.

**Клиническая характеристика.** Заболевание отличается широкой вариабель-

ностью клинических проявлений: от тяжелых неврологических расстройств, приводящих к ранним смертельным исходам, до полного отсутствия клинической симптоматики у взрослых лиц. В клинической картине заболевания описывают выраженную мышечную слабость, переваливающую походку, гиперкинезы в верхних конечностях, нарушения координации, парастезии, снижение памяти, шизофрению и судороги.

Патология носит прогрессирующий характер, и к началу третьего десятилетия жизни ряд пациентов оказывается прикованным к инвалидным креслам.

Имеются также сообщения о более злокачественном течении болезни, ранней ее манифестации, с быстрым (через 1 год) летальным исходом. Клиническая симптоматика таких случаев включает: эпизоды апноэ, судороги и кому. Подобные наблюдения позволили исследователям сделать предположение о существовании инфантильной формы заболевания.

В последние годы появляются сообщения о склонности к тромбообразованию у таких больных (ишемическая болезнь сердца, инсульты) [38].

В показателях лабораторных исследований отмечают низкий уровень метионина в плазме крови и моче, гомоцистинурию и гомоцистинемию.

В культуре кожных фибробластов определяется низкий уровень (как правило, не превышающий 10% от контрольных значений) фермента Ы(5,10)-метилентетрагидрофолатредуктазы.

В развитии клинической симптоматики и, в первую очередь, тромбозов особое значение придается снижению активности термоллабильной фракции фермента Ы(5,10)-метилентетрагидрофолатредуктазы.

**Дифференциальная диагностика и лечение.** Болезнь дифференцируют от других форм гомоцистинурии.

В ряде случаев могут быть достигнуты положительные результаты при назначении препаратов фолиевой кислоты и бетаина.

#### **4.1.1.8.3. Гэмоцистинурия, обусловленная нарушениями метаболизма кобаламина**

Существует несколько типов наследственных заболеваний с нарушениями метаболизма кобаламина, которые были выявлены при биохимических и комплементарных генетических исследованиях культур фибробластов или экстрактов из клеток фибробластов. К ним относятся:

кобаламин А - тип с дефицитом синтеза аденозилкобаламина в интактных клетках;  
кобаламин В - тип с дефицитом свободно-клеточного синтеза аденозилкобаламина;  
кобаламин С - тип с дефицитом синтеза аденозилкобаламина и метилкобаламина в интактных клетках;

кобаламин D - тип проявляется дефицитом синтеза как аденозилкобаламина, так и метилкобаламина в интактных клетках, но может быть отличим от кобаламина С по коррекции дефицита кобаламина С после комплементации;

кобаламин F - заболевание, связанное с «вытеканием» витамина В<sub>12</sub> из лизосом;  
кобаламин E - заболевание, сопровождающееся нормальной активностью фермента редуктазы метионин-синтазы (MTRR);

кобаламин G - патология, характеризующаяся снижением активности фермента редуктазы метионин-синтазы (MTRR).

Существует диаграмма, составленная группой исследователей, работающих по проблеме нарушений метаболизма кобаламина [39], отражающая локализацию повреждения для каждого типа болезни.

К настоящему времени наиболее известны кобаламин E и G типов.

#### **4.1.1.8.4. Гэмоцистинурия с мегалобластической анемией, обусловленная нарушением метаболизма кобаламина, кобаламин E типа**

Синонимы: витамин В<sub>12</sub>-зависимая гомоцистинурия, кобаламин E типа; дефицит метилкобаламина.

Заболевание было впервые описано S.Schuh et al. в 1984 г. [40]. Авторы наблюдали грудного ребенка с выраженной задержкой психомоторного развития, у которого отмечались мегалобластическая анемия, гомоцистинурия, но отсутствовала метилмалоновая ацидурия. Лечение гидроксикобаламином (ОН-В<sub>12</sub>) и фолиевой кислотой привело к быстрому улучшению клинико-биохимических показателей. Исследование культуры фибробластов выявило признаки внутриклеточного нарушения синтеза метионина.

Патология встречается крайне редко, ее частота не установлена. В настоящее время имеются сведения о 20 больных с кобаламин Е типом гомоцистинурии: из них 11 детей (9 мальчиков и 2 девочки) описаны в 1994 г. [41], три года спустя появились сообщения еще о 7 больных (5 мальчиках и 2 девочках), выявленных случайно [42], и, наконец, в 2002 г. опубликованы два новых наблюдения за этой формой заболевания [43].

Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Ген локализован на коротком плече хромосомы 5, в локусе - p15.3-p15.2 - 5p15.3-p15.2.

**Клиническая характеристика.** Заболевание проявляется в первые дни и месяцы жизни. У больных отмечается отставание в психомоторном развитии, возможна микроцефалия, описаны эпизоды «помрачения сознания». Патологии свойственно прогрессирующее течение.

**Данные лабораторных методов исследования.** Анализы крови выявляют мегалобластическую анемию.

Биохимические анализы крови и мочи характеризуются гомоцистинемией, снижением уровня метионина плазмы, гомоцистинурией и повышенной экскрецией формиминоглутамата с мочой.

В культуре фибробластов кожи больных обнаруживают нормальную активность фермента редуктазы метионин-синтазы (MTRR).

У родителей больных наблюдаются парциальные нарушения включения ("С)ме-

тилтетрагидрофолата в структуру белка в фибробластах [44].

**Дифференциальная диагностика.** Заболевание дифференцируют от других форм гомоцистинурии и, в первую очередь, от дефицита метилкобаламина G типа.

**Лечение и профилактика.** Под воздействием гидроксикобаламина (ОН-В<sub>12</sub>) и фолиевой кислоты наблюдается улучшение клинико-биохимических показателей. Так, В.Fowler et al. [42] на фоне лечения высокими дозами фолиевой кислоты 17-летней девушки отмечали у нее нормализацию почечной экскреции формиминоглутамата и исчезновение гомоцистинурии, однако клинические и гематологические показатели при этом не изменялись. Замена фолата на метилкобаламин способствовала уменьшению у больной тревожности, улучшению моторных функций, речи, данных ЭЭГ и увеличению среднего объема эритроцитов. Наилучшие результаты были получены авторами на фоне комбинированной терапии фолиевой кислотой и метилкобаламином.

Эффективное медико-генетическое консультирование является надежной профилактикой заболевания. D.S.Rosenblatt et al. [44] продемонстрировали успешное лечение больного мальчика гидроксикобаламином, которому пренатально был поставлен диагноз кобаламин Е типа гомоцистинурии. Старший брат ребенка страдал этой же формой гомоцистинурии, выявленной в первые месяцы жизни, а родители являлись облигатными гетерозиготными носителями гена кобаламин Е типа с высоким (25%) риском повторного рождения ребенка с этой формой гомоцистинурии. Пренатальная диагностика заболевания и своевременная терапия способствовали предотвращению необратимых клинико-биохимических изменений, в первую очередь, со стороны ЦНС.

#### **4.1.1.8.5. Дефицит метилкобаламина**

Синонимы: гомоцистинурия с мегалобластической анемией, обусловленная нарушением обмена кобаламина, тип - кобаламин G.

Дефицит метилкобаламина, тип G - фенотипически сходное заболевание с типом E и отличается от него, главным образом, по результатам комплементарного анализа в клеточных культурах. Кобаламин G-мутация описана у молодой (21 года) представительницы белой расы, наблюдавшейся врачами с ошибочным диагнозом рассеянного склероза [45, 46]. Клиническая симптоматика очень напоминала подострую смешанную дегенерацию. У женщины наблюдались умеренная макроцитарная анемия, а в детском возрасте - неуклюжесть и нарушение координации. При обследовании выявлены гомоцистинурия, нормальная почечная экскреция цистатионина, отсутствие метилмалоновой ацидурии и снижение содержания метионина в плазме крови.

Результаты генетического исследования позволили диагностировать у больной наличие мутации кобаламин G типа. Активность фермента метионин-синтазы в экстрактах из фибробластов оказалась субнормальной.

Заболевание встречается крайне редко, его частота не установлена. К настоящему времени в мировой литературе имеются сведения о 21 больном с дефицитом метилкобаламина типа G.

Ген локализован на длинном плече хромосомы 1, в локусе - q43-1q43.

Анализ геномной ДНК, выделенной у 21 больного с этой формой гомоцистинурии, позволил исследователям выявить 13 новых мутаций, включающих 5 делеций и 2 нонсенс-мутации, которые приводят к синтезу укороченных белков, снижающих функциональную активность фермента метионин-синтазы [47].

Имеются также данные, свидетельствующие о возможном нарушении связывания S-аденозилметионина в клетках больных с G типом [48].

Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

**Клиническая характеристика.** Заболевание отличается выраженным клиническим полиморфизмом и проявляется, как прави-

ло, в первые месяцы жизни ребенка. Большинство авторов отмечают выраженную задержку психомоторного развития и тяжелые неврологические нарушения. Например, наблюдали мальчика, у которого в возрасте шести недель после перенесенной ветряной оспы появились рвота, остановившийся взгляд и развилась летаргия. Наряду с этим, у ребенка отмечали мышечную гипотонию, отсутствие ответной реакции на раздражители. Больному потребовались интубация и искусственная вентиляция легких [49].

В другом наблюдении у девочки, рожденной от кровно-родственного брака (родители двоюродные брат и сестра), в возрасте 18 мес развилась мегалобластическая анемия. Месяц спустя у ребенка диагностированы легочная гипертензия и почечная недостаточность, приведшие после проведения биопсии почки к гемолитико-уремическому синдрому [50].

**Результаты лабораторных исследований.** Дефицит метилкобаламина, тип G, характеризуется наличием гомоцистинурии, гипергомоцистинемии и гипометионинемии.

В культуре фибробластов кожи определяется снижение активности фермента метионин-синтазы до субнормальных цифр.

Клинический анализ крови выявляет мегалобластическую анемию.

**Дифференциальный диагноз и лечение.** Заболевание дифференцируют, в первую очередь, с нарушениями метаболизма кобаламина E типа, а также с другими формами гомоцистинурии.

**Лечение** больных с дефицитом метилкобаламина G типа представляет определенные трудности. Наряду с гидроксикобаламином, больным с этой формой заболевания требуется дополнительное назначение фолатов и бетаина [51].

#### **4.1.1.9. Другие наследственные аминокислотопатии**

Сведения о некоторых других наследственных болезнях аминокислотного обмена

представлены в табл. 4.1.1.7. Эти заболевания были описаны в 1961-1965 гг. Частота колеблется от 1 : 37 000 (гистидинемия) до 1 : 55 000 новорожденных (некетотическая гиперглицинемия). Частота гиперлизинемии не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Локализация мутантных генов и ключевые ферментные дефекты при рассматриваемых заболеваниях указаны в табл. 4.1.1.7. Блокада на пути метаболизма соответствующих аминокислот приводит к их накоплению в тканях и биологических жидкостях больного. Патогенетические особенности заболеваний мало изучены. При некетотической гиперглицинемии основную роль играет накапливающийся в мозге глицин, который является одним из нейромедиаторов центральной нервной системы, оказывающих ингибирующее действие на синапсы, а также модулирующее влияние на рецепторы мозговой ткани.

**Клиническая характеристика.** При некетотической гиперглицинемии выделяют две клинические формы болезни: неонатальную и ювенильную. Неонатальная форма характеризуется остро развивающейся симптоматикой в первые дни жизни ребенка и высокой летальностью. Основными признаками являются вялость, мышечная гипотония, сниженная двигательная активность, выраженная сонливость, слабый крик, нарушение сосания, отказ от еды, миоклонические судорожные приступы. Состояние детей прогрессивно ухудшается, сонливость сменяется летаргией, появляются респираторные нарушения с периодическими апноэ. Сухожильные и периостальные рефлексы резко снижены, угасают безусловные рефлексы, развивается опистотонус.

При гистидинемии, гиперлизинемии и ювенильной форме некетотической гиперглицинемии начальные признаки появляются обычно на протяжении первых двух лет жизни. Основной симптомокомплекс

включает отставание психомоторного и речевого развития, судороги, нарушение мышечного тонуса. При гистидинемии нередко отмечается фенотипическое сходство больных с детьми, страдающими фенилкетонурией: русые волосы, голубые глаза, атопический дерматит. У части пациентов с гиперлизинемией описаны низкорослость, грубые черты лица, сросшиеся брови, задержка полового развития, слабость связочного аппарата, разболтанность суставов, подвывих хрусталика.

**Лабораторные и функциональные исследования.** На электроэнцефалограмме больных нередко обнаруживаются признаки пароксизмальной активности. Компьютерная томография головного мозга детей с некетотической гиперглицинемией выявляет агенезию мозолистого тела, пахигирию, зоны пониженной плотности в веществе мозга.

Уровень соответствующих аминокислот значительно повышен в крови, моче и ликворе (табл. 4.1.1.7). При гистидинемии может отмечаться положительная проба Феллинга, обусловленная высокой почечной экскрецией имидазольных метаболитов гистидина.

**Критерии диагностики.** Диагноз устанавливается на основании стойкого увеличения уровня гистидина, лизина или глицина в крови и моче. Для подтверждения диагноза используется нагрузочная проба с L-гистидином или L-лизинем (100-150 мг/кг), определение активности гистидазы в коже (при гистидинемии), бифункционального белка и лизинкетоглутаратредуктазы в фибробластах (при гиперлизинемии). Для ранней диагностики некетотической гиперглицинемии у новорожденных из группы риска (при наличии больных сибсов) предложено осуществлять анализ активности глицин-расщепляющей ферментной системы в ткани плаценты.

**Лечение.** Основной принцип лечения заболеваний - ограничение общего белка и соответствующих аминокислот в пищевом рационе до минимальной суточной потреб-



ности. Однако эффективность диетотерапии вызывает сомнения. Комплекс терапии детей с некотитической гиперглицинемией включает дополнительное назначение аргинина и бензоата натрия (50-200 мг/кг/сут), обладающего способностью связывать глицин с образованием гиппуровой кислоты, а также использование лекарственных средств, оказывающих стимулирующее влияние на центральную нервную систему, в частности, путем блокирования ингибирующего действия глицина (нитрат стрихнина в дозе 0,25-0,3 мг/кг/сут). В комбинации со стрихнином предложено использовать кетамин [52]. Этот препарат блокирует глутамат-рецепторы головного мозга и делает их нечувствительными к неблагоприятному эффекту глицина. Комплексное лечение способствует выведению детей из критического состояния, стимулируя появлению рефлексов сосания, глотания, а также

улучшает функцию дыхания и ведет к ликвидации судорожных приступов. В качестве дополнительных средств терапии применяются препараты магния, пиридоксин (50 мг/сут) и 1<sup>4</sup>формилтетрагидрофолат (10 мг/сут).

**4.1.1.10. Общая характеристика болезней обмена органических кислот: дифференциальная диагностика, принципы лечения**

Наследственные заболевания, сопровождающиеся нарушением обмена органических кислот, объединяют термином «органические ацидемии» (или «органические ацидурии»). Органические кислоты представляют собой низкомолекулярные продукты обмена различных соеди-

Таблица 4 1 1 7 Другие наследственные аминокислотопатии				
Нозологическая форма	Локализация гена	Дефектный фермент	Клинические признаки	Обменные нарушения
Гистидинемия	12q22-q23	Гистидаза	Отставание психомоторного развития, нарушение речи, судороги	Высокий уровень гистидина в крови и моче
Гиперлизинемия	7q31.3	Семиальдегид синтазы аминокислотной (лизинкетоглутаратредуктазы. сахаропиндегидрогеназа)	Отставание психомоторного развития, судороги, мышечная слабость и гипотония, иногда низкорослость, грубые черты лица, разболтанность суставов, подвывих хрусталика	Высокий уровень лизина в крови и моче, повышена экскреция сахаропина, гомоаргинина, гомоцитруллина
Некотитическая гиперглицинемия	16q24, 9p22, 3p21.2-p21.1	Глицин-расщепляющая ферментная система: Р-протеин, Т-протеин, Н-протеин, L-протеин	Задержка психомоторного развития, гипотония, вялость, сонливость, летаргия, нарушение сосания, миоклонические приступы	Высокий уровень глицина в крови и моче

нений - аминокислот, углеводов, липидов и др. [31, 53, 54].

Изучение органических ацидемии началось в 60-е годы XX века. В 1961 г. были описаны пациенты с характерным симптомокомплексом, получившим наименование кетотическая гиперглицинемия (кетоацидоз, гиперглицинемия, нейтро- и тромбоцитопения у детей с умственной отсталостью). В 1967 г. в результате обследования ребенка с указанным выше симптомокомплексом идентифицировали первую нозологическую форму - изовалериановую ацидемию [55]. В последующие десятилетия разработка и применение новых аналитических методов диагностики привели к резкому увеличению числа форм органических ацидемии. Стало очевидным, что в соответствии с основным биохимическим признаком - накоплением в биологических жидкостях органических кислот - к группе органических ацидемии можно отнести многие наследственные аминокислотопатии (гистидинемия, все формы фенилкетонурии и тирозинемии), митохондриальные болезни, обусловленные дефектами метаболизма пирувата, цикла Кребса, жирных кислот. В настоящее время перечень заболеваний обмена органических кислот насчитывает около 60 форм и их вариантов.

**Генеалогический анализ.** Подавляющее большинство органических ацидемии наследуется аутосомно-рецессивно. В родословных пробандов возможны указания на родство родителей, происхождение их из одной местности, наличие сходной патологии или случаи ранней смерти у сибсов.

**Сроки манифестации.** Первые признаки большинства органических ацидемии отмечаются у детей на первом году жизни, иногда - сразу после рождения (изовалериановая, пропионовая и метилмалоновая ацидемии, (3-метилкротонилглицинурия, неонатальная форма множественного дефицита карбоксилаз и др.). Лишь небольшая часть форм патологии впервые проявляется после 2-летнего возраста. Заболевания, как правило, отличаются острым

началом после какой-либо провокации (первое прикладывание к груди новорожденного, перегрузка белками или липидами, голодание, переохлаждение, интеркуррентные инфекции, хирургическое вмешательство, физическая нагрузка), протекают приступообразно [56].

**Клинические проявления.** Ведущий симптомокомплекс начальных проявлений органических ацидемии включает респираторный и нейродистресс синдромы, судорожный синдром, упорную рвоту, отказ от еды, нарушения стула, обезвоживание. Типичны кожные изменения: сухость и эритематозные высыпания. Дети отстают в физическом и психомоторном развитии. В связи с развивающимся комплексным иммунодефицитом больные страдают частыми повторными инфекционными заболеваниями: бактериальными, вирусными, грибковыми. Нередким осложнением в неонатальном периоде является сепсис.

Характерным признаком патологии служит наличие необычного запаха мочи (кожи, волос, пота) ребенка, который усиливается при ухудшении общего состояния. Более редкими клиническими проявлениями у детей первых месяцев жизни являются кровоизлияние в мозг, кардиомиопатия, панкреатит, увеличение и нарушение функции печени, тубулоинтерстициальный нефрит, нарушения слуха и зрения. Тяжесть перечисленной симптоматики обуславливает высокую смертность (30—40%) больных в раннем возрасте [54].

В клинической картине заболевания у детей более старшего возраста на первый план выступают задержка психического и моторного развития, пирамидная симптоматика, расстройства координации, судороги.

**Биохимические изменения** отдельных нозологических форм сходны между собой и проявляются развитием метаболического ацидоза, кетоза, гипогликемии, гипераммониемии, высоким содержанием в крови глицина, молочной и пировиноградной кислот, низким уровнем общего карнитина,

высокой почечной экскрецией соответствующих органических кислот. Помимо перечисленных признаков, нередко отмечаются анемия, лейкопения, тромбоцитопения, увеличение активности трансаминаз, повышение в крови уровня аланина.

**Дифференциальная диагностика.**

В связи со сходством основных клинических признаков и биохимических нарушений дифференцирование отдельных нозологических форм органических ацидемий основывается на определении характерного спектра органических кислот в моче и выявлении дефицита соответствующего фермента в лейкоцитах или фибробластах. Необходимо также проводить дифференциальную диагностику с наследственными болезнями аминокислотного обмена, митохондриальными заболеваниями, последствиями перинатального и постнатального поражения нервной системы.

Пренатальная диагностика заболеваний осуществляется в семьях повышенного риска (при наличии больного ребенка с установленной формой органической ацидемии) путем инвазивного исследования. Проводятся исследование состава органических кислот амниотической жидкости, определение активности ключевых ферментов в амниоцитах, клетках хориона, а также молекулярно-генетический анализ тканей плода для выявления характерных мутаций.

**Лечение** основано на применении малобелковой элиминационной диеты [1, 57, 58]. Ее принципами являются:

- исключение из пищевого рациона продуктов, содержащих белки высокой биологической ценности (животного происхождения);
- ограниченное потребление белков низкой биологической ценности (растительного происхождения) с учетом минимальной суточной потребности ребенка в той аминокислоте, метаболизм которой нарушен;
- применение полусинтетических лечебных продуктов, созданных на основе

гидролизатов белка или смесей аминокислот, для восполнения дефицита белка, незаменимых аминокислот и обеспечения адекватного роста и развития ребенка;

- равномерное распределение диетической белковой нагрузки в течение дня;
- обеспечение калорийности рациона ребенка в соответствии с возрастными потребностями за счет включения в рацион высококалорийных добавок и малобелковых крахмалсодержащих продуктов.

Медикаментозная терапия включает использование высоких доз витаминов (В, при лейцинозе,  $\text{B}_{12}$  при метилмалоновой ацидемии, биотин при множественном дефиците карбоксилаз), а также карнитина, глицина и фенибута для коррекции вторичных метаболических расстройств и обеспечения выведения накапливающихся токсичных производных органических кислот с мочой. Среди перспективных, требующих дальнейшей разработки способов лечения, рассматриваются генная терапия, трансплантация печени, введение препаратов гормона роста.

**4.1.1.11. Изовалериановая ацидемия**

Изовалериановая ацидемия впервые описана M.Budd et al. в 1967 г. [55]. Предполагается, что частота патологии составляет 1 : 150 000 новорожденных.

**Генетические данные и патогенез.**

Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Мутантный ген локализован на длинном плече 15 хромосомы, участке q13-q15.

Заболевание обусловлено дефицитом фермента изовалерил-КоА дегидрогеназы, который участвует в обмене лейцина и переводит изовалерил-КоА в 3-метилкротонил-КоА. В результате метаболического блока происходит накопление изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой кислот и их производных в биологических жидкостях. Они оказывают токсическое действие на обменные процессы, главным образом, в центральной нервной системе,

печени и костном мозге. Высокая почечная экскреция дериватов изовалериановой кислоты в виде изовалерилкарнитина ведет к развитию вторичной недостаточности карнитина.

**Клиническая характеристика.** В литературе подробно описано около 100 больных. Клинически выделяют две формы заболевания: острую неонатальную и хроническую.

Острая неонатальная форма встречается у 60-70% больных и характеризуется развитием клинической симптоматики уже в первые дни жизни. Основные признаки: упорная рвота, приводящая к обезвоживанию, снижение массы тела, выраженные вялость, сонливость, угнетение центральной нервной системы, судороги. Появляется необычный запах мочи типа «потных ног» или «сыра». Заболевание протекает тяжело и у 30% детей приводит к летальному исходу в раннем возрасте.

Хроническая форма болезни отличается более поздним развитием - от 2 нед до 2 лет. Она протекает с чередованием асимптомных периодов и тяжелых атак кетоацидоза. Для детей старшего возраста характерна умственная отсталость в сочетании с симптоматической эпилепсией и другими неврологическими расстройствами, возможны кровоизлияния в мозг. Нередко наблюдаются панкреатит, тубулярная дисфункция по типу синдрома де Тони-Дебре-Фанкони.

При лабораторном обследовании детей в периоды метаболического криза, в первую очередь, определяются тяжелый кетоацидоз и гиперглицинемия. Этим объясняется первое название болезни - кетотическая гиперглицинемия. Могут отмечаться анемия, лейко- и тромбоцитопения, иногда гипераммониемия и низкий уровень глюкозы. В крови у больных значительно увеличено содержание изовалериановой кислоты. При определении почечной экскреции органических кислот основными диагностически значимыми метаболитами являются 3-гидроксиизовалериановая кислота и изо-

валерилглицин. Использование тандемной масс-спектрометрии позволяет выявить накопление изовалерилкарнитина и изовалерилглицина в крови или моче больных детей [59]. Для подтверждения диагноза возможны исследование активности изовалерил-КоА дегидрогеназы в лейкоцитах и кожных фибробластах, а также молекулярно-генетический анализ мутантного гена.

**Дифференциальная диагностика,** в первую очередь, проводится с другими нозологическими формами органических ацидемии, характеризующихся большим сходством основных клинических и лабораторных признаков. Главными критериями дифференциальной диагностики служит характерный спектр органических кислот и их метаболитов в крови или моче.

При изовалериановой ацидемии преобладание в клинической картине тяжелой дегидратации и изменения в содержании форменных элементов крови могут имитировать сепсис, что бывает причиной диагностических ошибок. Повторная рвота у детей раннего возраста заставляет исключать пилоростеноз, порок развития кишечника.

**Лечение.** Ведущим методом лечения является диетотерапия [60]. Основным принципом назначаемой диеты - ограничение поступления лейцина до минимальной суточной потребности, что достигается путем использования белоксодержащих продуктов низкой биологической ценности (растительного происхождения). Потребляемый белок распределяется в рационе равномерно в течение дня. Калорийность обеспечивается в соответствии с рекомендуемыми возрастными нормами за счет применения высококалорийных добавок и малобелковых крахмалсодержащих продуктов. Для восполнения дефицита белка и незаменимых аминокислот в рацион включается специальная смесь L-аминокислот, не содержащая лейцина. Общий белок в суточном рационе (с учетом белка смеси) не превышает 1-1,5 г/кг массы ребенка в зависимости от его возраста и толерантности к лейцину.

В комплексе медикаментозного лечения используется глицин (при тяжелой форме до 1 г в сут) и препараты L-карнитина из расчета 75-100 мг/кг. При необходимости назначается противосудорожная терапия.

#### **4.1.1.12. Метилмалоновая ацидемия**

Метилмалоновая ацидемия впервые была идентифицирована V.G.Oberholzer et al. в 1967 г. [61]. Частота патологии составляет 1 : 50 000 новорожденных, половина всех случаев представлена  $V_{12}$ -зависимыми формами.

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Причиной развития заболевания является блокирование обмена пропионатов на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Предшественниками пропионатов в организме служат некоторые аминокислоты (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и холестерин. Метаболический блок может быть обусловлен дефицитом  $V_{12}$ -зависимой метилмалонил-КоА карбонилмутаза и  $V_{12}$ -независимой метилмалонил-КоА рацемазы (в последние годы связь заболевания с недостаточностью последнего энзима подвергается сомнению). Наследственный дефект может заключаться в изменении активности апоэнзима ( $V_{12}$ -независимые формы) или в нарушении процессов синтеза, транспорта, активации кофермента-5'-дезоксиаденозилкобаламина ( $V_{12}$ -зависимые формы). Установлена генная локализация генетически гетерогенных форм патологии [62-64]:

- метилмалоновая ацидемия, обусловленная дефицитом метилмалонил-КоА карбонилмутаза - 6p21;

- $V_{12}$ -зависимая метилмалоновая ацидемия, вызванная дефектом синтеза аденозилкобаламина (типы А и В) - 4q31.1-q31.2, 12q24, соответственно;

- $V_{12}$ -зависимая метилмалоновая ацидемия с гомоцистинурией, связанная с дефектом синтеза аденозилкобаламина (типы С, D и E) - 1q43 (тип С), 5p15.3-p15.2 (тип E); ген, ответственный за тип D не картирован.

Патогенез метилмалоновой ацидемии связывают с нарушением обмена пропионовых производных, накоплением аминокислот, жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов и их токсичных производных. Повышенный катаболизм этих соединений приводит к тяжелому кетоацидозу, сопровождающемуся гипераммониемией, вторичным дефицитом карнитина и другими расстройствами.

**Клиническая характеристика.** Болезнь отличается остро развивающейся симптоматикой и приступообразным течением. Первые симптомы обычно появляются на первом месяце жизни, реже, в более поздние сроки и выражаются в развитии упорной рвоты, анорексии, дегидратации, вялости, сонливости, генерализованной мышечной гипотонии, нарушении функции дыхания (одышка, апноэ), задержки статико-моторного и физического развития, возможны инсультоподобные эпизоды [65].

В более старшем возрасте, помимо значительной задержки психоречевого и моторного развития, у детей отмечается неврологическая симптоматика (хореоатетоз, судороги), поражение почек по типу тубулоинтерстициального нефрита с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью, эритематозный дерматит, в отдельных случаях - панкреатит и кардиомиопатия [66].

Формы метилмалоновой ацидемии, сочетающейся с гомоцистинурией, описаны в разделе 4.1.1.8.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** Лабораторные признаки заболевания проявляются в развитии тяжелого кетоацидоза, гиперглицинемии, гипераммониемии, увеличении содержания в крови мочевой кислоты, нейтро- и тромбоцитопении. Повышена экскреция с мо-

ной метилмалоновой, 3-гидроксипропионо- вой, 3-гидрокси-п-валериановой кислот, метилцитрата [67].

При компьютерном и магнитно-резонансном томографическом исследованиях выявляются характерные нарушения, сходные с наблюдаемыми при пропионо- вой ацидемии: атрофия корковых отделов головного мозга, умеренное расширение желудочков, утолщение борозд, недоста- точность миелинизации, изменение интен- сивности сигнала в области базальных ганглиев [68]. В результате патоморфоло- гического исследования в ткани головного мозга больных обнаружены вакуолизация и спонгиозные изменения белого и серого веществ, некротические и геморрагиче- ские очаги в мозжечке, стволе и других областях мозга.

**Диагноз** устанавливается на основании клинических данных в сочетании с харак- терными метаболическими кризами и ти- пичными изменениями состава органиче- ских кислот мочи. Возможно определение активности метилмалонил-КоА карбонил- мутазы в фибробластах.

**Дифференциальная диагностика** про- водится с другими заболеваниями группы органических ацидемии на основании изу- чения спектра органических кислот, содер- жащихся в крови или в моче. В связи с на- личием характерных изменений МРТ-кар- тины головного мозга, метилмалоновую ацидемию требуется дифференцировать от подострой некротизирующей энцефало- миопатии Лея.

**Лечение**  $V_{12}$ -резистентных форм болез- ни осуществляется комплексно с примене- нием диетотерапии, карнитина, антибакте- риальных препаратов. Основной принцип диетотерапии заключается в резком огра- ничении белка - до 0,75-1,4 г/кг с обяза- тельным дополнительным введением неза- менимых L-аминокислот (кроме изолейци- на, валина, метионина и треонина), вита- минов и микроэлементов. Для облегчения вскармливания детей раннего возраста широко применяется зондовое питание.

При развитии острых метаболических кри- зов используются методы интенсивного лечения, в частности, гемофильтрация [6].

Дополнительным способом коррекции обмена пропионатов является антибакте- риальная терапия (метронидазол в дозе 11 мг/кг/сут за один прием в течение 2 нед), подавляющая кишечную флору, ко- торая продуцирует пропионовые производ- ные. Для коррекции вторичного дефицита карнитина и выведения накапливающихся ацил-радикалов на длительные сроки на- значают препараты L-карнитина от 50 до 100 мг/кг.

Для лечения  $V_{12}$ -зависимых форм метилмалоновой ацидемии используются высокие дозы (до 15 мг/сут) различных препаратов этого витамина (аденозилко- баламин, гидроксикобаламин и др.), вво- димые внутримышечно или перорально. В первые месяцы жизни дети нуждаются в ограничении приема белка с пищей, но с возрастом белковая толерантность мо- жет повышаться, что позволяет расши- рить пищевой рацион. Дополнительно в курс лечения вводят L-карнитин. Наилуч- шие результаты получены в случае пре- натального выявления заболевания и на- чала лечения высокими дозами витамина  $V_{12}$  (22 мг/сут) в третьем триместре бере- менности.

#### **4.1.1.13. Пропионовая ацидемия**

Пропионовая ацидемия впервые описа- на F.A.Hommes et al. в 1968 г. [69]. Ее час- тоты, по-видимому, составляет около 1 : 350 000 новорожденных. Однако в Сау- довской Аравии частота заболевания сре- ди новорожденных достигает 1 : 2000 [70]. В Гренландии выявлена необычно высокая популяционная частота носительства пато- логии - 5% [71].

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования патологии - аутосомно- рецессивный. Заболевание отличается ге- нетической гетерогенностью. Выделяют две клинически сходные формы болезни

(тип I и тип II), обусловленные дефицитом α- или β-субъединиц пропионил-КоА карбоксилазы, участвующей в метаболизме ряда аминокислот (изолейцина, валина, треонина, метионина), жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов и холестерина. Ген, кодирующий активность β-субъединицы локализован на длинном плече хромосомы 13, в сегменте q32, а (α-субъединицы - на длинном плече хромосомы 3, в сегменте q21 - q22.

Патогенез пропионовой ацидемии сходен с патогенезом метилмалоновой ацидемии: накопление пропионатов, жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов, развитие тяжелого кетоацидоза, вторичной недостаточности карнитина [57].

**Клиническая характеристика.** Заболевание отличается острым развитием в первые дни жизни (реже - в первые месяцы жизни), протекает приступообразно [54]. Начальные признаки - рвота, дегидратация, отказ от еды, снижение массы тела, инфантильные спазмы, дыхательные расстройства (тахипноэ, сменяющееся апноэ), генерализованная мышечная гипотония, гиперрефлексия, вялость, сонливость, коматозные состояния. Возможно развитие внутримозговых кровоизлияний, острого панкреатита и кардиомиопатии [72]. В некоторых случаях обращает на себя внимание своеобразное лицо больных: одутловатые щеки, увеличенная верхняя губа. Летальность в раннем возрасте достигает до 40%.

Дети отстают в физическом и психомоторном развитии, часто болеют респираторными и желудочно-кишечными инфекционными заболеваниями (до 80% детей), у 7<sub>3</sub> пациентов наблюдается эритематозный дерматит [70]. В клинической картине заболевания у больных старшего возраста преобладают умственная отсталость, микроцефалия, резистентная симптоматическая эпилепсия, спастический тетрапарез.

**Лабораторные и функциональные исследования.** Для пропионовой ацидемии типичны метаболические кризы, которые протекают в виде тяжелого кетоацидоза

и сопровождаются гипераммониемией, гиперглицинемией, снижением уровня глюкозы в крови, лейко- и тромбоцитопенией. Повышена экскреция с мочой 3-гидроксипропионовой кислоты, метилцитрата, тиглилглицина, пропионилглицина, 3-гидроксимасляной, 3-гидрокси-п-валериановой кислот и некоторых других производных. В крови определяется высокое содержание пропионовой кислоты, глицина и лизина [67].

Компьютерное и магнитно-резонансное томографические исследования выявляют признаки атрофии корковых отделов головного мозга, расширение ликворных пространств, нарушение миелинизации, изменения в области базальных ганглиев [68]. При патоморфологическом исследовании в ткани головного мозга больных обнаруживаются вакуолизация и спонгиозная дегенерация белого вещества и базальных ганглиев, васкуляризация с отеком эндотелиальных клеток, а также острые гипоксически-ишемические повреждения в таламусе, хвостатом ядре, бледном шаре, скорлупе.

Диагноз устанавливается на основании совокупности клинических данных, характерных приступов кетоацидоза и типичных изменений спектра органических кислот, содержащихся в моче. Возможно выявление дефицита пропионил-КоА карбоксилазы в культуре фибробластов.

**Дифференциальная диагностика** проводится с другими заболеваниями группы органических ацидемии на основании исследования состава органических кислот, содержащихся в крови или в моче. Наличие изменений МРТ-картины головного мозга, особенно в области базальных ганглиев, заставляет осуществлять дифференциальный диагноз с подострой некротизирующей энцефалопатией Лея. Упорная повторяющаяся рвота в раннем возрасте дает основание исключать пилоростеноз, порок развития кишечника.

**Лечение.** Основу лечения составляет диетотерапия, резко ограничивающая поступление аминокислот - изолейцина, ва-

лина, треонина и метионина до минимальной суточной потребности. В результате содержание белка в рационе снижается до 0,5-1,5 г/кг, в зависимости от индивидуальной толерантности. Обязательная коррекция рациона осуществляется путем назначения специальных питательных смесей, содержащих все другие L-аминокислоты, а также минеральные вещества, микроэлементы и витамины. Количество принимаемой смеси рассчитывается таким образом, чтобы содержание суммарного белка в суточном рационе достигло 2 г/кг массы тела. Калорийность питания составляет 34-42 ккал/кг. Для вскармливания детей первых недель и месяцев жизни нередко применяется зондовое кормление, в отдельных случаях накладывается гастростома.

Дополнительное медикаментозное лечение включает препараты L-карнитина (до 100 мг/кг/сут) с целью борьбы с карнитиновой недостаточностью, курсы метронидазола для подавления кишечной флоры, продуцирующей пропионаты в процессе своей жизнедеятельности (10-15 мг/кг в течение 2 нед). В отдельных случаях продемонстрирована клиническая эффективность трансплантации печени [57].

#### **4.1.1.14 Болезнь «кленового сиропа»**

Впервые болезнь «кленового сиропа» (лейциноз) описали J. Menkes et al. в 1954 г. [73]. Частота патологии в некоторых странах Европы составляет 1 : 120 000 новорожденных, в США - 1 : 290 000.

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Заболевание вызвано дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, функционирующей на втором этапе катаболизма трех аминокислот - лейцина, изолейцина и валина. Патология отличается генетической гетерогенностью, так как дегидрогеназа кетокислот с разветвленной цепью состоит из 4 субъединиц (E<sub>1</sub>-α, E<sub>1</sub>-β,

E<sub>2</sub> и E<sub>3</sub>), каждая из которых кодируется отдельным геном. Их локализация: 19q13.1-q13.2, 6p22-p21, 1p31, 7q31-q32, соответственно, [74, 75].

Патогенез заболевания, по-видимому, связан с накоплением разветвленно-цепочечных аминокислот, их производных и дефицитом других нейтральных аминокислот - аланина, глицина, глутамина и др. Не исключено, что важную роль в патогенезе неврологических расстройств играют развивающиеся нарушения функции митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования [76].

**Клиническая характеристика.** Клиническое течение болезни «кленового сиропа» имеет четыре варианта: классический (тяжело протекающий и наиболее часто встречающийся), интермиттирующий, промежуточный и тиамин-зависимый.

Первые симптомы классической формы заболевания появляются на первой неделе жизни ребенка. Остро, без видимых причин ухудшается общее состояние, отмечаются генерализованные судороги, повышенная возбудимость, резкий крик, отказ от пищи, упорная рвота, мышечная гипертония, развиваются признаки обезвоживания. Затем возбуждение сменяется вялостью, угнетением центральной нервной системы, возможны коматозные состояния. Периоды мышечного гипертонуса чередуются с выраженной гипотонией. На коже появляются эритематозные высыпания. Обращает на себя внимание необычный ароматический запах мочи, описанный как запах кленового сиропа. Заболевание протекает очень тяжело и нередко приводит к летальному исходу, основной причиной смерти в таком случае служит отек мозга [65].

Дети резко отстают в психомоторном развитии. В неврологическом статусе определяются мышечная дистония, пирамидные нарушения, судорожный синдром. В связи с развивающимся иммунодефицитом отмечается склонность к повторным инфекционным заболеваниям. У отдельных пациентов наблюдали панкреатит.



Интермиттирующая форма болезни характеризуется выраженным приступообразным течением. Обострение провоцируется интеркуррентным заболеванием, хирургическим вмешательством, приемом больших количеств белка и другими факторами. В межприступном периоде часто не обнаруживается никакой клинической симптоматики.

Промежуточная форма отличается менее злокачественным течением без выраженных приступов. Больные отстают в психомоторном развитии, у них отмечаются судороги, мышечная гипотония.

Тиамин-зависимая форма болезни по своим проявлениям и течению сходна с интермиттирующим или промежуточным вариантами, хотя встречается реже. При этом варианте заболевание обычно развивается после неонатального периода.

**Лабораторные и функциональные исследования.** При болезни «кленового сиропа» основные обменные расстройства характеризуются ацидозом, кетозом, высоким содержанием молочной кислоты в крови, склонностью к гипогликемии. В крови и моче накапливаются аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин). В крови снижено содержание аланина, глицина. С мочой экскретируются 2-кетоизовалериановая, 2-гидроксиизокапроновая, 2-гидрокси-3-метил-п-валериановая, 2-кетоизокапроновая и другие органические кислоты. Присутствие в моче этих производных обуславливает необычный запах, а также положительную пробу с реактивом Феллинга или 2,4-динитрофенилгидразином. Активность ключевого фермента дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью в лейкоцитах и фибробластах больных при классическом варианте болезни составляет менее 2% от нормальных значений, при интермиттирующем, промежуточном и тиамин-зависимом вариантах - 5-20%, 3-30% и около 40% от нормы, соответственно, [58].

Магнитно-резонансное томографическое исследование головного мозга выяв-

ляет признаки диффузного отека мозговой ткани (особенно в острый период), изменение белого вещества мозга, мозжечка и базальных ганглиев, в частности, белого шара, таламуса, ствола мозга, внутренней и наружной капсул [77, 78].

Диагноз устанавливается при выявлении характерных изменений спектра аминокислот и органических кислот в биологических жидкостях и подтверждается обнаружением дефекта дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью в лейкоцитах и фибробластах. В качестве одного из диагностических маркеров предлагается использовать соотношение молярных концентраций лейцина и аланина в крови. У больных детей коэффициент лейцин/аланин составляет 1,3-12,4, что в 2-20 раз выше нормальных значений (0,1-0,5).

**Дифференциальная диагностика** проводится с последствиями перинатального поражения ЦНС и с другими формами органических ацидемий.

**Лечение** первых трех вариантов заболевания основано на применении мало-белковой элиминационной диеты. Основу диетического рациона больных составляют продукты растительного происхождения. Допустимое количество потребляемых с пищей аминокислот с разветвленной углеродной цепью рассчитывается, в зависимости от толерантности организма. У новорожденных с классической формой болезни «кленового сиропа» толерантность к лейцину составляет 60-90 мг/кг/сут, на протяжении 1-го года жизни толерантность снижается до 40 мг/кг/сут. Дети 2-го года жизни обычно благополучно усваивают пищевой рацион, содержащий 20-30 мг лейцина на кг массы тела. Толерантность к лейцину больных более старшего возраста и взрослых составляет, соответственно, 15-25 и 10-15 мг/кг/сут. Калорийность суточного рациона больных должна достигать 120-150 ккал/кг у новорожденных, 80-100 ккал/кг - у детей и 40-50 ккал/кг - у взрослых [58].

Для восполнения дефицита белка больным назначают специальные лечебные смеси, лишенные лейцина, изолейцина и валина, но содержащие остальные незаменимые аминокислоты. Объем лечебной смеси определяют, исходя из потребности ребенка в дополнительном введении белка, чтобы его общее количество (включая белок натуральных продуктов) составляло около 2 г/кг/сут.

Об адекватности лечебного питания, в первую очередь, судят по уровню лейцина в крови: он должен находиться в пределах 100-300 мкмоль/л (норма 50-160 мкмоль/л). Опасно как увеличение, так и резкое снижение содержания лейцина в крови.

Помимо контроля уровня лейцина, необходимо следить за содержанием в крови других аминокислот. Оптимальный уровень изолейцина и валина у детей с болезнью «кленового сиропа» составляет 200-400 мкмоль/л, аланина - 275-450 мкмоль/л. Низкий уровень указанных аминокислот в крови свидетельствует о дефиците белка, сопровождающимся снижением аппетита, сонливостью, вызывающим развитие энтеропатии, эритематозного дерматита, задержку физического развития больных. С целью предупреждения этих состояний детям, как правило, назначают от 50 до 150 мг изолейцина и валина в сут, в зависимости от показателей в крови.

Дополнительная лекарственная терапия включает препараты L-карнитина (20-40 мг/кг/сут), тиамин, липоевую кислоту в физиологических дозах, ноотропные и сосудистые средства.

Диетотерапия наиболее эффективна в случае раннего назначения - с первых дней или недель жизни. Острые состояния в течение болезни, особенно в периоде новорожденное™, требуют применения комплекса интенсивных лечебных мероприятий, из которых наиболее важно внутривенное введение солевых растворов, поддерживающих осмолярность и уровень натрия в крови [58]. Проводятся также процедуры заменного переливания крови, гемофильтрации, перитонеального диализа.

Альтернативным способом лечения является трансплантация печени. Пересадка этого органа значительно повышает толерантность больных к лейцину и дает возможность существенно расширить пищевой рацион.

Тиамин-зависимая форма поддается лечению витамином В<sub>6</sub> доза которого обычно превышает 100 мг в сут. Описаны случаи эффективной терапии более низкими дозами витамина В<sub>6</sub> - около 30 мг в сут [65].

#### **4.1.1.15. Глутаровая ацидемия I типа**

Глутаровая ацидемия I типа описана S. Goodman et al. в 1974 г. [79]. Частота заболевания в европейской популяции составляет 1 : 40 000 [80].

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Ген локализован на коротком плече хромосомы 19, в локусе 19p13.2. При генеалогическом анализе нередко обращает на себя внимание наличие у пробанда родственников, страдающих эпилепсией и макроцефалией.

Заболевание обусловлено дефектом глутарил-КоА дегидрогеназы, принимающей участие в обмене аминокислот лизина, гидроксипролина и триптофана. Патогенез патологии, по-видимому, связан с накоплением глутарил-КоА, вторичным ингибированием синтеза у-аминомасляной кислоты, дефицитом L-карнитина и нарушениям ФАД-зависимых процессов электронного транспорта.

**Клиническая характеристика.** Заболевание обычно выявляется в возрасте от 2 мес до 3 лет, хотя увеличение размеров головы примерно у 40% детей с глутаровой ацидемией I типа отмечается с рождения, а у 70% - с периода новорожденности. Выделяют острое и подострое течение болезни.

Острое течение болезни наблюдается у большинства (до 75%) больных. Начальные клинические симптомы обнаруживаются на фоне интеркуррентного инфекционного заболевания в виде энцефалитоподобных проявлений (лихорадка, беспокойство, по-

вышенная раздражительность, тонико-кλονические судороги, нарушение сознания, общая слабость, сонливость, расстройства сосания и глотания). Далее происходит быстрый регресс ранее приобретенных навыков, резко нарушается мышечный тонус, мышечная гипотония чередуется с гипертонией вплоть до ригидности. Развивается тетрапарез, появляются хореоформные непроизвольные движения мышц лица, туловища, конечностей. Смертность в острый период составляет около 15% [54].

Приблизительно в 25% наблюдений заболевание развивается подостро. В этих случаях с первых недель жизни отмечается мышечная гипотония, сменяющаяся дистонией, наблюдаются нарушения моторного развития, формируется спастический паралич с хореоатетозом. Возможны эпизоды гипертермии и рвоты.

В развернутой стадии болезни у большинства детей отмечается макроцефалия (70-90% больных). Основные проявления можно охарактеризовать как дистонически-дискинетический синдром с туловищной гипотонией, гипертонусом конечностей и хореоатетозом. Отмечается диссоциация между значительными двигательными расстройствами и умеренным поражением интеллектуальной сферы. Снижение интеллекта определяется не более чем у 40% больных, однако, у большинства детей выражена дизартрия. Больным свойственны вегетативные нарушения: обильная потливость, иногда гипертермические кризы. У части пациентов отмечается увеличение размеров печени с нарушением функции. Серьезным осложнением патологии служат субдуральные кровоизлияния или кровоизлияния в сетчатку. В возрасте старше 5 лет заболевание мало прогрессирует [80].

Тяжесть клинических проявлений болезни коррелирует с частотой энцефалитических кризов. В старшем возрасте тяжелое поражение нервной системы наблюдается у 80% пациентов, тогда как у 10% - выявляются умеренные экстрапирамидные расстройства, а у 10% детей с глутаровой аци-

демией I типа клинические симптомы полностью отсутствуют [81].

**Лабораторные и инструментальные исследования.** У больных с глутаровой ацидемией I типа отмечаются умеренные обменные нарушения: метаболический ацидоз, кетоз, низкое содержание глюкозы и свободного L-карнитина, может регистрироваться небольшое увеличение уровня аммиака в крови. В моче обнаруживается высокая экскреция глутаровой, 3-гидроксиглутаровой кислот и глутарилкарнитина. В крови обычно определяется повышенный уровень 2-аминоадипиновой кислоты, сахаропина, иногда аланина, глицина, глутаминовой, молочной и пировиноградной кислот. В ликворе снижен уровень у-аминомасляной кислоты.

Компьютерное и магнитно-резонансное томографические исследования головного мозга выявляют характерные изменения: расширение желудочковой системы, сильвиева водопровода и других ликворосодержащих пространств, генерализованную атрофию белого вещества с признаками нарушенной миелинизации, фокальные участки атрофии в области лобно-височных долей, снижение плотности белого вещества мозга, хвостатого и чечевицеобразного ядер, иногда субдуральные гематомы. Диффузное снижение плотности белого вещества, фокальная атрофия лобно-височных отделов и субдуральные гематомы являются ранними признаками болезни. Они формируются внутриутробно или в первые месяцы жизни ребенка. При морфологическом исследовании головного мозга определяются значительная атрофия ткани мозга и мозжечка, вентрикуломегалия, астроцитоз, вакуолизация белого вещества, особенно выраженная в височных, перивентрикулярных, затылочных областях и в скорлупе.

Диагноз основывается на выявлении высокой экскреции с мочой глутаровой, 3-гидроксиглутаровой кислот и может быть подтвержден определением низкой активности глутарил-КоА дегидрогеназы в фибробластах кожи или лимфоцитах.

**Дифференциальная диагностика** проводится с энцефалитом, хореей, синдромом Рейе, энцефаломиопатией Лея. Для исключения глутаровой ацидемии I типа обследованию, в первую очередь, подлежат дети с макроцефалией, остро или подостро манифестирующими двигательными нарушениями, дистонией, задержкой развития, хореоатетозом и признаками лобно-височной атрофии на компьютерной или магнитно-резонансной томограммах.

**Лечение** глутаровой ацидемии I типа включает диетическую и лекарственную терапию. Больным рекомендуется мало-белковая диета (до 1 г/кг белка) с ограничением в суточном рационе лизина (40-60 мг/кг) и триптофана (15-40 мг/кг). Дополнительно дети получают рибофлавин (кофактор глутарил-КоА дегидрогеназы) в дозе до 100 мг в сут (в отдельных случаях до 200 мг), L-карнитин от 50 до 100 мг/кг/сут, баклофен (аналог  $\gamma$ -аминомасляной кислоты) 1-2 мг/кг [54].

#### **4.1.1.16. Множественный дефицит карбоксилаз**

Впервые сообщения о больных раннего возраста, страдающих тяжелым поражением нервной системы, в сочетании с кожными проявлениями, появились в литературе в начале 70-х годов XX века. В связи с высокой экскрецией органических кислот, в обмене которых принимают участие биотин-зависимые карбоксилазы (ацетил-КоА карбоксилаза, пируваткарбоксилаза, пропионил-КоА карбоксилаза и 3-метилкротонил-КоА карбоксилаза), патология получила наименование «множественный дефицит карбоксилаз». При этом на основании сроков манифестации были выделены неонатальная и поздняя формы заболевания. В 1981 г. V. Burri et al. [82] и в 1983 г. V. Wolf et al. [83] установили первичные ферментные дефекты, характерные для этих форм патологии, представляющих собой генетически гетерогенные состояния (табл. 4.1.1.8): неонатальная форма множествен-

ного дефицита карбоксилаз (дефицит синтетазы голокарбоксилаз) и поздняя форма (дефицит биотинидазы).

Частота неонатальной формы множественного дефицита карбоксилаз не установлена. Частота поздней формы, по-видимому, составляет 1 : 24 000-1 : 35 000 новорожденных.

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования патологии - аутосомно-рецессивный. Локализация генов указана в таблице 4.1.1.8. Заболевание обусловлено дефицитом ферментов, обеспечивающих функционирование ряда карбоксилаз - ацетил-КоА карбоксилазы, пируваткарбоксилазы, пропионил-КоА карбоксилазы и 3-метилкротонил-КоА карбоксилазы, участвующих в процессах глюконеогенеза, обмене некоторых аминокислот - метионина, треонина, лейцина, изолейцина и валина, жирных кислот и холестерина. Синтетаза голокарбоксилаз катализирует присоединение биотина к апокарбоксилазе и образование активного фермента. Биотинидаза обеспечивает восстановление свободного биотина и делает его пригодным для связывания с апокарбоксилазой.

**Клиническая характеристика.** Неонатальная форма множественного дефицита карбоксилаз нередко дебютирует с первых дней жизни. Лишь в отдельных случаях первые признаки появляются позже пятилетнего возраста. Манифестация поздней формы заболевания обычно происходит в первом полугодии жизни (не ранее 2-недельного возраста), иногда - на 2-3 году жизни. Клинические проявления отличаются выраженной тяжестью, основу симптомокомплекса представляет сочетание поражений нервной системы и кожи (табл. 4.1.1.8).

**Лабораторные и функциональные исследования.** Тяжесть состояния больных обусловлена, главным образом, метаболическим ацидозом, сопровождающимся кетозом, молочной и пировиноградной ацидемией, низким уровнем глюкозы в крови. Иногда определяется высокое содержание в крови аланина и аммиака.

В моче повышена экскреция органических кислот: 3-гидроксиизовалериановой, 3-гидрокси-п-валериановой, 3-метилкротоновой, пропионовой, 3-гидроксипропионовой, 2-метил-3-гидроксимасляной кислот, метилцитрата, 3-метилкротонилглицина и некоторых других производных [54].

Компьютерно-томографическая картина головного мозга обнаруживает расширение желудочковой системы и борозд головного мозга, диффузные изменения белого вещества с признаками церебральной и церебеллярной атрофии, иногда нарушения в области хвостатого и чечевицеобразного ядер по типу геморрагического инфаркта.

Диагноз устанавливается на основании совокупности перечисленных клинко-биохимических данных и подтверждается определением сниженной активности синтетазы голокарбоксилаз или биотинидазы в крови.

**Дифференциальная диагностика.** Эти состояния необходимо дифференцировать с другими формами органических ацидезий, в первую очередь, на основании исследования экскреции органических кислот. Для разграничения неонатальной и поздней форм множественного дефицита карбоксилаз используются исследования ключевых ферментов в крови, а также определение активности биотин-зависимых карбоксилаз в фибробластах, выращенных в бедной биотином среде: при неона-

тальной форме их активность низкая, а при поздней - нормальная.

**Лечение.** Заболевания хорошо поддаются лечению биотином в средней дозе 10 мг/сут (5-40 мг/сут). При тяжелом состоянии детей дозы могут увеличиваться до 100-150 мг/сут. По жизненным показаниям препарат вводится парентерально. Длительное наблюдение за больными, получающими поддерживающую терапию биотином в дозе от 2,5 до 10 мг/сут, не выявило у них каких-либо неблагоприятных последствий. Дополнительно детям назначается L-карнитин (до 50 мг/кг/сут). Своевременное лечение обуславливает быстрое и стойкое улучшение состояния больных и обеспечивает благоприятный прогноз их развития [84].

#### 4.1.1.17. Другие органические ацидезий

Сведения о некоторых других наследственных нарушениях обмена органических кислот представлены в табл. 4.1.1.9. Эти заболевания были описаны в 70-х годах XX века. Частота 3-метилкротонилглицинурии в Австралии, Германии и США колеблется от 1 : 27 000 до 1 : 52 000 новорожденных [85]. Частота 3-метилглутаровой и 3-гидрокси-3-метилглутаровой ацидезий не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования заболеваний - аутосом-

Таблица 4 1 1 8 . Генетические формы множественного дефицита карбоксилаз

Нозологическая форма	Локализация гена	Дефектный фермент	Клинические признаки
Неонатальная форма	21q22.1	Синтетаза голокарбоксилаз	Рвота, отказ от еды, тонико-клонические судороги, миоклонии, мышечная гипотония, вялость, сонливость, летаргия, дыхательные расстройства, эритематозный дерматит, отставание физического и психомоторного развития
Поздняя форма	3p25	Биотинидаза	Тонико-клонические судороги, миоклонии, мышечная гипотония, атаксия, задержка психомоторного развития, угнетение центральной нервной системы, коматозные состояния, себорейный дерматит, выпадение волос, иногда атрофия зрительных нервов, тугоухость, кандидоз, «кошачий» запах мочи

Таблица 4.1.19. Другие наследственные органические ацидемии

Нозологическая форма	Локализация гена	Дефектный фермент	Клинические признаки	Обменные нарушения
3-Метилкротонил-глицинурия, тип I, тип II	3q25-q27 5q12-q13	3-Метилкротонил-КоА карбоксилаза (α- и р-субъединицы)	Рвота, отказ от еды, дегидратация, угнетение ЦНС, летаргия, тонико-клонические судороги, мышечная гипотония, отставание психомоторного развития	Кетоацидоз, гипогликемия, снижение содержания глюкозы, карнитина в крови, увеличение уровня молочной кислоты, иногда валина, изолейцина и лейцина. Высокая почечная экскреция 3-гидроксиизовалериановой кислоты, 3-метилкротонилглицина
3-Метилглутаконовая ацидемия, тип 1	Хромосома 9	3-Метилглутаконил-КоА гидратаза	Отставание психомоторного и речевого развития, судороги, мозжечковая атаксия, спастический парапарез, хореоатетоз, атрофия зрительных нервов, иногда летаргия	Ацидоз, гипогликемия. Высокая почечная экскреция 3-метилглутаконовой и 3-метилглутаровой кислот
3-Гидрокси-3-метилглутаровая ацидемия	1pter-p33	3-Метилглутаконил-КоА лиаза	Тонико-клонические судороги, мышечная гипотония, вялость, сонливость, угнетение ЦНС, дыхательные нарушения, рвота, дегидратация, увеличение печени, отставание психомоторного развития	Ацидоз, гипогликемия, увеличение активности трансаминаз, содержания аммиака, молочной и пировиноградной кислот в крови. Высокая почечная экскреция 3-гидроксиизовалериановой, 3-метилглутаровой, 3-метилглутаконовой и 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислот

но-рецессивный. Локализация мутантных генов и ключевые ферментные дефекты указаны в табл. 4.1.1.9. Обсуждаемые формы патологии связаны с нарушением различных этапов метаболизма лейцина. Патогенетические особенности заболеваний мало изучены. По-видимому, существенное значение имеет избыточное накопление продуктов неправильного обмена (3-гидроксиизовалериановой кислоты, 3-метилкротонил-КоА, 3-метилглутаконил-КоА, 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА), которые выводятся из организма в виде глициновых и карнитиновых конъюгатов, что ведет к истощению эндогенных запасов карнитина. Недостаточность последнего обуславливает нарушение процессов транспорта и окисления жирных кислот и способствует развитию гипогликемии [86].

**Клиническая характеристика** патологии представлена в таблице 4.1.1.9. Сроки

манифестации заболеваний переменны. Обычно первые признаки появляются в первом полугодии жизни, иногда сразу после рождения. В редких случаях болезнь манифестирует у детей старшего возраста.

**Лабораторные и функциональные исследования.** Основные обменные нарушения, характерные для данных заболеваний, - ацидоз и гипогликемия. С мочой экскретируются органические кислоты, являющиеся дериватами лейцина и его метаболитов (табл. 4.1.1.9). Диагноз может быть установлен путем определения специфической органической ацидурии и выявления низкой активности соответствующих ферментов (3-метилкротонил-КоА карбоксилазы, 3-метилглутаконил-КоА гидратазы, 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы) в лимфоцитах или фибробластах.

**Дифференциальная диагностика.** Заболевания необходимо дифференцировать

с другими формами органических ацидемий; 3-гидрокси-3-метилглутаровую ацидемию следует исключать у детей с синдромом Рейе (энцефалогепатопатией) [87].

**Лечение** заболеваний разработано недостаточно. Предложена диетотерапия, ограничивающая поступление белка с пищей до 1,2-1,7 г/кг/сут и лейцина до минимальной суточной потребности (около 60 мг/кг массы у детей первого года жизни,

600 мг/сут у детей старше 1 г.). Больным с 3-гидрокси-3-метилглутаровой ацидемией рекомендуется дополнительно ограничивать прием жиров (1,4 г/кг/сут или 25% общей калорийности рациона). Детям назначают L-карнитин 75-100 мг/кг и глицин в дозе от 100 до 250 мг/кг (в раннем возрасте). Для лечения больных с 3-метилкротонилглицинурией используют биотин 10-20 мг/сут.

## Литература

1. Николаева Е.А., Денисова С.Н., Семьякина А.Н., Новиков П.В. Принципы патогенетической терапии наследственных болезней обмена веществ у детей. Вопросы детской диетологии 2003; (1): 57-60.
2. Hanley W.B., Lee A.W., Hanley A.J., et al. «Hypotyrosinemia» in phenylketonuria. Molec Genet Metab 2000; 69: 286-94.
3. Leuzzi V., Bianchi M. C, Tosetti M., et al. Clinical significance of brain phenylalanine concentration assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in phenylketonuria. J Inher Metab Dis 2000; 23: 563-70.
4. Levy H.I. Phenylketonuria: Old disease, new approach to treatment. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:1811-3.
5. Waisbren S.E., Zaff J. Personality disorder in young women with treated phenylketonuria. J Inher Metab Dis 1994; 17: 584-92.
6. Weglage J., Grenzebach M., Pietsch M., et al. Behavioural and emotional problems in early-treated adolescents with phenylketonuria in comparison with diabetic patients and healthy controls. J Inher Metab Dis 2000; 23: 487-96.
7. Курбатов М.Б., Николаева Е.А., Троицкая Л.А. и др. Комплексное лечение фенилкетонурии с учетом коррекции нарушений обмена катехоламиновых нейромедиаторов. Материнство и детство 1992; (4-5): 5-7.
8. Sarkissian Ch.N., Shao Z., Blain F., et al. A different approach to treatment of phenylketonuria: Phenylalanine degradation with recombinant phenylalanine ammonia lyase. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 2339-44.
9. Niederwieser A., Ponzzone A., Curtius H.C. Differential diagnosis of tetrahydrobiopterin deficiency. J Inner Metab Dis 1985; 8(Suppl 1): 34-8.
10. Dianzani I., de Sanctis L, Smooker P.M., et al. Dihydropteridine reductase deficiency: physical structure of the QDPR gene, identification of two new mutations and genotype-phenotype correlations. Hum Mutat 1998; 12: 267-73.
11. Tanguay R.M., Valet J.P., Lescault A., et al. Different molecular basis for fumarylacetoacetate hydrolase deficiency in the two clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I). Am J Hum Genet 1990; 47: 308-16.
12. Van Sprosen F.J., Smit G.P.A., Wijburg F.A., et al. Tyrosinaemia type I: considerations of treatment strategy and experiences with risk assessment, diet and transplantation. J Inher Metab Dis 1995; 18:111-4.
13. Kim S.Z., Kupke K.G., Ierardi-Curto L, et al. Hepatocellular carcinoma despite long-term survival in chronic tyrosinaemia I. J Inher Metab Dis 2000; 23: 791-804.
14. Mitchell G., Laroche J., Lambert M., et al. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. N Eng J Med 1990; 322: 432-7.
15. Lindstedt S., Holme E, Lock E.A., et al. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Lancet 1992; 340:813-7.
16. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). J Inher Metab Dis 1998; 21: 507-17.

17. Chitayat D., Balbul A., Hani V., et al. Hereditary tyrosinaemia type II in a consanguineous Ashkenazi Jewish family: intrafamilial variation in phenotype; absence of parental phenotype effects on the fetus. *J Inher Metab Dis* 1992; 15:198-203.
18. Barr D., Kirk J.M., Laing S.C. Outcome in tyrosinemia II. *Arch Dis Child* 1991; 66:1249-50.
19. Tallab T.M. Richner-Hanhart syndrome: importance of early diagnosis and early intervention. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(5 Pt 2): 857-9.
20. Nagata N., Matsuda I., Oyanaga K. Estimated frequency of urea cycle enzymopathies in Japan. *Am J Med Genet* 1991; 39: 228-9.
21. Caldovic L, Morizono H, Panglao M.G., et al. Null mutations in the N-acetylglutamate synthase gene associated with acute neonatal disease and hyperammonemia. *Hum Genet* 2003; 2: 75-8.
22. Wong L.-J.C, Craigen W.J., O'Brien W.E. Postpartum coma and death due to carbamoyl-phosphate synthetase I deficiency. *Ann Intern Med* 1994; 120: 216-7.
23. Gaspari R., Arcangeli A., Mensi S. Late-onset presentation of ornithine transcarbamylase deficiency in a young woman with hyperammonemic coma. *Ann Emerg Med* 2003; 41:104-9.
24. Plecko B., Erwa W., Wermuth B. Partial N-acetylglutamate synthetase deficiency in a 13-year-old girl: diagnosis and response to treatment with N-carbamylglutamate. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 996-8.
25. Nozaki J., Dakeishi M., Ohura T., et al. Homozygosity mapping to chromosome 5p15 of a gene responsible for Hartnup disorder. *Biochem Biophys Res Comm* 2001; 284: 255-60.
26. Martin J.R, Mellor C.S., Fraser F.C. Familial hypertryptophanemia in two siblings. *Clin Genet* 1995; 47:180-3.
27. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., et al. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. NY: McGraw-Hill (8th ed.). 2001; Vol.2.
28. Николаева ЕА. Наследственные болезни обмена аминокислот, сопровождающиеся нарушением нервно-психического развития. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой, М., 2001; 44-51.
29. McKusick V.A. *Mendelian Inheritance in Man*. NY, 1993.
30. Kruger W.D., Wang L, Jhee K.H., et al. Cystathionine beta-synthase deficiency in Georgia (USA): correlation of clinical and biochemical phenotype with genotype. *Hum Mutat* 2003; 22(6): 434-41.
31. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Семьякина А.Н. Наследственные болезни обмена веществ. Наследственная патология человека. Под ред. Ю.Е.Вельтищева, Н.П.Бочкова. М., 1992; 1: 41-101.
32. Семьякина А.Н. Клинический полиморфизм наследственных заболеваний соединительной ткани у детей. Автореф. дисс.... докт. мед. наук. М., 1995; 15-38.
33. Pullin C.H., Bonham J.R., McDowell I.F., et al. Vitamin C therapy ameliorates vascular endothelial dysfunction in treated patients with homocystinuria. *J Inher Metab Dis* 2002; 25(5): 107-18.
34. Buoni S., Di Bartolo R.M., Molinelli M., et al. Atypical BECTS and homocystinuria. *Neurol* 2003; 61(8): 1129-31.
35. Барашнева С.М., Пахомова В.М. Принципы построения диеты при гомоцистинурии. Клиническая генетика. Сборник научн. трудов. М., 1975; 106-16.
36. Singh R.H., Kruger W.D., Wang L, et al. Cystathionine beta-synthase deficiency: effects of betaine supplementation after methionine restriction in B<sub>6</sub>-nonresponsive homocystinuria. *Genet Med* 2004; 6(2): 90-5.
37. Freeman J.M., Finkelstein J.D., Mudd S.H., Uhlendorf B.W. Homocystinuria presenting as reversible schizophrenia: a new defect in methionine metabolism with reduced methylenetetrahydrofolate-reductase activity. (Abstract). *Pediatr Res* 1972; 6:423.
38. Chen Z., Karaplis A.C., Ackerman S.L., et al. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum Molec Genet* 2001; 10: 433-43.
39. Rosenblatt D.S., Thomas I.T., Watkins D., et al. Vitamin B<sub>12</sub>-responsive homocystinuria and megaloblastic anaemia: heterogeneity in methylcobalamin deficiency. *Am J Med Genet* 1987; 26: 377-83.
40. Schuh S., Posenblatt D.S., Cooper B.A., et.al. Homocystinuria and megaloblastic anemia



- responsive to vitamin B<sub>12</sub> therapy. *New Eng J Med* 1984; 310: 686-90.
41. Rosenblatt D.S. Personal Communication. Montreal, Quebec, Canada, 1994; 2/7.
42. Fowler B., Schutgens R.B.H., Rosenblatt D.S., et al. Folate-responsive homocystinuria and megaloblastic anaemia in a female patient with functional methionine synthase deficiency (cbl E disease). *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 731-41.
43. ZavadFakova P., Fowler B., Zeman J., et al. Cbl E type of homocystinuria due to methionine synthase reductase deficiency: clinical and molecular studies and prenatal diagnosis in 2 families. *J Inher Metab Dis* 2002; 25: 461-76.
44. Rosenblatt D.S., Cooper B.A., Schmutz S.M., et al. Prenatal vitamin B<sub>12</sub> therapy of a fetus with methylcobalamin deficiency (cobalamin E disease). *Lancet* 1985; 1: 1127-9.
45. Watkins D., Rosenblatt D.S. Genetic heterogeneity among patients with methylcobalamin deficiency: definition of two complementation groups, cblE and cblG. *J Clin Invest* 1988; 81: 1690-4.
46. Carmel R., Watkins D., Goodman S.I., Rosenblatt D.S. Hereditary defect of cobalamin metabolism (cblG mutation) presenting as a neurologic disorder in adulthood. *New Eng J Med* 1988; 318: 1738-41.
47. Watkins D., Ru M., Hwang H.Y., et al. Hyperhomocysteinemia due to methionine synthase deficiency, cblG: structure of the MTR gene, genotype diversity, and recognition of common mutation, P1173L. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 143-53.
48. Hall C.A., Lindenbaum R.H., Arenson E., et al. The nature of the defect in cobalamin G mutation. *Clin Invest Med* 1989; 12: 262-9.
49. Thomas I.T., Rosenblatt D.S., Erbe R.W. Vitamin B<sub>12</sub>-responsive homocystinuria and megaloblastic anemia (cblE) (Abstract). *Am J Hum Genet* 1985; 37: A19 only.
50. Labrune P., Zittoun J., Duvaltier L, et al. Haemolytic uraemic syndrome and pulmonary hypertension in a patient with methionine synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 734-9.
51. Rosenblatt D.S., Cooper B.A. Inherited disorders of vitamin B<sub>12</sub> utilization. *Bio Essays* 1990; 12: 331-4.
52. Tegtmeier-Metzdorf H., Roth B., Gunther M., et al. Ketamine and strychnine treatment of an infant with nonketotic hyperglycinaemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 649-53.
53. Николаева Е.А., Антошечкин А.Т., Казанцева Л.З. Клинические проявления, диагностика и возможности лечения важнейших генетически детерминированных заболеваний, связанных с патологией обмена органических кислот у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1996; 5: 45-50.
54. Ozand P.T., Gascon G.G. Organic acidurias: a review. Part 1. *J Child Neurol* 1991; 6: 197-219.
55. Budd M.A., Tanaka K.R., Holmes L.B., et al. Isovaleric acidemia: clinical feature of a new genetic defect of leucine metabolism. *New Eng J Med* 1967; 277: 321-7.
56. Николаева Е.А. Наследственные нарушения обмена аминокислот и органических кислот, сопровождающиеся судорожным синдромом. В кн.: Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. Руководство для врачей. Под ред. П.А.Темина, М.Ю.Никаноровой. М.: Медицина, 1999; 414-87.
57. Leonard J.V. The management and outcome of propionic and methylmalonic acidemia. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 430-4.
58. Morton D.H. Diagnosis and treatment of MSUD: a study of 36 patients. *Pediatrics* 2002; 109: 999-1008.
59. Bonafe L., Troxler H., Kuster T., et al. Evaluation of urinary acylglycines by electrospray tandem mass spectrometry in mitochondrial energy metabolism defects and organic acidurias. *Mol Genet Metab* 2000; 69(4): 302311.
60. Николаева Е.А., Денисова С.Н., Семьякина С.В. и др. Диагностика и патогенетическое лечение изовалериановой ацидемии у детей. *Вопросы детской диетологии* 2003; 2: 97-100.
61. Oberholzer V.G., Levin B., Burgess E.A., Young W.F. Methylmalonic aciduria: an inborn error of metabolism leading to chronic metabolic acidosis. *Arch Dis Child* 1967; 42: 492-504.
62. Dobson C.M., Wai T., Leclerc D., et al. Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B<sub>12</sub>-responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements. *Proc Nat Acad Sci* 2002; 99: 15554-9.
63. Acquaviva C, Benoist J.-F., Callebaut I., et al. N219Y, a new frequent mutation among mut-0 forms of methylmalonic acidemia in Caucasian patients. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 577-82.

64. Watkins D., Ru M., Hwang H.-Y., et al. Hyperhomocysteinemia due to methionine synthase deficiency, cblG: structure of the MTR gene, genotype diversity, and recognition of a common mutation, P1173L. *Am J Hum Genet* 2002; 71:143-53.
65. Sweetman L, Williams J.C. Branched chain organic acidurias. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. C.R.Scriver, A.L.Beaudet, W.S.Sly, D.Valle, eds. NY: McGraw-Hill (8th ed.) 2001; 2: 2155-7.
66. Baumgartner E.R., Viardot C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic academia. *J Inher Metab Dis* 1995; 18:138-42.
67. Fenton W.A., Gravel R.A., Rosenblatt D.S. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. (8th ed.). C.R.Scriver, A.L.Beaudet, W.S.Sly, D.Valle, eds. NY: McGraw-Hill, 2001; 2176.
68. Brismar J., Ozand P.T. CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. *Am J Neuroradiol* 1994; 15:1459-73.
69. Hommes F.A., Kuipers J.R.G., Elema J.D., et al. Propionicacidemia, a new inborn error of metabolism. *Pediatr Res* 1968; 2: 519-24.
70. Al Essa M., Rahbeeni Z., Jumaah'S., et al. Infectious complications of propionic acidemia in Saudia Arabia. *Ciin Genet* 1998; 54: 90-4.
71. Ravn K, Chloupkova M., Christensen E., et al. High incidence of propionic acidemia in Greenland is due to a prevalent mutation, 1540insCCC, in the gene for the beta-subunit of propionyl CoA carboxylase. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 203-6.
72. Haas R.H., Marsden D.L., Capistrano - Estrada S., et al. Acute basal ganglia infarction in propionic academia. *J Child Neurol* 1995; 10:18-22.
73. Menkes J.H., Hurst P.L., Craig J.M. A new syndrome: progressive familiare infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance. *Pediatrics* 1954; 14: 462.
74. Henneke M., Flaschker N., Helbling C, et al. Identification of twelve novel mutations in patients with classic and variant forms of maple syrup urine disease. *Hum Mutat* 2003; 22(5): 417.
75. Nellis M.M., Kasinski A., Carlson M., et al. Relationship of causative genetic mutations in maple syrup urine disease with their clinical expression. *Mol Genet Metab* 2003; 80(1-2): 189-95.
76. Sgaravatti A.M., Rosa R.B., Schuck P.F., et al. Inhibition of brain energy metabolism by the alpha-keto acids accumulating in. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1639(3): 232-8.
77. Fariello G., Orazi C, Malena S., et al. US patterns in maple syrup urine disease. *Riv Neuroradiol* 1994; 7: 263-4.
78. Ha J.S., Kim T.K., Eun B.L., et al. Maple syrup urine disease encephalopathy: a follow-up study in the acute stage using diffusion-weighted MRI. *Rediatr Radiol* 2003; 9:126-8.
79. Goodman S.I., Moe P.G., Markey S.P. Glutaric aciduria: a new<sup>1</sup> inborn error of amino acid metabolism. (Abstract) *Am J Hum Genet* 1974; 26: 36A.
80. Busquets C, Merinero B., Christensen E., et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Ped Res* 2000; 48: 315-22.
81. Kyllerman M., Skjeldal O.H., Lundberg M., et al. Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and therapeutic considerations. *Mov Disord* 1994; 9: 22-30.
82. Burri B.J., Sweetman L, Nyhan W.L. Mutant holocarboxylase synthetase: evidence for the enzyme defect in early infantile biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. *J Clin Invest* 1981; 68: 1491-5.
83. Wolf B., Grier R.E., Parker W.D., et al. Deficient biotinidase activity in late-onset multiple carboxylase deficiency. (Letter) *New Eng J Med* 1983; 308:161.
84. Livne M., Gibson K.M., Amir N., et al. Holocarboxylase synthetase deficiency: a treatable metabolic disorder masquerading as cerebral palsy. *J Child Neurol* 1994; 9:170-2.
85. Gallardo M.E., Desviat L.R., Rodriguez J.M., et al. The molecular basis of 3-methylcrotonylglycinuria, a disorder of leucine catabolism. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 334-46.
86. Van Hove J.L, Rutledge S.L., Nada M.A., et al. 3-hydroxyisovalerilcarnitine in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 592-601.
87. Gibson K.M., Wappner R.S., Jooste S., et al. Variable clinical presentation in three patients with 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1998; 21: 631-8.

#### 4.1.2. Наследственные болезни углеводного обмена

##### **Общая характеристика**

Углеводы, играющие большую роль в энергообеспечении роста и развития детей, поступают в организм главным образом с пищей в виде моносахаридов (глюкоза, фруктоза, галактоза и др.), дисахаридов (сахароза, мальтоза, изомальтоза и др.) или, чаще, в виде полисахаридов (крахмал, целлюлоза), всасывание которых происходит после предварительного гидролиза под влиянием соответствующих ферментов (сахараза, мальтаза, лактаза, и др.) [1]. Гидролиз крахмала начинается в ротовой полости под действием амилазы слюны. Однако распад крахмала под влиянием амилазы продолжается и в тонком кишечнике. Ферменты кишечника действуют на определенные типы химических связей в молекулах углеводов: лактаза - на 1-альфа-4 связи в молекуле лактозы с образованием одной молекулы глюкозы и одной молекулы галактозы; сахараза - на альфа-1-2 связи в молекуле сахарозы с образованием одной молекулы глюкозы и одной молекулы фруктозы; мальтаза, включая несколько изоферментов, - на альфа-1-1 или 1-альфа-6 связи - с образованием двух молекул глюкозы и т.д.

Скорость гидролиза зависит от pH, температуры среды и ингибиторов реакции. Так, оптимум pH для проявления активности лактазы 5-8, сахаразы и мальтазы - до 6. В качестве ингибиторов могут выступать мочевины, гепарин, SH-группы, ароматические кислоты, ионы металлов (ртуть, золото, кадмий, свинец и др.). Активность ферментов выражается в большинстве случаев в мкмоль соответствующего гидролизата на 1 г белка в мин.

Гидролиз дисахаридов осуществляется, главным образом, на поверхности кишечной стенки (пристеночное пищеварение). Образовавшиеся в процессе гидролиза моносахариды, а также моносахариды, по-

ступившие с пищей, всасываются в кишечнике (в области щеточной каемки).

Всасывание Сахаров в кишечнике является специфическим и активным процессом. Скорость всасывания для разных Сахаров неодинакова. Активный транспорт обеспечивает всасывание Сахаров только D-ряда. Глюкоза и галактоза переносятся активно, но фруктоза не подвергается активному транспорту. Проникновение Сахаров внутрь клетки осуществляется с помощью сложных механизмов, в которых фундаментальное значение принадлежит инсулину. Этот пептидный гормон (M = 5,8 кДа) способствует активному поступлению глюкозы и галактозы в клетки, но не фруктозы. Гипергликемия, которая наблюдается при сахарном диабете, отчасти объясняется нарушением транспорта глюкозы в клетки.

Глюкоза резорбируется через клеточную мембрану путем активного транспорта с помощью специфических белков: для глюкозы - глюкозотранспортного белка GLUT1 и галактозы - путем так называемого «насоса». Фруктоза всасывается путем диффузии и не требует затрат энергии, однако ее резорбция осуществляется быстрее, чем D-ксилозы.

Нарушение процессов всасывания моносахаридов и дисахаридов может носить наследственный характер или вызываться приобретенными факторами (инфекции, воспалительные процессы, прием лекарственных препаратов и др.).

##### **4.1.2.1. Основные пути метаболизма углеводов**

**Глюкоза** - главный и быстрый источник энергии в детском организме. Она метаболизируется до пирувата в процессе гликолиза в цитозоле, транспортируется в митохондрии и полностью окисляется в цикле Кребса с образованием больших количеств энергии. Обратимый процесс превращения пирувата в лактат происходит за счет анаэробного гликолиза. При глюконе-

огенезе пируват карбоксилируется при участии пируваткарбоксилазы до оксалоацетата, который транспортируется через малатный шунт в цитозоль и используется для синтеза глюкозо-6 фосфата. Этот процесс катализируется 2 ферментами: фосфоеноилпируваткарбоксилазой (PEPCK) и фруктозо-1,6-дифосфокиназой (альдолаза А). Превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу происходит в эндоплазматическом ретикулуме с вовлечением в эти процессы нескольких транспортных систем в дополнение к ферменту - глюкозо-6-фосфатазе (G-6-Pase). Гликолиз катализируется 13 ферментами [2]. Примерно 5-6% глюкозо-6-фосфата окисляется на пути, так называемого, «гексозомонофосфатного шунта»: в результате последовательных реакций пентозофосфат превращается во фруктозофосфат или глицеральдегид-3-фосфат, которые снова утилизируются в цепи реакций гликолиза.

Глюкоза транспортируется глюкотранспортным белком (GLUT2) в  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и вступает в гликолиз через глюкокиназу (лимитирующий фермент). В результате повышения соотношения АТФ/АДФ триггеры экзоцитоза инсулина через комплексный механизм вовлечения завершения  $K$ -АТФазных каналов (деполяризует клеточную мембрану, активирует потенциал-зависимые  $Ca^{2+}$ -каналы и вход  $Ca^{2+}$ ). Внутриклеточное отношение АТФ/АДФ может также повышаться с повышением окисления глутамата в 2-кетоглутарат, опосредованного глутаматдегидрогеназой (GLDH), и этим же путем лейцин, как аллостерический активатор GLDH, может также повышать секрецию инсулина (схема 4.1.2.1).

Глицерол-3-фосфат является субстратом для синтеза триглицеридов, фосфолипидов и других гликолипидов. Он связан с процессами гликолиза через дигидроксиацетон-фосфат; реакция глицерол-3-фосфатдегидрогеназы катализируется различными ферментами в митохондриях (ФАД-зависимые, необратимые),

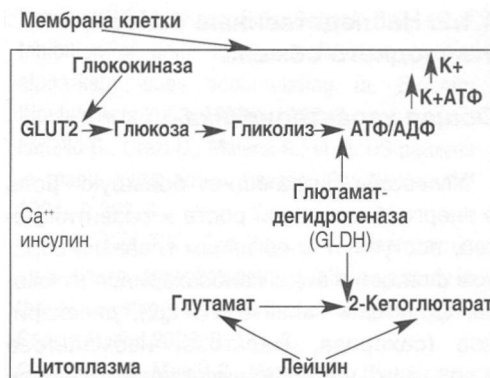


Схема 4.1.2.1. Метаболизм глюкозы.

цитозоле и пероксисомах (НАД'-зависимые, обратимые) (глицерол-3-фосфатный шунт). Глицерол-3-фосфат также образуется путем опосредованной активации глицерокиназой глицерола в печени, почках и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

Источником **фруктозы** служит столовый сахар (сахароза), который является дисахаридом (глюкозо-фруктозо-сахарид) и содержится в больших количествах во фруктах и различных овощах. Фрукты, сахароза и сорбитол метаболизируются, главным образом, через фруктозу. Необратимый процесс фосфорилирования фруктозы фруктокиназой приводит к образованию фруктозо-1-фосфата, который расщепляется альдолазой В фосфорилированных  $C_3$ -метаболитов, которые включаются в гликолиз или глюконеогенез (схема 4.1.2.2).

Источниками галактозы являются молоко и молочные продукты. В кишечнике лактоза расщепляется под влиянием лактазы на галактозу и глюкозу, которые всасываются в кровь. Дальнейшие превращения галактозы до уридилдифосфоглюкозы (УДФ-глюкоза) происходят под влиянием трех ферментов: начальные этапы расщепления галактозы осуществляются в печени под влиянием фермента - (1) галактокиназы (печеночная галактокиназа); (2) галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (GALT); (3) ури-

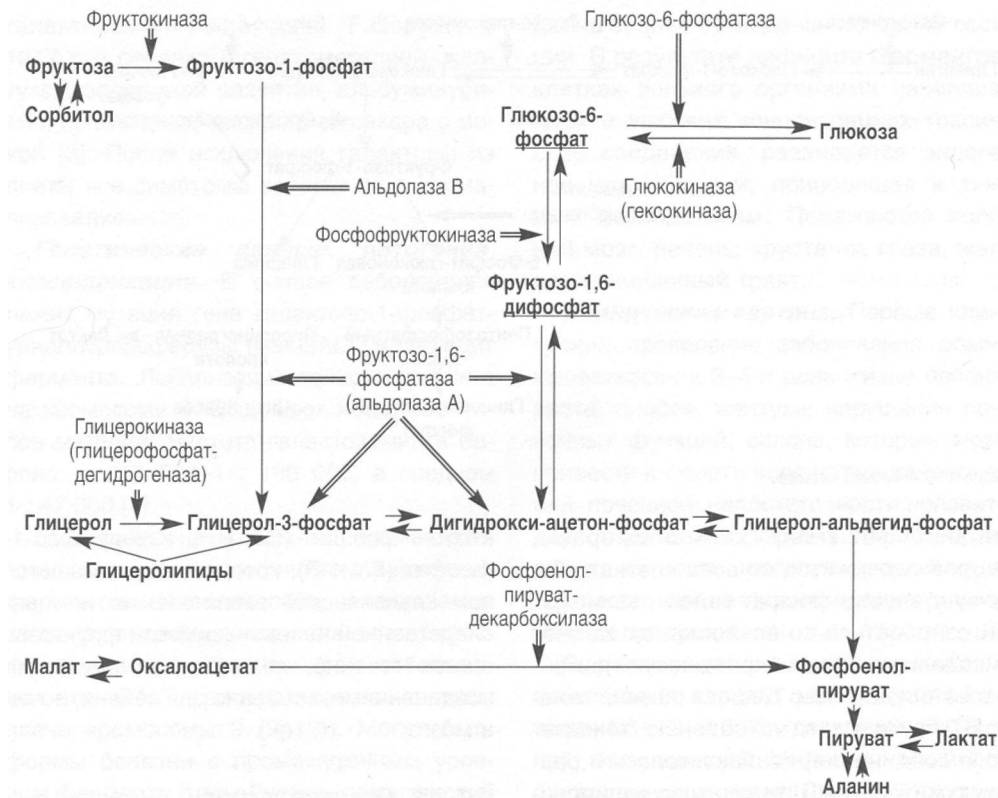


Схема 4.1.2.2. **Метаболизм фруктозы.**

Здесь и далее:  $\rightarrow$  указывает направление реакций;  
 $\Rightarrow$  указывает действие ферментов.

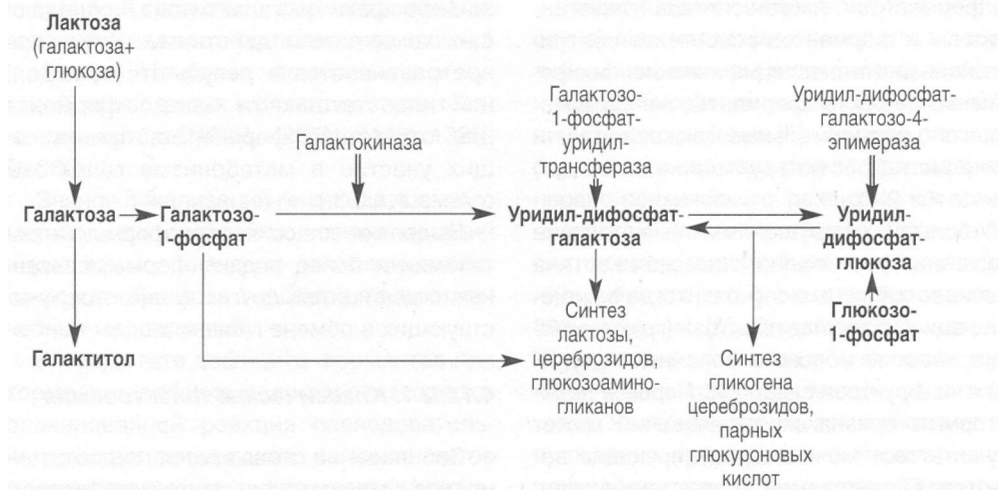


Схема 4.1.2.3. **Обмен галактозы.**

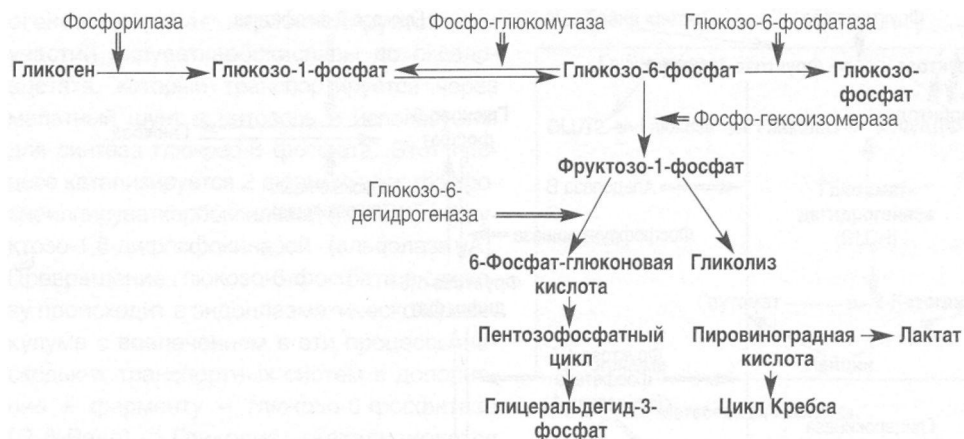


Схема 4.1.2.4. Гликогенолиз.

дилдифосфат-галактозо-4-эпимеразы, которая содержится во всех клетках. Поэтому уридилдифосфат-галактоза может синтезироваться во всех клетках за счет гликозилирования макромолекул или образования лактозы. Дефект обмена галактозы приводит к накоплению токсического соединения - галактитола - и развитию катаракты при его аккумуляции в хрусталике (схема 4.1.2.3).

**Синтез гликогена** из глюкозо-6-фосфата и его накопление происходят преимущественно в печени и мышцах. Болезни накопления могут быть обусловлены дефектами ферментов гликоген-синтаза (гликоген-синтазы и ферментов разветвления), гликогенолиза (тканеспецифические фосфорилазы, дефекты ферментов «неразветвленных», лизосомальные глюкозидазы) и гликолиза (фосфофруктокиназы и др.) (схема 4.1.2.4).

У больных с нарушенным обменом галактозы или фруктозы клиническая картина развивается лишь в случаях, когда в пищевой рацион поступает лактоза (грудное молоко, коровье молоко и молочные продукты) или фруктоза/сахароза. Первым лабораторным признаком заболеваний может служить тест мочи на редуцирующие вещества. Галактоземия может также определяться при неонатальном скрининге, проводимом во многих странах мира. Гала-

ктозо-1-фосфат (Gal-1-P) и фруктозо-1-фосфат (Fru-1-P), которые накапливаются при классической галактоземии или наследственной непереносимости фруктозы, соответственно, являются токсическими соединениями, особенно для печени, почек и мозга.

#### 4.1.2.2. Галактоземия

Галактоземия - наследственное нарушение обмена углеводов, связанное с неполным распадом лактозы и накоплением в тканях и крови галактозы, галактозо-1-фосфата и галактитола, обладающих токсическим действием. Заболевание развивается в результате врожденной недостаточности одного фермента или отсутствия ферментов, принимающих участие в метаболизме галактозы (схема 4.1.2.3.).

Выделяют классические формы галактоземии и более редкие формы, связанные с дефицитом других ферментов, участвующих в обмене галактозы.

##### 4.1.2.2.1. Классическая галактоземия

Заболевание вызывается недостаточностью ключевого фермента метаболизма галактозы - галактозо-1-фосфат-уридил-трансферазы. Первое детальное описание

галактоземии было дано F.Goppert в 1917 г. у ребенка с гепатомегалией, желтухой, задержкой развития, альбуминурией и повышенной экскрецией сахара с мочой [3]. После исключения галактозы из диеты все симптомы заболевания нормализовались.

**Генетические данные, патогенез, классификация.** В основе заболевания лежит мутация гена галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ген GALT) и дефицита фермента. Локализация генного дефекта на хромосоме 9. Выделяют несколько типов мутаций. Частота галактоземии в Европе 1 : 18 000-1 : 180 000, в среднем 1 : 47 000 [4].

Существует несколько типов галактоземии, связанных с дефицитом различных ферментов. Классическая галактоземия связана с дефицитом галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ген заболевания - ген GALT - локализован на коротком плече хромосомы 9 (9p13)). Могут быть формы болезни с промежуточным уровнем фермента (типы Дуарте, негритянский тип и др.). Галактоземия, связанная с дефицитом галактокиназы, обусловлена мутацией гена галактокиназы, расположенного на длинном плече хромосомы 17 (17q21-q22), с дефицитом галактоэпимиразы - с мутацией гена этого фермента, локализованного на коротком плече хромосомы 1 (1p32-pter). Наиболее частыми типами мутаций, приводящих к развитию галактоземии являются: Q188R, K285N, S143L, I32N, R123G.

Знание локализаций генов нарушенного метаболизма галактозы и типов мутаций имеет важное значение для медико-генетического прогноза и выбора тактики лечебных мероприятий.

В результате дефицита ферментов при кормлении ребенка молоком оказывается блокированной реакция последовательного расщепления одного из компонентов молочного сахара - галактозы. Ключевые ферменты метаболизма галактозы присутствуют в печени нормального пло-

да, начиная с 10-недельного срока гестации. В результате дефицита ферментов в клетках больного организма накапливаются в высоких концентрациях токсические соединения, развивается эндогенная интоксикация, приводящая к тяжелым последствиям. Поражаются головной мозг, печень, хрусталик глаза, желудочно-кишечный тракт.

**Клиническая картина.** Первые клинические проявления заболевания обычно начинаются на 3-4-й день жизни ребенка: рвота, диарея, желтуха, нарушение печеночных функций, сепсис, который может привести к смерти вследствие печеночной или почечной недостаточности, развитие двухсторонней катаракты. Клинические симптомы носят прогрессирующий характер после начала приема молока или молочных продуктов.

Выделяют два клинических варианта заболевания: вариант аллеля Дуарте I (мутации N314D +L218L, делеция в 5'UTR гена), вызывающий дефицит активности фермента, и вариант Дуарте II (мутации N314D+ GALT-гена). Частота аллеля более 10%. Однако этот клинический вариант сопровождается только 50% снижением активности фермента и не требует диетического лечения.

Недиагностированные и нелеченные случаи галактоземии приводят к необратимым изменениям с развитием глубоких инвалидизирующих расстройств или гибели больного ребенка [5]. По мере роста ребенка часто наблюдается легкая задержка нервно-психического развития, которая с возрастом может прогрессировать, атаксия, тремор, дисфункция гонад, нарушение пубертатного развития (более чем у 80% девочек) [6]. Снижение показателей Ю нередко выявляется у  $Y_2$  от числа мужчин и у  $1/3$  женщин, страдающих галактоземией. Часто определяются симптомы повреждения тубулярного аппарата почек: появление глюкозы в моче, альбуминурии, аминокацидурии, редуцирующих субстанций (в моче).

При проведении МРТ головного мозга патологические нарушения обычно не определяются, могут иметь место неспецифические изменения.

Несмотря на то, что заболевание известно давно, лишь благодаря развитию медико-генетической службы стало возможным своевременно выявлять детей с этой патологией и, что особенно важно, оказывать им эффективную помощь, позволяющую предупредить развитие метаболических расстройств у ребенка.

**Диагностика** галактоземии базируется на данных клинико-биохимического обследования ребенка, результатах неонатального скрининга, который позволяет появившиеся симптомы подвергнуть обратному развитию, а также в результате определения активности фермента и поиска генных мутаций (мутационный анализ). Уровень активности GALT у больных обычно низкий, и составляет 0-3,68 мкмоль/час/г Нь.

**Течение заболевания и осложнения.** Несмотря на неонатальный скрининг и раннее лечение, классическая галактоземия может осложняться различной степенью выраженности неврологическими (тонкая моторика, атаксия) и эндокринными нарушениями [6]. Некоторые исследователи, используя методы радиоактивных изотопов (1-С-галактозо-1-фосфат) и проведя оценку течения заболевания при длительном катамнезе, отмечают, что у больных с классической галактоземией эффект от строгой диеты (максимум 40 мг галактозы в сут) не всегда бывает достаточным в результате усиления эндогенного синтеза галактозы (до 1 г в сут) и повышения уровня галактозо-1-фосфата в эритроцитах [7, 8].

#### **4.1.2.2.2. Другие формы галактоземии**

**Галактоземия, связанная с дефицитом галактокиназы**, является аутосомно-рецессивным заболеванием.

**Клинические проявления** характеризуются быстрым развитием центральной катаракты, которая носит прогрессирую-

щий характер. Однако катаракта может носить обратимый характер даже в первые недели жизни ребенка.

**Лечение** данной формы заболевания включает назначение диеты, лишенной лактозы (молоко и молочные продукты).

**Галактоземия вследствие дефицита уридилдифосфат-галактозо-4-эпимиразы** (GALE; EC 5.1.3.2) - редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Описаны две его формы: генерализованная с тяжелой клинической картиной заболевания (встречается реже, чем вторая форма) и доброкачественная периферическая форма, которая ограничивается изменением эритроцитов. Разделение условное, так как в последние годы описываются поздние катаракты и умственная отсталость и при периферических формах.

Уровень активности уридилдифосфат-галактозо-4-эпимиразы у больных снижен до 7-10 мкмоль/ч/г Нь (при норме 19-35 мкмоль/ч/г Нь). Уровни GAL-1 -P, GALT и галактокиназы в норме.

В клинической картине заболевания, как правило, не определяются какие-либо нейромоторные и психические нарушения. Функция почек и печени не нарушена. Слух сохранен. В большинстве случаев не возникает проблем с обучением. Однако возможно развитие поздней катаракты (в 7-9-летнем возрасте); у женщин может наблюдаться аменорея с гипергонадотропным гипогонадизмом, атрофия яичников [5]. Многолетние катамнестические наблюдения за подобными больными в настоящее время пока отсутствуют.

**Лечение.** Единственным патогенетически обоснованным методом лечения больных с галактоземией служит диетотерапия, основным принципом которой является устранение из пищи ребенка с галактоземией молочного сахара [9, 10]. После установления диагноза в грудном возрасте назначается безлактозная диета, которая в таком виде или с уменьшением галактозы сохраняется в течение всей жизни.



При соответствующей диетической коррекции, несмотря на отсутствие или низкий уровень фермента, развитие клинических проявлений патологии может быть предотвращено или их выраженность будет значительно снижена. В этих случаях ребенок остается предрасположенным к галактоземии, но клинически она не проявится. До появления специализированных продуктов, лишенных лактозы и предназначенных для вскармливания этой категории детей, для осуществления на практике этого принципа ребенка с галактоземией лишали материнского молока и любой молочной пищи, пытались заменить ее миндальным или соевым молоком, рано назначать овощи, приготовленные на воде каши. Однако желаемых результатов достичь не удавалось, и выхаживание таких детей оставалось трудной задачей, так как, исключая молоко из рациона больного ребенка, его обедняли не только лактозой, но и необходимыми для растущего организма элементами - молочными белками, жирами и другими ингредиентами, которые находятся в молоке в легкоусвояемом для грудного ребенка виде. На фоне такой диеты быстро наступало истощение, и исход заболевания оставался неблагоприятным.

Назначение и построение лечебной диеты для детей с галактоземией отличается значительными трудностями, связанными, с одной стороны, с лишением больного ребенка молочной пищи, включая грудное молоко, с другой - с необходимостью начать лечебное питание уже с периода новорожденности, то есть еще до развития клинических симптомов болезни в силу тяжелых последствий для организма, если рано не назначить адекватную диету.

Диета проводится в соответствии с указаниями, рекомендованными НИИ питания РАМН [10-12].

Разработка и внедрение специальных диетических продуктов, в которых отсутствует лактоза или находится в крайне ма-

лых количествах и предназначенных в качестве заменителей грудного молока, создали реальные возможности для проведения эффективного диетического лечения.

Имеющиеся сведения о продуктах на основе сои для лечебного питания детей не дают оснований считать их адекватными при этой патологии обмена. Основным возражением является наличие в сое  $\alpha$ -галактозида стахиозы, который при попадании в организм ребенка может быть источником галактозы.

У грудных детей безлактозная диета является жизненно необходимой. Однако диета - безлактозная и с ограничением галактозы - должна соблюдаться в течение всей жизни, при этом прием галактозы не должен превышать определенных значений: грудные дети - 50-200 мг/сут, дети младшего возраста - 150-200 мг/сут, дети школьного возраста - 200-300 мг/сут, подростки 250-400 мг/сут, взрослые - 300-500 мг/сут.

Питание больных должно быть натуральным, содержать полный набор минеральных веществ и витаминов. Особое внимание обращается на достаточное поступление кальция и его содержание в диетических продуктах. В соответствии с возрастом многие авторы рекомендуют дополнять диету многими естественными продуктами (мясо, рыба, птица, яйца, оливковое масло, топленое свиное сало, различные крупы, фрукты и овощи, соки, сахар, джем, мед), которые позволяют значительно разнообразить рацион. Кроме молочных продуктов и продуктов, в состав которых входит молоко, запрещается включение в диету гороха, бобов, чечевицы, сои и соевого молока, молодого картофеля, какао, шоколада, печени и других субпродуктов в связи с присутствием в них галактозидов. Успех диетотерапии зависит от раннего, с первых дней жизни больного ребенка, назначения лечебной диеты; от наличия полноценного заменителя женского молока, свободного от лактозы; от самой методики вскармливания с обязательным включением по мере

роста ребенка разнообразных продуктов, которые разрешаются для использования в питании при этой патологии. Существенное значение имеет проведение антенатальной профилактики метаболических расстройств у плода и ребенка, что достигается ограничением употребления молочных продуктов беременной женщиной, у которой имеется высокий риск рождения ребенка с галактоземией.

Для оказания специализированной помощи детям с галактоземией Институтом питания РАМН был разработан отечественный лечебный молочный продукт, лишенный лактозы [10]. Эта смесь, лишенная лактозы и сохраняющая другие полезные компоненты молока (белки, жиры, минеральные вещества, витамины), позволяет вскармливать грудного ребенка. Сухая безлактозная смесь представляет собой порошок, напоминающий по внешнему виду и вкусу сухое молоко. Приготовление жидкой смеси очень простое. Порошок в определенной пропорции разводится в теплой кипяченой воде, доводится до кипения. Смесь разливается в стерильные бутылочки и после охлаждения может употребляться для кормления ребенка. Состав безлактозной смеси рассчитан на удовлетворение пищевых потребностей детей, начиная с периода новорожденности. Дети обычно быстро адаптируются к этому продукту, прибавляют в весе и росте, имеют устойчиво нормальный стул.

Безлактозная смесь является основным продуктом питания и употребляется вместо молока самостоятельно, а также может добавляться в каши, овощные пюре, супы и другие блюда во время их приготовления. В те же сроки, что и здоровым детям, в рацион вводятся фруктовые соки и пюре, овощные пюре, различные каши (рисовая, гречневая, овсяная, манная), растительное масло, желток, мясо (говядина, курица), мясной бульон, рыба, хлеб, сахар. В результате проводимой диеты удается предупредить наступление метаболических расстройств и предотвратить развитие болез-

ни у детей с врожденной аномалией обмена галактозы.

Для лечения галактоземии используются также зарубежные смеси. Среди них Мамекс безлактозный (Мамекс Lactose-Free), который представляет собой сухую детскую молочную смесь, лишенную лактозы. Углеводы представлены мальдекстринами, которые легко всасываются и усваиваются. Смесь содержит белки, жиры, углеводы, бета-каротин, таурин, фосфолипиды, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины и минералы. Порошок, согласно таблице кормления в зависимости от возраста ребенка, предварительно разводится водой, и ребенок кормится из бутылочки.

Специализированная молочная смесь Мамекс предназначена для вскармливания грудных детей с рождения до 12 мес.

Нутрилон низколактозный - полноценная детская молочная смесь с низким содержанием лактозы. Смесь применяется для вскармливания детей с рождения. В смеси Нутрилон низколактозный углеводный компонент на 20% представлен лактозой. Лактоза в этой смеси частично заменена кукурузной патокой, которая снижает осмолярность, что очень важно для ребенка, страдающего диареей. Смесь используется при снижении активности лактазы в кишечнике. В случае выявления у ребенка нулевой активности фермента необходимо переходить на безлактозную диету. При этом можно использовать детскую соевую смесь Нутрисоя - она не содержит компонентов молока, в том числе лактозы.

Для лечебного питания детей с галактоземией и лактазной недостаточностью применяются также безлактозные продукты: АЛ-110, Бебелак-ФЛ, Эльдолак-Ф, Портаген; низколактозные: Низколактозное молоко, Нутримилк низколактозный, Хумана ЛП, Хумана-ЛП+СЦТ, Изокал, Нутризон, Эншуэ.

Основным методом контроля за лечением детей с галактоземией является проба Бенедикта с мочой. Контроль за содержа-

нием галактозы в крови осуществляется микробиологическим тестом.

Нормальное развитие детей, получавших безлактозную диету, свидетельствует о том, что реально существует возможность создания для них оптимальных условий питания, которое обладает высокой терапевтической эффективностью и позволяет осуществлять патогенетический подход при оказании специализированной помощи детям с галактоземией. Вместе с тем проведенный за последние годы анализ катamnестических наблюдений показал, что у детей может наблюдаться повышенное эндогенное образование галактозы и увеличение ее содержания в крови больных, находящихся на диете [7]. В связи с этим рекомендуются тщательное и длительное клиническое наблюдение за больными с галактоземией и систематический контроль за уровнем галактозы в крови.

#### **4.1.2.3. Наследственная непереносимость фруктозы**

Заболевание связано с дефицитом фермента альдолазы В (фруктозо-1,6-дифосфат-альдолазы) (Е.С.2.1.2.13), который катализирует превращение фруктозо-1-фосфата в дигидроксиацетонфосфат и D-глицеральдегид.

**Генетические данные и патогенез.** Ген альдолазы В (ALDOB) локализован на хромосоме 9 (9q22.3), при этом развитие болезни связано с наиболее частой мутацией у гомозигот А149Р в гене альдолазы В [13]. Ген альдолазы В состоит из 9 экзонов, 8 из которых кодируют (первый экзон не транслируется) белок, содержащий 364 аминокислоты [14].

К настоящему времени описаны более 20 типов мутаций, ведущих к синдрому непереносимости фруктозы. Тяжесть заболевания не зависит от типов мутаций [15]. Самыми частыми мутациями в Западной Европе и Северной Америке являются мутации А149Р и А174D в экзоне 5, которые

составляют более 70% всех случаев заболевания [16, 17].

Частота гетерозигот по А149Р у новорожденных в Великобритании составляет 1,3%, а гомозигот - 0,02% среди всех новорожденных [18].

Патогенез заболевания связан с накоплением в крови фруктозы вследствие дефицита фермента, который является критическим в метаболизме сахара. При его дефиците у гомозигот по мутациям альдолазы В наблюдается токсический эффект вследствие уменьшения внутриклеточного АТФ, ингибирования гликогенолиза, развиваются гипогликемия и тяжелые желудочно-кишечные симптомы после приема фруктозы или родственных Сахаров [19].

**Клинические проявления.** Первые симптомы часто наблюдаются после отнятия от груди или введения фруктовых пищевых добавок, при этом сразу после приема фруктозы начинается рвота, развиваются апатия, кома, прогрессирующее снижение печеночных функций с гепатоспленомегалией, тяжелая гипогликемия, судороги, обнаруживают ренальные (тубулярные) дисфункции, дистрофические изменения печени. Появляется отвращение к фруктозосодержащим продуктам и сладостям.

**Диагностика** базируется на выявлении недостатка фермента альдолазы В (фруктозо-1,6-дифосфат-альдолазы), активность которого снижается до 0-6% от нормы, а также изменений некоторых биохимических показателей: повышения фруктозы в крови, гипофосфатемии, ренальных (тубулярных) дисфункций (глюкозурия, альбуминурия, аминокислотурия), обнаружении в моче редуцирующих субстанций. Определение активности фермента проводится в биоптатах печени. Молекулярно-генетический анализ и выявление мутаций в гене заболевания выполняются на лимфоцитах периферической крови. Кроме того, подтверждает диагноз положительный эффект от исключения фруктозы из диеты.

**Лечение.** Рекомендуется строгая без-фруктозная или со значительным ограничением фруктозы диета. Назначают комплекс витаминов (группы В, С, токоферол, ретинол, кальциферол).

#### **4.1.2.3.1. Врожденная фруктозурия**

Патология, связанная с дефицитом фруктокиназы. Часто обнаруживается как случайная находка. Клиническая симптоматика может отсутствовать. Лечение не требуется.

#### **4.1.2.3.2. Дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы (альдолазы А) (FBPD)**

Заболевание связано с недостатком фермента альдолазы А вследствие мутации гена данного фермента [20].

**Клиническая симптоматика** характеризуется повторными эпизодами гипогликемии, гипервентиляции и лактат-ацидоза, особенно натощак или при присоединении инфекции, судорогами, чащетоноклонического характера с потерей сознания, шокотипными состояниями. В раннем детстве до установления диагноза отмечается высокая летальность.

**Лечение** включает назначение диеты, лишенной фруктозы и сорбита (заместитель сахара, содержится в плодах рябины, морских водорослях).

#### **4.1.2.4. Непереносимость лактозы**

**Наследственная непереносимость лактозы** - заболевание, связанное с нарушением всасывания лактозы материнского или коровьего молока.

**Диетические данные и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Для всасывания лактозы в тонкой кишке необходимо, чтобы она гидролизировалась под влиянием специфического фермента - лактазы, которая локализуется в щеточной каемке эпителиальных клеток

кишечника. Лактоза является дисахаридом (галактоза+глюкоза) и содержится в молоке всех млекопитающих. Ген лактазы картирован на хромосоме 2 в локусе 2q21 [21, 22].

**Клинические проявления.** Первые симптомы заболевания обнаруживаются обычно в первые недели жизни ребенка: появляются рвота, диарея, метеоризм с развитием обезвоживания и гипотрофии. У лиц с низкой лактазной недостаточностью после употребления молока увеличения глюкозы в крови либо вовсе не происходит, либо оно незначительно. У таких людей после приема 25-50 г лактозы (1 л коровьего молока содержит 45-50 г лактозы) развивается клиническая симптоматика непереносимости. Она включает диарею, схваткообразные боли в животе, метеоризм. При употреблении малых количеств молока и молочных продуктов, в которых большая часть лактозы гидролизована (йогурт или простокваша), клиническая симптоматика минимальна или вовсе отсутствует.

**Диагностика** базируется на клинических данных, результатах биохимических исследований, определении активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки кишечника (активность фермента снижена до 5-10% от нормы).

**Лечение** основано на применении без-лактозной диеты, введении недостающих ферментов.

#### **4.1.2.5. Гликогенозы**

**Гликогенозы** - группа наследственных болезней углеводного обмена, характеризующаяся избыточным накоплением гликогена в различных органах и тканях.

Болезни накопления гликогена (Glycogen Storage Diseases; GSD) клинически обычно проявляются накоплением гликогена в каком-либо органе (например, в печени - изолированная гепатомегалия) и нарушением функций соответствующего органа (печени, мышц - миопатия) или гипогликемией.

В зависимости от дефекта фермента (часто органоспецифического), симптомы

могут быть первичными со стороны печени (типы I, 1116, IV, VI, IX), мышечной системы (типы V, VII) или смешанными (типы II, Ша). Все болезни накопления гликогена, за исключением некоторых форм типа VI (X-сцепленный), имеют аутосомно-рецессивный тип наследования.

Впервые больной с гликогенозом был описан в 1910 г. A.Lerevouillet. В 1928 г. S. van Creveld описал клиническую картину гликогеноза I типа, а в 1929 г. E. von Gierke представил патологоанатомическую картину этого заболевания, установив при нем накопление гликогена в печени и почках. Первое энзимологическое исследование гликогеноза было проведено I.Pompe в 1952 г.

Общая популяционная частота гликогенозов составляет примерно 1 : 20 000 [23]. Диагноз подтверждается биопсией (с использованием энзиматических исследований, анализа мутаций), специфических нагрузочных тестов (с фруктозой, галактозой, глюкозой) при подозрении на патологию гликогенового обмена. Ранняя диагностика заболевания осложняется выраженным клиническим полиморфизмом патологии.

**Гликогеноз I типа** (синонимы: болезнь Гирке; синдром Гирке-Ван Кревельда; гликогеноз гепатонефромегальный) - заболевание, обусловленное дефицитом глюкозо-6-фосфатазы или транспортной системы в эндоплазматическом ретикулуме печени и почек. Гликогеноз типа IA вызывается мутациями в гене глюкозо-6-фосфатазы, картированного на хромосоме 17. Ген содержит 5 экзонов и кодирует синтез гидрофобного белка из 357 аминокислотных остатков [24]. Гликогеноз типа IB связан с наследственным дефектом переносчика глюкозо-6-фосфата [25].

При перечисленных типах болезни накопление гликогена происходит главным образом в печени и почках.

**Клиническая картина** заболевания проявляется гипогликемическими судорогами, рецидивами гипогликемии с ацидозом. Больные имеют своеобразное - «кукольное лицо» (doll face), отмечаются ожирение ту-

ловища на фоне пониженного питания, мышечная атрофия, низкий рост, склонность к кровотечениям, гепатомегалия, нефромегалия. Заболевание выявляется у детей 3-6-месячного возраста, иногда позже.

Выделяют несколько вариантов заболевания: типы IA, IB, B, C, D; IB/C с нейтропенией (до 1500 клеток и ниже в 1 мкл), дисфункцией лейкоцитов, снижением фагоцитоза, рецидивирующими бактериальными инфекциями, диареей, развитием болезни Крона. Гликогеноз типа IB у детей часто сопровождается, наряду с задержкой роста, гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией, гиперурикемией, повышением артериального давления, а также развитием почечной недостаточности и анемии [26].

**Диагностика** базируется на выявлении гипогликемии, повышении содержания в крови лактата, триглицеридов, мочевой кислоты, активности трансаминаз, органической ацидурии (2-кетоглутаровая и др.). При проведении нагрузочных тестов с глюкозой определяется снижение уровня лактата. Используется анализ мутаций. Проводится определение активности ферментов в биоптатах печени. Вариант IA часто сопровождается гиперлипидемией и панкреатитом [27].

**Лечение.** Этиотропная терапия (генотерапия) гликогенозов находится в стадии экспериментальных разработок [28]. Исходя из патогенетических механизмов развития патологии, следует избегать гипогликемии путем постоянного приема углеводов. Рекомендуются частые приемы пищи (каждые 2-4 ч), использование в пищу медленно абсорбирующихся углеводов (полимеры глюкозы/мальтозодекстрины, крахмал), исключая сахарозу; ограниченное употребление пищевых продуктов, содержащих фруктозу (овощи, фрукты). Противопоказаны содержащие лактозу молочные продукты с их заменой соеосодержащими в сочетании с кальцием. У маленьких детей в ночное время постоянный (более 10 ч) прием через зонд полимеров глюкозы/мальтозодекстрины начинается как можно раньше после последнего днев-

ного приема пищи. У взрослых используется сырой кукурузный крахмал и, по показаниям, аллопуринол. Для лечения типа IV/C применяют нейподеп 2-3 мкг/кг/сут п/к (не используется при наличии миелодисплазии, подтвержденной биопсией). У больных с IA типом положительное воздействие на показатели холестерина и триглицеридов оказывал прием статинов (фенофибрат, максеп) в сочетании с фибратом и рыбьим жиром, что одновременно предупреждало развитие панкреатита или уменьшало его проявления [28].

Рекомендуется мониторинг уровня глюкозы в крови с целью поддержания уровня сахара в крови в течение дня более 4,4 ммоль/л (более 80 мг%). Это дает возможность понизить уровень лактата, триглицеридов, мочевой кислоты в крови, а также нормализовать функцию печени. Рекомендуется проводить ежегодное исследование УЗИ печени, функционального состояния почек.

Осложнения гликогенозов - опухоли печени, остеопороз, почечная недостаточность развиваются после 2-3 декады жизни.

**Гликогеноз, тип II** (болезнь Помпе; генерализованный гликогеноз) - болезнь накопления гликогена, обусловленная дефектом кислой лизосомальной мальтазы (α-глюкозидазы), что приводит к лизосомным нарушениям и накоплению эфиров холестерина и триглицеридов. В процесс вовлекаются многие органы и системы.

**Клиническая картина.** У грудных детей наблюдаются отставание в развитии, гипотрофия, мышечная гипотония, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность. Заболевание в большинстве случаев имеет фатальный исход на первом году жизни вследствие расстройств ЦНС. При ювенильных формах, имеющих медленно прогрессирующее течение, обнаруживаются мышечная гипотония, мышечная слабость (за счет скелетных мышц), задержка роста. Иногда ранний атеросклероз.

**Диагностика** базируется на проведении комплексных исследований с определением патологических видов олигосахаров в моче, вакуолизированных лимфоцитов, типичных изменениях Эхо-КГ и ЭКГ, исследовании ферментов (в мышцах, фибробластах), анализе мутаций.

**Лечение симптоматическое.** Показаны физиотерапия, обогащенная белком пища с добавлением аланина и лейцина, ферментозамещающая терапия.

**Болезнь накопления гликогена, тип III** (болезнь Кори-Форбса; лимитдекстриноз) - заболевание, обусловленное дефицитом фермента амило-1,6-глюкозидазы (гликогенветвящий фермент). При этом заболевании в патологический процесс вовлекаются печень, сердце, мышцы. Клиническая картина заболевания сходна с проявлениями гликогеноза типа I, но более умеренная по выраженности клинических проявлений. Наблюдаются гепатомегалия, мышечная гипотония, гипертрофия отдельных мышечных групп. Функция почек не нарушена. Тип Ша - характеризуется прогрессирующей кардиомиопатией с нарушением проводимости. Типу Шб - свойственно только поражение печени, и редко наблюдается тубулопатия.

**Диагностика** базируется на результатах комплексного обследования ребенка и выявлении ведущих биохимических признаков: снижении глюкозы в крови и аминокислот (аланина, лейцина, изолейцина, валина) в плазме, увеличении активности трансаминаз, холестерина. Нагрузка глюкозой приводит к увеличению лактата в крови. Исследуют содержание ферментов в лейкоцитах, фибробластах, печени, мышцах.

**Лечение** предполагает частый прием углеводов для предупреждения гипогликемии.

**Болезнь накопления гликогена, тип IV** (болезнь Андерсена; амилопектидоз; гликогеноз диффузный с циррозом печени). В основе заболевания лежит дефицит гликогенветвящего фермента - амило-1,4→6-α-глюкозилтрансферазы (1,4-глюкан-6α-

глюкозилтрансферазы). Заболевание характеризуется вовлечением в процесс печени и мышц.

**В клинической картине** заболевания на первый план выступают больших размеров печень, признаки цирроза печени, печеночная недостаточность, желтуха, спленомегалия. Фатальный исход чаще к 4 годам.

**Диагностика** основана на проведении биопсии печени, исследовании ферментов в лейкоцитах, фибробластах, биоптатах печени и мышц.

**Терапия** может быть эффективной при проведении трансплантации печени.

**Болезнь накопления гликогена, тип V** (болезнь Мак Ардла; болезнь МакАрдла-Шмида-Пирсона; миофосфорилазная недостаточность) и **тип VII** (болезнь Таруи).

Развитие гликогеноза типа V связано с дефицитом мышечной фосфорилазы, типа VII - мышечной фосфофруктокиназы и др.

**Клиническая картина** проявляется в мышечной слабости, усталости при выполнении мышечных упражнений, быстрой утомляемости, мышечных спазмах, тахикардии. Гликогеноз типа V чаще наблюдается в подростковом возрасте, VII типа - в детском возрасте.

**Диагностика** базируется на определении в сыворотке крови увеличения содержания мочевой кислоты и ксантиноксидазы, обнаружении миоглобинурии, увеличении уровня аммиака при выполнении ишемических тестов, отсутствии увеличения лактата после физической нагрузки.

**Дифференциальный диагноз** проводится с болезнями, связанными с дефектом окисления длинноцепочечных жирных кислот; митохондриальными дефектами дыхательной цепи; дефицитом мышечной АМФ-дезаминазы.

**Лечение** не разработано; рекомендуется избегать избыточных мышечных нагрузок.

**Болезни накопления гликогена, тип VI** (болезнь Херса; гепатофосфорилазная недостаточность) и **тип IX** (болезнь Хача).

Тип VI обусловлен дефицитом печеночной фосфорилазы, IX тип - печеночной ки-

назы фосфорилазы. Генетические данные: в большинстве случаев - X-сцепленное наследование (субъединицы печеночной фосфорилазы), при других формах аутосомно-рецессивное.

**Клинически заболевание проявляется:** гепатомегалией, умеренной и часто бессимптомной гипогликемией, анорексией; при IX типе между 2-10 годами часто наблюдается задержка роста с последующим ускорением роста и достижением нормы. Задержку роста объясняют влиянием гипогликемии на функцию эндокринных желез, и так как потребность в глюкозе с возрастом на 1 кг массы тела уменьшается, а дефект фермента остается, то, вероятно, это и снимает влияние гипогликемии на ростовые процессы [29]. Клиническая симптоматика может улучшаться в пубертатном возрасте.

**Диагностика** подтверждается результатами биохимических исследований, обнаруживающих снижение содержания глюкозы в крови, увеличение уровня лактата, трансаминаз; нагрузка глюкозой вызывает увеличение лактата; помогает установлению диагноза исследование ферментов в эритроцитах, лейкоцитах, мышцах, печени.

**Лечение.** Больные часто не нуждаются в терапии, однако следует избегать гипогликемии.

**Гликогеноз VII типа** - заболевание обусловлено недостаточностью мышечной фосфофруктокиназы.

**Клинические проявления** характеризуются миопатическим синдромом (метаболическая миопатия), развитием гепатомегалии.

**Лечение** симптоматическое.

**Гликогеноз VIII типа** (болезнь Томсона) вызывается дефицитом или полным отсутствием активности фосфоглюкоматазы печени. По клинической картине напоминает гликогеноз V типа (мышечная слабость, утомляемость и отсутствие гиперлактацидемии после физической нагрузки). В биоптатах мышц выявляется

низкий уровень активности фосфофруктокиназы у больных.

**Лечение** симптоматическое. Прогноз благоприятный.

**Гликогеноз, тип IX** (Хача) - X-сцепленное заболевание, обычно доброкачественное. В эритроцитах не всегда выявляется снижение фермента киназы фосфоорилазы печени, в то время как снижение его активности обнаруживается в печеночных клетках (до 25-30 ЕД/г ткани) (в норме в печени активность равна 55-112,8 ЕД/г печеночной ткани). В эритроцитах - 6,3-12,4 ЕД/г НЬ [30].

**Болезнь накопления гликогена, тип X.** В основе лежит дефицит гликогенсинтазы. Это редкое наследственное нарушение обмена углеводов. В литературе описано около 20 случаев [31].

**Клинические проявления** характеризуются развитием гипогликемии натощак, рецидивирующими эпизодами гипогликемии с кетозом, кетонурией, увеличением лактата; увеличение внутренних органов отсутствует.

При лабораторном обследовании выявляется низкий уровень гликогена в крови. Окончательный диагноз подтверждается

исследованием активности гликогенсинтазы в биоптатах печени.

**Дифференциальный диагноз** проводится с другими формами кетотической гипогликемии.

**Болезнь накопления гликогена, тип XI** (болезнь Фанкони-Бикеля) (FBS). Заболевание описано в 1949 г. A.Fanconi и H.Bickel [32].

Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене, кодирующем переносчик-2 глюкозы (GLUT2) [33,34]. В основе заболевания лежит дефект переносчика глюкозы (GLUT2) из энтероцитов и гепатоцитов и накопление гликогена в печени и почках.

**Клинически заболевание проявляется** симптомами тубулопатии (рахитоподобные изменения скелета, низкий рост), мальабсорбции (диарея), гепато/нефромегалии, гипергликемии, галактоземии, значительной глюкозурии.

**Диагноз** подтверждается данными биохимических исследований, используемых и при других формах гликогенозов, а также результатами анализа типов мутаций (гомозиготы по GLUT2 и с.449del T).

**Лечение** симптоматическое.

## Литература

1. Страйер Л. Биохимия. Пер. с англ. Под ред. С.Е.Северина. М.: Мир, 1984; 2:115-37.
2. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. М.: Мир, 1990; 2: 378.
3. Goppert F. Galaktosurie nach Milchzuckergabe bei angeborenem, familiaerem chronischem Leberleiden. KlinWschr 1917; 54:473-7.
4. Suzuki M., West C, Beutler E. Large-scale molecular screening for galactosemia alleles in a pan-ethnic population. Hum Genet 2001; 109: 210-5.
5. Huner G., Shin Y.S., Podskarbi T., et al. Uridine diphosphate galactose-4-epimerase deficiency in two siblings with cataract and ovarian failure. J Inherit Metab 2002; 25(Suppl 1): 131.
6. Moeslinger D., Unger I., Prayer D., et al. Neurological and neuropsychological outcome of patients with galactosemia. J Inherit Metab Dis 2002; 25 (Suppl 1): 130.
7. Wendel U., Loganathan K, Hammen h-W., Schadeweldt P. Age dependence of endogenous galactose formation in Q188R homozygous galactosemic patients. J Inherit Metab Dis 2002; 25(Suppl): 130.
8. Bosch H.D., Prick L, TerHorst N.M., et al. Oral galactose loading does not affect clinical or biochemical parameters in classical galactosemia. J Inherit Metab 2002; 25(Suppl): 129.
9. Nutrition in pediatrics. Ed. by W.A.Walker, M.Watkins, B.C/Decker [Inc.Publisher.1997](#).
10. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Мамонова Л.Г. и др. Использование специализированных продуктов для профилактического и лечебного питания де-



- тей с различной патологией. Информационное письмо. М., 1998; 22.
11. Конь И.Я. Специализированные продукты лечебного питания: характеристика и применение у детей раннего возраста. *Детский доктор* 2000; (3): 43-7.
  12. Пашкевич В.В., Сорвачева Т.Н., Конь И.Я. Новые подходы к алиментарной коррекции гипотрофии у детей. V Конгресс педиатров России «Здоровый ребенок». М., 1999; 365.
  13. Vilarinho L, Duarte A., Cardoso M I., et al. Molecular basis of hereditary fructose intolerance in Portugal. *J Inherit Metab* 2002; 25(Suppl 1): 138.
  14. Tolan D.R. Molecular basis of hereditary intolerance: mutations and polymorphisms in the human aldolase B gene. *Hum Mutat* 1995; 6: 210-8.
  15. Ali M., Rellos P., Cox T.M. Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet* 1998; 35:353-65.
  16. Cross N.C., de Franchis R., Sebastio G., et al. Molecular analysis of aldolase B genes in hereditary fructose intolerance. *Lancet* 1990; 335: 306-9.
  17. Tolan D.R., Brooks C.C. Molecular analysis of common aldolase B alleles for hereditary fructose intolerance in North Americans *Biochem Med Metab Biol* 1992; 48:19-25.
  18. James C.L., Rellos P., Ali M., et al. Neonatal screening for hereditary fructose intolerance: frequency of the most common mutant aldolase B allele(A149P) in British population. *J Med Genet* 1996; 33: 837-41.
  19. Baelocher K., Gitzelman R., Steinmann B., Gitzelman-Cumarasamy N. Hereditary fructose intolerance in early childhood: a major diagnostic challenge Survey of 20 symptomatic cases *Helv Paediatr Acta* 1978; 33: 465-87.
  20. Benigno V., Bono A., Orlando M.A., et al. A new mutation in two brothers affected by FBPase deficiency. Advantages of early diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(Suppl 1): 138.
  21. Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E., et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genet* 2002; 30: 233-7.
  22. Jarvela I., Enattah N.S., Kokkonen J., et al. Assignment of the locus for congenital lactase deficiency to 2q21, in the vicinity of but separate from the lactase-phlorizin hydrolase gene. *Am J Hum Genet* 1998; 63:1078-85.
  23. Биохимическая диагностика наследственных заболеваний. Под ред. Е.Л.Розенфельд, Т.Т.Березова. М., 1974; 290.
  24. Angaroni C, Paschini-Capra A., Giner-Ayala C, et al. First mutations analysis of glycogen-6-phosphatase gene in Argentinian patients: identification of two novel mutations. *J Inherit Metab* 2002; 25 (Suppl 1): 125.
  25. Kanazawa M., Ogawa A., Murayama K., et al. Clinical course in a patient with perinatal-onset glycogen storage disease type 1B. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26 (Suppl 2): 125.
  26. Fiori L, Scaglioni S., Torcoletti M., et al. Early diagnosis may influence prognosis in GSD 1B: Evidence from two siblings. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26 (Suppl 2): 124.
  27. Gissen P., Alger S., Packard C.J., et al. Treatment of complicated hyperlipidaemia in patients with glycogen storage disease type 1A. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(Suppl 1): 131.
  28. Koeberl D.D., Jackson M., Bird A., et al. Development of adenoassociated virus(AAV) vectors for gene therapy in canine glycogen storage disease 1A(GSD-1a). *J. Inherit Metab. Dis*, 2003.26(Suppl.2): 120.
  29. Schippers H.M., Smith G.P.A., Rake J.P., Visser G. Characteristic growth pattern in X-linked phosphorylase-b-kinase deficiency. *J Inherit Metab* 2002; 25(Suppl 1): 127.
  30. Santer R., Kinner M., Bosshard N.U., et al. Molecular genetic diagnosis of glycogen storage disease 1X-2 (phosphorylase kinase deficiency with normal activity in blood cells). *J Inherit Metab* 2002; 25(Suppl 1): 126.
  31. Valayannopoulos V., DeLonay P., Beyler C, et al. Liver glycogemsyntase deficiency: a cause of ketotic of hypoglycemia. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(Suppl 2): 127.
  32. Fanconi A., Bickel H. Die chronische Aminoacidurie (Aminosaurediabetes oder nephrotisch-glycosurische Zwergwuchs) bei der Glykogenose und der Cystinkrankheit. *Helv Paediatr Acta* 1949; 4:359-96.
  33. Santer R., Groth S., Kinner M., et al. The mutation spectrum of the facilitative glucose transporter gene SLC A2(GLUT2) in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Hum Genet* 2002; 110: 21-9.
  34. Santer R., Schneppenheim R., Dombrowski A., et al. Mutations in GLUT2, the gene for the liver type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nature Genetics* 1997; 17: 324-6.

#### 4.1.3. Наследственные нарушения липидного обмена

##### Дифференциальная диагностика и принципы лечения

##### Общая характеристика липидов и их физиологическое значение

*Липиды* - важная составная часть организма. В природе липиды представлены гетерогенной группой органических соединений, которые разнообразны по химическому строению, физико-химическим свойствам и функции.

Жиры, попадающие в организм с пищей и синтезируемые в печени и жировой ткани, транспортируются в организме в плазме крови. Основную часть липидов крови составляют триглицериды и холестерин. Кроме того, липиды в плазме представлены жирными кислотами и фосфолипидами.

*Триглицериды* состоят из глицерина, этерифицированного тремя жирными кислотами с длинной углеродной цепью. Триглицериды присутствуют в пищевых жирах и могут синтезироваться в печени и жировой ткани, обеспечивая организм энергией.

*Холестерин* является важным элементом мембранной структуры, предшественником стероидных гормонов и желчных кислот. Он присутствует в пищевых жирах и может синтезироваться многими тканями, включая печень. Холестерин экскретируется с желчью либо в неизменном виде, либо в виде продуктов его метаболизма - желчных кислот.

*Фосфолипиды* представляют собой соединения, сходные с триглицеридами, с тем различием, что один из остатков жирных кислот замещен фосфатом и азотистым основанием. Фосфолипиды входят в состав мембран клеток, участвуют в транспорте жиров, образуя наружный слой липопротеинов, снижают уровень холестерина крови и препятствуют его отложению в стенках сосудов [1].

##### Основные этапы метаболизма липопротеинов

Поскольку липиды не растворимы в воде, их транспорт в водной среде осуществляется путем образования комплексов с белками. Основным переносчиком свободных жирных кислот является альбумин, в то время как другие липиды циркулируют в составе липопротеинов - комплексов липидов со специфическими белками - апопротеинами. Липопротеины содержат неполярный стержень из триглицеридов и эфиров холестерина, окруженный поверхностным слоем полярных соединений - фосфолипидов, холестерина и аполипидов. Последние играют важную роль как в структуре, так и в метаболизме липопротеинов. Их функции представлены в табл. 4.1.3.1.

Насчитывают четыре основных класса липопротеинов, которые классифицируют на основе их плотности, выявляемой при ультрацентрифугировании:

- 1) хиломикроны (ХМ);
- 2) липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП);
- 3) липопротеины низкой плотности (ЛПНП);
- 4) липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

Состав циркулирующих липопротеинов не статичен, и между их частицами происходит интенсивный обмен компонентами - липидами и белками.

Классификация липопротеинов и их состав представлены в табл. 4.1.3.2.

**Хиломикроны (ХМ) и липопротеины очень низкой плотности** образуются в аппарате Гольджи энтероцитов и гепатоцитов и представляют собой богатые триглицеридами липопротеины. Хиломикроны образуются из экзогенных пищевых жиров (на 90% из триглицеридов, но также из холестерина), абсорбированных в кишечнике и служат их основной транспортной формой. Хотя основная функция ХМ состоит в транспорте пищевых триг-

Таблица 4.1.3.1. **Функции основных аполипопротеинов**

Аполипопротеин	Функция
A-I	Структурная в ЛПВП Кофактор лецитин-холестерин-ацилтрансферазы
A-II	Структурная в ЛПВП Активатор липазы печени
B-100	Структурная в ЛПНП и ЛПОНП Связывание с рецепторами
B-48	Структурная в хиломикронах
C-I	Кофактор лецитин-холестерин-ацилтрансферазы?
C-II	Активатор липопротеинлипазы
C-III	Ингибитор липопротеинлипазы
E	Связывание с рецепторами

лицидиров, они также доставляют в печень пищевой холестерин и жирорастворимые витамины. В норме хиломикроны не удается обнаружить в плазме при голодании более 12 ч. Они синтезируются в большом количестве после еды, попадают в лимфатическую систему и достигают системной циркуляции через грудной проток.

Липопротеины очень низкой плотности образуются в печени из триглицеридов, синтезированных *de novo* или путем повторной этерификации свободных жирных кислот. ЛПОНП являются основной транспортной формой эндогенных триглицеридов, которыми снабжают периферические ткани.

АпоС-II - кофактор фермента липопротеинлипазы, расположенной на внутренней поверхности эндотелия капилляров, играет важную роль в разрушении хиломикронов и ЛПОНП. Липопротеинлипаза расщепляет триглицериды на глицерол и свободные жирные кислоты, которые используются тканями в качестве энергетических субстратов или, после их повторной этерификации в триглицериды, депонируются как энергетические запасы. Остатки хиломикронов попадают в печень с помощью АпоЕ-рецепторов и метаболизируются. ЛПОНП превращаются в **липопротеины промежуточной плотности (ЛППП)**, кото-

Таблица 4.1.3.2. **Классификация и характеристики липопротеинов**

Липо-протеин	Средний диаметр (нм)	Апопротеины	Источник	Основная функция	Состав			
					триглицериды	холестерин	фосфолипиды	белок
ХМ	500	A, B-48, C, E	Кишечник	Транспорт экзогенных триглицеридов из кишечника в периферические ткани	90%	5%	4%	1%
ЛПОНП	43	B-100, C, E	Печень	Транспорт эндогенных триглицеридов из печени к другим тканям	65%	15%	10%	10%
ЛППП*	27	B-100, E	Катаболизм ЛПОНП	Предшественник ЛПНП	20%	25%	35%	20%
ЛПНП	22	B-100	Катаболизм ЛПОНП через ЛППП	Транспорт холестерина из печени в периферические ткани	5%	50%	25%	20%
ЛПВП	8	A, C, E	Печень, кишечник, катаболизм ХМ и ЛПОНП	Обратный транспорт холестерина от периферических тканей в печень, откуда он может выводиться	5%	20%	25%	50%

\*Липопротеины промежуточной плотности.

рые присутствуют в крови лишь в незначительной концентрации, поскольку быстро удаляются или превращаются в богатые холестерином липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Если последние не используются периферическими тканями, то захватываются клетками печени с помощью ЛПНП-рецепторов.

**Липопротеины низкой плотности (ЛПНП)** являются главными переносчиками эфиров холестерина в виде плотных частиц. ЛПНП могут переходить через соединения между клетками эндотелия капилляров и связываться с рецепторами ЛПНП на клеточных мембранах при помощи АпоВ-100. Затем они попадают внутрь клетки, разрушаются кислой липазой в лизосомах с освобождением свободного холестерина. ЛПНП могут поглощаться в крови макрофагами посредством рецепторов-ловушек. Этот процесс усиливается при увеличении концентрации ЛПНП или при их модификации, например, окислении. Поглощение ЛПНП макрофагами в стенке артерий является важным звеном в патогенезе атеросклероза. Когда макрофаги перегружены эфирами холестерина, они превращаются в «пенистые клетки» - классический компонент атероматозных бляшек.

**Липопротеины высокой плотности (ЛПВП)** синтезируются в печени и, в меньшей степени, в клетках тонкого кишечника в форме предшественника, имеющего форму диска. Попадая в циркуляцию, диск приобретает сферическую форму. С помощью Апо А-I и Апо А-IV ЛПВП активируют фермент лецитинхолинацилтрансферазу (ЛХАТ), которая катализирует образование эфиров холестерина. ЛПВП выполняют две важные функции: являются источником апопротеинов для ХМ и ЛПОНП и опосредуют обратный транспорт холестерина, захватывая холестерин из стареющих клеток и других липопротеинов и перенося его в остаточные частицы, поглощаемые печенью. Холестерин экскретируется печенью в составе

желчи, как в форме свободного холестерина, так и в форме желчных кислот.

Основные особенности обмена липопротеинов следующие:

- поступающие с пищей триглицериды переносятся в составе хиломикрон в ткани, где служат источником энергии или депонируются;
- синтезируемые в печени эндогенные триглицериды транспортируются в ткани в виде ЛПОНП и также используются в качестве источника энергии или депонируются;
- синтезированный в печени холестерин переносится в ткани в составе ЛПНП, которые происходят из ЛПОНП; содержащийся в пище холестерин поступает в печень в составе остатков ХМ;
- ЛПВП получают холестерин из периферических клеток и других липопротеинов; холестерин затем этерифицируется с помощью фермента ЛХАТ (лецитинхолинацилтрансферазы); эфиры холестерина переносятся в составе остаточных частиц в печень, откуда холестерин экскретируется [2, 3].

#### **Расстройства метаболизма липидов**

Гиперлипидемии относятся к числу самых распространенных нарушений метаболизма липидов.

**Классификация.** В зависимости от того, какие типы липопротеиновых частиц находятся в избытке, гиперлипидемии подразделяют на шесть фенотипов [5] (табл. 4.1.3.3). Эта классификация ВОЗ не соответствует специфическим формам сосудистой патологии (табл. 4.1.3.4). У пациентов с одной и той же нозологией могут быть различные типы гиперлипидемии (по классификации ВОЗ). В то же время один и тот же вариант избытка липопротеина может наблюдаться при различных наследственных формах патологии. Эта классификация имеет еще один недостаток: тип гиперлипидемии у пациента может измениться в результате диеты или медикаментозного лечения [4].

Таблица 4 1.3.3 Классификация гиперпротеинемий (по D.S.Fredrickson et al.) [25]

Тип гиперлипо-протеинемии	Биохимические критерии	Клиническая симптоматика	Патологическая анатомия
1-й - гиперхило-микронемия	1. Плазма натошак содержит ХМ, после стояния в холодильнике в течение 16-24 ч образует сливкообразный слой 2. ЛПОНП нормальные или незначительно повышены 3. Активность липопротеинлипазы снижена Уровень СЖК низкий	Ведущими симптомами являются: спленомегалия, абдоминальные колики, нередко панкреатиты	Возможны эруптивные ксантомы. В пунктатах печени, селезенки, костного мозга содержатся пенистые клетки
11-й - семейная гиперхолестеринемия Подтип На	Увеличение уровня ЛПНП, холестерина Нормальная концентрация ЛПОНП, ЛПВП	Атеросклероз коронарных артерий, ревматоидные боли в суставах	Рано определяются атеросклеротические изменения сосудов Ксантомы сухожилий, ладоней, стоп
Подтип Iib - гипербеталипопротеинемия с гиперпребеталипо-протеинемией	Резкое увеличение ЛПНП, холестерина, увеличение ЛПОНП	Избыточная масса тела, жировая дистрофия печени, сахарный диабет, атеросклероз	Самые тяжелые атеросклеротические изменения сосудов
111-й - гиперлипопротеинемия с флолирующими липопротеинами	Высокое содержание триглицеридов, холестерина, наличие аномального беталипопротеина с высоким содержанием триглицеридов	Проявление заболевания в раннем детском возрасте, появление ксантом на ладонях, в местах давления одежды, жировая дистрофия печени	Атеросклеротические изменения коронарных артерий
IV-й - гиперпребеталипопротеинемия	Увеличение ЛПОНП, нормальный уровень ЛПНП, отсутствие ХМ	Проявляется в молодом и среднем возрасте Ксантомы бывают редко Гепатомегалия, сахарный диабет, ожирение	Массивное облитерирующее поражение коронарных сосудов, аорты, сонных артерий
V-й - гиперпребеталипопротеинемия и гиперхиломикронемия	Повышение содержания пребеталипопротеинов, хиломикронемия натошак, высокий уровень триглицеридов	Атеросклероз сосудов, ожирение, панкреатит	Эруптивные ксантомы, дегенеративные изменения сосудов

Гиперлипидемии могут быть либо первичными, то есть генетически детерминированными, либо вторичными, возникающими вследствие ряда других состояний или действия некоторых лекарств. При исключении этих состояний и при наличии семейного

анамнеза, можно предполагать диагноз первичной гиперлипидемии.

*Вторичные гиперлипидемии* являются распространенным состоянием. Они устраняются в результате успешной терапии основного заболевания.

Таблица 4.1.3.4. Классификация гиперлипопротеинемий по ВОЗ

Тип	хм	ЛПОНП	ЛПНП	Холестерин	Триглицериды
I	повышены	N	N	N	высокие
Na	-	N	высокие	высокий	N
Iib	-	повышены	повышены	повышен	повышены
III	-	широкая (3-полоса)	широкая р-полоса	повышен	повышены
IV	-	повышены	N	N или повышен	повышены
V	повышены	повышены	N	N или повышен	высокие

Вызывать или усиливать гиперлипидемию могут ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, холестаз, некоторые лекарственные вещества, включая тиазиды, (3-блокаторы, не обладающие симпатомиметической активностью, и кортикостероиды.

*Первичные гиперлипидемии* обусловлены различными генетическими дефектами.

Семейная гиперхолестеринемия - наиболее тяжелая форма первичной гиперлипидемии.

#### **4.1.3.1. Гиперхолестеринемия**

Гиперхолестеринемия, вызванная повышением концентрации ЛПНП, является важным фактором риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС). При рождении концентрация холестерина в плазме очень низкая - менее 2,6 ммоль/л. В первый год жизни наблюдается быстрое увеличение его концентрации, но общая концентрация в детстве обычно не превышает 4,1 ммоль/л. Однако эпидемиологические исследования показывают, что риск развития ИБС значительно возрастает при концентрациях холестерина, превышающих 5,2 ммоль/л.

**Семейная гиперхолестеринемия**  
(гиперлиппротеинемия тип **НА**,  
дефект рецепторов к ЛПНП)

**Семейная гиперхолестеринемия** - гиперлипидемия вследствие аномалий рецептора к ЛПНП характеризуется очень высокими концентрациями холестерина в плазме с раннего детства.

На основании кожных изменений (ксантома) заболевание было известно уже в XIX веке. Fredrickson et al. (1967) выделили пять типов гиперлиппротеинемий, среди которых семейная гиперхолестеринемия была отнесена к гиперлиппротеинемий второго типа [5].

Частота гетерозигот в популяции 1 : 500.

#### **Генетические данные и патогенез.**

В основе заболевания лежит дефект гена рецептора к ЛПНП (LDLR - low density lipoprotein receptor gene), локализованного в 19p13.2. Заболевание наследуется аутомно кодминантно [6].

В норме ЛПНП связываются рецепторами клеточных мембран, попадают в клетку, затем в лизосомы, где протеин деградирует, а холестерин становится способным подавлять активность микросомального энзима, лимитирующего уровень синтеза холестерина 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (HMG CoA-reductase). При заболевании имеет место дефект связывания холестерина вследствие нарушения функции рецепторов с одновременной реципрокной стимуляцией синтеза эндогенного холестерина.

У гетерозигот, на которых приходится примерно 0,2% населения, концентрация общего холестерина обычно находится в пределах 7,8-12 ммоль/л. У гомозигот (частота в общей популяции 1 : 1 000 000) вообще отсутствует связывание ЛПНП с рецепторами, и концентрация холестерина в плазме может повышаться до 20 ммоль/л. У таких людей в детстве развивается ишемическая болезнь сердца, и без надлежащего лечения они редко доживают до взрослого возраста. У гетерозигот тенденция к развитию ИБС наблюдается примерно на 20 лет раньше, чем у населения в целом.

Важнейшими морфологическими признаками гиперхолестеринемии являются рано возникающие атеросклеротические изменения сосудов. У гомозигот можно наблюдать распространенные ксантоматозные изменения в эндокарде и сердечных клапанах, а в некоторых случаях развивается стеноз аорты, обусловленный ксантомами.

**Клинические проявления.** У гетерозигот заболевание проявляется на 3-4 десятилетия жизни, а гомозиготы заболевают уже в детском возрасте. Клиническими симптомами являются преждевре-

менный атеросклероз, сердечно-сосудистые болезни, в том числе раннее развитие инфаркта миокарда. К характерным признакам относятся сухожильные ксантомы, которые локализуются преимущественно на ахилловом сухожилии и сухожилиях разгибателей ладоней и стоп. При высоком уровне холестерина могут образовываться туберозные ксантомы на коленях и локтях. Характерны периорбитальные ксантомы, а также так называемая «роговичная арка».

**Диагноз** подтверждается обнаружением высокого уровня холестерина в плазме крови, составляющего у гетерозигот около 300 мг/дл, а у гомозигот превышающего 600 мг/дл. Содержание триглицеридов остается нормальным, а количество ЛПВП снижено. Молекулярно-генетические исследования позволяют обнаружить мутации соответствующих генов. Анализ родословных выявляет сердечно-сосудистые заболевания у родственников.

**Дифференциальная диагностика** проводится с ситостеролиемией.

**Лечение** имеет жизненно важное значение для пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Показана диета с низким содержанием холестерина (менее 300 мг/день) и насыщенных жиров. Последние могут быть заменены ненасыщенными жирами. При семейной гиперхолестеринемии одной диеты часто бывает недостаточно, чтобы нормализовать содержание холестерина. Концентрация общего холестерина более 7,8 ммоль/л или отношение холестерина ЛПВП к общему холестерину за вычетом ЛПВП, которое составляет менее 0,2, часто являются критериями для применения лекарственной терапии. Если присутствуют дополнительные факторы риска и у больного диагностирована ИБС, то лекарственная коррекция показана и при более низких концентрациях холестерина.

Препараты, используемые для лечения гиперхолестеринемии, включают статины (симвал (правастатин), ловастатин, зокор

(симвастатин), розувастин - «суперстатины» и др.) и секвестранты желчных кислот (колестипол, холестирамин). Статины снижают внутриклеточный синтез холестерина и в результате усиливают экспрессию рецепторов ЛПНП и понижают их концентрацию в плазме. Секвестранты желчных кислот связывают последние, образуя комплекс, который выводится из организма с калом, а также приводит к уменьшению всасывания в кишечнике желчных кислот и холестерина. В результате повышается синтез желчных кислот из холестерина в печени, что вызывает снижение уровня общего холестерина и ЛПНП в плазме крови. При выраженных формах гиперхолестеринемии статины и секвестранты желчных кислот можно назначать одновременно. Гомозиготы с семейной гиперхолестеринемией иногда неадекватно реагируют на лекарственную терапию. В этих случаях показано удаление из крови ЛПНП путем афереза или вспомогательного шунтирования подвздошной кишки либо применение трансплантации печени.

**Профилактика** предполагает пренатальную диагностику заболевания путем молекулярно-генетических исследований мутаций гена LDLR у плода.

**Семейный дефицит АпоВ-100 (гиперхолестеринемия семейная, тип В)**

**Семейный дефицит АпоВ-100** - представляет собой гиперхолестеринемию, возникающую вследствие дефекта апопротеина В-100.

В 1975 г. M.Higgins et al. [7] описали отца и дочь с гиперхолестеринемией, возникшей вследствие аномалии ЛПНП, которые не могли взаимодействовать с рецепторами к ЛПНП.

В основе этого заболевания лежат миссенс-мутации гена апопротеина В-100 в локусе 2p24, в частности, мутация R3500Q. Наследование аутосомное кододоминантное [8].

В результате мутации возникает дефект в ЛПНП-связывающем домене апопротеина В-100, который не может связываться с ЛПНП-рецептором. Обнаруживается нарушение поглощения и катаболизма ЛПНП, концентрация которых в плазме возрастает, что и приводит к фенотипу, сходному с семейной гиперхолестеринемией.

**Клинические проявления** идентичны описанному выше дефициту рецепторов к ЛПНП. Однако у гомозигот риск сердечно-сосудистых болезней такой же, как у гетерозигот, так как функция АпоВ-100 частично замещается АпоЕ.

**Диагностика** основана на выявлении гиперхолестеринемии в сочетании с нормальной активностью рецепторов к ЛПНП. При молекулярно-генетических исследованиях выявляется дефект гена АпоВ-100.

**Дифференциальная диагностика** проводится с другими видами гиперхолестеринемии, а именно с дефектом рецепторов к ЛПНП. При семейном дефиците АпоВ-100 уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и склонность к сердечно-сосудистым болезням несколько ниже, чем при семейной гиперхолестеринемии вследствие дефекта ЛПНП-рецепторов.

**Лечение** идентично таковому при дефиците рецепторов к ЛПНП.

**Профилактика** повторных случаев заболевания в семьях возможна путем пренатальной диагностики мутаций гена апопротеина В-100 у плода.

#### **Ситостеролемиа**

**Ситостеролемиа** - заболевание, сопровождающееся высоким уровнем холестерина и растительных стеролов в крови.

A.Bhattacharyya and W.Connor (1974) [9] описали двух сестер с ксантоматозом и повышенным уровнем растительных стеролов - ситостерола, кампестерола и стигмастерола в крови. Как возможный механизм

болезни авторы предположили аномально высокий уровень резорбции этих стеролов в кишечнике.

Популяционная частота заболевания неизвестна.

**Генетические данные и патогенез.** Ситостеролемиа - аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание вследствие мутации генов ABCG8 или ABCG5 (adenosine triphosphate - binding cassette генов), оба из которых локализованы на хромосоме 2 в локусе 2p21. Эти гены кодируют транспортные белки, которые ограничивают резорбцию в кишечнике стеролов и стимулируют их экскрецию с желчью [10].

В норме от 50 до 60% холестерина пищи абсорбируется в кишечнике. У больных ситостеролемией повышена резорбция в кишечнике холестерина и других стеролов, в том числе растительного происхождения (главным образом, ситостерола) и содержащихся в рыбах, а также снижена их экскреция с желчью, что приводит к повышению уровня стеролов в крови. Биосинтез холестерина в печени значительно снижен.

**Клинические проявления** выражаются в развитии раннего ксантоматоза в области сухожилий, ладоней, жалобах на боли в суставах, преждевременном развитии атеросклероза. Нередко обнаруживаются гемолиз и хроническая гемолитическая анемия. Эти симптомы усиливаются при введении в диету большого количества растительных жиров или полиненасыщенных жирных кислот.

**Диагностика** основана на определении повышенного содержания в плазме растительных стеролов и холестерина. Однако у части больных уровень холестерина может быть нормальным.

**Дифференциальная диагностика** проводится с гиперхолестеринемиями другого происхождения.

**Лечение.** Заключается в снижении потребления растительных жиров, рыбы.

**Профилактика** заболевания не разработана.



**Редкие формы гиперхолестеринемии**

**Болезнь Вольмана**

**Болезнь Вольмана** - лизосомная болезнь накопления эфиров холестерина.

M. Wolman et al. в 1961 г. описали 3 sibсов от родственного брака, погибших в 3-месячном возрасте в результате нарушения питания (мальабсорбция в кишечнике) [11, 12]. В печени, селезенке, лимфатических узлах, легких, надпочечниках были найдены скантоматозные изменения. В надпочечниках обнаружены кальцификаты.

Популяционная частота заболевания неизвестна.

Лизосомная кислая липаза, известная так же, как кислая гидролаза эфиров холестерина, кодируется геном LIPA, расположенным на хромосоме 10 в локусе 10q24-q25. Мутации этого гена приводят к развитию данного заболевания [13].

Дефицит активности кислой липазы вызывает прогрессирующую аккумуляцию триглицеридов и эфиров холестерина в лизосомах и тканях больных. Во внутренних органах находят значительное накопление холестерина, пенистых клеток, в том числе вакуолизованные лимфоциты, как при болезни Ниманна-Пика. Типична диффузная кальцификация надпочечников.

**Классификация.** Выделяют два аллельных варианта заболевания: тяжелую инфантильную форму и легкую форму лизосомной болезни накопления эфиров холестерина с поздним началом. Термин «болезнь Вольмана» чаще используют применительно к инфантильной форме патологии. При болезни Вольмана активность кислой липазы в фибробластах снижена в 200 и более раз. При поздней форме болезни накопления эфиров холестерина активность данного фермента снижена в 50-100 раз [11].

**Клинические проявления** инфантильной формы неспецифичны и включают низкую прибавку в весе, рвоту, диарею, гепато- и спленомегалию с летальным исхо-

дом обычно в возрасте 2-4 мес. При поздней форме течение заболевания более легкое. В первые месяцы жизни еще нет клинических признаков, за исключением умеренного увеличения печени и селезенки. В дальнейшем в результате прогрессирующей гепато- и спленомегалии и развития фиброза печени обнаруживают варикозное расширение вен пищевода. У больных выявляется ранний атеросклероз. Летальный исход наступает к концу первого или на втором десятилетии жизни.

**Диагностика** заключается в обнаружении гиперхолестеринемии и снижении активности лизосомного фермента кислой липазы в фибробластах. Молекулярно-генетические исследования выявляют различные мутации гена LIPA.

**Дифференциальная диагностика** проводится с лизосомными болезнями накопления, в частности, болезнью Ниманна-Пика.

**Лечение** с небольшим клиническим эффектом заключается в применении препаратов, снижающих уровень холестерина.

**Профилактика** предполагает проведение пренатальной диагностики путем выявления низкой активности кислой липазы в культивированных амниоцитах.

**«Общая» (полигенная) гиперхолестеринемия**

При полигенной гиперхолестеринемии концентрация холестерина в плазме не так высока, как при семейной гиперхолестеринемии, и на нее в большей степени влияют факторы окружающей среды, такие как диета. Данная патология имеет значение опять же в связи с риском развития ишемической болезни сердца. Однако при полигенной гиперхолестеринемии часто приводит к успеху одно лишь лечение с помощью диеты, в результате чего применения препаратов, понижающих концентрацию липидов, может и не потребоваться.

#### 4.1.3.2. Смешанные формы гиперлипопротеинемий

**Семейная дизбетагиперлипопротеинемия (гиперлипидемия III типа)**

**Семейная дизбетагиперлипопротеинемия** - заболевание из группы смешанных гиперлипидемий, проявляющееся высоким уровнем холестерина и триглицеридов и развивающееся вследствие аномалии апопротеина Е.

В соответствии с классификацией D. Fredrickson et al. (1967) [5], заболевание было впервые выделено в самостоятельную нозологическую форму и охарактеризовано как гиперлипопротеинемия третьего типа.

Частота заболевания - 1 : 5000.

В основе заболевания лежит полиморфизм ApoE (апопротеина, входящего в состав липопротеинов очень низкой плотности) в популяции. Ген, кодирующий апопротеин Е, картирован на хромосоме 19, в локусе 19q13.2. [14,15]. Известны несколько изоформ апопротеина Е, наиболее распространенными являются изоформы ApoE2, ApoE3 и ApoE4, которые несколько отличаются друг от друга по последовательности аминокислот [15]. Самый распространенный фенотип назван E3/E3. Большинство больных с семейной дизбетагиперлипопротеинемией относятся к гомозиготам по E2 изоформе. Патология наследуется аутосомно-рецессивно. Однако у части пациентов заболевание развивается в результате различных мутаций в гене апопротеина Е, приводящих к дисфункции рецептор-связывающего домена этого белка. В таком случае наблюдается аутосомно-доминантное наследование.

**Патогенез.** В норме остатки хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности быстро удаляются из циркуляции путем опосредованного рецепторами эндцитоза клетками печени. Наличие у пробаанда дефекта апопротеина Е или фенотипа E2/E2 приводит к ухудшению поглоще-

ния печенью липопротеинов промежуточной плотности и остатков хиломикрон и аккумуляции холестерина и триглицеридов, что предрасполагает к ксантоматозу и атеросклерозу. К факторам, способствующим проявлению заболевания, относятся ожирение, гипотиреоз, диабет.

**Клинические проявления.** Заболевание обнаруживается уже в раннем детском возрасте. Это состояние клинически характеризуется отложениями жира в складках ладоней и местах сдавления кольцами и другими украшениями, а также сухожильными и бугристыми ксантомами, которые чаще появляются над выпуклостями костей и имеют красноватый или оранжевый цвет. Однако присутствие этих кожных симптомов наблюдается не всегда. У пациентов высок риск возникновения не только ИБС, но и заболеваний периферических и мозговых сосудов. Характерно развитие у молодых людей ожирения. Часто при этом типе гиперлипидемий наблюдаются диабет, жировая дистрофия печени и гиперурикемия.

**Диагностика.** При электрофорезе сыворотки крови на липидограмме выявляется широкая В-полоса, возникающая из-за избытка ЛППП и остатков хиломикрон, поэтому данная патология имеет альтернативное название - остаточная гиперлипопротеинемия. Концентрации общего холестерина и триглицеридов в крови повышены.

**Дифференциальная диагностика** проводится с типами Pa и Iib гиперлипопротеинемий, от которых заболевание отличается выраженным влиянием диетического питания на уровни холестерина и триглицеридов.

**Лечение.** Поскольку дефект при данном заболевании затрагивает транспортную систему экзогенного холестерина, то степень холестеринемии во многом зависит от характера питания. Применение диеты с низким содержанием холестерина является эффективным. Если лекарственное лечение жизненно необходимо в случаях семейной гиперхолестеринемии, то при дан-

ной патологии, как и при другой умеренной гиперлипидемии, возможный риск от применения лекарств может превысить риск, связанный с самой болезнью. Необходимо лечить любое состояние, способное усугубить гиперлипидемию. У всех пациентов следует стремиться достигнуть оптимальной массы тела.

**Профилактика** основана на пренатальной диагностике фенотипа E2/E2 и других мутаций гена апопротеина E с помощью молекулярно-генетических исследований.

#### **Семейная гиперлипопротеинемия**      **комбинированная гиперлипопротеинемия**

**Семейная комбинированная гиперлипопротеинемия** - часто встречающееся генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией ЛПОНП.

Впервые J.Goldstein et al. [1973] применили термин «семейная комбинированная гиперлипопротеинемия» к наиболее распространенной форме гиперлипидемии, встречающейся у больных, перенесших инфаркт миокарда. Авторы характеризовали патологию как повышение уровня триглицеридов либо холестерина или обоих показателей у членов одной семьи [16].

Частота заболевания составляет около 1 : 300, а в США - до 1 % в популяции. Принято считать, что данная патология ответственна за преждевременное развитие атеросклероза коронарных артерий в 10% его случаев.

Наследование патологии аутосомно-доминантное. Генетическая основа ее комплексная. В самых последних исследованиях P.Pajukanta (2004) показано, что заболевание, по-видимому, связано с геном USF1, который кодирует *upstream stimulatory factor-1* и картирован в локусе 1q21-q23 160 [17].

Состояние является следствием перепроизводства АпоВ печени, что ведет к усилению секреции ЛПОНП и увеличению образования ЛПНП из ЛПОНП.

**Клинические проявления** в детском возрасте встречаются лишь у 10-20%

больных. У остальных клиническая симптоматика обнаруживается позднее. Характерны кожные проявления гиперлипидемии (эруптивные ксантомы), наблюдается высокий риск развития ИБС.

**Диагностика** основана на клинических данных (диагноз часто бывает предположительным), а также выявлении в крови высоких концентраций холестерина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой и низкой плотности. Среди родственников пробанда, подверженных этой патологии, у одной трети повышены ЛПНП, у одной трети обнаруживают высокое содержание ЛПОНП и еще одна треть имеет избыток обоих типов липопротеинов. У самого пробанда в разные периоды времени характер изменений липидов крови варьирует. Поэтому заболевание было названо отдельными исследователями «хамелеоном липидологии».

**Дифференциальная диагностика** проводится с семейной гиперхолестеринемией и семейной триглицеридемией.

**Эффективное лечение** заключается в диетотерапии с низким содержанием жиров и углеводов. Применяются статины.

**Профилактика** не разработана.

#### **Другие смешанные формы гиперлипопротеинемии**

##### **Дефицит печеночной липазы**

**Дефицит печеночной липазы** - заболевание из группы смешанных гиперлипидемии, развивающееся вследствие аномалии фермента печеночной триглицеридлипазы.

W.Breckenridge et al. (1982) описали двух братьев с низкой - менее 2% от нормы - активностью печеночной триглицеридлипазы, ишемической болезнью сердца и ксантомами на коже [18].

Заболевание редкое. Частота не установлена.

**Патология** связана с мутациями гена печеночной триглицеридлипазы (HTGL), который локализован на хромосоме 15, в участке 15q21-q23 [19].

**Патогенез.** Печеночная липаза играет важную роль в регуляции уровня липидов плазмы. Дефицит печеночной липазы приводит к появлению аномальных, богатых триглицеридами ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП.

**Клинические проявления.** Среди кожных проявлений встречаются эруптивные и пальмарные ксантомы. Рано развивается атеросклероз.

**Диагностика** заключается в выявлении гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Дифференциальная диагностика проводится с другими смешанными гиперлипидемиями.

**Лечение** заключается в применении диеты с пониженным содержанием жиров. Показаны препараты, снижающие уровень липидов.

**Профилактика** не разработана.

#### 4.1.3.3. Гипертриглицеридемии

##### **Семейная хиломикронемия (гиперлипопротеинемия I типа)**

**Семейная хиломикронемия** - наследственное заболевание, при котором наблюдается массивная хиломикронемия на фоне нормальной диеты.

**Патология** была впервые описана дерматологами M.Burger и O.Grutz в 1932 г. Позже R.Havel и R.S.Gordon (1960) открыли дефицит липопротеинлипазы как основу данного состояния [20, 21]. Другая причина семейной хиломикронемии - дефект АпоС-П - выявлена W.Breckenridge et al. в 1978 г.

Заболевание относительно редкое. Частота не установлена.

**Этиология и патогенез.** Хиломикронемия голодания является признаком двух форм гиперлипидемий, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу. При одной из них наблюдается дефицит липопротеинлипазы, а при другой - недостаточность АпоС-П, апопротеина, который необходим для активации этого фермента. Результатом в каждом случае является нарушение

разрушения триглицеридов, входящих в состав хиломикронов и клиренса хиломикронов из крови. Ген липопротеинлипазы (LPL) картирован в локусе 8p22, а ген апопротеина С-II (АПОС2) локализован на хромосоме 19 (19q13.2) [19].

**Классификация.** В зависимости от этиологии в группе хиломикронемии выделяют гиперлипопротеинемии IA типа (дефицит липопротеинлипазы) и IB типа (недостаточность апопротеина С-II). По клиническим и биохимическим показателям эти два состояния не отличимы.

**Клинические проявления.** Обычно патология проявляется в детстве. Известны случаи ее диагностики у новорожденных. Заболевание характеризуется высыпаниями (эруптивными) ксантомами, гепатомегалией и повторяющимися приступами болей в животе, тошноты и рвоты вследствие рецидивирующего панкреатита - основного осложнения болезни. Из-за абдоминальных кризов пациенты часто ошибочно подвергаются лапаротомии по подозрению на «острый живот». Обычно у больных не наблюдается ускорения атеросклеротического процесса.

**Диагностика.** При осмотре сыворотка имеет молочно-мутный цвет. После стояния сыворотка делится на два слоя: верхний - кремоподобный слой хиломикронов, нижний - прозрачный. Уровень триглицеридов значительно повышен, а содержание холестерина повышено умеренно. При электрофорезе сыворотки крови обнаруживается широкая полоса хиломикронов в точке старта. Выявляется снижение активности липопротеинлипазы либо редукция АпоС-П. У больных с дефицитом липопротеинлипазы присутствует слабо или умеренно выраженный гемолиз.

**Дифференциальная диагностика** проводится с семейной комбинированной гиперлипидемией.

**Лечение** включает диету с низким содержанием жиров, замену жиров триглицеридами на основе среднецепочечных жирных кислот. Такие жиры всасываются в кровь пря-

мо из кишечника и поэтому не образуют хиломикроны. После 10-14 дней диетического лечения наступает нормализация общего состояния и лабораторных показателей. Следует избегать назначения гормонов (стероидных, эстрогенов). При дефиците АпоС-П, его назначают в качестве заместительной терапии. В острых случаях абдоминальных болей применяют аферез липидов.

**Профилактика** основана на пренатальной диагностике мутаций в генах LPL и APOC2.

#### **Семейная гипертриглицеридемия (гиперлипопротеинемия IV типа)**

**Семейная гипертриглицеридемия** - наследственная гиперлипидемия.

Популяционная частота заболевания составляет примерно 1 : 600.

**Этиология.** Наследование заболевания - аутосомно-доминантное. Молекулярная основа патологии остается неясной. Предполагается, что гипертриглицеридемия ассоциирована с мутацией в гене апопротеина A5 (APOA5). Этот ген играет важную роль в определении концентрации триглицеридов в плазме. J.Kuo et al. (2003) описан новый вариант APOA5-G553T, который ассоциирован с гипертриглицеридемией. Этот вариант приводит к замене цистеина на глицин в молекуле АпоА [22].

**Патогенез** заболевания связан с избытком ЛПОНП в плазме. Отмечается усиление синтеза в печени ЛПОНП. При патоморфологическом исследовании обнаруживают массивное облитерирующее поражение коронарных сосудов, аорты, сонных и подвздошных артерий. Избыточная масса тела и диета, богатая углеводами, способствуют проявлению заболевания.

Скудная **клиническая симптоматика** выявляется в молодом и среднем возрасте. Редко наблюдаются высыпающие ксантомы и ретикулярная липемия. Почти во всех случаях пальпируется печень плотнoэластической консистенции с тупым краем - признак ожирения печени. Отмечается

риск развития ишемической болезни сердца. У больных с очень тяжелой формой болезни при концентрациях триглицеридов в плазме, превышающих 10 ммоль/л, заболевание может осложниться панкреатитом. Обычно у больных развивается умеренное ожирение, характерна особенная выраженность жировой прослойки на лице и в области шеи (тип лица Луи Филиппа).

**Диагноз** подтверждается обнаружением высокой концентрации триглицеридов в сочетании с нормальным или слегка повышенным уровнем холестерина. При электрофорезе сыворотки крови увеличено содержание ЛПОНП при нормальной или пониженной концентрации ЛПВП и ЛПНП. У трети больных выявляются высокие значения тимоловой пробы, трансаминаз. Нарушена толерантность к глюкозе. Повышено содержание мочевой кислоты в крови.

**Дифференциальная диагностика** проводится с семейной комбинированной гиперлипопротеинемией, сахарным диабетом, синдромом Кушинга, гипотиреозом.

**Эффективное лечение** достигается в результате назначения диеты с ограничением жира, коррекции сопутствующих заболеваний (таких как диабет, гиперурикемия) и контроля за массой тела. Из лекарственных средств используются фибраты, производные никотиновой кислоты и рыбий жир. Фибраты усиливают катаболизм ЛПОНП. Производные никотиновой кислоты подавляют синтез ЛПОНП и могут также уменьшить содержание ЛПНП. Рыбий жир, богатый омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, снижает синтез ЛПОНП.

**Профилактика** не разработана.

#### **4.1.3.4. Нарушения метаболизма липопротеинов высокой плотности**

**Дефицит аполипопротеина А-1**

**Дефицит аполипопротеина А-1** - наследственный дефицит липопротеинов вы-

сокой плотности, возникающий вследствие мутации гена аполипопротеина А-1.

Популяционная частота заболевания неизвестна.

В основе заболевания лежат различные мутации гена аполипопротеина А-1 (APOA1), который расположен в локусе 11q23 [23].

Аполипопротеин А-1 в норме содержится в плазме в высокой концентрации 1,0-1,5 мг/мл. АпоА-1 является кофактором фермента ЛХАТ, ответственного за формирование большинства эфиров холестерина. Кроме того, АпоА-1 способствует удалению эфиров холестерина из клеток. Местами синтеза АпоА-1 являются печень и тонкий кишечник.

**Клинические проявления** характеризуются ранним развитием атеросклероза, появлением ксантом, помутнением роговицы. Часто патология бывает ассоциирована с семейным амилоидозом.

**Диагноз** подтверждается низким содержанием ЛПВП и АпоА-1 в сыворотке крови. С помощью ДНК-проб обнаруживают мутацию гена APOA1 [33].

**Дифференциальная диагностика** проводится с болезнями Танжер, «рыбьих глаз».

**Лечение** заключается в применении антиатерогенной диеты, позволяющей уменьшить риск развития атеросклероза.

**Профилактика** не разработана.

### **Болезнь Танжер (Tangier)**

**Болезнь Танжер** - наиболее распространенная форма наследственного дефицита ЛПВП, приводящего к накоплению эфиров холестерина в ретикулоэндотелиальной системе.

Заболевание получило свое наименование по названию острова Танжер (Tangier) у восточного побережья Америки, на котором у потомков переселенцев 1686 г. были выявлены первые больные [25].

Популяционная частота не изучена.

Наследование аутосомно-рецессивное. Заболевание вызывается мутациями гена ABC1 (ATP-binding cassette gene), распола-

гающегося в локусе 9q31 (M.Bodzioch, 1999) [26]. Помимо болезни Танжер, мутации данного гена вызывают другое заболевание - семейный дефицит ЛПВП, который является аллельным болезни Танжер.

Ген ABC1 кодирует протеин ATP-binding cassette transporter 1, в норме помогающий клеткам освобождаться от избытка холестерина, который затем захватывается ЛПВП - частицами крови и с кровью переносится в печень. У больных с мутацией гена ABC1 нарушена элиминация из клеток холестерина, приводящая к накоплению эфиров холестерина в ретикулоэндотелиальных тканях.

**Клинические проявления** заключаются в выявлении гиперплазированных миндалин серо-желтого или оранжевого цветов, гепато- и спленомегалии, увеличении лимфатических узлов вследствие накопления в них эфиров холестерина. Встречаются расстройства стула, а также ретинит и помутнение роговицы. Могут развиваться полинейропатия (слабость, парестезии, птоз, вегетативная дисфункция), атаксия. Учащения атеросклероза при данной патологии не отмечено.

**Диагноз** подтверждается обнаружением в крови низких концентраций ЛПВП и АпоА1 в сочетании с высоким уровнем триглицеридов. Концентрация холестерина нормальная или снижена. В крови встречаются пенистые клетки (макрофаги).

**Дифференциальная диагностика** проводится с болезнью «рыбьих глаз», дефицитом аполипопротеина А1, семейным дефицитом ЛПВП, синрингомиелией.

**Лечение** и профилактика не разработаны.

### **Болезнь «рыбьих глаз» (дислипопротеинемическая корнеальная дистрофия)**

**Болезнь «рыбьих глаз»** - заболевание в результате наследственного дефекта фермента альфа-ЛХАТ (альфа-лецитин-холестеринацилтрансфераза).

В 1979 г. L.Carlson и B.Philipson описали мужчину и его трех дочерей с заболевани-

ем, названным в селении, где они проживали, «болезнью рыбьих глаз» из-за изменений роговицы, которые напоминали глаза вареной рыбы [27]. Нарушение зрения было единственным клиническим проявлением. В том же году L.Carlson (1979) сообщил о втором случае заболевания у 70-летней пациентки, у которой помутнение роговицы было замечено к 20 годам, но она проработала парикмахером до 65-летнего возраста.

Популяционная частота неизвестна.

В основе болезни лежит дефект гена лецитин/холестерин ацилтрансферазы липопротеинов высокой плотности (LCATA), расположенного в локусе 16q22.1 [28]. Наследование аутосомно-рецессивное.

Вследствие мутаций одноименного гена возникает дефицит фермента лецитин/холестерин ацилтрансферазы, специфичной для липопротеинов высокой плотности (альфа-ЛХАТ). В результате ЛПВП содержат лишь около 20% эфиров холестерина по отношению к общему холестерину, по сравнению с 75-80% в контроле.

**Клинически заболевание проявляется** помутнением роговицы, прогрессирующей нефропатией с развитием почечной недостаточности, гипохромной анемией. В лабораторных показателях отмечаются снижение ЛПВП и АпоА, повышение уровня триглицеридов и соотношения свободный холестерин/общий холестерин более 0,7.

**Дифференциальная диагностика** проводится с болезнью Танжера и болезнью Норума.

**Лечение** симптоматическое.

**Профилактика** не разработана.

#### **4.1.3.5. Нарушения метаболизма липопротеинов низкой плотности и триглицеридов**

**Семейная абеталипопротеинемия**

**Семейная абеталипопротеинемия** - наследственный дефект микросомального транспортного протеина триглицеридов

(microsomal triglyceride transfer protein, МТР), ведущего к нарушению образования хиломикронов и ЛПНП и развитию абеталипопротеинемии.

Патология впервые описана в 1950 г. F.Bassen и A.Kornzweig [29]. Авторы наблюдали 18-летнюю девочку с клиническими проявлениями, напоминающими атаксию Фридрейха, а также с пигментным ретинитом, стеатореей и эритроцитами «странный» формы. Десять лет спустя при данном заболевании было выявлено отсутствие бета-липопротеинов.

Частота в популяции не изучена.

Наследование аутосомно-рецессивное. Заболевание возникает вследствие дефекта микросомального транспортного протеина триглицеридов, который кодируется одноименным геном МТР, расположенным в локусе 4q22-q24 [30].

Протеин МТР катализирует транспорт триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов с поверхности липопротеинов. Этот белок изолирован из печени и тонкого кишечника. Активность данного протеина отсутствует у пациентов с абеталипопротеинемией. Нарушение транспорта триглицеридов в эндоплазматический ретикулум ведет к нарушению образования АпоВ-содержащих липопротеинов. Ворсинки и эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника имеют нормальное строение, но содержат бесчисленное множество жировых капелек. Следствием нарушения транспорта триглицеридов является дефицит в организме эссенциальных жирных кислот и жирорастворимых витаминов.

При аутопсии и в биоптатах периферических нервов обнаруживается выраженная центральная и периферическая демиелинизация.

**Клинические проявления.** Угасание сухожильных рефлексов часто бывает первым симптомом и выявляется уже на втором году жизни. В развернутой стадии наиболее ярко выражен синдром мальабсорбции жиров со стеатореей и прогрессирующей

шей дистрофией, одновременно развиваются пигментный ретинит и атаксическая невропатия. Походка становится атаксической, появляются нистагм, диздиадохикинезы, нарушения ощущения пространственного положения тела и вибрационной чувствительности. Наблюдается также умственная отсталость. Встречаются нарушения периферической мускулатуры по типу миопатии. Осложнениями пигментного ретинита бывают скотома и слепота.

**Диагностика.** Основана на клинических данных и результатах лабораторного обследования. При микроскопии элементов крови на поверхности эритроцитов обнаруживаются шиповидные выбухания. Эти видоизмененные эритроциты называются акантоцитами. Продолжительность жизни эритроцитов укорочена, поэтому развивается анемия. Уровень холестерина и триглицеридов очень низкий. В плазме крови отсутствуют ХМ, ЛПОНП и ЛПНП.

**Дифференциальная диагностика** проводится с гипобеталипопротеинемией, атаксией Фридрейха.

**Лечение** заключается в ограничении пищевых жиров и назначении триглицеридов со средней длиной цепи, жирные кислоты которых, не разрушаясь, могут всасываться в систему воротной вены, что ведет к уменьшению стеатореи и потери массы тела. Неврологический и гематологический статусы при этом не меняются. В больших дозах назначаются полиненасыщенные жирные кислоты и жирорастворимые витамины (витамин Е в дозе 100 мг/кг/день) [31]. При гипотромбинемии показан витамин К. В результате применения больших доз витамина Е удается корректировать усиленный гемолиз.

**Профилактика** не разработана.

#### **Семейная гипобеталипопротеинемия**

**Семейная гипобеталипопротеинемия** связана с наследственным дефектом апопротеина В, приводящим к низкому уровню беталипопротеинов в крови.

D.Steinberg et al. (1979) впервые описали семью с новой формой беталипопротеинемии, характеризующейся слабовыраженной мальабсорбцией жиров, низким уровнем холестерина ЛПНП, нормальным содержанием триглицеридов, низким уровнем ЛПВП в крови и дефектом клиренса хиломикрон. Пробанд, 67-летний капитан в отставке, не имел патологических симптомов и привлек внимание врачей из-за чрезвычайно низкого общего холестерина сыворотки - 47 мг/мл. Мать, два сибса пробанда и две его дочери также имели гипобеталипопротеинемия. Позднее в этой семье была обнаружена аномалия АпоВ.

Наследование заболевания аутосомное кодминантное. Геном, ответственным за его развитие, является ген АРОВ, расположенный в локусе 2p24. В отличие от семейной гиперхолестеринемии типа В, при которой мутации возникают в ЛПНП-связывающем домене апопротеина В-100 (в результате чего он не может связываться с ЛПНП-рецепторами), при гипобеталипопротеинемии мутации имеют другую локализацию внутри того же гена. Таким образом, семейная гиперхолестеринемия типа В и семейная гипобеталипопротеинемия являются аллельными вариантами.

Аполипопротеин В - основной липопротеин хиломикрон и ЛПНП. Он встречается в плазме в двух основных формах - АпоВ-100 (синтезируется в печени и содержит 4563 аминокислотных остатка) и АпоВ-48 (синтезируется в кишечнике и содержит 2151 аминокислотный остаток). Обе формы кодируются одним и тем же геном. Однако процесс созревания матричной мРНК является органоспецифичным. В кишечнике, в отличие от печени, в нее вводится стоп-кодон, поэтому АпоВ-48 короче АпоВ-100. В семьях с гипобеталипопротеинемией находят различные аномальные варианты апопротеина В. Так как аполипопротеин В аномален, ни хиломикроны, ни липопротеины очень низкой плотности не могут полноценно сформировать-



ся в слизистой оболочке кишечника, так что даже после приема очень жирной пищи не возникает хиломикронемии [32].

**Клинические проявления** сходны с клиническими симптомами у больных с абеталипопротеинемией у гомозигот, однако заболевание протекает значительно легче. У гетерозигот заболевание чаще протекает мало- или бессимптомно.

**Диагноз** подтверждается обнаружением в крови низкого уровня холестерина, триглицеридов и аномальных форм апопротеина В. Следует отметить, что в крови больных присутствуют ХМ, ЛПОНП и ЛПНП, но в низких концентрациях.

**Дифференциальная диагностика** проводится с абеталипопротеинемией.

**Лечение** аналогично лечению при абеталипопротеинемии.

**Профилактика** не разработана.

#### **Болезнь Андерсена**

**Болезнь Андерсена** - наследственное заболевание, характеризующееся нарушением абсорбции жиров в кишечнике.

M. Voitha et al. в 1986 г. описали 7 случаев заболевания в 5 семьях. У всех пациентов в детском возрасте были тяжелая диарея и разная степень задержки роста. Диагноз был установлен путем обнаружения в биоптатах слизистой обо-

лочек кишечника перегруженных жиром энтероцитов [33].

Предполагается, что заболевание вызвано мутациями гена SARA2, кодирующего фермент Sarg - ГТФ-азу, который участвует в образовании хиломикронов в клетках слизистой кишечника. Ген SARA2 расположен на хромосоме 5 в локусе 5q31.1. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно [34].

При этой патологии нарушена сборка хиломикронов в энтероцитах, что приводит к расстройству абсорбции жиров в кишечнике.

**Клинические проявления** характеризуются признаками мальабсорбции жиров, диареей, нарушением роста, рекуррентными инфекциями, клиническими симптомами недостаточности жирорастворимых витаминов А, Е, D, К.

**Диагноз** подтверждается обнаружением низкого уровня холестерина, триглицеридов, ApoA-I и ApoB в сыворотке крови. В биоптатах слизистой оболочки кишечника в энтероцитах обнаруживается множество липидных капель.

**Дифференциальная диагностика** проводится с абеталипопротеинемией, гипобеталипопротеинемией.

**Лечение** заключается в применении диеты с ограничением жиров. Показаны жирорастворимые витамины (Е, К, D, А).

**Профилактика** не разработана.

## **Литература**

1. Вельтищев Ю.Е., Ермолаев М.В., Ананенко А.А., Князев Ю.А. Обмен веществ у детей. М.: Медицина, 1983; 147-232.
2. Климов А.Н., Никуличева Н.Г. Липопротеиды, дислипидопротеидемии и атеросклероз. М.: Медицина, 1984; 166.
3. Маршалл В.Д. Липиды и липопротеины. Клиническая биохимия. М.: Binom Publishers, 2000; 245-61.
4. Hunningshake D.B., ed. Lipid disorders. The Medical Clinics of North America, 1994; 78: 1-266.
5. Fredrickson D.S., Levi R.I., Lees R.S. Fat transport in lipoproteins an intaeegrated to mechanisms and disorders. New Eng J Med 1967; 276: 215-25.
6. Donald J.A., Wallis S.C., Kessling A., et al. Linkage relationships gene for apolipoprotein CII with loci chromosome 19. Hum Genet 1985; 69: 39-43.
7. Higgins M.J.P., Lecamwasam D.S., Galton D.J. A new type of familial hypercholesterolemia. Lancet 1975; II: 737-40.
8. Benlian P., de Gennes J.L., Dairou F., et al. Fenotypic expression in double heterozygotes for familial hypercholesterolemia and familial defec-

- tive apolipoprotein B-100. *Hum Mutat* 1996; 7: 340-5.
9. Bhattacharyya A.K., Connor W.E. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis: a newly described lipid storage disease in two sisters. *Invest* 1974; 53: 1033-43.
  10. Berge K.E., Tian H., Graf G.A., et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science* 2000; 290:1771-5.
  11. Aslanidis C, Ries S., Fehringer P., et al. Genetic and biochemical evidence that CESD and Wolman disease are distinguished by residual lysosomal acid lipase activity. *Genomics* 1996; 33: 85-93.
  12. Wolman M., Sterk V.V., Gatt S., Frenkel M. Primary family xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals: report of two more cases in siblings of a previously described infant. *Pediatrics* 1961; 28: 742-57.
  13. Koch G.A., Mc Avoy M., Naylor S.L., et al. Assignment of lipase A (LIPA) to human chromosome 10. (Abstract) *Cytogenet. Cell Genet* 1979; 25:174.
  14. Myklebost O., Rogne S., Olaisen B., et al. The locus for apolipoprotein CII is closely linked to the apoprotein E locus on chromosome 19 in man. *Hum Genet* 1984; 67: 309-12.
  15. Rail S.C. Jr., Weisgraber K.H., Innerarity T.L., Mahley R.W. Structural basis for receptor binding heterogeneity of apolipoprotein E from type III hyperlipoproteinemic subjects. *Proc Nat Acad Sci* 1982; 79: 4696-700.
  16. Goldstein J.L., Schrott H.G., Hazzard W.R., et al. Hyperlipidemia in coronary heart of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52:1544-68.
  17. Pajukanta P., Lilja H.E., Sinsheimer J.S., et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nature Genet* 2004; 36: 371-6.
  18. Breckenridge W.C., Little J.A., Alaupovc P., et al. Lipoprotein abnormalities associated with a familial deficiency of hepatic lipase. *Atherosclerosis* 1982; 45: 161-79.
  19. Datta S., Lo C.C., Li V.H., et al. Human hepatic lipase: cloned DNA sequence, restriction fragment length polymorphisms, chromosomal localization, and evolutionary relationships with lipoprotein lipase and pancreatic lipase. *J Biol Chem* 1988; 263:1107-10.
  20. Burger M., Grutz O. Über hepatosplenomegale Lipidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. *Arch Dermatol* 1932; 166: 542.
  21. Havel R.J., Gordon R.S. Idiopathic Hyperlipemia: metabolic studies in an affected family. *J Clin Invest* 1960; 39:1777.
  22. Kuo J.T., Wen H.C., Chien K.L., et al. A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia. *Hum Molec Genet* 2003; 12: 2533-2539.
  23. Arinami T., Hirano T., Kobayashi K., et al. Assignment of the apolipoprotein A-1 to A-1 gene to 11q23 based on RFLP in case with a partial deletion of chromosome 11, del(11)(q23.3-qter). *Hum Genet* 1990; 85: 39-40.
  24. Schaefer E.J., Heaton W.H., Wetzel M.G., Brewer H.B. Jr. Plasma apolipoprotein A-I, absence associated with a marked reduction of high density lipoproteins and premature coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 2: 16-26, 1982.
  25. Fredrickson D.S., Altrocchi P.H., Avoli L.V., et al. Tangier disease. *Ann Intern Med* 1961; 55: 1016-31.
  26. Bodzioch M., Orso E., Klucken J., et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nature Genet* 1999; 22: 347-51.
  27. Carlson LA., Philipson B. Fish-eye disease: a new familial condition with massive corneal opacities and dyslipoproteinemia. *Lancet* II: 1979, 922-924.
  28. Funke H., von Eckardstein A., Pritchard P.H. A molecular defect causing fish eye disease: an amino acid exchange in lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) leads to the selective loss of alpha-LCAT activity. *Proc Nat Acad Sci* 1991; 88: 4855-9.
  29. Bassen F.A., Kornzweig A.L. Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood* 1950; 5: 381.
  30. Sharp D., Blinderman L, Combs K.A., et al. Cloning and gene defect in microsomal triglyceride

- transfer protein associated with abetalipoproteinaemia. Nature 1993; 365: 65-9.
31. Muller D.P.R., Lloyd J.K., Wolff O.H. The role of vitamin E in the treatment of the neurological features of abetalipoproteinaemia and other disorders of fat absorption. J Inher Metab Dis 1985; 8(suppl 1): 88-92.
32. Linton M.F., Farese R.V. Jr., Young S.G. Familial hypobetalipoproteinemia. J Lipid Res 1993; 34: 521-41.
33. Bouma M.E., Beucler I., Aggerbeck L.P., et al. Hypobetalipoproteinemia with accumulation of an apoprotein B-like protein in intestinal cells: immunoenzymatic and biochemical characterization of seven cases Anderson's disease. J Clin Invest 1986; 78: 398-410.
34. Jones B., Jones E.L., Bonney S.A., et al. Mutations in Sar1 GTP-ase of COPII vesicles are associated with lipid absorption disorders. Nature genet 2003; 34: 29-31.

#### **4.1.4. Наследственные болезни, связанные с нарушением обмена гормонов**

##### **4.1.4.1. Наследственная недостаточность гормона роста**

Дефицит гормона роста может развиваться в результате действия как наследственных, так и экзогенных факторов. Популяционная частота недостаточности гормона роста составляет 1:15 000. Генетически детерминированная соматотропная недостаточность связана с дефектами синтеза и секреции гормона роста или нарушениями чувствительности специфических рецепторов периферических тканей. Эта группа патологии генетически гетерогенна и включает более 10 самостоятельных нозологических форм [1, 2].

###### **4.1.4.1.1. Дефицит гормона роста I типа**

Изолированный дефицит гормона роста I типа (примордиальный нанизм I типа, питuitarный дварфизм, или карликовость I типа) был впервые выделен из группы заболеваний, объединенных термином «гипофизарный нанизм», D.Rimoin et al. в 1966 г. Различают 2 подтипа патологии: IA и IB. Частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание обусловлено нарушением синтеза соматотропного гормона вследст-

вие дефекта гена GH1 (growth hormone), расположенного на хромосоме 17, в регионе 17q22-q24. Тип наследования - аутомно-рецессивный. При IA типе болезни выявляются генные мутации, влекущие за собой резкое снижение (вплоть до полного отсутствия) функции гена - делеции, мутации с нарушением рамки считывания генетической информации и нонсенс-мутации. При IB типе наблюдаются сплайсинг-мутации, ведущие к менее выраженным расстройствам.

Недостаточность гормона роста обуславливает комплекс нарушений. Главным звеном патогенеза служит отсутствие стимуляции линейного роста костей, дифференцировки и роста внутренних органов, а также мышечной системы.

**Клиническая характеристика.** У большинства детей при рождении отмечаются нормальные массоростовые параметры, хотя у больных с IA типом патологии может наблюдаться пренатальная задержка роста по отношению к массе тела. Уже к 6-12 мес жизни у всех детей становится очевидным уменьшение длины тела в связи с низкими темпами роста. По мере взросления дефицит роста прогрессирует и более чем на 3 стандартных отклонения отстает от среднепопуляционных показателей роста. При этом скорость увеличения длины тела - ниже 3 перцентиля [1-3].

Для больных характерны нормальные пропорции тела, мелкие черты лица, «кукольное» лицо, запавшее переносье, тон-

кие волосы, высокий голос, задержка смены зубов, микропенис. У многих детей отмечается ожирение. Половое развитие запаздывает, однако, у большей части взрослых пациентов обнаруживается нормальная фертильность.

При IA типе болезни наблюдается более тяжелая степень дефицита роста.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** Для больных характерна задержка роста для возраста по отношению к паспортному. Обычно задержка созревания костного скелета соответствует отставанию длины тела. Нередко отмечается гипогликемия натощак.

Базальный уровень соматотропного гормона в крови низкий. Однако для выявления дефицита гормона роста основное диагностическое значение имеет обнаружение его низкого содержания в крови на фоне стимулирующих тестов с клофелином, инсулином, L-аргинином и др. Если после стимуляции уровень соматотропного гормона составляет менее 7 нг/мл, это свидетельствует о полном дефиците, а уровень от 7 до 10 нг/мл - о частичном дефиците гормона роста. Интегрированное значение суточной секреции соматотропного гормона у больных составляет менее 3,2 нг/мл, ночной секреции - менее 0,7 нг/мл.

**Дифференциальная диагностика** осуществляется с большой группой экзогенно обусловленных заболеваний, характеризующихся дефицитом гормона роста (травмы и инфекционные поражения ЦНС), пороками развития и опухолями ЦНС (краниофарингиома, другие опухоли гипоталамуса и гипофиза, супраселлярные кисты, аневризмы сосудов гипофиза), а также с костными дисплазиями, хромосомными и генными синдромами, ведущими к низкорослому™ (синдромы Шерешевского-Тернера, Рассела-Сильвера и др.).

**Лечение.** Детям проводится длительная (иногда в течение всей жизни) терапия препаратами генно-инженерного гормона роста (Хуматроп, Генотропин, Нордитро-

пин, Биосома). Обычно разовая доза препарата составляет 0,1-0,5 МЕ/кг. Лекарство вводят подкожно с помощью специальных шприц-ручек 6-7 раз в неделю в вечерние часы. Лечение заканчивается после закрытия костных зон роста или в результате достижения приемлемых показателей длины тела [1, 2]. У пациентов с IA типом патологии на фоне лечения могут отмечаться накопление антител к соматотропному гормону и низкая эффективность терапии, что обусловлено делецией GH1 гена и полным отсутствием собственного гормона роста [4].

#### **4.1.4.1.2. Дефицит гормона роста II типа**

Этот тип наследственного изолированного дефицита гормона роста был описан в начале XX века. Частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Так же, как и I тип, II тип дефицита гормона роста связан с нарушением синтеза соматотропного гормона вследствие дефекта гена GH1 (growth hormone), расположенного на хромосоме 17, в регионе 17q22-q24. В отличие от первого типа, второй тип наследуется аутосомно-доминантно. Предполагается, что отдельные виды точковых мутаций обуславливают инактивацию второго, нормального аллеля GH1 гена, расположенного на гомологичной хромосоме. Хотя механизм этого феномена не известен [5].

**Клиническая характеристика.** Клинические признаки болезни не отличаются от проявлений наследственного дефицита гормона роста I типа.

**Лабораторные исследования** выявляют изменения, свидетельствующие о недостаточности соматотропина: низкий уровень гормона в крови, в том числе после стимуляционных проб, отставание костного возраста.

**Дифференциальная диагностика** проводится с другими формами экзогенной и генетически детерминированной недостаточности гормона роста.

**Лечение.** Больным показана длительная терапия препаратами рекомбинантного гормона роста.

**4.1.4.1.3. Питуитарный dwarфизм с нормальным уровнем иммунореактивного гормона роста и низким уровнем соматомединов (синдром Коварски)**

Этот вариант наследственного изолированного дефицита гормона роста был впервые описан А.А.Kowarski et al. в 1978 г. [6]. Частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание обусловлено дефектом гена GH1 (growth hormone), расположенного на хромосоме 17, в регионе 17q22-q24. Тип наследования аутосомно-рецессивный. При синдроме Коварски мутация гена GH1 приводит к синтезу аномального, биологически неэффективного соматотропного гормона, не способного оказать воздействие на специфические рецепторы и стимулировать синтез соматомединов (инсулиноподобных факторов роста) [7]. У больных доказаны нарушения структуры гормона роста: в крови до 90% молекул представлено в форме тетра- и димеров (в норме не более 25-40%) [1, 7].

**Клиническая характеристика.** Клинические признаки болезни практически не отличаются от проявлений описанных выше вариантов наследственного дефицита гормона роста.

**Лабораторные исследования.** Иммунологические методы выявляют нормальный уровень соматотропина в крови. В то же время изоэлектрическое фокусирование устанавливает наличие в крови у больных аномального гормона роста.

**Дифференциальная диагностика** проводится с другими формами экзогенной и генетически детерминированной недостаточности гормона роста, а также с хромосомными и генными синдромами, сопровождающимися низкорослостью.

**Лечение.** Больным проводится длительная терапия препаратами рекомби-

нантного гормона роста. Однако имеются сообщения о случаях низкой эффективности такого лечения, что объясняется конкурентным связыванием транспортного протеина и рецепторов к гормону роста собственным аномальным соматотропином [7].

**4.1.4.1.4. Синдром Ларона I типа (синдром нечувствительности к гормону роста)**

Дварфизм с высоким уровнем гормона роста в крови был описан Z.Laron в 1966 г. [8]. Частота не установлена. Преимущественное поражение лиц какого-либо пола не доказано, хотя в популяции Эквадора выявлено 10-кратное преобладание женщин среди больных с данным синдромом [9].

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание связано с дефектом гена, кодирующего рецепторы к гормону роста (GHR, growth hormone receptor). Ген локализован на коротком плече хромосомы 5 - 5p13-p12. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Описаны отдельные семьи, демонстрирующие аутосомно-доминантную передачу патологии [10].

Развивающаяся нечувствительность рецепторов к гормону роста приводит к нарушению продукции инсулиноподобного фактора роста I, или соматомедина С, через который осуществляется влияние гормона роста на костную и другие ткани.

**Клиническая характеристика.** Основной клинический признак - резкая задержка роста с рождения. Отставание костного возраста выражено в меньшей степени, чем при наследственном дефиците гормона роста I и II типов. Помимо этого, как правило, отмечаются голубые склеры, дисплазия тазобедренных суставов, ограничение разгибания в локтевых суставах, макрокrania при небольших размерах лица, укорочение конечностей и фаланг пальцев, катаракта, нистагм, высокий голос, ожирение. Могут наблюдаться пороки сердца, расщелина верх-

ней губы. У половины пациентов половое созревание происходит в относительно нормальные сроки [2, 11].

**Лабораторные исследования.** Уровень гормона роста в крови у детей нормальный или повышенный при сниженном уровне инсулиноподобного фактора роста I. Введение экзогенного гормона роста не приводит к увеличению выброса инсулиноподобного фактора роста I. В крови снижено содержание транспортных соматотропин-связывающих белков (до 1-30% от нормы). У больных раннего возраста нередко отмечается гипогликемия.

**Критерии диагностики** синдрома Ларона: 1) клинические признаки недостаточности гормона роста; 2) нормальный или повышенный уровень гормона роста в крови; 3) низкий уровень в крови инсулиноподобного фактора роста I при отсутствии реакции на введение экзогенного гормона роста; 4) низкий уровень специфических транспортных протеинов.

**Дифференциальная диагностика** проводится с другими формами низкорослости, сопровождающимися нормальными показателями секреции гормона роста (синдромом Ларона II типа, дварфизмом вследствие дефекта инсулиноподобного фактора роста I).

**Лечение.** Препараты гормона роста больным не назначаются в связи с их неэффективностью. Проведенные двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования показали эффективность и безопасность применения рекомбинантных препаратов инсулиноподобного фактора роста I [9].

#### **4.1.4.1.5. Синдром Ларона II типа**

Этот вариант синдрома Ларона впервые описан С.Р.Вучанан et al. в 1991 г. [12].

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание связано с мутацией гена STAT5B, продукт которого участвует в работе сложной внутриклеточной сигнальной системы. Локализация гена - 17q11.2. Тип

наследования синдрома - аутосомно-рецессивный. Патогенез болезни обусловлен нарушением передачи сигнала с рецепторов гормона роста и недостаточностью образования инсулиноподобного фактора роста I [13].

**Клиническая характеристика.** Основные симптомы заболевания те же, что и при синдроме Ларона I типа.

**Лабораторные исследования.** Уровень гормона роста в крови у детей нормальный или высокий в сочетании с низким содержанием инсулиноподобного фактора роста I. Отличием от синдрома Ларона I типа является нормальная концентрация в крови транспортных протеинов, связывающих гормон роста и инсулиноподобный фактор роста I.

**Дифференциальная диагностика** проводится с другими формами низкорослости, сопровождающимися нормальными показателями секреции гормона роста (синдромом Ларона I типа, дварфизмом вследствие дефекта инсулиноподобного фактора роста I).

**Лечение.** Для лечения больных используются рекомбинантные препараты инсулиноподобного фактора роста I.

#### **4.1.4.1.6. Питуитарный дварфизм вследствие дефекта инсулиноподобного фактора роста I**

Эта форма наследственной низкорослости была выявлена К.А.Вудс в 1996 г. [14]. Заболевание описано в одной семье.

**Генетические данные и патогенез.** Патология обусловлена дефектом гена IGF1 (insulin-like growth factor I), который кодирует синтез инсулиноподобного фактора роста I. Ген расположен на длинном плече хромосомы 12 - 12q22-q24.1. Тип наследования болезни - аутосомно-рецессивный. Основное звено патогенеза - крайне низкая продукция инсулиноподобного фактора роста I клетками печени и почек.

**Клиническая характеристика:** резко выраженная прогрессирующая пренатальная и постнатальная задержка роста, сенсоневральная глухота тяжелой степени, нарушение моторного развития, умственная отсталость, аномалии поведения.

**Лабораторные исследования:** нормальный или высокий уровень гормона роста в крови, низкое содержание инсулиноподобного фактора роста I.

**Дифференциальная диагностика** проводится с другими формами низкорослости, сопровождающимися нормальными показателями секреции гормона роста (синдромами Ларона I и II типов).

**Лечение.** Препараты гормона роста не эффективны. Для лечения больных используются рекомбинантные препараты инсулиноподобного фактора роста I [15].

#### **4.1.4.1.7. Пангипопитуитаризм (питуитарный дварфизм III и IV типов, дварфизм Ханхарта)**

Наследственные формы пангипопитуитаризма были выделены V. McKusick и D. LRimoin в 1967 г. Частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Эта форма патологии представляет собой генетически гетерогенную группу заболеваний, обусловленных дефектами генов, контролирующих развитие и дифференцировку клеток аденогипофиза или обеспечивающих функционирование генов, кодирующих синтез гормонов передней доли гипофиза [16]. Мутация генов, представленных в таблице 4.1.4.1., приводит к множественной недостаточности тропных гормонов аденогипофиза, дефициту гормона роста, гипofункции щитовидной железы, надпочечников и гонад. Большинство форм пангипопитуитаризма наследуется аутосомно-рецессивно (питуитарный дварфизм III типа), хотя установлены отдельные мутации, ведущие к аутосомно-доминантной передаче болезни. Известен сцепленный с хромосомой X вариант пангипопитуитаризма (питу-

итарный дварфизм IV типа), наследующийся X-сцепленно-рецессивно. Локализация генов указана в табл. 4.1.4.1.

**В клинической картине** заболевания доминируют признаки дефицита тропных гормонов гипофиза (табл. 4.1.4.1.). Помимо этого, могут наблюдаться умственная отсталость, лицевые аномалии, ригидность шейного отдела позвоночника, нарушение зрения [17].

**Лабораторные исследования.** Отмечается низкий уровень в крови гормона роста (в том числе, после стимулирующих проб), пролактина, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, тиреостимулирующего и аденокортикотропного гормонов (табл. 4.1.4.1.). При некоторых формах патологии при проведении МРТ визуализируются дизгенезии головного мозга (агенезия прозрачной перегородки и мозолистого тела), изменение передней доли гипофиза [18].

**Дифференциальная диагностика** проводится с другими формами недостаточности тропных гормонов гипофиза.

**Лечение.** Для лечения больных используются рекомбинантные препараты гормона роста, L-тироксин, половые гормоны и др.

#### **4.1.4.1.8. Другие наследственные болезни и синдромы, проявляющиеся дефицитом гормона роста**

Другие наследственные заболевания, сопровождающиеся дефицитом гормона роста, представлены в табл. 4.1.4.2. [19-22].

#### **4.1.4.2. Врожденный гипотиреоз**

Врожденный гипотиреоз представляет собой гетерогенную группу заболеваний, обусловленных различными нарушениями как самой щитовидной железы, так и гипоталамо-гипофизарной системы в целом. Частота врожденного гипотиреоза, по данным массового скрининга, достигает 1 : 4000 новорожденных [23]. Среди дево-

Таблица 4.1.4.1. Генетически гетерогенные формы пангипопитуитаризма

Ген	Функция гена	Локализация гена	Основные признаки
PIT1 (pituitary-specific transcription factor 1)	Обеспечивает транскрипцию генетической информации, кодируемой генами гормона роста GH и пролактина PRL	3p11	Выраженная задержка роста с рождения, лицевые аномалии (выступающий лоб, гипоплазия средней части лица, короткий нос с низкой спинкой и широкими ноздрями, глубоко посаженные глаза); иногда тяжелая умственная отсталость; гипоплазия передней доли гипофиза, по данным МРТ
PROP1 (prophet of PIT1)	Участвует в регуляции онтогенеза клеток аденогипофиза	5q	Признаки прогрессирующего дефицита гормона роста, пролактина, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов; врожденная гипоплазия передней доли гипофиза, по данным МРТ
XESX1 (homeobox gene expressed in es cells)	Участвует в дифференцировке тканей, развивающихся из кармана Ратке	3p21.2-p21.1	Септо-оптическая дисплазия: признаки сочетанной недостаточности гормонов передней доли гипофиза; отсутствие прозрачной перегородки, агенезия мозолистого тела; гипоплазия зрительных нервов
LHX3 (lim homeobox gene 3)	Обеспечивает дифференцировку клеток аденогипофиза	9q34.3	Признаки недостаточности гормона роста и гонадотропина в первом десятилетии жизни, последующее снижение функции тиреотропного гормона и АКТГ; гипогликемия в неонатальном периоде; высокое стояние лопаток, короткая шея, ограничение ротации в шейном отделе позвоночника; увеличение размеров передней доли гипофиза на МРТ
RHPX (panhypopituitarism X-linked) - ген не выделен	Не установлена	Xq26.1-q27.3	Недостаточность гормонов коры надпочечников, гипотиреоз, низкорослость, задержка полового развития, умеренная умственная отсталость, <i>spina bifida</i>

чек заболевание встречается в 2 раза чаще, чем среди мальчиков.

#### 4.1.4.2.1. Дизгенезия щитовидной железы

Этот термин объединяет наиболее часто встречающуюся большую группу врожденных заболеваний щитовидной железы, связанных с дефектом ее строения (агенезия, гипоплазия) или локализации (дистопия) [23, 24]. На долю этих форм патологии приходится до 90% всех случаев врожденного гипотиреоза, их частота со-

ставляет не менее чем 1 : 5000 новорожденных [25].

#### Генетические данные и патогенез.

Большинство случаев дизгенезии щитовидной железы представлены спорадическими неменделирующими состояниями, возникновение которых связано с действием эпигенетических факторов и, возможно, обусловлено постзиготическими соматическими мутациями. Однако у 2% больных прослеживается отягощенный по врожденному гипотиреозу семейный анамнез: у родственников первой степени родства обнаруживаются эктопия или агенезия щитовидной же-



Таблица 4.1.4.2. Другие наследственные заболевания, сопровождающиеся недостаточностью гормона роста

Название	Локализация гена	Тип наследования	Поражение других органов
Синдром Паллистера-Холла	7p13	Аутосомно-доминантный	Гамартобластома в области гипоталамуса, неперфорированный анус, постаксиальная полидактилия, расщелина гортани, дисплазия почек, аномалия легких, врожденный порок сердца, гипоплазия ногтей, укорочение 4-й метакarpальной кости, дисплазия тазобедренных суставов, внутриутробная задержка роста
Агаммаглобулинемия с изолированным дефицитом гормона роста	Xq21.3-0,22	X-сцепленный рецессивный	Повторные инфекционные заболевания верхних дыхательных путей и легких, сепсис, низкий рост, задержка костного возраста и полового созревания; дефицит гормона роста, низкий уровень иммуноглобулинов, нарушение функции В-лимфоцитов
Синдром Floating-Harbor*	Не известна	Предполагается, аутосомно-доминантный	Задержка роста и костного возраста, нарушение развития речи, треугольное лицо, широкий бульбовидный нос с высокой спинкой, глубоко посаженные глаза, короткий фильтр, тонкие губы, укорочение фаланг, искривление мизинцев, целиакия, иногда снижение интеллекта
Низкий рост, дефекты аденогипофиза и мозжечка, малые размеры турецкого седла	1q25	Предполагается, аутосомно-доминантный	Дефицит гормона роста, тиреотропного и аденокортикотропного гормонов, уменьшение турецкого седла, гипоплазия передней доли, эктопия задней доли гипофиза, деформация миндалин мозжечка
Синдром SMMCI (solitary median maxillary central incisor)	7q36	Предполагается, аутосомно-доминантный	Низкий рост, единственный центральный инцизор на верхней челюсти, изолированный дефицит гормона роста, иногда микрофтальм, колобома, атрезия хоан, стеноз носовых ходов, голопрозэнцефалия
Синдром RHYNS (retinitis pigmentosa, hypopituitarism, nephronophthisis, skeletal dysplasia)	Не известна	Не установлен	Пигментный ретинит, нефронофтиз, односторонний птоз века, энофтальм, кондуктивная тугоухость, дефицит гормона роста и тиреотропина, дисплазия скелета
Питуитарный дварфизм с сенсоневральной тугоухостью	Не известна	Не установлен	Низкорослость, тугоухость сенсоневрального происхождения, дефицит гормона роста и гонадотропинов
Питуитарный дварфизм с расширением турецкого седла	Не известна	Не установлен	Низкорослость, дефицит гормона роста и тиреотропина
Врожденный гипопитуитаризм с несахарным диабетом центрального генеза	Не известна	Предполагается, аутосомно-рецессивный	Низкорослость, неонатальная гипогликемия, гипоплазия половых органов, выступающий лоб; дефицит гормона роста, гонадотропинов, тиреотропина, тиреоидных гормонов и вазопрессина; резкая гипоплазия передней доли гипофиза, по данным МРТ
Синдром Динксо	Не известна	Аутосомно-рецессивный	Расщелина губы и неба, уплощение носа, гипотелоризм, укорочение конечностей, аномалии пальцев (камптодактилия, флексорная деформация, перекрещенные пальцы), псевдогермафродитизм; необычные рентгено-негативные выемки в области большеберцовой кости; гипопитуитаризм

\*Синдром Floating-Harbor назван в честь двух госпиталей - Boston Floating Hospital и Harbor General Hospital, в которых в 1973 г. впервые описаны больные с названным синдромом.

лезы, причем отмечена примерно равная заболеваемость лиц обоего пола. Результаты генеалогического анализа этих форм патологии позволяют предположить аутосомно-доминантное наследование с низкой (около 21%) пенетрантностью [26, 27].

Имеются данные, что наследственные формы дизгенезии щитовидной железы обусловлены мутацией гена PAX8, локализованного на длинном плече хромосомы 2 - 2q12-q14. Ген PAX8 детерминирует образование тироксин-продуцирующих фолликулярных клеток щитовидной железы. В то же время не исключено, что некоторые случаи заболевания сибсов имеют не генетическое, а иммунное происхождение и объясняются присутствием в материнской крови аутоантител к ткани щитовидной железы.

**Клиническая характеристика.** К ранним признакам врожденного гипотиреоза относятся переносенная беременность; незрелость новорожденного при доношенной по сроку беременности; большая масса тела при рождении; отеки лица, век, тыльных поверхностей кистей и стоп; грубый голос, макрогlossия; позднее отхождение мекония; нарушенная эпителизация пупочной ранки; длительная желтуха. В более старшем возрасте наблюдаются задержка психомоторного и физического развития, общая мышечная гипотония, снижение аппетита, метеоризм, задержка стула, пупочная грыжа, сухость и бледность кожных покровов, ломкость волос, похолодание конечностей, брадикардия, артериальная гипотония. Типична лицевая дизморфия в виде гипертелоризма глаз, широкой запавшей переносицы. Отмечается позднее закрытие родничка, нарушаются сроки прорезывания и смены зубов. Почти у 10% больных выявляются различные врожденные пороки развития [26].

**Лабораторные исследования.** В лабораторных показателях больных обнаруживаются низкие уровни в крови тиреоидных гормонов ( $T_3$ ,  $T_4$ ) при повышенном содержании тиреотропина, а также анемия, гиперхолестеринемия. Рентгенологическое

исследование выявляет отставание костного возраста с асимметрией и нарушением последовательности появления ядер окостенения.

**Массовое обследование новорожденных (скрининг).** Высокая распространенность врожденного гипотиреоза, тяжесть клинических проявлений патологии и в то же время наличие методов эффективного лечения обусловили необходимость ранней диагностики заболевания. В России врожденный гипотиреоз (а также фенилкетонурия) включен в программу массового обследования новорожденных (скрининг). У всех новорожденных на 4-5 день жизни производится забор крови на хроматографическую бумагу с определением уровня тиреотропного гормона. Показатель выше 20 мкЕд/мл (иммунодиагностическая система «Дельфия») считается пороговым. В зависимости от степени повышения уровня тиреотропина в крови проводятся повторное исследование тех же образцов крови или повторный забор крови у новорожденных с определением параметров тиреотропина и  $T_4$  [23]. Установление диагноза врожденного гипотиреоза на первых неделях жизни позволяет своевременно назначить больным детям заместительную терапию тироксином.

**Дифференциальная диагностика,** в первую очередь, осуществляется с другими заболеваниями, сопровождающимися врожденным гипотиреозом и представленными в данном разделе.

Свойственные детям с гипотиреозом фенотипические проявления в виде лицевой дизморфии, нарушений психического развития, мышечной гипотонии, пупочной грыжи, макрогlossии и др., относятся также к характерным признакам некоторых болезней накопления - мукополисахаридозов, муколипидозов. В дифференциальной диагностике обсуждаемых состояний следует учитывать, что к симптоматике болезней накопления относятся гепато- и спленомегалия, тугоподвижность суставов, нарушение зрения и слуха. Помимо этого, для разграничения указанных заболеваний осуще-

ствляется исследование тиреоидных гормонов и тиреотропина в крови, а также определение активности лизосомных гидролаз в лейкоцитах периферической крови или молекулярно-генетическая диагностика.

**Лечение.** Ключевым элементом лечения является заместительная терапия L-тироксином под контролем уровней  $T_4$  и тиреотропного гормона в крови. Адекватное лечение обеспечивает нормальное психическое развитие детей, нормальную динамику их роста и дифференцировки скелета [23, 24].

#### 4.1.4.2.2. Гипотиреоз, обусловленный, резистентностью к тиреотропному гормону

Это состояние представляет собой относительно редкую форму врожденного гипотиреоза. Частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание обусловлено дефектом гена, кодирующего рецепторы тиреотропного гормона. Локализация гена - 14q31. Патогенез патологии связан с отсутствием регулирующего влияния на тиреоидные гормоны со стороны тиреотропина вследствие нечувствительности рецепторов. На основании генеалогического анализа (родственный брак родителей пробандов, аналогичное заболевание у сибсов) установлено аутосомно-рецессивное наследование патологии. В то же время описаны отдельные семьи, демонстрирующие аутосомно-доминантную передачу нечувствительности рецепторов к тиреотропину. Обсуждается вероятность генетической гетерогенности заболевания с возможным наличием иного генного дефекта [28, 29].

**Клиническая и лабораторная характеристика.** Признаки врожденного гипотиреоза нередко имеют субклинический характер. В крови у детей отмечаются высокий уровень тиреотропина и низкий уровень тиреоидных гормонов. Выделены следующие критерии диагностики заболевания: (1) врожденный первичный гипотиреоз с аутосомно-рецессивным наследовани-

ем; (2) отсутствие зоба и эктопии щитовидной железы, снижение поглощения тканью железы радиоактивного йода; (3) нормальная активность тиреотропина *In vitro* при отсутствии реакции на введение *in vivo* экзогенного тиреотропного гормона; (4) отсутствие антител к щитовидной железе.

**Лечение** заключается в заместительной терапии препаратами тироксина под контролем уровня гормонов в крови.

#### 4.1.4.2.3. Врожденный обусловленный тиролиберина гипотиреоз, дефицитом

Впервые описан H.Niimi et al. в 1982 г. [30]. Частота не известна.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание обусловлено дефицитом тиролиберина, который продуцируется ядрами гипоталамуса и стимулирует выброс пролактина и тиреотропного гормона. Локализация мутантного гена - 3q13.3-q21 [31]. Тип наследования не уточнен. Главное звено патогенеза патологии - отсутствие гипоталамической регуляции содержания тиреотропина и тиреоидных гормонов в крови.

**Клиническая характеристика.** В клинической картине доминируют признаки врожденного гипотиреоза.

**Лабораторные исследования.** Уровни тиреоидных гормонов и тиреотропина в крови у больных снижены. Диагностическое значение имеет определение низкой секреции тиролиберина и проведение пробы с тиролиберином: у больных резко повышается уровень тиреотропина в крови.

**Лечение.** Больные нуждаются в проведении заместительной терапии препаратами тироксина.

#### 4.1.4.2.4. Гипотиреоз с хореоатетозом и респираторным дистрессом

Впервые описан A.Acebron et al. в 1995 г. [32]. Частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание связано с нарушением синтеза

тиреоглобулина вследствие дефекта гена TTF1 (thyroid transcription factor). Локализация гена - 14q13. Тип наследования патологии - аутосомно-доминантный. Патогенез недостаточно изучен.

**Клиническая характеристика.** Первые признаки заболевания обычно появляются не позже 5-летнего возраста, в том числе отмечена манифестация в неонатальном периоде. Клинический симптомокомплекс включает врожденный гипотиреоз, обычно сочетающийся с зобом, хореоатетоз, расстройства дыхания, частые инфекционные заболевания бронхолегочной системы. Нередко у больных отмечаются атаксия, дизартрия, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития. В некоторых случаях заболевание протекает в виде хореи, которая отличается доброкачественным течением и не сопровождается поражением эндокринной и дыхательной систем [33].

**Лабораторные исследования** обнаруживают низкие уровни в крови тиреоидных гормонов и умеренное повышение содержания тиреотропина. Ультразвуковое исследование выявляет гипоплазию щитовидной железы.

Для подтверждения диагноза используются молекулярно-генетические методы выявления мутации.

**Лечение:** заместительная терапия препаратами тироксина.

#### **4.1.4.2.5. Гипотиреоз с аномалией волос и расщелиной неба (синдром Бамфорта-Лазаруса)**

Впервые описан J.Vamforth et al. в 1989 г. [34]. Частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание обусловлено мутацией гена TTF2 (thyroid transcription factor). Локализация гена - 9q22 [35]. Предполагается, что тип наследования патологии - аутосомно-рецессивный. Патогенез не изучен.

**Клиническая характеристика.** Основные проявления синдрома - врожденный

гипотиреоз, атрезия хоан, расщелина твердого неба и надгортанника, необычные, вьющиеся волосы с низкой границей роста волос на лбу. У матерей пробандов в 3-м триместре беременности отмечается многоводие.

**Лабораторные исследования.** В крови больных снижены уровни тиреоидных гормонов. Радиоизотопное и ультразвуковое исследования выявляют агенезию щитовидной железы.

**Лечение:** заместительная терапия препаратами тироксина.

#### **4.1.4.2.6. Врожденный гипотиреоз, обусловленный дефицитом тироглобулина**

Описан J.de Vijlder et al. в 1983 г. [36]. Частота не известна.

**Генетические данные и патогенез.** В основе заболевания лежит дефект синтеза или структуры тироглобулина, который представляет собой гликопротеин и является предшественником тиреоидных гормонов. Локализация гена - 8q24.2-q24.3. Описаны семьи с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования патологии. Предполагается, что формы болезни, обусловленные нарушением синтеза тироглобулина, передаются в родословной аутосомно-доминантно, а формы, связанные с нарушением его структуры - аутосомно-рецессивно.

**Клиническая характеристика.** Заболевание проявляется врожденным гипотиреозом, сочетающимся с зобом.

**Лабораторные исследования.** В крови снижен уровень тиреоидных гормонов и повышено содержание тиреотропина. В ткани щитовидной железы определяется низкое содержание тироглобулина.

**Лечение** заключается в применении заместительной терапии препаратами тироксина. Продемонстрирована возможность эффективной терапии плода с данной патологией путем введения левотироксина в амниотическую жидкость [37].

**4.1.4.2.7. Врожденный гипотиреоз, обусловленный дефицитом тиреопероксидазы**

Заболевание входит в группу наследственных дефектов метаболизма гормонов щитовидной железы. Впервые дефицит тиреопероксидазы у больного с врожденным гипотиреозом был выявлен H.Haddad et al. в 1959 г. [38]. В результате массового обследования новорожденных установлено, что наследственные нарушения обмена тиреоидных гормонов составляют около 15% всех случаев врожденного гипотиреоза, их частота - 1 : 66 000 новорожденных [39].

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание связано с дефектом тиреопероксидазы, участвующей в синтезе гормонов щитовидной железы. Локализация гена - 2p25. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

**Клиническая характеристика** - признаки тяжелого врожденного гипотиреоза.

**Лабораторные исследования.** В крови снижен уровень тиреоидных гормонов и повышено содержание тиреотропина. Сцинтиграфическое исследование выявляет увеличенный захват щитовидной железой радиоiodа. В ткани железы не обнаруживается активность тиреопероксидазы.

**Лечение** - заместительная терапия препаратами тироксина.

**4.1.4.2.8. Врожденный гипотиреоз, обусловленный дефицитом тиреоидоксидазы**

Заболевание описано J.Moreno et al. в 2002 г. [40]. Частота не известна.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание обусловлено нарушением синтеза тиреоидных гормонов вследствие дефекта пероксидгенирующей системы, включающей 2 фермента - тиреоидоксидазы 1 и 2. Локализация гена - 15q15.3. Тип наследования не уточнен.

**Клиническая характеристика.** Заболевание проявляется врожденным гипоти-

реозом, степень тяжести которого варьирует от тяжелых до умеренных транзиторных форм.

**Лабораторные исследования.** В крови определяются низкий уровень тиреоидных гормонов и повышение содержания тиреотропина.

**Лечение.** Больным назначается заместительная терапия препаратами тироксина.

**4.1.4.2.9. Другие наследственные заболевания, проявляющиеся врожденным гипотиреозом**

Другие наследственные заболевания, симптомокомплекс которых включает врожденный гипотиреоз, представлены в табл. 4.1.4.3.

**4.1.4.3. Аденогенитальный синдром**

Аденогенитальный синдром, или врожденная гиперплазия коры надпочечников, представляет собой группу заболеваний, обусловленных генетически детерминированными дефектами биосинтеза стероидных гормонов.

**4.1.4.3.1. Врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников с мужским псевдогермафродитизмом (I тип)**

Наиболее тяжелая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников. Встречается редко.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание обусловлено недостаточностью 20,22-десмолазы, кофактором которой служит цитохром P-450. Этот фермент принимает участие в первом этапе синтеза стероидных гормонов, обеспечивая превращение холестерина в прегненолон (рис. 4.1.4.1.) [41]. Функционирование фермента находится под контролем гена STAR (steroidogenic acute regulatory protein), кар-

Таблица 4.1.4.3. Другие наследственные заболевания, сопровождающиеся врожденным гипотиреозом

Название	Локализация гена	Тип наследования	Поражение других органов
Синдром Иохансона-Близарда	Не известна	Предполагается X-сцепленный доминантный	Задержка роста, умственная отсталость, мальабсорбция, недостаточность поджелудочной железы, тугоухость, аномалии мочеполовой системы, неперфорированный анус, гипоплазия крыльев носа, отсутствие постоянных зубов, обратное расположение внутренних органов
Наследственная остеодистрофия Олбрайта	20q13.2	Аутосомно-доминантный	Низкий рост, ожирение, круглое лицо, брахидактилия, др. аномалии скелета, подкожные кальцификаты, псевдогипопаратиреоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия, иногда умственная отсталость
Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа	21q22.3	Аутосомно-рецессивный	Гипокортицизм, гипопаратиреоз, кандидоз, гепатит, мальабсорбция, пернициозная анемия, алопеция, сахарный диабет, гипогонадизм
Гипогидратическая эктодермальная дисплазия с гипотиреозом и агнезией мозолистого тела	Не известна	Предполагается X-сцепленный	Умственная отсталость, гипогидратическая эктодермальная дисплазия, агнезия мозолистого тела и мозжечка, частые инфекционные заболевания, гипертелоризм глаз, птоз век, выступающий лоб, гипоплазия верхней челюсти, большой язык, низко расположенные уши, аномалии зубов, макроцефалия, расширение боковых желудочков мозга
Гипогидратическая эктодермальная дисплазия с гипотиреозом и цилиарной дискинезией	Не известна	Предполагается X-сцепленный	Гипогидратическая эктодермальная дисплазия, цилиарная дискинезия, частые респираторные заболевания, редкие волосы, аномалии ногтей, уртикарные высыпания на коже и слизистых
Аномалия передней камеры глаза, гипоплазия мозжечка, гипотиреоз и стеноз трахеи	Не известна	Не установлен	Задержка роста, аномалия передней камеры глаза, колобома радужки, узкий наружный слуховой проход, гипоплазия мозжечка с аномалией Денди-Уолкера, короткая шея, стеноз трахеи, дисплазия тазобедренных суставов, аномалия зубов

тированного на хромосоме 8 - 8p11.2. У подавляющего большинства обследованных больных выявлены мутации в данном гене [42]. У одного ребенка обнаружена мутация гена цитохрома P-450 (CYP11A), локализованного на хромосоме 15 - 15q23-q24. Тип наследования патологии - аутосомно-рецессивный.

Основные звенья патогенеза заболевания - нарушение начального этапа биосинтеза всех стероидных гормонов, компенсаторная активация регулирующих гормонов гипофиза, что приводит к гиперплазии коры надпочечников, усилению выработки андрогенов, промежуточных продуктов

синтеза кортизола, стимуляции ренин-ангиотензиновой системы.

**Клиническая характеристика.** Заболевание обычно проявляется уже в периоде новорожденности признаками тяжелой надпочечниковой недостаточности с синдромом потери соли: нарушение развития, слабость, общая гипотония, гиперпигментация кожи. У пациентов мужского пола (кариотип 46 XY) отмечается различная степень гипоспадии или формирование половых органов по женскому типу [24].

**Лабораторные исследования.** В крови определяются низкий уровень всех стероидных гормонов и повышение содержания

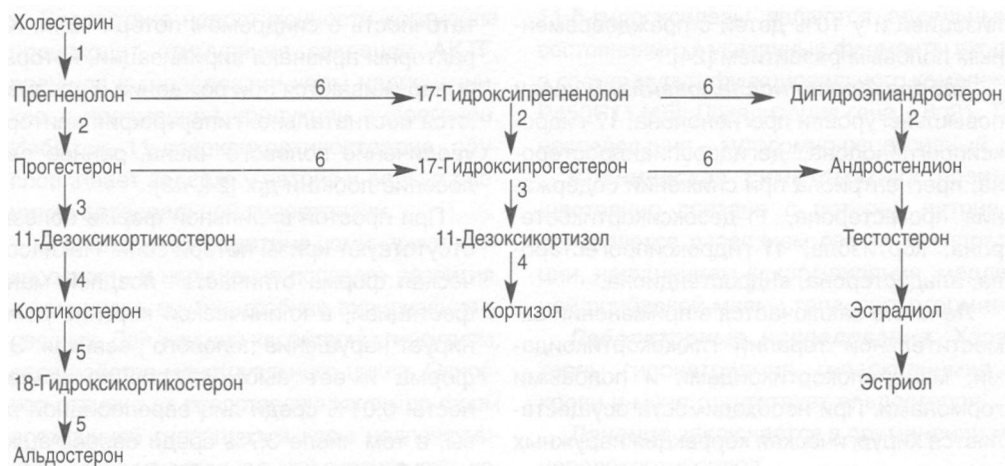


Рис. 4.1.4.1. Схема биосинтеза стероидных гормонов [41].

Обозначения: 1 - 20,22-десмолаза; 2 - 3- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа; 3 - 21-гидроксилаза; 4 - 11- $\beta$ -гидроксилаза; 5 - 18-гидроксилаза; 6 - 17- $\alpha$ -гидроксилаза.

АКТГ. В моче снижено содержание 17-оксикортикостероидов и 17-кетостероидов. Реакция на введение АКТГ и хорионического гонадотропина ослаблена. Биохимическое исследование выявляет гипонатриемию, гиперкалиемию, нередко гипергликемию.

**Дифференциальная диагностика** проводится с другими формами врожденной гиперплазии коры надпочечников.

**Лечение** включает заместительную терапию глюкокортикоидами, минералкортикоидами и половыми гормонами. Среди глюкокортикоидов используют гидрокортизон (10-15 мг/м<sup>2</sup> в сут), а также кортизона ацетат, преднизон, преднизолон, дексаметазон в соответствующих дозировках. Наблюдения демонстрируют успешную медицинскую реабилитацию пациентов в случае рано начатого лечения.

#### 4.1.4.3.2. Врожденная гиперплазия коры надпочечников с дефицитом 3- $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы (II тип)

Впервые описана А. Bongiovanni в 1961 г. Частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание обусловлено дефицитом 3- $\beta$ -

гидроксистероиддегидрогеназы, участвующей в нескольких реакциях биосинтеза стероидных гормонов и осуществляющей образование прогестерона из прегненолона, 17-гидроксипрогестерона из 17-гидроксипрегненолона и андростендиона из дигидроэпиандростерона (рис. 4.1.4.1.). Локализация гена - 1p13.1. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

**Патогенез** болезни обусловлен дефицитом 3- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, играющей важную роль в синтезе прогестерона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона.

**Клиническая характеристика.** У большинства детей отмечается синдром потери соли. У мальчиков обнаруживаются гипоспадия, мужской псевдогермафродитизм, гинекомастия. У девочек наблюдается вирилизация.

Неклассический вариант болезни характеризуется поздней манифестацией. В клинической картине преобладают признаки нарушения полового развития (опережение костного возраста, гирсутизм, аменорея, бесплодие), отсутствуют кризы потери соли. Этот вариант дефицита 3- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы выявляется приблизительно у 17% женщин с вири-

лизацией и у 10% детей с преждевременным половым развитием [24].

**Лабораторные исследования.** В крови повышены уровни прегненолона, 17-гидроксипрегненолона, дегидроэпиандростерона, прегнентриола при снижении содержания прогестерона, 11-дезоксикортикостерона, кортизола, 17-гидроксипрогестерона, альдостерона, андростендиона.

**Лечение** заключается в применении заместительной терапии глюкокортикоидами, минералокортикоидами и половыми гормонами. При необходимости осуществляется хирургическая коррекция наружных половых органов.

#### **4.1.4.3.3. Врожденная гиперплазия коры надпочечников с дефицитом 21-гидроксилазы (III тип)**

Недостаточность 21-гидроксилазы - самая частая причина врожденной гиперплазии коры надпочечников (около 95% всех случаев). Ее частота составляет 1 : 5000 новорожденных.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание связано с недостаточностью 21-гидроксилазы, осуществляющей превращение прогестерона в 11-дезоксикортикостерон и 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол (рис. 4.1.4.1.). Локализация гена - 6p21.3. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Нарушение синтеза предшественника кортизола ведет к активации выброса АКТГ, гиперплазии коры надпочечников и стимуляции секреции андрогенов (вирилизация). Недостаточность 11-дезоксикортикостерона является причиной дефицита альдостерона (синдром потери соли).

**Клиническая характеристика.** Заболевание проявляется в виде нескольких генетически-гетерогенных форм: сольтеряющей, простой вирильной, неклассической с поздним началом. При сольтеряющей форме, наблюдающейся у 75% новорожденных с дефицитом 21-гидроксилазы, превалирует надпочечниковая недос-

точность с синдромом потери соли. Характерны признаки вирилизации, которые обнаруживаются при рождении и усиливаются постнатально: гипертрофия клитора, увеличение полового члена, раннее оволосение лобка и др. [24, 43].

При простой вирильной форме болезни отсутствуют кризы потери соли. Неклассическая форма отличается поздней манифестацией, в клинической картине доминирует нарушение полового развития. Эта форма имеет высокую распространенность: 0,01% среди лиц европеоидной расы, в том числе 3,7% среди евреев-ашкенази. Она выявляется у 9% женщин с вирилизацией и у 7% детей с преждевременным половым развитием [24].

**Лабораторные исследования.** В крови и моче больных повышены уровни 17-гидроксипрогестерона, андрогенов и их метаболитов. Увеличено содержание АКТГ в крови.

**Лечение** основано на заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. Осуществляется хирургическая коррекция наружных половых органов. При сольтеряющей форме в рацион питания детей дополнительно вводят хлористый натрий из расчета 1-3 г в сут.

#### **4.1.4.3.4. Врожденная гиперплазия коры надпочечников с дефицитом 11'-β-гидроксилазы (IV тип)**

Заболевание описано P.Royer et al. в 1961 г. Эта форма встречается у 5-8% больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Частота составляет 1 : 100 000 новорожденных. Установлена относительно высокая частота болезни среди евреев-сефардов, выходцев из Марокко, Туниса, Турции и Ирана.

**Генетические данные и патогенез.** В основе патологии лежит дефект 11-β-гидроксилазы, которая участвует в превращении 11-дезоксикортизола в кортизол и 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон (рис. 4.1.4.1.). Локализация гена - 8q21. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.



Вследствие недостаточности кортизола происходит стимуляция секреции АКТГ, ведущая к гиперплазии коры надпочечников и чрезмерной продукции андрогенов. Избыток 11-дезоксикортикостерона обуславливает задержку натрия и воды и развитие артериальной гипертензии.

**В клинической картине** доминируют низкорослость и нарушение полового развития, в том числе внутриутробная вирилизация у девочек. Для женщин характерны гирсутизм, расстройство менструального цикла. Основное отличие от представленных выше форм врожденной гиперплазии коры надпочечников - наличие артериальной гипертензии, которая, как правило, дебютирует в пубертатном периоде. В раннем возрасте возможны кризы потери соли. Заболевание обычно протекает менее тяжело, чем форма, обусловленная дефицитом 21-гидроксилазы [24, 44].

**Лабораторные исследования.** В крови пациентов повышены уровни 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, андростендиона. Увеличена почечная экскреция 17-кетостероидов, дегидроэпиандростерона, тетрагидродезоксикортикостерона. Снижено содержание кортизола в крови. Уровень калия может меняться в сторону гипер- или гипокалиемии. Под влиянием глюкокортикоидов происходит нормализация показателей кортикостероидов в крови и моче.

**Лечение** заключается в заместительной терапии глюкокортикоидами.

#### **4.1.4.3.5. Врожденная гиперплазия коры надпочечников с дефицитом 18-гидроксилазы (дефицит альдостерона)**

Описана H.Visser и W.Cost в 1964 г. Частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание обусловлено недостаточностью 18-гидроксилазы, осуществляющей последовательное превращение кортикостерона в 18-гидроксикортикостерон и затем - в альдостерон (рис. 4.1.4.1.). Предполагается, что данная патология и недостаточность

11-р-гидроксилазы являются аллельными состояниями, а указанные ферменты входят в состав мультифункционального комплекса P450C11 [45]. Локализация гена - 8q21. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

**Клиническая симптоматика** преимущественно связана с потерей натрия и проявляется развитием рвоты, дегидратации, нарушением вскармливания, медленной прибавкой массы тела, гипертермией.

**Лабораторные исследования.** Характерны гипонатриемия, гиперкалиемия. В крови и моче отсутствует альдостерон.

**Лечение** заключается в применении минералокортикоидов.

#### **4.1.4.3.6. Врожденная гиперплазия коры надпочечников с дефицитом 17-а-гидроксилазы (V тип)**

Эта форма патологии впервые описана E.Biglieri в 1966 г. [46]. Частота не установлена. В литературных источниках сообщается почти о 200 случаях болезни.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание связано с дефектом 17-а-гидроксилазы, катализирующей несколько реакций биосинтеза стероидных гормонов: трансформацию прегненолона последовательно в 17-гидроксиpregненолон и дегидроэпиандростерон, прогестерона - в 17-гидроксипрогестерон и андростендион (рис. 4.1.4.1.). Локализация гена - 10q24.3. Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

**Патогенез** обусловлен недостаточностью глюкокортикоидов и половых гормонов. Увеличенная под влиянием АКТГ продукция 11-дезоксикортикостерона ведет к развитию гипокалиемического алкалоза и артериальной гипертензии.

**Клиническая характеристика.** Основные клинические признаки - нарушение полового развития и повышенное артериальное давление. Для больных мужского пола (кариотип 46XY) характерен мужской псевдогермафродитизм: формирование наружных половых органов по типу женских, гинекомастия. У больных женского

пола (кариотип 46XX) наблюдаются первичная аменорея, задержка полового развития, патология яичников [24, 46].

**Лабораторные исследования.** Характерен гипокалиемический алкалоз. В крови повышены уровни 11-дезоксикортикостерона, 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерона, кортикостерона, 18-гидроксикортикостерона и АКТГ. Уменьшена почечная экскреция 17-гидроксикортикостероидов.

**Лечение** включает заместительную терапию глюкокортикоидами, половыми гормонами, при необходимости - хирургическую коррекцию наружных половых органов.

#### **4.1.4.3.7. Врожденная гиперплазия коры надпочечников с дефицитом нескольких энзимов биосинтеза стероидов**

Описана R. Peterson et al. в 1986 г. [47]. Частота не известна.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание обусловлено дефицитом нескольких микросомальных оксидаз, обес-

печивающих биосинтез стероидных гормонов: 21-гидроксилазы, 17- $\alpha$ -гидроксилазы и 17,20-десмолазы (рис. 4.1.4.1). Предполагается, что недостаточность указанных ферментов связана с дефектом их общего кофактора - цитохрома P-450. Локализация гена не определена. Тип наследования не установлен. У матери и сестер больного ребенка (кариотип 46 XY) выявлены минимальные биохимические признаки дефицита 17- $\alpha$ -гидроксилазы.

Основными звеньями патогенеза патологии служат нарушение синтеза кортизола и тестостерона, активация продукции АКТГ и гиперплазия коры надпочечников.

**Клиническая характеристика.** Заболевание проявляется мужским псевдогермафродитизмом.

**Лабораторные исследования** выявляют низкие уровни кортизола и тестостерона в крови, высокое содержание АКТГ.

**Лечение:** заместительная терапия глюкокортикоидами, половыми гормонами, хирургическая коррекция наружных половых органов.

## **Литература**

1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Фофанова О.В. и др. Соматотропная недостаточность и другие формы нарушений роста у детей. Атлас. М., 1999; 60.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000; 632.
3. Pena-Almazan S., Buchlis J., Miller S., et al. Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. J Clin Endocr Metab 2001; 86: 5691-4.
4. He Y.A., Chen S.S., Wang Y.X., et al. A Chinese familial growth hormone deficiency with a deletion of 7.1 kb of DNA. J Med Genet 1990; 27:151-4.
5. Phillips J.A. In: C.R.Scriver, A.L.Beaudet, S.W.S.Jy, D.Valle (eds.): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. II. NY: McGraw-Hill (7th ed.) 1995; 3023-44.
6. Kowarski A.A., Schneider J.J., Ben-Galim E., et al. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. J Clin Endocr 1978; 47: 461-4.
7. Takahashi Y., Shirono H., Arisaka O., et al. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. J Clin Invest 1997; 100:1159-65.
8. Laron Z., Pertzalan A., Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone: a new inborn error of metabolism? Israel J Med Sci 1966; 2:152-5.
9. Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A.L., Vasconez O., et al. Two-year treatment of growth hormone (GH) receptor deficiency with recombinant insulin-like growth factor I in 22 children: comparison of two dosage levels and to GH-treated GH deficiency. J Clin Endocr Metab 1997; 82: 629-33.
10. Ayling R.M., Ross R., Towner P., et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor

- causes familial short stature. *Nature Genet* 1997; 16:13-4.
11. Woods K.A., Dastot F., Preece M.A., et al. Phenotype:genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 3529-35.
  12. Buchanan C.R., Maheshwari H.G., Norman M.R., et al. Laron-type dwarfism with apparently normal high affinity serum growth hormone-binding protein. *Clin Endocr* 1991; 35:179-85.
  13. Kofoed E.M., Hwa V., Little B., et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *New Eng J Med* 2003; 349:1139-47.
  14. Woods K.A., Camacho-Hubner C, Savage M.O., Clark A.J.L. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *New Eng J Med* 1996; 335:1363-7.
  15. Woods K.A., Camacho-Hubner C, Bergman R.N., et al. Effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) therapy on body composition and insulin resistance in IGF-I gene deletion. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85:1407-11.
  16. Wu W., Cogan J.D., Pfaffle R.W., et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nature Genet* 1998; 18:147-9.
  17. Netchine I., Sobrier M.-L, Krude H., et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nature Genet* 2000; 25:182-6.
  18. Dattani M.T., Martinez-Barbera J.P., Thomas P.Q., et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nature Genet* 1998; 19: 125-33.
  19. Lacombe D., Patton M.A., Elleau C, Baffin J. Floating-Harbor syndrome: description of a further patient, review of the literature, and suggestion of autosomal dominant inheritance. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 658-61.
  20. Di Rocco M., Picco P., Arslanian A., et al. Retinitis pigmentosa, hypopituitarism, nephronophthisis, and mild skeletal dysplasia (RHYS): a new syndrome? *Am J Med Genet* 1997; 73:1-4.
  21. Machinis K., Pantel J., Netchine I., et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 96168.
  22. Nanni L, Ming J.E., Du Y., et al. SHH mutation is associated with solitary median maxillary central incisor: a study of 13 patients and review of the literature. *J Med Genet* 2001; 102:1-10.
  23. Дедов И.И., Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. Врожденный гипотиреоз у детей (ранняя диагностика и лечение). Методические рекомендации. М., 1999; 23.
  24. Эндокринология. Под ред. Н.Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999; 1128.
  25. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P., et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 4072-7.
  26. Castanet M., Polak M., Bonaiti-Pellie C, et al. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 2009-14.
  27. Leger J., Marinovic D., Garel C. et al. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 575-80.
  28. Xie J., Pannain S., Pohlenz J., et al. Resistance to thyrotropin (TSH) in three families is not associated with mutations in the TSH receptor or TSH. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 3933-40.
  29. Alberti L, Proverbio M.C., Costagliola S., et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 2549-55.
  30. Niimi H., Inomata H., Sasaki N., Nakajima H. Congenital isolated thyrotrophin releasing hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1982; 57: 877-8.
  31. Yamada M., Satoh T., Monden T., Mori M. Assignment of the thyrotrophin-releasing hormone gene (TRH) to human chromosome 3q13.3-q21 by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 87: 275.
  32. Acebron A., Aza-Blanc P., Rossi D.L., et al. Congenital human thyroglobulin defect due to low expression of the thyroid-specific transcription factor TTF-1. *J Clin Invest* 1995; 96: 781-5.
  33. Krude H., Schutz B., Biebermann H., et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002; 109: 475-80.

34. Bamforth J.S., Hughes I.A., Lazarus J.H., et al. Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate. *J Med Genet* 1989; 26: 49-60.
35. Castanet M., Park S.-M., Smith A., et al. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Hum Molec Genet* 2002; 11: 2051-9.
36. de Vijlder J.J.M., Baas F., Koch C.A.M., et al. Autosomal dominant inheritance of a thyroglobulin abnormality suggests cooperation of subunits in hormone formation. *Ann Endocr* 1983; 44: 36.
37. Medeiros-Neto G., Bunduki V., Tomimori E., et al. Prenatal diagnosis and treatment of dysmorphogenetic fetal goiter due to defective thyroglobulin synthesis. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 4239-42.
38. Haddad H.M., Sidbury J.B., et al. Defect of the iodinating system in congenital goitrous cretinism: report of a case with biochemical studies. *J Clin Endocr* 1959; 19:1446-57.
39. Bakker B., Bikker H., Vulsma T., et al. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 3708-12.
40. Moreno J.C., Bikker H., Kempers M.J.E., et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *New Eng J Med* 2002; 347: 95-102.
41. Miller W.L., Levine L.S. Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1987; 111:1-8.
42. Bose H.S., Sato S., Aisenberg J., et al. Mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in six patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 3636-9.
43. Осиновская Н.С., Иващенко Т.Е., Баранов В.С. Анализ ассоциации HLA-DQ1 аллелей с мутацией гена 21-гидроксилазы у больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников. *Генетика* 2004; 40(1): 97-101.
44. Cerame B.I., New M.I. Hormonal hypertension in children: 11 beta-hydroxylase deficiency and apparent mineralocorticoid excess. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(9): 1537-47.
45. Yanagibashi K., Haniu M., Shively J.E., et al. The synthesis of aldosterone by the adrenal cortex: two zones (fasciculata and glomerulosa) possess one enzyme for 11 beta-, 18-hydroxylation, and aldehyde synthesis. *J Biol Chem* 1986; 261: 3556-62.
46. Biglieri E.G. 17 alpha-Hydroxylase deficiency: 1963-1966. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 48-50.
47. Peterson R.E., Imperato-McGinley J., Gautier T., Shackleton C. Male pseudohermaphroditism due to multiple defects in steroid-biosynthetic microsomal mixed-function oxidases: a new variant of congenital adrenal hyperplasia. *New Eng J Med* 1986; 313:1182-91.

#### **4.1.5. Наследственные болезни, связанные с нарушением мембранного транспорта в почках и кишечнике**

Достижения современной мембранологии - науки о структуре и функциях биологических мембран - свидетельствуют о том, что многие патологические процессы затрагивают клеточные мембраны, нарушая их нормальную молекулярную организацию.

Мембраны выполняют в организме уникальные функции: организацию в пространстве биохимических реакций и рецепторных взаимодействий; регуляцию проницаемости; активный перенос метаболитов; обеспечение морфологической целостности и автономности клетки и внутриклеточных органелл; процессы биоэлектrogenеза и др. С другой стороны, принципиальное сходство химического состава (белки, фосфолипиды, гликолипиды, холестерин) и единство физической организации (бимо-

лекулярный слой липидов, насыщенный ферментами и структурными белками) позволяют рассматривать человеческий организм как сложную систему единообразных структурных элементов с гигантской общей поверхностью, достигающей десятков тысяч квадратных метров. Это дает основание предполагать существование общих механизмов патологии мембран.

Мембраны не только отгораживают клетки от окружающей среды, но в самих мембранах происходит ряд очень важных процессов. Связанные с мембраной ферменты контролируют потоки веществ через мембрану. Эти вещества определяют скорость и направление химических реакций, от которых зависит жизнь. Мембраны создают оболочку для эндоцитоза и экзоцитоза (фагоцитоза и секреции), соответственно. На мембранах располагаются рецепторные участки для специфических гормонов и лекарств. Другие участки содержат антигены и метки идентичности, которые не позволяют внутренней системе надзора разрушать эти клетки как инородные тела. В мембранах существуют участки, которые распознают соседние клетки и могут ограничивать их пролиферативную способность.

Естественно предположить, что нарушение любого из элементов молекулярной организации этой хрупкой системы может приводить к патологии, иногда носящей фатальный характер для организма. В связи с этим раскрытие патогенетических механизмов болезней, связанных с нарушением мембранной организации, позволяет использовать их для ранней диагностики и для лечения конкретных заболеваний.

Существует огромное количество болезней, при которых вовлечены в патологический процесс клеточные мембраны. В данном разделе нашла отражение лишь часть генетически детерминированных состояний, связанных с нарушением функционирования клеточных мембран желудочно-кишечного тракта и почек, как наиболее ярко отражающих мембранную патологию.

#### 4.1.5.1. Наследственный несахарный диабет

Выделяют две формы наследственного несахарного диабета: наследственный нейрогенный несахарный диабет и наследственный нефрогенный несахарный диабет.

В основе заболевания лежат абсолютный или относительный дефициты антидиуретического гормона (вазопрессина). Антидиуретический гормон (АДГ) - октапептид с очень коротким периодом полураспада, составляющим несколько (15-18) минут. Схематическое изображение аминокислотной последовательности в молекуле АДГ представлено на рис. 4.1.5.1.

Антидиуретическая активность в молекуле гормона определяется в 8 положении остатком аргинина или иногда лизина - аргинин-вазопрессин и лизин-вазопрессин. С-конец состоит из остатка глицина в форме амида. Изменения обоих концов пептидной цепи гормона не меняют свойств, в то время как небольшие изменения в циклической структуре, нарушающие дисульфидную связь, инактивируют его. Разрушается в почках вазопрессиназой за счет разрыва дисульфидной связи. До 10% гормона выделяется с мочой в неизменном виде.

Ген АДГ расположен на хромосоме 20, имеет 3 экзона и два интрона [1].

Вследствие абсолютного или относительного дефицита гормона возникает нарушение реабсорбции воды в проксимальных канальцах почек.

**Клиническая картина** обеих форм имеет много общего. Развитие заболевания

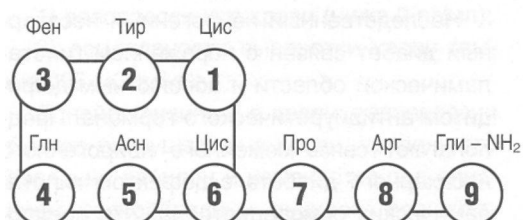


Рис 4.1.5.1. Последовательность аминокислот в антидиуретическом гормоне.

возможно в любом возрасте, начиная с периода новорожденности. В развернутой стадии характерна триада симптомов: полиурия, изогипостенурия и полидипсия. Однако тяжесть клинических проявлений отличается значительной вариабельностью - от субклинических форм до тяжелых, с выраженным нарушением концентрационной функции почек, когда удельная плотность мочи составляет 1000-1001. При этом суточное потребление жидкости и ее выделение могут достигать до 10-30 л. Ограничение жидкости приводит к развитию криза, повышению осмолярности крови, дегидратации и гипертермии. Отсутствие клинических признаков, связанных с эффектом недостаточности АДГ (усиление глюконеогенеза, гликогенолиза, синтеза простагландинов, вазоконстрикции, высвобождение VIII-фактора системы свертывания крови) объясняется наличием более мощных систем, регулирующих те же процессы.

У значительной части больных (около 80%) встречаются задержка роста, снижение аппетита, гипертермия, энурез, гидронефроз, гипертрофия мочевого пузыря и др. Реже отмечаются дисфункции надпочечников, щитовидной железы и других эндокринных желез.

Однако имеются и существенные отличия в патогенетических и генетических механизмах формирования патологии. В основе этих форм заболеваний лежат и морфологические различия.

#### **Наследственный нейрогенный несахарный диабет (вазопрессинчувствительный несахарный диабет)**

Наследственный нейрогенный несахарный диабет связан с поражением гипоталамической области и абсолютным дефицитом антидиуретического гормона. Предполагают связь семейного нейрогенного несахарного диабета с дефектом гипоталамических осморорецепторов. Это предположение подтверждается диссоциацией результатов проб с нагрузкой хлористым

натрием и мочегонными препаратами. При введении гипертонических солевых растворов уровень АДГ не повышается, в то время как уменьшение объема циркулирующей жидкости вследствие приема фуросемида вызывает увеличение секреции вазопрессина. Следовательно, путь регуляции через рецепторы объема, расположенные в предсердиях, дуге аорты и сонных артериях, остается интактным, чем, возможно, и объясняется ремиссия заболевания у пожилых.

В большинстве случаев заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования [2, 3]. Описаны единичные случаи с X-сцепленным типом наследования. Найдено тесное сцепление заболевания с группой крови MN.

При морфологическом исследовании обнаруживают уменьшение количества нейронов в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса в сочетании с выраженным глиозом.

Наряду с наследственной природой, нейрогенный несахарный диабет может быть обусловлен и воздействием приобретенных факторов (опухоли, травмы, инфекционные, воспалительные процессы в области гипоталамуса и др.), что необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза. Кроме того, его развитие может быть связано с врожденными аномалиями головного мозга (анэнцефалия, голопрозэнцефалия, дисплазия оптико-перегородочной области и др.).

При нейрогенном несахарном диабете эффективна заместительная терапия препаратами АДГ. Десомпрессин (адиуретин) подкожно 0,03-0,15 мкг/сут или адиуретин СД - капли в нос с индивидуальным подбором 5-30 мкг/сут. В среднем 1-4 капли 0,01% р-ра (1 мл равен 0,1 мг) 2-3 раза в день. Длительность эффекта 6 ч.

#### **Наследственный нефрогенный несахарный диабет**

При нефрогенном несахарном диабете наблюдается относительный дефицит АДГ.

В большинстве случаев он обусловлен недостаточностью рецепторов АДГ (рецепторы аргинин-вазопрессина). Известно два вида рецепторов АДГ: рецепторы  $V_1$ , имеющие два подтипа - 1А и 1В, - расположены в печени и стенках кровеносных сосудов и  $V_2$  - в почечных канальцах. Гормон взаимодействует с этими рецепторами разными участками молекулы. Действие рецепторов аргинин-вазопрессина подтипов А и В опосредуется через фосфолипазу, а  $V_2$  - через аденилатциклазу путем взаимодействия с GS-белками [4]. В почках вода реабсорбируется, главным образом, путем связывания аргинин вазопрессина с вазопрессиновыми рецепторами типа 2 ( $V_2$ -рецепторы) [5].

**Генетические данные и патогенез.** Ген рецептора АДГ расположен на хромосоме Xq28 [6-8]. Патогенез заболевания связан с дефектом рецепторов аргинин-вазопрессина -  $V_2$ -рецепторов [5, 9]. При этом наблюдается нарушение рецепции к АДГ во всех типах рецепторов -  $V_1$  и  $V_2$ , вследствие чего, наряду со снижением реабсорбции воды в почечных канальцах, наблюдается уменьшение высвобождения из печени и эндотелия сосудов фактора VIII свертывающей системы крови. Генный дефект может быть неполным. В настоящее время идентифицировано более 30 различных типов мутаций в гене аргинин-вазопрессина (AVPR2-reH), большинство из них представлены миссенс-мутациями.

В ряде случаев нефрогенный несахарный диабет, связанный с мутацией в гене аквапорина-2 (AQP2) водного канала (хромосома 12q13), может иметь аутосомно-доминантный тип наследования [10].

Тип наследования: I тип нефрогенного несахарного диабета наследуется как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой, при этом у женщин-носительниц патологического гена могут наблюдаться стертые или субклинические проявления болезни.

У II типа предполагается аутосомно-доминантный тип наследования.

**Клинические признаки** заболевания в виде полиурии, полидипсии, низкого удельного веса мочи и низкой осмолярности мочи часто обнаруживаются с периода новорожденности. У детей более старшего возраста, наряду с указанными симптомами, могут наблюдаться тошнота, нарушение самочувствия, периодическая лихорадка, запоры. Тяжесть течения вариабельна. Отмечено, что при наличии мутации G185C наблюдается более мягкое течение заболевания, однако подобной корреляции не отмечено при сопоставлении генотип-фенотип по другим типам мутаций. У большинства детей с нефрогенным несахарным диабетом скорость роста остается ниже 50 перцентиля, более низким показателям роста соответствуют и более низкие параметры массы тела. Интеллект больных, как правило, сохранен.

Некоторые авторы выделяют два типа нефрогенного несахарного диабета - I и II типов [11]. Дифференциальный диагноз типов осуществляется по изменению уровня цАМФ после введения АДГ: при I типе отсутствует ответная реакция в виде повышения цАМФ, а при II типе ответная реакция сохраняется. Для дифференциальной диагностики с нейрогенным несахарным диабетом проводится проба с вазопрессином.

**Диагностика** основана на оценке клинических симптомов, определении удельной плотности мочи, которая обычно ниже 1005, и ее осмолярности - ниже 200 мОсм/кг.

**Дифференцированная диагностика** нейрогенного и нефрогенного несахарного диабета основана на определении уровня:

- 1) вазопрессина в крови (ниже 2 пг/мл);
- 2) осмолярности сыворотки крови (выше 295 мОсм/кг);
- 3) нейрофизина-2 в крови: вазопрессин быстро разрушается в крови, уровень его довольно лабилен и изменяется под влиянием разнообразных внешних воздействий. Поэтому на практике чаще определяют нейрофизин-2 - белок, секретирующий-

ся в стехиометрических с гормоном количества и имеющий больший, по сравнению с АДГ, период полураспада;

4) осмолярности мочи - удельный вес менее 1005 и осмолярность менее 200 мОсм/кг;

5) функциональных проб (на концентрирование с исключением пищи и питья) при нагрузке вазопрессинном и хлористым натрием. При нефрогенном несахарном диабете показатели диуреза и осмолярности мочи не меняются, а в крови повышаются. При нейрогенном несахарном диабете введение вазопрессина приводит к увеличению осмолярности и удельной плотности мочи и уменьшению суточного диуреза. Показано также проведение ЯМРТ головного мозга для исключения опухолевого процесса.

**Лечение.** Нефрогенный несахарный диабет резистентен к АДГ, и в отдельных случаях эффективно применение хлорпропамида, гипотиазида, анаболических гормонов и др. [12]. В настоящее время разрабатываются способы генной терапии заболевания [13].

**Медико-генетический прогноз.** При I типе - риск для мальчиков высок, и может быть рекомендована пренатальная диагностика. Гетерозиготное носительство выявляется как по уменьшению концентрационной функции почек при нагрузке вазопрессинном, так и по снижению вдвое ответного выброса в кровь фактора VIII. При аутосомно-доминантной форме генетический риск для сибсов составляет 50% и относится к категории высокого риска.

Несахарный диабет может быть проявлением синдрома DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness). Вторичные формы несахарного диабета наблюдаются при наследственных болезнях с аутосомно-рецессивным типом наследования, таких как: синдромы Барде-Бидля, Лоуренса-Муна, гипстицитоз X (болезнь Леттера-Зиве, болезнь Ханд-Шюллер-Кристиана), имеются и приобретенные формы.

#### **4.1.5.2. Наследственные нарушения трансмембранного транспорта веществ в желудочно-кишечном тракте - синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы**

Среди наследственных заболеваний желудочно-кишечного тракта мальабсорбция глюкозы/галактозы занимает особое место. Это обусловлено, прежде всего, тем, что эта патология связана с нарушением функций клеточных мембран (щеточной каемки) кишечника. При этом наблюдаются отсутствие или снижение активности специфического функционального белкового элемента в мембране щеточной каймы, в которой происходит активная абсорбция глюкозы и галактозы. Для того чтобы эти моносахара проникали через клеточную мембрану, необходимы специфические переносчики субстрата. Было обнаружено, что процесс транспорта Сахаров осуществляется против концентрационного градиента как в кишечнике, так и в почках, и для действия переносчиков глюкозы и галактозы необходим  $\text{Na}^+$ , а для фруктозы - не обязательно ( $\text{Na}^+$ -градиентная гипотеза) [14]. Процесс транспорта моносахаров - энергозависимый процесс, и источником энергии выступает АТФ. Сопряженный транспорт  $\text{Na}^+$  как механизм, энергезирующий абсорбцию в кишечнике, распространен более широко, чем считали ранее, и обнаружен при всасывании других органических соединений - аминокислот, солей желчных кислот, многих витаминов (аскорбиновая кислота, рибофлавин, тиамин, биотин), билирубина и др.

Трансклеточный активный транспорт глюкозы через слизистую оболочку эпителия тонкого кишечника и проксимальные почечные канальцы осуществляется  $\text{Na}$ -зависимой транспортной системой. Переносчик - белок, локализованный в апикальной мембране щеточной каймы, действует путем соединения с ионами  $\text{Na}^+$  и с молекулами глюкозы в специфических рецепторных участ-



ках [15]. Активный транспорт глюкозы в тройном комплексе сопровождается одновременной облегченной диффузией натрия по электрохимическому градиенту. Градиент натрия на слизистой оболочке эпителия кишечника поддерживается катионной «насосной» системой, расположенной в базальных и латеральных мембранах эпителиальных клеток и обеспечивающей обмен внутриклеточного натрия на внеклеточный калий. Насосная система тесно связана с  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазой.

Белковые компоненты такой системы транспорта генетически детерминированы и подвержены генным мутациям. Мутации, изменяющие специфический глюкозо-галактозный переносчик, приводят к нарушению транспорта гексоз. В случае, если мутации нарушают функцию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, тогда может быть нарушен транспорт этих катионов, а также сопряженный с ним транспорт глюкозы и галактозы.

#### **Синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы**

В последние годы проблемы генетически детерминированной патологии желудочно-кишечного тракта стали изучаться более интенсивно. Это наглядно видно на примере изучения наследственной мальабсорбции глюкозы/галактозы в кишечнике.

**Генетические данные.** Синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы является наследственным заболеванием, имеющим аутосомно-рецессивный тип наследования [16-18]. Ген заболевания (ген SGLT1) локализован на хромосоме 22q 13.1 и имеет 15 экзонов [19-22]. Молекулярно-генетические исследования позволили обнаружить в гене заболевания более 50 различных типов мутаций, включая миссенс-мутации, нонсенс-мутации, сдвиг рамки считывания, мутации сплайсинга, промоторные мутации и др. Почти половина из них представлена компаундными гетерозиготами [19].

Патогенез заболевания связан с дефицитом белка-переносчика глюкозы и галактозы ( $\text{Na}^+$ )/glucose(galactose) co-transporter (SGLT1), осуществляющего трансмем-

бранный перенос глюкозы и галактозы через щеточную кайму эпителия кишечника [20, 23]. У гетерозигот также может наблюдаться пониженная способность к транспорту глюкозы, которая может проявляться при отсутствии нарушенного всасывания в кишечнике частичной глюкозурией [24].

**Клиническая симптоматика** заболевания может наблюдаться с периода новорожденного™ при кормлении детей молоком, введении лактозы, глюкозы или галактозы. В 1962 г. В.Lindquist, G.W.Meeuwisse, K.Melin, et al. описали независимо друг от друга профузный водянистый понос новорожденных после кормления молоком или пищей, содержащей лактозу, сахарозу, глюкозу или галактозу [25, 26]. Так как диарея прекращалась, если из пищи исключались углеводы, было предположено, что больные дети страдали специфическим нарушением абсорбции глюкозы и галактозы. Это было подтверждено при нагрузочных тестах *per os* глюкозой, в результате которых выявлены отсутствие или незначительное увеличение глюкозы в крови и немедленная экскреция большого количества свободной глюкозы в испражнениях с развитием диареи. Подобные изменения были установлены и в отношении галактозы, в то время как при нагрузке фруктозой наблюдалась нормальная реакция и отсутствовало расстройство стула.

Последствием поноса и тяжелого обезвоживания может быть летальный исход в первые недели или месяцы жизни (жизнеугрожаемая диарея). Больные, которым своевременно был поставлен правильный диагноз и которые были переведены на диету без глюкозы и галактозы, выживают. У большинства больных исключение моносахаридов (глюкозы и галактозы) приводит к быстрому (иногда в течение одного часа) исчезновению диареи. У более старших детей возможны расстройство питания, небольшая задержка физического развития, явления гиповитаминоза. Отмечено, что с возрастом толерантность к пище, содержащей глюкозу и галактозу, увеличивалась.

У больных с мальабсорбцией глюкозы и галактозы нередко наблюдается глюкозурия при нормальной концентрации глюкозы в крови, что свидетельствует о нарушении канальцевого транспорта глюкозы в почках. При этом у большинства больных, имеющих сниженный порог экскреции глюкозы, максимальная абсорбирующая способность почек для реабсорбции глюкозы не нарушена. Обнаруженное в кишечнике и почках больных мальабсорбцией глюкозы-галактозы нарушение транспорта гексоз в других тканях не установлено.

Вследствие тяжелой дегидратации, гиперосмолярности мочи и гиперкальциемии у некоторых больных детей, включая новорожденных, развивается двухсторонний нефролитиаз, первыми признаками которого могут быть эпизоды микрогематурии [18, 27]. Диагноз подтверждается обнаружением камней в почках при ультразвуковом исследовании органов мочевой системы.

Для диагностики могут использоваться нагрузочные тесты с глюкозой, галактозой с одновременным определением уровня глюкозы или галактозы в крови.

**Лечение** включает диету с исключением молока, глюкозы и галактозы. Используют безлактозные смеси, фруктозу, поливитамины. Необходим достаточный водный режим.

**Прогноз.** При поздней диагностике и в нелеченных случаях возможен неблагоприятный исход. Раннее назначение специальной диеты улучшает прогноз и качество жизни. Приводятся описания больных с продолжительностью жизни более 30 лет. Возможна пренатальная диагностика заболевания у плода [28].

В данном разделе нашли отражение наиболее ярко выраженные формы мембранной патологии и, несомненно, приведенными здесь аномалиями мембранного транспорта патология далеко не исчерпывается. Помимо четко очерченных клинических синдромов, существует большое количество стертых или переходных форм, выявление которых окажется вполне реальным, если в педиатрической практике будут шире использоваться современные биохимические и молекулярно-генетические методы исследования.

## Литература

1. McKusick V. Mendelian Inheritance in Man.-12-th ed. Vol.1,2,3. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998; 1626
2. Christensen J.H., Siggaard C, Corydon T.J., et al. Six novel mutations in the arginin vasopressin gene in 15 kindreds with autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus give further insight into the patpgenesis. Eur J Hum Genet 2004; 12(1): 44-51.
3. Philips J.A. 3rd. Dominant-negative diabetes insipidus and other endocrinopathies. J Clin Invest 2003; 112(11): 1641-3.
4. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. TEM, 2000; 11:406-11.
5. Birnbaumer M., Seibold A., Geilbert S., et al. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone .Nature 1992; 357: 333-5.
6. Seibold A., Brabet P., Rosenthal W., et al. Structure and chromosomal localization of the human antidiuretic hormone receptor gene. Am J Hum Genet 1992; 51:1078-83.
7. Calmont A., Reichwald K., Ronco P., et al. Identification of a short cis-acting element in the human vasopressin type 2 receptor gene which confers high-level expressin of a reporter gene specifically in collecting duct cells. Molec Endocr 2000; 14:1682-95.
8. Kambouris M., Dlouhy S.R., Trofatter J.A., et al. Localization of the gene for X-linked nephrogenic diabetes insipidus to Xq28. Am J Med Genet 1988; 29: 239-46.
9. Schoneberg T., Schulz A., Biebermann H., et al. V2 vasopressin receptor dysfunction in nephrogenic diabetes insipidus caused by different molecular mechanisms. Hum Mutat 1998; 12:196-205.

10. Kamsteeg E.J., Bichet D.G., Konings I.B., et al. Reversed polarized delivery of an aquaporon-2 mutant causing dominant nephrogenic diabetes insipidus. *J Cell Biol* 2003; 163(5): 1099-109.
11. Zimmerman D., Green O.C. Nephrogenic diabetes insipidus type distal to the adenylate cyclase step. *Pediatr Res* 1975; 9: P.381.
12. Konoshita T., Kuroda M., Kawane T., et al. Treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorjthiazide and amiloride in adult patient. *Horm Res* 2004; 61(2): 63-7.
13. Schoneberg T., Sandig V., Wess J., et al. reconstitution of the mutant V2 vasopressin receptors by adenovirus-mediated gene transfer: molecular basis and clinical implication *J Clin Invest* 1997; 100: 1547-56.
14. Brown G.K. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2002; 23(3): 237-46.
15. Suzuki T., Fujikura K., Koyama H., et al. The apical localization of SGLT1 glucose transporter is determined by the short amino acid sequence in its N-terminal domain. *Eur J Cell Biol* 2001; 80(12): 765-74.
16. Lindquist B., Meeuwisse G.W., Melin K. Osmotic diarrhoea in genetically transmitted glucose-galactose malabsorbtion. *Acta Paediatr* 1963; 52: 217-9. ,
17. Lebenthal E, Garti R., Mathoth Y., et al. Glucose-galactose malabsorbtion in Oriental-Iraqi Jewish family. *J Pediatr* 1971; 78: 844-50.
18. Tasic V., Slaveska N., Blau N., Santer R. Nephrolithiasis in a child with glucose-galactose malabsorbtion. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(2): 244-6.
19. Wright E.M., Turk E, Martin M.G. Molecular basis for glucose-galactose malabsorbtion. *Cell Biochem Biophys* 2002; 36(2-3): 1076-80.
20. Wright E.M., Martin M.G. Turk E. Intestinal absorption in health and disease-sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17(6): 943-56.
21. Turk E, Klisak I., Bacallo R., et al. Assignment of the human Na(+)/glucose cotransporter gene SGLT1 to chromosome 22q13.1. *Genomics* 1993; 17: 752-4.
22. Kasahara M., Maeda M., Hayashi S., et al. A missense mutation in the Na(+)/glucose cotransporter gene SGLT1 in a patient with glucose-galactose malabsorbtion: normal trafficking but inactivation of the mutant protein. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1536(2-3): 141-7.
23. Turk E, Zabel B., Mundlos S., et al. Glucose/galactose malabsorbtion caused by a defect in the Na(+)/glucose cotransporter. *Nature* 1991; 350:354-6.
24. Elsas L.J., Hillman R.E., Patterson J.H., Rosenberg LE. Renal and intestinal hexose transport in familial glucose-galactose malabsorbtion. *J Clin Invest* 1970; 49: 576-85.
25. Lindquist B., Meeuwisse G.W., Melin K. *Lancet* 1962; 2: 666.
26. Laplane R., Polonovski C, Etienne M. *Arch Fr Pediatr* 1962; 19: 895.
27. Pahari A., Milla P.J., van't Hoff W.G. Neonatal nephrocalcinosis in association with glucose-galactose malabsorbtion. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(7): 700-2.
28. Martin M.G., Turk E, Kerner C, Zabel B., et al. Prenatal identification of a heterozygous status in two fetus at risk for glucose-galactose malabsorbtion. *Prenatal Diagn* 1996; 16: 458-62.

#### **4.1.6. Болезни, обусловленные нарушением репарации (восстановления) ДНК**

##### **4.1.6.1. Общая характеристика**

Большую группу наследственных болезней составляют заболевания, характеризую-

ющиеся нарушениями репарации поврежденной ДНК. Процессы репарации являются одними из механизмов, направленных на сохранение устойчивости клеточной ДНК по отношению к внутренним и внешним воздействиям. ДНК - высокореактивная химическая молекула, способная к взаимодействию с различными соединени-

ями. Консервативность ее организации поддерживается с помощью постоянно функционирующих систем, результатом активности которых является восстановление исходной структуры ДНК. Репаративные системы сложились на всех уровнях организации живой материи - от бактерий до клеток человека [1]. Существует несколько путей восстановления в клетках человека, из них наиболее исследованной и изучаемой в настоящее время считается эксцизионная (от английского слова *excision* - вырезание) репарации, активность которой обеспечивается последовательной работой ряда ферментов. Установлено, что процессы репарации ДНК состоят из четырех последовательных этапов: I - инцизия, то есть рассечение нити ДНК вблизи повреждения, осуществляемая эндонуклеазами; II - эксцизия - вырезание и удаление поврежденного участка и расширение бреши при участии эндо- и экзонуклеаз; III - репаративная репликация - застройка образовавшейся бреши с помощью ДНК-полимеразы; IV - соединение концов вновь синтезированного участка нити ДНК под влиянием фермента полинуклеотидлигазы. Известно, что восстановление повреждений ДНК, индуцированных физическими (ультрафиолетовое (УФ) и гамма-облучение), химическими (канцерогены, продукты метаболизма, обладающие мутагенной активностью и др.) и биологическими (вирусы и пр.) воздействиями, происходит по-разному. После воздействия на клетки УФ-облучения и УФ-миметиков процесс репарации продолжается в течение 20-24 ч, при этом из молекулы ДНК удаляется 30-40 нуклеотидов. При обработке клеток гамма-лучами и гамма-миметиками восстановление повреждений ДНК происходит, примерно, за один час, а молекула ДНК теряет при этом три-четыре нуклеотида.

С активностью процессов репарации связывают старение клетки, превращение нормальной клетки в злокачественную. В клетках с нарушениями системы репарации наблюдается повышенная чувстви-

тельность к мутагенам, что выражается в пониженной выживаемости клеток и повышенном уровне мутационных преобразований.

Благодаря научным изысканиям последних лет при ряде наследственных заболеваний обнаружены дефекты в генах, детерминирующих отдельные этапы процесса репарации ДНК. Особенно бурное развитие исследования в этом направлении получили после сообщения, показавшего, что клетки больных с пигментной ксеродермой вследствие дефекта эндонуклеазы не способны репарировать свою ДНК после повреждений, вызываемых УФ-облучением [2].

В настоящее время наследственные заболевания, при которых генетический дефект связан с нарушением процессов репарации ДНК, принято делить на три группы:

- первая - включает редкое наследственное заболевание - пигментную ксеродерму, характеризующуюся повышенной чувствительностью кожи больных к солнечным лучам, и ее девять генетически гетерогенных форм;

- вторую - составляют болезни, объединенные под названием «синдром спонтанной хромосомной нестабильности», или синдром ломкости хромосом. Большинство исследователей относят к ней следующие три заболевания: анемию Фанкони, атаксию-телеангиэктазию (синдром Луи-Бар) и синдром Блума. Всем этим болезням свойственны резко повышенная частота как спонтанных, так и индуцированных рядом мутагенов хромосомных поломок, а также склонность к лейкозам и другим неоплазиям;

- третья - болезни преждевременного старения. Из них наиболее изучены прогерия Хатчинсона-Гилфорда, при которой подавлены восстановление гамма-индуцированных одностранных разрывов ДНК, и синдром Вернера.

Следует подчеркнуть, что число исследований по вопросам репарации ДНК с каждым годом возрастает. Высказываются предположения, что дефекты по генам ре-

парации имеют место еще при ряде наследственных заболеваний: мультифакториальных (системная красная волчанка, склеродермия), моногенных (синдром Коккейна), хромосомных (болезнь Дауна) и пр.

Особенно актуальны данные о возможности стимуляции репарации ДНК, ингибирование которой, по-видимому, вносит свой вклад в развитие патологического процесса. Рядом исследователей было показано, что предобработка лимфоцитов крови человеческим интерфероном приводит к стимуляции репарации ДНК и повышению устойчивости клеток к мутагенам.

Таким образом, проблема репарационной способности ДНК привлекает все большее внимание широкого круга исследователей. Число публикаций, посвященных репарации ДНК, с каждым годом возрастает. Наряду с этим, увеличивается также перечень нозологических форм, при которых обнаруживаются нарушение репарации ДНК и повышенная чувствительность клеток к мутагенам.

#### **4.1.6.2. Синдром Блума**

**Синдром Блума** - редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением процессов репарации ДНК. Частота патологии не установлена. Существует Международный регистр больных с синдромом Блума, периодически пополняемый [3]. К 1 января 1990 г. регистр насчитывал 132 человека, из которых 93 оставались живыми и 39 умерли; 96 больных были обследованы J.German [4]. Национальный состав регистра представлен различными этническими группами, однако, 32% среди них составляли еврей-ашкенази.

**Генетические данные.** Ген патологии локализован на длинном плече хромосомы 15, в локусе q26.1 - 15q26.1.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

**Клиническая характеристика.** Основными признаками синдрома Блума являются пропорциональная пре- и постнаталь-

ная задержка роста, повышенная чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам, наличие на коже телеангиэктазий, гипо- и гиперпигментации, предрасположенность к малигнизации и хромосомная нестабильность.

Одним из ранних клинических симптомов считается фотодерматит, развивающийся в первые месяцы жизни ребенка под влиянием инсоляции. Наиболее типичная локализация поражения - область лица, преимущественно нос и прилегающие участки щек, ушные раковины и тыльная поверхность кистей, нередко с буллезной и геморрагической реакцией.

Лицо больных, как правило, узкое, нос большой, скуловые области гипопластичны. Умственное развитие обычно не страдает.

Описан единичный случай развития кардиомиопатии у больного с синдромом Блума.

У больных наблюдается склонность к инфекциям верхних дыхательных путей и кишечного тракта.

J.German и H.Takebe наблюдали 14 больных (все японцы) с синдромом Блума [5]. Клиническая симптоматика у них несколько отличалась от картины заболевания в других этнических группах. У больных-японцев реже наблюдались долихоцефалия и жизнеугрожающие инфекции, а кожные проявления в области лица были менее выражены. Однако, наряду с характерной предрасположенностью к новообразованиям, этим больным была свойственна тенденция к развитию сахарного диабета. По утверждению J.German, сахарный диабет выявляется у больных с синдромом Блума обычно на втором-третьем десятилетии жизни и, по-видимому, относится к частым проявлениям заболевания [6].

Как уже отмечалось, из 132 больных, занесенных в регистр J.German, умерли 39, в том числе 31 - от рака; средний возраст умерших составил 27,8 лет. Злокачественные опухоли выявлялись у больных в возрасте от 4 до 46 лет.

Из 46 больных с установленным диагнозом рака у 14 диагностировано более одной первичной опухоли, у 2 - более двух первичных опухолей, а у 1 - их насчитывалось более трех.

Следует заметить, что у облигатных гетерозигот по гену синдрома Блума не выявлено повышения числа сестринских хроматидных обменов и злокачественных новообразований [6].

Мужчины с синдромом Блума бесплодны, у них нередко имеется недоразвитие яичек. У женщин отмечаются снижение фертильности и укорочение репродуктивного возраста. Описаны два случая преждевременных родов у женщин с синдромом Блума. Антропометрические параметры одного из новорожденных были ниже десятого перцентиля по отношению к гестационному возрасту [7]. Автор предлагает усиленное наблюдение за беременными женщинами с этой патологией из-за возможного риска преждевременных родов.

При лабораторных исследованиях обнаруживаются нарушения в системе репарации ДНК, нестабильность хромосом с увеличением уровня спонтанных хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов.

В сыворотке крови наблюдается снижение иммуноглобулинов, особенно IgA и IgM [8].

В лимфоцитах больных с синдромом Блума повышена устойчивость к воздействию пуринового аналога 6-тиогуанина, примерно в 8 раз выше, чем в норме [9].

Установлено, что опухолевые клетки при синдроме Блума (например, лейкозные клетки костного мозга) демонстрируют такой же высокий уровень сестринских хроматидных обменов, как и неопухолевые клетки этих больных [4]. При лейкозе у больных с синдромом Блума чаще встречается лейкопения, чем лейкоцитоз.

**Лечение и профилактика.** В терапии больных с синдромом Блума рекомендуется использовать антиоксиданты, фотозащитные средства, иммуностимулирующие

препараты; при инфекциях - антибактериальное лечение.

Необходимо избегать воздействия мутагенных факторов, что особенно следует принимать во внимание при выборе профессии и места жительства больных.

Указывается на возможность проведения пренатальной диагностики, основанной на данных о повышенной частоте сестринских хроматидных обменов [10].

#### **4.1.6.3. Пигментная ксеродерма**

##### **Генетические данные и патогенез.**

В 1968 г. описана пигментная ксеродерма - первое наследственное заболевание человека, при котором определены нарушения репарации повреждений ДНК, индуцированных УФ-лучами [2]. Точно установлено, что генетический дефект у больных с пигментной ксеродермой связан с эндонуклеазной недостаточностью первого инцизионного этапа эксцизионной репарации ДНК. В зависимости от степени и характера нарушения репарации ДНК выделяют девять групп комплементации (A-I) заболевания, что свидетельствует о вовлечении в этот этап репарации не менее девяти генов. В частности, известно, что ген пигментной ксеродермы комплементарной группы С (ХРС) локализован на коротком плече хромосомы 3, в локусе р25 - 3р25. E.Gozukara et al. обнаружили замену С на Т в нуклеотиде 1840 в экзоне 8 ХРС, которая превратила аргинин-579 в стоп-кодон (R579X) [11]. Эта мутация привела к синтезу усеченного ХРС-белка, состоящего из 579 аминокислот (нормальный белок ХРС состоит из 940 аминокислот). Установлено, что аллель ХРС R579X ассоциирован с тяжелыми клиническими проявлениями заболевания, сопровождающимися множественными раковыми опухолями кожи и приводящими к ранней смерти.

Наиболее значительно нарушена репарация ДНК в группе комплементации А (менее 2% от нормы).

Частота патологии в популяции кавказской расы - 1 : 250 000 [12].

В США наиболее частыми являются группы комплементации А и С, в Японии - А.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

**Клиническая характеристика.** Пигментная ксеродерма обычно выявляется в первые 1-2 года жизни ребенка, но нередко болезнь проявляется уже в периоде новорожденное™. Самыми ранними клиническими симптомами являются фотодерматит, развивающийся даже при непродолжительной инсоляции, фотофобия, слезотечение и конъюнктивит. Примерно в двухлетнем возрасте формируются пигментные пятна типа веснушек и лентиго, с наиболее обильной локализацией на открытых участках тела. Постепенно появляется симптомокомплекс, напоминающий хронический радиодерматит: сухость кожи, телеангиэктазии, гиперкератоз и атрофические изменения с очагами склероза и депигментации. Несколько позднее обнаруживаются такие обезображивающие последствия, как микростомия, эктропион, истончение ушных раковин, крыльев и кончика носа, приводящее к сужению хоан.

Поражения органа зрения, наряду с фотофобией и конъюнктивитом, характеризуются также блефаритом, кератитом, помутнением и изъязвлением роговицы. Возможно развитие новообразований.

Больные выглядят значительно старше своего возраста, им свойственны низкие показатели физического развития, гипогонадизм.

Типичны неврологические расстройства: микроцефалия, снижение интеллекта, иногда довольно грубое, мозжечковая атаксия, хореоатетоз. Нередко - прогрессирующее снижение слуха.

У большинства больных уже в детском возрасте происходит формирование злокачественных новообразований кожи. Чаще это - базалиома, спиналиома, менее часто меланома, ангио- и фибросаркома и другие опухоли с быстрым прогрессирующим течением, метастазами и летальным исходом в 10-15-летнем возрасте.

Частота и тяжесть основных клинических симптомов пигментной ксеродермы неодинаковы в различных группах комплементации. Так, группа А характеризуется более ранней манифестацией болезни, включая возраст формирования злокачественных новообразований. Больным комплементарной группы А, как правило, свойственна неврологическая симптоматика.

Комплементарную группу С отличает более позднее развитие основного заболевания и опухолей, а также отсутствие неврологической симптоматики. Следует заметить, что четкие различия между клиническими признаками у больных с разными группами комплементации, наблюдаются не всегда. Так, описаны два турецких сибса, страдающих тяжелой формой пигментной ксеродермы группы С: 10-летний мальчик с множественными раковыми опухолями кожи, умерший в возрасте 10 лет, и его 8-летняя сестра, у которой признаки кожного рака стали проявляться, примерно с 2,5 лет. Как показали исследования [11], оба больных ребенка оказались гомозиготными по мутации XPC R579X, ассоциированной с наиболее тяжелой формой заболевания. Такая же мутация была описана у больной из Болоньи [13]. Рак кожи манифестировал у ребенка в 3 года. У девочки также была диагностирована глазная патология, включавшая опухоли. Заболевание закончилось летально в 15 лет.

**Лабораторные исследования.** Клетки больных с пигментной ксеродермой проявляют повышенную чувствительность к УФ-облучению и действию УФ-миметиков (мутагены, канцерогены); обладают пониженной, или практически не обладают, способностью к вырезанию из ДНК тиминовых димеров, индуцированных УФ-лучами или УФ-миметиками; характеризуются пониженной способностью реактивировать ДНК-содержащие вирусы, обработанные мутагенами; отличаются пониженным репаративным синтезом ДНК, индуцированным УФ-лучами или УФ-миметиками; в

клетках образуется высокое содержание индуцированных генных мутаций, хромосомных аберраций и сестринских хроматидных обменов; клетки обладают повышенной чувствительностью к неопластической трансформации [1].

Гистологические исследования обнаруживают гиперкератотические изменения в эпидермисе, отложение пигмента в сочетании с истончением мальпигиевого слоя и дермальной атрофией, особенно сосочкового слоя.

**Лечение и профилактика.** Необходимо строгое ограничение инсоляции, применение фотозащитных средств, назначение антиоксидантов, интерферона.

Описаны sibсы с пигментной ксеродермой комплементарной группы С, у одного из которых новообразование диагностированы в возрасте 13 лет. Младшему sibсу диагноз пигментной ксеродермы был поставлен сразу после рождения, и его тщательно предохраняли от воздействия солнечного света. Такие профилактические мероприятия способствовали тому, что в возрасте 13 лет у больного полностью отсутствовали признаки новообразований [14].

Заслуживают также внимания данные российских исследователей, свидетельствующие о том, что предварительная обработка лимфоцитов крови человеческим интерфероном приводит к стимуляции репарации ДНК и повышению устойчивости клеток к мутагенам [15]. Эти сведения послужили основой для клинического использования интерферона в терапии больных со сниженными репарационными способностями. Так, парентеральное введение интерферона в течение 3 нед пятерым больным с пигментной ксеродермой способствовало длительной клинической ремиссии с нормализацией показателей репаративного синтеза ДНК до нормальных значений [15].

Рекомендуется также раннее удаление опухолей и назначение с профилактической целью ретиноидов (тигазона) [12].

Профилактикой заболевания является медико-генетическое консультирование

семей, имеющих больных с пигментной ксеродермой.

#### **4.1.6.4. Синдром Коккейна**

Заболевание получило свое название по имени лондонского врача Edward Alfred Coskaupе (1880-1956), специализировавшегося в области наследственной патологии у детей.

Синдром Коккейна встречается редко, его частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Ген болезни локализован на длинном плече хромосомы 10 в локусе q11.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Высказываются предположения, что снижение репарации при синдроме Коккейна не захватывает процессов «разрезания» ДНК, экзонуклеазной реакции или синтеза ДНК. Исследователи считают, что дефект репарации может заключаться в нарушении свойств ДНК-лигазы [16].

Чувствительность к УФ-лучам клеточных культур, измеренная по количеству синтеза ДНК после экспозиции, явилась мерой определения степени комплементарности [17]. Исследование на комплементарность клеточных культур, полученных от 22 больных с синдромом Коккейна из разных этнических групп и стран, позволило выделить две комплементарные группы синдрома Коккейна - А и В. Из 22 обследованных к группе А были отнесены 5 человек, большая часть больных - 17 - явились представителями группы В [18]. Следует заметить, что авторы не выявили различий (в чувствительности к УФ-лучам, клинических или клеточных) между двумя комплементарными группами. А. Lehmann при анализе клеточных культур 11 больных с синдромом Коккейна, наряду с комплементарными группами А (2 больных) и В (8 человек), выявил еще одного пробанда, отнесенного к группе С [17]. У больного из группы С нельзя также было исключить пигментную ксеродерму,



так как он имел клинические и биохимические проявления обоих заболеваний. Было высказано предположение о существовании переходных форм между синдромом Коккейна и пигментной ксеродермой [19]. Описано сочетание синдрома Коккейна с пигментной ксеродермой комплементарных групп В (ген ERCC6, картированный на хромосоме 10), D (ген ERCC2, картированный на хромосоме 19) и G (ген ERCC5, картированный на хромосоме 13).

R.Lowry предложил называть классическую форму заболевания синдромом Коккейна I типа, а врожденную форму - синдромом Коккейна II типа [20].

**Клиническая характеристика.** Обычно дети рождаются с нормальными антропометрическими параметрами. Первые признаки болезни могут проявляться в возрасте 6 мес, но, как правило, заболевание манифестирует на втором-третьем году жизни повышенной фоточувствительностью. После инсоляции на открытых участках тела, чаще на лице, появляется отечная эритема в виде бабочки, возможны и буллезные высыпания. Постепенно становятся очевидными отставание в росте и массе тела, задержка психоречевого развития, нарушение походки. Изменяется фенотип больного: дети очень низкого роста (карликовость), кахектичны, имеют маленькие размеры головы (вплоть до микроцефалии), старческий вид, «птичий» нос, запавшие глаза, большие уши, прогнатизм, непропорционально длинные конечности с наличием сгибательных контрактур в суставах, большие кисти и стопы, акроцианоз, узкую грудную клетку (рис. 4.1.6.1.). Контрактуры в коленных суставах обуславливают своеобразную «походку кавалериста».

Пото- и слезоотделение снижены, волосы тонкие, редкие, рано седеют.

При синдроме Коккейна часто наблюдаются артериальная гипертензия и патология почек [21]. В 1988 г. опубликован обзор, посвященный состоянию мочевого дели-

тельной системы у больных с этим заболеванием [22].

Возможно также развитие триады симптомов: деменции, расстройств походки и недержания мочи и кала. Наличие такой симптоматики описано у 4 больных [23].

Типичны патологии органов зрения и слуха, характеризующиеся фотофобией, помутнением роговицы и хрусталика, страбизмом, нистагмом, атрофией зрительного нерва, пигментной дегенерацией сетчатки и глухотой. E.Traboulsi et al. проанализировали патологию глаз у 8 больных с синдромом Коккейна в возрасте от 1 года до 25 лет [24]. Косоглазие было выявлено у 4, катаракта - у 2, нистагм - у 3 пробандов. Острота зрения оказалась практически нормальной у 6 лиц, включая 25-летнего больного, несмотря на выявленные у него признаки пигментного ретинита.

Следует заметить, что злокачественные новообразования, в отличие от других заболеваний, обусловленных нарушениями репарации ДНК, не являются характерной чертой классического синдрома Коккейна. Наряду с этим, у большинства больных не

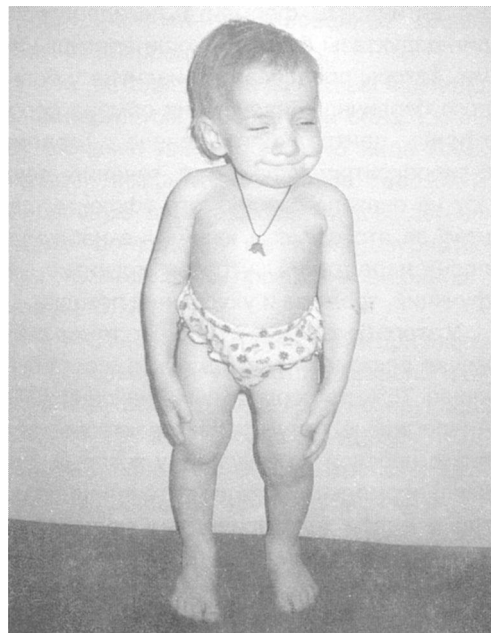


Рис. 4.1.6.1 Девочка пяти лет с синдромом Коккейна.

отмечается склонности к инфекциям и их осложнениям [25].

Заболевание носит прогрессирующий характер и заканчивается летально от последствий атеросклероза обычно между 20 и 30 годами жизни. Однако смерть от атеросклероза может наступить значительно раньше. С. Neill описал ранний летальный исход от атеросклероза у троих сибсов, что характерно для прогерии [26].

**Лабораторные, рентгенофункциональные и патоморфологические исследования.** Описано отсутствие или значительное снижение содержания гормона тимуса в сыворотке крови [23].

Возможно снижение содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты, при нормальном уровне гомованилиновой кислоты и низком значении их соотношения в цереброспинальной жидкости. Такие результаты были получены С. J. Ellaway et al. при обследовании 16-летнего больного с синдромом Коккейна из Шри Ланки [27]. Содержание серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах, экскреция с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты и уровень фенилаланина в плазме крови, а также активность фермента дегидроптеридин-редуктазы были у юноши нормальными. Авторы предполагают наличие у больного первичного нарушения обмена серотонина центрального генеза. Терапия 5-гидроксиทริปтофаном в течение двух лет не оказала ожидаемого эффекта, однако за это время у юноши не наблюдалось нарастания утраты когнитивных функций, тремора и ухудшения походки.

У этого больного обнаружено также снижение расхода энергии в покое, составляющее 75% от нормальных значений [27]. Аналогичные результаты характерны для лиц с нервной анорексией, у которых, однако, нормальный режим питания и нарастание массы тела приводят к нормализации этого показателя.

При рентгенологическом исследовании больных с синдромом Коккейна выявляются утолщение костей черепа, внутрочереп-

ные кальцификаты, остеосклероз, «мраморные» эпифизы в костях некоторых пальцев.

M. Smits et al. обнаружили изменения зрительных и слуховых стволовых вызванных потенциалов, что свидетельствовало о нарушении миелинизации в ЦНС [28].

Исследование мозга двух сибсов показало наличие массивной перикапиллярной кальцификации в области скорлупы чечевицеобразного ядра, зрительных бугров и белого вещества мозжечка, расположенного над зубчатым ядром. В крупных сосудах кальцификация отмечалась в основном в адвентиции [29]. Патоморфологический анализ головного мозга ребенка, умершего в возрасте 2 лет и 10 мес, выявил признаки лейкодистрофии с «тигroidной» демиелинизацией, аналогичные описываемым при синдроме Коккейна с более поздним дебютом [30].

При аутопсии головного мозга ребенка, имевшего сочетанную симптоматику синдрома Коккейна и пигментной ксеродермы, была обнаружена частичная утрата нейронов коры больших полушарий, базальных ганглиев и мозжечка в сочетании с диффузным глиозом, атипичными астроцитами и кальцификатами в веществе паренхимы и сосудах [31].

**Лечение и профилактика.** Лечение носит симптоматический характер.

Профилактикой заболевания является эффективное медико-генетическое консультирование семей, имеющих больных детей и других родственников, страдающих синдромом Коккейна. Описаны возможности пренатальной диагностики этой тяжелой патологии. Так, T. Sugita et al. пренатально диагностировали синдром Коккейна у плода на основании определения чувствительности амниоцитов к УФ-облучению [32]. Авторы обнаружили, что в отличие от нормальных клеток у клеток пораженного плода наблюдается нарушение способности формировать колонии после УФ-экспозиции. Другой случай успешной дородовой диагностики заболевания на

основании изучения процессов синтеза РНК в культуре амниотических клеток после их УФ-облучения продемонстрировали A. Lehmann et al. [33]. Исследователи констатировали нарушение нормальной репарации ДНК и синтеза РНК в ответ на УФ-облучение. Установлено, что пренатальный тест, основанный на этих методах, является простым, быстрым и однозначным.

#### **4.1.6.5. Атаксия-телеангиэктазия (синонимы: синдром Луи-Бар, синдром Бодера-Седжвика).**

Заболевание описано в 1941 г. D. Louis-Bar.

Синдром Луи-Бар характеризуется наличием атаксии, телеангиэктазий, иммунологических нарушений и предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний.

Частота атаксии-телеангиэктазии составляет приблизительно 1 : 100 000 [34].

##### **Генетические данные и патогенез.**

Атаксия-телеангиэктазия наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

У подавляющего большинства больных заболевание вызвано мутациями в гене ATM, который локализован на хромосоме 11q22.3 [35]. Продуктом этого гена является белок ATM из группы фосфатидилинозитол-киназ, который локализуется в ядре и принимает участие в контроле клеточного цикла, а именно: в приостановке митоза в ответ на разрыв двойной цепи ДНК с целью предоставления клетке возможности репарации поврежденной молекулы ДНК и поддержания стабильности генома [36, 34]. Рядом авторов высказывается предположение об участии белка ATM в аксональном и синаптическом транспорте [37]. У больных с атаксией-телеангиэктазией описано более 250 типов мутаций в гене ATM [38]. Большинство из этих мутаций приводит к раннему обрыву трансляции и практически полному отсутствию белка ATM в клетках [39]. Значительно реже выявляются так называемые «мягкие» мутации,

которые приводят лишь к частичному угнетению синтеза нормального белка ATM; в этом случае заболевание клинически может проявляться в виде атипичных, относительно доброкачественных вариантов [34].

Примерно у 6% больных мутаций в гене ATM выявить не удается. В этих случаях были выявлены мутации в другом гене - MRE11A, который участвует в процессах репарации ДНК и локализован на хромосоме 11 в регионе 11q21 в непосредственной близости от гена ATM [40]. Клинически атаксия-телеангиэктазия, обусловленные мутациями в гене MRE11A, характеризуются более благоприятным течением по сравнению с классической формой этого заболевания [34].

Лимфоциты и культивируемые фибробласты больных с атаксией-телеангиэктазией обладают повышенной чувствительностью к воздействию ионизирующего излучения, в частности, к рентгеновскому облучению [41]. У больных с синдромом Луи-Бар и у гетерозиготных носителей мутантного гена ATM в лимфоцитах крови было выявлено значительное повышение уровня рентген-индуцированных хромосомных aberrаций [42].

При патолого-анатомическом исследовании при этом заболевании обнаруживаются аплазию или гипоплазию вилочковой железы, лимфатических узлов, селезенки, фиброзную дисплазию яичников, дегенерацию полушарий мозжечка, зубчатых ядер, нижних олив, проводников спинного мозга [43, 44].

Постоянными клиническими признаками заболевания являются неврологические нарушения в виде прогрессирующих мозжечковых и присоединяющихся позднее экстрапирамидных расстройств. Синдром Луи-Бар, по-видимому, является самой частой причиной прогрессирующей атаксии у детей раннего возраста. При классическом варианте этого заболевания первые симптомы появляются в возрасте 1-3 лет. Туловищная атаксия пред-

шествует появлению атаксии в конечностях. Отмечаются прогрессирующая окуломоторная апраксия (затруднение осуществления произвольных движений глаз), скандированная речь и дизартрия. У 90% больных постепенно присоединяются экстрапирамидные симптомы: хореоатетоз и/или дистония, гипомимия, монотонная и слабomodулированная речь. Глубокие сухожильные рефлексы снижаются или полностью угасают к 8 годам, в дальнейшем у больных может появиться снижение мышечно-суставной чувствительности. У многих пациентов на третьем или в начале четвертого десятилетия жизни развиваются мышечные атрофии с преимущественным вовлечением мышц кистей и стоп, что в сочетании с рано возникшей дистонией может приводить к выраженным сгибательно-разгибательным контрактурам в пальцах. Умственная отсталость не является типичной чертой атаксии-телеангиэктазии, однако у некоторых больных старшего возраста отмечается выраженное нарушение краткосрочной памяти.

**Характерными клиническими признаками** являются также изменения мелких сосудов в виде симметричных телеангиэктазий, которые наблюдаются у подавляющего большинства больных. Телеангиэктазии чаще всего локализуются на склере и конъюнктиве глазного яблока, реже - в области ушных раковин, спинки носа, слизистой мягкого и твердого неба, на коже открытых участков тела.

Наряду с кожными и неврологическими проявлениями, для синдрома Луи-Бар характерны иммунологические нарушения. Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов G2 и A снижены или отсутствуют, соответственно, у 80 и 60% больных. Уровень иммуноглобулинов E может быть сниженным, а иммуноглобулинов M - сниженным или, чаще, нормальным. Больные подвержены рецидивирующим синуситам и бронхолегочным инфекциям, но их тяжесть не носит простой корреляционной зависи-

мости от степени выраженности иммунодефицита.

У пробандов с атаксией-телеангиэктазией имеется выраженная предрасположенность к развитию онкологических заболеваний. Отмечается повышенная частота возникновения хронического миелолейкоза [45], злокачественной В-клеточной лимфомы [46]. Описаны также аденокарцинома желудка, медуллобластома и глиомы. На ранних стадиях заболевания в анализах периферической крови может наблюдаться лимфоцитопения.

У больных с атаксией-телеангиэктазией нередко выявляются эндокринные нарушения (задержка роста, гипогонадизм, сахарный диабет), скелетные деформации, а также пигментные пятна или участки депигментации на коже, склеродермия.

Продолжительность жизни большинства больных с классическим вариантом синдрома Луи-Бар составляет в среднем около 20 лет; причинами смерти обычно являются инфекционные осложнения и онкологические заболевания.

Атипичные формы атаксии-телеангиэктазии характеризуются более поздней манифестацией клинических проявлений (в конце первого, на втором и в начале третьего десятилетия жизни), более медленным прогрессированием, большей продолжительностью жизни в сравнении с больными с классическим вариантом этого заболевания, а также более низким уровнем хромосомной нестабильности и чувствительности клеток к ионизирующему излучению. У пробандов с атипичными вариантами синдрома Луи-Бар могут отсутствовать телеангиэктазии и/или иммунодефицит [47]. Известны «долгожители» с атаксией-телеангиэктазией - мужчина, который умер в возрасте 58 лет [47], и женщина, умершая в возрасте 49 лет [48].

Необходимо также отметить, что у женщин - гетерозиготных носительниц мутаций в гене ATM - риск заболевания раком молочной железы в 4-9 раз превышает общепопуляционный [49, 50].

**Клиническая и лабораторная диагностика.** Появление у ребенка ранней атаксии в сочетании с кожными и глазными телеангиэктазиями позволяет с уверенностью диагностировать синдром Луи-Бар. Клинический диагноз представляет трудность при отсутствии телеангиэктазий. Окулоmotorная апраксия является достоверным критерием ранней клинической диагностики заболевания.

Чаще всего при иммунологическом исследовании выявляются снижение или отсутствие в сыворотке крови иммуноглобулинов классов G и A, реже - снижение уровня иммуноглобулинов E и M. Дисгаммаглобулинемия, сниженный клеточный иммунный ответ и периферическая лимфоцитопения наблюдаются часто, но не являются постоянными признаками данного заболевания. Повышенные уровни альфа-фетопротейна и карциноэмбрионального антигена в сыворотке крови подтверждают диагноз атаксии-телеангиэктазии [51].

При цитогенетическом исследовании лимфоцитов у больных с атаксией-телеангиэктазией нередко выявляются ломкость хромосом и различные хромосомные аберрации.

Больным с синдромом Луи-Бар рекомендуется проводить клинический анализ крови не реже 1 раза в 6 мес из-за повышенного риска злокачественных опухолей лимфатической системы. Показано также исследование толерантности к глюкозе.

Из-за повышенной чувствительности к рентгеновскому излучению у больных с атаксией-телеангиэктазией, а также у гетерозиготных носителей гена этого заболевания следует избегать необоснованного назначения им рентгенологических методов исследования.

Наиболее универсальным методом молекулярной диагностики атаксии-телеангиэктазии является Вестерн-блоттинг образцов тканей больного с антителами к белку ATM [34]. При исключении у больного с фенотипическими проявлениями синдрома Луи-Бар повреждений ATM возможно проведение ДНК-диагностики мутаций в гене MRE11A. Однако проведение молекулярной и ДНК-диагностики возможно только в высокоспециализированных и хорошо оснащенных лабораториях.

Дифференциальный диагноз синдрома Луи-Бар проводят, прежде всего, с заболеваниями, проявляющимися атаксией в раннем возрасте: атактической формой детского церебрального паралича, врожденной гипоплазией мозжечка, X-сцепленной лейкодистрофией Пелицеуса-Мерцбахера, синдромом Юбера. Атаксию-телеангиэктазию следует также дифференцировать с телеангиэктазиями без иммунодефицита и изолированным дефицитом IgA.

**Лечение** больных с атаксией-телеангиэктазией носит симптоматический характер и направлено на борьбу с инфекционными осложнениями, профилактику развития контрактур в суставах. Пересадка тимуса с целью коррекции иммунодефицита не нашла широкого клинического применения. Необходимо отметить, что в случае присоединения злокачественных новообразований лечение с использованием лучевой терапии может иметь фатальные последствия для пациентов с атаксией-телеангиэктазией.

**Профилактика.** При наличии в семье больного с атаксией-телеангиэктазией проводится пренатальная косвенная ДНК-диагностика у плода с исследованием маркеров из критической области хромосомы 11q22.3 [34].

## Литература

1. Засухина Г.Д. Молекулярно-генетические механизмы патогенеза заболеваний человека, связанные с нарушениями процессов репарации поврежденных ДНК. Архив патол. 1989; X1\_IX(1): 3-9.
2. Cleaver J.E. Nature 1968; 218: 652-6.
3. German J. Bloom's syndrome. I. Genetical and clinical observations in the first twenty-seven patients. Am J Hum Genet 1969; 21:196-227.
4. German J. Bloom's syndrome: incidence, age of onset, and types of leukemia in the Bloom's Syndrome Registry. In: Genetics of Hematological Disorders. C.S.Bartsocas, D.Loukopoulos. 1992; 241-58.
5. German J., Takebe H. Bloom's syndrome. XIV. The disorder in Japan. Clin Genet 1989; 35: 93-110.
6. German J. Personal Communication. N.Y., 1990; 3.
7. Chisholm C.A., Bray M.J., Karns L.B. Successful pregnancy in a woman with Bloom syndrome. Am J Med Genet 2001; 102:136-8.
8. Landau J.W., Sasaki M.S., Newcomer V.D., Norman A. Bloom's syndrome: the syndrome of telangiectatic erythema and growth retardation. Arch Derm 1966; 94: 687-94.
9. Vijayalaxmi N.I., Evans H.J., Ray J.H., German J. Bloom's syndrome: evidence for an increased mutation frequency in vivo. Sci 1983; 221: 851-3.
10. German J., Bloom D, Passarge E. Bloom's syndrome. VII. Progress report for 1978. Clin Genet 1979; 15: 361-7.
11. Gozukara E.M., Khan S.G., Metin A., et al. A stop codon in xeroderma pigmentosum group C families in Turkey and Italy: molecular genetic evidence for a common ancestor. J Invest Derm 2001; 117: 197-204.
12. Мордовцев В.Н. Наследственные болезни кожи. Наследственная патология человека. Под ред. Ю.Е.Вельтищева, Н.П.Бочкова. М., 1992; 116-7.
13. Chavanne F., Broughton B.C., Pietra D., et al. Mutations in the XPC gene in families with xeroderma pigmentosum and consequences at the cell, protein, and transcript levels. Cancer Res 2000; 60: 1974-82.
14. Li L, Bales E.S., Peterson C.A., Legerski R.J. Characterization of molecular defects in xeroderma pigmentosum group C. Nature Genet 1993; 5: 413-7.
15. Чекова В.В., Засухина Г.Д. Стимуляция интерфероном репаративного синтеза ДНК в клетках человека с ингибированной системой репарации. Док. СССР. 1989; 309(5): 1236-40.
16. Schweiger M., Auer B., Burtscher H.J., et al. DNA repair in human cells: biochemistry of the hereditary diseases Fanconif's anaemia and Cockayne syndrome. Eur J Biochem 1987; 165: 235-42.
17. Lehmann A.R. Three complementation groups in Cockayne syndrome. Mutat Res 1982; 106: 347-56.
18. Stefanini M., Fawcett H., Botta E., et al. Genetic analysis of twenty-two patients with Cockayne syndrome. Hum Genet 1996; 97: 418-23.
19. Marschall R.R., Arlett C.F., Harcourt S.A., Broughton B.A. Increased sensitivity of cell strains from Cockayne's syndrome to sister-chromatid-exchange induction and cellkilling by UV light. Mutat Res 1980; 69:107-12.
20. Lowry R.B. Early onset of Cockayne syndrome. (Editorial). Am J Med Genet 1982; 13: 209-10.
21. Higginbottom M.C., Griswold W.R., Jones K.L., et al. The Cockayne syndrome: an evaluation of hypertension and studies of renal pathology. Pediatrics 1979; 64: 929-34.
22. Sato H., Saito T., Kurosawa K., et al. Renal lesions in Cockayne's syndrome. Clin Nephrol 1988; 29: 206-9.
23. Bensman A., Dardenne M., Bach J.F., et al. Decrease of thymic hormone serum level in Cockayne syndrome. Pediatr Res 1982; 16: 92-4.
24. Traboulsi E.I., De Becker I., Maumenee I.H. Ocular findings in Cockayne syndrome. Am J Ophthalmol 1992; 114: 579-83.
25. Nance M.A., Berry S.A. Cockayne syndrome: review of 140 cases. Am J Med Genet 1992; 42: 68-84.
26. Neill C.A. Personal Communication. Baltimore. Md., 1966.
27. Ellaway C.J., Duggins A., Fung V.S., et al. Cockayne syndrome associated with low CSF 5-hydroxyindole acetic acid levels. (Letter). J Med Genet 2000; 37: 553-7.

28. Smits M.G., ter Laak H.J., Gabreels F.J.M., et al. Peripheral and central myelinopathy in Cockayne's syndrome: report of 3 siblings. *Neuropediatrics* 1982; 13:161-7.
29. Norman R.M. Malformations of the nervous system, birth injury and diseases of early life. In: Greenfield's *Neuropathology*. W.Blackwood, ed. Baltimore: Williams and Wilkins (pub.). 1963; 350.
30. Patton M.A., Giannelli F., Francis A.J., et al. Early onset Cockayne's syndrome: case reports with neuropathological and fibroblast studies. *J Med Genet* 1989; 26:154-9.
31. Rapin I., Lindenbaum Y., Dickson D.W., et al. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum. *Neurol* 2000; 55:1442-9.
32. Sugita T., Ikenaga M., Suehara N., et al. Prenatal diagnosis of Cockayne syndrome using assay of colony-forming ability in ultraviolet light irradiated cells. *Clin Genet* 1982; 22:137-42.
33. Lehmann A.R., Francis A.J., Giannelli F. Prenatal diagnosis of Cockayne's syndrome. *Lancet* 1985; I: 486-8.
34. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2002; 590.
35. Savitsky K., Bar-Shira A., Gilaad S., et al. A single ataxia teleangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Sci* 1995; 268:1749-53.
36. Hoekstra M.F. Responses to DNA damage and regulation of cell cycle checkpoints by ATM protein kinase Family. *Curr Opin Genet Dev* 1997; 7: 170-5.
37. Brown K.D., Barlow C, Wynshaw-Boris A. Multiple ATM-dependent pathways: an explanation for pleiotropy. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 46-50.
38. Concannon P., Gatti R.A. Diversity of ATM mutations detected in patients with ataxia-teleangiectasia. *Hum Mutat* 1997; 10:100-7.
39. Gilad S., Khorsavi R., Shkedy D., et al. Predominance of null mutations in ataxia-teleangiectasia. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 433-9.
40. Stewart G.S., Maser R.S., Stankovic T. The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-teleangiectasia-like disorder. *Cell* 1999; 577-87.
41. Jaspers N.G.J., Gatti R.A., Baan C, et al. Genetic complementation analysis of ataxia telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome: a survey of 50 patients. *Cytogenet Cell Genet* 1988; 49: 259-63.
42. Tchirkov A., Bay J.-O., Pernin D., et al. Detection of heterozygous carriers of the ataxia-teleangiectasia (ATM) gene by G(2) phase chromosomal radiosensitivity of peripheral blood lymphocytes. *Hum Genet* 1997; 101: 312-6.
43. Козлова С.И., Демикова С.Н., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996; 410.
44. Gatti R.A. Ataxia-teleangiectasia. In: *The genetic basis of human cancer*. B.Vogelstein, K.W.Kinzler, eds. NY: McGraw-Hill, 1998; 275-300.
45. Saxon A., Stevens R.H., Golde D.W. Helper and suppressor T-lymphocyte leukemia in ataxia-teleangiectasia. *New Eng J Med* 1979; 300: 700-4.
46. Rosen F.S., Harris N.L. Case records of the Massachusetts General Hospital: a 30-year-old man with ataxia-teleangiectasia and dysphagia. *New Eng J Med* 1987; 316: 91-100.
47. Saviozzi S., Saluto A., Taylor A.M.R., et al. A late onset variant of ataxia-teleangiectasia with a compound heterozygous genotype, A8030G/7481 insA. *J Med Genet* 2002; 39: 57-61.
48. Boder E. Ataxia-teleangiectasia: an overview. In: *Ataxia-teleangiectasia* R.A.Gatti, M.Swift. Genetics, Neuropathology and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood. NY: Alan R. Liss (pub.), 1985; 1-63.
49. Athma P., Rappaport R., Swift M. Molecular genotyping shows that ataxia-teleangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 92:130-4.
50. Broeks A., Urbanus J.H.M., Floore A.N., et al. ATM-heterozygous germline mutations contribute to breast cancer-susceptibility. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 494-500.
51. Gatti R.A., Boder E, Vinters H.V., et al. Ataxia-teleangiectasia: an interdisciplinary approach to pathogenesis. *Med* 1991; 70: 99-117.

#### 4.1.7. Болезни нарушения структуры и функции белков крови

##### 4.1.7.1. Гемоглинопатии

**Гемоглинопатии** - заболевания из группы гемолитических анемий, связанные с нарушением структуры или синтеза цепей глобина (талассемия, серповидно-клеточная анемия, носительство аномального гемоглобина) [1].

##### **Серповидно-клеточная анемия**

**Серповидно-клеточная анемия** - гемоглинопатия, которая была впервые описана в начале XX века у студента-первокурсника из Чикаго по имени Уолтер Клемент Ноэл, поступившего в конце 1904 г. в клинику, где его наблюдал молодой интерн Эрнест Иронс. Проводя рутинное обследование больного, Иронс заметил, что его кровь содержит множество грушевидных и удлинённых серповидных эритроцитов. Он зарисовал эти эритроциты в истории болезни и предупредил о необычной находке курирующего врача Джеймса Херрика (J. Herrick). Вместе они периодически наблюдали пациента Ноэла еще в течение 2,5 лет во время приступов тяжелых болей. Ноэл умер девятью годами позже в возрасте 32 лет. К сожалению, Джеймс Херрик при публикации данного случая не включил интерна Иронса в соавторы.

**Эпидемиология.** Серповидно-клеточная анемия получила наибольшее распространение в странах малярийного пояса (Центральная Африка), поскольку серповидные эритроциты резистентны к возбудителю малярии. Серповидно-клеточной анемией страдают около 72 тыс. американцев, или 1 из 500 американцев африканского происхождения. Около 8% этой популяции являются гетерозиготными носителями патологии [2].

**Этиология.** Серповидно-клеточная анемия - аутосомно-рецессивное заболева-

ние, возникающее в результате точковой мутации в гене HBB (*hemoglobin beta gene*), расположенном на хромосоме 11, в локусе 11p15.4.

**Патогенез.** Нормальная молекула глобина состоит из двух пар полипептидных цепей. У человеческого плода преобладает HbF, включающий 2 альфа-цепи и 2 гамма-цепи. Постепенно фетальный гемоглобин замещается гемоглином взрослого типа HbA, который неоднороден и разделяется на HbA<sub>1</sub> (97%), в состав которого входят 2 альфа-цепи и 2 бета-цепи, и HbA<sub>2</sub> (3%), состоящий из 2 альфа-цепей и 2 дельта-цепей.

Мутация гена HBB ведет к продукции структурно-аномального гемоглобина - HbS, у которого в шестом положении р-цепи глобина глутамин заменен на валин. Следствием нарушения структуры глобина является появление серповидных эритроцитов. Растворимость HbS при отдаче кислорода уменьшается в 100 раз, в результате гемоглобин внутри эритроцитов переходит в состояние геля с образованием полукристаллических овальных по форме эритроцитов, которые принимают форму серпа или молодого месяца. Деформированные и удлинённые эритроциты ригидны, их мембрана повреждается. Серповидные эритроциты подвергаются фагоцитозу клетками ретикуло-эндотелиальной системы и разрушению (гемолизу). Вследствие того, что деформированные эритроциты не обладают нормальной пластичностью, они закупоривают мелкие кровеносные сосуды, что создает условия для развития ишемии и некрозов, чаще всего в селезенке и костном мозге. Наибольшая вероятность закупорки мелких сосудов возникает в тех случаях, когда низкое напряжение кислорода способствуют образованию серповидных эритроцитов, то есть в условиях гипоксии, например, при пневмонии, подводном плавании или подъеме на значительную высоту.

**Клиническая симптоматика** проявляется через несколько месяцев после рож-



дения, когда фетальный гемоглобин замещается на HbS и включает признаки умеренно выраженной гемолитической анемии (нормохромная анемия, желтуха, увеличение селезенки) и тяжелых тромбозов внутренних органов. Течение болезни характеризуется повторными гемолитическими кризами, которые чаще всего возникают в результате инфекций, переохлаждения или кислородного голодания. При кризах развивается закупорка мелких сосудов серповидно-клеточными эритроцитами, вызывающая сильные боли в позвоночнике, конечностях, животе, других участках тела. Хроническая гипоксия и стаз кровообращения могут быть причиной инфаркта легких, головного мозга, сетчатки, печени, почек селезенки, брыжейки с соответствующей клинической картиной. Описаны случаи асептического некроза головки бедренной кости.

Иногда криз сопровождается значительным депонированием красных кровяных клеток во внутренних органах без их разрушения, что сопровождается коллапсом из-за удаления большого количества эритроцитов из кровообращения. Этот вид криза получил название секвестрационного. Кроме последнего, выделяют болевые, гипергемолитические и апластические кризы, то есть апластическое состояние кроветворения вследствие выраженного гемолиза.

Помимо гематологических изменений, обращают на себя внимание высокий непропорциональный рост больных с коротким туловищем и удлиненными конечностями, башенный череп, измененные зубы, инфантилизм. Характерны трофические язвы вследствие закупорки мелких сосудов нижних конечностей, желчно-каменная болезнь, фиброзные изменения в печени, селезенке, миокарде. Большинство больных умирают в детском возрасте [3].

У гетерозиготных носителей заболевания почти не проявляется. Симптомы болезни могут обнаруживаться при выраженной гипоксии (тяжелая пневмония, полеты на негерметизированных самолетах и др.).

**Диагностика** осуществляется на основании обнаружения гипохромной анемии различной степени тяжести, наличия серповидных эритроцитов (дрепаноцитов). Серповидность эритроцитов проявляется в условиях гипоксии при проведении специальных проб (с метабисульфитом натрия или после наложения жгута на палец, из которого осуществляется забор крови). Для уточнения характера гемоглобинопатии проводят электрофорез гемоглобина. При серповидно-клеточной анемии на электрофореграмме появляется фракция HbS, а HbA отсутствует. При гетерозиготном носительстве обнаруживаются и HbS, и HbA. В миелограмме определяется усиленный эритропоэз. Повышено содержание непрямой фракции билирубина в крови, уробилина в моче.

**Дифференциальная диагностика** проводится с заболеваниями печени (инфекционным гепатитом, хроническим гепатитом, механической желтухой), другими видами гемолитических анемий наследственного или иммунного характера.

**Лечение** носит симптоматический характер. Кроме обезболивающих препаратов, важное значение имеет адекватное обеспечение больного жидкостью, так как гемодилюция уменьшает возможность образования серповидных эритроцитов. Используют внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида, 5% раствора глюкозы, низкомолекулярного декстрана. Показаны вливание взвеси эритроцитов, оксигенотерапия, при наличии инфекции - антибиотики. В период ремиссии больные нуждаются в приеме фолиевой кислоты, важна также профилактика различных инфекций.

Повышенный уровень фетального гемоглобина может оказаться благотворным при серповидно-клеточной анемии, поэтому были предприняты попытки индуцировать его образование у больных путем стимуляции синтеза гамма-глобина, входящего в состав HbF. Было показано, что применение ряда веществ, таких как бутират

натрия, гидроксимочевина, позволяет реактивировать ген гамма-глобина, экспрессия которого в норме постепенно прекращается после рождения [4]. Клинические испытания показали эффективность такого подхода к терапии заболеваний, связанных с патологией бета-глобина, то есть не только серповидно-клеточной анемии, но и P-талассемии.

**Профилактика** осуществляется на основе обнаружения характерной мутации гена HBB у плода.

### **Талассемия**

**Талассемии** - наследственные заболевания, возникающие в результате нарушения синтеза цепей гемоглобина. Слово «талассемия» дословно означает «анемия морского побережья», так как распространена она в основном в странах побережья Средиземного и Черного морей.

**Этиология.** Талассемия - представляет собой полиморфное заболевание, включающее целую группу наследственных гемоглобинопатий. Различают  $\alpha$ - и  $\beta$ -талассемии, а также талассемию, обусловленную структурными нарушениями гемоглобина. Существуют два различных гена гемоглобина  $\alpha$  - HBA, и HBA<sub>2</sub>, каждый из которых кодирует альфа-цепь. Оба гена расположены на хромосоме 16. Ген бета-гемоглобина (HBB), кодирующий бета-цепь, расположен на хромосоме 11, в локусе 11p15.4. В основе большинства случаев  $\alpha$ -талассемии лежат делеции генов HBA, и HBA<sub>2</sub>. Тяжесть симптомов зависит от количества делетированных аллелей. Утрата одного или двух аллелей остается бессимптомной, в то время как делеция всех четырех - является фатальной. В гене HBB, напротив, известно свыше 100 различных типов мутаций, делеции же встречаются редко. Мутации в промоторном регионе гена HBB и сплайс-мутации сопровождаются легким течением заболевания, в то время как нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки приводят к тяжелым случаям патологии.

**Патогенез.** В норме синтез цепей глобина сбалансирован. Нарушение синтеза одной из них приводит к дисбалансу. Цепь глобина, которая избыточно продуцируется, откладывается в эритроцитах и вызывает повреждение мембраны и ускоренное ее разрушение.

Наиболее часто встречается  $\beta$ -талассемия. Больные могут быть гомозиготами или гетерозиготами, в зависимости от делеции одного или двух из пары генов, ответственных за синтез бета-цепей. Образование р-цепи либо отсутствует ( $\beta^0$ -талассемия), либо снижено ( $\beta^+$ -талассемия). В этом случае количество HbA, в эритроцитах очень низкое, а преобладают HbF и HbA<sub>2</sub>.

Гомозиготная форма  $\beta$ -талассемии (большая талассемия, болезнь Кули, мишеневидно-клеточная анемия) описана в 1925 г. Кули и Ли (Cooley и Lee).

Заболевание проявляется уже на первом году жизни ребенка. Выделяют тяжелую форму болезни, при которой дети погибают в первые годы жизни, форму средней тяжести, когда они доживают до периода полового созревания, и более легкую форму, диагностируемую на втором году жизни, при которой больные доживают до зрелого возраста.

**Клинические проявления** весьма характерны. Обычно дети отстают в физическом развитии. Кожа бледная с выраженным желтушным окрашиванием. Характерны гепато- и спленомегалия, выраженная гипохромная анемия с эритробластемией. При этой форме гемолитической анемии вследствие остеопороза и гиперплазии костного мозга наблюдаются деформации скелета: черты лица приобретают монголоидный вид, череп - башенную или квадратную форму; при рентгенологическом исследовании обнаруживают утолщение губчатого слоя костей свода черепа, поперечную исчерченность на наружной пластинке лобной и теменной костей. У больных с более легкими формами гомозиготной  $\beta$ -талассемии на фоне длительного течения заболевания развиваются

желчно-каменная болезнь, гемосидероз, трофические язвы [5].

Увеличено содержание непрямого билирубина. Среди эритроцитов преобладают микросфероциты с повышенной осмотической резистентностью, что используют как скрининговый тест на талассемию.

Диагноз подтверждается выявлением повышенного содержания фетального гемоглобина.

При гетерозиготной форме (β-талассемии) клинические проявления менее выражены. Диагноз ее подтверждается повышенным содержанием HbA<sub>2</sub> [6].

**α-талассемия.** Синтез α-цепи глобина контролируется двумя парами генов, поэтому возможны различные варианты этой формы гемолитической анемии.

Гомозиготная форма α-талассемии характеризуется полным отсутствием α-цепи. У плода не синтезируется фетальный гемоглобин, и плод погибает внутриутробно при явлениях водянки. Клинические проявления гетерозиготной α-талассемии сходны с таковыми при гетерозиготной (β-талассемии).

Отмечается умеренное малокровие с мишеневидными эритроцитами и базофильной пунктацией. Однако при α-талассемии не увеличивается содержание ни фетального, ни A<sub>2</sub>-гемоглобина. Обычно по этим критериям и диагностируется α-талассемия [7].

Одним из вариантов α-талассемии является гемоглобиноз H. HbH состоит из 4-х (β-цепей). Он нестойкий, что приводит к развитию выраженной гемолитической анемии. Эритроциты мишеневидные с базофильной пунктацией. В отличие от других форм талассемии, при гемоглобинозе H в эритроцитах при специальной окраске выявляются мелкие включения, представляющие собой выпавший в осадок HbH.

**Диагностика** талассемии основана на выявлении у больных гипохромной анемии, повышенного количества ретикулоцитов, могут появляться эритро- и нормобласты. Осмотическая резистентность

эритроцитов повышена, что является скрининговым тестом на талассемию. В костном мозге значительно повышен эритропоэз, но количество гемоглобинизированных эритрокариоцитов невелико (неэффективный эритропоэз). Уровень железа в сыворотке крови нормальный или повышен. Содержание непрямого билирубина в крови увеличено, развивается уробилинурия. В подозрительных на талассемию случаях необходимо определение типа гемоглобина с использованием электрофореза. Для гомозиготной (β-талассемии) характерны отсутствие гемоглобина A, или снижение его уровня, повышение содержания HbF при несколько увеличенном содержании HbA<sub>2</sub>. При гетерозиготной β-талассемии умеренно повышено содержание HbF и HbA<sub>2</sub>. При α-талассемии соотношение между разными типами гемоглобинов не меняется, но синтез α-цепи замедлен, нередко обнаруживается гемоглобин H.

**Дифференциальная диагностика** талассемии проводится с другими анемиями - железодефицитной, обусловленной нарушением синтеза порфиринов, наследственным сфероцитозом, аутоиммунными гемолитическими анемиями.

**Лечение.** Главными опасностями для больных талассемией являются инфекция и малокровие. Дети нуждаются в полноценном питании, назначении фолиевой кислоты. При Hb ниже 70 г/л назначают влияние взвеси эритроцитов. Следует избегать дополнительных назначений железа. При явлениях гиперспленизма положительный результат может дать спленэктомия. Поскольку при (β-талассемии) железо не используется и наблюдается склонность к гемосидерозу, необходимо вводить десферал для выведения избытка железа. При гемоглобинозе H не следует назначать сульфаниламиды, так как они вызывают осаждение HbH.

**Профилактика** осуществляется на основе обнаружения у плода мутаций генов HbV, HbA, и HbA<sub>2</sub>.

#### 4.1.7.2. Аномалии трансферрина

**Семейная атрансферринемия** (синоним - гипотрансферринемия) - заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное отсутствием трансферрина в крови, характеризующееся микроцитарной анемией и перегрузкой тканей избытком железа.

Neilmeyer et al. в 1961 г. впервые описали тотальное отсутствие трансферрина у семилетней девочки, основные жалобы которой были обусловлены тяжелой гипохромной анемией. Больная умерла от сердечной недостаточности, и при аутопсии был выявлен тяжелый гемосидероз сердечной мышцы и печени. Наполовину сниженный уровень трансферрина у родителей девочки указывал на аутосомно-рецессивный тип наследования.

Заболевание чрезвычайно редкое, число описанных в мире случаев не более двадцати.

**Этиология.** Заболевание обусловлено мутацией гена трансферрина, расположенного в локусе 3q21 [8].

**Патогенез.** Трансферрин - гликопротеин состоящий из 697 аминокислотных остатков. Функция его заключается в переносе железа, содержащегося в клетках ретикулоэндотелиальной системы и паренхимы печени ко всем пролиферирующим клеткам тела. Комплекс железа с трансферрином переносится внутрь клеток путем рецептор-опосредованного эндоцитоза и диссоциирует внутри клеток с высвобождением железа. Последнее используется для нужд клетки, а трансферрин и его рецептор возвращаются во внеклеточную среду (трансферрин) и мембрану (рецептор).

Аномалии трансферрина вызывают нарушение транспорта железа внутрь клеток для последующего использования.

**Клинические проявления.** Атрансферринемия обнаруживается в детском возрасте, обычно с 5 лет, и проявляется задержкой роста и гипохромной анемией, которые име-

ют тяжелое течение при уровне трансферрина в крови ниже 10 мг/дл. При более высоком содержании трансферрина клинических проявлений заболевания обычно не наблюдается (как это бывает, в частности, у гетерозигот по мутации гена трансферрина). Накопление железа во внутренних органах сопровождается развитием цирроза печени, кардиомиопатии, пигментации кожи [9].

**Диагностика** заболевания основана на выявлении гипохромной анемии, резкого снижения уровня трансферрина крови. Морфологические изменения в тканях идентичны таковым при гемохроматозе и заключаются в накоплении железа в тканях.

Заболевание необходимо дифференцировать с приобретенной (аутоимунной) формой атрансферринемии и наследственным гемохроматозом.

**Лечение.** Положительный клинический эффект наблюдается в ответ на парентеральное введение трансферрина или нативной плазмы, содержащей трансферрин: постепенно исчезает анемия, улучшается рост детей.

**Профилактика** основана на пренатальной диагностике заболевания у плода с помощью молекулярно-генетических исследований мутаций гена трансферрина.

**Физиологические функции церулоплазмина.** Церулоплазмин, или ферроксидаза, - гликопротеин, синтезирующийся в печени и секретирующийся из клеток в плазму крови. В каждую молекулу этого белка в процессе его биосинтеза инкорпорируются шесть-семь атомов меди. С его помощью медь транспортируется в органы и ткани, где включается в состав различных протеинов, таких как цитохромоксидаза, супероксид дисмутаза, тирозиназа, лизил оксидаза и др. В норме церулоплазмин связывает около 90-95% меди в плазме крови.

Однако церулоплазмин не столько важен для обмена меди, сколько для транспорта и метаболизма железа в организме, поскольку обладает ферроксидазной ак-

тивностью [10]. Церулоплазмин- $\text{Cu}^{2+}$  восстанавливается в церулоплазмин- $\text{Cu}^+$ , окисляя при этом  $\text{Fe}^{2+}$ -трансферрин в  $\text{Fe}^{3+}$ -трансферрин. Церулоплазмин играет также ведущую роль в высвобождении железа из клеток.

Функция церулоплазмينا важна для ЦНС, так как он участвует в обмене железа в нейронах.

**Ацерулоплазминемия** (гипоцерулоплазминемия, системный гемосидероз вследствие ацерулоплазминемии).

Ацерулоплазминемия - заболевание с аутомно-рецессивным типом наследования, возникающее в случае врожденного дефекта гена церулоплазмينا и приводящее к нарушению метаболизма железа.

После открытия гена *ATP7B*, ответственного за развитие болезни Вильсона-Коновалова, Z.Harris et al. (1995) [11] исследовали ряд пациентов с нейродегенерацией и низким уровнем церулоплазмينا крови и выявили нескольких лиц, не имеющих мутаций гена *ATP7B*. Попытки выявить причину заболевания у этих больных привели к обнаружению мутаций гена церулоплазмينا.

**Этиология.** Ген церулоплазмينا содержит 19 экзонов, расположен на хромосоме 3, в локусе 3q23 - q24 [12]. Ген кодирует полипептид молекулярной массой 132 kD, состоящий из 1046 аминокислот. В нервной системе наибольшая экспрессия гена церулоплазмينا наблюдается в глиальных клетках, окружающих нейроны *substantia nigra* и во внутреннем ядерном слое сетчатки глаза.

**Патогенез.** Вследствие нарушения функции церулоплазмينا наблюдается затрудненное высвобождение клеточного железа, которое аккумулируется в органах и тканях головного мозга, печени, поджелудочной железы, сердца, почек, селезенки, щитовидной железы и др. В результате развивается системный гемосидероз. Свободное железо может быть токсичным, особенно для нейронов базальных ганглиев.

**Клинические проявления.** Начало заболевания чаще всего наблюдается в возрасте старше 30 лет, но известны и случаи более ранней манифестации - у подростков. Клиническая симптоматика заболевания проявляется развитием инсулин-зависимого сахарного диабета, а также признаками поражения ЦНС, среди которых преобладают экстрапирамидные симптомы. У больных наблюдаются мозжечковая атаксия при ходьбе, скандированная речь, симптомы поражения базальных ганглиев. На поздних стадиях болезни развиваются деменция и потеря памяти. В ряде случаев имеют место пигментная дегенерация сетчатки и блефароспазм.

У гетерозигот по мутации гена церулоплазмينا может наблюдаться мозжечковая атаксия.

**Диагностика.** Клинический и биохимический анализы крови выявляют небольшую анемию, низкий уровень сывороточного железа, отсутствие определяемого церулоплазмينا (а у гетерозигот - его снижение) и повышенное содержание ферритина в сыворотке. При магнитно-резонансной томографии обнаруживают атрофию мозжечка, повышение плотности в базальных ганглиях, таламусе, свидетельствующих о повышенном содержании железа в мозге. Биопсия печени подтверждает высокое содержание железа при нормальном содержании меди. На аутопсии выявляется деструкция базальных ганглиев и *nucleus dentatus* со значительным депонированием железа в нейронах и глиальных клетках, в то время как в коре головного мозга наблюдалось незначительное накопление железа. Молекулярно-генетические исследования позволяют обнаружить мутации в гене церулоплазмينا [13].

**Дифференциальный диагноз** проводится с болезнью Вильсона-Коновалова.

**Лечение.** Существуют отдельные наблюдения, свидетельствующие о положительном эффекте от введения содержащей церулоплазмин свежеморожено-

ной плазмы. Несмотря на железодефицитный тип анемии, назначение железа противопоказано, так как оно аккумулируется в тканях.

**Профилактика** заключается в пренатальной диагностике заболевания у плода, основанной на исследовании мутаций в гене церулоплазмина.

## Литература

1. Основы клинической гематологии. Справочное пособие. Под ред. В.Г.Радченко. СПб.: Диалект, 2003; 72-7.
2. Ashley-Koch A., Murphy C.C., Khoury M.J., Boyle C.A. Contribution of sickle cell disease to the occurrence of developmental disabilities: a population-based study. *Genet Med* 2001; 3: 181-6.
3. Ballas S.K., Lewis C.N., Noone A.M., et al. Clinical, hematological, and biochemical features of Hb SC disease. *Am J Hematol* 1982; 13: 37-51.
4. Charache S., Barton F.B., Moore R.D., et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia: clinical utility of a myelosuppressive 'switching' agent. *Med* 1996; 75: 300-26.
5. Olivieri N.F. The beta-thalassemias. *New Eng J Med* 1999; 341:99-109.
6. Weatherall D.J. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nature Rev* 2001; 2: 245-55.
7. Higgs D.R. Alpha-thalassaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1993; 6:117-50.
8. Yang F., Lum J.B., McGill J. R. Human transferrin: cDNA characterization and chromosomal localization. *Proc Nat Acad Sci* 1984; 81: 2752-6.
9. Hayashi A., Wada Y., Suzuki T., Shimizu A. Studies on familial hypotransferrinemia: unique clinical course and molecular pathology. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 201-13.
10. Osaki S., Johnson D.A., Frieden E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem* 1966; 241: 2746-51.
11. Harris Z.L., Takahashi Y., Miyajima H., et al. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. *Proc Nat Acad Sci* 1995; 92: 2539-43.
12. Yoshida K., Furihata K., Takeda S., et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nature Genet* 1995; 9: 267-72.
13. Culotta V.C., Gitlin J.D. Disorders of copper transport. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. C.R.Scriver, A.L.Beaudet, W.S.Sly, D.Valle, eds. (7<sup>th</sup> ed.) Vol. II. NY: McGraw-Hill, 2001; 3105-26.

### 4.1.8. Врожденные и наследственные нарушения билирубинового обмена

#### 4.1.8.1. Непрямые гипербилирубинемии

##### 4.1.8.1.1. Наследственные нарушения конъюгации билирубина

**Синдром Криглера-Найяра** - наследуемая негемолитическая желтуха с повы-

шением уровня неконъюгированного билирубина вследствие врожденной недостаточности фермента печени - глюкуронилтрансферазы [1]. Встречается редко, с частотой 1 :1 000 000 живорожденных новорожденных [2]. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген, ответственный за активность глюкуронилтрансферазы, локализуется на второй паре хромосом и состоит из 5 экзонов, мутация в каждом из которых может привести к данному синдрому. Механизм желтухи при синдроме Криглера-Найяра сводится к полной или

почти полной неспособности печени конъюгировать билирубин. Известно два типа данного синдрома (табл. 4.1.8.1). Для больных с синдромом Криглера-Найяра I типа характерна интенсивная желтуха с повышением уровня неконъюгированного билирубина сыворотки крови в 15-50 раз выше нормы, которая в большинстве случаев сопровождается прокрашиванием ядер головного мозга («ядерная желтуха»). При этой форме гипербилирубинемия, как правило, развивается на 2-3 сут после рождения и затем неуклонно нарастает. Назначение фенобарбитала с целью стимуляции глюкуронилтрансферазы печени не приводит к уменьшению сывороточной концентрации билирубина, улучшение наступает на фоне длительной фототерапии, в течение 10-16 ч в день [3,4]. Единственным радикальным методом лечения является трансплантация печени или гепатоцитов [5]. Риск повторного рождения детей с этим синдромом в той же семье составляет 25%.

**Синдром Криглера-Найяра II типа** сопровождается более слабой желтухой с 5-20-кратным повышением неконъюгированной фракции билирубина сыворотки крови. Отличительной особенностью этой формы является уменьшение на две трети сывороточной концентрации билирубина при применении фенобарбитала в течение 2-3 нед (табл. 4.1.8.1) [2].

**Синдром Жильбера** - наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу (подобная аномалия есть у одного из родителей) и связан-

ное с нарушением захвата билирубина синусоидальной мембраной гепатоцитов и одновременным некоторым снижением активности глюкуронилтрансферазы печени [6]. Частота этого синдрома в популяции варьирует от 2 до 6% [7]. Ген, ответственный за активность глюкуронилтрансферазы, локализуется на второй паре хромосом и состоит из 5 экзонов, в первом из которых при синдроме Жильбера появляется дополнительный динуклеотид (ТА - тимидин, аденин) [8]. Обычно желтуха у детей с синдромом Жильбера выражена умеренно, в пределах 80-120 мкмоль/л, случаев ядерной желтухи не описано, общее состояние, как правило, не нарушается. Клинические проявления могут отмечаться с первых 2-3 сут жизни или в любом возрасте, причем интенсивность желтухи может меняться каждые 3-5 нед. Диагноз подтверждается длительно сохраняющейся желтухой за счет неконъюгированной гипербилирубинемии и анализом родословной. Характерно повышение уровня неконъюгированного билирубина в сыворотке крови после назначения парацетамола и никотиновой кислоты. При использовании фенобарбитала желтуха уменьшается (табл. 4.1.8.1).

**Синдром Ариаса-Люцея-Дрискола** представляет собой глубокий, транзиторный, неонатальный дефект активности глюкуронилтрансферазы, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Синдром обусловлен наличием в сыворотке крови матери ингибитора активно-

Таблица 4.1.8.1. Дифференциально-диагностические критерии наследственных конъюгационных желтух

Критерии	Синдром Жильбера	Синдром Криглера-Найяра, I тип	Синдром Криглера-Найяра, II тип
Билирубин (мкмоль/л)	17-85	> 340	170-340
ГГФ*	50%	0	10%
Моноглюкурониды билируина	40%	0	95%
Диглюкурониды билирубина	60%	0	5%
Риск развития ядерной желтухи	нет	да	редко
Наследственность	аутосомно-доминантный	аутосомно-рецессивный	аутосомно-рецессивный
Эффект от фенобарбитала	да	нет	да

\*ГГФ - глюкуронилтрансфераза.

сти глюкуронилтрансферазы (один из гормонов беременности). Желтуха за счет неконъюгированного билирубина появляется с первых дней жизни (в 1-3 день), прогрессирует к 6-7 сут, может быть очень выраженной и в редких случаях приводит к ядерной желтухе. Но если ЗПК и фототерапия проведены вовремя, то прогноз благоприятный и желтуха исчезает. Желтуха сохраняется в первые 1,5-3 мес жизни.

#### 4.1.8.2. Прямые гипербилирубинемии

##### 4.1.8.2.1. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

(ПСВХ) является следствием генетически-детерминированного нарушения структуры канальцевой мембраны гепатоцита и имеет аутомно-рецессивный тип наследования [9]. До недавнего времени понятие ПСВХ отождествляли с понятием болезни Байлера. Вместе с тем достижения последних лет в области молекулярной генетики позволили выделить три основных типа ПСВХ, первым из которых является болезнь Байлера [10] (табл. 4.1.8.2.).

Наиболее часто встречается ПСВХ 1-го типа, или болезнь Байлера, в основе ко-

торой лежит дефицит П-типа АТФазы, играющей ключевую роль в экскреции обеих первичных желчных кислот через канальцевую мембрану гепатоцита. Впервые данное нарушение было описано у детей, являющихся потомками Джакоба Байлера, и с тех пор названо его именем. Ген, ответственный за развитие заболевания, локализуется в длинном плече 18 хромосомы (18q21), протяженностью 7 сМ в интервале между маркерами D18S69 и D18S64 [11]. Вследствие этого дефекта первичные желчные кислоты, образование которых осуществляется в гепатоцитах, не поступают во внутрипеченочную желчную систему и, следовательно, в кишечник, что по принципу обратной связи способствует увеличению их синтеза. Избыточное накопление последних в клетках печени оказывает на них токсическое действие, способствуя их разрушению и являясь пусковым фактором апоптоза. Отсутствие желчных кислот во внутрипеченочных желчных протоках при сохранной экскреции других компонентов желчи объясняет своеобразие холестаза, проявляющееся низким уровнем гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и холестерина сыворотки крови [12]. Вместе с тем отмечается повышение конъюгированной фракции билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), значи-

Таблица 4.1.8.2. Типы прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза и основные их характеристики

Типы	Генный дефект	Молекулярные изменения канальцевой мембраны гепатоцита	Начальный патогенетический дефект	Своеобразие маркеров холестаза
I (болезнь Байлера)	18q21	Мутация П-типа АТФазы	Нарушение экскреции обеих первичных желчных кислот	Низкий уровень ГГТ и холестерина, Повышение ЩФ
II	2q24	Отсутствие П-гликопротеина	Нарушение экскреции преимущественно хенодезоксихолевой кислоты	Низкий уровень ГГТ и холестерина, Повышение ЩФ
III	7q21.1	Отсутствие MDR3 - П-гликопротеина	Нарушение экскреции фосфолипидов	Высокий уровень ГГТ и холестерина, Повышение ЩФ

ГГТ - гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ - щелочная фосфатаза, MDR-3 ген - ген множественной лекарственной резистентности.



тельное повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ), а также повышение уровня желчных кислот в сыворотке крови и моче и отсутствие или следовые их концентрации в желчи (табл. 4.1.8.2.). При проведении пункционной биопсии печени отмечаются признаки преимущественно внутриклеточного холестаза. Вторично развивается перегруппировка гепатоцитов, образующих тубулярные структуры, псевдоканалы и формирующих биллиарный цирроз печени. Электронная микроскопия обнаруживает желчь в виде грубых гранул - «желчь Байлера» в гепатоцитах и внутрипеченочных желчных канальцах [13].

Отсутствие в кишечнике желчных кислот, принимающих участие в процессах всасывания, обуславливает достаточно быстрое развитие синдрома мальабсорбции, и, прежде всего, мальабсорбции жиров и жирорастворимых витаминов - А, D, Е, К. Характерными признаками болезни являются отставание ребенка в физическом развитии и наличие у него признаков дефицита жирорастворимых витаминов (рахитические изменения и остеопения, мышечная гипотония, сухость кожи и слизистых оболочек, тусклость и ломкость ногтей и волос, офтальмоплегия, петехиальная сыпь и/или кровотечения из слизистых оболочек).

Появление первых признаков холестаза в большинстве случаев отмечается в периоде новорожденности, реже в возрасте 1-10 месяцев жизни. Однако в ряде случаев развитию холестаза может предшествовать желудочно-кишечное кровотечение, обусловленное дефицитом витамина К. Холестаз отличается волнообразным течением. Провоцирующими факторами для его появления служат респираторные инфекции верхних дыхательных путей и другие интеркуррентные заболевания.

Радикальным методом лечения болезни Байлера является ортотопическая трансплантация печени. При этом катамнез

больных в течение 1-10 лет после родственной трансплантации печени свидетельствует об отсутствии рецидивов данного заболевания [14].

При II типе ПСВХ отмечается нарушение экскреции преимущественно хенодезоксихолевой кислоты через канальцевую мембрану гепатоцита, связанное с отсутствием на ее поверхности П-гликопротеина. II тип ПСВХ описан в изолированных популяциях на Среднем Востоке, в Гренландии и Швеции. Ген, ответственный за синтез П-гликопротеина, локализуется во 2 хромосоме (2q24) [15]. Патогенез патологических изменений не отличается от такового при I типе, характерной особенностью холестаза также служат низкий уровень ГГТ и холестерина сыворотки крови и повышение ЩФ. В связи с избирательным нарушением экскреции только хенодезоксихолевой кислоты (холевая кислота поступает во внутрипеченочную желчную систему), отмечается более легкое течение заболевания по сравнению с I типом.

В основе III типа ПСВХ (связанного с дефицитом MDR3-reNa) лежит нарушение экскреции фосфолипидов и, прежде всего, фосфатидилхолина, через канальцевую мембрану гепатоцита, обусловленное отсутствием на ее поверхности МОЯЗ-П-гликопротеина [13, 17]. В норме фосфолипиды соединяются с желчными кислотами в мицеллы, уменьшая тем самым индекс токсичности свободных желчных кислот. При ПСВХ III типа фосфолипиды не поступают во внутрипеченочную желчную систему, что приводит к разрушению желчных протоков под действием свободных желчных кислот. Деструкция желчных канальцев обуславливает развитие холестаза, проявляющегося повышением уровня ГГТ и холестерина сыворотки крови, что служит важным отличием от I и II типов. Ген, ответственный за развитие ПСВХ III типа, локализуется в 7 хромосоме (7q21) [18].

#### 4.1.8.2.2. **Нарушение синтеза желчных кислот, вследствие ферментопатии**

Ключевые ферменты, принимающие участие в синтезе первичных желчных кислот, представлены в табл. 4.1.8.3.

Дефицит того или иного фермента, принимающего участие в синтезе ЖК, приводит к накоплению промежуточных продуктов их синтеза - моногидроксированных кислот [7, 19, 20]. Эти соединения не способны экскретироваться в кишечник и накапливаются в гепатоците. Промежуточные продукты синтеза ЖК, достигая определенной концентрации в гепатоците, выходят в кровь, оказывая при этом токсическое действие, прежде всего, на гепатоцит. С другой стороны, первичные ЖК не поступают во внутрипеченочную желчную систему и, следовательно, не поступают и в кишечник, способствуют нарушению процессов всасывания и, в том числе, всасывания жирорастворимых витаминов. Отмечаются желтуха, умеренно выраженная гепатомегалия, непостоянная ахолия стула, темный цвет мочи. Важное диагностическое значение имеет отсутствие кожного зуда у этих больных, что служит принципиальным отличием от ПСВХ (схема. 4.1.8.1.). Характерны также отставание детей в физическом развитии и состояния, связанные с дефицитом жирорастворимых витаминов. Отличительной особенностью этой группы заболеваний является низкий уровень ГГТ и холестерина сыворотки крови, наряду с повышением других маркеров холестаза, значительное повышение АЛТ и АСТ. Длительное время сохра-

няются нормальный уровень альбумина и других показателей, свидетельствующих о белок-синтетической функции печени. Часто отмечаются удлинение протромбинового времени или снижение протромбинового индекса, генез которого связан с нарушением всасывания витамина К в кишечнике. При морфологическом исследовании биоптата печени отсутствуют специфические для данного заболевания изменения, отмечаются признаки преимущественно внутриклеточного холестаза и разрастание соединительной ткани по ходу портальных трактов. Могут выявляться гигантоклеточная трансформация гепатоцитов и дезорганизация печеночных долек. При определении спектра ЖК в сыворотке крови и моче выявляют промежуточные продукты их синтеза, наряду с отсутствием типичных ЖК, в желчи ЖК также отсутствуют. Молекулярно-генетическое тестирование специфического локуса подтверждает диагноз. Важное прогностическое значение имеет раннее установление диагноза данного заболевания в связи с высокой эффективностью консервативного лечения пациентов препаратами первичных желчных кислот - холевой или хенодезоксихолевой [21, 22]. Эти кислоты назначаются длительно, в дозе 10-15 мг/кг/сут.

#### 4.1.8.2.3. **Пероксисомальные нарушения**

Наиболее типичным представителем пероксисомальных болезней, проявляющихся нарушением пигментного обмена в течение первых месяцев жизни является синдром Целльвейгера - гепатоцеребральный синдром. Этот синдром имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и встречается с частотой 1 : 25 000-50 000 живорожденных новорожденных. Клинические проявления включают признаки внутриутробной гипотрофии, пороки развития черепа, а также сочетанное изменение со стороны печени (холестаза), ЦНС (прогрессирующая мышечная гипотония,

Таблица 4.1.8.3. **Основные ферменты, принимающие участие в синтезе желчных кислот**

1. 3-β-гидрокси-С<sub>27</sub>-стероид дегидрогеназа/изомераза
2. ∇<sup>4</sup>-3-оксистероид-5-β-редуктаза
3. Оксистерол 7-α-гидроксилаза
4. Оксидаза тригидроксихолестановой кислоты
5. Лигаза

умственная отсталость) и почек (множественные мелкие кисты в корковом слое) [7, 23]. Лабораторные признаки заболевания включают следовые концентрации в сыворотке крови и желчи ЖК, наряду со значительным повышением промежуточных продуктов их синтеза в сыворотке крови. Кроме того, важное диагностическое значение имеет высокий уровень длинноцепочечных (> C22) жирных кислот в сыворотке крови (схема 4.1.8.1.). Лечение симптоматическое. Прогноз неблагоприятный.

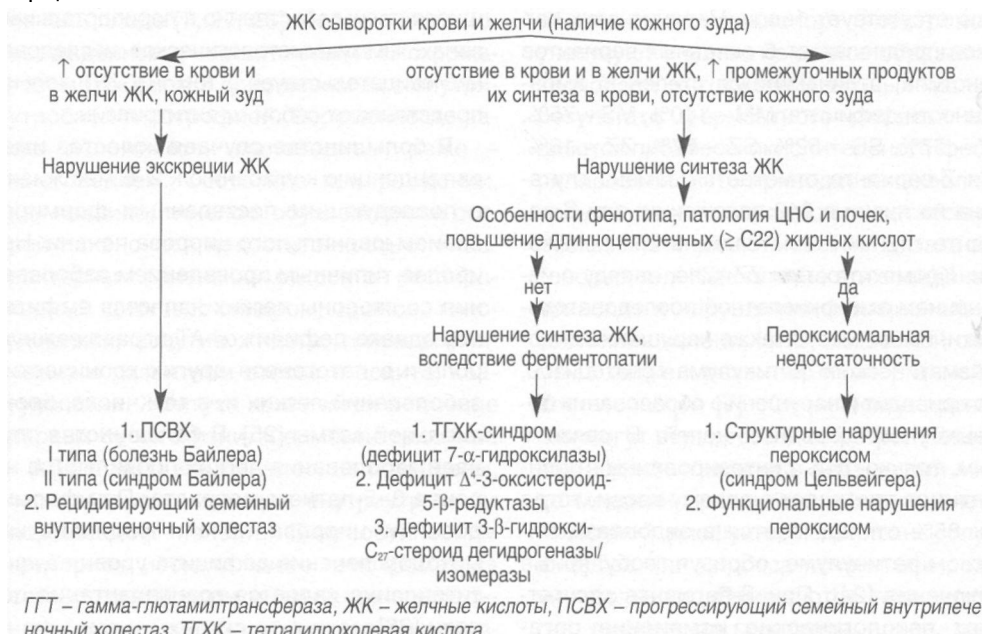
**4.1.8.2.4. Метаболические нарушения, проявляющиеся синдромом холестаза у новорожденных и детей первых месяцев жизни**

**Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина (ОИ-АТ).**

$\alpha_1$ -АТ является одним из основных антипротеазных ингибиторов человека, относящихся к классу ингибиторов сериновых протеаз. Свое название  $\alpha_1$ -АТ получил вследствие первоначального выявления

антитрипсинового эффекта. Однако в дальнейшем было установлено, что основной его функцией является ингибирование нейтрофильной эластазы. Ингибирующий эффект против трипсина и других сериновых ферментов: катепсина G, хемотрипсина, плазмина, тромбина, фактора Ха (калликреина), менее выражен по сравнению с эластазой.  $\alpha_1$ -АТ представляет собой гликопротеин (52-kd), синтез которого осуществляется в гепатоцитах. Он состоит из полипептидной цепи (394 аминокислоты) и углеводородных боковых цепей (N-ацетилглюкозамин, манноза, галактоза и сиаловая кислота), на которые приходится 12% молекулярного веса. Молекулярный вес  $\alpha_1$ -АТ меньше, чем у альбумина, и поэтому он может проникать во внутриклеточные пространства. Низкие концентрации белка определяются в носовом секрете, слезной жидкости, поте, спинно-мозговой жидкости, бронхиальном секрете, дуоденальной жидкости, материнском молоке и амниотической жидкости. Нормальный уровень  $\alpha_1$ -АТ составляет 150-350 мг/дл (не зависит

Схема 4.1.8.1. Дифференциальная диагностика заболеваний, обусловленных нарушениями синтеза или экскреции желчных кислот



от возраста и пола). Уровень он-АТ обычно повышается при воспалительных процессах, злокачественных опухолях, циррозе печени, а также во время беременности и у женщин, получающих оральные контрацептивы. Период полувыведения он-АТ 4-6 дней. Частота развития заболевания составляет 1 : 1600-4000 живорожденных новорожденных. Наиболее часто встречается на Кавказе и в Северной Европе. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, связанный с нарушением одной аминокислотной цепочки белка и кодируется геном, локализующимся в 14 хромосоме. Конформационные изменения он-АТ обуславливают его соединение с соответствующими ферментами. В связи с этим, те или иные структурные нарушения способствуют ослаблению или потере связывающей способности. Фенотипические варианты он-АТ отражают скорость его миграции в электрическом поле при рН между 4 и 5. Нормальный белок мигрирует в промежуточной, средней позиции и обозначается «М» - medium, белок, мигрирующий более медленно, обозначают «Z» или «S» - slow! Кроме того, в редких случаях отмечается нулевой фенотип - null, при котором полностью отсутствует белок. Наличие двух пар генов предполагает 6 основных вариантов фенотипа, отличающихся степенью выраженности дефицита: MM - 100%, MS - 75%, MZ - 57%, SS - 52%, SZ - 37%, ZZ - 16%. При Z-варианте отмечается замена глутамина на лизин в 342 положении, при S-варианте глутамина на валин в 264 положении. Кроме того, при ZZ-типе, наряду с изменением аминокислотной последовательности, имеет место также нарушение эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, что приводит к нарушению образования боковых углеводородных цепей. В связи с этим, только 15% синтезированных полипептидов поступает в плазму крови, тогда как 85% откладывается в эндоплазматическом ретикулуме, образуя глобулярные включения [24]. При S-варианте отсутствуют патологические изменения орга-

нелл, а,-АТ не накапливается в клетках печени, однако имеет нестабильную структуру и подвергается частичному внутриклеточному протеолизу. Основными органами-мишенями при дефиците он-АТ являются печень и легкие. Изменения со стороны печени отмечаются у больных с Z-фенотипом, вследствие непосредственного токсического действия белковых глобул, накапливаемых в гепатоцитах. Патологические изменения со стороны легких могут отмечаться как при Z-, так и при S-фенотипах.

Первые клинические симптомы, как правило, обнаруживаются в периоде новорожденное™ и проявляются развитием желтухи, умеренно выраженной гепатомегалией, непостоянной ахолией стула, темного цвета мочой, повышением уровня маркеров холестаза с высоким уровнем ГГТ, повышением уровня ферментов цитолиза - АЛТ и АСТ. При исследовании белковых фракций отмечается низкий уровень он-глобулина, а также низкий уровень он-антитрипсина в сыворотке крови. При морфологическом исследовании биоптата печени в гепатоцитах выявляют ШИК-положительные тельца, устойчивые к ферментативному перевариванию и располагающиеся преимущественно в перипортальных зонах. Иммуногистологическое исследование свидетельствует о том, что эти тельца представляют собой он-антитрипсин.

В большинстве случаев холестаза имеет тенденцию к угасанию к 2-6 мес жизни с последующим постепенным формированием ювенильного цирроза печени. Наиболее типичным проявлением заболевания со стороны легких является эмфизема, однако дефицит он-АТ играет важную роль и в патогенезе других хронических заболеваний легких и, в том числе, бронхиальной астмы [25]. В большинстве случаев заболевания легких проявляются не ранее 3-5-летнего возраста. При формировании цирроза печени радикальным методом лечения дефицита уровня он-антитрипсина является трансплантация печени [26].

**Галактоземия** - наследственное заболевание, включающее патологические изменения со стороны печени, почек, ЦНС и органа зрения. Подробно описано в соответствующем разделе.

**Фруктоземия** - наследственное заболевание, проявляющееся патологическими изменениями со стороны печени, почек и ЦНС. Подробно описано в соответствующем разделе.

**Тирозинемия** - наследственное заболевание с поражением печени, почек и ЦНС. Подробно описано в соответствующем разделе.

**Болезнь Ниманна-Пика, тип С** - наследственное заболевание с патологическими изменениями со стороны печени и ЦНС. Подробно описано в соответствующем разделе.

**Неонатальный гемохроматоз, или идиопатическая неонатальная болезнь накопления железа** - заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Патогенез остается не до конца изученным. Существует предположение, что в основе этого заболевания лежит фетоплацентарная недостаточность, приводящая к повышенному накоплению железа в печени плода [7, 27, 28]. Большинство новорожденных с неонатальным гемохроматозом рождаются доношенными с внутриутробной гипотрофией. Беременность часто осложняется маловодием, реже - многоводием. Состояние при рождении, как правило, тяжелое, обусловленное острой печеночной недостаточностью. К характерным признакам относятся респираторный дистресс-синдром, цианоз, гипогликемия, вздутие живота, гипоальбуминемия с развитием отеков и асцита, коагулопатия. Желтуха появляется в течение первых суток жизни. Ферменты цитолиза - АЛТ и АСТ, как правило, не повышены, что связано с тяжелым внутриутробным поражением печени. Диагностическим критерием неонатального гемохроматоза служит гиперферритинемия при нормальном уровне железа и железосвязываю-

щей способности сыворотки крови [27, 29, 30]. Новорожденные умирают в возрасте нескольких дней или недель жизни от печеночной или полиорганной недостаточности. Диагноз неонатального гемохроматоза иногда сложно установить даже после смерти больного. При гистологическом исследовании выявляют признаки фиброза и/или цирроза печени. Характерно отложение железа в гепатоцитах, тогда как в норме оно накапливается в клетках Купфера [7, 29, 30]. Выявляются также отложения железа в других органах, и в том числе в сердце, почках, поджелудочной и щитовидной железах. Единственным методом лечения является трансплантация печени. После пересадки печени наблюдали резорбцию железа из других органов с восстановлением их функционального состояния.

**Митохондриальная недостаточность.** В основе митохондриальной недостаточности лежит дефицит одного или нескольких ферментов дыхательной цепи - NADH-CoQ-оксидоредуктазы, сукцинат дегидрогеназы, CoQ-цитохром С-оксидоредуктазы, цитохром-С оксидазы и АТФ синтетазы. Перечисленные ферменты обеспечивают транспорт электронов и участвуют в одном из этапов образования кислорода из глюкозы и жирных кислот. В результате ферментного дефекта нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, что приводит к накоплению промежуточных продуктов метаболизма глюкозы и жирных кислот - лактата и кетоновых тел. Накопление этих соединений приводит к нарушению функционального состояния печени, ЦНС, мышечной системы, а также к развитию полиорганной недостаточности [7]. Клинические проявления могут варьировать от острой печеночной недостаточности в первые дни жизни до медленно развивающейся печеночно-клеточной дисфункции. Описаны случаи фиброза или цирроза печени при рождении больного. Отмечаются также летаргия, диффузная гипотония, апноэ, дегид-

ратация, слабый крик, вялое сосание. Результаты лабораторных исследований свидетельствуют о развитии тяжелого метаболического ацидоза и накоплении кетоновых тел. Наблюдаются значительное повышение лактат/пируватного индекса за счет накопления лактата, гипогликемия, а также накопление кетоновых тел (Р-гидроксипируват/ацетоацетат). Важное диагностическое значение при митохондриальной недостаточности имеет нормализация уровня лактата при голодании. При морфологическом исследовании биоптата печени отмечаются гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, микровезикулярный стеатоз, порто-портальный фиброз или по ходу вен и внутривенное накопление гликогена. При электронной микроскопии определяются гранулы, не содержащие крист плеоморфные митохондрии и плотные включения. Отмечается расширение желчных протоков с уменьшением микроворсин. Митохондриальную недостаточность следует заподозрить у новорожденных с полиорганной недостаточностью, стойким метаболическим ацидозом и отсутствием других причин развития печеночной недостаточности. Единственным радикальным методом лечения является трансплантация печени.

**Синдромы Дубина-Джонса и Ротора** у новорожденных распознаются редко. Оба синдрома наследуются по аутосомно-рецессивному типу и сопровождаются умеренным повышением конъюгированного билирубина, некоторым увеличением печени и заметным увеличением экскреции с мочой копропорфиринов. Эти синдромы еще называют наследственными гепатоцеллюлярными холестазами, при них отмечается недостаточное выделение диглюкуронида билирубина из гепатоцитов (из-за снижения проницаемости мембраны гепатоцитов и подавления активности мембраносвязанных ферментов) при ненарушенной их конъюгационной функции [31, 32]. В биоптатах печени при синдроме Дубина-Джонса находят ко-

ричнечерные гранулы липофусцина у билиарного полюса гепатоцитов, природа которых до конца не выяснена. Кожного зуда у больных нет, так как экскреция желчных солей нормальная. При синдроме Ротора накоплений пигмента в печени не находят [31].

#### **4.1.8.2.5. Врожденные заболевания с преимущественным поражением желчевыводящей системы**

**Синдром Алажилля** - наследственное заболевание, включающее изменения со стороны печени, сердца, органа зрения, позвоночника, а также характерные особенности строения лицевого черепа. Первое описание данного синдрома представлено A.Vermassen и J.Boddaert в 1962 г. [32]. Несколько позже - в 1973 г. - для сочетания внутривенного холестаза и стеноза легочной артерии был предложен термин «артериопеченочная дисплазия» [33]. Д.Алажилль с соавт. в 1975 г. дополнили симптомокомплекс характерными лицевыми признаками, аномалиями позвоночника и сердца, а также симптомами со стороны физического, полового и умственного развития [34]. В настоящее время диагностика синдрома Алажилля (артериопеченочной дисплазии) основывается на констатации сочетания данных биопсии печени (дисплазия желчных ходов) и не менее трех из пяти основных признаков: хронический холестаз, сердечно-сосудистые дефекты, аномалии позвоночника, дефекты органа зрения, характерные черепно-лицевые признаки. В табл. 4.1.8.5 представлена частота встречаемости аномалий и/или пороков различных органов, характерных для данного синдрома. Синдром Алажилля встречается с частотой 1 : 70 000 живорожденных новорожденных, имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Генный дефект связан с частичной делецией короткого плеча

Таблица 41.8.5. Частота встречаемости диагностических критериев синдрома Алажилля

Критерии	Авторы			Средний процент
	Emerick et al 1999	Alagille 1987	Deprettere 1987	
<b>Основные критерии</b>				
Синдром внутripеченочного холестаза	96% (88/92)	100% (80/80)	93% (25/27)	96%
ВПС (периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии)	97% (90/92)	85% (68/80)	96% (26/27)	92%
Офтальмологические изменения (задний эмбриотоксон)	78% (65/83)	88% (55/62)	56% (9/16)	80%
Аномалии развития скелета (расщепление тел позвонков в виде бабочки)	51% (37/71)	87% (70/80)	33% (6/18)	67%
Внутриутробная гипотрофия	87% (27/31)	50%	73% (16/23)	70%
Особенности строения лицевого черепа	96% (86/92)	95% (76/80)	70% (19/27)	91%
Изменения со стороны почек	40% (28/69)	73% (17/23)		57%
<b>Дополнительные критерии</b>				
Нарушения полового развития и высокий голос	16% (15/92)			
Нейроваскулярные нарушения		15%		
Нарушения умственного развития	2% (2/92)	16%	0% (0/0)	

20 хромосомы (20p11-p12), где локализуется *Jagged1* (*JAG1*) ген [35-38]. Это изменение в небольшом проценте случаев (3,6%) верифицируется с помощью цитогенетического исследования. Однако в последние годы, в связи с применением молекулярно-генетических методов диагностики мутаций гена *Jagged1*, верификация патологических мутаций этого заболевания достигается уже примерно в 70% случаев.

В основе изменений со стороны печени при синдроме Алажилля лежит врожденная гипоплазия внутripеченочных желчных протоков, степень выраженности которой может широко варьировать и определять, как время появления первых клинических симптомов, так и прогноз заболевания. С гистологической точки зрения, под гипоплазией следует понимать снижение отношения внутripеченочных желчных протоков к портальным трактам менее 0,9. У больных с синдромом Алажилля этот коэффициент, как правило, варьирует от 0 до 0,4. Вместе с тем важно отметить, что у детей до 6 мес жизни приведенный морфологический признак является недостаточно надежным [39]. Существует точка зрения о постнатальной деструкции внутripеченочных желчных протоков, причина которой в настоящее время до конца не изучена. Гипоплазия

внутripеченочных желчных протоков затрудняет отток желчи, что приводит к накоплению ее компонентов в клетках печени. Желчные кислоты по мере достижения критичной внутриклеточной концентрации становятся токсичными для гепатоцитов, способствуя их разрушению. Описанные изменения особенно выражены в течение первых 3-6 мес жизни, что связано с достоверно более высоким уровнем синтеза желчи в этом возрасте, по сравнению с детьми более старшего возраста. Повышенное содержание компонентов желчи в системном кровотоке способствует развитию мучительного кожного зуда, значительно нарушающего качество жизни больных. С другой стороны, недостаточное поступление желчи в кишечник приводит к нарушению процессов всасывания и, в том числе, всасывания жирорастворимых витаминов.

У большинства больных изменения со стороны печени являются ведущими проявлениями заболевания, тогда как аномалии и/или пороки других органов и систем могут иметь лишь диагностическое значение. Наиболее типичными органами-мишенями при синдроме Алажилля являются сердечно-сосудистая система, орган зрения, позвоночник и почки.

*Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.* Наиболее часто (в 85%

случаев) встречаются гемодинамически незначимый периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии [33]. Этот врожденный порок может быть изолированным (55%) или сочетаться с другими пороками сердца (дефекты перегородок, коарктация аорты и др.) [40, 41]. В отдельных наблюдениях описаны грубые врожденные пороки сердца, в частности, тетрада Фалло и транспозиция магистральных сосудов, которые определяют тяжесть состояния при рождении и могут служить причиной смерти больных.

*Изменения со стороны органа зрения.* Наиболее типичным поражением является задний эмбриотоксон - малая аномалия развития в виде кольцевидного помутнения и утолщения линии Швалбе (Schwalbe's ring) на латеральной границе радужки, встречающаяся у 80% больных с синдромом Алажилля [42-44].

У 10% детей описаны другие изменения: аномалия Аксенфельда, хореоретинальная атрофия, пигментная ретинопатия и другие пигментные изменения, сходящееся или расходящееся косоглазие, эктопия зрачка, аномалии диска зрительного нерва и/или вен, нарушения рефракции [44].

*Изменения со стороны скелета.* У большинства больных с синдромом Алажилля отмечаются аномалии тел позвонков и, прежде всего, их расщепление в виде «летающей бабочки» [42,43]. Часто встречаются остеопороз и задержка костного возраста. В ряде случаев отмечается уменьшение расстояния между L1 и L5, спинно-мозговая грыжа, короткие дистальные фаланги кисти или укорочение локтевой кости, врожденные дефекты ребер (слияние ребер) [45].

*Особенности строения лицевого черепа.* При осмотре больного обращают на себя внимание характерные особенности строения лицевого черепа: широкий, выступающий лоб, гипоплазия средней трети лица, глубокопосаженные, широкорасставленные глаза (гипертелоризм), длинный прямой нос с утолщением на кончике, выступающий подбородок [42, 43]. Ушные рако-

вины часто оттопырены. Описанные особенности имеют важное диагностическое значение при данном синдроме, однако не всегда удается их определить сразу после рождения ребенка.

*Изменения со стороны почек.* У 57% больных встречаются изменения со стороны почек, включающие гипоплазию, которая может быть со стенозом почечной артерии, удвоение мочеточника, дистопию почек, тубулоинтерстициальную нефропатию, мембранозные гломерулярные отложения липидов, пролиферативный гломерулонефрит с транзитным канальцевым ацидозом, кистоз почек и мочекаменную болезнь [45].

Наряду с описанными аномалиями и/или пороками, относящимися к числу диагностических критериев, при синдроме Алажилля могут отмечаться изменения со стороны ряда других органов и систем. Проведенный у 43 пациентов катамнез в течение 20 лет свидетельствует о развитии внутричерепных кровоизлияний в 12% случаев и частое (в 35% случаев) возникновение отитов среднего уха [46].

Патогенетическое лечение данного синдрома отсутствует. При формировании цирроза печени и отсутствии грубых пороков сердца или почек единственным радикальным методом лечения является трансплантация печени. Катамнез больных с синдромом Алажилля после пересадки печени в течение 10-15 лет свидетельствует об отсутствии рецидивов заболевания [15].

**Атрезия внепеченочных желчных протоков (АВЖП)** - перинатальный процесс облитерации внепеченочных желчных протоков с вторичным вовлечением внутрипеченочной желчной системы и формированием билиарного цирроза печени [46]. Встречается с частотой от 1 : 3500 до 1 : 20 000 живорожденных новорожденных. У девочек это заболевание встречается значительно чаще, чем у мальчиков.

Формирование АВЖП может быть результатом аномального морфогенеза желчных протоков, а также повреждения



нормально сформированных протоков. Некоторые наблюдения свидетельствуют о генетической предрасположенности к развитию АВЖП. У подавляющего большинства больных с АВЖП выявляют HLA B12, а также гаплотипы A9-B5 и A28-B35 [48]. Существует также точка зрения о причастности вирусов к формированию АВЖП. Опыты на животных свидетельствуют о взаимосвязи между персистированием ЦМВ, респираторно-синцитиального вируса, вируса Эпштейна-Барр, человеческого папиллома-вируса, а также реовируса III типа и формированием АВЖП [49-53]. Связь между вирусными гепатитами А, В, С и АВЖП отсутствует. Описанные изменения формируются в первом триместре беременности. В дальнейшем, на более поздних сроках внутриутробного развития, циркуляция желчи плода осуществляется при участии плаценты и кишечника матери. Лишь небольшое количество желчи поступает в несформированные желчные протоки, вызывая воспалительную реакцию окружающих тканей. В результате наиболее яркая клиническая картина заболевания развивается уже после рождения, когда из процесса циркуляции желчи выключается материнский организм.

Выделяют две формы АВЖП:

- *Синдромальная форма*, - при которой билиарная атрезия сочетается с различными врожденными аномалиями развития в виде полисплении, транспозиции органов, предуденального расположения портальной вены, отсутствия или ретро-печеночного расположения внутренней ветви нижней вены, мальротации кишки.

- *При несиндромальной форме* другие аномалии и/или пороки развития отсутствуют.

Согласно французской классификации, выделяют четыре типа атрезии: I тип (3%) - атрезия только общего желчного протока, II тип (6%) - киста в воротах печени, соединенная с внутripеченочными желчными протоками, III тип (19%) - атрезия желчного пузыря, пузырного про-

тока и общего желчного протока, IV тип (72%) - атрезия всей внепеченочной системы [54].

В большинстве случаев дети с АВЖП рождаются доношенными, с нормальным весом. Желтуха появляется на 2-3 сут жизни, а к началу второй недели кожные проявления уменьшаются. Примерно у 7<sub>3</sub> больных отмечается развитие «светлого промежутка» - уменьшение интенсивности желтухи в течение 2 нед. Затем желтуха вновь появляется или нарастает, приобретает зеленоватый оттенок. Ахолия стула является наиболее ранним и постоянным клиническим признаком болезни, появление которой чаще отмечается после отхождения мекония. В первую неделю после рождения отмечается уплотнение печени, тогда как ее размеры могут быть в пределах возрастной нормы. Увеличение печени отчетливо определяется лишь к концу первого месяца жизни и в дальнейшем прогрессивно нарастает. Наиболее ранним лабораторным признаком служит повышение конъюгированной фракции билирубина (более чем на 20% от общего содержания билирубина). Характерным является биохимический синдром холестаза со значительным повышением уровня фермента ГГТ, в то время как ферменты цитолиза (АЛТ, АСТ) повышаются умеренно, как правило, спустя 3-4 нед после рождения. Показатели, отражающие белково-синтетическую функцию, на ранних сроках болезни не страдают. При УЗИ желчный пузырь натощак не визуализируется, часто выявляется гиперэхогенный тяж в проекции желчного пузыря. В ряде случаев отмечается расширение внутripеченочных желчных протоков. Предположить АВЖП следует также при выявлении кисты в воротах печени и полисплении. Для уточнения диагноза возможно проведение ретроградной и/или чрескожной холецистопанкреатохолангиографии, позволяющей оценить анатомические особенности и проходимость билиарного тракта, а также гепатобилиарной скинтиграфии, контрастное

вещество при которой не поступает в кишку. Морфологическое исследование биоптата печени обнаруживает сгустки желчи, пролиферацию протоков, отек портальных трактов и/или фиброз. Как и при других заболеваниях печени, у новорожденных детей с АВЖП может быть выявлена гигантоклеточная трансформация гепатоцитов. В более поздние сроки появляются признаки портальной гипертензии, спленомегалия, а также кожный зуд и ксантомы.

Пренатальная диагностика АВЖП включает выявление низкого уровня ГГТ в амниотической жидкости на 18 нед гестации. Первый и второй типы АВЖП можно предположить по данным УЗИ при определении кист в воротах печени на 19-20 нед.

При установлении диагноза АВЖП показано проведение операции по Касаи, эффективность которой зависит от воз-

раста больного. Наиболее оптимальным периодом для данной операции являются первые два месяца жизни. После операции по Касаи в 30% случаев выживаемость может достигать 20-30 лет, в среднем - 15 лет [55, 56, 57]. Послеоперационная терапия включает использование преднизолона в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой и антибактериальными препаратами [57]. По мере формирования цирроза печени, развития угрожающих жизни осложнений, а также после неэффективной операции проводится трансплантация печени. 10-летняя выживаемость детей с хорошим качеством жизни, соответствующим возрасту физическим и интеллектуальным развитием, - после пересадки печени составляет в настоящее время 90-95%, а, по данным ряда зарубежных клиник, достигает 98% [14, 58].

## Литература

1. Crigler J.F., Najjar V.A. Congenital familial non-hemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 1952; 10: 169-80.
2. Labrune P. Le syndrome de Crigler—Najjar. *Encyclopedie Orphanet*, Janvier 2004.
3. Job H., Hart G., Lealman B. Improvements in long term phototherapy for patients with Crigler—Najjar syndrome type 1. *Phys Med Biol* 1996; 41(11): 2549-59.
4. Володин Н.Н., Иванова А.В., Дегтярев Д.Н., Сигорова Ю.А. Синдром Криглера-Найяра. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1999; (4): 44-8.
5. Kaufman S.S., Wood R.P., Shaw B.W., et al. Orthotopic liver transplantation for type 1 Crigler—Najjar syndrome. *Hepatology* 1986; 6(6): 1259-62.
6. Алажилль Д., Одьевр М. Заболевания печени и желчных путей у детей. Пер. с франц. М., 1982; 59-61.
7. Powell L.W. Hereditary Diseases of the liver. *Clin Gastroenterol* 1998; 12(2): 391-8.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство. Пер. с англ. Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина.
9. Bull L.N., Carlton V.E.H., Strieker N.L., et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): evidence for heterogeneity. *Hepatology* 1997; 26:155-64.
10. Таболин В.А., Дегтярева А.В., Чистова Л.В. и др. Болезнь Байлера. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии* 2000; (4): 88-92.
11. Carlton V.E.H., Knisely A.S., Freimer N.B. Mapping of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease) to 18q21-q22 the benign recurrent intrahepatic cholestasis region. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1049-53.
12. Maggiore G., Bernard O., Hadchouel M., et al. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(1): 21-6.
13. Traune M., Meier P.J., Boyer J.L. Molecular Pathogenesis of cholestasis. *New Engl J Med* 1998; 339(17): 1217-27.

14. Reding R., Bourdeaux C., Gras J., et al. The paediatric liver transplantation program at the University catholique de Louvain - Acta gastroenterol. belg., 2004; 67:176-8.
15. Strautnieks S.S., Kagalwalla A.F., Tanner M.S., et al. Locus heterogeneity in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Med Genet* 1996; 33(10): 833-6.
16. Jansen P.L.M., Muller M.M. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2, and 3. *Gut* 1998; 42: 766-7.
17. Smith A.J., de Vree J., Marleen L., et al. Hepatocyte-Specific Expression of the Human MDR3 P-Glycoprotein Gene Restores the Biliary Phosphatidylcholine Excretion Absent in *Mdr2* (/-) Mice. *Hepatology* 1998; 28(2): 530-6.
18. Akobeng A.K., Clayton P.T., Miller V., et al. An inborn error of bile acid synthesis (3beta-hydroxy-Delta5-C<sub>27</sub>-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets. *Arch Dis Child* 1999; 80(5): 463-5.
19. Setchell K.D.R., Schwarz M., Nancy C. O'Connell, et al. Identification of a New Inborn Error in Bile Acid Synthesis: Mutation of the Oxysterol 7-Hydroxylase Gene Causes Severe Neonatal Liver Disease. *J Clin Invest* 1998; 102(9): 1690-703.
20. Clayton P.T., Mills K.A., Johnson A.W., et al. Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid. *Gut* 1999; 38: 623-8.
21. Daugherty C.C., Setchell K.D., Heubi J.E., Balistreri W.F. Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency). *Hepatology* 1993; 18: 1096-101.
22. Prieto J., Rodes J., Shafritz D.A. *Hepatobiliary Diseases*. Berlin Heidelberg, 1992; 916-20.
23. Pittschieler K., Massi G. liver involvement in infants with PiSZ phenotype of a1-antitrypsin deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15(3): 315-8.
24. Graziadei I.W., Joseph J.J., Wiesner R.H., et al. Increased Risk of Chronic Liver Failure in Adults With Heterozygous a-1-Antitrypsin Deficiency. *Hepatology* 1998; 28(4): 1058-63.
25. Eden E., Mitchell D., Mehlman B., et al. Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe a-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(1): 68-74.
26. Knisely A.S. Neonatal hemochromatosis. *Adv Pediatr* 1992; 39: 383-403.
27. Knisely A.S. Neonatal hemochromatosis. In: *Liver disease in children*. F.J.Suchy, ed. 1st ed. St. Louis, Mosby, 783-90.
28. Silver M.M., Beverley D.W., Valberg L.S., et al. Perinatal hemochromatosis: Clinical, morphologic, and quantitative iron studies. *Am J Pathol* 1987; 128: 538-54.
29. Gilmour S.M., Hughes-Benzie R., Silver M.M., Roberts E.A. Le foie vide: A unique case of neonatal liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 618-23.
30. Jansen P.L., Muller M. Genetic cholestasis: lessons from the molecular physiology of bile formation. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(3): 233-8.
31. Zimniak P. Dubin-Johnson and Rotor syndromes: molecular basis and pathogenesis. *Semin. Liver Dis* 1993; 13(3): 248-60.
32. Vermassen A., Boddaert J. Congenitale agenesie van de intrahepatische galwegen. *Maaand Kindergeneesk* 1962; 30: 56-8.
33. Алажилль Д., Одъевр М. Заболевания печени и желчных путей у детей. М.: Медицина. 1982.
34. Zhang F., Deleuze J.-F., Aurias A., et al. Interstitial deletion of the short arm of chromosome 20 in arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome). *J Pediatr* 1990; 116(1): 73-7.
35. Krantz I.D., Rand E.B., Genin A., et al. Deletions of 20p12 in Alagille syndrome: frequency and molecular characterization. *Am J Med Genet* 1997; 70: 80-6.
36. Krantz I.D., Colliton R.P., Rand E.B., et al. Spectrum and frequency of Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet* 1998; 62:1361-9.
37. Oda T., Elkahloun A.G., Pike B.L., et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 235-42.
38. Krantz I.D. et al. Clinical and molecular genetics of Alagille syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11(6): 558-64.
39. Krantz I.D., Piccoli D.A., Spinner N.B. Alagille syndrome. *J Med Genet* 1997; 34:152-7.

40. Emerick K.M., Rand E.B., Goldmuntz E., et al. Features of Alagille Syndrome in 92 Patients: Frequency and Relation to Prognosis. *Hepatology* 1999; 29(3): 822-9.
41. Мухина Ю.Г., Солониченко В.Г., Иванова А.В. и др. Синдром Алажилля. *Педиатрия* 2000; (3): 48-54.
42. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Детская гастроэнтерология (избранные главы)*. Под ред. А.А.Баранова и др. М., 2002; 306-51.
43. Hingorani M., Nischal K.K., Davies A., et al. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmol* 1999; 106(2): 330-7.
44. Mueller R.F., Pagon R.A., Pepin M.G., et al. Arteriohepatic dysplasia: phenotypic features and family studies. *Clin Genet* 1984; 25: 323-31.
45. Quiros-Tejeira R.E., et al. Variable morbidity in alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(4): 431-7.
46. Ryckman F.C., Alonso M.H., Bucuvalas J.C., Balistreri W.F. Biliary atresia-Surgical management and treatment options as they relate to outcome. *Liver Transpl Surg* 1998; 4(5, suppl 1): 24-33.
47. Silveira T.R., Salzano F.M., Donaldson P.T., et al. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16(2): 114-7.
48. Fischler B., Ehrnst A., Forsgren M., et al. The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(1): 57-64.
49. Hart M.H., Kaufman S.S., Vanderhoof J.A., et al. Neonatal hepatitis and extrahepatic biliary atresia associated with cytomegalovirus infection in twins. *Am J Dis Child* 1991; 145(3): 302-5.
50. Weaver L.T., Nelson R., Bell T.M. The association of extrahepatic bile duct atresia and neonatal Epstein Barr virus infection. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:155-7.
51. Drut R., Gomez M.A., Drut R.M., et al. [Human papillomavirus, neonatal giant cell hepatitis and biliary duct atresia]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1998; 28(1): 27-31.
52. Morecki R., Glaser J.H., Cho S., et al. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *New Eng J Med* 1982; 307: 481-4.
53. Chardot C, Carton M., Spire-Bendelac N., et al. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol* 1999; 31(6): 1006-13.
54. Gauthier F., Luciani J.L., Chardot C, et al. Determinants of life span after Kasai operation at the era of liver transplantation. *Tohoku J Exp Med* 1997; 181(1): 97-107.
55. Alex P. Mowat. Biliary atresia into 21st century: A Historical perspective. *Hepatol* 1996; 23(6): 1693-5.
56. Altman R.P., Lilly J.R., Greenfield J., et al. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia. Twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997; 226: 348-55.
57. Rebecka L. Meyers, Linda S. Book, Molly A. O'Gorman, et al. High-Dose Steroids, Ursodeoxycholic Acid, and Chronic Intravenous Antibiotics Improve Bile Flow After Kasai Procedure in Infants With Biliary Atresia *Journal of Pediatric Surgery*, 2003; 38(3): 406-11.
58. Otte J.B., de Ville de Goyet, Reding R., et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: a review. *Hepatol* 1994; 20(suppl): 41S-48S.

#### 4.1.9. Муковисцидоз

**Муковисцидоз (МВ)** - одно из наиболее частых моногенно наследуемых заболеваний с полиорганный манифестацией. Эта патология приобретает в последние годы важную медико-социальную значимость в нашей стране, что объясняется, с одной сто-

роны, низкой продолжительностью жизни больных (до 40 лет), их ранней инвалидизацией и необходимостью постоянного лечения с применением дорогостоящих медикаментов, а с другой - значительным прогрессом в возможностях ранней, вплоть до пренатальной, диагностики и, особенно, в терапии, включая генную инженерию [1-4].

**Эпидемиология.** В развитых странах в последние годы отмечается рост числа больных МВ подросткового, юношеского возраста и взрослых, что свидетельствует о постепенной его трансформации из фатального заболевания детского возраста в хроническую патологию взрослых.

Частота МВ колеблется среди представителей белой расы от 1 : 600 до 1 : 12 000 новорожденных (табл. 4.1.9.1.), в США число больных МВ превышает 30 000, в том числе взрослых около 50%, а в странах Западной Европы больных МВ - более 35 000. В Российском центре МВ на учете состоит 1600 больных, при этом процент взрослых в настоящее время не превышает 12%. Наши ориентировочные расчеты показывают, что число

больных МВ в России должно быть около 8000. Средняя продолжительность жизни этих больных в развитых странах равнялась в 1969 г. 14, в 1990 г. - 28, в 1996 г. - 31, в 2000 - 32 годам. В России она составляла в 1997 г. 16 лет, а в 2001 г. - 24 года [1]. В настоящее время обсуждается вопрос о создании методик мониторингования процессов старения, обработки клинической, антропометрической, генетической и другой информации, позволяющих предотвращать и лечить болезни пожилого возраста, которые осложняют течение МВ.

**Этиология и патогенез.** Причиной МВ являются мутации гена, который обозначается как трансмембранный регулятор проводимости (CFTR - cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Ген CFTR контролирует секреторные процессы через механизмы, которые пока изучены недостаточно. Секреты экзокринных желез сгущаются, что приводит к развитию мультисистемного заболевания (с поражением бронхолегочной системы, системы пищеварения, в первую очередь, поджелудочной железы и печени, репродуктивной системы) и, в результате, к преждевременной гибели. Ген CFTR был идентифицирован в 1989 г. в результате генетического анализа и позиционного клонирования. Он расположен на длинном плече 7 хромосомы в области q31, имеет протяженность около 250 т. п. н. и включает 27 экзонов. Ген МВ относится к суперсемье АТФ-связывающих протеинов и является трансмембранным белком, располагающимся на поверхности большинства эпителиальных клеток и функционирующим как цАМФ-зависимый хлорный канал. Ген МВ также участвует в других процессах, таких как регуляция других ионных каналов и мембранный транспорт. Он состоит из двух мембран-связанных доменов (MSD1 и MSD2), двух нуклеотид-связывающих доменов (NBD1 и NBD2) и центрального, внутриклеточного регуляторного домена (R-домен) с

**Таблица 4 1 9 1 Частота встречаемости муковисцидоза в разных странах\***

Страна	Частота встречаемости (1 случай на число новорожденных)
Финляндия	25 000
Турция	10 000
Швеция	7300
Польша	6000
Россия	4900
Дания	4700
Нидерланды	3650
Греция	3500
Испания	3500
Германия	3300
Чехия	2833
Объединенное Королевство	2600
Италия	2438
Франция	2350
Швейцария	2000
Шотландия (Объединенное Королевство)	1 984
Ирландия	1 800
США	3 500
Бразилия	6 902
Чили	4 000
Куба	3 900
Объединенные Арабские Эмираты	15 876
Индия	40 000-100 000
Япония	1 000 000-350 000
Австралия	2 500

*\*Report of a Joint Meeting. The Molecular Genetic Epidemiology of Cystic Fibrosis// WHO/HGN/CF/WG/04.02. P.15.*

многочисленными сайтами фосфорилирования.

На сегодняшний день выявлено более 1200 мутаций гена, ответственных за развитие симптомов МВ, из которых большинство являются редкими или даже уникальными [5, 6]. В России наиболее часто встречаются следующие МВ-мутации: F508del (52%), CFTRdele2,3(21kb) (6,3%), N1303K (2,4%), 2184insA (1,8%), 2143delT (2,0%), W1282X (2,7%), G542X (1,9%), 3849+10kbC-T (1,5%), R334W (0,7%), S1196X (0,5%). Общая доля МВ-мутаций, идентифицированных у российских больных, составляет около 75% всех обследованных мутантных хромосом.

Влияние специфической CFTR-мутации на тяжесть заболевания зависит от типа мутации (миссенс-мутации, делеционный сдвиг рамки и т.д.), воздействия мутации на структуру и функцию (класс мутации) (табл. 4.1.9.2) и положения мутации внутри гена (локализация в функциональных или структурных регионах). Наличие других генетических отклонений внутри того же аллеля также может значительно влиять на фенотипическое проявление, как, например, в случае с мутацией R117H [6].

Муковисцидоз считают типичным моногенным с аутосомно-рецессивным типом передачи заболеванием. Однако отсутствие прямой взаимосвязи между мутациями в CFTR-гене и клиническими

проявлениями заболевания предполагает, что другие факторы могут влиять на клиническую картину заболевания и степень нарушения функции желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы и печени.

Прослеживается связь между легочными осложнениями и CFTR-генотипом. Изменения в легких зависят от генотипа: 1) при миссенс-мутациях (R117H и A455E) развивается более легкое поражение легких; 2) больные МВ, гомозиготы по мутации F508del, и гетерозиготные компаундны по мутациям F508del и нонсенс-мутациям в регионах, кодирующих нуклеотид-связывающие домены (NBF), более чувствительны к инфекции *Pseudomonas aeruginosa* и 3) все больные МВ, гомозиготные по F508del-MyTa4HH, имеют тяжелые поражения легких [2, 9]. Кроме того, обнаружено, что у больных МВ, имеющих мягкие мутации и сохраняющую функцию поджелудочной железы, наблюдается менее тяжелое поражение легких и у них ниже риск колонизации *P. aeruginosa*, что предполагает взаимосвязь между проявлением нарушений функции поджелудочной железы и функцией легких. Однако, по наблюдениям других авторов, характер поражения легких, в отличие от характера поражения поджелудочной железы, напрямую не зависит от CFTR-генотипа [10].

В последние годы ведутся поиски кандидатных генов, модулирующих степень

Таблица 4.1.9.2. Классы мутаций в гене CFTR\*

Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV	Класс V	Класс VI
<b>Нарушение синтеза протеина</b>	<b>Нарушение процессинга или транспорта</b>	<b>Нарушение регуляции</b>	<b>Снижение проводимости</b>	<b>Снижение уровня нормальных молекул белка или РНК</b>	<b>Изменение свойств регуляции других ионных каналов</b>
G542X W1282X R553X 621+1C-T 2143delT 1677delTA	F503del N1303K I507del S549I S549R	G551D G1244E S1255P	R334W R347P R117H	3849+10kbC-T A455E IVS8(5T) 1811+1,6kbA-G	G551D

\*Подразделение на классы отражает известные или предполагаемые биосинтетические и функциональные последствия (по Kerem and Kerem, Tsui, 1992; Welsh and Smith, 1993, 1996; Witt, 2003) [4, 6-8].

поражения легких. Для этого были исследованы полиморфные аллели различных генов, прежде всего, контролирующих процессы локальной и адаптивной иммунологической защиты и воспаления.

Гены главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II расцениваются как возможные модификаторы легочного фенотипа посредством воздействия на уровни специфических IgE и степени чувствительности к хронической колонизации *P. aeruginosa*.

Фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) - потенциальный иммуномодулятор и провоспалительный цитокин. Полиморфизмы в гене TNF- $\alpha$  участвуют в патогенезе различных аутоиммунных и инфекционных болезней. Двухаллельный полиморфизм (-308G>A) влияет на уровень транскрипции TNF- $\alpha$ . Более тяжелое поражение легких описано у больных МВ, имеющих аллель (-308 A), ассоциированный с высокой экспрессией TNF- $\alpha$  [11].

Оксид азота II (NO) - важный фактор в клеточной сигнализации, уничтожении патогенов и релаксации гладкой мускулатуры. NO синтезируется группой ферментов, называемых синтазами оксида азота II (NOS). Поскольку NO играет важную роль в бактериальной активности, снижение уровня NO может привести к повышению риска инфекции. Уровень выделяемого NO при МВ снижен. При анализе размера три-нуклеотидного AAT-повтора в интроне 20 гена NOS1 у МВ-больных было показано, что снижение образования NO, обусловленное аллелями с большим числом повторов в гене NOS1, делает больных МВ более чувствительными к колонизации дыхательных путей *P. aeruginosa* и *Aspergillus fumigatus* [6].

Тяжелые поражения легких описаны у больных МВ, имеющих низкие уровни маннозо-связывающего лектина 2 (MBL2), протеина, участвующего в опсонизации и фагоцитозе микроорганизмов [6, 9]. Показано, что MBL-аллели, обуславливающие низкую сывороточную кон-

центрацию MBL, ассоциируют с повышенным риском инфекций различного типа. Три миссенс-мутации в экзоне 1 гена MBL независимо вызывают низкую концентрацию MBL в сыворотке: Gly54Asp (G54D), Gly57Glu (G57E) и Arg52Cys (R52C). Несколько нуклеотидных замен в промоторном регионе также могут влиять на уровень сывороточного MBL. Смертность и необходимость в трансплантации легких были выше у больных с вариантными аллелями MBL

При анализе полиморфизмов в гене трансформирующего фактора роста (31 (TGF- $\beta$ I)) у МВ-больных, имеющих одинаковый генотип, обнаружили, что мутация в кодоне 10 этого гена является фактором риска развития более тяжелого поражения у больных МВ [6, 9].

Ряд исследований касались генов, кодирующих белки сурфактантного слоя дыхательных путей. Высокий риск бактериальной колонизации описан у больных МВ с мутациями в генах 1 и 2 сурфактантных белков. Smith et al. [11] обнаружили солечувствительную антибактериальную активность в эпителиальном слое дыхательных путей, обусловленную несколькими антимикробными протеинами, такими как бета-дефенсин человека 1 и 2 (hBD1 и hBD2), лактоферрин, лизоцим, гистатин и кателицидин. hBD1 и hBD2 считаются модуляторами инфекции дыхательных путей. Предполагают, что экспрессия hBD2 может быть индуцирована воспалением, тогда как hBD1, по-видимому, включается во внутренний защитный ответ и экспрессируется независимо от воспаления.

Изучение иммунного статуса у больных МВ показало, что гуморальное звено иммунитета у этих больных не страдает и, как правило, вызывает гипериммунный ответ. Однако у них наблюдаются снижение секторного компонента sIgA, ослабление противовирусного иммунитета, нарушение интерферонообразования, уменьшение количества макрофагов и ухудшение их функции («спящие макрофаги»), угнетение

ние фагоцитарной функции лейкоцитов [2]. Эти изменения в иммунном статусе больных МВ диктуют необходимость максимального приближения лечебных и реабилитационных мероприятий к домашним и/или амбулаторным условиям, о чем будет сказано ниже.

**Клиническая картина.** Изменения со стороны бронхолегочной системы обычно появляются в первые недели или месяцы жизни ребенка в виде гипертрофии слизистых желез бронхов и гиперплазии бокаловидных клеток. В результате этих ранних изменений развивается обтурация периферических дыхательных путей. Вязкий бронхиальный секрет, представляющий собой концентрированный перенасыщенный раствор, тормозит движения ресничек эпителия бронхов, а его компоненты легко выпадают в осадок. В результате нарушается механизм самоочистки бронхов. Это способствует росту патогенной флоры и развитию бронхиолитов и бронхитов. В течение первого года жизни или позднее, часто после вирусной инфекции, снижающей эффективность локальных механизмов противомикробной защиты, в нижние отделы респираторного тракта проникает большое количество патогенных микробов [2, 11].

Хроническая респираторная инфекция обычно развивается очень рано и играет определяющую роль в заболеваемости и смертности, являясь причиной летального исхода более чем у 90% больных [3, 13].

К наиболее распространенным бактериальным штаммам относятся *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H. infl.*) и *P. aeruginosa* (мукоидной и немуконидной форм). В последнее время возросла роль *Burkholderia cepacia* (*B. cep.*), характеризующаяся полирезистентностью к антибиотикам, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter anitratus*, *Enterobacter spp.*, *Alcaligenes spp.* и ряда других [2, 3, 12, 14].

Патогенез хронической *P. aeruginosa* легочной инфекции при МВ классифици-

руется как III тип реакции гиперчувствительности, характеризующийся продукцией антител против большого числа бактериальных антигенов, иммунных комплексов и нейтрофилов [15, 16]. Колонизация *P. aeruginosa* вызывает выраженный воспалительный ответ, сопровождаемый высвобождением большого числа цитокинов, таких как интерлейкин-8 (ИЛ-8), который является хемоаттрактантом нейтрофилов. Изначально немуконидные штаммы вскоре трансформируются в мукоидные с формированием биофильма вокруг микроколоний, что делает их резистентными к фагоцитам и ограничивает пенетрацию антибиотиков [16].

Хронической *P. aeruginosa* инфекции предшествуют месяцы и даже годы интермитирующей или низкой степени колонизации, когда либо совсем нет, либо слабо выражена симптоматика бактериальной инфекции нижних дыхательных путей. Повышение уровня специфических антител может отражать антигенную нагрузку из-за пролиферативного роста *P. aeruginosa* микроколоний. Альтернативно, взаимодействие специфических антител с *P. aeruginosa* антигеном может активировать комплемент с привлечением и активацией нейтрофилов. Высокорезиентные образцы молекулярного  $O_2$ , продуцируемого во время НАДФ-зависимых радикалов  $O_2$  взрыва этих клеток может активировать *P. aeruginosa* гены, кодирующие продукцию альгината.

Хроническое воспаление неизбежно приводит к повреждению легочных структур. Выраженное воспаление определяется уже у трети больных МВ грудного возраста. В ответ на воспаление стенки бронхов реагируют утолщением, изменяя геометрию, и увеличением числа гладкомышечных клеток бронхов, причем воспалительный процесс в периферических дыхательных путях более выражен, чем в крупных бронхах. У больных МВ, подвергнувшихся трансплантации, толщина стенок бронхов на периферии более чем в



три раза толще, чем у курильщиков, оперированных по поводу новообразования легких. Утолщение стенки бронхов у больных МВ в конечной стадии болезни столь же выражено, как и у больных бронхиальной астмой, умерших в астматическом статусе.

Рост бактерий в бронхиальном дереве у больных МВ индуцирует значительный выброс нейтрофилов, и в ответ на воспаление возрастает экспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1В, TNF-а, ИЛ-6, ИЛ-8. Транскрипция провоспалительных цитокинов регулируется ядерным фактором - NF-кВ и АРи-транскрипциогенным фактором белка активатора. Повышенная экспрессия этих цитокинов сопровождается уменьшением экспрессии ИЛ-10-противовоспалительного цитокина [30]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов стимулирует мобилизацию нейтрофилов и их скопление в бронхолегочной системе. Дериваты этих гибнущих нейтрофилов - эластаза, протеаза, оксидазы и цитокины разрушают легочные структуры, воздействуя на эластин' и структурные белки. Кроме того, нейтрофильная эластаза - потенциальный стимулятор продукции ИЛ-8 и бронхиального секрета. Клиническим проявлением порочного круга: инфекция - воспаление и повреждение тканей легких, является прогрессирующее снижение функциональных показателей дыхания [17].

У 85-95% больных МВ встречается эндокринная недостаточность поджелудочной железы, которая проявляется в основном в нарушении ассимиляции жира и стеаторее. Нарушение стула встречается уже с первых дней жизни у 47,3%, а к году - у 76,6% больных МВ [20,21].

В связи с этим среди больных МВ широко распространен дефицит жирорастворимых витаминов, бета-каротина и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Нарушение всасывания липофильных антиоксидантов усугубляет системный оксидативный стресс, усиливает повреждение

органов и тканей свободными радикалами, а также способствует чрезмерному воспалительному ответу. Оксидативный стресс и, как следствие, интенсивное перекисное окисление липидов могут усугублять недостаточность ПНЖК, что приводит к изменению мембранного состава клеток иммунной системы и нарушает их активность.

Поражение гепатобилиарной системы является прямым следствием базисного дефекта при МВ. Несмотря на то, что признаки фиброза той или иной степени выраженности встречаются практически у всех больных МВ, однако эти изменения только у 5-10% больных приводят к развитию билиарного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии, требующего хирургического лечения [3, 23]. Эхографические признаки изменения гепатобилиарной системы наблюдались нами у 92% больных МВ. Желчно-каменная болезнь отмечалась у 1,9% больных, причем частота холелитиаза не зависела от пола и нарастала с увеличением возраста пациентов: до 6 лет желчно-каменная болезнь не встречалась ни у одного ребенка, в возрасте от 7 до 14 лет - у 2,33%, старше 15 лет - у 4,08%. Из 423 детей, больных МВ, у 32 (7,5%), по данным комплексного клинико-функционального обследования, был выявлен билиарный цирроз печени с развитием синдрома портальной гипертензии у 54%. Средний возраст больных при установлении диагноза цирроза печени составил - 8,5 г. (от 3 лет 3 мес до 14 лет 7 мес). При развитии синдрома портальной гипертензии возраст больных варьировал от 4 лет 1 мес до 14 лет 6 мес. Цирроз печени осложнился печеночной недостаточностью у 3 наблюдавшихся больных.

**Диагностика.** Диагноз МВ базируется на наличии хронического бронхолегочного процесса, кишечного синдрома, положительного потового теста, МВ у сибсов. При этом для установления диагноза муковисцидоза достаточно сочетания любых двух из этих четырех признаков. Недавно раз-

работаны новые критерии диагностики МВ, включающие два диагностических блока: 1) один из характерных клинических симптомов - это или случай муковисцидоза в семье, или положительный результат неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину; 2) повышенная концентрация хлоридов в поте ( $> 60$  ммоль/л) или две идентифицированные мутации, или положительный тест по измерению разности назальных потенциалов (в пределах от  $-40$  до  $-90$  мV). Диагноз считается достоверным, если присутствует хотя бы по одному критерию из каждого блока [18].

Ранняя адекватная терапия улучшает течение и прогноз заболевания, позволяет избежать развития необратимых бронхолегочных поражений. Своевременная коррекция нарушений ЖКТ предупреждает развитие гипотрофии. Установленный в ранние сроки диагноз МВ позволяет избежать часто ненужных, дорогостоящих диагностических и терапевтических мероприятий. Своевременное вовлечение родителей в лечебно-реабилитационный процесс существенно влияет на качество жизни данного контингента больных. Применение пренатальной диагностики в перспективных и информативных семьях является основой первичной профилактики МВ, уменьшает количество новых больных с этим серьезным заболеванием. В настоящее время в России диагностика муковисцидоза проводится только в так называемых группах «поиска» или «риска» [2, 12, 19].

**Лечение** больных МВ предпочтительно проводить в специализированных центрах. Оно не ограничивается лекарственным лечением: больным МВ требуется комплексная медицинская помощь при активном участии не только клиницистов, но и медицинских сестер, диетологов, физиотерапевтов, психологов и социальных работников.

Комплексное лечение больных МВ включает применение лечебной физкультуры

(физиотерапии, кинезитерапии), муколитических средств, антимикробных препаратов, ферментов поджелудочной железы, витаминов, диеты, а также лечение осложнений МВ.

Основой терапии являются в настоящее время микросферические панкреатические ферменты с рН-чувствительной оболочкой, позволяющие скорректировать имеющийся у больных МВ синдром мальабсорбции и нормализовать физический статус [20].

Панкреатические ферменты применяются во время еды - либо вся доза непосредственно перед приемом пищи, либо в два приема - перед едой и между первым и вторым блюдами. Капсулы, содержащие мелкие, покрытые оболочкой (мини) микросферы (Креон 10 000 и Креон 25 000), можно вскрывать и принимать с небольшим количеством пищи [2, 20].

Диета больных МВ по составу должна быть максимально приближенной к нормальной, богатой белками, без ограничений в количестве жиров и предусматривать употребление доступных продуктов, имеющихся в каждом доме. Считается, что количество калорий в рационе больного МВ должно составлять 120-150% от калоража, рекомендуемого здоровым детям того же возраста, 35-45% всей энергетической потребности должно обеспечиваться жирами, 15% - белком и 45-50% - углеводами. Этот подход основан на возможности компенсации стеатореи и восстановлению адекватной ассимиляции жира путем применения высокоэффективных современных панкреатических ферментов. При их применении в большинстве случаев удается компенсировать стеаторею и улучшить нутритивный статус больных без применения специализированных лечебных пищевых добавок [20, 21].

До настоящего времени не существует методов лечения, способных предотвратить развитие цирроза печени у больных МВ. В последние годы для лечения холе-

стерин-позитивных желчных камней с успехом используется урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Длительное (более 3 мес) применение УДХК в высоких дозах (20-30 мг/кг/сут) у больных МВ оказывает холеретическое, холекинетическое, цитопротективное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие [3, 22, 23]. УДХК в Российском центре муковисцидоза 1994 г. назначается всем больным МВ с гепатомегалией, синдромом холестаза, циррозом печени с наличием и без синдрома портальной гипертензии. Около 30% больных МВ из различных регионов России и 80% детей из Москвы получают УДХК, чаще урсосан, в Дозе 15-30 мг/кг/сут постоянно в комплексе базисной терапии МВ (длительность непрерывной терапии у некоторых детей превышает 6 лет) [21, 22].

Для предотвращения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода при синдроме портальной гипертензии на фоне цирроза печени применяют эндоскопическое склерозирование или лигирование, трансюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование, с последующей трансплантацией печени. В настоящее время в России возможно проведение частичной трансплантации печени от живых доноров. Операции портосистемного шунтирования, несмотря на их эффективность в предотвращении гастроэзофагеальных кровотечений, не показаны из-за высокого риска развития печеночной недостаточности [25]. При развитии синдрома гиперспленизма альтернативой может быть проведение частичной спленэктомии [24-26].

Известно, что причиной неблагоприятного исхода у 95% больных МВ является бронхолегочная патология, в борьбе с которой очень важна антибактериальная терапия.

В частности, выбор антибиотика определяется видом микроорганизмов, выделяемых из бронхиального секрета больного МВ, и их чувствительностью к антибио-

тикам. Микробиологический анализ мокроты у больных МВ следует проводить не реже одного раза в 3 мес.

Микробный пейзаж бронхиального секрета при МВ на ранних этапах заболевания обычно представлен стафилококком (61%), гемофильной палочкой (46%). В возрасте старше 3 лет начинает доминировать синегнойная палочка (77%), при этом чувствительность к антибиотикам существенно варьирует [2, 12, 19].

Учитывая снижение в последние годы чувствительности *P. aeruginosa* к цефотриаксиму из-за его длительного непрерывного применения, используют новые антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда и других групп (карбапенемы, пенициллины, активные по отношению к *P. aeruginosa*) в сочетании с аминогликозидами (табл. 4.1.9.3.).

Определенные надежды на более успешную борьбу с *P. aeruginosa* появились при длительном назначении субтерапевтических доз макролидов, подавляющих продукцию альгината, а также разрушающих биофильм, защищающий микроколонию *P. aeruginosa* [12, 27-29].

Наши 3-летние клинико-функциональные наблюдения за 70 больными, получающими пульмозим, доказали его высокую эффективность. У них снизилась частота респираторных эпизодов (на 29%), уменьшилась тяжесть течения бронхолегочных обострений, частота и длительность госпитализаций и курсов антибактериальной терапии. Отмечены клинически значимое увеличение весоростового индекса на 7%, улучшение показателей ФЖЕЛ и ОФВ1 на 4 и 3%, соответственно, при их ежегодном естественном снижении на 4-6% в контрольной группе. На фоне терапии пульмозимом снизилась степень обсеменения мокроты *S. aureus* и *P. aeruginosa* [2, 3, 12].

Одним из важных и малозатратных компонентов терапии при МВ является кинезиотерапия, основной целью которой является очищение бронхиального дерева от вязкой

Таблица 4.1.9.3. Антибиотики, применяемые у больных муковисцидозом при обнаружении в бронхиальном секрете *P. aeruginosa*

Антибиотик	Доза в сутки для детей	Суточные дозы для взрослых	Путь введения	Число приемов в день
Амикацин	30-35 мг/кг в день	350-450 мг 2 раза в день	В/в	1-2
Гентамицин, тобрамицин	8-12 мг/кг в день	10 мг/кг	В/в	1-2
	Концентрация в сыворотке крови через 1 ч после введения не более 30 мкг/мл			
Ципрофлоксацин	15-40 мг/кг в день	1,5-2 г в день	Внутрь	2
	10 мг/кг в день	400 мг 2 раза в день	В/в	2
Цефтазидим	150-300 мг/кг в день	6-9 г в день	В/в	2-3
Цефепим	150 мг/кг в день	6 г в день	В/в	3
Пиперациллин	200-300 мг/кг в день	12-16 г/день	В/в	3
Пиперациллин/ тазобактам	90 мг/кг в день	2,25-4,5 г в день	В/в	3
Тикарциллин	200-400 мг/кг в день	12-16 г/день	В/в	4
Тикарциллин/амоксциллин				
Азлоциллин	300 мг/кг в день	15 г/день	В/в	3-4
Карбенициллин	500 мг/кг в день		В/в	4
Азтреонам	150-250 мг/кг в день	8 г/сут	В/в	4
Имипенем	50-75 мг/кг в день	2-4 г/сут	В/в	3-4
Меропенем	60-120 мг/кг в день	3-6 г/сут	В/в	3
Коломицин	50 тыс. ЕД/кг в день	2 млн. ЕД	В/в	3

мокроты. Чаще других используются перкуссия и вибрация грудной клетки (клопфмассаж), активный цикл дыхания и аутогенный дренаж. Разработаны дыхательные упражнения с помощью «флаттера», «корнета» и «ПЕП-маски» [10].

В Москве приказом «Об обеспечении лекарственными средствами детей, больных муковисцидозом, и их реабилитации в условиях детских городских поликлиник» введена в действие программа по реабилитации и лекарственному обеспечению больных муковисцидозом. На основании этого приказа 110 больных Москвы получают по бесплатным рецептам жизненно необходимые лекарственные препараты: антибиотики, муколитики, микросферические ферменты поджелудочной железы, гепатопротекторы, витамины.

Дети находятся на активном диспансерном наблюдении - 4 раза в год проводятся плановые осмотры больных по протоколу.

Наряду с антибиотиками, больным МВ назначают иммунокорректоры. К ним относятся глюкокортикоиды местного и системного действия, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и

макролиды, в частности, антибиотик азитромицин.

Азитромицин тормозит образование альгината биопленок путем ингибирования гуанозин-0-манноза-дегидрогеназы - одного из ферментов, необходимого для синтеза альгината. Предполагают, что макролиды, наряду с препятствием адгезии *P. aeruginosa*, подавляют образование биофильма синегнойной палочкой, облегчая фагоцитирование бактерий нейтрофилами и повышая чувствительность микроорганизмов к бактерицидному действию сыворотки. Азитромицин назначают 2 раза в неделю по 250 мг детям весом менее 40 кг и по 500 мг с весом более 40 кг в течение 6-12 мес.

Результаты проведенных нами клинических наблюдений и специальных исследований показали, что длительный прием малых доз макролидов замедляет прогрессирование хронического бронхолегочного процесса у больных МВ, что позволяют рекомендовать их больным МВ с хронической колонизацией синегнойной палочкой [27].

**Генная терапия.** Муковисцидоз явился одним из первых заболеваний, при кото-

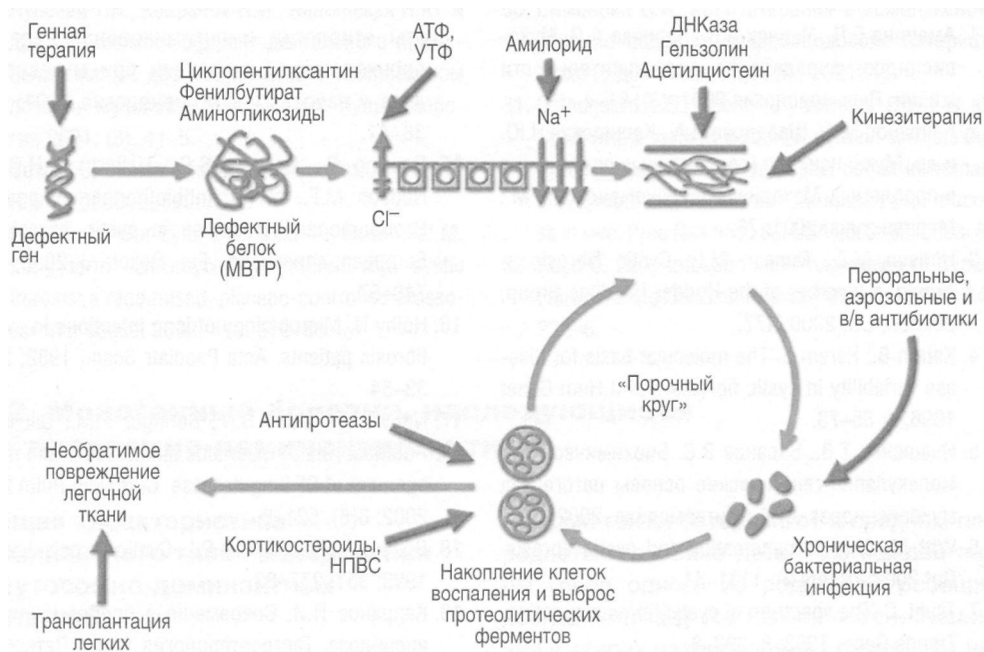


Рис 4.1.9.1. Подходы к терапии заболеваний легких при МВ.

ром начались разработки по генной терапии. К проблемам, связанным с генотерапией, относятся низкий уровень экспрессии гена и ее преходящий характер, развитие иммунного ответа на белок вектора как антителами, так и фагоцитами, развитие как местных, так и системных воспалительных реакций [5, 31].

**Восстановление функции белка МВТР** (муковисцидозный трансмембранный регулятор). Терапевтическая стратегия, альтернативная генной терапии, заключается в выявлении веществ, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного МВТР (рис. 4.1.9.1). В настоящее время исследуется ряд веществ: аминогликозидные антибиотики (при мутациях I типа), фенилбутират натрия, циклопентилксантин, гинестин (при мутациях II типа) и др. [32].

Гинестин - ингибитор тирозинкиназы, способен активировать секрецию хлора путем связывания со вторым нуклеотид-

связывающим доменом МВТР-белка и, таким образом, держать хлорный канал открытым у больных с P508S/e1-мутацией [21].

**Профилактика.** В последнее десятилетие достигнут большой успех в области генетических исследований МВ. Это очень важно не только в перспективе его генной терапии, но и в возможности первичной профилактики, то есть предупреждения рождения больного МВ в перспективных и информативных семьях, что в настоящее время может быть гарантировано практически в 100% случаев. Эффективная дородовая ДНК-диагностика МВ осуществляется в Москве, Санкт-Петербурге, Ростове-на-Дону, Томске, Уфе. Кроме того, безусловно, ДНК-обследование помогает в дифференциальной диагностике сложных форм МВ, определении характера течения болезни и, наконец, возможности новых подходов к лечению с учетом ее этиологии и патогенеза [2, 5, 12].

## Литература

1. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни. Пульмонология 2001; (3): 61-4.
2. Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. М.: Медпрактика, 2001; 76.
3. Hodson M.E., Duncan M.G. Cystic Fibrosis. - Arnold, a member of the Hodder Headline Group, London, UK. 2000; 477.
4. Kerem B., Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. Eur J Hum Genet 1996; 4: 65-73.
5. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб.: Интермедика, 2002; 256.
6. Witt M. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut 2003; (Suppl 2): 1131-41.
7. Tsui L.C. The spectrum of cystic fibrosis mutation. Trends Genet 1992; 8: 392-8.
8. Welsh M.J., Smith A.E. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell 1993; 73:1252-4.
9. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. Am J Med Genet 2002; 111: 88-95.
10. Doering G., Knight R., Bellon G. Immunology of cystic fibrosis. In: Cystic fibrosis. Accuracy and cost of antibiotic susceptibility testing of mixed morphotypes of pseudomonas aeruginosa M.E.Morlin, G.L.Hedges, A.L.Smith, J.L.Burns, eds. J Clin Microbiol 1994; 32:1027-30.
11. Smith J.J., Travis S., Grenberg E.P. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria of abnormal surface. Cell 1996; 85: 220-36.
12. Капранов Н.И. Фармакотерапия при бронхолегочных поражениях у детей, больных муковисцидозом. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. М.: Медпрактика, 2002; 1(13): 187-201.
13. Armstrong D.S., Grimwood K., Cardin J.B., et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1197-204.
14. Зубков М.Н., Самойленко В.А., Гугуцидзе Е.Н., Чучалин А.Г. Микробиологические аспекты этиологии и антимикробной терапии бронхолегочной инфекции при муковисцидозе у взрослых. Пульмонология 2001; (3): 38-41.
15. Doering G., Conway S.P., Heijerman H.G.M., Hodson M.E., et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000; 16: 749-67.
16. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. Acta Paediatr Scand 1982; 301: 33-54.
17. Nguyen T., Louie S.G., Beringer P.M., Gill M.A. Potential role of macrolide antibiotics in the management of CF lung disease. Curr Opin Pulm Med 2002; 8(6): 521-8.
18. Rosenstein B.J., Zeitlin P.L. Cystic fibrosis. Lancet 1998; 351: 277-82.
19. Капранов Н.И. Современные проблемы муковисцидоза. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2002; (4): 11-5.
20. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J., et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cystic Fibrosis 2002; 1: 51-75.
21. Каширская Н.Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2001; 45.
22. Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002; 22.
23. Kelly D.A. Disease of the liver and biliary System in Children. - Blackwell Science Ltd, Oxford, United Kingdom. 1999; 141-56.
24. Сухов М.Н. Лечение больных муковисцидозом с синдромом портальной гипертензии на фоне цирроза печени. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002; 24.
25. Louis D., Chazalotte J.P. Cystic fibrosis and portal hypertension interest of partial splenectomy. Eur J Pediatr Surg 1993; 3: 22-4.
26. Thalhammer G.H., Eber E., Uranus E., et al. Partial splenectomy in cystic fibrosis patients with hypersplenism. Arch Dis Child 2003; 88:143-6.

27. Лубская Т.В., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Клинический эффект длительного применения малых доз макролидов в комплексном лечении муковисцидоза у детей. Пульмонология 2001; (3): 41-5.
28. Bowler S. Clinical trial azithromycin in CF. *Pediatr Pulmonol* 2000; 520: 376.
29. Equi A., Balfour-Lynn I.M., Bush A., Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360: 979-83.
30. Симонова О.Н. Кинезитерапия в комплексном лечении больных муковисцидозом. Автореф. дисс.... докт. мед. наук. М., 2001; 46.
31. Ostedgaard L.S., Zabner J., Vermeer D.W., et al. CFTR with a partially deleted R domain corrects the cystic fibrosis chloride transport defect in human airway epithelia in vitro and in mouse nasal mucosa in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:3093-8.
32. Koch C. Early Infection and Progression of Cystic Fibrosis Lung Disease. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 232-6.

## 4.2. Моногенные болезни, наследующиеся по аутосомно-доминантному типу

### Общая характеристика доминантного типа наследования и аутосомно-доминантных болезней

Понятие «доминантности» и понимание того, что наследственные единицы передаются неизменными и не перемешиваются, относится к опытам Грегора Менделя. Однако семьи с доминантным наследованием пороков развития или функциональных аномалий были известны и раньше. Еще в 1833 г. Cупиер описана семья Nougaret, в которой в девяти поколениях было 134 больных куриной слепотой и все потомки происходили от Jean Nougaret, родившегося в 1637 г.

Доминантное наследование аномалии в виде короткопалости (брахидактилии) у человека впервые установил американский антрополог Farabee, описавший в своей докторской диссертации семью с этой аномалией, в которой в последующие годы было установлено 43 индивида с брахидактилией в 7 поколениях. Интересно отметить, что у 43 детей имелась брахидактилия, а у 45 были нормальные пальцы, что соответствует теоретически ожидаемому распределению 1 : 1. У лиц с нормальными пальцами все дети и внуки также имели нормальные пальцы и не отмечалось «проскакивающего» поколения.

Каждый ген от гетерозигот в среднем передается половине детей. Из каждой пары генов одного из родителей ребенок всегда получает тот или иной ген. Различия в «типах наследования» проявляют не гены, а фенотипические признаки. Некоторые доминантные гены, например, пельгеровская аномалия лейкоцитов, не приводят к заметным тяжелым патологическим дефектам и могут передаваться через многие поколения. Поэтому их чаще обнаруживают у одного из родителей-носителя признака и в среднем у 50% его сибсов и детей. Патологические доминантные гены встречаются намного реже, чем рецессивные, и поэтому браки между двумя носителями патологических доминантных генов крайне редки, но только от таких браков и могут произойти лица, которые в гетерозиготном состоянии обуславливают развитие заболевания. Подобное наблюдение описано в литературе, когда в двух браках между двумя родителями с ахондроплазией родилось по одному ребенку с чрезвычайно тяжелыми изменениями трубчатых костей, ребер, пальцев, тел позвонков и таза. Это объясняется патологическим дефектом белка у гомозигот, а у гетерозигот 50% его составляет нормальный белок.

Следует отметить, что некоторые аутосомно-доминантные болезни (хорея Ген-

тингтона, поликистозная болезнь почек взрослых, миотоническая дистрофия и др.) в детском возрасте могут не обнаруживаться, а взрослые носители заболеваний могут быть внешне здоровыми и только в определенный период жизни (минимальный критический период проявления) у них появляются первые симптомы болезни. Заболевания с поздним началом нередко передаются через многие поколения. Развитие заболевания определяется также пенетрантностью (процент проявления болезни среди носителей патологического гена) и экспрессивностью (степень выраженности фенотипа) гена. Доминантные гены, распространению которых препятствуют высокая летальность, низкие физические, умственные способности и низкая плодовитость, редко передаются детям. Однако пополнение этого класса заболеваний обеспечивают новые мутации, которые определяют спорадический характер болезней, пока пораженные лица не имеют детей.

Частота возникновения разнообразных мутаций генов у человека, лежащих в основе аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и X-сцепленных форм, представлена в табл. 4.2.0.1.

При нейрофиброматозе и туберозном склерозе около половины случаев являются спорадическими, и примерно наполовину от нормы снижена репродуктивная способность больных. Напротив, нетяжелые доминантные аномалии (пельгеровская аномалия лейкоцитов, эллиптоцитоз, черепно-ключичный дизостоз и др.) часто обнаруживают при анализе больших родословных.

Таким образом, наиболее характерными чертами аутосомно-доминантных признаков и болезней являются следующие:

1. Для доминантного гена характерны полная или высокая проявляемость в гетерозиготном состоянии; заболевание встречается почти в каждом поколении. Соотношение здоровых и больных sibсов в данном поколении около 1:1.

2. Пенетрантность доминантных генов довольно высока, а доминантным заболеваниям свойственна варьирующая экспрессивность.

3. Клинические проявления заболеваний отличаются не только значительной межсемейной, но и внутрисемейной вариабельностью.

4. Манифестация ряда доминантных болезней может быть поздней или носить варьирующий характер.

5. Гомозиготное состояние для доминантно наследуемых болезней встречается крайне редко, а клинические проявления доминантных болезней в гомозиготном состоянии отличаются особой тяжестью.

6. При аутосомно-доминантных заболеваниях отсутствует преимущественное поражение того или иного пола.

7. Заболевание часто носит спорадический характер.

Несмотря на то, что многие моногенные болезни обязаны своим происхождением новым мутациям, вопрос об одинаковой или разной частоте возникновения доминантных и рецессивных мутаций остается недостаточно исследованным. Согласно современным представлениям, частота мутаций у человека равна 1-2 на 100 000 гамет и реж. При ряде заболеваний (синдром Марфана, оссифицирующий миозит, ахондроплазия, синдром Апера и др.) отмечена зависимость частоты мутаций от возраста отцов. Однако частота мутаций зависит от многих факторов: от физиологического состояния организма, возраста, генотипа, интенсивности мутагенных факторов внешней среды и др. Корреляционные связи факторов-мутагенов и уровня мутационного процесса не всегда можно установить. Результаты проведенных популяционных исследований, выполненных в Российской Федерации [1, 2], свидетельствуют о том, что отягощенность моногенными формами наследственной патологии довольно высокая (табл. 4.2.0.2)

Знание общей характеристики моногенных болезней, передающихся по аутосом-



**Таблица 4.2.0.1 Частота возникновения разнообразных мутаций у человека (обобщенные данные литературы)**

Группы заболеваний	Количество мутаций на 1 млн. гамет
<b>1. Аутосомно-доминантные болезни и признаки</b>	
Поликистоз почек	65-120
Нейрофиброматоз Реклингаузена	44-100
Множественный полипоз толстого кишечника	10-50
Болезнь Марфана	4,2-5,8
Пельгеровская аномалия лейкоцитов	9-27
Ретинобластома	3-12
Туберозный склероз	6-10,5
Хорея Гентингтона	1-10
Несовершенный остеогенез	7-13
Множественная хондродисплазия	6,3-9,1
Акроцефалосиндактилия	3-4
Ахондроплазия	5,1-13
Аниридия	2-3
Микрофтальмия	5
Синдром Гиппеля-Линдау	0,18
Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия Ландузи-Дежерина	8-11
<b>2. Аутосомно-рецессивные заболевания</b>	
Микроцефалия	27
Амавротическая идиотия	11
Буллезный эпидермолиз	5
Врожденный ихтиоз	11
<b>3. X-сцепленные рецессивные болезни</b>	
Мышечная дистрофия Дюшенна/Бекера	43-105
Гемофилия А	37-52
Гемофилия В	2-3
Ихтиоз	24
Глазо-лице-пальцевой синдром	5

но-доминантному типу, позволяет педиатру рано заподозрить наследственную природу заболевания, поставить правильный диагноз и дать квалифицированный медико-генетический прогноз.

Перечень аутосомно-доминантных наследственных заболеваний довольно велик. В настоящем разделе нашли отраже-

**Таблица 4.2.0.2. Число новых случаев менделирующих болезней в Российской Федерации (за 1 год на 1 млн. населения) [2]**

Типы наследственных болезней	Число новых случаев
Аутосомно-доминантные	15,2
Аутосомно-рецессивные	13,2
X-сцепленные	3,6
Все менделирующие болезни	32,0

ние наиболее значимые для педиатрической практики нозологические формы патологии.

#### 4.2.1. Синдром Марфана

Синдром Марфана относится к моногенным болезням соединительной ткани - группе различных по происхождению нозологических форм, которые объединяют наследственные нарушения обмена соединительной ткани. Большая часть этой патологии обусловлена нарушением ферментных систем, контролирующих синтез структурных белков. Почти все эти болезни приводят к тяжелым инвалидирующим расстройствам.

Синдром Марфана впервые описан Вильямсом в 1876 г. Свое название заболевание получило от французского педиатра Марфана, наблюдавшего девочку с характерным симптомокомплексом болезни 20 лет спустя.

Частота синдрома Марфана в общей популяции составляет 4 : 100 000 [3].

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью мутантного гена [3]. Однако в 1992 г. мексиканские исследователи [4] на основании наблюдения трех поколений одной семьи, в которой пять из шести sibсов имели типичные признаки синдрома Марфана, высказали предположение о возможности аутосомно-рецессивного наследования патологии. Трое из этих детей (одна девочка и два мальчика) погибли от разрыва аневризмы аорты в возрасте 9, 12 и 14 лет. На основании отсутствия у больных умственной отсталости и метаболических нарушений была исключена гомоцистинурия. Тщательное обследование ближайших родственников пробандов (родителей sibсов, их дедов, бабушек и дяди по отцовской линии) не выявили у них признаков синдрома Марфана. Все это позволило авторам отвергнуть аутосомно-доминантное наследование заболевания, появ-

ление свежих мутаций и трактовать данный случай как пример возможного ауто-сомно-рецессивного наследования синдрома Марфана.

Мутантный ген *FBN1* локализован на длинном плече хромосомы 15, в локусе q 12,1. Этот ген кодирует синтез гликопротеина внеклеточного матрикса фибриллина-1 [5, 6]. Ген *FBN1* имеет размер более 200 т.п.н., состоит из 65 экзонов, что крайне затрудняет прямой анализ мутаций в этом гене. По этой же причине до сих пор остаются бездоказательными генотип-фенотипические корреляции [5]. В настоящее время для диагностики семейных случаев синдрома Марфана, как правило, используется непрямой метод, основанный на применении высокополиморфных тесно сцепленных с геном *FBN1* микросателлитных ДНК-маркеров. Разработана панель из девяти ДНК-маркеров и доказана ее высокая информативность (практически для всех 100% семей с синдромом Марфана) [6]. Анализ спорадических случаев заболевания (составляющий 25-30% от всей патологии), напротив, базируется на методе прямой диагностики мутаций в гене *FBN1*. Преимущества прямой диагностики синдрома Марфана очевидны и заключаются в выявлении как точковых мутаций, так и мутаций сплайсинга. С помощью этого метода возможно также пренатальное установление диагноза [7]. В основе болезни лежит недостаточность синтеза фибриллина-1 [3].

**Клинические проявления.** Клиническая картина заболевания характеризуется поражением многих жизненно важных органов и систем: опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и зрения, ЦНС. Так, среди конституциональных особенностей и нарушений скелета наиболее часто встречаются долихопластический (астенический) морфотип, высокий рост (как правило, выше 97 центиля) при выраженном дефиците массы тела (обычно ниже третьего центиля), арахно-

дактилия («паучьи» пальцы) кистей и стоп, кифосколиоз, воронкообразная или килевидная деформации грудной клетки, плоскостопие, узкий лицевой скелет, «готическое» небо [6, 7]. Типичны также антимонголоидный разрез глаз, «крупный» нос, большие низкорасположенные ушные раковины, «птичье» выражение лица (рис. 4.2.1.1. и 4.2.1.2.).

В периоде новорожденности из перечисленных особенностей скелета, как правило, выявляются только долихопластический морфотип и арахнодактилия. Остальные симптомы формируются в более поздние периоды постнатального развития (обычно в течение первых семи лет жизни ребенка) [9].

Поражение сердца и сосудов - один из кардинальных признаков синдрома Мар-

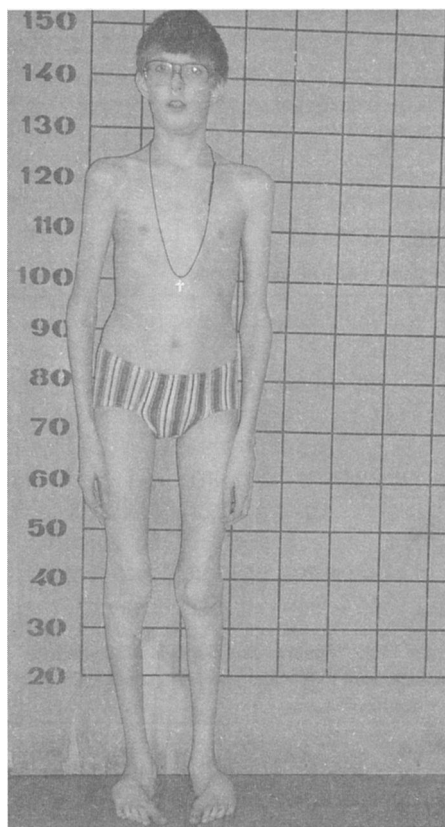


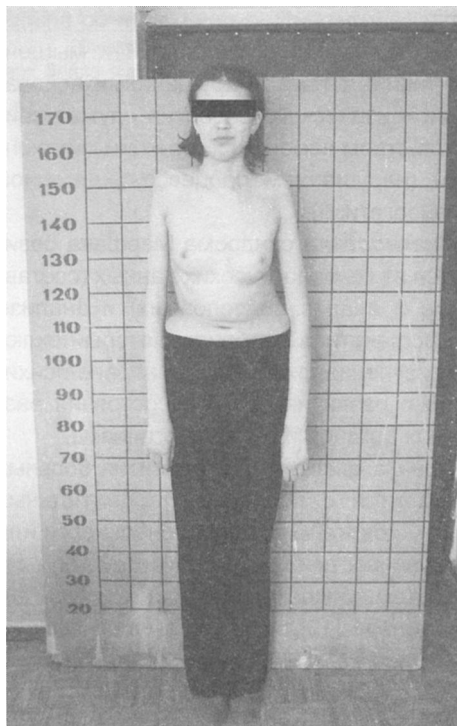
Рис 4 2 1 1 Ребенок 12 лет с синдромом Марфана. Долихопластический морфотип, узкий лицевой скелет, «птичье» лицо.

фана. Наиболее типичны среди них - пролапс митрального клапана и аневризма аорты. Сердечно-сосудистые нарушения регистрируются уже на первом-втором годах жизни ребенка, при этом отмечается постепенное увеличение диаметра аорты, достигающее критических размеров (до 6 см и более), чаще в возрасте от 16 до 45 лет. Грозным осложнением аневризмы аорты является расслоение ее стенок, которое может быстро прогрессировать, захватывая всю длину аорты и отходящие от нее сосуды. Такие осложнения, как правило, заканчиваются летально.

Бронхолегочная система также вовлекается в патологический процесс при синдроме Марфана. Предпосылкой для этого являются механическое сдавление дыхательных путей при деформациях грудной клетки и изменения соединительно-тканых структур легочной ткани. Нарушения органов дыхания в виде спонтанного пневмоторакса, легочной эмфиземы, инфаркта легкого встречаются с частотой от 10 до 75% [3, 9]. Наряду с этим, имеются сведения о врожденном недоразвитии одной из долей легкого, поликистозе легких, врожденной буллезной эмфиземе, двусторонних бронхоэктазах [3, 10].

К наиболее типичной патологии органа зрения при синдроме Марфана относится вывих и подвывих хрусталика (вследствие слабости цинновой связки). Как правило, эта патология сочетается с миопией или гиперметропией высокой степени [3, 10, 11]. Подвывих хрусталиков диагностируется обычно на 1-5 годах жизни, а иногда даже в 7 лет при оформлении ребенка в школу. Реже встречаются вторичная глаукома, катаракта, отслойка сетчатки. Эти изменения чаще выявляются у больных более старшего возраста - 15-18-40 лет [11].

IQ (коэффициент интеллектуального развития) у большинства детей с синдромом Марфана обычно соответствует норме - 85-115 единиц. Встречаются лица с очень высоким интеллектом, у которых



**Рис. 4.2.1.2. Девочка 10 лет с синдромом Марфана. Длинные тонкие конечности, высокий рост, диссоциация массоростовых параметров, кифосколиоз.**

Ю превышает верхнюю границу нормы - 115 ед. Так, установлено, что ряд всемирно известных людей страдали синдромом Марфана, среди них следует упомянуть президента США А.Линкольна и великого скрипача Паганини [8]. Однако может иметь место определенное своеобразие психических процессов, которое проявляется в неравномерной интеллектуальной деятельности, а также в личностных особенностях больных (раздражительности, плаксивости, завышенной самооценке) [9].

Для всех детей с синдромом Марфана характерна низкая переносимость физической нагрузки, которая нередко сопровождается болями в мышцах. Возможны также периодические приступы мигреноподобной головной боли, возникающей, как правило, на фоне или после эмоционально-физических нагрузок [12]. Эти при-

знаки заболевания в сочетании со слабостью, гипотонией и гипоплазией мышечной ткани, а также нарушениями показателей физического развития служат свидетельством изменения функции митохондрий (нарушением процессов клеточной биоэнергетики).

**Диагностика** синдрома Марфана базируется на генеалогических данных (составление и анализ родословных) и анализе морфофенотипа пробанда, который включает изучение физического, нервно-психического развития детей и состояния различных органов и систем организма.

Оценка физического развития больных проводится с помощью перцентильных шкал Стюарта. О пропорциональности или гармоничности отдельных частей тела судят путем использования индекса Дю Ранга-Лайнера [15], который вычисляется по формуле:  $A/V \times 100$ , где А - отношение фактической массы тела к 50 перцентилю массы, соответствующей росту больного, а В - отношение фактической длины тела к 50 перцентилю роста соответствующего возраста. Индекс количественно отражает вариации физического развития. При этом показатель 89 и ниже соответствует высокому росту при дефиците массы тела, показатели - 110-119 - избыточной массе тела, свыше 120 - ожирению [8]. Для детей с синдромом Марфана индекс Дю Ранга-Лайнера, как правило, составляет 51-81 [13].

По резолюции совещания, посвященного синдрому Марфана [15], для постановки диагноза необходимо наличие минимум одного из пяти основных симптомов заболевания (вывих хрусталиков, аневризма аорты, арахнодактилия, деформация грудины, кифосколиоз) и двух дополнительных (миопия, пролапс митрального клапана, умеренная гиперподвижность суставов, высокий рост, плоскостопие, стрии, пневмоторакс). Установлено, что в 90% всех случаев синдрома Марфана трудностей в постановке правильного диагноза, как правило, не воз-

никает. Однако в 10% - диагностика затруднена. В подобных ситуациях особенно необходимо чрезвычайно тщательное обследование максимально большего числа родственников больного. Программа обследования для таких семей должна обязательно включать консультативные осмотры окулиста, кардиолога и проведение эхокардиографии.

В диагностике синдрома Марфана широко используются также результаты рентгено-функциональных методов исследования. Так, для оценки арахнодактилии используют показатели метакарпального индекса (отношение длины к ширине второй-пятой метакарпальных костей), вычисляемого по рентгенограмме правой кисти. У больных с синдромом Марфана наблюдается увеличение этого показателя до 8,0-11,0, при норме 6,4-7,9 [10-13].

Характер и степень тяжести сердечно-сосудистой патологии оценивают по данным эхокардиографии, ЭКГ, холтеровскому мониторингованию. Анализ состояния бронхолегочной системы проводят по результатам исследования функции внешнего дыхания. У подавляющего числа детей с синдромом Марфана регистрируются изменения этих показателей, проявляющиеся в нарушении механики дыхания, вздутии легочной ткани, неравномерности распределения в легких вдыхаемого воздуха, гиперкапнии [9].

У детей с синдромом Марфана обнаруживается снижение репарационной способности ДНК-лимфоцитов, что необходимо принимать во внимание при рентгенологическом обследовании, выборе профессии и места жительства больных [11].

При синдроме Марфана имеет место увеличение (в два раза и более) выведения с мочой гликозаминогликанов и их фракций, при этом особенно резко возрастает почечная экскреция хондроитин-4-6-сульфатов и в меньшей степени - гиалуроновой кислоты и гепаран-сульфата. На более высокая концентрация в моче хон-

Таблица 4.2.1.1 Дифференциальная диагностика синдрома Марфана с фенотипически сходными заболеваниями

Признаки заболевания	Синдромы				
	Билса	Стиклера	Вейла-Марчезани	Марфана	гомоцистинурия
Аутосомно-доминантный тип наследования	+	+	-	+	-
Аутосомно-рецессивный тип наследования	-	-	+	-	+
Астеническое телосложение	+	+	-	+	+
Гиперстеническое телосложение	-	-	+	-	-
Арахнодактилия	+	+	-	+	+
Деформация грудной клетки	+/-	-	-	<b>11-</b>	+/-
Кифосколиоз	+/-	+/-	-	+	+
Врожденные контрактуры суставов	+	-	-	-	-
Артрозоартриты	-	+	-	-	-
«Мятое» ухо	+	-	-	-	-
Врожденные пороки сердца	-	-	+/-	+/-	-
Пролапс митрального клапана	+/-	+/-	+/-	+	+/-
Аневризма аорты	-	-	-	+	-
Тромбозмболии	-	-	-	-	+
Подвывих хрусталиков	-	-	+/-	+	+
Микросферофоклия	-	-	+	-	-
Миопия высокой степени	-	+	+/-	+	+/-
Снижение интеллекта	-	-	-	-	+
Параличи и парезы	-	-	-	-	+
Повышение уровня метионина, появление гомоцистина в сыворотке крови и моче	-	-	-	-	+

дроитин-4-6-сульфатов отмечается у детей, в клинической картине которых преобладают грубые скелетные нарушения. В моче обследованных больных с синдромом Марфана определяется также повышенное содержание (в два раза и более) иминокислоты оксипролина. При этом выявляется четкая зависимость показателей экскреции оксипролина от тяжести заболевания и возраста больных: наибольшие значения отмечаются у детей с выраженной клинической симптоматикой и в возрасте от 8 до 18 лет. При изучении выделения с мочой оксизилгликозидов у 90% детей с синдромом Марфана обнаруживаются их превышение и изменение соотношения дисахаридной и моносахаридной фракций [11].

О нарушении процессов клеточной биоэнергетики у больных с синдромом Марфана свидетельствует ряд биохимических параметров: умеренное повышение уровня молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови, оцениваемое на фоне стандартного глюкозотолерантного теста (1,75 г/кг массы тела); снижение содержания макроэргов в крови (АТФ, АДФ, АМФ) и изменения процессов

перекисного окисления липидов, характеризующиеся увеличением показателей малонового диальдегида, гидроперекисей и снижением антиокислительной активности плазмы.

Морфологическими критериями митохондриальной недостаточности являются: наличие «рваных красных волокон» в биоптате скелетной мышцы в количестве от 20% до 40% (при норме до 5%), субсарколеммальные скопления гликогена, липидов и кальция при сохранной активности митохондриальных ферментов (цитохромоксидазы, сукцинатдегидрогеназы) [13].

**Дифференциальная диагностика.** Основные дифференциально диагностические признаки синдрома Марфана и фенотипически сходных заболеваний суммированы в табл. 4.2.1.1. Синдром Марфана следует также дифференцировать с «марфаноидными» типами синдрома Элерса-Данлоса. Однако, по данным исследователей [15], поражение аорты при синдроме Элерса-Данлоса встречается значительно реже и регистрируется лишь у 3,7% больных. Наряду с этим, при синдроме Марфана, как правило, отсутствуют такие типичные для синдрома Элерса-

са-Данлоса изменения кожи, как «псевдоопухоли» и «папиросные» рубцы. Образование стрий у лиц с синдромом Марфана также считается дополнительным диагностическим критерием для разграничения этих заболеваний [15].

«Марфаноподобный» фенотип имеют больные с множественной эндокринной неоплазией ПВ типа (МЭН ИВ) [9]. Однако наличие подслизистых неврином, огрубляющих черты лица больных, и отсутствие поражения сердца и крупных сосудов (аорты) позволяют исключить синдром Марфана у этих детей.

Аномалии половых хромосом - синдромы Клайнфельтера (47,XXY) и 47,XYU также необходимо дифференцировать с синдромом Марфана. Более грубое снижение интеллекта, отсутствие патологии глаз и сердечно-сосудистой системы, наряду с результатами цитогенетических исследований, позволяют поставить правильный диагноз.

**Лечение.** Детям с синдромом Марфана показана комплексная терапия, включающая широкий спектр лекарственных препаратов: средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему, стимуляторы ЦНС, энерготропные препараты и антиоксиданты по схеме «Комплекс терапевтических воздействий, применяемый для лечения больных с синдромом Марфана»:

Бета-адреноблокаторы - обзидан, атенолол - 10 мг/сут, длительность 6-12 и более мес.

Энерготропные и антиоксидантные препараты:

- рибоксин - 1 табл. (0,2) 2 раза в день в течение 1 мес, 3 курса в год;
- витамины В<sub>1</sub> В<sub>2</sub> - 10 мг/сут, 10 дней ежемесячно;
- аскорбиновая кислота до 500 мг/сут, в течение 1 мес, 3-4 курса в год;
- токоферол (вит. Е) до 100 мг/сут, в течение 3-4-месячных курсов в год;
- элькар - 200-400 мг/сут, 3 мес, 2-3 курса в год;
- димефосфон - 30 мг/кг - 1 мес, 3-4 курса в год;

• коэнзим Q-10 - 30 мг 2-3 раза в сут, 3 мес, 2-3 курса в год;

• лимонтар - 5 мг/кг/сут, 10 дней, 4 курса в год;

• ноотропные препараты: пирацетам - 200-400 мг 2 раза в сут в течение 2 мес, 3 курса в год.

Наряду с медикаментозными средствами, детям с синдромом Марфана необходимо также комплекс дополнительных лечебных воздействий, включающий: магнитотерапию на суставы (курс 10 сеансов; 3 курса в год), электросон (курс 10 сеансов - дважды в год); лечебную физкультуру с преимущественным воздействием на опорно-двигательный аппарат (курс 14 дней; 4 курса в год), санатории для больных с нарушениями функций костей и суставов или сердечно-сосудистой системы (курс лечения 24 дня - 1 раз в год).

По показаниям, проводится оперативное лечение: торакопластика, аневризмэктомия, пластика аорты, экстракция хрусталика, тонзиллэктомия и аденотомия. Осуществляется также регулярная санация (не менее двух раз в год) хронических очагов инфекции полости рта и зубов.

Под воздействием комплексной терапии у 78-80% детей с синдромом Марфана отмечаются улучшение или стабилизация основного патологического процесса. Клиническими критериями эффективности проводимого лечения служат повышение толерантности к физическим нагрузкам, нарастание мышечной силы, стабилизация диаметра аорты (по данным эхокардиографии) и тенденция к нормализации показателей функции внешнего дыхания, улучшение мелкой моторики, повышение эмоционального тонуса, увеличение объема произвольной памяти и концентрации внимания, повышение школьной успеваемости.

Положительная биохимическая динамика проявляется в снижении уровня молочной и пировиноградной кислот, уменьшении содержания малонового диальдегида и гидроперекисей, увеличении антиоксидан-

лительной активности плазмы и суммарного содержания макроэргов.

При наблюдении за больными с синдромом Марфана необходимо выполнять следующие требования к режиму труда, отдыха и реабилитации:

- детям с синдромом Марфана разрешаются занятия физкультурой только по ослабленной программе (спецгруппы и группы ЛФК);
- категорически запрещаются занятия в спортивных секциях, участие в соревнованиях, сельскохозяйственных работах, походах на длительные дистанции по пересеченной и горной местности, ношение тяжестей (не более 3 кг);
- категорически запрещены специальности, связанные с профессиональной вредностью: контакты с химическими веществами, лаками, красками, работа в условиях высоких температур и воздействия радиации, а также профессии, сопряженные с вибрацией, требующие высокой остроты зрения, больших физических и эмоциональных затрат;
- при выборе места жительства больным противопоказаны жаркий климат и зоны повышенной радиации;
- беременным женщинам с синдромом Марфана необходимо один раз в 2 мес проводить эхокардиографию. При диаметре аорты 45 мм и выше следует безотлагательно решать вопрос о целесообразности дальнейшего сохранения беременности;
- родоразрешение женщин с синдромом Марфана необходимо осуществлять с помощью кесарева сечения в специализированных родильных домах для рожениц с патологией сердечно-сосудистой системы.

Профориентация: больным с синдромом Марфана следует рекомендовать выбор профессий, не связанных с физическим перенапряжением (гуманитарные - юрист, педагог, экономист, биолог и пр.).

**Профилактика.** Больным с синдромом Марфана, вступающим в брак, показано

медико-генетическое консультирование - информация о степени повторного риска развития у детей аналогичного заболевания. Наряду с этим, необходима также пренатальная диагностика.

#### 4.2.2. Синдром Элерса-Данлоса

Синдром Элерса-Данлоса объединяет генетически гетерогенную группу поражений соединительной ткани. По утверждению V.A.McKusick, первый очевидный случай синдрома Элерса-Данлоса описан в 1682 году хирургом из Амстердама J.Van Meckeren. Автор наблюдал 17-летнего юношу, имевшего необычную растяжимость кожи. Почти два века спустя после первых сведений о синдроме Элерса-Данлоса, в 1892 г., русским дерматологом А.Н.Черногубовым было опубликовано сообщение о двух больных с этим заболеванием. Автор обратил внимание на тяжелое поражение кожи и суставов у пациентов и расценил данное состояние как генетически детерминированную «задержку вообще всей соединительной ткани».

Почти 10 лет спустя, в 1901 г., датский дерматолог Эвард Элерс отметил сочетание гипермобильности суставов и подкожных кровоизлияний, а еще через 7 лет, в 1908 г., парижский дерматолог Генри-Александр Данло впервые включил в симптомокомплекс заболевания подкожные псевдоопухли.

В дальнейшем (примерно через 30 лет) болезнь получила общепринятое название по имени этих двух исследователей. Следует заметить, что в России чаще встречается произношение «Данлос», хотя французская фамилия этого автора звучит как «Данло» (Danlos). Фамилия русского исследователя незаслуженно исчезла из названия синдрома, хотя ученые других стран неоспоримо признают А.Н.Черногубова первооткрывателем данной патологии [16].

Синдром Элерса-Данлоса - одно из наиболее распространенных наследствен-

ных заболеваний соединительной ткани. Его частота составляет, по данным различных авторов, 1 : 100 000-1 : 5000 новорожденных [16-18]. Однако считается, что данная патология встречается гораздо чаще, так как многие, так называемые «стертые» формы болезни, остаются не диагностированными [18].

**Этиология и патогенез.** Согласно современным представлениям, синдром Элерса-Данлоса объединяет группу заболеваний, в основе которых лежат различные наследственные дефекты коллагенов. Коллагены - семейство структурных белков экстраклеточного матрикса соединительной ткани. Они являются преобладающим компонентом экстраклеточного матрикса кожи, сухожилий, костной и хрящевой тканей, стромы всех паренхиматозных органов, стенок кровеносных сосудов и кишечника, базальных мембран.

Молекулы всех коллагеновых белков состоят из трех  $\alpha$ -цепей - мономеров, причем существуют как гомо-, так и гетеротримеры. Каждая молекула имеет трехспиральный коллагеновый домен, характеризующийся аминокислотной последовательностью, повторяющейся в виде Gly - X-Y, где Y-позицию в большинстве случаев занимают гидроксипролин или гидроксизин, а глицин является каждой третьей аминокислотой в  $\alpha$ -цепи.

В настоящее время идентифицировано 19 типов коллагеновых белков [19], из них при синдроме Элерса-Данлоса в патологический процесс вовлечены коллагеновые белки I, III и V типов (COL I, COL III, COL V) [20-22]. Проблемы изучения этиологии и патогенеза синдрома Элерса-Данлоса, как и других моногенных заболеваний соединительной ткани, обусловлены сложностью механизмов регуляции синтеза и функционирования коллагеновых белков. Первичным продуктом трансляции коллагеновой мРНК являются преколлагеновые  $\alpha$ -цепи, подвергающиеся сложному внутри- и внеклеточному процессингу с участием, по меньшей мере, десяти различных фермен-

тов. Установлено, что при синдроме Элерса-Данлоса причиной дефекта коллагена в одних случаях являются различные мутации генов коллагеновых цепей, а в других - патология ферментов, принимающих участие в синтезе коллагена.

**Классификация** синдрома Элерса-Данлоса неоднократно изменялась в течение ряда лет. Первая была предложена в 1967 г. [23] и базировалась лишь на особенностях клинической симптоматики, в соответствии с которой автор выделял только три типа болезни: классический, умеренный варикозный и артериальный. Более поздняя классификация, предложенная P.Beighton в 1970 г. [24], основывалась на клинико-биохимических показателях и включала 11 типов синдрома Элерса-Данлоса (табл. 4.2.2.1.). В 1986 г. на Международном конгрессе по наследственным заболеваниям соединительной ткани классификация синдрома Элерса-Данлоса вновь была пересмотрена, в результате чего из нее были изъяты IX и XI типы болезни. Эти типы были расценены как самостоятельные нозологические формы, не относящиеся к синдрому Элерса-Данлоса. Появление и совершенствование молекулярно-генетических исследований обусловило необходимость пересмотра и этой классификации, и в 1997 г. предложена новая (табл. 4.2.2.1.), включающая шесть типов заболевания [25]. В основу последней классификации положены, преимущественно, этиологические факторы. Не исключено, что новые научные достижения приведут к очередному изменению существующего подразделения синдрома Элерса-Данлоса.

**Клинические проявления.** Основным признаком синдрома Элерса-Данлоса являются изменения свойств кожи, проявляющиеся гиперрастяжимостью, легкой ранимостью, тонкостью, хрупкостью и слабостью фиксации с подлежащими тканями. Кожу можно приподнять на 1,5-2 см в тех местах, где это практически невозможно



у здорового человека - на лбу, кончике носа. При минимальном травмировании кожи легко возникают «рваные» раны, которые заживают крайне медленно с образованием атрофических рубцов с тонкой лоснящейся морщинистой поверхностью («папиросные» рубцы). Нередко также формирование келоидных рубцов, обычно послеоперационных; при этом хирурги обращают внимание на частое расхождение швов и сравнивают ткани больного с влажной промокательной бумагой [26]. Характерно наличие «псевдоопухолей», локализующихся, как правило, в местах наибольшего давления (например, в области коленных и локтевых суставов) и представляющих собой конгломераты деструктивных элементов соединительной ткани и организующихся гематом. Наряду с этим, на передневнутренней поверхности голени и предплечий нередко пальпируются маленькие плотные подкожные рентгеноконтрастные кистоподобные узелки. Их возникновение связано с фиброзированием подкожных жировых долек,

вследствие нарушения кровообращения и последующей кальцификации.

У больных встречаются трофические язвы, чаще расположенные на коже в области коленных суставов и голени.

Следует подчеркнуть, что отличительным признаком синдрома Элерса-Данлоса является отсутствие стрий, что, по видимому, также обусловлено гиперэластичностью и эластичностью кожи больных [11].

Слизистые оболочки при синдроме Элерса-Данлоса также характеризуются гиперэластичностью. Этим объясняется наличие у ряда больных признака Горлина (способность достать языком кончик собственного носа), встречающегося у половины пациентов с синдромом Элерса-Данлоса и у 10% здоровых лиц.

Типичным признаком заболевания является гиперподвижность суставов, в результате которой больные могут выполнять сложные акробатические упражнения без предварительной тренировки. Эта способность обычно проявляется в конце перво-

Таблица 4.2.2.1. Модификации классификации синдрома Элерса-Данлоса

Классификация по P.Beighton (1970) [24]	Международная классификация (1986) (номер типа и синоним)	Новая классификация 1997 [25]	Молекулярный дефект
I	I Gravi	Классический тип	Мутации в генах COLVA1, COLVA2, COLIA1
II	II Mitis	Гипермобильный тип Васкулярный тип	(COLIIIA1, COLIA1) COLIIIA1
III	III Гипермобильный		
IV	IV Сосудистый (васкулярный), экхиматозный		
V	X-сцепленный	Кифосколиотический тип Артрохолазия	Мутации в гене лизил-гидроксилазы Мутации в генах COLIA1, COLUA2
VI	VI Глазосколиотический		
VII (A, B)	VII Врожденный множественный артрохолазис	Дерматоспараксис	Мутации в гене проколлагеновой (I) N-терминальной пептидазы
VII (C)			
VIII	VII Периодонтальный	-	
IX (Occipital Horn syndrome)	-	-	
X	X Аномалия фибронектина	-	
XI (Familial Joint Hypermobility syndrome)	-	-	

го-начале второго года жизни, когда ребенок начинает самостоятельно ходить. Для характеристики гиперподвижности суставов используется шкала P.Beighton [25], включающая пять признаков - четыре парных и один непарный:

1. пассивное тыльное сгибание мизинца более 90° (по одному баллу для каждой руки);
2. пассивное приведение большого пальца к сгибательной поверхности предплечья (по одному баллу для каждой руки);
3. переразгибание локтевых суставов более 10° (по одному баллу для каждой руки);
4. переразгибание коленей более 10° (по одному баллу для каждой ноги);
5. наклон вперед, не сгибая коленей, с касанием пола ладонями (один балл).

Гипермобильностью считается наличие пяти и более баллов по данной шкале.

Следствием гиперподвижности могут быть повторные вывихи и подвывихи суставов, иногда осложняющиеся выпотом в суставную сумку и остеоартритом. Характерен врожденный вывих бедра. Типичны также кифозы, кифосколиозы, деформации грудной клетки. Мышечная гипотония бывает настолько выраженной, что может имитировать нервно-мышечное заболевание. У больных легко возникают грыжи, обусловленные снижением механической плотности фасций.

Геморрагический диатез довольно часто сопровождает синдром Элерса-Данлоса. У больных легко возникают экхимозы, кровоподтеки, гематомы различной локализации. Довольно типичны кровотечения из десен, носа, матки, желудочно-кишечного тракта, продолжительная необъяснимая гематурия.

При синдроме Элерса-Данлоса нередко встречаются следующие изменения органа зрения: птоз, косоглазие, легкость выворота век, голубые склеры, кератоконус, микрокорнеа, эктопия хрусталиков, миопия, ангиоидные полоски на глазном дне [16, 17].

У больных с синдромом Элерса-Данлоса в ряде случаев обнаруживаются частич-

ное отсутствие зубов, их неправильное формирование, аномальное расположение и уменьшение в размерах.

Поражение внутренних органов также типично для синдрома Элерса-Данлоса, из них наиболее опасны повреждения сердца и сосудов, бронхолегочной системы. Возможны разрывы сосудов от крупного до мелкого калибров, множественные их аневризмы (аорты, сосудов головного мозга), артериовенозные фистулы [27]. Нередко встречается варикозное расширение вен. Изменения сердца характеризуются формированием различных врожденных пороков (септальные дефекты, стеноз атриовентрикулярного клапана, тетрада Фалло, аномалия Эбштейна и др.), пролапс митрального и трикуспидального клапанов [28].

Легочная патология проявляется эмфиземой, спонтанным пневмотораксом, трахеобронхомегалией [26].

Наряду с этим, описаны больные с дивертикулами желудочно-кишечного тракта (желудка, двенадцатиперстной кишки, толстого кишечника), мегаколоном, птозом внутренних органов, выпадением прямой кишки, спонтанными перфорациями кишечника [32].

Многие исследователи обращают внимание на акушерско-хирургические проблемы, которые нередко возникают у больных с синдромом Элерса-Данлоса. Так, для беременных женщин с этим заболеванием существует реальная опасность преждевременного излития околоплодных вод, послеродовых кровотечений, расхождения симфиза и наложенных швов или их плохого заживления, выпадения матки [31]. Дети с синдромом Элерса-Данлоса часто рождаются недоношенными вследствие хрупкости околоплодных оболочек, нередко имеют вывих тазобедренных суставов и псевдопарез плечевого нерва, при этом акушеры обращают внимание на трудности перевязки пупочного канатика [31, 32].

Для синдрома Элерса-Данлоса характерно прогрессирующее течение. Так, при-

знаки гипермобильности суставов, нарушение осанки, деформация грудины, шум в области сердца, петехиальная сыпь и экхимозы могут появляться в возрасте одного-двух лет. Снижение остроты зрения, как правило, выявляется в пять-восемь лет. В пре- и пубертатный периоды патологическая симптоматика нарастает: из-за легкой ранимости кожи формируются «папиросные» и келоидные рубцы, псевдоопухоли; увеличивается степень сколиоза, пролабирование клапанов сердца, дилатация его полостей; прогрессирует слабость связочного аппарата, приводящая к развитию осложнений (вывихи суставов, кровоизлияния в полость суставов).

**Характеристика типов синдрома Элерса-Данлоса**

**Классический тип синдрома Элерса-Данлоса**

Согласно последней классификации эта форма заболевания объединяет I и II типы предыдущей классификации синдрома Элерса-Данлоса. По данным McKusick, удельный вес классического и гипермобильного типов патологии (I, II и III типы по предшествующей классификации) составляет 90% среди всех случаев синдрома Элерса-Данлоса [17].

Тип наследования - аутосомно-доминантный.

Этиология классического типа болезни до настоящего времени окончательно не установлена. Остаются противоречивыми сведения о вовлечении в патологический процесс наиболее распространенных типов коллагена - I, II, III [29,30]. В последние годы появились сообщения об обнаружении мутаций в  $\alpha 1$  и  $\alpha 2$  цепях генов коллагена V-типа. Этот фибриллярный коллаген представлен, как правило, гетеротримером -  $[\alpha 1(V)]_2 \alpha 2(V)$ . Несмотря на относительно небольшие количества, коллаген V-типа играет важную роль в фибрилlogenезе и, по результатам ряда исследований, регулирует диаметр коллагена I типа [31].

В 1995 г. впервые было выявлено сцепление гена COLVA I и II типов синдрома Элерса-Данлоса (согласно прежней классификации) в большой британской семье [21]. Год спустя (1996 г.) было высказано предположение, что I и II типы заболевания (в соответствии со старой классификацией), вероятнее всего, аллельны [32]. Следует заметить, что все описанные до сих пор мутации в генах COL V при классическом типе синдрома Элерса-Данлоса различны, в связи с чем установление генотипических корреляций затруднено.

Эффект мутаций в гене COL5A1 заключается, по-видимому, в дестабилизации молекулы за счет нарушенных связей мутантной цепи с нормальными  $\alpha 1$  (V) цепями. Относительно недавно (1998 год) появились сообщения о мутациях в гене COL5A2 [22, 33]. Среди этих мутаций описаны замены глицина в составе коллагенового триплета.

Наряду с мутациями в генах коллагена, причиной классического типа синдрома Элерса-Данлоса могут быть мутации в генах белков экстрацеллюлярного матрикса, среди которых наиболее значимы - декорин, люмикан, тенасцин [34].

Таким образом, стала очевидной генетическая гетерогенность классического типа синдрома Элерса-Данлоса.

Основными диагностическими критериями классического типа болезни следует считать гиперрастяжимость кожи, характерные атрофические рубцы, гипермобильность суставов. К дополнительным диагностическим признакам относятся гладкость и бархатистость кожи, подкожные узелки и псевдоопухоли, осложнения гипермобильных суставов (растяжения, вывихи и подвывихи, плоскостопие), мышечная гипотония и задержка моторного развития, легкое возникновение экхимозов, проявления повышенной растяжимости и хрупкости тканей (грыжи, цервикальная недостаточность, пролапсы внутренних органов), хирургические осложне-

ния (послеоперационные грыжи, расхождение швов и пр.).

Заболевание может варьировать по степени тяжести (тяжелое, средней тяжести, умеренное). Повторные вывихи наиболее типичны для плечевых, височно-нижнечелюстных суставов и надколенников. Часто отмечаются снижение толерантности к физической нагрузке, мигреноподобные головные боли, а также боли в костях (особенно нижних конечностей), суставах и мышцах.

#### **Гипермобильный тип синдрома Элерса-Данлоса**

Согласно прежней классификации, эта патология называлась «доброкачественным гипермобильным типом», что свидетельствует о преобладании в клинической картине выраженной гипермобильности суставов.

Тип наследования - аутосомно-доминантный.

Молекулярный дефект, обуславливающий развитие данного типа, окончательно не установлен. Высказано предположение о вовлечении в патологический процесс коллагена III типа. Эта гипотеза основана на выявленной замене глицина в молекуле коллагена III типа у членов семьи с типичными симптомами гипермобильного варианта синдрома Элерса-Данлоса [35]. Мнение о заинтересованности I типа коллагена базировалось на определении идентичной мутации в гене коллагена этого типа у женщины и ее четырех детей с клиническими признаками данной патологии [36]. Однако только результаты дальнейших исследований могут достоверно констатировать, патогномоничны ли описанные мутации для гипермобильного типа синдрома Элерса-Данлоса.

Основными диагностическими критериями этого типа заболевания являются выраженная гипермобильность суставов при отсутствии или минимальных проявлениях скелетных и кожных изменений. Формирования атрофических рубцов, как правило, не

присходит. Однако боли в суставах и мышцах начинаются рано и принимают хронический и изнуряющий характер.

#### **Васкулярный тип**

Наследуется аутосомно-доминантно.

Заболевание обусловлено мутациями в гене коллагена III типа [20, 37]. Описаны различные мутации COL3A1 в регионе, кодирующем третичную структуру белка, приводящие к нарушению секреции, посттрансляционной сверхмодификации, температурной нестабильности и/или чувствительности к протеазам. Наиболее частыми видами мутаций являются замены глицина и «перескоки» экзонов. Наряду с этим, имеются сведения о различных делециях гена. Установлено, что мутации в гене COL3A1 для каждой семьи уникальны. В целом, мутации в пределах рамки считывания препятствуют нормальному синтезу и формированию структуры коллагена, однако не исключено, что в ряде случаев существуют нулевые мутации, то есть те, при которых отсутствует синтез белка. Показано, что определяемый в сыворотке крови аминотерминальный пропептид проколлагена III типа (P-III-NP), является маркером васкулярного типа синдрома Элерса-Данлоса [38]. В последние годы отмечается повышенный интерес исследователей к выяснению роли коллагена III типа у больных с аневризмами при отсутствии других признаков заболевания.

Фенотип больных с васкулярным типом синдрома Элерса-Данлоса довольно характерен, ему свойственны: узкий нос, тонкие губы, запавшие щеки и экзофтальм, обусловленный почти полным отсутствием подкожно-жирового слоя. Следует заметить, что такой внешний вид чаще формируется у взрослых лиц; у детей он выражен в меньшей степени. Гипермобильность суставов затрагивает, преимущественно, фаланги пальцев. Типичны спонтанные артериальные разрывы, чаще артерий среднего калибра, являющиеся наиболее частой причиной внезапной смерти больного.

Такие летальные исходы, как правило, происходят в возрасте 30-40 лет, но иногда и раньше. По этой причине следует рекомендовать пациентам избегать инвазивных диагностических процедур. На коже больных обычно хорошо развита венозная сеть, особенно в области груди и живота. Могут обнаруживаться также множественные экхимозы, нередко требующие проведения дифференциального диагноза с гематологическими заболеваниями и жестоким обращением с ребенком.

Беременность и роды у женщин с васкулярным типом синдрома Элерса-Данлоса могут осложняться разрывами матки, влагалища и промежности, а также маточными кровотечениями [39, 40].

Таким образом, основными диагностическими критериями васкулярного типа синдрома Элерса-Данлоса следует считать: тонкую прозрачную кожу, разрывы стенок артерий, кишечника, матки, обширные кровоизлияния, характерный фенотип.

К дополнительным диагностическим критериям относятся акрогирия, гипермобильность мелких суставов, разрыв сухожилий и мышц, косолапость, варикозное расширение вен с ранней манифестацией, артериовенозные каротидно-кавернозные фистулы, пневмоторакс (пневмогидроторакс), атрофия десневого края, случаи внезапной смерти близких родственников в возрасте до 50 лет из-за спонтанных разрывов артерий или (реже) кишечника. По мнению исследователей, наличие двух и более главных критериев с большой вероятностью указывают на наличие васкулярного типа синдрома Элерса-Данлоса и требует лабораторного подтверждения.

#### **Кифосколиотический тип**

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Эта патология обусловлена изменениями фермента лизилгидроксилазы катализирующего гидроксирование боковых лизиновых цепей, необходимых для перекрестных связей между соседними колла-

геновыми молекулами при формировании тройной спирали, что обеспечивает коллагеновым фибриллам прочность и стабильность при растяжении. В настоящее время описано пять различных мутаций в гене, кодирующем лизилгидроксилазу.

Кифосколиотическая форма болезни включает два типа - А и В. Тип А характеризуется снижением количественного уровня лизилгидроксилазы; при типе В содержание данного фермента соответствует нормальным значениям.

К основным диагностическим признакам кифосколиотического типа синдрома Элерса-Данлоса относятся генерализованная гипермобильность суставов, выраженная диффузная мышечная гипотония при рождении, кифосколиоз, проявляющийся и прогрессирующий с рождения, хрупкость склер и разрывы глазного яблока.

Дополнительными диагностическими критериями следует считать: хрупкость тканей, нередко наличие атрофичных рубцов, склонность к кровоизлияниям, разрывы артерий, «марфаноидный» фенотип, микрокорнея, выраженная остеопения (диагностированная при рентгенологическом исследовании), наличие больных sibсов в семье.

Вследствие выраженной общей мышечной гипотонии у детей с кифосколиотическим типом может отмечаться задержка моторного развития. Прогрессирующий кифосколиоз может быть причиной резкого ограничения самостоятельного передвижения больного в возрасте 20-30 лет. Хрупкость тканей является причиной разрыва глазного яблока при малейшей травме. Однако в последние годы установлено, что тяжелые осложнения со стороны органа зрения встречаются существенно реже, чем это предполагалось ранее.

#### **Артрохалазия**

Тип наследования - аутосомно-доминантный.

Выделяют две формы этого заболевания - типы А и В. Оба типа обусловлены

мутациями, соответственно, в генах  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  цепей коллагена I типа (COL1A1 и COL1A2). Коллаген I типа является основным типом коллагена кожи и костей, на его долю приходится около 80% всей соединительной ткани дермы. Мутации генов влекут за собой нарушение функции N-терминальной пептидазы, что приводит к аномальному фибриллогенезу коллагена I типа.

К основным диагностическим признакам артролазии относятся врожденный вывих бедра, тяжелая генерализованная гипермобильность суставов, сопровождающаяся частыми повторными вывихами и подвывихами.

К дополнительным критериям относят гиперрастяжимость кожи, мышечную гипотонию, хрупкость тканей, формирование атрофических рубцов, частые кровоизлияния, кифосколиоз, наличие остеопении, подтвержденной рентгенологически.

#### **Дерматоспраксис**

Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Название этого типа синдрома Элерса-Данлоса было взято по аналогии с фенотипом и биохимическим дефектом, выявленным ранее у крупного рогатого скота, овец и других животных.

Заболевание обусловлено мутациями в гене, кодирующем N-терминальную пептидазу проколлагена I типа, что влечет за собой дефицит этого фермента и нарушение фибриллогенеза.

Патология встречается крайне редко, поэтому клинические проявления болезни изучены недостаточно.

Основными диагностическими критериями на сегодняшний день являются: отслаивающаяся избыточная кожа, выраженная хрупкость кожи.

К дополнительным диагностическим критериям относят: наличие мягкой, тестообразной консистенции кожи, легкое образование кровоизлияний, формирование больших грыж (пупочных, паховых),

преждевременный разрыв плодных оболочек.

Отличительными признаками этого типа синдрома Элерса-Данлоса являются нормальное заживление ран и отсутствие атрофических рубцов. Избыток кожи на лице больных фенотипически напоминает *cutis laxa*, однако *cutis laxa* не свойственны хрупкость кожи и легкое образование экхимозов.

Диагностика синдрома Элерса-Данлоса включает в качестве необходимого элемента анализ генеалогических данных (составление родословных и получение дополнительных сведений о состоянии здоровья членов семьи: родителей, братьев и сестер и других ближайших родственников больных детей).

Анализ морфофенотипа синдрома Элерса-Данлоса базируется на изучении физического, нервно-психического развития детей и состояния различных органов и систем организма. Оценка физического развития больных проводится с помощью перцентильных шкал Стюарта. Следует заметить, что большинство больных с синдромом Элерса-Данлоса имеют нормальный тип телосложения, а показатели физического развития чаще соответствуют средним значениям и гармоничны.

Показатель коэффициента интеллектуального развития больных (IQ) складывается из оценок степени развития отдельных психических процессов, таких как общение, эмоционально-волевая деятельность, состояние моторных функций, предметно-конструктивный праксис, а также навыки самообслуживания и личной гигиены. Интеллект больных с синдромом Элерса-Данлоса, как правило, соответствует норме; IQ таких детей - 85-115 единиц.

Для оценки состояния внутренних органов используются рентгено-функциональные методы исследования: ЭКГ, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эхоо-

стеометрия, рентгенография трубчатых костей, кистей и позвоночника.

При синдроме Элерса-Данлоса установлено снижение репарационной способности ДНК, что необходимо учитывать при выборе профессии и места жительства больных.

Исследование параметров свертывающей системы крови выявляет тенденцию к гиперкоагуляции, носящей, вероятно всего, компенсаторный характер.

У больных детей нередко наблюдается умеренное повышение почечной экскреции метаболитов соединительной ткани - оксипролина и гликозаминогликанов [41].

Такие клинические признаки синдрома Элерса-Данлоса, как общая мышечная гипотония, плохая переносимость физических и эмоциональных нагрузок (утомляемость, мышечные и головные боли, головокружения, рвота, иногда нарушение координации) свидетельствуют о наличии функциональных изменений митохондрий при данной патологии [42] и диктуют необходимость исследования процессов клеточной биоэнергетики у больных с синдромом Элерса-Данлоса.

Первым этапом является определение уровней молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови. Эти показатели оцениваются на фоне стандартного глюкозотолерантного теста - натошак, через 1 и 3 ч после нагрузки глюкозой (1,75 г/кг массы тела). У больных с синдромом Элерса-Данлоса наблюдается умеренное повышение содержания молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови. О нарушении процессов клеточной биоэнергетики у детей с синдромом Элерса-Данлоса свидетельствует также снижение в сыворотке крови уровней АТФ, АДФ и АМФ и изменение процессов перекисного окисления липидов, характеризующихся увеличением показателей малонового диальдегида, гидроперекисей и снижением антиокислительной активности плазмы [42].

Биохимические параметры, свидетельствующие о нарушении функции митохон-

дрий, подтверждаются морфологическими данными. У больных детей в биоптатах мышечной ткани обнаруживаются феномен «рваных» красных волокон в количестве 15-54% (при норме до 5%), аномальное перераспределение липидов и кальция и ультраструктурные изменения митохондрий [43].

Электронная микроскопия биоптатов кожи у больных с классическим типом синдрома Элерса-Данлоса обнаруживает выраженные аномалии формы фибрилл и их размера, что предполагает дефект фибриллогенеза. Однако эти признаки не являются специфичными.

**Дифференциальный диагноз** следует проводить с синдромами Марфана, Мартина-Белл (синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X) и *cutis laxa*. Наибольшие трудности представляет разграничение «марфаноидного» фенотипа при синдроме Элерса-Данлоса и синдрома Марфана. Отличительными признаками синдрома Элерса-Данлоса могут служить: более тонкая кожа, отсутствие стрий, формирование «папиросных» и келоидных рубцов, псевдоопухолей и различные проявления геморрагического диатеза. У больных с синдромом Марфана эта симптоматика, как правило, отсутствует.

У детей с синдромом Мартина-Белл могут наблюдаться такие общие с синдромом Элерса-Данлоса признаки, как повышенная растяжимость кожи, гиперподвижность суставов, астеническое телосложение, слабое развитие подкожно-жировой клетчатки, пролапс митрального клапана. Однако наличие умственной отсталости и результаты цитогенетического исследования (выявление «ломкого» участка хромосомы X) позволяют поставить правильный диагноз синдрома Мартина-Белл.

Отличием *cutis laxa* от синдрома Элерса-Данлоса является потеря эластических свойств кожи, отсутствие гиперподвижности суставов и геморрагических проявлений.

**Лечение.** Детям с синдромом Элерса-Данлоса назначается комплексная терапия, направленная на нормализацию или стабилизацию патологического процесса в опорно-двигательном аппарате, сердечно-сосудистой системе, коже и органе зрения.

Для укрепления стенки сосудов и уменьшения кровоточивости рекомендуется прием аскорутина.

Особое внимание уделяется назначению лекарственных средств, способствующих улучшению показателей клеточной биоэнергетики, перекисного окисления липидов и антиокислительной активности плазмы: витаминов группы В, С и Е, рибоксина, коэнзима Q<sub>10</sub>, препаратов янтарной кислоты, цито-Мака, L-форм карнитина, пирацетама.

Больным с синдромом Элерса-Данлоса показаны физиотерапевтические процедуры: магнитотерапия на суставы, электросон, лечебная физкультура с преимущественным воздействием на позвоночник и суставы. Рекомендуется также ежегодное пребывание (курс лечения 24 дня) в санаториях для больных с нарушениями функций опорно-двигательного аппарата или сердечно-сосудистой системы.

Оперативное лечение включает: торакопластику (по строгим показаниям), грыжесечение, операции на суставах, позвоночнике (также по строгим показаниям) и органе зрения. Необходимо также не менее двух раз в год санировать хронические очаги инфекции полости рта и зубов.

Опыт показывает, что примерно у 80-85% детей с синдромом Элерса-Данлоса проводимая терапия способствует улучшению или стабилизации основного патологического процесса [28].

Критериями эффективности назначенной терапии следует считать: улучшение общего состояния ребенка (повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение частоты и интенсивности головных болей, увеличение мышечной силы и тонуса), сокращение числа спонтан-

ных вывихов суставов, прекращение прогрессирования сколиоза, уменьшение геморрагического синдрома, стабилизацию степени пролабирования клапанов сердца, увеличение сократительной способности миокарда и улучшение показателей сердечного ритма (по данным ЭКГ, эхокардиографии и холтеровского мониторирования) [28].

Улучшение общего состояния ребенка сопровождается положительной динамикой результатов лабораторных методов исследования крови: снижением уровней лактата и пирувата, увеличением макроэргов (АТФ, АДФ, АМФ), нормализацией процессов перекисного окисления липидов (снижение малонового диальдегида и гидроперекисей), увеличением показателей антиокислительной активности плазмы [43].

При наблюдении за больными с синдромом Элерса-Данлоса целесообразно выполнять следующие требования к режиму труда, отдыха и реабилитации:

- детям с синдромом Элерса-Данлоса рекомендуются занятия физкультурой лишь по ослабленной программе (подготовительные и специальные группы и программы ЛФК) с исключением соревнований и занятий в спортивных секциях. Следует также оберегать больных от сельскохозяйственных работ, походов на длительные дистанции, особенно по пересеченной и горной местности, ношения тяжестей (не более 3 кг);
- рекомендуется избегать профессиональных вредностей: контактов с химическими и радиоактивными веществами, лаками, красками, работ в условиях высоких температур, а также сопряженных с большими физическими и эмоциональными затратами;
- нежелательно проживание больных в условиях жаркого климата и зонах повышенной радиации;
- родоразрешение женщин с синдромом Элерса-Данлоса целесообразно проводить в специализированных родильных



домах для больных с патологией сердечно-сосудистой системы;

- больным с синдромом Элерса-Данлоса, вступающим в брак, необходима информация о степени повторного риска в семье аналогичного заболевания (медико-генетическое консультирование).

#### 4.2.3. Туберозный склероз

**Туберозный склероз** - моногенное наследственное заболевание, характеризующееся полисистемным поражением нервной системы, кожи, внутренних органов, органов зрения, костной и нейроэндокринной систем [44].

Заболевание впервые описано F. von Recklinghausen в 1862 г. как распространенный склероз [45]. В 1880 г. D-M. Bourneville у одного из детей с глубокой степенью умственной отсталости обнаружил своеобразные изменения в мозге, которые придавали извилинам узловатый вид, напоминавший клубни (туберсы). Для обозначения данного заболевания им предложен новый термин «туберозный склероз извилин мозга». Позже ретроспективно была детально проанализирована клиническая картина болезни. В период новорожденности у ребенка возникли судорожные пароксизмы, выражавшиеся в заведении глазных яблок. В подростковом возрасте на лице больной было выявлено не наблюдаемое ранее клиницистами изменение кожи в виде «сливной везикулопапулезной сыпи на носу, щеках и лбу», которое D-M. Bourneville назвал «аспе rosacee». J.J. Pringle в 1890 г. описал случай сходных кожных изменений у 25-летней женщины с легким снижением интеллекта. Кожные изменения он обозначил как «congenital adenoma sebaceum» (врожденная аденома сальных желез).

Туберозный склероз встречается с частотой 1 : 30 000 населения. Распространенность среди новорожденных варьирует от 1 : 5800 до 1 : 10 000 [46].

**Генетические данные.** Туберозный склероз наследуется по аутосомно-доминантному типу. Большинство случаев заболевания (80%) являются следствием мутации *de novo*. Болезнь отличается варьирующей экспрессивностью, почти 100% пенетрантностью и выраженной генетической гетерогенностью. Развитие туберозного склероза определяется двумя генами, локализованными в участке 34 длинного плеча хромосомы 9 (туберозный склероз I типа - TSC1) и в участке 13 короткого плеча хромосомы 16 (туберозный склероз II типа - TSC2). Мозаицизм туберозного склероза встречается только в тех случаях, когда часть клеток организма пациента содержит мутации в генах TSC1 или TSC2. Пациенты с мозаичным генотипом могут иметь полный спектр симптомов туберозного склероза [47, 48]. В этой связи в настоящее время выделяют два типа заболевания: туберозный склероз I типа и туберозный склероз II типа [49]

**Клинические проявления.** Основной симптомокомплекс туберозного склероза включает изменения кожи, внутренних органов, органов зрения, нервной и эндокринной систем.

Изменения кожи при туберозном склерозе довольно разнообразны и представлены гипопигментными пятнами, которые встречаются в 90% случаев и нередко обнаруживаются с рождения (рис. 4.2.3.1. на цветной вкладке). Число гипопигментных пятен варьирует от 3-4 до 100 и более [50]. Характерной особенностью является асимметричность их расположения. С младенчества могут выявляться белые пряди волос на голове, ресницах и бровях. В 15,4% случаев встречаются пигментные пятна цвета «кофе с молоком». Обязательными признаками туберозного склероза являются ангиофибромы лица (наблюдаются в 47-90% случаев у детей старше 4 лет) (рис. 4.2.3.2. на цветной вкладке), участки «шагреновой кожи» (в 21-68% случаев), околоногтевые фибромы и фиброзные

бляшки (встречаются у 25% больных) (рис. 4.2.3.3 на цветной вкладке).

Мягкие фибромы встречаются у 30% больных. Они представляют собой множественные или единичные мягкие образования на ножках, мешотчатой формы, растущие на шее, туловище и конечностях (*moluscum fibrosum pendulum*). Другой вариант мягких фибром представляет собой множественные, несколько приподнятые над поверхностью кожи (и такого же цвета) мелкие образования, размером меньше булавочной головки, располагающиеся на туловище и шее и напоминающие гусиную кожу.

В стадии выраженных клинических проявлений в 45-66% случаев обнаруживаются костно-суставные изменения. При стандартном рентгенологическом исследовании трубчатых костей выявляются участки склероза, участки деструкции. В костях верхних и нижних конечностей обнаруживаются кисты, в плюсневых костях - периостальные дополнительные косточки, крайне редко - остеолиты костей. У большинства больных определяется остеопороз поясничного отдела позвоночника и трубчатых костей, что может быть обусловлено как длительным приемом антиконвульсантов, так и гормональными нарушениями [51, 52].

Примерно в половине случаев у больных туберозным склерозом встречаются поражения органов зрения в виде гамартом сетчатки и зрительного нерва [53]. Клинические проявления гамартом наблюдаются крайне редко. Основным симптомом является прогрессирующее снижение зрения.

Изменения внутренних органов включают разнообразные нарушения функции сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой и других систем.

Изменения сердечно-сосудистой системы проявляются развитием рабдомиом (рис. 4.2.3.4.), которые, наряду с гипопигментными пятнами, нередко являются первым клиническим признаком туберозного склероза [54, 55]. Рабдомиомы встречаются в 30-60% случаев и чаще выявляются у лиц мужского пола. Они различаются по своим

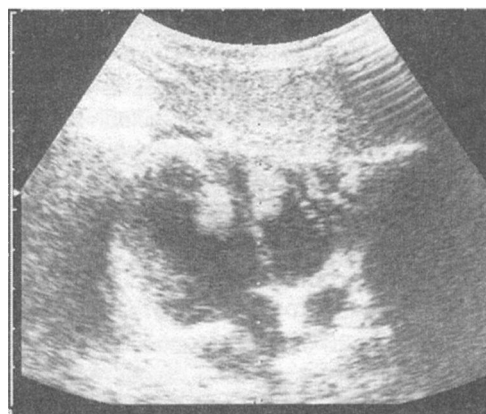


Рис. 4.2.3.4. Множественные рабдомиомы сердца (ультразвуковое исследование).

формам и размерам, которые варьируют от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Чаще всего опухоли не вызывают нарушений деятельности сердца. Клинически рабдомиомы сердца проявляются признаками сердечной недостаточности, нарушениями гемодинамики, сократительной функции миокарда и сердечного ритма. Они могут привести к смерти в пренатальном и раннем натальном периодах.

Для рабдомиом сердца не характерно озлокачествление. В этой связи, оперативное вмешательство необходимо лишь в тех случаях, когда их размеры становятся значительными и они оказывают компрессионное воздействие на магистральные сосуды.

Сосуды средних и крупных размеров при туберозном склерозе поражаются крайне редко.

Изменения органов дыхания встречаются у 1% больных и наблюдаются чаще у лиц в возрасте старше 30 лет. Наиболее типичными поражениями легких являются кисты. Первыми клиническими симптомами туберозного склероза бывают дыхательная недостаточность и рецидивирующий пневмоторакс [56]. На рентгенограмме грудной клетки выявляется усиленный рисунок легочной паренхимы по типу «сотового легкого», распространяющийся на всю их паренхиму или только на ее изолированные участки.



Рис. 4.2.3.1 (к стр. 223). Гипопигментные пятна.



Рис 4.3.1.1 (к стр. 247). Синдром ломкой хромосомы X (FRAXA) у ребенка.



Рис. 4.2.3.2 (к стр. 223). Ангиофибромы лица.

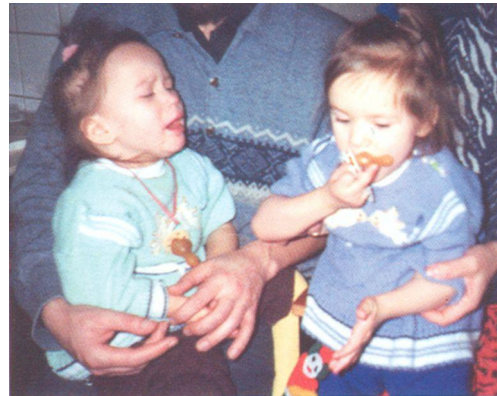


Рис 43 1 2 (кстр. 249) Синдром Ретта у близнецов 3-летнего возраста.



Рис. 4.2.3.3 (к стр. 224) Околоногтевые фибромы.

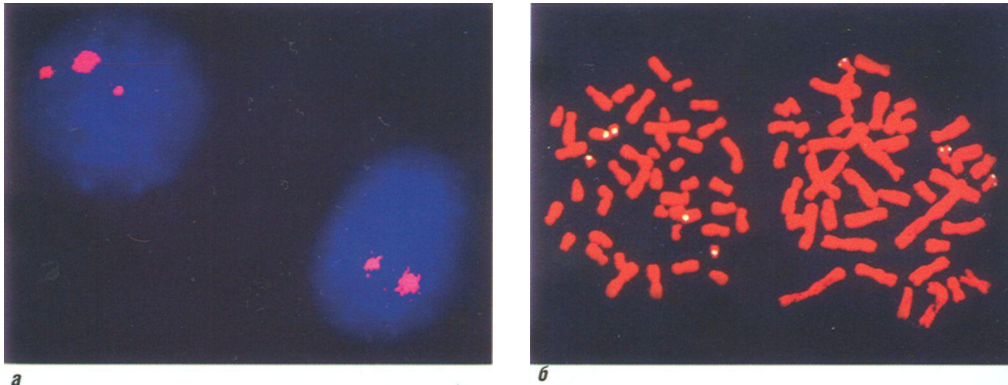


Рис. 5.3 (к стр. 356,360) Молекулярно-цитогенетическая (FISH) диагностика (а) мозаичного случая синдрома Патау (видны интерфазные ядра с тремя и двумя хромосомами 13); (б) синдрома Дауна с помощью центромерных ДНК-проб (слева - видны три сигнала на хромосоме 21 и два на хромосоме 13) и сайт-специфичных ДНК-проб на суб-теломерный участок хромосомы 21 (справа - видны три меченые хромосомы 21).

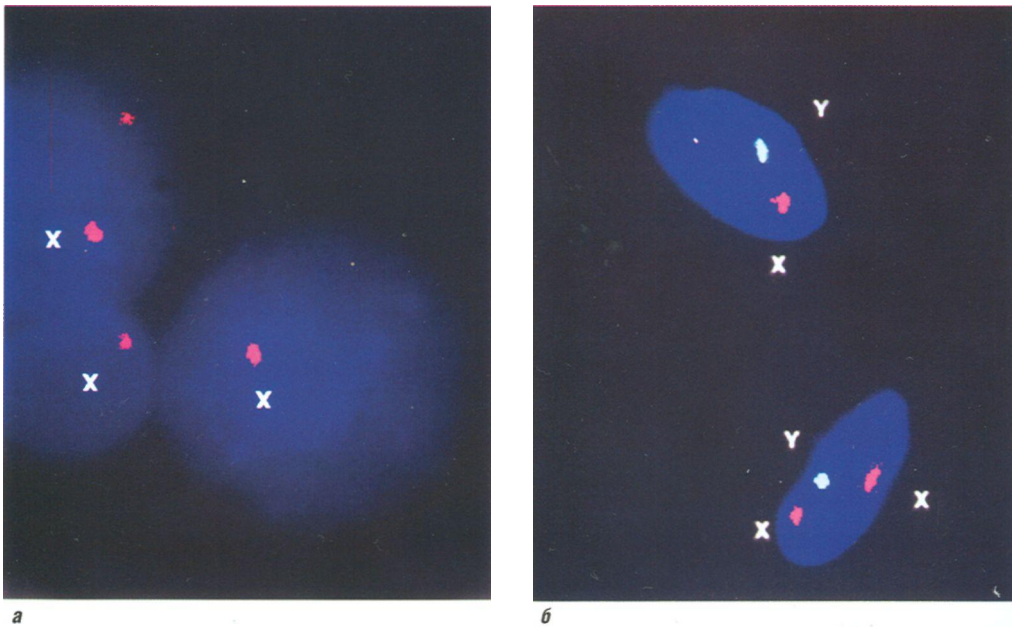


Рис. 5.7 (к стр. 363) (а) Молекулярно-цитогенетическая (FISH) диагностика мозаичного случая синдрома Шерешевского-Тернера 45.X/46.XX (видны два интерфазных ядра с одной хромосомой X и одно интерфазное ядро с двумя хромосомами X); (б) двухцветовая интерфазная FISH при мозаичном случае синдрома Клайнфелтера 46,XY/47,XXY (хромосомы X маркированы красными сигналами и хромосома Y - светло-голубым сигналом).

Изменения в органах желудочно-кишечного тракта при туберозном склерозе разнообразны, встречаются относительно часто и проявляются патологией ротовой полости (узловые опухоли, фибромы или папилломы), печени (одиночные и множественные гамартомы и ангиомиолипомы, наблюдаемые у 10% больных) и прямой кишки (ректальные полипы, которые встречаются в 50-78% случаев [57, 58]. Ректальные полипы отличаются благоприятным прогнозом и, как правило, выявляются у больных старше 20 лет [59]. Клинически они бессимптомны, и лишь в отдельных случаях возможны боли при дефекации. Могут встречаться одиночные или множественные аденомы надпочечников, аденомы щитовидной железы [60], которые сопровождаются дисфункцией желез внутренней секреции.

В почках возникают множественные ангиомиолипомы и кисты (рис. 4.2.3.5.). Значительно реже встречаются карциномы. Почка поражается у 40-80% больных [61, 62]. Поражение почек, как правило, выявляется во 2-3-м десятилетии жизни. Почечная недостаточность и карциномы наблюдаются у 5% больных с туберозным склерозом.

К характерным особенностям ренальных ангиомиолипом относятся их множественность и двусторонний (у % больных) характер поражения. Клинически ангиомиолипомы длительное время не проявляются. Симптомы возникают, как правило, при увеличении массы и объема ангиомиолипом и проявляются развитием острых абдоминальных болей и шокового состояния, сопровождающегося падением артериального давления и вегетативными расстройствами.

Кисты почек при туберозном склерозе часто бывают небольшого размера, но могут достигать и нескольких сантиметров в диаметре. Обычно они рассредоточены в паренхиме и часто бессимптомны. Поликистоз почек особенно характерен для детей, тогда как ангиомиолипомы более типичны для взрослых. Кисты почек длительное время могут быть бессимптомными. Манифестными признаками выраженного поликистозно-



Рис. 4.2.3.5. Ангиомиолипомы и кисты почек (ультразвуковое исследование).

го повреждения почек являются артериальная гипертензия и умеренная азотемия [63].

Ангиомиолипомы и кисты почек обнаруживаются при ультразвуковом исследовании почек и компьютерной томографии.

Поражения нервной системы являются доминирующими в клинической картине туберозного склероза. Наиболее характерны судорожные пароксизмы, умственная отсталость, нарушения поведения, изменения в цикле «сон-бодрствование».

Судорожные пароксизмы развиваются у 80-92% больных [64-66] и часто начинаются на первом году жизни, в большинстве случаев - в первые месяцы.

Эпилептические пароксизмы нередко резистентны к противосудорожной терапии. P.Curatolo отмечено, что среди факторов, определяющих резистентность к противосудорожной терапии, наибольшее значение имеют дебют судорожных пароксизмов в возрасте до 1 года, наличие нескольких типов приступов, их высокая частота, трансформация тонических пароксизмов в парциальные [64].

Умственная отсталость при туберозном склерозе наблюдается в 48% случаев [67]. Степень умственной отсталости варьирует от умеренной до глубокой. Одной из главных причин, определяющих возникновение умственной отсталости, считаются судороги, возникающие на первом году жизни. Другой причиной могут быть корковые ту-

берсы, локализующиеся в теменной, височной и лобной долях головного мозга. Нарушение интеллекта при туберозном склерозе сочетается с изменениями поведения в виде аутизма, гиперактивности, агрессивности.

К ранним признакам аутизма у детей первого года жизни относится «безразличное отношение к состоянию комфорта». Обычно ребенок равнодушен к родителям, вяло реагирует на голос матери, кормление грудью. Он практически не реагирует на обращенную к нему речь. В ряде случаев, родители, разочарованные эмоциональной вялостью ребенка, сами прекращают активную родительскую опеку и перестают с ним общаться.

В старшем возрасте ведущими признаками аутизма становятся нарушения коммуникации и «ригидность» поведения. Коммуникационные проблемы заключаются, в первую очередь, в трудностях речевого общения. Частым проявлением речевых нарушений, сопутствующих аутизму, бывает эхолалия (повторение слов и даже целых предложений непосредственно или через некоторое время после их произнесения). Диалог с детьми затруднен и нередко он протекает по типу «вопрос-ответ».

«Ригидность поведения» проявляется в виде патологической фиксации на каком-либо одном виде деятельности (навязчивое стремление следовать какому-либо одному маршруту, беседовать на одну тему). В то же время реальные ситуации, угрожающие жизни, часто недооцениваются пациентами.

Аутизм и гиперкинетическое поведение у детей с туберозным склерозом и выраженной степенью умственной отсталости связываются с наличием туберсов в лобных долях и задних отделах мозга [70].

В 60% случаев наблюдаются нарушения сна [71].

Наиболее типичными поражениями головного мозга при туберозном склерозе являются корковые туберсы, субэпендимарные узлы и аномалии белого вещества мозга [72].

Корковые туберсы различаются по своим размерам, локализации, консистенции и форме. Размер корковых туберсов варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Корковые туберсы располагаются в виде выступов над единичной или прилегающими бороздами. Они расширяют борозду и сглаживают грань между серым и белым веществом. Туберсы могут быть как единичными, так и множественными, имеют диффузную локализацию. Кальцификация туберсов отмечается в 54% случаев. Число кальцифицированных туберсов увеличивается с возрастом больных.

Наибольшую значимость в верификации туберсов при обследовании больных имеет магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет визуализировать туберсы в 95% случаев.

Субэпендимарные узлы встречаются в 95% случаев и выявляются как при компьютерной томографии, так и при МРТ мозга. Они локализируются, как правило, в стенках боковых желудочков, реже, в стенках III и IV желудочков мозга. На компьютерных томограммах доминирующими признаками заболевания являются множественные полностью или частично кальцифицированные субэпендимарные узлы округлой формы, локализующиеся в стенках боковых желудочков (рис. 4.2.3.6; 4.2.3.7).

Субэпендимарные узлы нередко трансформируются в гигантоклеточную астроцитому и выявляются у 10-15% больных [73, 74]. Субэпендимарные гигантоклеточные астроцитомы манифестируют обычно между 5 и 10 годами жизни (средний возраст в момент выявления опухоли около 13 лет), обычно имеют тенденцию к росту и всегда локализируются у межжелудочкового отверстия. Для диагностики гигантоклеточных астроцитов применяются как компьютерная томография, так и МРТ. В клинической практике нередко используют оба нейрофизиологических метода.

Учитывая тот факт, что при туберозном склерозе гигантоклеточные астроцитомы

наблюдаются относительно часто, больным детям рекомендуется динамическое проведение нейрорадиологических исследований не реже одного раза в 2 года. В случаях появления головных болей, рвоты, жалоб на ухудшение зрения необходимо экстренное проведение нейрорадиологических исследований.

Поражение белого вещества головного мозга характеризуется появлением своеобразных островков, состоящих из групп гетеротопических кластерных клеток и располагающихся вдоль линий, соединяющих эпендиму стенок желудочков и туберсы. Данные линии соответствуют нормальным миграционным путям спонгиобластов во время эмбриогенеза.

У 10% больных описаны поражения мозжечка [72].

В 1998 г. приняты диагностические критерии заболевания [49].

Первичные признаки:

- ангиофибромы лица или фиброзные бляшки на лбу;
- нетравматические околоногтевые фибромы;
- гипопигментные пятна (больше трех);
- участок «шагреновой кожи»;
- множественные гамартомы сетчатки;
- корковый туберс;
- субэпендимарные узлы;
- гигантоклеточная астроцитома;
- множественные или одиночные рабдомиомы сердца;
- лимфангиомиоматоз легких;
- множественные ангиомиолипомы почек.

Вторичные признаки:

- многочисленные углубления в эмали зубов;
- гамартomatозные ректальные полипы<sup>3</sup>;
- костные кисты<sup>6</sup>;
- миграционные тракты в белом веществе головного мозга;
- фибромы десен;
- гамартомы внутренних органов;
- ахроматический участок сетчатой оболочки глаза;

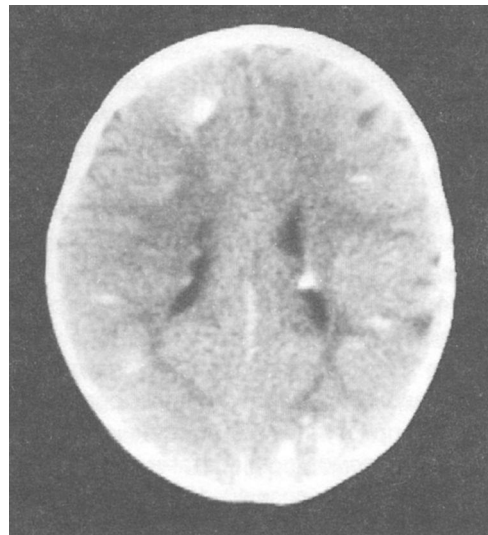


Рис. 4.2.3.6. Магнитно-резонансное исследование головного мозга (объяснения в тексте).



Рис. 4.2.3.7. Компьютерно-томографическое исследование головного мозга (объяснения в тексте).

- на коже гипопигментные пятна по типу «конфетти»;
- множественные кисты почек<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> - требуется гистологическое подтверждение;

<sup>6</sup> - достаточно рентгенологического подтверждения.

Несомненный диагноз туберозного склероза устанавливают при наличии 2 первич-

ных признаков или 1 первичного признака + 2 вторичных признаков.

Возможный диагноз - 1 первичный признак + 1 или 2 (и больше) вторичных признака.

Предположительный диагноз - или 1 первичный признак, или 2 (и больше) вторичных признака.

**Лечение.** При туберозном склерозе лечение имеет преимущественно симптоматический характер.

При эпилепсии подбор антиконвульсантов проводится с учетом характера судорожных приступов. При лечении инфантильных спазмов препаратами выбора являются сабрил в дозе 40-150 мг/кг/сут (высокоэффективен в первые три года жизни и способствует ремиссии у 50-100% больных), препараты вальпроевой кислоты (депакин) из расчета 40-100 мг/кг/сут [75]. При отсутствии эффекта рекомендуется сочетание вальпроевой кислотой с препаратами бензодиазепиновой группы или карбамазепинами.

Для лечения парциальной эпилепсии препаратами выбора являются карбамазепины (тегретол, финлепсин и их ретардированные формы) в дозе 15-40 мг/кг/сут. В случае отсутствия эффекта монотерапии возможно сочетание их с ламикталом в дозе 0,5-10 мг/кг/сут. Для лечения парциальных, а также генерализованных форм эпилепсии у детей старше 2 лет возможно применение комбинации препаратов вальпроевой кислоты с ламикталом в дозе 0,2-5 мг/кг/сут [76, 77].

Одной из самых сложных проблем при лечении больных с туберозным склерозом является коррекция умственной отсталости. В связи с наличием судорожных пароксизмов применение ноотропных препаратов и стимулирующей терапии во многих случаях противопоказано. Основной акцент при работе с умственно отсталыми пациентами делается на проведении нейропсихологической реабилитации [67].

Появление опухолей при туберозном склерозе ставит перед врачом проблему

целесообразности оперативного лечения. Как правило, тактика ведения больных выжидательная. Хирургическое вмешательство показано лишь в случае быстрого роста опухоли, вызывающего нарушение функции органа.

#### 4.2.4. Несовершенное костеобразование

**Несовершенное костеобразование** (*osteogenesis imperfecta*) - наследственное заболевание соединительной ткани, характеризующееся множественными переломами, остеопенией. Заболевание впервые было выделено Лобштейном в 1825 г. как самостоятельная форма под названием «*Osteoposothyrosis idiopatica*». В 1845 г. Вроликом описана внутриутробная врожденная ломкость костей, названная им *osteogenesis imperfecta*.

Частота заболевания среди новорожденных составляет 21,8 на 100 000, а во всей детской популяции - 10,6 на 100 000 [78, 79].

**Генетические данные и патогенез.** Несовершенное костеобразование I типа является доминантно наследуемым, генерализованным поражением соединительной ткани, характеризующимся, главным образом, ломкостью костей и голубыми склерами. Заболевание связано с дефектом коллагена I типа - основного структурного белка соединительной ткани - костного матрикса, кожи и сухожилий. В большинстве случаев функциональный «нуль-аллель» гена COL1A1 на хромосоме 17 или гена COL1A2 на хромосоме 7 приводят к уменьшению образования нормального коллагена I типа. Молекулярные дефекты при этом заболевании представлены различными типами мутаций (миссенс-мутации, сплайсинговые мутации, образование стоп-кодонов и др.), которые приводят к неспособности про-альфа-1(1) цепей полноценно включаться в молекулу коллагена и определяют формирование различных фенотипов. К сходному фенотипу приводят и мутации в гене цепи A2 коллагена типа I [80].



Возникновение заболевания, обусловленное мутациями, затрагивающими только образование отдельных цепей коллагена (A1 или A2), нередко сопровождается более легким течением, которое, по видимому, связано с тем, что при этом продуцируется структурно нормальный коллаген, но в уменьшенном количестве [81, 82]. При тяжелых формах имеются структурные дефекты цепей коллагена, приводящие к дезорганизации и ослаблению костного матрикса вследствие поражения соединительно-тканной основы кости [6]. Несмотря на то, что коллаген I типа присутствует не только в костном матриксе, но также в коже и сосудистой стенке, несовершенное костеобразование - заболевание преимущественно костной системы, возможно, вследствие того, что мутантный тип коллагена в наибольшей степени образуется остеобластами и активно включается в костный матрикс [82]. С помощью биохимических исследований установлено, что при несовершенном остеогенезе изменяются свойства коллагена I типа, нарушается нормальное образование коллагена I типа (цепи A1 и A2) [79].

Показано, что у больных с несовершенным остеогенезом I типа в культуре фибробластов снижено образование проколлагена I.

Пенетрантность голубых склер составляет почти 100%, в то время как снижение слуха носит возрастнo-зависимый характер [84]. Показано, что возникновение новых мутаций при этом заболевании может зависеть от возраста отца [85].

Заболевание может быть унаследованным, но довольно часто встречаются спорадические случаи, которые, вероятно, связаны с новыми мутациями («свежие» мутации). В ранее проведенных исследованиях частота доминантных мутаций гена несовершенного костеобразования оценивалась как  $0,7 \times 10^{-5}$  [86].

**Классификация.** Используя клинические, радиологические и генетические критерии, D.O.Sillence et al. [82] выделили

четыре типа заболевания: I тип - аутосомно-доминантный с голубыми склерами - наиболее легкая форма патологии, проявляющаяся остеопенией и переломами при незначительной травме, умеренным отставанием в росте; II тип - перинатальный синдром с летальным исходом - проявляется относительно большим черепом с тонкими, мягкими костями свода черепа, короткими деформированными конечностями, узкой грудной клеткой, при рентгенографии трубчатых костей выявляются следы множественных внутриутробных переломов; III тип - форма заболевания с прогрессирующими деформациями скелета, особенно нижних конечностей, с нормальным цветом склеры глаз; IV тип - аутосомно-доминантный с нормальными склерами - характеризуется повторными переломами с деформациями конечностей и грудной клетки различной степени тяжести, пониженной двигательной активностью, кифосколиозом, платиспондилией, задержкой роста. Эта классификация является неполной (отдельные характеристики частично совпадают между собой) и в настоящее время дополняется новыми тремя типами [83]. Разделение заболевания на врожденные и поздние формы в настоящее время оставлено. При различных типах заболевания может также наблюдаться нарушение дентиногенеза.

**Клиническая картина.** Несовершенное костеобразование отличается выраженным клиническим полиморфизмом. Заболевание характеризуется множественными переломами, обычно в результате незначительных травм. По числу переломов и степени инвалидности существует выраженная внутрисемейная и межсемейная вариабельность заболевания [87].

Сроки выявления заболевания также широко варьируют - от 20 нед внутриутробного развития до 2-3-летнего возраста. Количество переломов также варьирует - от 1 до 50 и выше, при этом число переломов также колеблется - от одного в 1-2 го-

да до 15-20 в течение года. Пораженные дети имеют голубые склеры, нормальные зубы и нормальное или небольшое отставание в росте. Однако могут иметь место и нарушения дентиногенеза. Переломы редки в неонатальном периоде, но становятся постоянными от детского до пубертатного периода, когда частота их сначала снижается и вновь нарастает в период менопаузы у женщин и после 60 лет у мужчин. Переломы быстро заживают с образованием достаточно хорошей костной мозоли без деформаций. Снижение слуха наблюдается почти у 50% больных, оно обычно начинается к концу 10-летнего возраста и постепенно достигает степени тугоухости. Помимо костной патологии, у больных с несовершенным костеобразованием обнаруживается тонкая кожа, с низкой эластичностью™. Кожа обычно натянута, ригидна, имеет синюшный оттенок [88]. Склеры у больных с I типом несовершенного костеобразования обычно голубые в течение всей жизни, в отличие от II и III типов, при которых склеры могут быть голубыми или при рождении, или у грудных детей. Интенсивность окраски склер может варьировать от серо-голубой до почти полного обесцвечивания к подростковому возрасту. Встречаются и другие изменения со стороны органа зрения (шаровидный хрусталик, маленький диаметр роговицы, малая подвижность глаз, старческая дуга и др.). Нередко выявляются макроцефалия, треугольное лицо, умеренная гиперподвижность в суставах, кифосколиоз, грыжи. В разные возрастные периоды могут выявляться изменения со стороны органов кровообращения: пролапс митрального клапана (у 18% больных, часто без регургитации), недостаточность аортальных клапанов и легкое расширение корня аорты (примерно у 12% больных), стеноз аорты, который не прогрессирует при применении бета-адреноблокаторов. У 59,5% больных с несовершенным костеобразованием наблюдается снижение слуха, которое выявляется чаще всего у детей со

второй декады жизни [89]. Снижение слуха может быть как по кондуктивному, так и по нейросенсорному типу. С отосклерозом часто ассоциируется головокружение.

При рентгенологическом исследовании костей черепа находят вороньи косточки, но при рождении ребенка морфология кости обычно нормальная, хотя могут иметь место умеренная остеопения и искривление бедренных костей. Морфология позвоночника часто также нормальная, но нередко формируются «рыбьи» позвонки (выявляемые при рентгенологическом исследовании). Возможна молекулярная пренатальная диагностика заболевания [90].

**Лечение** больных с несовершенным костеобразованием проводится с целью минимизировать переломы и максимизировать функции, то есть предполагает уменьшение частоты переломов и увеличение двигательной активности больных. Используются ортопедическое - хирургическое и консервативное - лечение переломов, а также лекарственная терапия. Последняя до сих пор разработана недостаточно. Медикаментозные средства включают препараты кальция, кальцитонин, дифосфонаты. Изолированное применение фторидов и монотерапия кальцитонином признаны малоэффективными [91-93]. При тяжелых формах заболевания (III и IV типы, по D.Sillence) с успехом применяется памидронат (аминогидроксипропилиден бифосфонат), который является синтетическим аналогом пирофосфата, оказывающего ингибирующее действие на остеокластическую резорбцию кости [94, 95]. Препарат вводится внутривенно в дозе 1,5-6 мг/кг массы тела в год с 4-6-месячными интервалами. Лечение памидронатом в течение 22-29 мес приводило к уменьшению числа переломов до 1-2 в год и увеличению плотности костной ткани на 20-60% за счет тормозящего влияния на остеокластические процессы [91, 96]. Отмечены уменьшение активности щелочной фосфатазы, содержания N-телопептида в сыворотке крови,

снижение почечной экскреции кальция. Назначение памидроната не оказывало влияния на излечение от переломов, на показатели роста или зоны роста, однако в ряде наблюдений под влиянием бифосфонатов наблюдалось увеличение роста [97-99]. Y.-S.Lee et al. [97] применяли памидронат в малых дозах - 1,5 мг/кг два раза в месяц в течение 12-23 мес с положительным эффектом. Аналогичное улучшение отмечено и другими исследователями [100, 101]. Однако бифосфонаты имеют свойство накапливаться в костной ткани, и последствия такого накопления пока остаются не исследованными [101], что требует определенной осторожности при их назначении. Используется и комбинированная терапия, включающая генно-инженерные препараты гормона роста в сочетании с кальцитонином и активными метаболитами витамина D (0,5-1 мкг/сут). Комбинированная терапия, стимулирующая коллагенообразование и минерализацию костной ткани, позволяет добиться снижения частоты переломов на 2-3 в год, уменьшает болевой синдром и увеличивает двигательную активность больных [102, 103]. Наряду с медикаментозными средствами, широко используются методы физиотерапии, направленные на стимуляцию мышечного тонуса, улучшение кровообращения в конечностях, повышение подвижности в суставах, переносимости мышечных нагрузок. По показаниям используются хирургические методы лечения (коррекция многоплоскостных деформаций, интрамедуллярное введение штифтов в бедренные и большеберцовые кости) [81, 102].

В настоящее время разрабатываются методы генной терапии несовершенного костеобразования [104].

#### **4.2.5. Нейрофиброматоз Реклингаузена**

**Нейрофиброматоз Реклингаузена** - моногенное наследственное заболевание,

характеризующееся полисистемным поражением нервной системы, кожи, внутренних органов, органов зрения, костной системы, нейроэндокринной системы.

Первые упоминания о нейрофиброматозе относятся к XIII веку. Наиболее полное из ранних описаний дано Т.Тизелиусом в 1792 г. в Германии. В 1857 г. Р.Вирхов впервые описал семейный случай заболевания. Фундаментальное обобщение заболевания было дано Ф.фон Реклингаузенем в 1882 г. в монографии «Множественные нейрофибромы и их связь со множественными невромами». До 1987 г. нейрофиброматоз рассматривался как единое заболевание. В 1987 г. на конференции Национальных институтов здоровья было предложено выделять два типа нейрофиброматоза - нейрофиброматоз I и II типов. Нейрофиброматоз Реклингаузена является частым заболеванием и, по данным ВОЗ/НФИНФ (Национального фонда по изучению нейрофиброматоза), его частота составляет 1 : 3000-1 : 4000 населения.

**Этиология и патогенез.** Нейрофиброматоз - заболевание, имеющее аутосомно-доминантный тип наследования, отличается высокой пенетрантностью (почти 100%) и варьирующей экспрессивностью. Довольно часто (до 50%) возникновение заболевания связано с вновь возникшими мутациями [105].

Ген заболевания локализован на хромосоме 17 [106]. Он отличается большой протяженностью, составляя 350 тыс. пар нуклеотидов и состоит из 53 экзонов [107]. Установлен первичный биохимический продукт гена - нейрофибромин. Это белок, содержащий 2818 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 250 кДа [108]. Свое действие нейрофибромин осуществляет либо как ингибитор *ras*-активности, либо как белок - супрессор опухоли. Нейрофибромин переводит активную ГТФ (гуанозин-3-трифосфатаза) в неактивную ГДФ-связанную форму. При нейрофиброматозе I типа нарушен процесс перехода комплекса ГТФ-*ras* в комплекс *ras*-белка с эффек-

кторным белком p120 [109]. Нарушение этого перехода приводит к активации ГТФазы и накоплению комплекса эффекторного белка с белком *ras*, что стимулирует процессы роста клеток нервного гребня и их производных - шванновских клеток [110].

Белок - супрессор опухоли - играет важную роль в нормальной регуляции клеточной пролиферации и дифференцировке. Дефицит белка способствует потере контроля над клеточной пролиферацией или недостаточной дифференцировке клеток и формированию опухоли [111].

Делеция хромосомы 17 обнаружена в ряде соматических клеток - нейрофибромах и глиомах зрительных нервов [112]. Развитие злокачественных опухолей при нейрофиброматозе I типа (нейрофибросаркоме) обусловлено делецией гена в области короткого плеча хромосомы 17. Образование определенных опухолей вследствие двойной делеции локуса нейрофиброматоза I типа свидетельствует о том, что ген нейрофиброматоза I типа функционирует как ген-супрессор опухоли [113]. Идентификация гена нейрофиброматоза I типа способствовала более глубокому пониманию молекулярного патогенеза и развития многообразия клинических проявлений заболевания [114].

**Клинические проявления.** Как уже отмечалось выше, симптомокомплекс нейрофиброматоза включает в себя поражения кожи, нервной системы, внутренних органов, органов зрения, нейроэндокринной системы.

Изменения кожи при нейрофиброматозе I типа проявляются образованием пигментных пятен светло-коричневого цвета (пятна цвета «кофе с молоком»), множественных пигментных пятен, похожих на веснушки, нейрофибром. Пигментные пятна встречаются у 93-99% больных [111]. Они не являются облигатными признаками заболевания, однако могут появляться задолго до манифестации основных признаков болезни. Возраст больных при развитии пятен варьирует, но они могут появляться даже при рождении или возникают

на первом году жизни. Размер пятен от 1 мм до 15 см в диаметре. Важнейшим диагностическим признаком нейрофиброматоза I типа является количество пигментных пятен. Согласно международным критериям диагностики нейрофиброматоза I типа, их должно быть не менее 5-6. Форма и локализация пигментных пятен цвета «кофе с молоком» может быть разнообразная. Пятна по типу веснушек локализуются преимущественно в подмышечной области. Информативным и частым (встречается у 86% больных) клиническим признаком заболевания являются нейрофибромы - доброкачественные опухоли, состоящие из шванновских клеток, фибробластов, периневральных и эндотелиальных клеток и большого числа тучных клеток. Различают несколько типов нейрофибром: кожные, подкожные, узловые, плексиформные, диффузные плексиформные. Кожные нейрофибромы появляются к концу первой декады жизни ребенка, могут локализоваться в любой части тела. Подкожные нейрофибромы - твердые узелки, нередко болезненные. Узловые плексиформные нейрофибромы появляются часто сразу после рождения, включают большие нервные сплетения и располагаются вдоль крупных нервов. Диффузные плексиформные нейрофибромы, состоящие из множества пучков уплотненных нервов, проникающих в окружающие ткани, располагаются поверхностно с вовлечением кожи, но могут захватывать подкожные ткани, черепно-лицевую область, средостение, забрюшинное пространство и внутренние органы. При локализации диффузных плексиформных нейрофибром в параорбитальной и орбитальной областях и прогрессирующем их росте возникают различные осложнения. Избыточный рост кожи, подкожной клетчатки может завершиться образованием массивных очагов свисающей кожи - нейрофиброматозного элифантиаза Брунса. В глубине их пальпируются утолщенные нервы, извилистые невриномы.

При нейрофиброматозе нередко (до 50-74%) вовлекается в патологический процесс костно-суставная система [111, 116]. Спектр костно-суставных нарушений разнообразен: сколиоз и кифосколиоз (в 15-69% случаев), дисплазия клиновидных костей (7-12%), псевдоартроз большеберцовой кости (1-13%), впалая грудная клетка (до 30%) и др. Среди перечисленных признаков облигатным для нейрофиброматоза I типа являются лишь дисплазия клиновидных костей, истончение коркового слоя длинных трубчатых костей с псевдоартрозами или без них. Поражение позвоночника может быть весьма значительным. Чаще всего развивается сколиоз с захватом нескольких позвонков. Возможна различная локализация деформации позвоночного столба: шейного, грудного, поясничного отделов. Вследствие вовлечения в процесс шейного отдела могут наблюдаться неврологические осложнения: радикулярные симптомы, геми- и тетрапарезы.

Глазные симптомы имеют большой спектр аномалий: узелки Пиша радужной оболочки (гамартмы радужки, представляющие собой меланоцитарные невусы), глиома зрительных нервов, ретинальные гамартмы, гемангиомы, гамартмы сетчатки, нейрофибромы ресниччатого тела и сосудистой оболочки и др. Наиболее частым опухолевым процессом у детей с нейрофиброматозом I типа являются глиомы зрительных нервов. Они встречаются у 15-25% больных. Манифестация глиом в большинстве случаев наблюдается в возрасте до 5 лет. Они могут быть как односторонними, так и двусторонними. В одних случаях носят быстро прогрессирующий характер, в других - сохраняются длительное время «немыми». Часто (в 75% случаев) имеют тенденцию к распространению на хиазму. Клинически глиома зрительных нервов проявляется снижением остроты зрения, птозом, головными болями, поражением диэнцефальной области (задержкой или опережением полового развития). Поражение внутренних органов может

быть следствием генетически детерминированных нарушений или обусловлено развитием новообразований. В процесс вовлекаются многие органы и системы: сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, органы дыхания и др. Частота врожденных пороков сердца при нейрофиброматозе I типа варьирует от 1,5 до 6,6%. Самой частой находкой является клапанный стеноз легочной артерии. Встречаются открытое овальное окно и другие нетяжелые пороки сердца. Выявляются различные формы гипертрофической кардиопатии. Поражения органов дыхания в большинстве случаев носят вторичный характер и обусловлены грубыми костными изменениями - сколиозом, кифозом, деформациями грудной клетки, а также локальными влияниями плексиформных нейрофибром, развитием обструктивного синдрома и др. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта разнообразны. К ним относятся - опухоли различной локализации (печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и др.), внутрибрюшинные и забрюшинные нейрофибромы, нейрофибромы слизистых оболочек и др. Клинические проявления опухолей желудочно-кишечного тракта характеризуются кровотечениями, болями в животе, симптомами кишечной обструкции, дисфункции желудка и кишечника и др. Поражения мочевыводящей системы при нейрофиброматозе I типа наблюдаются относительно редко. Они могут быть связаны как с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, так и со сдавлением органов мочеполовой системы нейрофибромами, локализованными в забрюшинном пространстве. Относительно часто у больных встречается опухоль Вильмса. К признакам, позволяющим заподозрить опухоль, относятся гематурия, боли в области поясницы.

Характер изменений нервной системы разнообразен и включает симптомы поражения центральной и периферической нервной системы. Принимая во внимание тот факт, что нейрофиброматозу I типа свойст-

венен высокий риск развития новообразований, каждый неврологический симптом должен быть проанализирован с учетом возможной манифестации опухоли нервной системы. В связи с этим особое внимание следует обращать на такие признаки, как головная боль, снижение остроты зрения, боли, парестезии, анестезии. Изменения нервной системы могут быть либо результатом нарушенного онтогенетического развития мозга, либо возникновения различных новообразований в структурах центральной и периферической нервной системы. Поражение ЦНС при нейрофиброматозе I типа проявляется изменением интеллекта, нарушением познавательных и поведенческих функций, судорожным синдромом. Нарушение интеллекта отмечено у 8-11 % больных [117]. Многие дети имеют существенные нейропсихологические проблемы, дефицит познавательных функций, визуально-пространственной ориентации, проблемы с обучаемостью. Судорожный синдром у больных с нейрофиброматозом встречается чаще (5-7%), чем в общей популяции. Судороги при нейрофиброматозе могут носить как фокальный, так и генерализованный характер. В ряде наблюдений судорожный синдром был связан с опухолевыми новообразованиями. Манифестация судорог происходит в разные возрастные периоды. В отдельных случаях судорожный синдром может быть связан с аномалией Денди-Уокера и другими дизгенезиями мозга. При нейрофиброматозе нередко наблюдаются опухолевые новообразования нервной системы: нейрофибромы, шванномы, астроцитомы. Преимущественной локализацией нейрофибром являются периферические нервы, шванном - слуховой нерв, астроцитом - зрительные нервы.

Нейрофибромы, которые считаются классическим симптомом нейрофиброматоза, преимущественно локализуются в структурах периферической нервной системы - периферических нервах, нервных корешках, ганглиях, сплетениях. Опухоли могут обнаруживаться на любом уровне ствола головного и спинного мозга, они могут быть еди-

ничными, реже - множественными. Шванномы с типичной локализацией в области VIII пары черепно-мозговых нервов относятся к патогномоничным признакам нейрофиброматоза II типа. Астроцитомы часто являются результатом трансформации доброкачественных опухолей в злокачественные. У детей наиболее часто астроцитомы локализуются в зрительных нервах. Менингиомы более характерны для нейрофиброматоза II типа. Особого внимания при нейрофиброматозе заслуживает проблема злокачественных новообразований. Повышенная частота малигнизации отмечается многими авторами. Средний уровень малигнизации составляет около 5%, однако малигнизация таких опухолей, как шваннома и глиома может достигать 14-15%. Кроме того, при нейрофиброматозе I типа имеется высокий риск (23%) развития вторичных злокачественных опухолей оболочек периферических нервов. Вышеуказанное диктует необходимость всестороннего тщательного клинического и инструментального обследования больных с нейрофиброматозом.

**Диагностика** (клиническая, лабораторно-инструментальная, патоморфологическая) и **дифференциальная диагностика.**

Все больные должны проходить лабораторный скрининг, включающий:

- ультразвуковое исследование;
- проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) мозга, направленной на исключение возможной онкологической патологии. Одними из самых частых локализаций опухолей являются зрительные нервы, хиазма, таламус, базальные ганглии. Диагностика субклинических форм глиомы зрительных нервов возможна при применении МРТ головного мозга. Подозрение на глиому возникает в тех случаях, когда форма зрительных нервов изменена (удлиненные и извитые зрительные нервы с тубулярным расширением одного или обоих нервов). Одним из характерных радиологических диагностируемых изменений головного мозга являются небольшие фокальные

участки повышенной плотности, представляющие собой гетеротопии и гамартомы. При доплерографии нередко обнаруживают сосудистые мальформации головного мозга и других магистральных сосудов.

**Критерии диагноза.** В 1987 г. на конференции Национальных институтов здоровья по выработке консенсуса в области нейрофиброматоза были предложены следующие критерии, позволяющие формулировать диагноз заболевания:

- наличие не менее 5 светло-коричневых пигментных пятен (более 5 мм) у пациента, не достигшего половой зрелости, не менее 6 пятен (более 15 мм) у пациента, достигшего половой зрелости;
- две (или более) нейрофибромы любого типа или одна плексиформная нейрофиброма;
- множественные, похожие на веснушки, пигментные пятна в подмышечной или паховой областях;
- дисплазия крыла клиновидной кости либо врожденное искривление или утончение длинных трубчатых костей с образованием ложного сустава или без него;
- глиома зрительного нерва;
- два пятна Пиша или более на радужной оболочке;
- наличие нейрофиброматоза I типа у родственников первой степени родства.

Обнаружение двух и более указанных признаков служит основанием для установления диагноза нейрофиброматоза I типа.

**Нейрофиброматоз II типа (NF2)** - вызывается мутацией гена, кодирующего белок нейрофибрин-2 (мерлин). Второй тип нейрофиброматоза называют также центральной формой нейрофиброматоза. Ген заболевания локализован на хромосоме 22 q12.2 [118, 119]. Определены разнообразные мутации в гене NF2 - миссенс-мутации, сплайсинговые мутации, субмикроскопические делеции и др., которые встречаются у 66% больных [121-122].

Заболевание имеет много отличительных признаков от нейрофиброматоза I типа и характеризуется развитием опухолей VIII пары черепно-мозговых нервов (обычно двусторонних), краниальных менингиом, шванном дорсальных корешков спинного мозга [123]. Опухолевые процессы могут приводить к глухоте и реже слепоте. Обнаруживаются и другие глазные дефекты: гамартомы радужки и сетчатки, задние капсулярные катаракты, помутнение хрусталика и др. [124]. У ряда больных определялись симметричные сенсомоторные нейропатии, парез века.

Нейрофиброматоз II типа является гетерогенным заболеванием, для диагностики которого необходимо комплексное обследование ребенка: тщательная оценка неврологического статуса, кожных изменений, полное офтальмологическое обследование, исследование щелевой лампой хрусталика и глазного дна, ЯМРТ головного (по показаниям, и спинного) мозга [125]. Для исключения нейрофиброматоза II типа обследование подлежат дети, у которых имеется неполный синдром нейрофиброматоза I типа.

В качестве диагностических критериев предложено использовать 2 группы симптомов [126, 127]:

1-я группа:

1. двустороннее увеличение массы VIII черепно-мозгового нерва, по данным КТ или ЯМРТ;

2. наличие родственников с нейрофиброматозом II типа;

2-я группа:

• нейрофиброма, менингиома, глиома, шваннома или ювенильная задняя субкапсулярная катаракта.

Наличие первой группы симптомов или двух симптомов второй группы диктует необходимость исключения нейрофиброматоза II типа.

**Дифференциальная диагностика**

нейрофиброматоза проводится с широким кругом заболеваний, при которых имеются пигментные пятна цвета «кофе с молоком», а также с множественными костно-

Таблица 4.2.5.1. Дифференциальная диагностика нейрофиброматоза и других патологических состояний

Нозологии	Ведущие симптомы			
	Генетические данные	Кожа	Нервная система	Соматический статус
Нейрофиброматоз	АД* Хр 17q11.2	Пигментные пятна цвета «кофе с молоком» нейрофибромы	Судорожный синдром, снижение IQ, расстройства чувствительности, парезы, параличи, нистагм	Опухоли внутренних органов Желудочно-кишечные кровотечения Кишечная обструкция
Нейрокожный меланоз	АР*	Пигментные невусы, часто с волосами	Судороги, задержка психического развития	Не типичны
Мастоцитоз (пигментная крапивница)	-	Розоватые пятна, зуд кожи	Головные боли	Увеличение печени, селезенки, лимфоузлов
Синдром Луи-Бар	АР	Пигментные пятна, ангиэктазии на коже	Умственная отсталость, мозжечковая атаксия, дизартрия	Опухоли желудка, лимфоретикулярной системы
Синдром LEOPARD (синдром множественного лентиго) - см. стр. 342	АД 12q24.1	Пигментные пятна типа веснушек	Умственная отсталость, глухота	Стеноз легочной артерии, субаортальный стеноз
Синдром Нунан (тернеровский фенотип с нормальным кариотипом)	АД 12q24.1	Пигментные пятна, витилиго, келоидные рубцы	Умственная отсталость, судороги, глухота	Врожденные пороки сердца и мочевыделительной системы
Туберозный склероз	АД Хр 9q33-q34 16p13	Пигментные пятна цвета «кофе с молоком», аденомы сальных желез, депигментированные пятна	Умственная отсталость, судороги, гидроцефалия	Рабдомиома сердца, поликистоз почек, опухоли печени
Синдром Блоха-Сульцбергера (недержание пигмента)	Х-сцеп Домин Хq28	Пигментные пятна в виде брызг и полос	Умственная отсталость, судороги, спастические параличи	Не типичны
Синдром Сильвера-Рассела	АД АР Геномный импринтинг Хр* 7p11.2	Пигментные «кофейные» пятна	Не типичны	Не типичны
Синдром Ватсона	АД	Пигментные пятна цвета «кофе с молоком»	Умственная отсталость	Стеноз легочной артерии
Синдром Блума	АР Хр19q13.3	Пигментные пятна цвета «кофе с молоком», светочувствительность, телеангиэктазии	Микроцефалия	Рецидивирующие отиты, злокачественные опухоли лимфоретикулярной системы, ЖКХ*

Примечание: АД - аутосомно-доминантный тип наследования, АР - аутосомно-рецессивный тип наследования, Хр - хромосомная локализация гена, ЖКХ - желудочно-кишечный тракт.

суставными деформациями: синдром Мак-Кьюна-Олбрайта, синдром Нунан и др. [128]. Основные дифференциально-диагностические признаки представлены в табл. 4.2.5.1.

**Лечение.** Эффективная терапия нейрофиброматоза недостаточно разработана. Как правило, лечение симптоматическое и строится с учетом жалоб больного и нарушений, выявляемых в процессе



Ведущие симптомы			
Костно-суставная система	Органы зрения	Эндокринная система	Лабораторные данные
Сколиоз, дисплазия клиновидной кости, псевдоартрозы, макроцефалия	Узелки Пиша на радужке, глиома зрительных нервов, ретинальные гамартомы	Низкий рост, задержка полового развития	КТ, МРТ: дизгенезия мозга, очаги повышенной плотности
Не типичны	Не типичны	Не типичны	Гистология: инфильтраты меланобластов
Артралгии, остеопороз	Не типичны	Не типичны	Анемия, лимфоцитоз
Стопа Фридрейха, сколиоз	Телеангиэктазии склер	Задержка роста, снижение массы тела	Снижение содержания глобулинов, IgA.
Деформация грудной клетки	Гипертелоризм глаз	Крипторхизм, гипоспадия, гипогонадизм, задержка роста	Хромосомные aberrации Изм. ЭКГ: (нарушение внутрижелудочковой проводимости, удлинение интервала QT)
Кифосколиоз	Миопия, птоз, косоглазие	Дизгенезия гонад, задержка полового развития	Задержка костного возраста
Деформация позвоночника	На глазном дне друзы Глаукома	Гамартомы щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы	Внутричерепные кальцификаты
			<
Врожденный вывих бедра	Косоглазие, катаракта, микрофтальм, отслойка сетчатки	Задержка роста	В биоптатах кожи интраэпителиальные пузырьки с эозинофилами
Асимметрия конечностей и позвоночника, искривление V пальца	Голубые склеры, птоз	Задержка физического развития, отставание костного возраста	Повышение гонадотропинов в крови
Не типичны	Не типичны	Задержка роста	Не характерны
Синдактилия, отсутствие верхних резцов	Не типичны	Низкий рост, гипогенитализм	Дефицит IgA, IgM

клинического обследования. Костно-суставные нарушения корректируются с помощью ортопедических мероприятий (назначение корсета, лечебная физкультура, в тяжелых случаях ортопедические опе-

рации и др.). В случаях снижения плотности костной ткани и снижения минерализации кости используются соли кальция, метаболиты витамина D, ксидифон и др. Предпринимаются попытки генно-инже-

нерных способов лечения заболевания [129]. Тактика лечения опухолей при нейрофиброматозе носит выжидательный характер, так как клиническая практика свидетельствует о том, что удаление нейрофибром нередко способствует интенсификации роста опухолей. Это относится и к тактике в случае выявления глиом зрительных нервов [130].

Прогноз заболевания зависит от типа нейрофиброматоза, степени тяжести клинических нарушений, развившихся ослож-

нений и возраста ребенка. Частота потенциально летальных осложнений повышается с возрастом. От нейрофиброматоза больные умирают в среднем возрасте 43 года для обоих полов.

**Профилактика.** Выяснение хромосомной локализации гена нейрофиброматоза открывает возможности дородовой диагностики заболевания с помощью молекулярно-генетических методов (ДНК-зондов) и предупреждения возникновения заболевания в семье и обществе.

## Литература

1. Козлова СИ. Медико-генетическое консультирование и профилактика наследственных болезней. Профилактика наследственных болезней. Под ред. Н.П.Бочкова. М., 1987; 17-37.
2. Гинтер Е.К. Популяционная география наследственных болезней. Перспективы медицинской генетики. М.: Медицина, 1982; 162-86.
3. Mc Kusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. NY, 1993.
4. Alvarez-Arratia M.C., Munoz A., Camacho S., et al. Herencia autocomien recesiva an el sindrome de Marfan. Arch Inst cardiol Mex 1992; 62(4): 379-82.
5. Comeglio P., Evans A.L., Brice G.W., Child A. Erratum: Detection of six novel FBN1 mutations in British patients affected by Marfan syndrome. Hum Mutat 2001; 18(6): 546-7.
6. Judge D.P., Biery N.J., Dietz H.C. Characterization of microsatellite markers flanking FBN1. Utility in the diagnostic evaluation for Marfan syndrome. Am J Med Genet 2001; 99(1): 39-47.
7. Toudjarska I., Kilpatrick M.W., Lembessis P., et al. Novel approach to the molecular diagnosis of Marfan syndrome: Application to sporadic cases and in prenatal diagnosis. Am J Med Genet 2001; 99(4): 294-302.
8. Семякина А.Н. Клинический полиморфизм наследственных заболеваний соединительной ткани у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. 1995; М., 15-38.
9. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Семякина А.Н. Наследственные болезни обмена соединительной ткани. Наследственная патология человека. Под ред. Ю.Е.Вельтищева, Н.П.Бочкова. 1992; М., I: 91-100.
10. Лисиченко О.В. Синдром Марфана. Новосибирск, 1986.
11. Семякина А.Н., Семякина С.В., Недашковский О.В. Лечение наследственных болезней соединительной ткани у детей (синдромы Марфана и Элерса-Данлоса). Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Клиническая генетика. Под ред. А.Д.Царегородцева, В.А.Таболкина. М., 2002; 7; 74-81.
12. Семякина С.В. Эффективность применения димефосфона в комплексной терапии различных форм митохондриальных нарушений у детей (митохондриальные энцефаломиопатии, органические ацидурии, наследственные заболевания соединительной ткани). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000; 7-25.
13. Семякина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В. и др. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данлоса) и методы их терапевтической коррекции. Медицинская генетика 2002; 1(4): 186-90.
14. Farmington CT. USA, 10 June 1989. A workshop on Marfan syndrome. Med Genet 1990; 27: 139-40.

15. Блинные О.Е. Клинико-генетическая характеристика синдрома Элерса-Данлоса (обзор литературы). М.: Мед. Генетика, 1985; Вып.6: 1-26.
16. Блинные О.Е., Курникова М.А., Мутовин Г.Р. Клиника, классификация, диагностика синдрома Элерса-Данлоса в свете современных молекулярно-генетических исследований. Новый хирургический архив 2002; 1(4). (Интернет-журнал- [Surgeon.spb.ru](http://Surgeon.spb.ru)).
17. McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. N.Y., 1993.
18. Steinmann B., Royce P.M., Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome. In: P.M.Royce, B.Steinmann, eds. Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular. Genetic and Medical Aspects. N.Y.: Wiley-Liss Ins., 1993; 351-407.
19. Prockop D.J., Kivirikko K.I. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials therapy. Ann Rev Biochem 1995; 64: 34-43.
20. Hamel B.C.J., Pals G., Engels C.H., et al. Ehlers-Danlos syndrome and type III collagen abnormalities: a variable clinical spectrum. Clin Genet 1999; 82:305-11.
21. Loughlin J., Irvan C, Hardwick L.J., et al. Linkage of the gene that encodes the alpha -1 chain of type V collagen (COL5A1) to type II Ehlers-Danlos syndrome (EDS II). Hum Molec Genet 1995; 4:1649-51.
22. Michalickova K., Susis M., Willing M.C., et al. Mutations of the  $\alpha 2$  (V) chain of type V collagen impair matrix assembly and produce Ehlers-Danlos syndrome type I. Hum Molec Genet 1998; 7(5): 249-55.
23. Barabas A.P. Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome: description of three clinical types and hypothesis to explain the basis defect(s). Br Med J 1967; 2(552): 612-3.
24. Beighton P. The Ehlers-Danlos syndrome. London: William Heinemann (pub.) 1970.
25. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., et al. Ehlers-Danlos Syndromes: Revised Nosology, Villefranche, 1997. Am J Med Genet 1998; 77: 31-7.
26. Schapira A.H. Mitochondrial disorders//Biochem. Biophys. Acta 1999; 1410: 99-102.
27. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. М., 1989; 608-27.
28. Тернова Т.И., Бочкова Д.Н. Изменение сердечно-сосудистой системы при синдроме Элерса-Данлоса. Вестник АМН СССР 1984; (2): 65-8.
29. Nuyting L, Freund M., Lagae L, et al. Classical Ehlers-Danlos Syndrome Caused by a Mutation in Type I Collagen. Am J Hum Genet 2000; 66: 1398-402.
30. Sokolov B.P. et al. Exclusion of COLIA1, COLIA2 and COLIII A1 genes as candidate genes for Ehlers-Danlos syndrome type I in one large family. Hum Genet 1991; 88:125-9.
31. Birk D.E., Fitch J.M., Babiars J.P., et al. Collagen fibrillogenesis in vitro: interaction of types I and V collagen regulates fibril diameter. J Cell Sci 1990; 95: 649-57.
32. Burrows N.P. et al. The gene encoding collagen alpha-1 (V) (COL5A1) is linked to mixed Ehlers-Danlos syndrome type I/II. J Invest Derm 1996; 196:1273-6.
33. Richards A.J. et al. A single base mutation in COL5A2 causes Ehlers-Danlos syndrome type II. J Med Genet 1998; 35: 846-8.
34. Burch G.H., Gong Y., Liu W., et al. Tenascin-X deficiency is associated with Ehlers-Danlos syndrome. Nature Genetics 1997; 17:104-8.
35. Narcisi P., Richards A.J., Ferguson S.D., Pope F.M. A family with Ehlers-Danlos syndrome type III/ articular hypermobility syndrome has a glycine 637-to-serine substitution in type III collagen. Hum Molec Genet 1994; 3:1617-20.
36. Viljoen D., Goldblatt J., Thompson D., Beighton P. Ehlers-Danlos syndrome: yet another type? Clin Genet 1987; 32:196-291.
37. Gilchrist D., Schwarze U., Shields K., et al. Large kindred with Ehlers-Danlos syndrome type IV due to a point mutation (G571S) in the COL3A1 gene of type III procollagen: low risk of pregnancy complications and unexpected longevity in some affected relatives. Am J Med Genet 1999; 82: 305-11.
38. Steinmann B., Superti-Furga A., Joller-Jemelka H.I., et al. Ehlers-Danlos syndrome type IV - a subset of patients distinguished by low serum levels of the amino-terminal propeptide of type III procollagen. Am J Med Genet 1989; 34: 68-71.
39. Pope F.M., Nicholls A.C. Pregnancy and Ehlers-Danlos syndrome type IV. (Letter) Lancet 1983; I: 249-50.

40. Rudd N.L., Nimrod C., Holbrook K.A., Byers P.H. Pregnancy complications in type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Lancet* 1983; I 50-3.
41. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Семячкина А.Н. Наследственная патология человека. Под ред. Ю.Е.Вельтищева, Н.П.Бочкова. М., 1992; I: 91-120.
42. Howell N. Human mitochondrial diseases: answering questions and questioning answers. *Int. Rev. Cytol* 1999; 186: 49-116.
43. De Vivo D. The expanding spectrum of mitochondrial diseases. *Brain Develop* 1993; 15: 1-22.
44. Бадалян Л.О., Тоболин В.А., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971; 318-21.
45. Gomez M.R. History of Tuberous Sclerosis Complex. In: *Tuberous Sclerosis*. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore, ed. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1999; 3-9.
46. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of Tuberous Sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 125-8.
47. Sampson J.R. The TSC2 Gene and Tuberin. In: *Tuberous Sclerosis*. Ed. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1999; 188.
48. Kwiatkowski D.J. The TSC1 Gene: Identification, mutations and Mosaicism. In: *Tuberous Sclerosis*. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore, ed. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1999; 275-87.
49. Roach E.S., DiMario F.J., Kandt R.S., Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation. *J Child Neurol* 1999; 14: 401-7.
50. Rogers R.S., O'Connor W.J. Dermatologic Manifestations. In: *Tuberous Sclerosis*. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore, ed. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1999; 160-80.
51. Morozov A., Lapkina S., Dorofeeva M., et al. Skeletal involvement in Tuberous sclerosis. *TSC International Research Symposium '96*. 11-13 September 1996. Bath, UK.
52. Hoffman A.D. Imaging of Skeleton and Great Vessels. In: *Tuberous Sclerosis*. Ed. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1999; 240-9.
53. Robertson D.M. Ophthalmic Findings. In: *Tuberous Sclerosis*. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore, ed. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1999; 145-59.
54. Mair D.D., Edwards W.D., Seward J.B. Cardiac Manifestations. In: *Tuberous Sclerosis*. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore, ed. N.Y.-Oxford: Oxford University Press 1999; 194-206.
55. Белозеров Ю.М., Дорофеева М.Ю., Березницкая В.В. и др. Опухоли сердца при туберозном склерозе. Современные инвазивные и неинвазивные методы диагностики. Ультразвук, электрофизиология. М.: АИРАПТ, 2000; 132-6.
56. Castro M., Shepherd C.W., Gomez M.R., et al. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995; 107: 189-95.
57. Gomez M.R. Liver, Digestive Tract, Spleen, Arteries, Thymus and Lymphatics. In: *Tuberous Sclerosis*. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore, ed. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1999; 228-39.
58. Strotzer M., Paetzel C., Feuerbach S. Multiple hepatic angioliomas: a case report and review of literature. *Eur Radiol* 1999; 9: 259-61.
59. Gould S.R. Gamartomas rectal polyps are common in tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 71-80.
60. Zimmerman D. The endocrine system in tuberous sclerosis complex. In: *Tuberous Sclerosis*. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore, ed. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1999; 218-27.
61. Катышева О.В., Игнатова М.С., Дорофеева М.Ю. и др. Почечные синдромы при туберозном склерозе. *Практическая нефрология* 1997; 3: 20-6.
62. Bjornsson J., Henske E.P., Bernstein J. Renal Manifestations. In: *Tuberous Sclerosis*. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore, ed. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1999; 181-93.
63. Stillwell T.J., Gomez M.R., Kelalis P.P. Renal lesions in tuberous sclerosis. *J Urol* 1987; 138: 477-81.
64. Curatolo P. Neurological aspects of Tuberous Sclerosis Complex. *TSC International Research Symposium '96*. 11-13 September 1996. Bath, UK.



Рис 7.1.1 (кстр.390) Девочка, 1 г. 7 мес, с синдромом Рубинштейна-Тейби. Приподнятые дугообразные брови, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, гримаса, напоминающая улыбку.



Рис 7.1.2 (кстр.390) Расширенные первые пальчики-стей у ребенка с синдромом Рубинштейна-Тейби.



Рис 7.1.3 (кстр.394) Мальчик, 2 г. 6 мес, с синдромом Вильямса. «Лицо эльфа»: эпикантус, вывернутые вперед ноздри, маленькая нижняя челюсть, опущенные вниз щеки, большой рот, «звездчатый» рисунок радужки.

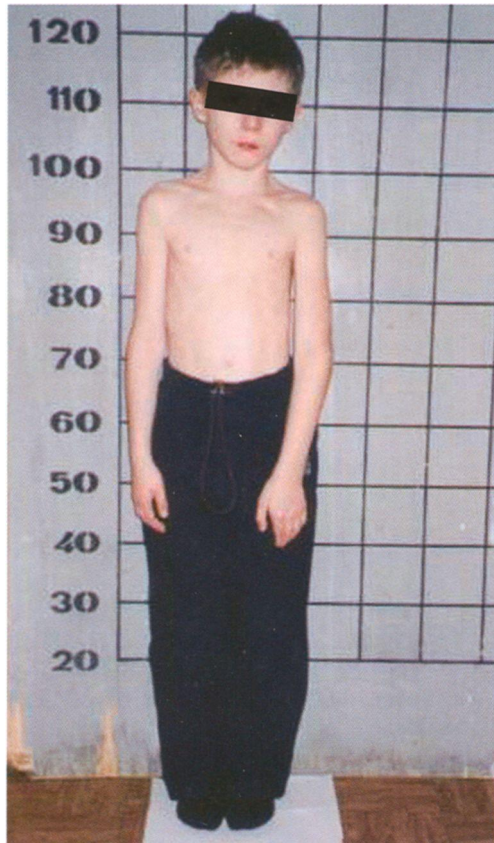


Рис 7.1.4 (кстр.397) Мальчик, 10 лет, с синдромом Сильвера-Рассела. Низкий рост, «треугольное» лицо, асимметрия скелета.



Рис 7.1.5 (кстр.400) Мальчик, 8 лет, с синдромом Нунан. Антимонголоидный разрез глаз, эпикантус, птоз век, низкорасположенные ушные раковины.



Рис. 7.1.6 (кстр. 400) . Мальчик, 8 лет, с синдромом Нунан. Щитообразная форма грудной клетки, гипертелоризм сосков.



Рис 7.17 (кстр. 406) Мальчик, 1 г. 9 мес, с синдромом Секкеля. Микроцефалия, узкое лицо, маленькая нижняя челюсть, выступающий клювовидный нос, большие глаза, увеличенные ушные раковины.

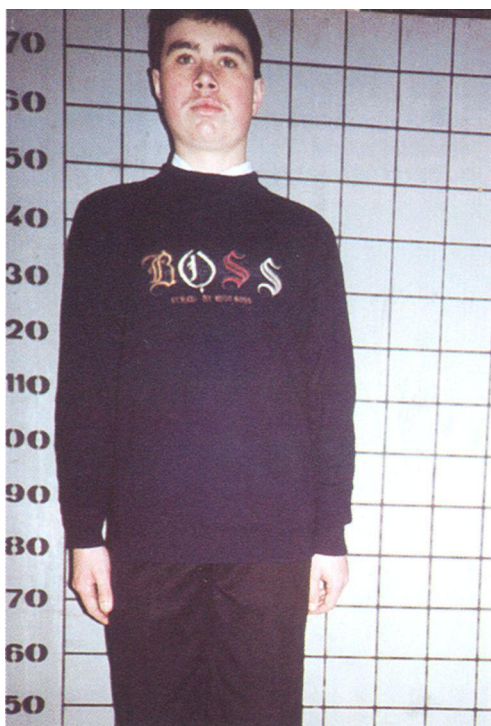


Рис 7.2.1 (кстр. 410) Мальчик, 13 лет, с синдромом Беквита-Видемана. Высокие показатели физического развития.



Рис. 7.23 (кстр. 414) Девочка с синдромом Вивера: высокие показатели физического развития, макроцефалия, косоглазие, умственная отсталость.

65. Riikonen R., Simell O. Tuberous Sclerosis and Infantile Spasms. *Develop Med Child Neurol* 1990; 32: 203-9.
66. Curatolo P. Tuberous Sclerosis. In: *Infantile Spasms and West Syndrome*. Ed. O.Dulac, H.Chugani, B.Dalla Bernardina. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokio: W.B.Saunders Company Ltd, 1994; 192-202.
67. Hunt A. Psychiatric and Psychological Aspects. In: *Tuberous Sclerosis*. Ed. M.Gomes, J.Sampson, V.Whittemore. N.Y.-Oxford: Oxford University Press, 1999; 47-62.
68. Bolton P. Cognitive and Behavioural Developments in Tuberous Sclerosis. TSC Millennium Research Symposium 2000 «From genes to treatment», 13-15 September 2000. Edinburgh, Scotland.
69. Gillberg I.C., Gillberg C, Ahlsen G. Autistic behavior and attention deficits in tuberous sclerosis: a population-based study. *Develop Med Child Neurol* 1994; 36: 50-6.
70. Curatolo P., Cusmai R., Cortesi F., et al. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615: 8-16.
71. Hunt A., Stores G. Sleep disorder and epilepsy in children with tuberous sclerosis: a questionnaire-based study. *Develop Med Child Neurol* 1994; 36:108-15.
72. Inoue Y., Nemoto Y., Murata R., et al. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Develop* 1998; 20: 209-21.
73. Shepherd C.W., Scheithauer B.W., Gomez M.R., et al. Subependymal Giant Cell Astrocytoma: A Clinical, Pathological, and Flow Cytometric Study. *Neurosurg* 1991; 28: 864-8.
74. Torres OA, Roach E.S., Delgado M.R., et al. Early Diagnosis of Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Patients With Tuberous Sclerosis. *J Child Neurol* 1998; 13:173-7.
75. Hancock E, Osborne J.P. Vigabatrin in treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 1999; 14: 71-4.
76. Iinuma K. General principles of treatment and effects of childhood intractable epilepsy. *Rinsho Shin Keigaku* 1999; 39: 75-6.
77. Schapel G.J., Wallace S.J., Gordon G.S. A survey of lamotrigine and vigabatrin treatment in children with severe epilepsy. *Seizure* 1997; 6: 479-83.
78. Andersen P.E., Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, epidemiological study. *Clin Genet* 1989; 36: 250-5.
79. Byers P.H. Osteogenesis imperfecta. In: *P.M.Royce, B.Steinmann. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects*. N.Y.: Wiley-Liss(pub.), 1993; 317-50.
80. Zhuang J., Tromp G., Kuivaniemi H., et al. Deletion of 19 base pairs in intron 13 the gene for the pro-alpha-2(1) chain of type 1 procollagen(COL1A2) causes exon skipping in a proband with type 1 osteogenesis imperfecta. *Hum Genet* 1993; 91:210-6.
81. Reing CM. Report on new types of intramedullary rods and treatment effectiveness data for selection of intramedullary rodding in osteogenesis imperfecta. *Connect Tiss Res* 1995; 31 (Suppl): 77-9.
82. Silience D.O., Senn A., Danks D.M. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16:101-16.
83. Willing M.C., Deschenes S.P., Scott D.A., et al. Osteogenesis imperfecta type 1:molecular heterogeneity for COL1A1 null alleles of type 1 collagen. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 638-47.
84. Garretsen T.J.T.M., Cremers C.W.R.J. Clinical and genetic aspects in autosomal dominant inherited osteogenesis imperfecta, type 1. *Ann N.Y. Acad Sci* 1991; 630: 240-8.
85. Carothers A.D., McAllion S.J., Paterson C.R. Risk of dominant mutation in older fathers: evidence from osteogenesis imperfecta. *Med Genet* 1986; 23: 227-30.
86. Smars G. Osteogenesis imperfekta in Sweden. Clinical, Genetic, Epidemiological and Socio-medical Aspects.Svenska Borforlagert Norstedts, Stockholm, 1961.
87. Rowe D.W., Shapiro J.R., Schlesinger S. Diminished type 1 collagen synthesis and reduced alpha1(1) collagen messenger RNA in cultured fibroblasts from patients with dominantly inherited(type 1) osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 1985; 76: 604-11.
88. Hansen B., Jemec G.B.E. The mechanical properties of skin in osteogenesis imperfecta. *Arch Derm* 2002; 138: 909-11.

89. Kuurila K., Kentala E., Karjalainen S., et al. Vestibular dysfunction in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 2003; 120A: 35-358.
90. De Vos A., Sermon K., Van de Velde H., et al. Two pregnancies after preimplantation genetic diagnosis for osteogenesis imperfecta, type 1 and type 1V. *Hum Genet*, 2000; 106: 605-13.
91. Marini J.C., Gerber N.L. Osteogenesis imperfecta: rehabilitation and prospects for gene therapy. *JAMA* 1997; 277: 746-50.
92. Marini J.C. Osteogenesis imperfecta: comprehensive management. *Adv Pediatr* 1988; 35: 391-426.
93. Procop D.J., Kivirkko K.I. Collagens: molecular biology, diseases and potentials for therapy. *Ann Rev Biochem* 1995; 64: 403-34.
94. Arikoski P., Silverwood B., Tillman V., et al. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe Osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dualenergy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 2004; 34(3): 539-46.
95. Marini J.C. Osteogenesis imperfecta - managing brittle bones.(Editorial) *New Eng J Med* 1998; 339: 986-7.
96. Bembi B., Parma A., Bottega M., et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1997; 131: 622-5.
97. Lee Y.-S., Low S.-L., Lim L.-A., et al. Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 641-4.
98. Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H., et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *New Eng J Med* 1998; 339: 947-52.
99. Zeitlin L., Rauch F., Plotkin H., et al. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types 1,111 and 1V. *Pediatr* 2003; 111:1030-6.
100. Rauch F., Plotkin H., Travers R., et al. Osteogenesis imperfecta types 1,111 and 1V: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 986-92.
101. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002; 110:1239-41.
102. Бережной А.П., Снетков А.И., Белова Н.А. Комплексное лечение несовершенного остеогенеза. *Вопросы травматологии и ортопедии* 1989; (12): 52-5.
103. Вельтищев Ю.Е., Барашнев Ю.И., Казанцева Л.З., Белова Н.А. Об эффективности лечения детей с наследственной патологией в специализированной клинике. *Педиатрия* 1990; 54-61.
104. Niyibizi C, Wang S., Mi Z., et al. Gene therapy approaches for osteogenesis imperfecta. 2004; 11(4): 408-16.
105. Huson S.M., Compston D.A.S., Clark P., et al. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales.1. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989; 26: 704-11.
106. Barker D., Wright E, Nguyen K, et al. The gene for NF1(von Recklinghausen neurofibromatosis) is on chromosome 17 near the centromere. *Cytogenet Cell Genet* 1987; 46: 576.
107. Colman S.D., Rasmussen S.A., Ho V., et al. Somatic mosaicism in patient with neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet* 1996; 58:484-90.
108. Shen M.N., Harper P.S., Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996; 33: 2-17.
109. Karvonen S.L., Koivunen J., Nissinen M., et al. Neurofibromatosis type 1 tumor suppressor gene expression is deficient in psoriatic skin in vivo and in vitro: potential link to increased ras activity. *Br J Dermatol* 2004; 150(2): 211-9.
110. Gutman D.H., Wu Y.L., Hedrick N.M., et al. Heterozygosity for neurofibromatosis 1 (NF1) tumor suppressor results in abnormalities in cell attachment, spreading and motility in astrocytes. *Hum Molec Genet* 2001; 10: 3009-16.
111. Ragge N.K., Falk R.E., Cohen W.E., et al. Images of Lisch nodules across the spectrum. *Eye* 1993; 7: 95-101.
112. Skuse G.R., Kosciolk B.A., Rowley P.T. Molecular genetic analysis of tumors in von Recklinghausen neurofibromatosis: loss heterozygosity for chromosome 17. *Genes Chromosomes Cancer* 1989; 1: 36-41.
113. Legius E., Descheemaeker M.J., Fryns J.P., et al. Neurofibromatosis type 1. *Genet Counsel* 1994; 5: 225-41.



114. Arun D., Gutmann D.H. Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(2): 101-5.
115. Konishi K., Nakamura M., Yamakawa H., et al. Case report: hypophosphatemic osteomalacia in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Am J Med Sci* 1991; 301: 322-8.
116. Босин В.Ю., Кондрина В.В., Табакова Л.И. и др. Рентгенологические изменения скелета при нейрофиброматозе у детей. *Мед. радиол. и радиационная безопасность* 1997; (6): 15-9.
117. Leqius M.J., Descheemaeker M.J., Spaepen A., et al. Neuropsychological profile in children with NF1. *Genet Counsel.* 1994; 5: 213-4.
118. Seizinger B.R., Martuza R.L., Gusella J.F. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature* 1986; 322: 644-7.
119. Wertelecki W., Rouleau G.A., Superneau D.W., et al. Neurofibromatosis 2: clinical and DNA linkage studies of a large kindred. *New Eng J Med* 1988; 319: 278-83.
120. Watson C.J., Gaunt L., Evans G., et al. A disease associated germline deletion maps the type 2 neurofibromatosis(NF2) gene between the Ewing sarcoma region and leukaemia inhibitory factor locus. *Hum Molec Genet* 1993; 2: 701-4.
121. Evans D.G.R., Trueman L., Wallace A., et al. Genotype/phenotype correlations in type 2 neurofibromatosis(NF2): evidence for more severe disease associated with truncating mutations. *J Med Genet* 1998; 35: 450-5.
122. Parry D.M., MacCollin M.M., Kaiser-Kupfer M.I., et al. Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities. *Am J Hum Genet* 1996; 59:529-39.
123. Evans D.G., Huson S.M., Donnai D., et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Quart J Med* 1992; 84: 603-18.
124. Ragge N.K., Baser M.E., Klein J., et al. Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. *Am J Ophthal* 1995; 120: 534-641.
125. Parry D.M., Eldridge R., Kaiser-Kupfer M.I., et al. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994; 52: 450-61
126. Martuza R.L., Eldridge R. Neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). *New Eng J Med* 1988; 318: 684-8.
127. Gutman D.H., Aylsworth A., Carley J., et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 11. *J AMA* 1997; 278: 51-7.
128. Темин П.А., Табакова Л.И. Диагностика и дифференциальная диагностика нейрофиброматоза, тип I у детей. *Вестник практикующего невролога* 1997; (3): 128-37.
129. Hirokawa Y., Tikoo A., Huynh J., et al. A clue to the therapy of neurofibromatosis type 2: NF2/merlin is a PAK1 inhibitor. *Cancer* 2004; 10(1): 20-6.
130. Lee V., Ragge N.K., Collin J.R. Orbitotemporal neurofibromatosis. Clinical features and surgical management 2004; 111(2): 382-8.

### 4.3. Моногенные болезни, имеющие сцепленный с X-хромосомой тип наследования

#### Общая характеристика X-сцепленных (доминантных и рецессивных) болезней

В связи с тем, что с Y-хромосомой практически не наследуется ни одно серьезное заболевание, сцепленное с полом наследование почти в 100% случаев означает сцепление с X-хромосомой. Эти заболевания занимают более заметное место в практике медико-генетического консульти-

рования, чем можно было бы ожидать, если исходить из относительного вклада X-хромосомы в геном человека.

К настоящему времени известно более 850 X-сцепленных заболеваний и наследственных фенотипов. Подавляющее их большинство относится к X-сцепленным рецессивным, намного меньше - к X-сцепленным доминантным и еще меньше - к доминантным с летальным исходом для гемизиготных плодов мужского пола. По отношению к

X-сцепленным заболеваниям термины «доминантность» и «рецессивность» следует применять с осторожностью, так как у гетерозиготных женщин наблюдается большая степень вариабельности по сравнению с аутосомными заболеваниями. В значительной мере это связано с результатами инактивации X-хромосомы, которая затрагивает исключительно одну из X-хромосом у женщин в раннем эмбриональном периоде. Различная степень вариабельности в инактивации X-хромосомы проявляется в виде более мягкой и вариабельной симптоматики наследственной патологии.

Распознавание X-сцепленного характера наследования заболевания по данным родословной имеет принципиальное значение для определения медико-генетического прогноза, однако следует подчеркнуть, что этот тип наследования удивительно часто пропускается. Для педиатра крайне необходимо знание основных признаков X-сцепленных заболеваний.

Наиболее характерными чертами X-сцепленных признаков и болезней являются следующие:

1. Зависимость клинических проявлений от того, является ли признак рецессивным или доминантным.

2. При X-сцепленном рецессивном типе наследования (гемофилия, некоторые формы миодистрофий и др.) гетерозиготы фенотипически здоровы. Чаще всего в данном случае речь идет о женщинах-носителницах, так как в норме они несут две X-хромосомы. У женщин развивается заболевание в том случае, если мутацию несут обе X-хромосомы или имеет место дефицит одной X-хромосомы (кариотип 45,X). В основном заболевания с подобным типом наследования проявляются у мужчин, так как у таких мужчин патологический ген проявляет свое действие в гемизиготном состоянии (чаще всего больные рождаются в браке женщин-гетерозигот и здоровых мужчин).

3. При X-сцепленном доминантном типе наследования (фосфат-диабет и др.) фено-

типические проявления будут иметь как гемизиготы, так и гетерозиготы.

Все сыновья и их дети-мальчики в браке здоровой женщины и больного мужчины будут здоровы, так как отец может им передать только Y-хромосому. Все дочери будут облигатными носителями (гетерозиготы) и фенотипически больными.

Передачи заболевания от мужчины к мужчине не наблюдается, так как сын никогда не наследует X-хромосому от отца.

Дочери больного мужчины, получившие патологический ген от отца, становятся больными, если наследование X-сцепленное доминантное, или будут носительницами заболевания, если наследование X-сцепленное рецессивное.

4. Степень риска для сыновей женщины-носителницы заболевания или больной (при X-сцепленном доминантном заболевании) составляет 50%.

В последние годы понимание механизмов X-сцепленной умственной отсталости дополнилось знаниями о роли X-инактивации в ее генезе. X-инактивация представляет собой механизм, за счет которого достигается подавление функциональной активности в клетках у женщин одной из двух хромосом X. В норме X-инактивация приводит к тому, что в каждой клетке женского организма активна только одна из двух хромосом X, полученная женщиной от матери или от отца (то есть имеет место своего рода функциональный мозаицизм). Как правило, от отцовской и материнской хромосом X в организме женщины функциональный вклад составляет по 50%. Однако, если женщина имеет мутацию X-сцепленного гена, тогда может нарушаться рост той группы клеток, где активна хромосома X, несущая мутацию. Следовательно, происходит направленная селекция клеток в пользу тех, где активна непораженная хромосома X. В результате возникает «сдвиг X-инактивации», вплоть до полного отсутствия клеток с активной пораженной хромосомой X.

Наглядным примером может служить X-сцепленная субкортикальная ламинарная

гетеротопия (или синдром «двойной коры»). Мутации ответственного за патологию гена ведут к нарушению миграции нейронов. Благодаря X-инактивации, у больных женщин одновременно сосуществуют две группы нервных клеток: одна - с активной здоровой хромосомой X формирует нормальную кору, а другая - с активной хромосомой X, несущей мутацию, отстает в процессе миграции, формируя второй слой коры - массивное скопление серого вещества в виде ленты между корой большого мозга и желудочками, которое выявляется при магнитно-резонансной томографии.

Сдвиг X-инактивации является характерным признаком многих X-сцепленных болезней. Так, в общей популяции он встречается не более чем у 10% женщин, а в семьях, где есть больные с различными X-сцепленными заболеваниями, - у половины всех женщин [1].

Исследования X-инактивации открывают новые возможности для профилактики X-сцепленных болезней. Сдвиг X-инактивации может привести как к очень тяжелому течению болезни, так и к стертым формам и даже в случае 100% сдвига - к бессимптомному носительству [2]. Иными словами, сдвиг X-инактивации у клинически здоровой женщины может быть признаком бессимптомного носительства ею X-сцепленного генетического дефекта. У этих женщин-носительниц риск рождения больного ребенка равен 50%, поэтому их выявление очень важно для медико-генетического консультирования.

В данном разделе представлены наиболее заметные в педиатрической практике X-сцепленные формы наследственных заболеваний.

#### **4.3.1. X-сцепленная форма умственной отсталости**

**X-сцепленная умственная отсталость** (XLMR - X-linked mental retardation) представляет собой клинически гетерогенную группу наследственных заболеваний, обу-

словленных мутациями генов хромосомы X и приводящих к нарушению развития когнитивных способностей.

Связь умственного дефекта с половыми различиями отмечалась исследователями с конца XIX века: в специализированных учреждениях больных с умственной отсталостью мужчин было на 40% больше, чем женщин. Позднее этот факт объяснили высокой распространенностью мутаций X-сцепленных генов, эффект которых ярко проявляется именно у мальчиков, поскольку они имеют единственную хромосому X. Эта концепция была подтверждена последующими клиническими и молекулярными исследованиями.

**Эпидемиология.** Частота X-сцепленной умственной отсталости чрезвычайно велика, сравнима с частотой синдрома Дауна и достигает 1 на 550-600 мальчиков. В доле в отношении это выше  $7_5$  когнитивных расстройств у мужчин или около половины всех наследственных форм умственной отсталости.

**Классификация.** В настоящее время известно более 200 форм X-сцепленной умственной отсталости. На основании клинических проявлений их разделяют на синдромальные и несиндромальные. При синдромальных формах умственная отсталость сочетается с характерными соматическими, неврологическими или метаболическими аномалиями. Несиндромальные формы проявляются только умственной отсталостью. Их диагностика очень сложна в связи с недостатком отличительных клинических критериев, за исключением снижения интеллекта у пробанда и X-сцепленного характера наследования патологии. Однако в спорадических случаях умственной отсталости генеалогический анализ не дает информации о типе наследования. Поэтому значительная часть X-сцепленных несиндромальных форм не распознается, оставаясь в группе детей с недифференцированной умственной отсталостью.

Синдромальную XLMR подразделяют на четыре группы:

1) наиболее многочисленная (79 нозологий) - это синдромы с мальформациями,

их объединяет наличие врожденных аномалий органов и систем (например, синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (Fragile X-syndrome; FRAXA), X-сцепленная гидроцефалия, синдром Коффина-Лоури и др.);

2) нервно-мышечные болезни представлены 37 нозологиями, наиболее частой формой является мышечная дистрофия Дюшенна;

3) метаболические болезни выделяются отдельно, поскольку в их основе лежат нарушения функций специфических ферментов - всего описано 12 состояний, таких как адренолейкодистрофия, мукополисахаридоз II типа, синдром Леша-Нихана, синдром Менкеса и др.;

4) доминантные состояния в этой классификации помещены обособленно из-за их специфического наследования, при котором больны только девочки, а пораженные мальчики отсутствуют, так как, за единичными исключениями, погибают еще внутриутробно. К доминантным состояниям относят 8 нозологических форм (например, синдром Блоха-Сильбербергера, синдром Ретта и др.).

**Этиология.** Идентифицированы десятки генов, ответственных за возникновение различных форм X-сцепленной умственной отсталости. Многочисленные исследования показали, что мутантные гены заболеваний картированы во всех участках хромосомы X. В таблице 4.3.1. представлена характеристика X-сцепленных синдромов с умственной отсталостью, гены которых уже идентифицированы, то есть возможна молекулярная диагностика, в том числе - пренатальная диагностика патологии.

Наиболее частыми формами XLMR являются синдром FRAXA и синдром Ретта.

#### **4.3.1.1. Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X**

Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (или синдром

FRAXA) - самая распространенная форма X-сцепленной умственной отсталости.

Этот синдром был идентифицирован и выделен в качестве отдельной нозологической формы в 70-е годы XX столетия. Фенотип заболевания ассоциирован с необычными изменениями хромосомы X - «ломкостью» дистального участка ее длинного плеча.

Частота синдрома FRAXA составляет 1 на 4 000 мальчиков и 1 : 7 000 девочек. На вклад синдрома в X-сцепленную умственную отсталость приходится 15-20%.

**Этиология.** В 1991 г. A.Verkerk et al. идентифицировали ген, который ответствен за синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X. Этот ген известен как FMR1 (fragile X mental retardation gene 1). Протеин, кодируемый данным геном, - FMR1-белок - в норме является РНК-связывающим фактором, который необходим для связывания молекул зрелой матричной РНК и транспортировки ее из ядра, где она образуется, в цитоплазму, где она транслируется в соответствующие белки. Ген FMR1 имеет особую форму мутации. Механизмом мутации является увеличение (экспансия) числа тринуклеотидных повторов цитозин-гуанин-гуанин (CGG) в регуляторной области гена, количество которых достигает при заболевании определенной критической величины. В норме количество повторов CGG-тринуклеотидной последовательности находится в интервале от 5 до 50. У клинически здоровых субъектов - носителей премутации - число повторов увеличено от 50 до 200. У больных же количество повторов выше 200, а в некоторых случаях - более тысячи. Само по себе увеличение количества CGG-повторов еще не оказывает отрицательного эффекта, но может повлечь за собой избыточное метилирование регуляторной области гена FMR1. Если последнее произошло, то ферменты, ответственные за считывание информации с гена, утрачивают возможность начать процесс считывания. В результате матричная РНК не образуется, то есть транскрипция гена блокируется.

В литературе описаны мужчины с увеличением числа CGG-повторов выше критического, но без избыточного метилирования и с сохраненным интеллектом. Таким образом, для того чтобы мутация гена FMR1 проявилась клинически, необходимо избыточное метилирование.

**Клинические проявления.** Основными клиническими симптомами в типичных случаях являются высокий рост и относительная макроцефалия, длинное узкое лицо, крупные ушные раковины и увеличение

тестикул после пубертата (рис. 4.3.1.1 на цветной вкладке). Часто выявляются генерализованная мышечная гипотония и гиперподвижность суставов, указывающие на вовлечение в патологический процесс соединительной ткани. Умственная отсталость обычно средней степени ( $Ю < 50$ ), однако может быть и более выраженной. В структуре психического дефекта у больных выявляются различная степень когнитивной дисфункции, симптомы аутизма, дефицит внимания и гиперактивность [3].

Таблица 4 3 1 Клинико-генетическая характеристика синдромных форм X-сцепленной умственной отсталости  
**А. Синдромы, сопровождающиеся выраженной умственной отсталостью**

Заболевание	Ген/локус	Клинические проявления (помимо снижения интеллекта)
FRAXA синдром	FMR1 Xq27.3	Макроорхизм, увеличенные оттопыренные ушные раковины, удлиненное лицо, аутизм, гиперактивность
Синдром Коффина-Лоури	RPS6KA3 Xp22 - p21	Своеобразное лицо (выступающий лоб, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, открытые вперед ноздри, полные губы, большие низкорасположенные уши), конусовидные пальцы, деформации грудной клетки, позвоночника, укорочение длинных
Умственная отсталость с а-талассемией X-сцепленная	ATRX Xq13	Микроцефалия, а-талассемия, лицевые дизморфии и аномалии гениталий
Синдром Опица G/ BVB	MID1 Xp22	Гипертелоризм, срединные расщелины, пороки сердца, гипоспадия
X-сцепленная гидроцефалия	L1CAM Xq28	Гидроцефалия, стеноз Сильвиева водопровода
X-сцепленная лиссенцефалия (мальчики); синдром «двойной коры» (девочки)	DCX Xq22.3 - q23	Эпилепсия. У мальчиков при магнитно-резонансной томографии выявляется лиссенцефалия, у девочек - субкортикальная ленточная гетеротопия серого вещества
Синдром Mohr-Traranebjaerg	TIMM8A Xq22	Потеря слуха, поражение зрения, атаксия, спастическая параплегия
Адренолейкодистрофия	ALD Xq28	Спастический тетрапарез, нарушение зрения, слуха, атаксия, деменция, необычно темный цвет кожи, повышение содержания насыщенных жирных кислот с очень длинной цепью в плазме
Хантера болезнь (мукополисахаридоз II типа)	IDS Xq28	Грубые черты лица, тугоподвижность суставов, узелково-папулезное поражение кожи в области лопаток, плеч и бедер, гепатоспленомегалия, поражение митрального клапана, повышенная экскреция гликозамингликанов
Леша-Нихана синдром	HPRT Xq26	Аутоагрессия, хорееатетоз, центральные параличи, гиперурикемия
Синдром Лоу (окулоцереброренальный синдром)	OCRL1 Xq25 - q26.1	Дефицит веса и задержка роста, поражение глаз (катаракта, глаукома, микрофтальм и др.), большая голова, выступающие лобные бугры, крючковидный нос, почечный синдром Фанкони
Болезнь Менкеса (транспорт меди)	ATP7A Xq13	Задержка роста, волосы светлые жесткие, редкие, ломкие, перекрученные, «вялая» кожа, гипомимичное лицо с низким переносом, снижение зрения, гипотония, судороги, низкий уровень меди и церулоплазмينا
Дефицит орнитинтранскарбамилазы	OTC Xp21.1	Сонливость, летаргия, гипотония, угнетение сухожильных рефлексов, рвота, отвращение к белковой пище, тонико-клонические судороги, гипераммониемия
Синдром Ретта (девочки)	MECP2	Регресс психомоторного и речевого развития, потеря целенаправленных движений рук, постепенное развитие микроцефалии, характерные стереотипии

Таблица 4.3.1. Продолжение

**Б. Синдромы с непостоянной или слабовыраженной умственной отсталостью**

Заболевание	Ген/локус	Клинические проявления (помимо снижения интеллекта)
Синдром Аарскога-Скотта	FGD1 Xp11.21	Низкий рост, гипертелоризм, телекант, брахидактилия, неполные кожные складки у основания пальцев, мошонка шалевидной формы, клиновидный рост волос на лбу, короткий нос, вывернутые ноздри, гиперподвижность суставов
Дискератоз врожденный	DKC1 Xq28	Пигментация кожи, дистрофия ногтей, лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости
Пируват дегидрогеназы дефицит (E1a субъединицы)	PDHA1 Xp22.1	Атаксия, лактат-ацидоз
Синдром Симпсона-Голаби-Бехмеля	GPC3 Xq26	Макросомия, «лицо бульдога», дополнительные соски, полидактилия, пороки сердца, склонность к новообразованиям
Дюшенна	DMD Xp21.3-1	Мышечная дистрофия с псевдогипертрофиями
мышечная дистрофия Норрье болезнь	NDP Xp11.3	Слепота, потеря слуха
Синдром Пелицеуса-Мерцбахера	PLP Xq21.33-q22	Спастика, атаксия, нистагм, гортанный стридор, дрожание головы, гипотония, длительно сохраняющийся нормальный интеллект
Синдром недержания пигмента, тип II	NEMO Xq28	Поражение кожи проходит несколько стадий: эритематозно-везикулезные высыпания, пигментные отложения - «брызги грязи», причудливой формы депигментация, аномалии зубов, косоглазие и др. патология глаз
Эпилепсия с перивентрикулярной гетеротопией	FLN1 Xq28	У девочек эпилепсия, перивентрикулярная нодулярная гетеротопия, гипоплазия <i>corpus callosum</i> и мозжечка; редко встречающиеся у мальчиков - синдактилия и тяжелая умственная отсталость

В младенчестве могут наблюдаться судороги, которые хорошо поддаются контролю антиконвульсантами и часто исчезают к пубертату.

У девочек синдром FRAXA проявляется в более легкой форме в виде снижения интеллекта различной степени.

**Клиническая диагностика** осуществляется на основании наличия у больных триады клинических признаков - умственная отсталость, макроорхизм, характерные особенности фенотипа.

Морфологические варианты структуры мозга включают аномалии червя мозжечка, хвостатого ядра, гиппокампа и боковых желудочков мозга.

Кариотипирование клеток, выросших на культуральных средах с пониженным содержанием фолиевой кислоты, обнаруживает у многих пациентов «ломкий» участок на хромосоме X, который выглядит как сужение в дистальной части ее длинного плеча [4,5].

**Молекулярно-генетическая диагностика** осуществляется на основании исследования числа CpG-повторов в регуляторной области гена FMR1.

**Дифференциальная диагностика** осуществляется с другими формами X-сцепленной умственной отсталости, синдромом Ренпеннинга.

**Лечение.** Высокоэффективная терапия синдрома FRAXA не разработана. Некоторое улучшение психического развития можно достигнуть при помощи ноотропных препаратов. В случае судорог назначают антиконвульсанты. Предложенное в 80-е годы прошлого века применение больших доз фолиевой кислоты (от 10 до 250 мг в сут) не дало ожидаемого эффекта. Однако фолиевая кислота продолжает применяться при данной патологии, так как некоторыми исследователями отмечено, что ее длительный прием ведет к уменьшению прогрессивности течения заболевания. В последние годы для коррекции поведения больных успешно используют L-ацетилкарнитин, который позволяет значительно уменьшить гиперактивность детей.

**Профилактика** осуществляется на основе проведения у гетерозиготных женщин-носительниц анализа мутации гена FMR1 и пренатальной диагностики у плода.

#### 4.3.1.2. Синдром Ретта

Синдром Ретта - прогрессирующее неврологическое заболевание, встречающееся преимущественно у девочек.

Синдром распространен повсеместно, его частота у девочек 1:10 000-1 : 15 000. Среди умственно отсталых девочек в России на эту патологию приходится 2,5%.

**Этиология.** Заболевание наследуется по X-сцепленному доминантному типу. Генетической основой болезни являются мутации в X-сцепленном гене метил-СpG-связывающего протеина 2 (MECP2). Известно около 500 различных мутаций гена MECP2, однако примерно в 70% всех случаев заболевания выявляются одни и те же 8 повторяющихся мисенс- и нонсенс-мутаций в CpG-горячих точках данного гена.

**Патогенез.** Кодированный белок MECP2 одноименный белок регулирует функциональную активность других генов. Он находит метилированные участки в регуляторных областях генов-мишеней, связывается с ними и участвует (вместе с другими белками) в подавлении считывания информации с генов. MECP2-протеин функционирует преимущественно в клетках ЦНС. В случае его повреждения контроль за экспрессией генов в нейронах утрачивается, что ведет к тяжелой дисфункции нервных клеток, которая проявляется клинической симптоматикой.

**Клинические проявления.** Заболевание манифестирует в возрасте от 4 мес до 2-5 лет. В клинической картине в типичных случаях синдрома выделяют 4 стадии, между которыми нет четких границ. На первой из них отмечаются задержка психомоторного развития и замедление темпов роста головы. Вторая - представляет собой период регресса нервно-психического развития, при котором дети постепенно утрачивают ранее приобретенные навыки: целенаправленные движения рук, речь, контакт с окружающими. При этом появляются характерные стереотипные движения рук, напоминающие выжимание, «мытье рук» (рис. 4.3.1.2 на цветной вкладке). На

третьей стадии происходит стабилизация состояния, улучшается эмоциональный контакт с ребенком, но выявляются глубокая умственная отсталость, часто - судороги, атаксия и апраксия при ходьбе, дистония мышц конечностей, интермиттирующий страбизм, бруксизм, аномалии дыхания. Четвертая стадия представляет собой прогрессирование двигательных нарушений. Дети становятся обездвиженными, отстают в росте, нарастают спастичность, мышечные атрофии и вторичные ортопедические деформации, у ряда больных развивается кахексия. В таком состоянии пациенты могут пребывать десятки лет [6].

**Классификация.** Выделяют следующие основные клинические формы синдрома Ретта:

I. Классическая форма синдрома Ретта.

II. Атипичные формы:

стертая форма,

вариант с частично сохранной речью,

вариант с поздней манифестацией,

конгенитальный (врожденный вариант),

вариант с ранним началом судорог,

синдром Ретта у мальчиков.

III. Ретта-подобный фенотип.

**Клиническая диагностика** синдрома Ретта осуществляется на основании международных диагностических критериев синдрома Ретта.

Они разделены на необходимые, дополнительные и исключяющие. Классическая форма синдрома Ретта может быть диагностирована, если у пациента присутствуют все из необходимых критериев. Многие из восьми дополнительных критериев обычно имеются у больных, но ни один из них не является обязательным для постановки диагноза. Исключающие критерии предполагают, что наличия одного из них достаточно, чтобы отвергнуть синдром Ретта у пробанда.

Международные клинические диагностические критерии синдрома Ретта:

/. *Необходимые критерии*

1. Нормальные пренатальный и перинатальный периоды.

2. Нормальное психомоторное развитие в течение первых 6-18 мес жизни.

3. Нормальная окружность головы при рождении.

4. Замедление увеличения окружности головы между 5 мес и 4 годами.

5. Потеря приобретенных целенаправленных движений рук в возрасте от 6 до 30 мес, связанная по времени с нарушением общения.

6. Глубокое повреждение экспрессивной и импрессивной речи и грубая задержка психомоторного развития.

7. Стереотипные движения рук, напоминающие выжимание, стискивание, хлопки, «мытьё рук», потирание, появляющиеся после потери целенаправленных движений рук.

8. Появление нарушений ходьбы (апраксии ходьбы и атаксии) в возрасте 1-4 лет.

9. Диагноз считается предварительным до 2-5-летнего возраста.

*///. Дополнительные критерии*

1. Расстройства дыхания: периодические апноэ во время бодрствования, перемежающиеся гипервентиляцией, форсированное изгнание воздуха и слюны, аэрофагия.

2. Приступы судорог.

3. Спастичность, часто сочетающаяся с дистонией и атрофией мышц.

4. Периферические вазомоторные расстройства.

5. Сколиоз.

6. Задержка роста.

7. Гипотрофичные маленькие ступни.

8. Электроэнцефалографические аномалии:

а) медленный фоновый ритм в состоянии бодрствования и периодическое замедление ритма (3-5 Гц);

б) эпилептиформные разряды без или с наличием клинических судорог.

*///. Исключающие критерии*

1. Очевидность внутриутробной задержки роста.

2. Висцеромегалия или другие признаки болезней накопления.

3. Ретинопатия или атрофия дисков зрительных нервов.

4. Микроцефалия при рождении.

5. Доказательство перинатально приобретенного повреждения мозга.

6. Существование идентифицированного метаболического или другого прогрессирующего неврологического заболевания.

7. Приобретенные неврологические нарушения в результате тяжелой инфекции или черепно-мозговой травмы.

**Методы лабораторной диагностики**

включают исследование мутаций в гене MECP2, а также исследование аномального типа позднореплицирующихся хромосом X в лимфоцитах периферической крови. Последний метод диагностики разработан в лаборатории молекулярной цитогенетики МНИИ педиатрии и детской хирургии и основан на выявлении характерного для заболевания нарушения последовательности процесса репликации инактивируемой хромосомы X.

**Дифференциальную диагностику**

необходимо проводить с ранним детским аутизмом, нейрональным цероид липофуцинозом, синдромом Ангельмана. В стадии регресса часто ошибочно ставится диагноз энцефалита.

**Лечение.** Методы терапевтической коррекции синдрома Ретта крайне ограничены и сводятся к симптоматическим средствам.

При появлении эпилептических приступов показана антиконвульсантная терапия. Препаратами выбора в зависимости от характера приступов являются карбамазепин, вальпроат натрия. Применяются также лечебная физкультура и психологические программы максимального развития оставшихся сохранными двигательных навыков и на их основе формирование «языка общения».

В результате исследований, проведенных в отделе врожденных и наследственных заболеваний МНИИ педиатрии и детской хирургии, были выявлены вторичные нарушения энергетического обмена у детей с синдромом Ретта и предложен новый эф-



Таблица 4.3.2. Препараты, используемые в качестве патогенетически обоснованной коррекции нарушений биоэнергетики у детей с синдромом Ретта

Название препарата (№ гос. регистрации)	Дозы	Курс лечения
Элькар (98/337/6)	30-50 мг/кг/сут	3 мес
Коэнзим Q10 (002637.И.840.03)	30-60 мг/сут	2 мес
Никотинамид (71/380/24)	20-30 мг/сут	1 мес
Рибофлавин (73/941/31)	20-30 мг/сут	1 мес
Тиамин (71/945/20)	20-30 мг/сут	1 мес
Аскорбиновая кислота (73/941/13)	200-500 мг/сут	1 мес
Витамин Е (69/446/12)	50-100 мг/сут	3 нед

фективный способ патогенетически обоснованной коррекции нарушений клеточной биоэнергетики, основанный на применении комплекса фармакологических препаратов, приведенного в табл. 4.3.2 [7].

**Профилактика.** Большинство случаев заболевания являются спорадическими в результате мутации, возникшей *de novo* в половых клетках одного из родителей, в большинстве случаев - у отца пробанда. Риск повторного рождения ребенка с синдромом Ретта в такой семье равен общепопуляционному. Однако существуют женщины - асимптоматические носительницы мутации гена МЕСР2, у которых благодаря 100-процентному сдвигу Х-инактивации заболевание клинически не проявляется. Риск рождения больного ребенка у них равен 50%. Поэтому с целью профилактики заболевания необходимо выявление женщин-носительниц с помощью исследований сдвига Х-инактивации с последующим поиском у них мутаций в гене МЕСР2. В случае выявления женщины-носительницы необходимо проведение у нее пренатальной диагностики на наличие МЕСР2-мутации у плода.

#### 4.3.2. Гемофилия А и В

**Гемофилия А** - наследственная Х-сцепленная коагулопатия, поражающая преимущественно мальчиков и характеризующаяся дефицитом плазменного фактора свертывания крови VIII. Гемофилия В (болезнь Кристмаса) - также Х-сцепленная коагулопатия, в основе которой лежит снижение активности фактора IX.

Гемофилия А была известна жителям Вавилона более 1700 лет назад. Заболевание привлекло к себе широкое внимание, когда английская королева Виктория, являясь его носительницей, передала гемофилию в несколько европейских королевских семей, в том числе - через жену царя Николая II Александру Федоровну - цесаревичу Алексею.

**Гемофилия В** впервые описана в 1952 г. Р.М. Aggeler et al. и, независимо от них, R. Biggs et al. Последняя публикация была помещена в рождественском (Christmas - англ. «рождество») номере Британского медицинского журнала и содержала клиническое описание пятилетнего больного мальчика по имени Кристмас. Поэтому патология получила название болезни Кристмаса.

Наибольшей распространенностью отличается гемофилия А. Она встречается с частотой 1 : 5000-1 : 10 000 мальчиков или 80% от всех случаев гемофилии, 19% приходится на гемофилию В, которая встречается с частотой 1 : 27 000-1 : 33 000 мальчиков, и 1% - на гемофилию С [8]. Последняя не рассматривается в данном разделе, так как не является Х-сцепленной патологией.

**Этиология.** Тип наследования гемофилии А и гемофилии В - Х-сцепленный рецессивный. В норме, как известно, женщины имеют две, а мужчины - одну хромосому Х. Поэтому мальчики не могут компенсировать повреждения Х-сцепленных генов за счет второй хромосомы Х, как это возможно у девочек. Следовательно, гемофилия А и В поражает преимущественно мальчиков, передается от больных мужчин своим доче-

рям, которые являются носительницами. Последние с вероятностью 50% передают заболевание своим сыновьям. Исследования показали, что около 80% матерей мальчиков, больных гемофилией, являются носительницами. В редких случаях могут болеть девочки. Например, описаны отдельные случаи гемофилии у девочек, гомозиготных по мутации гена гемофилии А, родившихся от брака больного мужчины и его кузины - носительницы заболевания. Другой описанный механизм развития гемофилии у больной женского пола - сдвиг Х-инактивации у девочки, гетерозиготной по мутации гена гемофилии, который приводит к тому, что в большинстве ее клеток активна хромосома Х, несущая мутацию [9].

Ген, ответственный за развитие гемофилии А, - НЕМА - локализован в участке Хq28 хромосомы Х [10]. Ген гемофилии В - НЕМВ - также локализован на хромосоме Х, в участке Хq27.1-q27.2 [11].

**Патогенез.** Ген НЕМА кодирует фактор свертывания VIII (антигемофильный фактор А, или антигемофильный глобулин), который содержится в плазме крови или фиксирован на тромбоцитах, синтезируется в печени при участии витамина К и принимает участие в образовании тромбопластина.

При гемофилии В (болезни Кристмаса) имеет место дефицит фактора свертывания IX (фактора Кристмаса, плазменного тромбопластического компонента), который выполняет те же функции, что фактор VIII, образуется в печени, витамин К-зависим. Дефицит активности как фактора VIII, так и фактора IX ведет к нарушению свертывания крови.

**Клинические проявления.** Клиническая картина гемофилии А неотличима от гемофилии В.

Повышенная кровоточивость появляется уже с первых месяцев жизни ребенка. Это могут быть подкожные кровоподтеки, обусловленные ушибами, порезами. Позднее возникают кровотечения при выпадении молочных зубов, а ведущими в клиниче-

ской картине являются обильные кровотечения при травмах, кровоизлияния в крупные суставы. За гемартрозами следуют вторичные воспалительные изменения в суставах, возникают контрактуры и анкилозы. Наиболее часто поражаются коленные и голеностопные суставы. Опасны массивные межмышечные, субфасциальные, забрюшинные гематомы, гематурия.

Диагностика гемофилии основана на вышеописанных клинических проявлениях, а также на иммунологических тестах (обнаружении антигена фактора с помощью гомологичных антител - ингибиторов), функциональных пробах (по формированию нитей фибрина), молекулярно-генетических методах (выявлении дефектов гена).

**Лечение** гемофилии заключается в применении заместительной терапии недостающим фактором свертывания в целях профилактики или купирования кровотечений. Используют свежезамороженную плазму, криопреципитат, концентрат человеческих факторов VIII и IX, концентрат свиного или коровьего фактора VIII и др. Введение факторов свертывания поддерживает нормальный гемостаз в течение определенного времени, пока они остаются в крови в физиологических концентрациях. В то время как заместительная терапия эффективна в большинстве случаев, у 10-15% леченных больных появляются нейтрализующие антитела, которые снижают эффективность. Местное лечение (лед, наложение швов) направлено на минимизацию повреждения и боли, обеспечение заживления. В лечении гемартрозов, внутримышечных гематом большое значение имеет иммобилизация. Обезболивание проводится препаратами, не содержащими ацетилсалициловую кислоту (парацетамол, ацетаминофен). Необходимо также своевременное лечение постгеморрагических анемий. Возможности генной терапии гемофилии (векторная технология переноса генов) продемонстрированы на модели дефицита фактора VIII у экспериментальных животных [12].

**Профилактика** основана на определении носительства женщиной гемофилии по выявлению сниженного уровня фактора VIII в крови или по обнаружению мутаций соответствующих генов. У женщин-носительниц осуществляется пренатальная диагностика - биопсия ворсин хориона на 8-й нед беременности, исследование амниоцитов, реже аспирация крови из пуповины плода (кордоцентез) на 18-20 нед с целью анализа ДНК плода на предмет мутаций в генах НЕМА или НЕМВ.

#### **4.3.3. Мышечная дистрофия Дюшенна - Беккера**

**Псевдогипертрофическая прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна** - наследственное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена, кодирующего белок миоцитов-дистрофин.

Первое наблюдение псевдогипертрофической прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна относится к середине XIX века (E. Meгуon, 1852). В 1868 г. G. Duchenne представил систематизированный анализ болезни, получившей впоследствии его имя. В 1955 г. P.E. Becker и F. Kiener выделили среди пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна новую нозологическую форму, отличающуюся более легким течением и получившую название прогрессирующей мышечной дистрофии Беккера.

Частота прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна варьирует от 9,7 до 32,6 на 100 000, а Беккера - от 3,2 до 5 на 100 000 живорожденных мальчиков.

В 1987 г. был клонирован ген DMD прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна (Беккера), который располагается в локусе Хр21.2. Ген чрезвычайно велик. Примерно две трети мутаций в нем представляют собой делеции, затрагивающие один или несколько экзонов гена DMD. Среди всех случаев заболевания около одной трети являются мутациями *de novo*, остальные две трети наследуются через женщин-

носительниц. Мышечной дистрофией Дюшенна страдают преимущественно гемизиготные по мутации X-сцепленного гена DMD мальчики. Однако гетерозиготные девочки также могут иметь клинические проявления в случае сдвига X-инактивации, при котором активной в большинстве клеток является хромосома X с мутацией гена DMD.

**Патогенез.** Продуктом гена является белок дистрофии. При отсутствии синтеза дистрофина фенотипические проявления соответствуют миопатии Дюшенна, а при снижении количества и уменьшении размера синтезируемого дистрофина - миопатии Беккера. Дистрофии содержится в скелетных, гладких мышцах, кардиомиоцитах и волокнах Пуркинью, а также в клетках центральной нервной системы.

**Клинические проявления.** Самые ранние симптомы заболевания появляются в 3-5-летнем возрасте в жалобах на быструю утомляемость, трудности при подъеме по лестнице, частые падения. Появляется «утиная» походка с преимущественной опорой на передний отдел стопы. Постепенно прогрессирует мышечная слабость, - сначала в проксимальных, а затем в дистальных группах мышц конечностей. Обнаруживаются псевдогипертрофия, а затем и атрофия, в первую очередь, икроножных мышц, возникают гиперлордоз, сгибательные контрактуры суставов конечностей. К 8 годам дети теряют способность к самостоятельной ходьбе.

Вовлечение в патологический процесс миокарда может быть уже с 6-летнего возраста, а к концу второй декады жизни наблюдается у большинства больных. Появляются одышка и частое сердцебиение, особенно в положении лежа, периодически - боли в области сердца, чаще ноющего характера. Летальный исход обычно наступает от сердечно-легочной недостаточности к концу третьего десятилетия жизни.

Поражение гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта может приводить к его дилатации и псевдообструкции [13].

У трети больных наблюдают снижение интеллекта легкой степени.

Мышечная дистрофия Беккера отличается более поздним дебютом (с конца первого десятилетия жизни) и доброкачественным течением (способность к ходьбе сохраняется до сорокалетнего возраста). Летальный исход наступает от сердечной недостаточности. Нередки случаи внезапной сердечной смерти.

**Диагностика** заболевания осуществляется на основании клинических критериев, таких как мужской пол пациента, поражение сначала проксимальных отделов конечностей, а затем дистальных, прогрессирующее течение, наличие псевдогипертрофии мышц, отсутствие слабости экстраокулярных мышц. В сыворотке крови резко повышен - как минимум в 10 раз по сравнению с нормой - уровень креатинфосфокиназы. При проведении электромиографии, а также при биопсии мышц выявляется первично мышечный тип поражения. Молекулярно-генетический анализ позволяет выявить делеции в гене DMD. В случаях, когда делеции гена не могут быть идентифицированы, применяют иммуноблоттинг для анализа дистрофина. При мышечной дистрофии Беккера дистрофин либо укорочен, либо увеличен в размере при нормальном его количестве, а при мышечной дистрофии Дюшенна он отсутствует [14].

**Дифференциальный диагноз** проводится с другими прогрессирующими мышечными дистрофиями.

**Лечение.** Применение преднизолона у больных с миопатиями Дюшенна и Беккера сопровождается отчетливым положительным эффектом, заключающимся в увеличении мышечной силы, но механизм положительного влияния кортикостероидов не ясен, эффект непродолжителен и сопряжен с высоким риском побочного действия. Трансплантация миобластов и генная терапия проходят клинические испытания [15]. На поздних стадиях проводится лечение сердечной недостаточности и угрожающих жизни нарушений ритма

сердца с применением антиаритмических препаратов (амиодарона, бета-блокаторов), диуретиков, препаратов калия, дигоксина, блокаторов ангиотензинконвертирующего фермента и др., позволяющих продлить жизнь пациентам на несколько лет.

Описаны единичные случаи, когда у больных с дефицитом гормона роста заболевание протекало необычно легко. На основании этих наблюдений был предложен подход к лечению, основанный на применении ингибиторов гормона роста. Исследования, проведенные на монозиготных близнецах с мышечной дистрофией Дюшенна, свидетельствуют о значительно более легком течении болезни у близнеца, получавшего антагонисты гормона роста, чем у близнеца, принимавшего плацебо.

**Профилактика** осуществляется на основании пренатального диагноза, который проводится как женщинам-носителницам мутаций гена DMD, так и женщинам без мутаций, у которых уже есть хотя бы один больной ребенок, поскольку у них не исключена возможность мозаицизма по мутации гена DMD в половых клетках. Пренатальная диагностика осуществляется при помощи молекулярно-генетического анализа, а также внутриутробной биопсии мышц плода с последующим исследованием дистрофина [16].

Показана возможность проведения пренатальной диагностики с использованием единичных клеток - амниоцитов, клеток хориона и бластомеров [13].

#### **4.3.4. Витамин D-резистентный рахит (фосфат-диабет)**

**Витамин D-резистентный рахит** (синонимы: фосфат-диабет, семейный гипофосфатемический рахит, почечный рахит, синдром Олбрайта-Батлера-Блумберга) - наследственное заболевание, связанное с дефицитом в организме фосфатов и сопровождающееся задержкой роста детей.

Заболевание впервые описано F.Albright et al. в 1937 г. В 1958 г. R.W.Winters et al.

представлено подробное описание клинических проявлений болезни и доказан Х-сцепленный тип наследования [17].

Это одно из самых частых заболеваний из группы так называемых «рахитоподобных» болезней, его частота составляет примерно 1 : 20 000 детского населения.

Классический тип витамин D-резистентного рахита имеет доминантный, сцепленный с хромосомой X тип наследования.

**Этиология.** Гипофосфатемический рахит отличается выраженным клинико-генетическим полиморфизмом. Ген классического витамин-резистентного рахита (фосфат-диабета) локализован на хромосоме Хр22.2-р22.1 [18, 19]. Он имеет символы PEX-ген или PHEX-ген [20-23]. Ген PEX кодирует белок, состоящий из 749 аминокислотных остатков [24]. Ген имеет 18 небольших экзонов [25]. К настоящему времени описано более 130 мутаций гена фосфат-диабета, которые представлены различными классами (делеции, инсерции, нонсенс-мутации, мутации, ведущие к нарушению сплайсинга, и др.) [26]. По своим характеристикам ген фосфат-диабета относится к семейству генов эндопептидаз, представители которого участвуют в деградации или активации различных пептидных гормонов, включая нейтральные эндопептидазы, эндотелий-превращающие энзимы и антигены группы крови Kell [20].

Особенностью наследования заболевания является отсутствие передачи патологического гена от отца к сыну, так как отец может передать только Y-хромосому. Однако существуют аутосомно-доминантные формы гипофосфатемического рахита с локализацией гена в хромосоме 12p13.3 и связанные с мутациями в гене фактора роста фибробластов [27-29], а также формы гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией [30].

**Патогенез.** В результате мутаций в гене PHEX возникает дефицит белков, осуществляющих транспорт фосфатов в почечных канальцах (NaPi-2 cotransporter) и, возможно, в кишечнике с развитием гипофосфатемии, а также в большинстве случаев и гиперфосфатурии [31, 32]. Нарушение фос-

форно-кальциевого равновесия приводит к деминерализации скелета, развитию рахитоподобных деформаций скелета и задержке роста [33]. Таким образом, патогенетические механизмы заболевания включают:

1) первичное нарушение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах (первичная тубулопатия);

2) первичный дефект нарушения всасывания кальция и фосфора в кишечнике;

3) генетически обусловленный сочетанный дефект почечных канальцев и кишечника;

4) нарушение метаболизма витамина D в печени [18].

Нарушения активного транспорта неорганических фосфатов при витамин D-резистентном рахите создают их дефицит, что приводит к формированию рахитоподобных изменений скелета. Этому способствуют в ряде случаев избыточная секреция паратиреоидного гормона (ПТГ) и развитие вторичного гиперпаратиреоза [34].

Для понимания более глубоких патогенетических механизмов формирования патологии требуются дальнейшие исследования.

**Клинические проявления** заболевания чаще всего развиваются на 2-м году жизни, однако возможно начало заболевания и на первом году (ранняя манифестация), и в возрасте 7-9 лет (поздняя манифестация). К ведущим признакам витамин D-резистентного рахита относятся рахитоподобные изменения скелета, преимущественно нижних конечностей по типу варусных деформаций. Эти изменения сопровождаются задержкой физического развития и нарушением походки ребенка («утиная походка»). Поражения скелета носят прогрессирующий характер и вызывают задержку становления статико-моторных функций больного ребенка [35]. Интеллект детей с витамин D-резистентным рахитом, как правило, не страдает. В результате выраженных нарушений фосфорно-кальциевого обмена наблюдается задержка физического развития - задержка роста, в то

время как показатели массы тела остаются в пределах нормальных значений.

Характерными биохимическими признаками заболевания являются низкий уровень неорганических фосфатов в сыворотке крови - 0,5-0,7 ммоль/л (при норме 1,0-1,6 ммоль/л), повышенная экскреция фосфатов с мочой - более 20 ммоль/сут, высокий почечный клиренс фосфатов 30-60,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (при норме 6,0-14 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), нормальный уровень кальция в сыворотке крови, повышенная в 1,5-2 раза активность щелочной фосфатазы крови.

Витамин D-резистентный рахит отличается выраженным клиническим полиморфизмом. В зависимости от сроков манифестации, клинико-биохимических особенностей, характера ответной реакции на витамин D выделяют 4 клинико-биохимических варианта заболевания [35]:

1-й вариант - характеризуется манифестацией заболевания на первом году жизни, незначительной степенью костных деформаций, хорошей реакцией на лечение витамином D.

2-й вариант - отличается более поздней манифестацией (на втором году жизни), выраженными костными изменениями, резистентностью к высоким дозам витамина D. Патогенетическое развитие данного варианта болезни обусловлено преимущественным дефектом почечных канальцев (снижение реабсорбции фосфора) и потерями фосфатов (главным образом, с мочой).

3-му варианту - свойственны поздняя манифестация заболевания - после шестилетнего возраста - тяжесть скелетных аномалий, выраженная резистентность к витамину D. Патогенез этого варианта болезни связан с нарушением всасывания в кишечнике кальция и фосфора.

4-й вариант - проявляется повышенной чувствительностью к витамину D и склонностью к развитию клинико-биохимических признаков гипервитаминоза D (жажда, рвота, гиперкальциурия и др.). Первые клинические симптомы заболевания обнаруживаются на втором году жизни и отли-

чаются умеренной степенью костных деформаций.

Таким образом, клинический полиморфизм патологии, особенности патогенеза и метаболических расстройств, а также широкий диапазон ответной реакции больных на витамин D свидетельствуют в пользу генетической гетерогенности самого заболевания.

Это нашло подтверждение в исследованиях C.Scriver et al. [27], установивших форму, передающуюся по аутосомно-доминантному типу.

Витамин D-резистентный рахит, имеющий аутосомно-доминантный тип наследования, характеризуется появлением первых признаков болезни на втором году жизни в виде нарушений походки, незначительной степенью костных деформаций, мало отражающихся на задержке роста детей. Метаболические расстройства проявляются умеренной гипофосфатемией (снижение уровня фосфора в крови до 0,8-0,9 ммоль/л), нормальными показателями уровня кальция в крови и незначительным повышением активности щелочной фосфатазы сыворотки крови. Заболевание в целом отличается нетяжелым течением и более благоприятным прогнозом по сравнению с классическим типом витамин D-резистентного рахита.

Для ранней диагностики наследственного гипофосфатемического рахита предложены две диагностические программы [36]: минимальная и максимальная.

*Минимальная программа* (для детских поликлиник) включает:

- сбор генеалогических данных (наличие аналогичного заболевания у родителей и родственников);
- рентгенографию трубчатых костей верхних и нижних конечностей (с определением активности процесса);
- клинический анализ мочи (выявление протеинурии, лейкоцитурии, эритроцитурии);
- проведение пробы Сулковича;
- определение суточной экскреции кальция с мочой;

- скрининг-тесты на гипераминоацидурию (тесты на аминоказот, тест на пролин, йод-азидная проба на цистин);

- скрининг-тест на глюкозурию и гипераминоацидурию (глюко-тест, тест на альфа-аминоазот);

- ультразвуковое исследование почек.

*Максимальная программа* (для детских стационаров и специализированных отделений) включает:

- определение содержания кальция и фосфора в крови и суточной экскреции кальция и фосфора с мочой;

- исследование активности щелочной фосфатазы сыворотки крови, показателей 25-ОН-D-3 и 1,25(ОН)D-3 в крови, содержания калия и натрия в крови;

- проведение пробы Зимницкого;

- исследование суточной экскреции глюкозы с мочой;

- определение остаточного азота и мочевины крови;

- исследование уровней кальция и фосфора крови у родителей;

- определение клиренса эндогенного креатинина;

- проведение экскреторной урографии.

Сочетание гипофосфатемии и рахитических деформаций конечностей наблюдается при многих других состояниях наследственного и ненаследственного генеза, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику (табл. 4.3.3.).

**Лечение** больных с витамин D-резистентным рахитом должно быть комплексным и направлено на коррекцию метаболических расстройств, профилактику осложнений, предупреждение инвалидизации ребенка.

Лекарственное лечение должно начинаться как можно раньше и проводиться с учетом индивидуальной переносимости препаратов, активности рахитического процесса и клинико-биохимических вариантов заболевания.

Показаниями для консервативной терапии витамином D служат:

- активный рахитический процесс в костной ткани (при рентгенологическом ис-

Таблица 4.3.3. **Вторичные синдромы, сопровождающиеся гипофосфатемией («маски» фосфат-диабета)**

1. Заболевания почек:
  - почечный канальцевый ацидоз
  - цистиноз
  - синдром Бартера (гипохлоремический алкалоз)
  - хроническая почечная недостаточность
2. Синдромы мальабсорбции:
  - лактазная недостаточность
  - целиакия
  - болезнь Крона
3. Заболевания печени:
  - хронический гепатит
  - цирроз
4. Нарушения питания:
  - недостаток кальция, фосфора, калия
  - дефицит витамина D
5. Эндокринопатии:
  - первичный и вторичный гиперпаратиреозы
  - диабетический кетоацидоз (восстановительная фаза)
6. Прием лекарственных препаратов:
  - противосудорожные средства (фенobarбитал и др.)
  - применение фосфат-связывающих антацидов (альмагель, альфогель, алюмаг и др.)
  - инсулинотерапия

следовании признаки системного остеопороза, неровности эпифизов, нечеткость зон препаратного роста и др.);

- повышение активности щелочной фосфатазы крови;

- повышенная экскреция фосфатов с мочой (низкий процент реабсорбции фосфатов в почечных канальцах, высокий клиренс фосфатов мочи);

- подготовка детей к проведению хирургической коррекции костных деформаций.

К противопоказаниям применения витамина D и его метаболитов относятся индивидуальная непереносимость витамина D, выраженная гиперкальциурия (более 3,5 ммоль/сут), отсутствие активного рахитического процесса по данным лабораторных и рентгенологических исследований (костной ткани).

Базисными препаратами в терапии витамин D-резистентного рахита являются витамин D и его синтетические аналоги.

Начальные дозы витамина D составляют 10 000-15 000 МЕ в сут. Повышение доз витамина D должно осуществляться под контролем за содержанием кальция и неоргани-

ческих фосфатов в сыворотке крови и моче, активности щелочной фосфатазы крови. Эти исследования должны проводиться через каждые 10-14 дней. Увеличение содержания неорганических фосфатов в сыворотке крови, снижение клиренса фосфатов мочи и показателей активности щелочной фосфатазы крови, а также восстановление структуры костной ткани по рентгенологическим данным дает основание не увеличивать дозу витамина D.

Максимальные суточные дозы витамина D, в зависимости от клинко-биохимических вариантов витамин D-резистентного рахита, сцепленного с хромосомой X, составляют: при первом варианте патологии - 85 000-100 000 МЕ, втором - 150 000-200 000 МЕ, третьем 200 000-300 000 МЕ. Больным с четвертым вариантом назначение витамина D противопоказано. При аутосомно-доминантной форме заболевания суточные дозировки витамина D составляют 15 000-45 000 МЕ.

Из метаболитов витамина D используется отечественный препарат оксидевит в суточной дозе 0,25-3 мкг. При его назначении необходим особенно строгий контроль за показателями уровня кальция крови (определение один раз в 7-10 дней); в амбулаторных условиях для этих целей используется проба Сулковича. Хороший эффект получен при применении других активных метаболитов витамина D [37].

В комплекс лечения витамин D-резистентного рахита обязательно включаются препараты кальция (глюконат кальция или хлористый кальций 1,5-2,0 г/сут) и фосфора (неорганические фосфаты до 2,0 г в сут, фитин до 1,5 г в сут или глицерофосфат кальция 0,5-1,0 г в сут).

Для улучшения процессов всасывания кальция и фосфора в кишечнике рекомендуется длительное (в течение 5-6 мес) применение цитратных смесей (лимонная кислота 24,0, цитрат натрия 48,0 и дистиллированная вода 500,0 по 20-50 мл в сут).

Для ускорения темпов роста больных детей могут применяться препараты гор-

мона роста - соматотропины в виде курсов по 3-4 мес [38].

В активную фазу болезни, когда у больных могут наблюдаться боли в костях и суставах, рекомендуется двухнедельный постельный режим. В период клинко-лабораторной ремиссии и наблюдения больных в поликлинических условиях рекомендуется: ограничение физических нагрузок (запрещение прыжков, занятий физическими упражнениями по спортивной программе и др.), проведение лечебного массажа, соляно-хвойных ванн, санаторно-курортное лечение.

Показателями эффективности консервативной терапии являются:

- улучшение общего состояния ребенка;
- ускорение темпов роста больных;
- нормализация или значительное улучшение показателей фосфорно-кальциевого обмена;
- снижение активности щелочной фосфатазы в плазме крови;
- положительная динамика структурных изменений костной системы (по данным рентгенологического исследования костей).

**Хирургическое лечение.** При наличии тяжелых костных деформаций, затрудняющих передвижение больных, может быть рекомендовано хирургическое лечение. С этой целью проводятся корригирующие остеотомии трубчатых костей голеней или бедренных костей с коррекцией осей голеней и бедра, иммобилизация гипсовой повязкой или дистракционно-компрессионным аппаратом. Обязательным условием для проведения хирургического лечения является достижение стойкой клинко-лабораторной ремиссии в течение не менее двух лет.

**Профилактика.** Активная профилактика витамин D-резистентного рахита предполагает медико-генетическое консультирование семей и установление типа наследования болезни. При доминантной, сцепленной с хромосомой X, форме заболевания проводится обследование родителей - исследование содержания неорганических



фосфатов и кальция крови, рентгенологическое исследование трубчатых костей. При обнаружении признаков заболевания, и, в первую очередь, гипофосфатемии у матери риск для потомства составляет 50%, а у отца - 50% для девочек и отсутствует риск у мальчиков.

При аутосомно-доминантной форме заболевания генетический риск, независимо от пола потомства, равен.

#### 4.3.5. Наследственный нефрит

**Наследственный нефрит** - генетически детерминированное поражение почек, протекающее с гематурией, микропротеинурией, прогрессирующим снижением функции почек, нередко сочетающееся с патологией слуха и зрения.

В нашей стране заболевание выявляется у жителей различных регионов, принадлежащих ко многим национальным группам. Наследственный нефрит встречается чаще, чем диагностируется, скрываясь под «маской» так называемого «латентного гематурического нефрита». Низкая выявляемость наследственного нефрита у взрослых нередко связана как с недостаточно широким использованием клинико-генетических методов исследования, так и с присоединением вторичных изменений.

Наследственный нефрит передается доминантным путем, сцепленным с X-хромосомой. В тех редких случаях, когда встречается доминантный тип передачи без сцепления с полом, можно думать о генетическом фенокопировании, то есть о другой наследственной нефропатии. Различают две клинические разновидности: наследственный нефрит без тугоухости и с поражением слуха, а у некоторых больных с патологией глаз (синдром Альпорта). В 1927 г. А.С.Алпорт впервые представил описание семей, у многих членов которых наблюдались глухота и заболевание почек, при этом лица мужского пола погибали от уремии, а женского пола доживали до преклонного возраста [39]. По современным представлени-

ям, синдром Альпорта включает в себя прогрессирующую семейную нефропатию, сопровождающуюся гематурией и сочетающуюся с глухотой, с более тяжелым течением у мужчин. По предложению D.A.Williamson [40], подобное сочетание принято обозначать как синдром Альпорта. На основании углубленного изучения клинических данных и анализа родословных 150 больных W.M.O'Neill et al. [41] убедительно показали существование двух форм наследственного нефрита, наследующихся по X-сцепленному типу: формы без нарушений функции слуха и с нейросенсорной глухотой. При этом была подчеркнута генетическая гетерогенность в пределах фенотипа наследственного нефрита.

**Молекулярно-генетические исследования**, проведенные в последние годы, доказали, что развитие синдрома Альпорта связано с мутациями в гене коллагена IV типа, его **a-5** цепи, базальной мембраны почек (COL4A5), и была установлена локализация гена синдрома Альпорта - на длинном плече X-хромосомы (Xq22-q23) [42, 43]. Используя метод SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism), установили, что ген COL4A5 представлен 51 экзоном, и обнаружили более 75 типов различных мутаций, включая субмикроскопические делеции X-хромосомы, затрагивающие ген COL4A5 [44, 45, 55]. Высказывается мнение, что при синдроме Альпорта могут изменяться, наряду с **a-5** цепью COL4A5, и другие субъединицы - **a-3** и **a-4** цепи данного гена [46]. Предполагается, что синдром Альпорта, связанный с дефектами **a-3** и **a-4** цепей гена COL4, имеет аутосомно-доминантный тип наследования [47].

В настоящее время формы наследственного нефрита, сочетающиеся с глухотой и отсутствием пониженного слуха, рассматриваются как аллельные варианты заболевания, наследующиеся по X-сцепленному доминантному типу [48, 49]. Патогенетические механизмы развития наследственного нефрита остаются неясными. Дискутируются в основном две гипоте-

зы. Согласно первой - генетический дефект может проявлять себя на эмбриональной стадии развития почек, органа слуха, иногда глаз, при этом поражение почек может носить фокальный характер и сопровождаться гипоплазией отдельных участков, что в последующем предрасполагает к присоединению микробно-воспалительных процессов. С позиций второй гипотезы - генный дефект, сопровождающийся нарушением структур коллагена, приводит к нарушению функционирования некоторых ферментных систем с накоплением токсических продуктов, повреждающих базальную мембрану и нарушающих почечные функции. В пользу последней гипотезы свидетельствует отсутствие во многих случаях врожденных анатомических дефектов почек при наследственном нефрите.

По данным морфологических исследований биоптатов почек, на ранних стадиях заболевания клубочки часто не изменены или в них выявляются очаговые мезангиальные минимальные или пролиферативные изменения, часто сегментарного характера, а в капсуле Шумлянско-Боумана - фокальное утолщение базальной мембраны без перигломерулярного склероза. Единичные почечные клубочки могут быть склерозированы. Почечные канальцы, преимущественно дистальные, нередко расширены, наблюдается атрофия эпителия извитых канальцев. Выявляются мелкоочаговый склероз паренхимы, периваскулярный фиброз, гипертрофия стенок мелких артерий. На ранних стадиях заболевания нарушения наиболее выражены в кортико-медуллярной зоне. Морфологическим маркером - признаком наследственного нефрита - считают выявляемое при электронной микроскопии биоптата истончение базальных мембран клубочковых капилляров (менее 100 нм). У больных с синдромом Альпорта нередко в строме почки обнаруживают особые клетки с «вспененной» цитоплазмой («пенистые клетки»). Иммунные депозиты в клубочках, как правило, не выявляются. В биоптатах могут обнаруживаться ми-

нимальные проявления структурного дизэмбриогенеза. Таким образом, при исследовании биоптатов в почках выявляют качественно те же, но более выраженные изменения, чем при наследственном нефрите без тугоухости. Одновременное поражение почек, органа слуха и, в некоторых случаях, зрения обусловлено наследственной патологией коллагена базальных мембран почек и некоторых других органов. С возрастом поражение почек прогрессирует, и более часто обнаруживаются морфологические изменения.

При исследовании органа слуха находят гиперостозные изменения кохлеарного аппарата или неспецифические изменения в ядрах VII и VIII пары черепно-мозговых нервов (жировая инфильтрация, хроматолизис). В стадии хронической почечной недостаточности в почках наблюдаются изменения, мало отличающиеся от таковых при хроническом гломерулонефрите другой этиологии.

**Клинические проявления** наследственного нефрита отличаются разнообразием клинических симптомов [50]. Первые признаки заболевания могут появиться в любом возрасте, но чаще в дошкольном и раннем школьном.

Начальные симптомы заболевания могут проявляться на 1-м году жизни (6-12 мес), но чаще - на 3-5-м году. Микрогематурия обычно обнаруживается случайно, но иногда после перенесенной инфекции, хотя возможно и манифестное развитие болезни. Гематурия является ведущим симптомом болезни. Могут наблюдаться эпизоды макрогематурии, которые провоцируются интеркуррентными заболеваниями. Между периодами макрогематурии сохраняется микрогематурия, нередко в сочетании с незначительной протеинурией или лейкоцитурией [51]. Протеинурия при синдроме Альпорта в дальнейшем нарастает вплоть до развития нефротических проявлений. Лейкоцитурия, как правило, абактериальная. Возможно присоединение инфекции мочевой системы. При наследственном нефрите у больного и его родственников, по линии которых передается заболевание, выявля-

ют внешние и соматические стигмы дизэмбриогенеза. Для ранних стадий болезни характерна артериальная гипотония, для наследственного нефрита с признаками хронической почечной недостаточности - гипертония. Более чем у 70% больных наблюдается неврологическая симптоматика (тремор, миастения, нарушение памяти).

Снижение слуха чаще наблюдается у детей в возрасте 8-10 лет, но иногда может быть первым симптомом заболевания. Поражение органа слуха нередко выявляется только при проведении аудиометрического исследования, клинически тугоухость выражена минимально; она, как правило, не сопровождается вестибулярными расстройствами, носит прогрессирующий характер. Могут наблюдаться аномалии хрусталика: сферофакция, лентиконус передний, задний или смешанный, разнообразные катаракты [52]. Синдром Альпорта чаще встречается у представителей мужского пола, но диагностируется и у женщин [53]. При синдроме Альпорта чаще, чем при наследственном нефрите без тугоухости, возможна в подростковом возрасте декомпенсация почечных функций вплоть до формирования хронической почечной недостаточности. У мальчиков развиваются артериальная гипертензия (с 10-15 лет), нефротический синдром.

При рентгеноконтрастном исследовании органов мочевой системы нередко микроаномалии развития (соматические стигмы), чаще в виде изменений сосудов почек. Типично снижение секреторной функции почек. При планиметрическом контроле определяется тенденция к уменьшению размеров почек вследствие развития нефросклероза. Уже в детском возрасте отмечается снижение функции проксимальных и дистальных канальцев. Первыми гомеостатическими нарушениями оказываются метаболический ацидоз и дизэлектrolитемия. В подростковом возрасте (особенно при синдроме Альпорта) присоединяются анемия, хроническая почечная недостаточность. Последняя наблюдается, как прави-

ло, у больных с синдромом Альпорта при достижении совершеннолетия.

**Дифференциальный диагноз** следует проводить с гематурическим вариантом гломерулонефрита на основании наличия в семье больных с аналогичными заболеваниями почек и снижением слуха. За последние годы появились возможности молекулярно-генетической диагностики заболевания с использованием ДНК-зондов.

**Лечение** больных с наследственным нефритом симптоматическое. Антибактериальные препараты показаны при наложении инфекции. Кортикостероиды и цитостатики противопоказаны. Применяют препараты 4-аминоинолинового ряда. Показаны так называемые «активаторы обмена» (пиридоксин в дозе 60-120 мг/сут, курсы лечения по 10-14 дней, АТФ), их терапевтическая активность, очевидно, связана с влиянием на вторичные изменения метаболизма. Глухота может прогрессировать одновременно с почечной недостаточностью, от которой больные нередко погибают в возрасте 15-30 лет (при отсутствии своевременно проведенного гемодиализа, почечной трансплантации). При развитии терминальной стадии почечной недостаточности перспективным методом лечения является трансплантация почки [54].

**Медико-генетический прогноз.** Обязательна диспансеризация не только лиц, страдающих наследственным нефритом, но и ближайших родственников, в первую очередь, тех, по линии которых передается заболевание. Необходимо медико-генетическое консультирование, особенно в случаях, когда решается вопрос о возможности иметь ребенка лицам, страдающим наследственным нефритом. При медико-генетическом консультировании женщин, страдающих наследственным нефритом, необходимо информировать, что 50% сыновей и дочерей могут оказаться больными или гетерозиготными носителями патологического гена. Больные мужчины-гемизиготы могут передавать заболевание только дочерям, а больные женщины - большинству дочерей и сыновьям.

#### 4.3.6. Недостаточность глукжозо-6-фосфат-дегидрогеназы

Среди гемолитических состояний, встречающихся у детей, большой удельный вес принадлежит несфероцитарным гемолитическим анемиям, связанным с нарушением ферментных систем эритроцитов, в особенности, с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФДГ).

Выполнено большое количество работ, посвященных дефициту Г6ФДГ, с момента ее идентификации Р.Е.Карсон et al. в 1956 г., ее хромосомной локализации и электрофоретическим вариантам [56-58].

Анемия, связанная с дефицитом Г6ФДГ, является наиболее распространенной формой гемолитических анемий. По данным S.Miwa [59], наследственная недостаточность Г6ФДГ присуща по крайней мере 400 млн. людей, относящимся к различным этническим группам, живущим преимущественно в эндемичных по малярии (в прошлом или в настоящее время) зонах.

Малярия, в данном случае, рассматривается как фактор отбора, способствующий выживанию лиц-носителей патологического гена, а накопление гена в популяции было связано с эндогамией (кровно-родственными браками) в условиях изолята [60, 61]. Высокая частота носительства гена дефицита Г6ФДГ снижает риск заболевания малярией на 46-58% как женщин-гетерозигот, так и мужчин-гемизигот [62]. В результате этих факторов ген Г6ФДГ получил чрезвычайно высокое распространение среди некоторых этнических групп Среднего и Ближнего Востока, в ряде районов Средней Азии и Закавказья, особенно Азербайджана (где раньше была распространена малярия).

**Этиология.** Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы - моногенное заболевание, которое наследуется по X-сцепленному рецессивному типу [58, 63, 64]. Лocus гена, кодирующего структуру эритроцитарной Г6ФДГ (Gd-), расположен на X-хромосоме, на участке q28 [65]. Поскольку между locusом гена недостаточности Г6ФДГ(Xd28) и

гипоксантинфосфорибозилтрансферазы (ГФРТ) (locus Xq27) расположен сайт фрагильной X-хромосомы - патологии, встречающейся довольно часто, - можно предположить, что этот сегмент является «горячей точкой» кроссинговера. Locus Г6ФДГ находится вблизи locusа цветовой слепоты, отсюда, по-видимому, нередкое сочетание недостаточности Г6ФДГ с дальтонизмом. Ген Г6ФДГ имеет длину 18 кб и включает 13 экзонов [8]. Промотор гена Г6ФДГ имеет молекулярную массу 58 кД и состоит из 531 аминокислотных остатков [66].

В связи с тем, что недостаточность Г6ФДГ-эритроцитов наследуется по рецессивному, сцепленному с хромосомой X типу, клинические проявления заболевания наблюдаются преимущественно у мужчин-гемизигот, то есть у мужчин, унаследовавших X-хромосому, несущую патологический ген, от матери. У женщин развитие заболевания наблюдается в случае, если они являются гомозиготами. Частота такого состояния особенно высока в условиях изолята при кровном родстве родителей. Клинические проявления заболевания у женщин-гетерозигот по гену Г6ФДГ-эритроцитов зависят от соотношения нормальных эритроцитов и эритроцитов с недостаточностью Г6ФДГ [67].

Г6ФДГ отличается выраженным биохимическим полиморфизмом. В настоящее время описано более 300 биохимических вариантов недостаточности Г6ФДГ, но наиболее часто встречающимися и хорошо изученными формами являются две формы: африканская - А-форма - и среднеазиатская - В-форма [68, 69]. При В-форме не только снижена активность фермента, но и уменьшено его количество, поэтому патология протекает более тяжело. При А-форме гемолиз эритроцитов протекает не так выражено, часто наступает самоограничение гемолиза, благодаря поступлению в кровь ретикулоцитов, содержащих фермент в достаточном количестве для прекращения гемолиза. В соответствии с рекомендациями научной группы ВОЗ [30], наряду с обозначениями «А» и «В», пред-

лагается название «А» для обозначения мутанта, структурно отличающегося от высоко активного варианта «А\*» и встречающегося преимущественно среди негритянского населения.

Характеристика основных вариантов Г6ФДГ в эритроцитах представлена в табл. 4.3.4.

Подробные данные о частоте аллельных вариантов Г6ФДГ представлены в работах [66, 70, 71]

Идентификация вариантов Г6ФДГ базируется на оценке активности энзима в гемолизате, электрофоретической подвижности в геле, термостабильности, константе Михаэлиса ( $K_m$ ) и других параметрах. За нормальную (100%) активность Г6ФДГ принимают активность  $V^+$ -варианта Г6ФДГ (средиземноморский вариант). Аномальные варианты  $V^-$  и  $A^-$  характеризуются пониженной активностью (5-10%) или отсутствием активности Г6ФДГ. Средиземноморский вариант  $V^-$  отличается от африканского варианта  $A^-$  более широким спектром агентов, вызывающих гемолиз у носителей гена недостаточности Г6ФДГ.

В зависимости от степени снижения активности Г6ФДГ эритроцитов и клинических проявлений заболевания у гемизигот, варианты Г6ФДГ разделяют на 5 классов [16]:

1-й класс - варианты, обуславливающие развитие хронической несфероцитарной гемолитической анемии независимо от активности фермента;

2-й класс - варианты с выраженным снижением активности фермента (менее 10%);

3-й класс - варианты с умеренной или слабой степенью снижения активности фермента (10-60%);

4-й класс - варианты с почти нормальной активностью фермента (более 60%);

5-й класс - варианты с повышенной активностью Г6ФДГ-эритроцитов.

Мутации гена, определяющие большинство вариантов 1 класса с тяжелыми проявлениями заболевания, локализованы в экзоне 8 [72], при этом 58 различных мутаций в гене Г6ФДГ определяют 97 поименованных мутаций; спектр мутаций представлен, главным образом, миссенс-мутациями, вызывающими простую замену нуклеотидов. Мутации типа больших делеций, мутации рамки

Таблица 4.3.4 Характеристика основных вариантов Г6ФДГ в эритроцитах (по данным ВОЗ)

Варианты	Распространенность среди мужчин (в %), популяции	Активность, %	Электрофоретическая подвижность	$K_m$ для глюкозо-6-фосфата $\mu M$	$K_m$ для НАДФ	Термостабильность	Оптимальный pH	Клинические проявления
V (нормальный)	Во всех популяциях	100	В норме	50-78	2.9*.4	В норме	В определенных пределах	Отсутствуют
V (средиземноморский)	Греки, сардинцы, Евреи-ашкенази, арабы, турки, иранцы, индийцы. В отдельных популяциях - до 50% и выше	0-7	Норма	Норма	Норма	Норма	Два оптимума в разных зонах	Гемолитические кризы при приеме лекарств, фавизм, хрон. гемолитическая анемия
A* (нормальный)	Афро-американцы	80	Ускорена	Норма	Норма	Норма	Тоже	Отсутствуют
A^- (низкоактивный)	Афро-американцы - 11%	8-20	Ускорена	Норма	Норма	Норма	В определенных пределах	Повышенная чувствительность к лекарствам

считывания и нонсенс-мутации часто приводят к летальному эффекту вследствие полного отсутствия активности фермента [73].

Ферментативной активностью обладают ди- и тетрамеры Г6ФДГ, ассоциация и диссоциация которых осуществляется при помощи молекул НАДФ и ФАФН [66]. Являясь одновременно и субстратом, и продуктом реакции, катализируемой Г6ФДГ, эти вещества регулируют ее физиологическую активность. Энзим Г6ФДГ получен в чистом виде. Активность фермента выражают числом единиц на  $10^9$  эритроцитов. В эритроцитах здоровых людей активность Г6ФДГ равна  $26/10^9$  эритроцитов. Существуют различия в проявлениях ферментативного дефекта в эритроцитах и других тканях человека, особенно в печени и мозге, в которых пентозный шунт играет существенную роль в метаболизме глюкозы. В этих тканях показано существование аналога фермента Г6ФДГ, активность которого, по-видимому, компенсирует дефект эритроцитарной Г6ФДГ. Однако в стрессовых ситуациях, например, у новорожденных, этот механизм может оказаться недостаточным [74].

**Патогенез.** В результате мутаций гена Г6ФДГ образуется аномальный, неактивный вариант этого фермента [75]. Это приводит к снижению активности в эритроцитах НАДФ-зависимой Г6ФДГ, катализирующей окисление глюкозо-6-фосфата с образованием восстановленного НАДФ. Последний необходим для поддержания нормальной концентрации глутатиона в эритроцитах. Восстановленный глутатион предохраняет эритроциты от разрушения при контакте с оксидантами, в том числе с лекарственными веществами. Существенную роль при низкой активности Г6ФДГ играет уменьшение образования АТФ, приводящее к задержке ионов  $Na^+$  и связанной с ними воды в эритроцитах, их набуханию и гемолизу. При полном отсутствии фермента гемолитическая анемия проявляется спонтанно уже в раннем детском возрасте. Если фермент имеется, но активность его сни-

жена, то болезнь может быть спровоцирована поступлением в организм некоторых лекарственных веществ, например, при махина и других противомаларийных средств, сульфаниламидов (за исключением фталазола и сульгина), нитрофуранов, противотуберкулезных препаратов с туберкулостатической активностью, антибиотиков (стрептомицин, левомицетин, амфотерицин В и др.), фенацетина и др., употреблением с пищей конских бобов (*Vicia faba*) и пр. В настоящее время известно более 50 видов лекарственных средств, провоцирующих гемолиз у носителей гена Г6ФДГ. Между степенью недостаточности фермента Г6ФДГ и выраженностью гемолиза не существует четких корреляций.

Для диагностики заболеваний, связанных с нарушением нормальной активности Г6ФДГ в эритроцитах, используют метод Мотульского-Кемпбела. Для этого берут гемолизованную кровь, к которой добавляют глюкозо-6-фосфат, НАДФ и бриллиант-крезовый синий. При наличии Г6ФДГ происходит образование восстановленной формы НАДФ, которая, в свою очередь, восстанавливает краситель, вызывая его обесцвечивание. Чем выше содержание фермента, тем меньше времени требуется для полного обесцвечивания индикатора. В норме раствор индикатора обесцвечивается за 30-45 мин, максимально - за 90 мин. Если время обесцвечивания больше этих значений, это свидетельствует о недостаточности Г6ФДГ.

Как известно, для своего существования и функционирования эритроцит черпает энергию из аденозинтрифосфата, образующегося в процессе гликолиза (рис. 4.3.5.). Путем гликолиза метаболизируется до лактата около 90% глюкозы эритроцита и только 10% ее метаболизируется через пентозно-фосфатный шунт. Тем не менее последний путь чрезвычайно важен, так как обеспечивает доставку восстановленного глутатиона, который

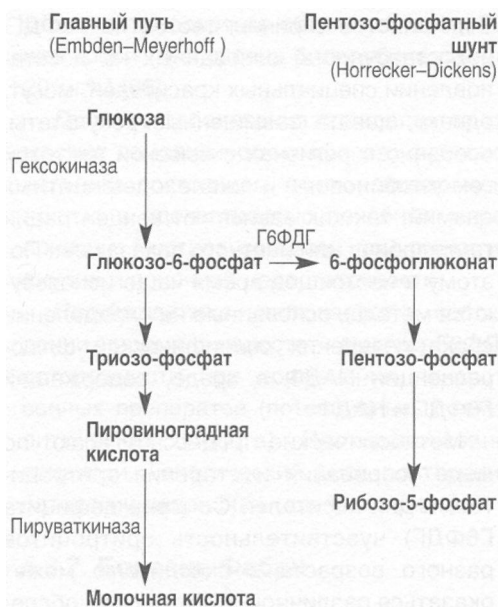


Рис. 4.3.5. Пути метаболизма глюкозы в эритроците.

защищает эритроцит от окислительной денатурации. Глутатион поддерживается в редуцированной форме в основном НАДФ-зависимой Г6ФДГ и в меньшей степени 6-фосфатглюконатдегидрогеназой (6ФГД). В нормальном метаболизме эритроцита ведущее место принадлежит двум ключевым метаболитам: 1,3-дифосфоглицерату и 2,3-дифосфоглицерату. Первый метаболит принимает участие в накоплении энергии в виде АТФ, а второй - играет важную роль в дыхательной функции гемоглобина [76].

В патогенезе неустойчивости и гемолиза эритроцитов придается большое значение сдвигам в структуре мембранных белков эритроцитов, заключающихся в снижении периферического белка спектрина (более чем в два раза) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, повышении уровня гликопротеида. У лиц с нулевой активностью фермента наиболее характерным являлось снижение белка актина (до 40%), у гетерозигот по Г6ФДГ уровень его не превышал нормы. Структурные изменения

мембранных белков, выявленные у больных с недостаточностью Г6ФДГ, требуют более детального их исследования в структуре цитоскелета.

**Клинические проявления** недостаточности Г6ФДГ отличаются широким полиморфизмом - от бессимптомных форм патологии до тяжелых гемолитических состояний [73, 76, 77]. Выделяют следующие клинические формы: острый внутрисосудистый гемолиз; фавизм; острую гемолитическую болезнь новорожденных, не связанную с групповой или резус-несовместимостью, нередко осложняющуюся ядерной желтухой; хроническую (несфероцитарную) анемию. Острый гемолиз в тяжелых случаях протекает с гемоглинурией, повышением температуры, ознобом, головной болью, рвотой. К лабораторным проявлениям относятся гемоглобинемия, неконъюгированная гипербилирубинемия, гемоглинурия, выраженная анемия, повышенный ретикулез, появление в крови нормобластов и телец Гейнца, базофилия эритроцитов. Наряду с этим, часто обнаруживаются лейкоцитоз с нейтрофилезом, иногда лейкомоидная реакция. В пунктатах костного мозга выявляют реактивный эритробластоз, эритрофагоцитоз. При благоприятном исходе наступает выздоровление с нормализацией картины крови. В последующем иногда постоянно или периодически отмечаются симптомы минимального гемолиза. В наиболее тяжелых случаях в результате обструкции почечных сосудов сгустком (кровяным детритом) и отложения гемосидерина в почечных канальцах развивается анурия с уремией, что может привести к летальному исходу.

Острая гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная недостаточностью Г6ФДГ, часто провоцируется приемом кормящей матерью лекарственных препаратов с гемолитическим действием; клинические проявления сходны с гемолитической болезнью, обусловленной резус-

конфликтом (желтушность кожи и слизистых оболочек, увеличение печени, селезенки, изменения крови).

Хроническая несфероцитарная анемия встречается довольно редко - 1 на 20 000-30 000 новорожденных-носителей дефектного гена Г6ФДГ. Заболевание может проявиться уже при рождении, с первых месяцев жизни или в раннем возрасте. Клиническими проявлениями являются бледность, небольшая желтушность кожных покровов, слизистых оболочек увеличение селезенки, реже печени. При лабораторном исследовании определяются анемия, небольшой ретикулоцитоз, иногда макроцитоз, нормальная или повышенная осмотическая стойкость эритроцитов. Характерно повышение уровня неконъюгированного билирубина в крови. Течение заболевания может обостряться гемолитическими кризами, обусловленными приемом лекарственных препаратов, токсикозом или присоединившимися инфекциями. Нередко течение заболевания осложняется калькулезным холециститом (вследствие образования пигментных камней).

Желтуха выражена в момент гемолитического криза, анемия более выражена при острой форме, чем при хронической, селезенка и печень иногда увеличены, осмотическая резистентность эритроцитов снижена, в период кризов увеличивается содержание свободного гемоглобина в плазме, может появляться гемосидерин в моче.

К осложнениям заболевания относятся гемолитические и апластические кризы, образование пигментных желчных камней.

**Диагноз** устанавливается на основании анамнеза (с учетом этнической принадлежности больного), клинической картины и результатов лабораторных исследований, включая молекулярно-генетические исследования (ДНК-диагностика).

Выявление недостаточности Г6ФДГ в эритроцитах основано на определении уровня активности энзима количественным или полуколичественным методом.

Большинство скрининг-тестов на Г6ФДГ-недостаточность, основанных на восстановлении специальных красителей, могут, однако, давать завышенные результаты, особенно в регионах с высокой частотой гемоглобинозов и железодефицитных анемий, так как зависят от концентрации гемоглобина или цветного показателя. Поэтому в настоящее время чаще используются методы, основанные на определении срока появления специфической флуоресценции НАДФ в среде, содержащей Г6ФДГ и НАДФ.

Метаболические процессы угасают по мере созревания и старения эритроцитов, и для носителей Со (гена дефицита Г6ФДГ) чувствительность эритроцитов разного возраста к окислителю может оказаться различной. Поэтому при обследовании больных целесообразно проводить оценку скорости образования НАДФ-Н\* эритроцитов различной степени зрелости в условиях окислительной нагрузки. Это позволяет судить о предрасположенности обследуемых к гемолитическим кризам, что важно для прогнозирования дальнейшего течения заболевания [78].

**Лечение** острого гемолитического криза направлено на купирование гемолиза, предотвращение или ликвидацию шока и анурии. Для купирования кризов при недостаточности Г6ФДГ используют десферроксамин [79]. Гемоглобинурия прекращалась в 78% случаев через 48 ч после введения препарата. Для борьбы с шоком вводят также дезинтоксикационные средства (типа полиглюкина), щелочные препараты (гидрокарбонат натрия), делают переливание крови. Показаны сердечно-сосудистые средства, преднизолон, осмотические диуретики. При почечной недостаточности может возникнуть потребность в гемодиализе. При минимальном гемолизе показано назначение мембраностабилизаторов и антиоксидантных средств (токоферол, рибофлавин, димефосфон и др.). При острой гемолитической болезни новорожденных



может потребоваться обменное переливание крови (при уровне билирубина свыше 20 мг%) [66].

**Прогноз** заболевания определяется тяжестью гемолитических кризов, функциональным состоянием почек, своевременностью и адекватностью лечебных мероприятий. Прогноз серьезен при развитии анурии и почечной недостаточности.

**Профилактика** заключается в соблюдении лицами с недостаточностью ГбФДГ осторожности при применении лекарственных препаратов (потенциальных гемолитических средств). Противопоказаны прививки. Генетический риск повторения патологии равен 50% (для мальчиков).

#### 4.3.7. Болезнь Фабри

**Болезнь Фабри** (синдром Фабри-Андерсона, диффузная ангиокератома) - заболевание из группы сфинголипидозов, которое названо по имени немецкого дерматолога J.Fabri, впервые его описавшего в 1898 г., а затем повторно - в 1930 г. Большой вклад в изучение патологии внес Anderson (1898). В своей первой статье Фабри назвал кожные проявления болезни папулезной геморрагической пурпурой Hebrae, так как ошибочно считал, что патология уже была описана до него этим автором. С.С.Sweely и В.Klionsky в 1963 г. впервые установили связь заболевания с нарушением обмена липидов.

Частота болезни Фабри в популяции - 1 : 40 000.

**Этиология.** Тип наследования - X-сцепленный рецессивный, поэтому болеют преимущественно мужчины, однако у женщин-носительниц также могут быть симптомы болезни, но значительно менее выраженные.

В основе заболевания лежат мутации гена альфа-галактозидазы А (α-GLA), расположенного в длинном плече хромосомы X, участке Xq22. Ген GLA имеет длину около 12 тысяч пар нуклеотидов, содержит 7 экзонов и кодирует протеин размером

429 аминокислот, который является А-субъединицей лизосомного фермента альфа-галактозидазы (α-GAL). Известны различные типы мутаций данного гена - делеции, инсерции, нонсенс-мутации, трансцизии, сплайсинг-мутации и др.

**Патогенез.** Мутации гена GLA приводят к снижению, вплоть до отсутствия активности, α-GLA и неспособности этого фермента расщеплять некоторые сфинголипиды - тригексозилцерамид (синонимы - глоботриаозилцерамид, галактозилгалактозил-глюкозилцерамид) и дигалактозилцерамид до конечного продукта - альфа-галактозы. Постепенное накопление в тканях (преимущественно в стенках сосудов) перечисленных липидов, которые практически отсутствуют у здоровых людей, приводит к формированию клинической картины болезни Фабри [80].

**Клинические проявления.** Первые признаки болезни обычно появляются у детей в возрасте 9-10 лет, но могут отмечаться с четырехлетнего возраста, однако они часто неправильно истолковываются либо недооцениваются. Наиболее ранними симптомами являются акропарестезии - интермиттирующего характера боли, жжение, покалывание в кистях и стопах, которые могут быть очень интенсивными и распространяться на другие части тела - это так называемые «кризы Фабри». Последние продолжаются от нескольких минут до нескольких дней и носят изнуряющий характер. Позднее развивается полная картина болезни.

У большинства больных снижается потоотделение, гипогидроз ведет к частым подъемам температуры, перегреву при физической нагрузке и непереносимости жары.

На коже больных с подросткового возраста наблюдаются ангиокератомы - высыпания фиолетово-красного цвета величиной от точечных до нескольких миллиметров, слегка выступающие над поверхностью кожи и покрытые корочкой гиперкератоза, которые кровоточат при расчесывании. Изменения кожи представлены

кровенными лакунами, окруженными эндотелиальными клетками. Ангиокератомы обычно располагаются симметрично на бедрах, спине, боковых поверхностях туловища, наружных половых органах и местах растяжения кожи - на локтях, коленях. Поражаются также слизистые оболочки губ, щек.

У больных может отмечаться особый звездчатый рисунок («водоворот», «завихрение») на роговице, который выявляется при офтальмоскопии с помощью щелевой лампы. Кроме того, наблюдается помутнение роговицы. Характерные изменения роговицы встречаются и у женщин-носительниц болезни, что помогает их выявлению. Вены сетчатки у больных сужены, извиты, местами расширены и напоминают четки.

Вследствие отложения липидов на стенках сосудов возникают нарушения функций различных органов. Поражение почек проявляется развитием протеинурии, гематурии и цилиндрурии. В результате прогрессирования патологического процесса развивается тяжелая почечная недостаточность, которая требует проведения гемодиализа. Существуют формы болезни Фабри, при которых почечная симптоматика является единственным проявлением заболевания.

Поражение сердца заключается в формировании гипертрофической кардиомиопатии, появлении нарушений ритма, клинической симптоматики ишемической

болезни сердца (стенокардии, инфаркта миокарда), развитии сердечной недостаточности. Артериальная гипертензия, вероятно, почечного происхождения, усиливает сердечно-сосудистые нарушения и способствует поражению мозговых сосудов.

Неврологические расстройства наблюдаются не у всех больных. Церебральная симптоматика включает головокружение, головную боль, предрасположенность к инсультам, судороги, в ряде случаев развитие психозов, снижение умственных способностей.

Могут отмечаться диарея, тошнота, приступы болей в животе, которые иногда ошибочно расцениваются как хирургический «острый живот».

Изменения костной системы часто проявляются в виде некроза головки бедренной кости [81].

**Диагностика** болезни Фабри осуществляется на основании вышеописанной клинической симптоматики (табл. 4.3.6.), выявления дефицита активности альфа-галактозидазы в лейкоцитах, культуре кожных фибробластов, биопсийном материале, а также мутаций в гене GLA. Диагностике помогает выявление изменений в моче (протеинурия, цилиндрурия), увеличение остаточного азота в крови, повышение уровня общих липидов в крови.

Заболевание дифференцируют от наследственной телеангиэктазии, коллагенозов.

Таблица 4 3 6 Развитие симптомов болезни Фабри в зависимости от возраста

Симптомы	Детский возраст	Подростковый период	Взрослый возраст
Приступы сильных болей, акропарестезии	+	+	+
Гипогидроз	+	+	+
Поражение роговицы и помутнение хрусталика	+	+	+
Периодические подъемы температуры	+	+	+
Непереносимость жары	+	+	+
Эмоционально-волевые нарушения	+	+	+
Ангиокератома		+	+
Утомляемость	-	+	+
Желудочно-кишечные расстройства	-	+	+
Почечная недостаточность	-		+
Неврологические осложнения	-	-	+
Патология сердца	-	-	+
Нарушения слуха	-	-	+

Идентичная болезни Фабри ангиокератома может наблюдаться при других лизосомных болезнях - дефиците альфа-1-фукозидазы и дефиците бета-галактозидазы в случае, если больные доживают до взрослого возраста, а также при взрослой форме синдрома Шиндлера.

**Лечение** осуществляется путем заместительной терапии ферментом альфа-галактозидазой А, полученной с помощью генно-инженерных технологий. Заместительная терапия высокоэффективна и хорошо переносится больными [82]. При развитии почечной недостаточности осуществляется гемодиализ, в ряде случаев проводится трансплантация почки [83].

**Профилактика** заключается в медико-генетическом консультировании и пренатальной диагностике, при помощи которой возможно как определение мутации гена у плода, так и раннее определение пола плода, который необходимо учитывать в связи с X-сцепленным рецессивным типом наследования болезни Фабри. -

#### **4.3.8. Врожденный X-сцепленный ихтиоз**

Большинство наследственных болезней кожи и ее придатков наследуются по менделевскому типу. Изменения кожи доступны визуальному наблюдению, и поэтому их легче проследить в поколениях и семьях. Это облегчает составление родословных, позволяет более четко проследить тип наследственной передачи. Однако следует подчеркнуть, что поражения кожи могут быть не только первичными заболеваниями, но и служить проявлением наследственных метаболических или других генерализованных заболеваний.

Наследственные болезни кожи, обусловленные нарушением ороговения, представлены обширной группой болезней с различными типами наследования, но имеющих общий признак - патологическое ороговение. Общепринятая клас-

сификация наследственных болезней, сопровождающихся нарушением ороговения, до сих пор не разработана. Отечественными авторами выделяется несколько групп заболеваний: группы ихтиоза и ихтиозоформных дерматозов, эритродермий и ладонно-подошвенных кератодермий [84,85]. Среди наследственных заболеваний кожи ихтиозы занимают большой удельный вес, они различаются по клиническим, гистологическим и генетическим признакам [86]. Например, ихтиоз новорожденных тяжелой степени почти всегда наследуется по аутосомно-рецессивному типу, в то время как доброкачественный ихтиоз у женщин, как правило, имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Для исключения наследственных синдромов, сопровождающихся вовлечением кожи в патологический процесс, важное значение приобретает тщательное обследование больного (кожи, других органов и систем, лабораторные исследования). Повышенное внимание в настоящее время привлекают ихтиозы, имеющие X-сцепленный тип наследственной передачи, так как было установлено, что в основе ряда из них лежат метаболические расстройства, связанные с дефицитом ряда ферментов (стероидной сульфатазы и др.). Это создало базу для разработок методов лечения данной категории больных, в частности, ферментозаместительной терапии, способов генной терапии, что имеет важное практическое значение.

В табл. 4.3.7. приведены наиболее частые формы ихтиоза, встречающиеся в педиатрической практике, и наследственные синдромы, сочетающиеся с ихтиозом.

Врожденный X-сцепленный ихтиоз - наследственное заболевание кожи, обусловленное дефицитом стероидной сульфатазы и имеющее рецессивный, X-сцепленный тип наследования.

Частота заболевания составляет 1 : 3000 в популяции мальчиков и 1 : 5000 в общей популяции [87].

**Этиология.** Дефицит стероидсульфатазы при X-сцепленном ихтиозе впервые был описан А.С.Jobsis [88]. В последующем было установлено, что дефицит стероидсульфатазы экспрессируется в постнатальном периоде как X-сцепленный ихтиоз [89]. Ген заболевания (ген STS) расположен на хромосоме X в локусе Хр22.32 [90]. Молекулярно-генетические исследования показали, что в 80-90% случаев развитие заболевания связано с микроделециями в участке р22.32 хромосомы X [8]. Заболевание относят к группе микроделеционных хромосомных синдромов [87]. Однако у больных с X-сцепленным ихтиозом встречаются и другие генные нарушения: точковые мутации, замены пар нуклеотидов, интерстициальные и частичные делеции гена STS и др. [92]. Описано сочетание ихтиоза с синдромом Тернера (45.XO) [93].

Патогенез заболевания связан с увеличением содержания холестерина сульфата в плазме крови, который находится преимущественно во фракции липопротеидов низкой плотности [94]. Нарушение гидролиза холестерина сульфата вследствие дефицита стероидсульфатазы приводит к его накоплению (почти 10-крат-

ное увеличение) в кератиноцитах кожного эпителия и уменьшению количества (почти на 50%) свободного холестерина. Эти нарушения изменяют метаболизм фосфолипидов клеточных мембран, повышают адгезивные свойства роговых чешуек и, в конечном счете, приводят к избыточной кератинизации кожи и развитию ихтиоза [95]. Детали патогенеза заболевания остаются пока малоразработанными.

**Клинические проявления.** При этой форме патологии клинические признаки заболевания имеются уже при рождении ребенка. Поражения кожи локализуются на волосистой части головы, ушах, шее, на сгибательных и разгибательных поверхностях конечностей, высыпания распространены больше на животе, чем на спине, по передней поверхности конечностей и дорсальной области стоп. В отличие от атрофии эпидермиса, наблюдаемой при простом ихтиозе, атрофия эпидермиса при X-сцепленном ихтиозе носит гипертрофический характер. Для определения активности гексанолдегидрогеназы в биоптатах кожи В.Д.Lake et al. [96] разработали специальные гистохимические методы, которые предлагается использовать для диаг-

Таблица 4 3 7 Различные типы основных форм ихтиоза и их сочетания с наследственными синдромами [3]

Формы ихтиозов	Типы наследования заболеваний
Изолированные ихтиозы:	
1) врожденный ихтиоз	
• ламеллярный ихтиоз (коллоидный плод)	Аутосомно-рецессивный
• «плод-арлекин» (летальный)	Аутосомно-рецессивный
2) ихтиоз иглистый	Аутосомно-доминантный
3) простой ихтиоз	Аутосомно-доминантный
X-сцепленный ихтиоз	Рецессивный X-сцепленный
Наследственные синдромы, сочетающиеся с ихтиозом:	
• синдром Рефсума	Аутосомно-рецессивный
• синдром Сьегрена-Ларсена (ихтиоз с задержкой нервно-психического развития и спастической тетраплегией)	Аутосомно-рецессивный
• синдром Конради (точечная хондродисплазия)	Аутосомно-рецессивный или аутосомно-доминантный
• синдром Руда (ихтиоз с умственной отсталостью и гипогонадизмом)	Аутосомно-рецессивный
• ихтиоз с мужским гипогонадизмом	Рецессивный X-сцепленный
Врожденный ихтиоз с катарактой	Аутосомно-рецессивный
Ихтиозоформная эритродермия с глухотой	Аутосомно-рецессивный
Ихтиозоформная эритродермия с аномалиями конечностей	Аутосомно-рецессивный

ностики различных форм ихтиозов как дополнение к биохимическим данным.

Поскольку плацента богата ферментами 3-бета-стероид сульфатазой, определение ее активности в плаценте используется для прогнозирования развития ихтиоза у ребенка. Дефицит этого фермента является X-сцепленной патологией. J.G.Корре [97] описал трех детей с X-сцепленным ихтиозом, матери которых имели плацентарную недостаточность стероид сульфатазы. Заболевание ихтиозом у детей развилось в 2-8-месячном возрасте. Рядом авторов отмечена корреляция дефицита фермента в крови и сниженного уровня эстриола в моче, плазме и ворсинах хориона и недостаточности данного фермента в плаценте.

У некоторых больных с дефицитом стероид сульфатазы и X-сцепленным ихтиозом отмечали повышенную частоту опухолей (рак яичек, семинома и др.) и крипторхизма. Описаны выраженный гипогенитализм и гипогонадотропный гипогонадизм [98].

Для диагностики гетерозиготного носительства заболевания у матерей больных мальчиков некоторые авторы рекомендуют проведение хромосомного FISH-анализа (fluorescence in situ hybridization), особенно в спорадических случаях, даже при нормальном уровне активности стероид сульфатазы [99].

**Лечение симптоматическое.** Рекомендуется употребление продуктов, богатых витаминами, в частности, витамином А. Основными средствами лечения больных этой группы являются ретинол и его производные (неотигазон), оказывающие нормализующее действие на кератинизацию и эпидермопоз. Ретинол используется в виде либо ретинола ацетата, либо ретинола пальмитата. Ретинол накапливается, главным образом, в печени, а неотигазон - в подкожной клетчатке. Хороший эффект дает сочетание витамина А с токоферолом. В ряде случаев показано назначение рибофлавина, никотиновой кислоты, витамина В<sub>6</sub>, аскорбиновой кислоты. При тяжелом течении заболевания при рождении с первого дня жизни назначают кортикостероидные препараты из расчета 1 мг/кг в сут на 2-3 нед [100]. Применяются местные средства, физио- и курортотерапия. Имеются наблюдения о значительном улучшении кожных изменений при местном применении кремов, содержащих 10-процентный холестерин. X-сцепленный ихтиоз рассматривается как модель для разработки методов проведения генной терапии [101].

**Медико-генетический прогноз.** Повторный генетический риск при X-сцепленном ихтиозе для сибсов больного составляет 2-3%.

## Литература

1. Plenge R.M., Stevenson R.A., Lubs H.A., et al. Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders. *Am J Hum Genet* 2002; 71 (1): 168-73.
2. Huppke P., Laccone F., Kramer N., et al. Rett syndrome: analysis of MeCP2 and clinical characterization of 31 patients. *Hum Mo I Genet* 2000; 9:1369-75.
3. Munir F., Cornish J., Wilding J. A neuropsychological profile of attention deficits in young males with fragile X syndrome. *Neuropsychologia* 2000; 38:1261-70.
4. Ворсанова С.Г., Вехова Н.В., Демидова И.А. и др. Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X: проблемы диагностики и наследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 1998; 98(9): 54-63.
5. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y., et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome: retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain and development* 2001; 23: 196-201.

6. Hagberg B. Condensed points for diagnostic criteria and stages in Rett syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatr* 1997; 6: 2-4.
7. Харабадзе М.Н., Улас В.Ю., Добрынина Э.В. и др. Фармакологическая коррекция митохондриальных нарушений при синдроме Ретта у детей. *Педиатрическая фармакология* 2003; 1: 45-49.
8. Vogel, F.; Motulsky, A. G. Population genetics. In: Vogel, F.; Motulsky, A.G. *Human Genetics*. Berlin: Springer (pub.) 1986; 433-511.
9. Coleman R., Genet S.A., Harper J.I., Wilkie A.O. M. Interaction of incontinentia pigmenti and factor VIII mutations in a female with biased X inactivation, resulting in haemophilia. *J Med Genet* 1993; 30: 497-500.
10. Antonarakis S.E., Youssoufian H., Kazazian H.H. Molecular genetics of hemophilia-A in man (factor VIII deficiency). *Molec Biol Med* 1987; 4: 81-95.
11. Koeberl D.D., Bottema C.D.K., Ketterling R.P., et al. Mutations causing hemophilia B: direct estimate of the underlying rates of spontaneous germ-line transitions, transversions, and deletions in a human gene. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 202-17.
12. Pasi K.J. Gene therapy for haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 115: 744-57.
13. Boland B.J., Silbert P.L., Groover R.V., et al. Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 7-12.
14. Beggs A.H., Kunkel L.M. Improved diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy. *J Clin Invest* 1990; 85: 613-9.
15. Chamberlain J.S. Gene therapy of muscular dystrophy. *Hum Molec Genet* 2002; 11: 2355-62.
16. Bieber F.R., Hoffman E.P., Amos J.A. Dystrophin analysis in Duchenne muscular dystrophy: use in fetal diagnosis and in genetic counseling. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 362-7.
17. Winters R.W., Graham J.B., Williams T.F., et al. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets with review of the literature. *Med* 1958; 37: 97-142.
18. Read A.P., Thakker R.V., Davies K.E., et al. Mapping of the human X-linked hypophosphatemic rickets by multilocus linkage analysis. *Hum Genet* 1986; 73:267-70.
19. Econs M.J., Barker D.F., Speer M.C., et al. A linkage map of the human X-linked hypophosphatemic rickets gene locus. *Clin Res* 1991; 39: 330A.
20. Hyp-Consortium: A gene(HYP) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nature Genet* 1995; 11:130-6.
21. Dixon P.H., Christie P.T., Wooding C., et al. Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Endocr Metab* 1998; 83: 3615-23.
22. Filisetti D, Ostermann G, von Bredow M, et al. Non-random distribution of mutations in the PHEX gene, and under-detected missense mutations at non-conserved residues. *Eur J Hum Genet* 1999; 4: 615-9.
23. Bai X., Miao D., Panda D., et al. Partial Rescue of the Hyp Phenotype by Osteoblast-Targeted PHEX Expression *Mol Endocrinol* 2002; 16(12): 2913-25.
24. Grieff M, Mumm S, Waelz P., et al. Expression and cloning of the human X-linked hypophosphatemia gene cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 231: 635-9.
25. Holm I.A., Huang X., Kunkel L.M. Mutational analysis of the PEX gene in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Am Hum J Genet* 1997; 60:790-7.
26. Sabbagh Y, Jones A.O, Tennenhouse H.S. PHEXdb, a locus-specific database for mutations causing X-linked hypophosphatemia. *Hum Mutat* 2000; 16:1-6.
27. Scriver C.R, Reade T.M. Renal hypophosphatemia has several mendelian forms. *Lancet* 1987; 11: 918.
28. ADHR Consortium: Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nature Genet* 2000; 26: 345-8.
29. Econs M.J, McEnery P.T, Lennon F, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12p13. *J Clin Invest* 1997; 100: 2653-7.
30. Tieder M, Modai D, Samuel R, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *New Eng J Med* 1985; 312: 611-7.

31. Sabbagh Y., Boileau G., DesGroseillers L, et al. Disease-causing missense mutation in the PHEX gene interfere with membrane targeting of the recombinant protein. *Hum Molec Genet* 2001; 10:1539-46.
32. Quarles L.D., Drezner M.K. Pathophysiology of X-linked hypophosphatemia, tumor induced osteomalacia, and autosomal dominant hypophosphatemia: a perPHEXing problem. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 494-6.
33. Вельтицев Ю.Е. Тубулопатии. В кн.: *Детская нефрология*. Под ред. М.С.Игнатовой, Ю.Е.Вельтицева. Л.: Медицина, 1989; 257-72.
34. Earp H.S., Ney R.L., Gitelman H.J., et al. Effects of 25-hydroxycholecalciferol in patients with familial hypophosphatemia and vitamin D-resistant rickets. *New Eng J Med* 1970; 283: 627-30.
35. Новиков П.В. Клинико-биохимические варианты витамин D-резистентного и витамин D-зависимого рахита у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1982; 26.
36. Новиков П.В. Рахит и рахитоподобные заболевания у детей: профилактика, превентивная терапия. Кл. лекция. *Рос. Вест. перинат. и пед. М.*, 1998; 60.
37. Chan W., Thabet M.A., Wellons M.D. Mode of action of 1,25-dihydroxyvitamin D *Nutr Res.*,1993.13. 359-368.
38. Seikaly M.G., Brown R., Baum M. The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1997; 100: 879-84.
39. Alport A.C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1927; 1: 504-6.
40. Williamson D.A. Alport's syndrome of Hereditary Nephritis with Deafness. *Lancet* 1961; 2(8216): 1321-4.
41. O'Neill W.M., Jr, Atkin C.L., Bloomer H.A. Hereditary nephritis: a re-examination of its clinical and genetic feature *Ann. Intern. Med.*,1978. 88.176-182.
42. Myers J.C, Jones T.A., Pohjolainen e.-R., et al. Molecular cloning of alpha-5(1V) collagen and assignment of the gene to the region of the X chromosome containing the Alport syndrome locus. *Am J Hum Genet* 1990; 46:1024-33.
43. Barker D.F., Hostikka S.L., Zhou J., et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Sci* 1990; 248: 1224-7.
44. Jonsson J.J., Renieri A., Gallagher P.G., et al. Alport syndrome, mental retardation, midface hypoplasia, and elliptocytosis: a new X-linked contiguous gene deletion syndrome? *J Med Genet* 1998; 35: 273-8.
45. Renieri A., Bruttini M., Galli L, et al. X-linked Alport syndrome: an SSCP-based mutation survey over all 51 exons of the COL4A5 gene. *Am J Hum Genet* 1996; 58:1192-204.
46. Kalluri R., Shield C.F., Todd P., et al. Isoform switching of type 1V collagen is developmentally arrested in X-linked Alport syndrome leading to increased susceptibility of renal basement membranes to endoproteolysis. *J Clin Invest* 1997; 99: 2470-8.
47. Jefferson J.A., Lemmink H.H., Hughes A.E., et al. Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type 1V collagen alpha-3 and alpha-4 genes 9COL4A4). *Nephrol Dialysis Transplant* 1997; 12: 1595-9.
48. Zhou J., Hertz J.M., Tryggvason K. Mutation in the alpha-5(1V) collagen chain in juvenile-onset Alport syndrome without hearing loss or ocular lesions: detection by denaturing gradient gel electrophoresis of a PCR product. *Am J Hum Genet* 1992; 50:1291-300.
49. Hertz J.M., Kruse T.A., Thomson A., et al. Multipoint linkage analysis in X-linked Alport syndrome. *Hum Genet* 1991; 88:157-61.
50. Игнатова М.С., Вельтицев Ю.Е. *Детская нефрология*. Л.: Медицина, 1989; 456.
51. Фокеева В.В. Наследственный нефрит. В кн.: *Детская нефрология*. Под ред. М.С.Игнатовой, Ю.Е.Вельтицева. М.: Медицина, 1982; 267-82.
52. Colville D., Savige J. Alport syndrome: a review of the ocular manifestations. *Ophtal Genet* 1997; 18:161-73.
53. Meleg-Smith S., Magliato S., Cheles M., et al. X-linked Alport syndrome in females. *Hum Path* 1998;29:404-8.
54. Gobel J., Olbricht C.J., Offner G., et al. Kidney transplantation in Alport's syndrome: long-term outcome and allograft antiGBM nephritis. *Clin Nephrol* 1992; 38: 299-304.
55. Knebelmann B., Breillat C, Forestier L, et al. Spectrum of mutations in the COL4A5 collagen

- gene in X-linked Alport syndrome. *Am J Hum Genet* 1996; 59:1221-32.
56. Carson P.E, Flanagan C.L, Ickes C.E, et al. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Sci* 1956; 124: 484-5.
  57. Childs B., Zinkham W, Browne E.A, et al. A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocytes *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1958; 102: 21-37.
  58. Boyer SH., Porter I.N., Weilbaecher R.G. Electrophoretic heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase and its relationship to enzyme deficiency in man. *Proc Nat Acad Sci* 1962; 48: 1868-76.
  59. Miwa S, Fujii H. Molecular basis of erythrocytopenias associated with hereditary hemolytic anemia: tabulation of mutant enzymes. *Am J Hemat* 1996; 51:122-32.
  60. Cappadoro M., Giribaldi G., O'Brien E., et al. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. *Blood* 1998; 92: 2527-34.
  61. Friedman M.J., Trager W. The biochemistry of resistance to malaria. *Sci Am* 1981; 244(3): 154-64.
  62. Ruwando C, Khea S.C., Snow R.W., et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature* 1995; 376: 246-9.
  63. Martini G, Toniolo D, Vulliamy T, et al. Structural analysis of the X-linked gene encoding human glucose-6-phosphate dehydrogenase. *EMBO J* 1986; 5:1849-55.
  64. OMIM 2004 - On line Mendelian Inheritance in Man 2004.
  65. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-36.
  66. Takizawa T., Huang I.-Y, Ikuta T, et al. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: primary structure and cDNA cloning. *Proc Nat Acad Sci* 1986; 83: 4157-61.
  67. Gaetani G.F, Galiano S, Melani C, et al. A new glucose-6-phosphate dehydrogenase variant with congenital nonspherocytic hemolytic anemia (G6PD Genova): biochemical characterization and mosaic expression in the heterozygote. *Hum Genet* 1990; 84: 337-40.
  68. Gahr M., Bornholm D, Schroeter W. Biochemische Eigenschaften einer neuen Variante des Glucose-6-phosphatdehydrogenase(G6PD) Mangels mit Favismus: G6PD Bielefeld. *Klin Wschr* 1977; 55: 379-84.
  69. Hirono A, Kawate K, Honda A, et al. A single mutation 202G-A in the human glucose-6-phosphate dehydrogenase gene (G6PD) can cause acute hemolysis by itself. *Blood* 2002; 99:1498.
  70. Kwork C.J., Martin A.C.R., Au S.W.N., et al. G6PDdb, integrated database of glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) mutations. *Hum Mutat* 2002;19:217-24.
  71. Roychoudhury K, Nei M. *Human Polymorphic Genes: World Distribution*. N.Y.: Oxford Univ. Press, 1988.
  72. Costa E, Cabeda J.M., Viera E, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase Aveiro: a de novo mutation associated with chronic nonspherocytic hemolytic anemia. *Blood* 2000; 95:1499-501.
  73. Vulliamy T.J., Kaeda J.S., Ait-Chafa D., et al. Clinical and haematological consequences of recurrent G6PD mutations and a single new mutation causing chronic nonspherocytic haemolytic anaemia. *Br J Haemat* 1998; 101: 670-5.
  74. Beutler E., Kuhl W., Gelbert T., et al. DNA sequence abnormalities of human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *J Biol Chem* 1991;266:4145-50.
  75. Gomez-Gallego F, Garrido-Pertierra A, Bautista J.M. Structural defects underlying protein dysfunction in human glucose-6-phosphate dehydrogenase A-deficiency. *J Biol Chem* 2000; 275: 9256-62.
  76. Наследственные анемии и гемоглобинопатии. Под ред. Ю.Н.Токарева и др. М.: Медицина, 1983; 92.
  77. Краснопольская К.Д, Шатская Т.П. Генетическая гетерогенность эритроцитарных ферментопатий. В кн.: Прогресс в мед. генетике. Под ред. Н.П. Бочкова, М., 1978; 37.
  78. Ермакова Т.А, Токарев Ю.Н., Колодий С.В, Кулагин М.Н. Устойчивость эритроцитов разного возраста к окислению у лиц с наследственным дефицитом Г6ФДГ. *Проблемы гематологии и трансфузиологии* 1989; 34(3): 45-8.



79. Khalifa A.S., El-Alfy M.S., Makhtar G., et al. Effect of desurioxamint B on hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Acta Haematol* 1989; 82(3): 113-6.
80. Desnick R.J., Zeidner K.M., Friedman B.A., et al. Fabry disease Enzyme Replacement in victim with alpha-Galactosidase A deficiency. *J Inher Metab Dis* 1997; 20(Suppl 1): 6.
81. Branton M.H., Schiffmann R., Sabnis S.G., et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Med* 2002; 81:122-38.
82. Blom D., Speijer D., Linthorst G.E., et al. Recombinant enzyme therapy for Fabry disease: absence of editing of human alpha-galactosidase A mRNA. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 23-31.
83. Clement M., McGonigle R.J.S., Monkhouse P.M., et al. Renal transplantation in Anderson-Fabry disease. *J Roy Soc Med* 1982; 75: 557-60.
84. Мордовцев В.Н., Суворова К.Н. Ихтиоз и ихтиозоформные генодерматозы. Наследственные заболевания кожи. Алматы: Казахстан, 1995; 298-328.
85. Куклин ВТ. Ихтиоз (клинико-генеалогические, морфологические, функциональные исследования, лечение и реабилитация больных. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1987; 3-27.
86. Harper P.S. Genetic heterogeneity in ichthyosis. In: *The Ichthyoses*. R.Marks, P.J.Dykes, eds. Lancaster: MTP, 1978; 127-36.
87. Shapiro L.J., Yen P.H., Marsh B., et al. Frequent deletions at the steroid sulfatase (STS) locus. *Am J Hum Genet* 1987; 41: A238.
88. Jobsis A.C., De Groot W.P., Meijer A.E., et al. A new method for the determination of steroid sulfatase activity in leucocytes in X-linked recessive ichthyosis. *Br J Derm* 1976; 108: 567-72.
89. Koppe J.G., Marinkovic-Ilsen A., Rijken Y., et al. X-linked ichthyosis: sulfatase deficiency. *Arch Dis Child* 1977; 53: 803-6.
90. Smith F. The molecular genetics of keratin disorders. *Am J Clin Derm* 2003; 4(5): 347-64.
91. Yen P.H., Allen E., Marsh D., et al. Cloning and expression of steroid sulfatase cDNA and the frequent occurrence of deletions in STS deficiency: implications for X-Y interchange. *Cell* 1987; 49: 443-54.
92. Valdes-Flores M., Kofman-Alfaro S.H., Jimenez Vaca A.L., et al. A novel partial deletion of exons 2-10 of the STS gene in X-linked ichthyosis. *J Invest Derm* 2000; 114: 591-3.
93. Solomon I.L., Schoen E.J. Sex-linked ichthyosis in XO gonadal dysgenesis. *Lancet* 1971; 1: 1304-5.
94. Epstein E.H. Jr., Krauss R.M., Shackleton C.H.L. X-linked ichthyosis: increased blood cholesterol sulfate and electrophoretic mobility of low-density lipoprotein. *Sci* 1981; 214: 659-60.
95. Zettersten E., Man M.-Q., Sato J., et al. Recessive X-linked ichthyosis: role of cholesterol-sulfate accumulation in the barrier abnormality. *J Invest Derm* 1998; 111: 784-90.
96. Lake B.D., Smith V.V., Judge M.R., et al. Hexanol dehydrogenase activity shown by enzyme histochemistry on skin biopsies allows differentiation of Sjogren-Larson syndrome from other ichthyoses. *J Inher Metab Dis* 1991; 14: 338-40.
97. Koppe J.G., Rijken Y., Jobsis A.C., et al. X-linked ichthyosis, sulfatase deficiency. *Vth Int. Conf.on Birth Defects, Monreal, 1978; 8(abstr)*.
98. Pike M.G., Hammerton M., Edge J., et al. A familial with X-linked ichthyosis and hypogonadism. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 442-4.
99. Valdes-Flores M., Kofman-Alfaro S.H., Jimenez Vaca A.L., et al. Carrier identification by FISH analysis in isolated cases of X-linked ichthyosis. *Am J Med Genet* 2001; 102:145-8.
100. Мордовцев В.Н., Рассказов Н.Н. Лечение больных наследственными заболеваниями кожи и псориазом (пособие по фармакотерапии для врачей). Астрахань, 1996; 6-18.
101. Freiberg R.A., Choate K.A., Deng H., et al. A model of corrective gene transfer in X-linked ichthyosis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 927-33.

#### 4.4. Болезни с девиантным наследованием и болезни геномного импринтинга

Наследственные болезни наследуются не только по классическим законам Менделя, к настоящему времени установлены и другие типы наследования, отклоняющиеся от законов Менделя: X-сцепленное, митохондриальное наследование и недавно открытое - геномный импринтинг. В основе этих типов наследования лежат различия в генетическом вкладе родителей в генотип потомства. О наследственных болезнях, передающихся как сцепленным с полом механизмом, так и имеющим митохондриальный тип наследования, излагается в соответствующих разделах. В настоящем разделе представлены болезни, связанные с геномным импринтингом. В этих случаях оба родителя передают потомкам идентичные гены, но эти гены несут специфический отпечаток (imprint - отпечаток) пола родителей, то есть отцовские и материнские гены активированы или супрессированы во время гаметогенеза по-разному. Этот феномен отражается в фенотипических проявлениях, особо выраженных в условиях патологии.

Термин «импринтинг» предложил американский генетик Х.Кроуз (Колумбийский университет) в 1960 г. для описания элиминации отцовских хромосом у насекомых. Геномный импринтинг рассматривается как эпигенетическое явление, тем самым подчеркивается тот факт, что наследуются изменения генной активности, обусловленные различным происхождением хромосом (от отца или матери), а не структурными перестройками генетического материала. Таким образом, в некоторых участках хромосом, которые подвержены геномному импринтингу, экспрессируется только один отцовский или один материнский аллель, в отличие от обычной диаллельной экспрессии генов. Если геномному импринтингу подвержен материнский ген, то экспресси-

руется только отцовский аллель, и наоборот. Геномный импринтинг может изменять дозу генов, контролирующих рост эмбриона, процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Геномный импринтинг начал изучаться с 80-х годов XX века на животных. Показано, что отцовский генетический вклад важен для развития плаценты, а материнский необходим для развития тела эмбриона. Установлено также, что наследование части хромосомы или целой хромосомы только от одного из родителей может приводить к аномальному фенотипу. Наличие в хромосомном наборе фрагментов или целой хромосомы одного (материнского или отцовского) происхождения обозначается термином «однородительская дисомия». Известно два механизма ее развития: коррекция трисомии до дисомии, происходящая в первом мейотическом делении и коррекция моносомии до дисомии (изодисомия) - во втором мейотическом делении. Накопленный к настоящему времени материал свидетельствует о том, что импринтированные гены имеются на многих хромосомах человека: 1, 5-7, 11, 13, 15, 19-20, X-хромосоме.

Интерес клиницистов к феномену геномного импринтинга возрос, так как оказалось, что он может проявлять себя патологическими фенотипами и в настоящее время выделен в специальный класс болезней - «болезни геномного импринтинга». Основные из них приведены в табл. 4.4.1. Общее их количество насчитывает более 40 нозологических форм.

На примере двух заболеваний - синдрома Прадера-Вилли и Ангельмана, - относящихся к классу болезней импринтинга, можно проследить чрезвычайную важность для педиатрической практики различной генной экспрессии в клинических проявлениях заболеваний.

Таблица 4.4.1 **Болезни геномного импринтинга (сводные литературные данные)**

Заболевания	Номер хромосомы	Происхождение
Синдром Прадера-Вилли	15	Отцовское
Синдром Ангельмана	15	Материнское
Синдром Беквита Видемана	11	Материнское
Туберозный склероз	9	Материнское
Нейрофиброматоз I типа	17	Материнское
Нейрофиброматоз II типа	22	Материнское
Синдром Сильвера Рассела	7	Материнское
Синдром ломкой хромосомы X	X	Материнское
Церебеллярная атаксия		Отцовское
Хорея Гентингтона	4	Отцовское
Врожденная миотоническая дистрофия	19	Материнское
Псевдогипопаратиреоз	20	Материнское
Спорадическая двусторонняя ретинобластома	13	Материнское
Синдром умственной отсталости, низкого роста, преждевременного полового созревания	14	Материнское
Агенезия почек, аномалии лица	16	Материнское
Поликистоз почек (два локуса)	16 и ?	Материнское и отцовское
Синдром лицевых аномалий, микрокрании, аномалий дыхательного тракта, гепатомегалии	14	Отцовское

#### **Синдром Прадера-Вилли**

**Синдром Прадера-Вилли** описан впервые швейцарскими педиатрами A.Prader, A.Labhart и H.Willi в 1956 г. [1].

Популяционная частота синдрома составляет 1 : 10 000-1 : 20 000 рождений [2]. По данным регистра ассоциации больных с синдромом Прадера-Вилли, их в США и Канаде насчитывалось 1595 человек [3].

**Генетические данные.** Основная масса случаев возникает спорадически, хотя описан ряд семей с несколькими больными [4]. В 1987 г. D.H.Ledbetter et al. обобщили опубликованные в литературе материалы о 195 случаях синдрома Прадера-Вилли, носители которого были подвергнуты тщательному цитогенетическому анализу. У 116 больных (59,5%) наблюдалась микроделеция хромосомы 15, у 7 (3,6%) - другие аномалии этой хромосомы (тандемные транслокации хромосом 15 и 20, частичная трисомия, пара- и перисентрические инверсии). Повторный риск составил 1/1000 [5]. Синдром Прадера-Вилли в 60-70% случаев сопровождается разнообразными хромосомными перестройками в районе хромосомы 15 (q11.2-q13), по большей части связанными с дисбалан-

сом хромосомного материала. Значительное количество семейных случаев синдрома Прадера-Вилли, как с хромосомной патологией, так и без нее, не укладывалось в обычные рамки аутосомно-доминантного типа наследования [6]. Этот синдром развивается при микроделеции отцовской хромосомы или материнской изодисомии (наследование гомологов одной и той же хромосомы) данного локуса [7-9]. Установлено, что в отцовской хромосоме имеется район (центр импринтинга), который регулирует аллель-специфическую экспрессию гена. Существует значительное различие между материнской и отцовской копиями данного района в отношении ДНК-метилирования нескольких сайтов [10]. Предполагается, что аномалии метилирования отцовских генов, расположенных в критическом районе q11-q13 хромосомы 15, и лежат в основе синдрома Прадера-Вилли [11]. Среди этиологических факторов синдрома Прадера-Вилли и синдрома Ангельмана ведущее место занимают делеции длинного плеча хромосомы 15 (15q11-q13), которые встречаются у 70-75% больных с тем и другим заболеванием, однако в первом случае делеция отцовского происхождения, а во втором -

материнского [12]. Второй причиной синдромов является однородительская дисомия (унипарентальная дисомия), то есть наследование обоих гомологов хромосомы 15 от одного из родителей, которая наблюдается в 20-25% случаев синдрома Прадера-Вилли материнского происхождения и в 2-3% случаев синдрома Ангельмана отцовского происхождения [13]. Таким образом, при синдроме Прадера-Вилли не экспрессируются отцовские гены, а при синдроме Ангельмана - материнские. В последние годы выявлена еще одна причина указанных синдромов - мутации генов импринтинга. Оказалось, что на хромосоме 15 в проксимальном отделе имеются противоположно импринтированные гены - гены-кандидаты синдрома Прадера-Вилли (ген SNRPN - small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N) и синдрома Ангельмана (ген UBE3A - ubiquitin ligase 3A). Ген SNRPN кодирует полипептид N малого ядерного рибонуклеопротеина, активно экспрессируется только на отцовской хромосоме 15 и репрессирован на материнской хромосоме и, следовательно, мутации в этом гене приводят к развитию синдрома Прадера-Вилли. Ген UBE3A, кодирующий убиквитинлигазный белок 3A, экспрессируется только на материнской хромосоме 15 и при возникновении мутации в этом гене может развиться синдром Ангельмана. Предполагается, что ген UBE3A экспрессируется на материнской хромосоме активно в тканях мозга - в клетках Пуркинье мозжечка, нейронах гиппокампа, что приводит к развитию умственной отсталости, атаксии, тремору и другим неврологическим симптомам. Эти районы хромосомы 15 важны для перестановки геномного импринтинга, и поэтому их назвали центрами импринтинга [14].

**Патогенез** синдрома Прадера-Вилли остается малоисследованным. Полагают, что ожирение у больных с данным заболеванием связано со значительным (более чем в 10 раз) усилением синтеза жира из ацетата и значительным снижением про-

цессов липолиза [15]. В последние годы высказывается предположение о том, что развитие ожирения у больных с синдромом Прадера-Вилли обусловлено повышенной секрецией грелина - недавно открытого пептида - стимулятора секреции гормона роста и повышенного аппетита [16]. Развитие выраженных нарушений со стороны нервной системы и поведения связывают с повреждением сегмента хромосомы 15, в котором локализируются гены, кодирующие синтез  $\alpha(5)$ , P-(3) и  $\gamma(3)$  субъединиц рецептора гамма-аминобутириловой кислоты типа A(GABA(A)) и играющие важную роль в развитии головного мозга [17]. Гипогонадизм при этом синдроме может быть обусловлен дисфункцией гипоталамуса, преимущественно в области вентромедиального и вентролатерального ядер, и развитием гипогонадизма по гипогонадотропному типу [18]. В пользу данного предположения свидетельствовали результаты лечения больных кломифеном, под влиянием которого у них наблюдались увеличение в крови лютеинизирующего гормона, тестостерона, нормализация экскреции гонадотропинов с мочой, сперматогенез и появление вторичных половых признаков.

У некоторых больных отмечены сниженные активности тирозиназы в волосных фолликулах и меланоцитах (кожи, волос, радужной оболочки) и уменьшение пигмента в сетчатке. При этом обнаружено, что больные с делецией хромосомы 15 (q11-q13) имели светлые волосы и кожу, которые с возрастом становились более темными [19].

**Клиническая характеристика.** Дети с синдромом Прадера-Вилли рождаются часто в состоянии асфиксии, с явлениями внутриутробной гипотрофии и мышечной гипотонии. У них нередко отмечаются слабый крик и вялое сосание груди. В развернутой стадии заболевания в клинической картине наблюдаются мышечная гипотония, гипогенитализм, умственная отсталость и ожирение. Наряду с этим, у боль-

ных нередко встречаются задержка роста (малый рост) и малые размеры кистей и стоп (акромикрия).

В развитии синдрома выделяют две фазы. Первая - фаза манифестации - характеризуется мышечной гипотонией, снижением рефлексов Моро, глотательных и сосательных, что затрудняет кормление ребенка. Вторая - развивается через несколько недель или месяцев. Для второй фазы типично постепенное уменьшение мышечной гипотонии. К школьному возрасту мышечная гипотония почти полностью исчезает.

Гипогенитализм проявляется гипоплазией полового члена и мошонки, иногда встречается крипторхизм, у девочек - гипоплазия половых губ, у женщин отмечается аменорея и в 40-50% случаев гипоплазия матки. Вторичные половые признаки не развиваются или слабо выражены у обоих полов.

Умственная отсталость в большинстве случаев достигает степени дебильности или идиотии. Отмечено, что лица с делеционной формой синдрома имеют более высокий IQ, чем лица с нормальным кариотипом, а также более светлые волосы, глаза, кожу и повышенную чувствительность к солнечным лучам. У больных обычно добродушное и веселое настроение. Речь затруднена, запас слов значительно ограничен, умеренная мимика. У единичных больных описывают микроцефалию и судороги.

Ожирение - постоянный признак, и оно достигает 2-4 степени выраженности. Гиперфагия и постоянное чувство голода, приводящие к ожирению, обычно развиваются в первые 12-18 мес жизни [20]. Одновременно нередко выявляется сахарный диабет, состояние здоровья при котором с возрастом имеет тенденцию к улучшению.

Довольно часто (в 75% случаев) у больных выявляется гипопигментация [21].

Среди микроаномалий развития обнаруживаются гипертелоризм, клинодактилия (косое расположение пальцев кисти), частичная синдактилия, обеднение рисун-

ка и гипоплазия хряща ушных раковин, высокое небо, поперечная ладонная борозда, микроденития, дефекты эмали зубов, сколиоз, косоглазие, долихоцефалия («длинноголовость»), миндалевидный разрез глазных щелей, микрогнатия. Иногда обнаруживаются мезобрахиалангия (уменьшение размеров средних фаланг пальцев кисти), сухая слизистая оболочка полости рта, врожденный эктропион (выворот века) и глаукома [22].

**Данные лабораторных и функциональных методов исследования.** Современная диагностика синдрома Прадера-Вилли базируется на использовании ДНК-маркеров и молекулярно-биологических технологий, позволяющих определить субмикроскопическую и функциональную патологию на уровне ДНК даже у больных без видимой хромосомной патологии [23].

При цитогенетическом исследовании (прометафазный анализ) определяется микроделеция хромосомы 15. В ряде случаев определяются и другие хромосомные аномалии (транслокации и др.) с вовлечением в процесс хромосомы 15. При молекулярно-генетических исследованиях выявляется материнская изодисомия.

При магнитно-резонансной томографии мозга могут выявляться кисты червя мозжечка, аномалии коры головного мозга (примерно у 12% больных).

Основными критериями диагноза синдрома Прадера-Вилли являются ожирение, умственная отсталость, гипогенитализм и мышечная гипотония.

**Дифференциальный диагноз** проводится с другими синдромами, сопровождающимися ожирением (синдромы Лоуренса-Муна, Барде-Бидля, Альстрема, Кохена, адипозгенитальная дистрофия и др.), миопатиями, спинальной амиотрофией, синдромом Опитца-Фриаса, а также синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X [24-26].

**Лечение и профилактика.** Эффективные способы лечения заболевания не разработаны. Комплекс лечебных средств

обычно включает диету с ограничением жиров, углеводов, препараты, улучшающие формирование вторичных половых признаков (гонадотропы), симптоматические средства. При нарушении биоэнергетического обмена показаны метаболические препараты энерготропного действия (цито-мак, коэнзим Q<sub>10</sub>, тиамин, рибофлавин, никотинамид, витамин Е, витамин С, циннаризин). Лекарственное лечение может быть дополнено занятиями с логопедом. Под влиянием лечения уменьшается моторная неловкость, улучшается мышечный тонус, наблюдаются положительные изменения в психологическом статусе, особенно в речевой (расширение словарного запаса), эмоционально-волевой сферах (улучшение памяти и внимания, повышение работоспособности), увеличение объема педагогических знаний и навыков самообслуживания. В последние годы появились сообщения о положительном влиянии соматотропинов на ожирение и рост у детей с синдромом Прадера-Вилли [27].

Профилактика основана на результатах медико-генетического консультирования с использованием данных цитогенетического и молекулярно-генетического анализов.

**Прогноз.** Продолжительность жизни больных составляет обычно 25-30 лет, но может быть и больше [21]. Летальный исход обычно наступает в результате декомпенсации сопутствующего сахарного диабета или от сердечной недостаточности. В ряде случаев неблагоприятный прогноз определяется глубоким поражением почек и развитием хронической почечной недостаточности.

### **Синдром Ангельмана**

**Синдром Ангельмана** - наследственное заболевание, относящееся к классу болезней геномного импринтинга, впервые описано немецким педиатром Н. Angelman в 1965 г. под названием «Puppet children» [28]. В 1967 г. В. D. Bower и Р. М. Jeavons назвали это заболевание синдромом «счаст-

ливой куклы» («happy puppet») [29]. В 1982 г. С. А. Williams и J. L. Frias предложили для обозначения данного синдрома эпоним «синдром Ангельмана» [30].

**Этиология и патогенез.** Синдром Ангельмана вызывается тремя группами генетических нарушений: делециями хромосомы 15, однородительской отцовской изодисомией или мутациями в генах геномного импринтинга [31-33]. Более подробное описание патогенетических механизмов развития синдрома Ангельмана представлено в разделе, посвященном синдрому Прадера-Вилли. В настоящее время синдром Ангельмана относится к группе болезней геномного импринтинга, что подчеркивает эпигенетическую природу этого заболевания [34, 35]. Почти у 80% больных развитие заболевания обусловлено делециями и отцовской дисомией, на долю мутаций гена UBE3A приходится около 8% случаев [33]. Высказывается предположение, что синдром может быть связан с мутациями в гене MECP2, который обычно приводит к развитию синдрома Ретта [36]. В ряде случаев репродуктивные технологии сопровождаются повышенным риском рождения детей с синдромом Ангельмана [35].

**Клинические проявления** синдрома характеризуются комплексом врожденных нейропсихологических расстройств, проявляющихся недоразвитием моторики, умственной отсталостью, атаксией, мышечной гипотонией, частыми эпилептиформными припадками [36]. Для больных характерно своеобразное лицо с большой нижней челюстью и полуоткрытым ртом. У больных нередко наблюдаются приступы насильственного смеха, затруднения при ходьбе, иногда отрывистые движения, асимметрия мышечного тонуса. Характер движений в ряде случаев напоминает ходьбу «болтающегося человека», неспособного сделать несколько шагов без поддержки. У ряда больных могут наблюдаться эпизоды хлопанья руками и флексорные сгибания рук. Часто выявляются изменения глазного дна по

типу атрофии зрительного нерва. У больных определяются характерные изменения на электроэнцефалограмме, выражающиеся в появлении высокоамплитудных и двусторонних, симметричных «спайк-волн», которые чередуются с медленно-волновыми компонентами с периодичностью два цикла в секунду.

При компьютерной томографии головного мозга обнаруживается односторонняя атрофия мозжечка [30]. При молекулярно-цитогенетическом исследовании иногда обнаруживаются транслокации 13/15 и сегментарная унипарентальная дисомия [31].

Клинические проявления синдромов Ангельмана и Прадера-Вилли при сходных молекулярно-цитогенетических изменениях, в зависимости от родительского происхождения дефекта, отличаются большим разнообразием (табл. 4.4.2).

**Диагностика** заболевания базируется на характерных клинических проявлениях,

данных электроэнцефалографии и результатах молекулярно-генетических исследований, с помощью которых выявляются изменения хромосомы 15 в локусе q13-q11.2 (положительный тест метилирования ДНК).

**Лечение** заболевания симптоматическое.

Таким образом, знание генетической природы синдромов имеет важное значение для прогнозирования повторных случаев в семье. При делециях он равен 1%, при однородительской дисомии также низок (возраст матери может увеличивать риск), но значительно выше при обнаружении мутаций в генах импринтинга.

Пока остаются неизвестными механизмы, лежащие в основе дифференциальной экспрессии материнских и отцовских генов. Основную роль отводят специфическому метилированию цитозинового основания ДНК. Тканеспецифическое метилирование цитозинового остатков ДНК осуществляется в процессе гаметогенеза и

Таблица 4.4.2. Клинические проявления синдрома Прадера-Вилли, Ангельмана и типы молекулярно-цитогенетических изменений

Мутации Клинические симптомы	Делеция 15q11-q13 (70-75%), синдромы Прадера-Вилли и Ангельмана		Однородительская дисомия генов импринтинга (3-4%)			
	отцовское	материнское	отцовское синдром Ангельмана (3-5%)	материнское синдром Прадера-Вилли (20-25%)	отцовское ген SNRPN	материнское ген UBE3A
Умственная отсталость	+	++	+	+	+	+
Мышечная гипотония	+	-	+	+	+	-
Ожирение	+	-	+	+	+	-
Полифагия	+	-	+	+	+	-
Лицевые аномалии	+	+	+	+	+	+
Акромикрия	+	-	+	+	+	-
Гипогонадизм	+	-	+	+	+	-
Гипопигментация	+	+	+	+	-	-
Масса тела при рождении	норма	норма	норма	низкая	норма	норма
Длина тела при рождении	норма	норма	норма	низкая	норма	норма
Отсутствие речи	-	+	+	-	-	+
Атаксия	-	+	+	-	-	+
Судороги	-	+	+	-	-	+
Приступы смеха	-	+	+	-	-	+
Гиперактивность	-	+	+	-	-	+
Аномалии ЭЭГ	-	+	+	-	-	+

эмбриогенеза с помощью ДНК-метилтрансфераз. Значительная доля импринтированных генов (до 15%) ассоциируется с антисмысловыми транскриптами (обычно антисмысловой РНК). Возможно, существуют и другие механизмы, регулирующие

дифференциальную активность материнских и отцовских генов. Дальнейшее изучение геномного импринтинга будет иметь существенное значение для понимания тонких механизмов развития наследственной патологии.

## Литература

1. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myatonieartigem Zustand im neugeborenen alter. Schweiz Med Wschr 1956; 86:1260-1.
2. Чеснокова Г.Г., Малышева И.В., Кузина Н.Ю. и др. Современные методы лабораторной диагностики синдрома Прадера-Вилли. Педиатрия 1997; 50-3.
3. Cassidy S.B. Recurrence risk in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet 1987; 28: 59-60.
4. De Fraites E.B, Thurmon T.F, Farhadian H. Familial Prader-Willi syndrome. In: Genetic Forms of Hypogonadism. D.Bergsma, ed. N.Y.: National Foundation-March of Dimes, 1975; 123-6.
5. Ledbetter D.H., Greenberg F, Holm V.A, et al. Conference report: second annual Prader-Willi scientific conference. Am J Med Genet 1987; 28: 779-90.
6. Warner A.M., Hitman G.A., Thakker R., Flinter F.A. Barde-Biedl syndrome: A molecular and phenotypic study of 18 families. J Med Genet 1997; 34(2): 92-8.
7. Wiriyakaradecha S., Patmasiriwat P., Wasant P., et al. Molecular markers for diagnosis of Prader-Willi syndrome in thai patients by fish. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003; 34(4): 881-6.
8. Залетаев Д.В. Хромосомы человека в норме и патологии. М., 1989; 105-17.
9. Wevrick R, Francke U. Diagnostic test for the Prader-Willi syndrome by SNRPN expression in blood. Lancet 1996; 9034:1068-9.
10. Sutcliffe J.S., Nakao M, Christian S, et al. Deletions of a differentially methylated CpG island at the SNRPN gene define a putative imprinting control region. Nature Genet 1994; 8(1): 52-8.
11. Buiting K, Saitoh S, Gross S, et al. Nature Genet 1995; 9: 395-400.
12. Beales Ph, Warner A, Hitman G, et al. Clinical evaluation and locus assignment in Bardet-Biedl syndrome. Eur J Hum Genet 1996; 4(Suppl 1): 68.
13. Beales P.L., Warner A.M., Hitman G.A., et al. Bardet—Biedel syndrome: A molecular and phenotypic study of 18 families. J Med Genet 1997; 34: 92-8.
14. Schuffenhauer S, Buchholz T, Stengel-Rutkowski S, et al. A familial deletion in the Prader-Willi syndrome region including the imprinting control region. Hum Mutat 1996; 8(3): 288-92.
15. Johnsen S, Crawford J.D., Haessler H.A. Fasting hyperlipogenesis: an inborn error of energy metabolism in the Prader-Willi syndrome. Proc Am Pediatr Soc 1967.
16. Bizzarri C, Rigamonti A.E, Gaiannone G, et al. Maintenance of a normal meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in children with Prader-Willi syndrome. Horm Metab Res 2004; 36(3): 164-69.
17. Lucignani G., Panzachi A., Bosio L, et al. GABA(A) receptor abnormalities in Prader-Willi syndrome assessed with positron emission tomography and [(11)C] flumazenil. Neuroim 2004; 22(1): 22-8.
18. Hamilton C.R. Jr., Scully R.E., Kliman B. Hypogonadotropism in Prader-Willi syndrome: induction of puberty and spermatogenesis by clomiphene citrate. Am J Med 1972; 52: 322-9.
19. Hittner H.M., King R.A., Riccardi V.M., et al. Oculocutaneous albinoidism as a manifestation of reduced neural crest derivatives in the Prader-Willi syndrome. Am J Ophthalmol 1982; 94: 328-37.
20. Croft J.B., Swift M. Obesity, hypertension and renal disease in relatives of Bardet—Biedle syndrome sibs. Am J Med Genet 1990; 36(1): 37-42.
21. Holm V.A., Cassidy S.B., Butler M.G., et al. Pediatr 1993; 91: 398-400.



22. Futterweit W., Ritch R., Teekhasaence C, Nelson E.S. Coexistence of Prader-Willi syndrome, congenital ectropion uveae with glaucoma, and factor XI deficiency. *JAMA* 1986; 255: 3280-2.
23. Teshima I., Chandwick D., Chitayat D., et al. *Am J Med Genet* 1996; 62:216-23.
24. Van den Ouweland A., Van der Est M., Wesby-van Swaay E, et al. *Hum Genet* 1995; 95: 562-7.
25. Воинова В.М., Ананенко А.А., Казанцева Л.З. и др. Критерии дифференциальной диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся ожирением у детей. *Вопросы охраны материнства и детства* 1990; (11): 30-6.
26. Carmi R., Elbedour K, Stone E, et al. Phenotypical differences among patients with Barde-Bidl syndrome linked to three different chromosome loci. *Am J Med Genet* 1995; 59(2): 199-203.
27. Harris M., Hofman P.L., Gutfield W.S. Growth hormone in children: review of safety and efficacy. *Pediatr Drugs* 2004; 6(2): 93-106.
28. Angelman H. 'Puppet children': a report of three cases. *Develop Med Child Neurol* 1965; 7: 81-8.
29. Bower B.D., Jeavons P.M. The «happy puppet» syndrome. *Arch Dis Child* 1967; 42: 298-301.
30. Williams C.A., Frias J.L The Angelman («happy puppet») syndrome. *Am J Med Genet* 1982; 11:453-60.
31. Tsai A.C., Gibby T., Beischel L, et al. A child with Angelman syndrome and trisomy 13 findings due to associated paternal UPD 15 and segmental UPD 13. *Am J Med Genet* 2004; 126A(2): 208-12.
32. Beckung E, Steffenburg S., Kyllerman M. Motor impairment, neurological signs, and developmental level in individuals with Angelman syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(4): 239-43.
33. Hitchins M.P., Rickard S., Dhalla F., et al. Investigation of UBESA and MECP2 in Angelman syndrome(AS) and patients with features of AS. *Am J Med Genet* 2004; 125A(2): 167-72.
34. Niemitz E.L., Feinberg A.P. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. *Am J Hum Genet* 2004; 74(4): 599-609.
35. Maher E.R., Afnan M., Barrat C.L. Epigenetic risk related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Hum Reprod* 2003; 18(12): 2508-11.
36. Veiga M.F., Toralles M.B. Neurological manifestation and genetic diagnosis of Angelman, Rett and Fragile-X syndromes. *J Pediatr (Rio J.)* 2002; 78(Suppl 1): S55-62.

#### **4.5. Общая характеристика мультифакториальных болезней (генетические аспекты)**

Мультифакториальные болезни (полигенное наследование) - болезни, обусловленные наследственным предрасположением. По мнению Н.П. Бочкова, мультифакториальные болезни составляют до 90% всех хронических болезней человека, так или иначе связанных с генетическими факторами [1]. К ним относится большинство случаев гипертонической болезни, бронхиальная астма, сахарный диабет, конституциональное ожирение, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, многие дерматозы, аутоиммунные заболевания (ревматизм, гломерулонефрит), псориаз, шизофрения, врожденные пороки развития (анэнцефалия, мышечно-скелетные аномалии, расщелины неба и верхней губы и др.).

На долю мультифакториальных заболеваний приходится до 25-50% детей, находящихся в педиатрических стационарах, они составляют 25-35% в структуре детской смертности и служат главными факторами хронических заболеваний у взрослых [2].

Мультифакториальные (многофакторные) болезни, в отличие от моногенных заболеваний, более сложны для генетического анализа, поскольку обусловлены мутациями нескольких генов, каждая из которых в отдельности не служит причиной болезни, а их проявления сильно зависят от модифицирующего влияния факторов внешней среды и качества жизни ребенка. Возникновение этих бо-

лезней интерпретируется как результат взаимодействия большого числа факторов генетической природы и окружающей среды [3].

Установить вклад генных и средовых факторов в формирование фенотипа болезни далеко не всегда удается даже с помощью современных методов. Так, известно более 30 генов-кандидатов, определяющих подверженность раннему атеросклерозу. Не менее 10 генных мутаций связывают с развитием у ребенка бронхиальной астмы. Несколько мутаций генов выявлено при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Определенные наследственные вариации локусов антигенов тканевой совместимости HLA DR,DQ определяют предрасположенность к сахарному диабету, а также к заболеваниям аутоиммунной природы. Генетическим базисом наиболее часто встречаемых мультифакториальных болезней являются генетически восприимчивые индивидуумы, у которых вероятность реализации той или иной болезни зависит от присутствия или отсутствия других факторов риска генетической или средовой природы (таких как действие

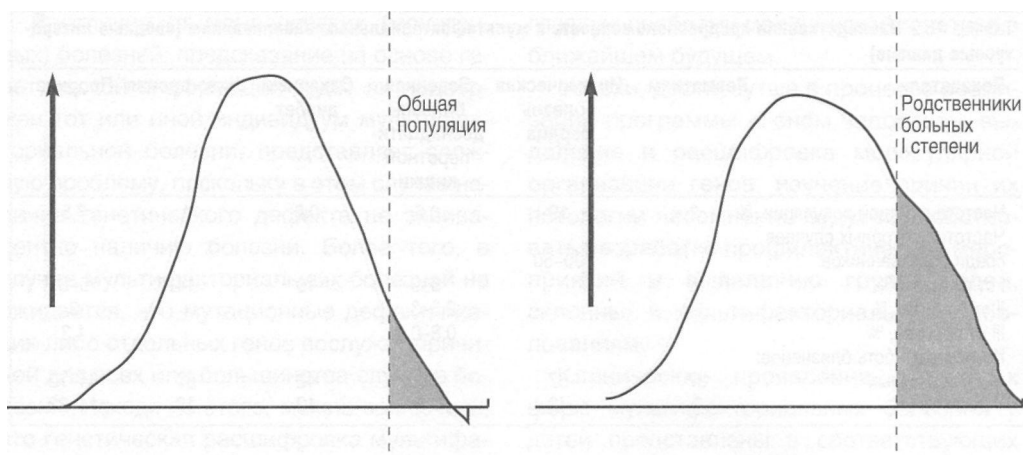
других генов, диета, физическая активность, воздействие различных факторов среды и др.).

Наиболее распространенные мультифакториальные заболевания и их частота представлены в табл. 4.5.1.

Отличительная особенность мультифакториального наследования заключается в том, что один генный локус не может быть ответственным за развитие заболевания и реализация патологического процесса определяется аддитивным эффектом множества генных локусов и большого числа внешнесредовых факторов. Их суммарное действие определяет подверженность конкретного человека конкретному заболеванию. В популяции эта подверженность имеет нормальное распределение, при котором большинство людей имеет среднюю подверженность, а меньшее число на каждом из концов кривой распределения имеет необычно низкую или необычно высокую подверженность (рис. 4.5.1). Последнюю группу составляют фактически больные, то есть те, чья предрасположенность превышает некий установленный «порог» для заболевания. Подверженность родственников

**Таблица 4.5.1 Наиболее распространенные болезни с наследственной предрасположенностью**

<b>Группы и нозологические формы</b>	<b>Распространенность, на 1000 человек (в соответствующей возрастной группе)</b>
Врожденные пороки развития:	
- анэнцефалия	1-5
- энцефалоцеле (мозговая грыжа)	1-2
- гидроцефалия	0,5
- микроцефалия	1
- спинно-мозговая грыжа	1-5
- расщелина губы и нёба	1-3
- стеноз привратника	0,5-3
- вывих бедра	2-5
- косолапость	1-5
Соматические болезни:	
- бронхиальная астма	2-10
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	20-50
- гипертоническая болезнь	100-200
- сахарный диабет	10-20
- псориаз	7-20
Психические болезни:	
- шизофрения	10-20
- маниакально-депрессивный психоз	2-5
- эпилепсия	8-10
- рассеянный склероз	0,02-0,7



**Рис 4.5.1** Распределение подверженности мультифакториальному заболеванию в общей популяции и у родственников I степени с пороговым эффектом. Стрелкой указано количество лиц данной подверженностью. Заштрихованные области - больные.

больного с конкретным заболеванием будет распределена так же нормально, как и в общей популяции, но кривая будет сдвинута в направлении большей подверженности из-за выраженной генетической компоненты. Количественное распределение мультифакториального признака (подверженности заболеванию) при аддитивном действии гена будет иметь более растянутую форму - беспороговый эффект (рис. 4.5.2).

Болезни с полигенным типом наследования отличают следующие признаки:

1. Семейная подверженность: частота заболевания в предрасположенных семьях достоверно выше, чем в общей популяции (табл. 4.5.2).

2. Сходство клинических проявлений болезни у ребенка и ближайших родственников. Коэффициент наследуемости или вклад генетической компоненты в развитие болезни колеблется в пределах 10-60%.

3. Невысокая конкордантность болезни у монозиготных близнецов, как правило, не превышает 50%, что значительно ниже, чем при моногенно-наследуемых заболеваниях.

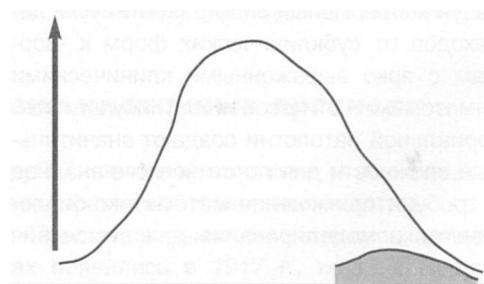
4. Хроническое течение и вариабельность клинических проявлений - от скры-

тых форм до крайне тяжелых проявлений (континуум патологии).

5. Зависимость тяжести клинических проявлений заболевания от пола и возраста ребенка к моменту его возникновения. Чем в более раннем возрасте заболел ребенок, тем тяжелее протекает патологический процесс.

6. Более раннее начало и «утяжеление» признаков болезни в нисходящих поколениях семьи.

7. Наличие у подверженных болезни скрытых патогенетических (иммунологиче-



**Рис. 4.5.2.** Распределение подверженности мультифакториальному заболеванию в общей популяции и у родственников I степени с беспороговым эффектом. Стрелкой указано количество лиц с данной подверженностью. Заштрихованные области - больные.

Таблица 4.5.2. Наследственная предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям (сводные литературные данные)

Показатели	Ревматизм	Ишемическая болезнь сердца	Язвенная болезнь двенадцати- перстной кишки	Сахарный диабет	Шизофрения	Псориаз
Частота в общей популяции, %	2	19	0,6	0,6	1	7,5
Частота повторных случаев среди родственников:		30-60				
I ст.родства, %	10		8-9	10	14	5-6
II ст.родства, %			2,5-3			3
III ст.родства, %			0,8-0,9			1,3
Конкордантность близнецов:						
монозиготных	37	67	50	42	67	64-72
дизиготных	7	43	14	12	18	14-22

ских, биохимических) маркеров предрасположения или ассоциированных (индикаторных) маркеров риска заболевания.

Чем реже встречается полигенно-наследуемое заболевание в общей популяции, тем выше риск заболевания для ближайших родственников больного и его детей, братьев, сестер (сисбсов).

Риск развития мультифакториального заболевания в наибольшей степени повышен для ближайших родственников и резко снижается по мере отдаленности родства. Это наглядно видно на примере риска повторения дефекта нервной трубки у родственников (табл. 4.5.3).

Полигенно-наследуемые признаки являются количественными, они характеризуются непрерывным рядом значений при переходе от здоровых людей к больным, образуя непрерывный спектр (континуум) переходов от субклинических форм к формам с ярко выраженными клиническими симптомами. Эти особенности мультифакториальной патологии создают значительные сложности для генетического анализа и требуют применения математико-биологического моделирования для выяснения

вклада генетических и средовых факторов в этиологию и патогенез заболевания [4, 5]. Многочисленные материалы генеалогического и близнецового анализа, накопленные в процессе исследования болезней с наследственным предрасположением, свидетельствуют о значении наследственности в возникновении данного заболевания, но не расшифровывают ни элементарных признаков (генов), ни типа их наследственной передачи.

В настоящее время полигенная природа болезней с наследственной предрасположенностью подтверждается с помощью генеалогического, близнецового и популяционно-статистического методов [1, 6].

Лишь в последние годы успехи в изучении генома человека и картировании его генов открывают возможности выявления генетической предрасположенности и основных причин мультифакториальных заболеваний [7-9].

Следует также отметить, что распространение мультифакториальных заболеваний в разных популяциях может значительно варьировать, что связано с различием генетических и средовых факторов. В результате генетических процессов, происходящих в человеческих популяциях (отбор, мутации, дрейф генов), частота генов, определяющих наследственную предрасположенность, может возрастать или уменьшаться вплоть до полной элиминации [8].

Таблица 4.5.3. Рекуррентный риск для родственников при дефектах нервной трубки

Степень родства с пробандом	Генетический риск, %
I (сисбсы)	5
II (племянники, племянницы)	2
III (двоюродные сисбсы)	1 (или менее)

В отличие от менделевских (моногенных) болезней, предсказание на основе генетической информации будет ли подвержен тот или иной индивидуум мультифакториальной болезни, представляет сложную проблему, поскольку в этом случае наличие генетического дефекта не эквивалентно наличию болезни. Более того, в случае мультифакториальных болезней не ожидается, что мутационные дефекты каких-либо отдельных генов послужат причиной для всех или большинства случаев болезни. Исходя из этого, можно заключить, что генетическая расшифровка мультифакториальных болезней является сложной задачей и, вероятно, будет представлять

главную проблему медицинской генетики в ближайшем будущем.

Успехи, достигнутые в процессе реализации программы «Геном человека», выделение и расшифровка молекулярной организации генов, изучение причин их патологии несомненно будут способствовать разработке профилактических мероприятий и выявлению групп людей, склонных к мультифакториальным заболеваниям.

Клинические проявления отдельных форм мультифакториальных болезней у детей представлены в соответствующих разделах руководства (кардиология, гастроэнтерология, нефрология и др.).

## Литература

1. Бочков Н.П. Теоретические и организационные основы профилактики наследственных болезней. Профилактика наследственных болезней. М., 1987; 5-16.
2. Gelehrter T.D., Collins F.S., David Ginsburg Principles of Medical Genetics. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
3. Bell J.I. Polygenic disease. Curr Opin Genet Devel 1993; 466-9.
4. Carter CO. Multifactorial genetic disease. Hosp Pract 1970; 5: 45-59.
5. Keats B. Population genetics. In: D.L.Rimoin, J.M.Connor, R.E.Pyeritz, eds. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. 3<sup>rd</sup> ed. N.Y.: Churchill Livingstone University, 1996; 347-57.
6. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-Мед, 2001; 448.
7. Пузырев В.П., Карпов Р.С., Степанов В.А., Салюков В.Б. Скрининг генов подверженности к атеросклерозу. 1-я Всерос. конф. по проблемам атеросклероза, посвященная 100-летию со дня рождения А.Л.Мясникова 8-9 июня 1999 г. М., 1999; 49.
8. Леонтьева И.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда как педиатрические проблемы. Клиническая лекция. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1997; (прил): 58.
9. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. М.: Медицина, 1984; 368.

## 4.6. Болезни накопления и болезни клеточных органелл

### 4.6.1. Мукополисахаридозы

Среди всех болезней накопления в педиатрической практике с наибольшей частотой встречаются мукополисахаридозы. При этой патологии в результате недостаточности лизосомальных ферментов изменяется катаболизм основного вещества соединительной ткани - гликозаминогликанов, происходит накопление их в лизосомах, что приводит к

грубой клеточной патологии и возникновению характерной клинической картины.

Первые сведения о мукополисахаридозах появились в 1917 г., когда С.Hunter описал у двух братьев 8 и 10 лет изменения опорно-двигательного аппарата, гепатосплено- и кардиомегалию, а также небольшое снижение интеллекта. Два года спустя G.Gurler наблюдала идентичную, но более тяжелую клиническую картину забо-

левания у двух мальчиков, не состоявших в кровном родстве.

Впоследствии внешнее сходство больных с фигурами, украшавшими собор Парижской Богоматери, послужило основанием для объединения данной группы заболеваний под названием «гаргоилизм».

В 1952 г. G.Brante выделил из печени больных фракцию, содержащую гексозамин и уроновую кислоту. Именно с этого года, благодаря данным исследованиям, в литературе появились новое современное название патологии - «мукополисахаридозы». Дальнейший анализ показал, что выделенные вещества являлись гликозаминогликанами, затем были идентифицированы их количественный и фракционный составы и определены показатели почечной экскреции.

В зависимости от ферментативных дефектов и тяжести клинической симптоматики в настоящее время выделяют 14 типов мукополисахаридозов [1].

#### Классификация мукополисахаридозов

IH тип	синдром Гурлер
мукополисахаридоза	
IH/S тип (I-V тип)	синдром Гурлер-Шейе
IS тип	синдром Шейе
II тип	синдром Хантера,
мукополисахаридоза	легкая и тяжелая формы
III тип	синдром Санфилиппо:
мукополисахаридоза	
IIIA тип	синдром Санфилиппо А
ШВтип	синдром Санфилиппо В
IIIC тип	синдром Санфилиппо С
IID тип	синдром Санфилиппо D
IV тип	синдром Моркио:
мукополисахаридоза	
IVA тип	синдром Моркио А
IVB тип	синдром Моркио В
VI тип	синдром Марото-Лами,
мукополисахаридоза	легкая и тяжелая формы
VII тип	синдром Слая
мукополисахаридоза	

В практическом здравоохранении все типы мукополисахаридозов удобнее делить на две группы - «гурлер-подобный» и «моркио-подобный» фенотипы. Последний включает синдромы Моркио А и В, а остальные 12 объединяет «гурлер-подобный» фенотип.

Внешние признаки различных типов мукополисахаридозов довольно специфичны. Они проявляются в задержке роста, диспропорциональном строении скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), в грубых чертах лица, костных деформациях (грудины, черепа, позвоночника, конечностей), в тугоподвижности крупных и мелких суставов. При этом, как правило, отмечаются редкие зубы, дистрофия зубной эмали, множественный кариес, макроглоссия, гипертелоризм глаз, запавшее переносье, низкорасположенные ушные раковины, гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи, гипертрофия лимфоидного глоточного кольца. Типичны патологии со стороны ЦНС (снижение интеллекта, часто довольно грубое), органа зрения (помутнение роговицы, глаукома), сердечно-сосудистой системы (чаще недостаточность клапанов сердца) и слуха (тугоухость).

#### 4.6.1.1. Мукополисахаридоз IH типа (синдром Гурлер)

**IH тип мукополисахаридоза** - синдром Гурлер встречается с популяционной частотой 1 : 40 000-1 : 100 000.

Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

**Генетические данные и патогенез.** Ген I типа мукополисахаридоза локализован в области длинного плеча хромосомы 22, в локусе 22q 11 [1]. Патология обусловлена гетерогенной группой мутаций в гене, кодирующем лизосомный фермент  $\alpha$ -L-идуронидазу. В настоящее время продолжает разрабатываться молекулярная диагностика синдрома Гурлер. В нашей стране ДНК-диагностика мукополисахаридозов осуществляется в Медико-генетическом научном центре РАМН, в лаборатории, возглавляемой Е.Ю.Захаровой.

Наиболее частыми мутациями у европейцев считаются Q70X и W402X, в то время как мутация R89Q наблюдается преимущественно у японцев.

В российской популяции соотношение распространенности аллелей W402X и Q70X составляет 4 и 44%, что наиболее близко к аналогичным показателям среди населения скандинавских стран (17% и 62%, соответственно) и значительно отличается от таковых у англо-саксонских жителей.

В нашей стране 50% носителей аллеля Q70X находятся в Центрально-Европейском регионе России (Московская, Владимирская и Тульская области). Наряду с этим установлено, что у больных других этнических групп бывшего СССР (татары, грузины, армяне, узбеки, туркмены) развитие заболевания ни в одном случае не было обусловлено мутациями W402X и Q70X [2].

Сравнительный анализ показал, что гомозиготность или смешанная гомозиготность по мутациям VV402X и Q70X влечет за собой формирование тяжелой клинической симптоматики синдрома Гурлер, в то время как мутация R89Q сопровождается более легким течением болезни [3].

Патоморфологические изменения формируются за счет отложения гликозаминогликанов в органах и тканях больных.

**Клиническая характеристика.** Синдрому Гурлер свойственны наиболее тяжелая клиническая симптоматика и ранняя манифестация болезни с поражением ведущих органов и систем. При I типе мукополисахаридоза наблюдаются грубые черты лица, гирсутизм, низкий рост, патология опорно-двигательного аппарата (тугоподвижность крупных и мелких суставов, кифозы, кифосколиозы), диффузная мышечная гипотония, грыжи, гепато- и спленомегалия, изменения сердечно-сосудистой (гипертрофическая кардиомиопатия, недостаточность клапанов) и центральной нервной систем (снижение интеллекта, обычно довольно грубое). Для детей с синдромом Гурлер типичны также поражения органов зрения (помутнение роговицы, глаукома) и слуха (тугоухость) (рис. 4.6.1).

**Лабораторные и инструментальные исследования.** Диагноз IН типа мукополисахаридоза ставится на основании клинико-лабораторных и рентгено-функциональных показателей.

В лейкоцитах и лимфоцитах крови, биоптатах печеночной ткани и культуре кожных фибробластов определяется крайне низкая (вплоть до нулевой) активность лизосомного фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы.

Наряду с этим отмечается высокая (в 5-10 раз превышающая норму) почечная экскреция гликозаминогликанов и, как правило, низкая - оксипролина. Фракционный состав гликозаминогликанов мочи представлен преимущественно гепаран- и дерматансульфатами.

На ЭКГ обычно обнаруживают признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, неспецифические изменения процесса реполяризации, удлинение интервалов P-R и Q-T.

Рентгенографические исследования констатируют уменьшение высоты тел позвонков, укорочение и утолщение их отростков,

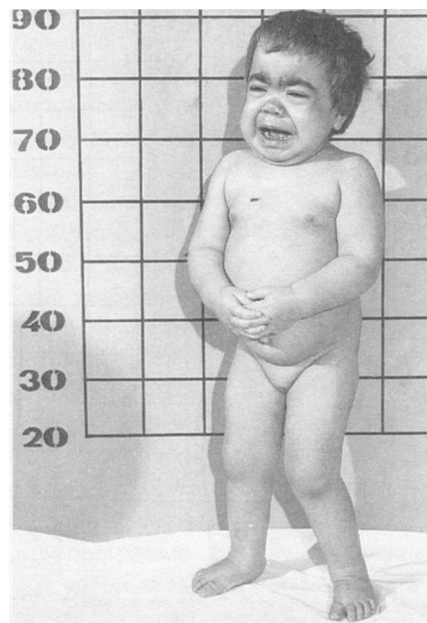


Рис. 4.6.1 Ребенок с синдромом Гурлер (I тип мукополисахаридоза).

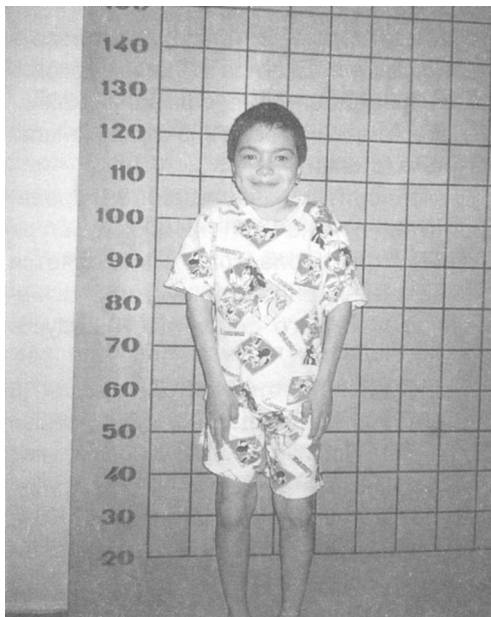


Рис. 4.6.2. Ребенок с I-V типом мукополисахаридоза (синдром Гурлер-Шейе).

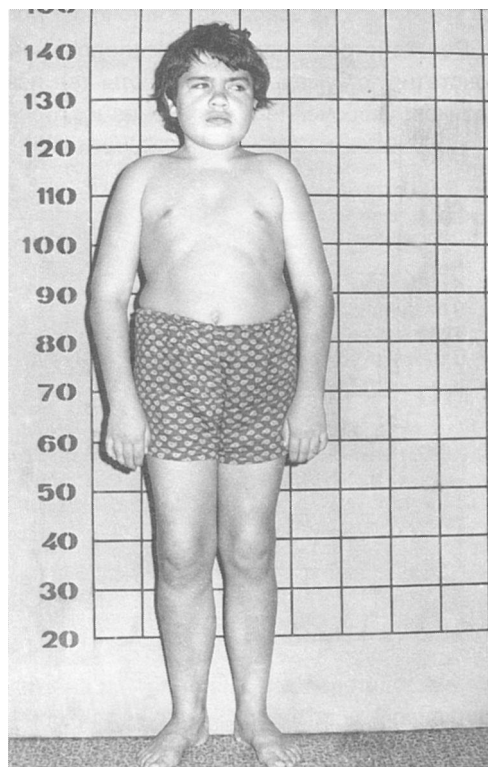


Рис. 4.6.3. Ребенок с V типом мукополисахаридоза (синдром Шейе).

стков, деформацию грудной клетки с сужением межреберных промежутков, короткие ключицы, скошенность крыши вертлужных впадин, маленькие, уплощенные головки бедренных костей, расширение диафизов, истончение кортикального слоя, отстаивание костного возраста, краниостеноз, недоразвитие верхней челюсти и носовых костей, склероз сосцевидных отростков, кардиомегалию, иногда кальцификацию кольца митрального клапана [3]. При ультразвуковом исследовании диагностируют узловое утолщение створок клапанов сердца и укорочение хорд. Электронно-микроскопические исследования клеток различных органов и тканей выявляют крупные вакуоли, ограниченные одноконтурной мембраной и содержащие большие количества гликозаминогликанов.

Дифференциальный диагноз проводится с другими типами мукополисахаридозов, обусловленных дефектом фермента а-L-идуронидазы. I-V и V типы болезни (синдромы Гурлер-Шейе и Шейе) характеризуются более легкой симптоматикой и несущественно сниженным или нормальным интеллектом (рис. 4.6.2; 4.6.3).

#### 4.6.1.2. Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера)

Частота в популяции составляет 1 : 70 000-1 : 200 000.

Тип наследования - рецессивный, сцепленный с X-хромосомой.

**Генетические данные и патогенез.** Ген картирован на коротком плече X-хромосомы, в локусе Xq27.1-q28.

В основе болезни лежит отсутствие активности лизосомного фермента идуронатсульфатазы, принимающего участие в катаболизме гликозаминогликанов преимущественно гепаран- и дерматансульфатов.

Окончательная идентификация спектра мутаций гена идуронатсульфатазы к настоящему времени еще не завершена. Тяжелую форму синдрома Хантера связывают с мутацией L279X, открытой в 1996 г. [4].



Синдромом Хантера страдают, как правило, только мальчики. Однако в 1977 г. появилось сообщение о двух девочках с характерными проявлениями мукополисахаридоза II типа [5]. У одной из больных брат также страдал идентичным заболеванием, а родители были жителями маленького городка. В другой семье родители оказались родственниками (троюродные брат и сестра). По всем изученным параметрам (накопление меченых гликозаминогликанов, активность идуронатсульфатазы в лимфоцитах и гомогенатах тканей) никаких отличий от классического синдрома Хантера не выявлено. Анализ аналогичных показателей у родителей не зарегистрировал отклонений. Клоны у обеих матерей также были нормальными. Результаты проведенных исследований позволили сделать предположение о существовании редкого аутосомно-рецессивного гена, контролирующего активность фермента идуронатсульфатазы. 14 лет спустя было опубликовано еще одно наблюдение с описанием девочки с клиническим симптомокомплексом синдрома Хантера [6]. Снижение активности лизосомного фермента идуронатсульфатазы в лимфоцитах больной подтвердило наличие у нее мукополисахаридоза II типа. Дальнейшие исследования лимфоцитов периферической крови ребенка обнаружили инактивацию полученной от матери X-хромосомы, несущей нормальный ген идуронатсульфатазы. Инактивация X-хромосомы носила, по мнению авторов, случайный характер. В результате данного феномена проявилась мутация гена идуронатсульфатазы, полученного девочкой от своего отца с синдромом Хантера. Следующее сообщение о мукополисахаридозе II типа у девочки появилось в 1992 г. [7]. В этом сообщении описана больная из монозиготной близнецовой пары, что дало основание исследователям высказать гипотезу о наличии ассоциации между факторами многоплодия и избирательной инактивацией X-хромосомы.

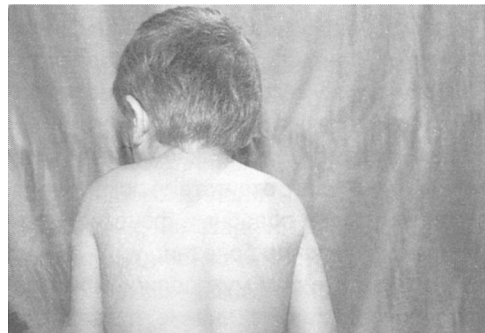


Рис. 4.6.4. Узелково-папулезное поражение кожи у больного с синдромом Хантера (II тип мукополисахаридоза).

**Клиническая характеристика.** Синдром Хантера отличается от мукополисахаридоза I типа (синдрома Гурлер) более поздней манифестацией (на первом году жизни), менее выраженной умственной отсталостью, отсутствием помутнения роговицы и более благоприятным прогнозом.

Для данной формы мукополисахаридоза характерно узелково-папулезное поражение кожи преимущественно в области лопаток, наружных и боковых поверхностей плеч и бедер (рис. 4.6.4). Эти изменения обусловлены отложением липидов и гликозаминогликанов в дерме. При синдроме Хантера сердце также вовлекается в патологический процесс, при этом чаще регистрируется патология митрального клапана.

Синдром Хантера по тяжести клинической симптоматики делится на две формы (тяжелую и легкую). У больных с тяжелой формой течения наблюдаются выраженная умственная отсталость и меньшая продолжительность жизни (как правило, не превышающая 15 лет). Дети с более легкой формой заболевания отличаются нормальным интеллектом и большей продолжительностью жизни (до 40 и более лет). Они могут обучаться по общеобразовательной программе, успешно заканчивать высшие учебные заведения и не менее успешно работать по специальности.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** Диагноз синдрома Ханте-

ра ставится на основании клинико-генеалогических данных: наличие в родословной больных мужского пола по материнской линии, а также мужской пол больного ребенка, манифестация заболевания на первом году жизни, отсутствие помутнения роговицы, гурлер-подобный фенотип, прогрессирующее течение болезни.

У больных II типом мукополисахаридоза определяются крайне низкие показатели активности лизосомного фермента идуридинсульфатазы в лейкоцитах, культуре фибробластов кожи и биоптатах печени. Отмечается высокая экскреция с мочой сульфатированных фракций гликозаминогликанов - гепаран- и дерматансульфатов.

На ЭКГ у детей с синдромом Хантера регистрируется снижение вольтажа желудочковых комплексов QRS.

Рентгенологические данные напоминают изменения при мукополисахаридозе I типа, но они менее выражены. Одним из дифференциально-диагностических критериев между синдромами Гурлер и Хантера являются изменения кистей, при этом больным с мукополисахаридозом II типа свойственны лишь небольшие сужения проксимальных отделов пястных костей и гипоплазия ногтевых фаланг.

**Патоморфологические изменения** однотипны с синдромом Гурлер. Морфологический анализ мио- и эндокарда выявляет небольшие суданфильные клетки, заполненные гликолипидами. Створки митрального клапана утолщены и регидны.

#### **4.6.1.3. Мукополисахаридоз III типа (синдром Санфилиппо)**

**Синдром Санфилиппо**, или III тип мукополисахаридоза, был впервые описан J.S.Sanfilippo et al. в 1963 г. Это одна из наиболее тяжелых форм патологии. Выделяют четыре типа заболевания: А, В, С и D. Для каждого типа характерна недостаточность своего лизосомного фермента.

Суммарная частота синдрома Санфилиппо в популяции составляет 1 : 30 000.

Тип А наиболее часто встречается в Нидерландах (1 : 24 000). В других популяциях его частота не превышает 1 : 200 000 [1].

Данные о частоте синдрома Санфилиппо В довольно противоречивы. Ряд авторов считает, что тип В чаще регистрируется на юге Европы, а в других регионах наблюдается с такой же частотой, как синдром Санфилиппо А (1 : 200 000).

Мукополисахаридоз IIIС типа регистрируется в 5-6 раз реже, чем тип В.

Первые сообщения о синдроме Санфилиппо D сделаны L.C.Ginsburg et al, R.Matalon et al, соответственно, в 1977 и 1978 гг. Исследователи ошибочно расценили данные наблюдения как VIII тип мукополисахаридоза. В 1980 г. H.Kresse установил, что описанные ранее эти два случая соответствовали синдрому Санфилиппо D.

Тип D встречается крайне редко, его частота не установлена. В настоящее время в мировой литературе описано всего десять случаев заболевания у четырех этнических групп - выходцев из Восточной Индии, Сардинии, Италии и Северной Америки. В нашей стране сведения о синдроме Санфилиппо D отсутствуют.

**Генетические данные и патогенез.** Все типы синдрома Санфилиппо наследуются аутосомно-рецессивно.

Синдром Санфилиппо А обусловлен отсутствием активности лизосомной гидролазы гепаран-Ы-сульфатазы. Ген патологии картирован на длинном плече хромосомы 17, в локусе q 25.3.

Синдром Санфилиппо В связан с крайне низкой активностью лизосомного фермента М-ацетил-Ы-а-О-глюкозаминидазы. Ген локализован также на длинном плече хромосомы 17, в районе q 21.

В основе синдрома Санфилиппо С находится дефицит фермента ацетил-КоА: а-глюкозаминид-Ы-ацетилтрансферазы. Локализация гена определяется на хромосоме 14. Более точное картирование гена пока не проведено.

При синдроме Санфилиппо D резко снижена активность лизосомной гидрола-

зы N-ацетилглюкозамин-6-сульфатсульфатазы. Ген патологии картирован в области длинного плеча хромосомы 12, в локусе q14.

В результате крайне низкой активности перечисленных лизосомных ферментов нарушается катаболизм и происходит отложение в клетках органов и тканей больных одного из сульфатированных гликозаминогликанов - гепарансульфата. Наряду с этим отмечается высокая почечная экскреция этого сульфатированного метаболита соединительной ткани.

**Клиническая характеристика.** Большинство исследователей считают, что нет четких дифференциально-диагностических клинических критериев между различными типами синдрома Санфилиппо.

Заболевание развивается обычно на 2 году жизни. Болезнь носит прогрессирующий характер. Анализ патолого-анатомического материала от двух недоношенных детей с синдромом Санфилиппо А, умерших сразу после рождения, не выявил никаких включений в клетках мозга, костей и суставов новорожденных. Однако был обнаружен дефицит фермента в тканях [9]. III типу мукополисахаридоза свойственны, как правило, нормальные показатели физического развития, минимальные изменения скелета, небольшое увеличение паренхиматозных органов и грубое снижение интеллекта. Орган зрения и сердечно-сосудистая система не всегда вовлекаются в патологический процесс. Наряду с этим известны случаи тяжелой митральной недостаточности при типе В синдрома, потребовавшие хирургического вмешательства у детей 3-6 лет [10]. Клинический полиморфизм синдрома Санфилиппо В был отмечен в семье, где у двух сестер наблюдалась тяжелая форма заболевания: глубокая умственная отсталость, гепато- и спленомегалия, гирсутизм. Брат девочек также страдал 1MB типом мукополисахаридоза. Однако течение болезни у него было легким, с незначительным снижением интел-

лекта [11]. Такая вариабельность фенотипических проявлений внутри семьи может быть объяснена как влиянием средовых факторов или модифицирующих генов, так и наличием у родителей одного нормального аллеля из трех вариантов мутантных, комбинация которых обуславливает различную тяжесть поражения. Не исключается также возможность мозаицизма, когда фермент присутствует в части клеток, предопределяя легкое течение болезни.

Синдром Санфилиппо С считается одной из наиболее легких форм среди всех его типов. Установлено, что заболеванию свойственны незначительные изменения скелета, минимальное увеличение паренхиматозных органов и небольшое снижение интеллекта [12].

Малое количество описанных больных не дает четкого представления о характере клинической симптоматики синдрома Санфилиппо D. Проявления заболевания, как и при других типах, начинаются обычно на втором-третьем годах жизни. Наряду с этим описана больная с задержкой раннего психомоторного развития: встать стала с одного года, ходить - с двух лет, говорить - с двух с половиной лет. Однако запас слов ограничивался только несколькими фразами. В четыре года стал заметен регресс приобретенных навыков, появились признаки агрессии. В десять лет ребенок перестал самостоятельно ходить, говорить и не мог обходиться без посторонней помощи.

Для синдрома Санфилиппо D типично отсутствие или незначительные проявления тугоподвижности суставов. Характерна гипоплазия зубовидного отростка. Сердечно-сосудистая система и паренхиматозные органы обычно не вовлекаются в патологический процесс или их поражение выражено минимально. Большинство исследователей отмечают наличие лицевых «гурлер-подобных» аномалий. Описан также гирсутизм. Снижение интеллекта свойственно всем больным, но степень

задержки психоречевого развития варьирует и колеблется от легкой степени до идиотии. Описана девочка, посещавшая в течение пяти лет начальную школу и, как отмечают исследователи, практически без успеха. У одного ребенка диагностирована хроническая диарея, однако единичное наблюдение не дает основания считать поражение желудочно-кишечного тракта патогномичным для синдрома Санфилиппо D.

**Диагностика.** Диагноз синдрома Санфилиппо ставится на основании клинической симптоматики и результатов лабораторных методов исследования. Отмечается снижение активности соответствующих лизосомных гидролаз в лейкоцитах, культуре фибробластов кожи и биоптатах печеночной ткани. Характерно повышение почечной экскреции гликозаминогликанов. Фракции ГАГ мочи представлены в основном гепарансульфатом.

#### **4.6.1.4. IV тип мукополисахаридоза (синдром Моркио)**

**Синдром Моркио**, или IV тип мукополисахаридоза, был впервые описан в 1929 г. уругвайским педиатром L.Morquio и J.F.Brailsfort в Англии. Выделяют два типа этого заболевания - синдромы Моркио А и В.

По данным исследователей, частота синдрома Моркио А в популяции колеблется от 1 : 40 000 до 1 : 300 000, а частота Моркио В - 1 : 300 000.

**Генетические данные и патогенез.** Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген синдрома Моркио А картирован на длинном плече хромосомы 16, в локусе q 24.3-16q 24.3. Локализация гена синдрома Моркио В пока не установлена.

В основе болезни лежит генетически детерминированное отсутствие активности ферментов N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазы (Моркио А) и (3-галактозидазы (Моркио В), в результате чего нарушается катаболизм сульфатированного гликозаминогликана основного вещества

соединительной ткани - кератансульфата и происходит его накопление в клетках органов и тканей больных.

**Клиническая характеристика.** Синдрому Моркио А и В свойственны диспропорциональная карликовость, типичные изменения внешности: грубые черты лица, большой рот, прогнатизм. Больным свойственны также килевидная деформация грудной клетки, увеличение суставов с их минимальной тугоподвижностью или нормальным объемом движений, укорочение туловища, кифоз, кифосколиоз, поясничный лордоз, вальгусная деформация нижних конечностей, аномалии зубов (рис. 4.6.5). Наряду с этим к характерным признакам относятся диффузная мышечная гипотония, грыжи, гепато- и спленомегалия, недостаточность клапанов сердца, снижение зрения вследствие помутнения роговицы, тугоухость. IQ (коэффициент интеллектуального развития), как правило, нормальный и составляет 90-115 единиц.

Наиболее тяжелым проявлением болезни считают нарушение атланта-акципитального сочленения, которое может приводить к острой компрессии спинного мозга и внезапной смерти ребенка.

Особенностями синдрома Моркио В являются более поздняя манифестация заболевания и меньшая степень тяжести болезни.

**Диагноз** IV типа мукополисахаридоза ставится на основании клинической симптоматики, результатов рентгенологического исследования, крайне низкой активности лизосомных гидролаз - N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазы (синдром Моркио А) и (3-галактозидазы (синдром Моркио В) в лейкоцитах крови, а также высокой почечной экскреции кератансульфата. Рентгенологически выявляются платиспондилия, искривление дистальных частей локтевой и лучевой костей, деформации эпифизов трубчатых костей, расширение метафизов, ребер, короткие фаланги, деформация метакarpальных костей, остеопороз.

Синдромы Моркио А и В необходимо дифференцировать с рахитоподобными заболеваниями - почечным тубулярным ацидозом и болезнью де Тони-Добре-Фанкони. Нормальные показатели минерального обмена сыворотки крови и мочи (активность щелочной фосфатазы, уровень кальция, фосфора в сыворотке крови и величины их почечной экскреции), большие количества выводимых с мочой гликозаминогликанов, наличие помутнения роговицы, тугоухости, грубых черт лица позволяют поставить правильный диагноз IV типа мукополисахаридоза, или синдрома Моркио. Исследование активности лизосомных гидролаз лимфоцитов помогает разграничить типы А и В.

#### 4.6.1.5. VI тип мукополисахаридоза (синдром Марото-Лами)

Первые два случая синдрома Марото-Лами были описаны Н.Р.Тайлор et al. в 1978 г. [13]. Авторы описали двух больных из семьи австралийских аборигенов с характерными внешними признаками синдрома Гурлер, но с нормальным уровнем в лимфоцитах фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы и пониженной активностью арилсульфатазы В. Родители этих детей были кузенами.

Частота заболевания не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

В основе болезни лежит дефицит лизосомного фермента арилсульфатазы В, принимающего участие в катаболизме сульфатированной фракции гликозаминогликанов - дерматансульфата.

**Клиническая симптоматика** синдрома Марото-Лами проявляется в карликовом росте больных с выраженными изменениями опорно-двигательного аппарата, патологии сердечно-сосудистой системы и других паренхиматозных органов, поражении органов зрения и слуха при сохраненном (нормальном) интеллекте. Выделяют две формы болезни - легкую и тяжелую (рис. 4.6.6; 4.6.7).

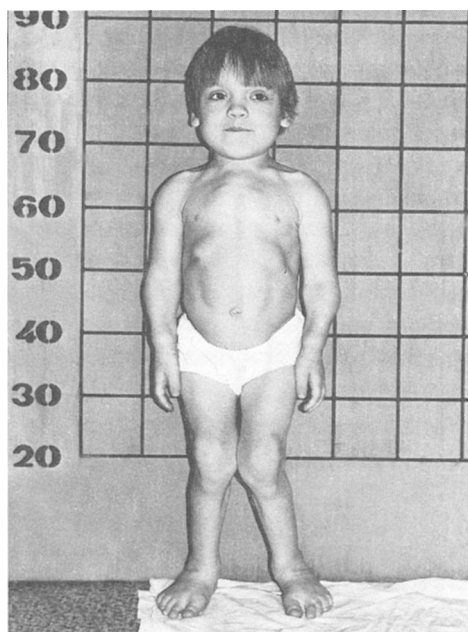


Рис. 4.6.5. Ребенок с синдромом Моркио А (IVA тип мукополисахаридоза).

**Диагноз** VI типа мукополисахаридоза ставится на основании генеалогических данных, совокупности клинических признаков, крайне низкой активности лизосомного фермента арилсульфатазы В в лейкоцитах крови и экскреции с мочой дерматансульфата.

#### 4.6.1.6. VII тип мукополисахаридоза (синдром Слая)

Заболевание впервые описано W.S.Sly, B.A.Quinton, et al. в 1973 г.

**Мукополисахаридоз VII типа** встречается крайне редко. Частота его не установлена. Синдром Слая наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Патология обусловлена дефицитом фермента  $\beta$ -3-глюкуронидазы.

Ген синдрома Слая картирован на хромосоме 7, в локусе 7q21.11.

В результате проведенного молекулярно-генетического анализа у больных из 17 семей с VII типом мукополисахаридоза идентифицировано 20 различных мутаций в гене  $\beta$ -3-глюкуронидазы, из них 14 мутаций выявлены впервые [14].

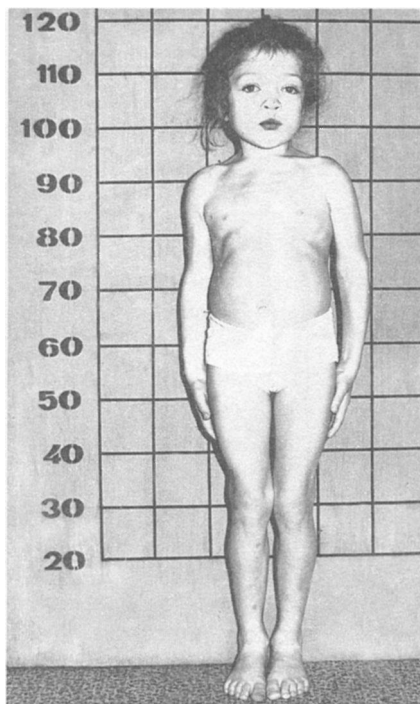


Рис. 4.6.6. Девочка 6 лет с легкой формой синдрома Марото-Лами (VI тип мукополисахаридоза): нормальные показатели физического развития - минимальные скелетные изменения, незначительная тугоподвижность суставов, нормальный интеллект.

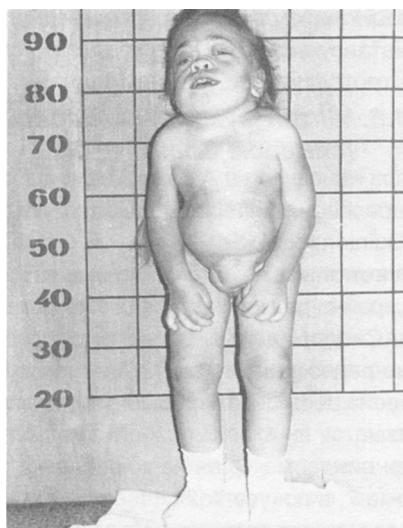


Рис. 4.6.7. Девочка 10 лет с тяжелой формой синдрома Марото-Лами (VI тип мукополисахаридоза): низкий рост, грубые черты лица, контрактуры суставов, мышечная гипотония, пупочная грыжа, гепатоспленомегалия, нормальный интеллект.

.В организме больных с VII типом мукополисахаридоза накапливаются хондроитинсульфаты.

**Клиническая характеристика.** Болезнь выявляется в первые недели жизни (на 5-7 нед). Характерен «гурлер-подобный» фенотип: низкий рост, аномальное строение черепа, грубые черты лица, короткая шея, кифосколиоз, косолапость, помутнение роговицы и в ряде случаев отсутствие гепато- и спленомегалии. Характерно грубое снижение интеллекта. Описаны шесть случаев крайне тяжелой неонатальной формы заболевания, сопровождавшихся водянкой и внутриутробной гибелью плода.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** При рентгенологическом исследовании выявляются множественный дизостоз, клювовидные позвонки, нарушение процесса окостенения медиальных запястных и предплюсневых костей.

В лейкоцитах больных определяется крайне низкая активность лизосомного фермента р-глюкуронидазы.

С мочой экскретируются большие количества гликозаминогликанов, фракции которых представлены преимущественно хондроитинсульфатами.

Дифференциальный диагноз мукополисахаридозов с «гурлер-подобным» фенотипом следует проводить, прежде всего, с другими болезнями накопления: маннозидозом, ганглиозидозом Gm-1 (болезнь Нормана-Ландинга), сиалидозом II типа, муколипидозами.

Нередко у больных с мукополисахаридозами ошибочно диагностируют гипотиреоз. Однако нормальные показатели гормонов щитовидной железы (Т-3 и Т-4) и гипотиза (ТТГ) в сыворотке крови и снижение активности соответствующих лизосомных ферментов в лимфоцитах позволяют установить правильный диагноз.

**Лечение.** В лечении больных с мукополисахаридозами используется симптоматическая, заместительная и корригирующая терапия. Это относится к примене-

нию гепатопротекторов, ноотропов, сердечно-сосудистых и противовоспалительных средств, витаминов и препаратов, улучшающих антиоксидантную защиту и процессы клеточной биоэнергетики. Рекомендуемые ранее методы плазмафереза и трансплантации костного мозга оказались весьма трудоемкими, дорогостоящими и, самое главное, не принесли желаемого эффекта.

Ниже в качестве примера приводятся перечень медикаментозных средств, их дозы и длительность применения, назначенных ребенку 12 лет с IV-м ТИПОМ мукополисахаридоза (синдром Моркио А).

Элькар 20% раствор, 200 мг (1 мл) 2 раза в день, 2 мес, 3-4 курса в год.

Акти-5, 1 чайная ложка в день, 1 мес, 3 курса в год.

Комплекс витаминов: группы В, А, Е, С, фолиевая кислота, 30 дней, 4 курса в год.

Коэнзим Q<sub>10</sub>, 30 мг (1 капсула) 2 раза в день, 30 дней, 3 курса в год.

Рибоксин 0,2, 1 раз в день, 30 дней, 4 курса в год.

Панангин, 1 табл. в день, 30 дней, 4 курса в год.

Эссенциале-форте, 1 капсула 2 раза в день, 30 дней, 4 курса в год.

Кавинтон 0,05, 7? табл. 2 раза в день, 30 дней, 4 курса в год.

Ноотропил 0,4, 2 раза в день, 30 дней, 3 курса в год.

Оксидевит 0,5 мкг, 1 раз в день, 6 нед, 3 курса в год.

Остеогенон, 1 табл. 2 раза в день, 30 дней, 3 курса в год.

Включение в терапию оксидевита и остеогенона обусловлено наличием остеопороза у больной.

В настоящее время большую актуальность приобретает ферментозаместительная терапия мукополисахаридозов, разработаны генно-инженерные ферменты для заместительной терапии детей с I типом мупополисахаридоза (синдрома Гурлер). Лечение ферментами очень эффективно и безопасно, но чрезвычайно дорого. Следу-

ет надеяться, что в ближайшее время будут разработаны препараты для эффективной терапии и других типов мукополисахаридозов.

**Профилактика.** Основой профилактических мероприятий является медико-генетическое консультирование с последующим проведением пренатального диагноза: определение активности лизосомных ферментов в биоптатах хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

## 4.6.2. Муколипидозы

### 4.6.2.1. Муколипидоз II типа, 1-клеточная болезнь

**Муколипидоз II типа** (1-клеточная болезнь - «I» от inclusion: включение) впервые описан в 1967 г. J.Leroy и R.Demars.

Заболевание встречается редко, популяционная частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген муколипидоза II (GNPTA) картирован на длинном плече хромосомы 4, в локусе q 21-q 23 - 4q21-q23 [1]. Патология обусловлена недостаточностью лизосомного фермента N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, принимающего участие в процессинге и транспорте лизосомных ферментов в лизосомы.

У больных I-клеточной болезнью в лимфоцитах, фибробластах, гепатоцитах и других клетках обнаруживают необычные цитоплазматические включения, состоящие из фрагментов соединений гликозаминопротеогликановой или гликолипидной природы.

**Клиническая характеристика.** Заболевание проявляется с рождения. Клиническая симптоматика во многом сходна с I типом мукополисахаридоза - синдромом Гурлер. Больные резко отстают в росте, имеют выраженные изменения скелета (короткие шея и грудная клетка, врожденный вывих тазобедренных суставов, конт-

рактуры суставов, переломы костей, эквиноварусная деформация стоп) в сочетании с мышечной гипотонией и образованием грыж. Обращают также на себя внимание краниофациальные аномалии: грубые черты лица, мелкие глазницы, умеренный экзофтальм, опухшие веки, гиперплазия десен. Гепато- и спленомегалия, а также помутнение роговицы обычно отсутствуют. Умственная отсталость, как правило, тяжелая.

Поражение сердца регистрируется у большинства больных. У новорожденных первые признаки заболевания могут проявляться кардиомегалией с развитием застойной сердечной недостаточности. Имеются сообщения о развитии обструктивной (септальной) гипертрофической кардиомиопатии, приводящей к внезапной смерти ребенка. У детей более старшего возраста формируется поражение аортального и митрального клапанов с развитием соответствующей клинической симптоматики.

Болезни свойственно прогрессирующее течение, и дети погибают обычно в начале первого десятилетия жизни от тяжелой бронхолегочной системы.

**Диагностика и дифференциальная диагностика.** В сыворотке крови, моче и цереброспинальной жидкости больных обнаруживают превышение в сотни раз уровня ряда лизосомных гидролаз (в частности, (3-Ы-ацетилгексозаминидазы и арилсульфатазы А).

Рентгенологически выявляют признаки множественного дизостоза.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностируют лейкомаляцию и атрофию лобных долей, вентрикуломегалию [15].

Эхокардиография регистрирует симметричную гипертрофию левого желудочка.

**Патоморфологические изменения.** Гистологически в миокарде и клапанных структурах выявляют фибробласты с множественными включениями (1-клетки). Створки митрального и аортального клапанов утолщены, ригидны. В ряде случаев

обнаруживают субинтимальную пролиферацию в грудной и абдоминальной аорте.

Вакуолеподобные включения обнаруживают также в лимфоцитах, фибробластах, гепатоцитах, нейронах и эпителиальных клетках почечных клубочков.

1-клеточную болезнь дифференцируют от мукополисахаридозов, в первую очередь, синдромов Гурлер и Хантера, муколипидоза III типа и ганглиозидоза Gm-1 - болезни Нормана-Ландинга.

#### **4.6.2.2. Муколипидоз III типа (псевдогурлер-полидистрофия)**

**Муколипидоз III типа** впервые описан в 1965 г. V.A.McKusick et al.

Частота патологии не установлена.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген муколипидоза III картирован на длинном плече хромосомы 4, в локусе q21-q23 [1].

Болезнь обусловлена дефицитом фермента 1\1-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, выявляемом в культуре фибробластов пробандов.

**Клиническая характеристика.** Характерными признаками болезни являются: низкий рост, укорочение туловища и верхних конечностей, тугоподвижность суставов, сколиоз, утолщение ключиц, грубые черты лица, помутнение роговицы, грыжи, поражение сердечно-сосудистой системы с повреждением клапанного аппарата сердца с развитием аортальной недостаточности, реже - аортального стеноза.

Псевдогурлер-полидистрофия отличается от 1-клеточной болезни более поздней манифестацией (обычно на 2-4 годах жизни), менее тяжелой клиникой заболевания, незначительным снижением интеллекта (у 50% больных), благоприятным жизненным прогнозом (больные достигают зрелого или даже пожилого возраста).

В лабораторных показателях обнаруживается снижение активности лизосомной гидролазы P\1-ацетилглюкозамин-1-



фосфотрансферазы в культуре фибробластов кожи.

При рентгенологическом исследовании определяются гипоплазия задних отделов грудных позвонков, неравномерное сужение межпозвонковых щелей, широкие ребра, дисплазия таза с гипоплазией подвздошных костей и плоскими вертлужными впадинами, уплощением головок бедренных костей, вальгусная девиация.

При патоморфологическом исследовании в костном мозге выявляются вакуолизованные клетки.

Муколипидоз III типа дифференцируют от синдрома Гурлер (I тип мукополисахаридоза), болезни Нормана-Ландинга (ганглиозидоз Gm-1) и I-клеточной болезни (муколипидоз II типа).

#### 4.6.3. Маннозидоз

Патология относится к группе гликопротеинозов. Выделяют два типа болезни: а-маннозидоз и р-маннозидоз.

Альфа-маннозидоз был впервые описан Р.Р.Оскерман в 1967 г.

Сведения о р-маннозидозе появились 19 лет спустя, когда D.A.Wenger et al. опубликовали свое наблюдение этой формы заболевания у 46-летнего мужчины [16].

Частота патологии не установлена.

##### **Генетические данные и патогенез.**

Оба типа маннозидоза наследуются аутосомно-рецессивно. Ген а-маннозидоза картирован на хромосоме 19 - 19сеп-q12. Этот тип заболевания обусловлен дефицитом лизосомного фермента а-D-маннозидазы.

Ген р-маннозидоза локализован на длинном плече хромосомы 4, в локусе q22-q25 - 4q22-q25. В основе болезни лежит недостаточность лизосомной гидролазы - Р-D-маннозидазы.

Вследствие снижения активности названных ферментов нарушается катаболизм маннозы, и происходит накопление этого вещества в коре больших полушарий и стволе головного мозга, печени, костях, роговице и хрусталике.

**Клиническая характеристика.** Альфа-маннозидоз по тяжести течения и срокам развития заболевания условно подразделяют на два типа: I - тяжелый и II - легкий. Признаки I типа маннозидоза, как правило, проявляются в течение первого года жизни ребенка изменениями черт лица и множественными дизостозами. Внешний вид больных проявляется в грубых чертах лица, задержке психомоторного развития, тугоухости и напоминает фенотип детей, страдающих мукополисахаридозами, особенно I типом (синдромом Гурлер) (рис. 4.6.8.). Возможны также изменения органа зрения (помутнение роговицы и хрусталика), опорно-двигательного аппарата (короткая шея, сколиоз, тугоподвижность суставов) и развитие гепато- и спленомегалии [17, 18].

Тип II (легкий) отличается более поздней манифестацией болезни (в возрасте

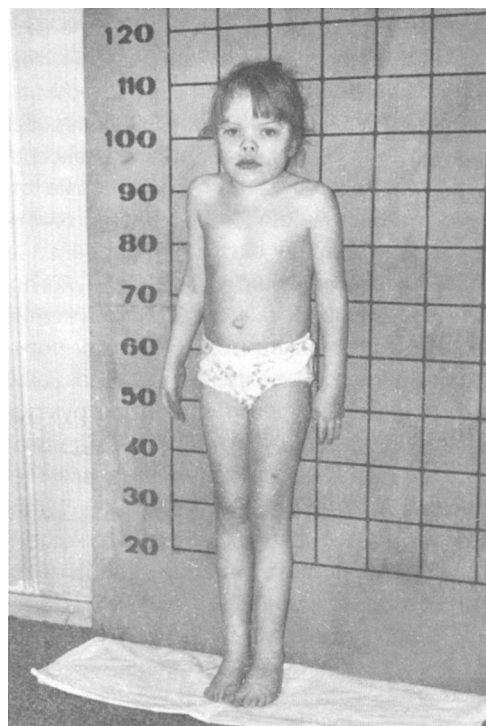


Рис. 4.6.8. Маннозидоз у девочки 6 лет. Средние показатели физического развития, грубоватые черты лица, короткая шея, вальгусная установка коленных суставов.

1-4 лет), менее выраженным дизостозом. Реже встречаются деструктивный синовит, гидроцефалия, спастическая паралегия, панцитопения.

Клиническая симптоматика больных с  $\beta$ 3-маннозидозом отличается выраженной вариабельностью. Проявления заболевания развиваются в возрасте от одного года до шести лет и сопровождаются умственной отсталостью, агрессивным поведением, судорогами с последующим развитием тетраплегии. Характерны также небольшие лицевые дисморфии и скелетные аномалии, отличающиеся от таковых при мукополисахаридозах. Типичны частые инфекции органов дыхания. Встречается ангиокератома [19].

**Лабораторные и инструментальные исследования.** При определении активности ферментов  $\alpha$ - и  $\beta$ -D-маннозидаз в биоптатах печени, культуре фибробластов кожи, лейкоцитах крови больных и клетках хориона выявляются крайне низкие значения одного из этих ферментов, не превышающие обычно 1% от нормальных контрольных величин [8]. Исследования мочи позволяют обнаружить экскрецию в больших количествах в норме отсутствующих маннозосодержащих олигосахаридов. Наряду с этим у ряда больных отмечается снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови и нарушение хемотаксиса лейкоцитов. В мазках периферической крови встречаются вакуолизованные лимфоциты, ультраструктурные исследования которых выявляют большое количество вакуолей и включений в цитоплазме.

При рентгенологическом исследовании определяются утолщение свода черепа, остеопороз длинных трубчатых костей, деформации локтевых и лучевых костей с истончением кортикального слоя, трапециевидная форма поясничных позвонков.

**Дифференциальная диагностика.** Маннозидоз следует дифференцировать от I типа мукополисахаридоза (синдром

Гурлер) и других «гурлерподобных» заболеваний (Gm-1-ганглиозидоз, муколипидозы II и III типов).

#### 4.6.4. Сиалидоз

**Сиалидоз** также относится к группе протеинозов. Заболевание было впервые описано группой авторов - M.Gantz, J.Gehler и J.Sprangler в 1977 г.

Частота патологии не установлена. К настоящему времени опубликованы сведения примерно о 100 случаях болезни.

Сиалидоз подразделяют на два типа - I и II. Большинство больных с I типом - итальянского происхождения. II тип включает два подтипа: детский и юношеский.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Ген сиалидоза картирован на коротком плече хромосомы 6, в локусе p21.3 - 6p21.3 [1].

Заболевание обусловлено недостаточностью фермента  $\alpha$ -нейраминидазы (сиалидазы) и характеризуется накоплением в тканях сиалоолигосахаридов, приводящих к формированию медленно прогрессирующей нервно-мышечной патологии.

**Клиническая характеристика.** Общими клиническими признаками для двух типов заболевания считают наличие на глазном дне симптома «вишневой косточки», развитие у больных неврологической симптоматики и прогрессирующего снижения зрения, вплоть до слепоты. Неврологические нарушения проявляются прогрессирующей мышечной гипотрофией и гипотонией, атаксией, миоклоническими судорогами, тремором, нистагмом, симптомами периферической нейропатии.

Выявление сиалидоза I типа, как правило, происходит в первые десять лет жизни ребенка. Иногда заболевание развивается у юношей или взрослых. Болезнь носит прогрессирующий характер. Для сиалидоза I типа обычно характерны

средние гармоничные показатели физического развития и минимальное снижение интеллекта.

Сиалидоз II типа проявляется в конце первого года жизни больного. Внешний вид детей с сиалидозом II типа имеет много общего с I типом мукополисахаридоза (синдромом Гурлер). Патологии свойственны тяжелая или умеренно выраженная умственная отсталость, задержка роста, диспропорциональное телосложение за счет укорочения туловища и быстро прогрессирующее течение.

**Лабораторные исследования.** В лейкоцитах крови больных определяется снижение активности лизосомного фермента ос-нейраминидазы, при этом у детей с I типом заболевания активность сиалидазы, как правило, составляет до 10% от нормы, в то время как при II типе болезни этот показатель не превышает обычно 1%.

Для двух типов сиалидоза характерно также полное отсутствие лабильного компонента а-нейраминидазы и повышение экскреции почками сиалосодержащих олигосахаридов.

**Дифференциальная диагностика.** Оба типа сиалидоза следует, в первую очередь, дифференцировать от заболеваний, сопровождающихся наличием на глазном дне симптома «вишневой косточки»: болезни Ниманна-Пика, ганглиозидозов Gm-1 и Gm-2, метахроматической лейкодистрофии.

**Лечение.** Больным показаны препараты, улучшающие метаболические процессы в центральной нервной системе и нормализующие функцию клеточных мембран: ноотропы, L-карнитин, витамины E, A, C, группы B и др. Следует оберегать ребенка от чрезмерных физических и эмоциональных нагрузок, интеркуррентных заболеваний. Профилактические прививки рекомендуется проводить с большой осторожностью под контролем невропатолога с предварительным курсом десенсибилизирующей терапии.

#### 4.6.5. Ганглиозидозы

**Ганглиозидозы** - генетически гетерогенная группа заболеваний, принадлежащих к классу сфинголипидозов. Сфинголипиды являются мембранными компонентами клеток нервной системы. Отдельные ганглиозиды были впервые обнаружены в моче больных методом тонкослойной хроматографии в начале 60-х годов прошлого века [20]. Развитие ганглиозидозов обусловлено дефицитом лизосомальных ферментов, обеспечивающих катаболизм ганглиозидов, что приводит к накоплению последних в различных тканях, и преимущественно в нервной системе.

Согласно современной классификации, выделяют Gm1- и 6т2-ганглиозидозы [3]. G - обозначает ганглиозид; m - моносиалид; цифры 1 и 2 указывают на число молекул сахара в цепи.

Gm1-ганглиозидоз связан с дефицитом лизосомного фермента [3-галактозидазы и включает три типа:

Тип I (тип Нормана-Ландинга; системный инфантильный ганглиозидоз; генерализованный Gm1-ганглиозидоз).

Тип II (синдром Дерри; поздний инфантильный Gm1-ганглиозидоз; ювенильный Gm1-ганглиозидоз).

Тип III (хронический Gm1-ганглиозидоз; ганглиозидоз взрослых).

##### 4.6.5.1. Gm1-ганглиозидоз I типа

Болезнь впервые описана R.M.Norman et al. в 1959 г. В.H.Landing et al. в 1964 г. выделили заболевание в самостоятельную форму, назвав его «семейный нейровисцеральный липидоз». Год спустя (1965) J.S.O'Brien et al., а также N.K.Gonatas и J.Gonatas из двух различных научных центров независимо друг от друга обнаружили у больных накопление в клетках тканей Gm1-ганглиозида.

**Gm1-ганглиозидоз I типа** является наиболее распространенным из всех ганглиозидозов, хотя его частота не установлена.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Известны различные локализации гена, ответственного за дефицит фермента  $\beta$ -галактозидазы: на хромосоме 3, в локусе p21.33, на хромосомах 12 и 22.

**Клиническая характеристика.** Заболевание проявляется с рождения или в первые недели и месяцы жизни и характеризуется прогрессирующим отставанием в психомоторном развитии, повышенной возбудимостью, судорогами, мышечной гипотонией, поражением опорно-двигательного аппарата (кифосколиоз, сгибательные контрактуры конечностей, тенденция к укорочению концевых фаланг пальцев), органа зрения (помутнение роговицы, симптом «вишневой косточки» на глазном дне), паренхиматозных органов (гепато- и спленомегалия), огрубением черт лица, гирсутизмом (рис. 4.6.9). Нередко уже при рождении или чуть позже окружающие обращают внимание на необычный фенотип ребенка: уплощенное переносье, эпикант, удлинненную верхнюю губу, гипертрофию

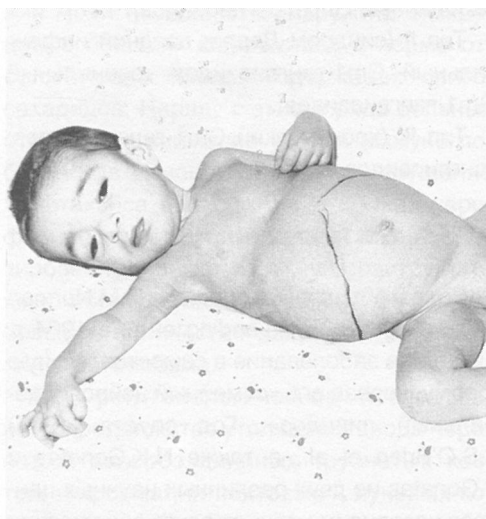


Рис. 4.6.9. Ребенок 11 мес с Gm1-ганглиозидозом I типа (болезнь Нормана-Ландинга). Грубоватые черты лица, гепатоспленомегалия, диффузная мышечная гипотония, выраженная задержка психомоторного развития.

десен, умеренную макроглоссию, низко посаженные ушные раковины, отечные веки («мордочка бурундука»). Болезнь заканчивается летально в возрасте больных от 1,5 до 2 лет. Одной из наиболее частых причин смерти является бронхопневмония.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** На глазном дне у 50% больных выявляется симптом «вишневой косточки».

При биохимических исследованиях в лейкоцитах и культуре фибробластов кожи определяется значительное снижение активности лизосомного фермента ( $\beta$ -галактозидазы).

С мочой больных экскретируются большие количества олигосахаридов. Отмечается также незначительное увеличение экскреции с мочой кератансульфата.

К наиболее информативным диагностическим рентгенологическим признакам относятся субпериостальные образования в длинных трубчатых костях и ребрах, последующая деминерализация костной ткани, расширение диафизов, скошенность эпифизальных пластинок, гипоплазия и клювообразные деформации одного или нескольких позвонков в грудном и поясничных отделах.

Нейрорадиологические исследования (КТ, МРТ) неспецифичны и малоинформативны в установлении диагноза.

Электронная микроскопия биоптатов костного мозга обнаруживает «пенистые» клетки - гистиоциты с большим количеством вакуолей. Набухшие «пенистые» клетки встречаются также в печени, селезенке, лимфатических узлах, кишечнике, легких, клубочках и почечных канальцах. При световой микроскопии в нейронах коры большого мозга определяются раздутые клетки с пикнотическими ядрами, смещенными к периферии. В белом веществе коры мозга и мозжечка имеет место демиелинизация. Отмечаются также пролиферация астроцитов и увеличение микроглиальных клеток. При электронной микроскопии в цитоплазме нейронов встречаются липидные накопления в виде мультислойных телец.

Возможна пренатальная диагностика заболевания - определение активности фермента (3-галактозидазы в клетках хориона, амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

**Дифференциальная** диагностика Gm1-ганглиозидоза I типа проводится с другими формами ганглиозидозов, болезнью Ниманна-Пика А, лейкодистрофией Краббе, а также с мукополисахаридозами с «гурлер-подобным» фенотипом и болезнью Гоше.

Специфической терапии не существует. Лечение носит симптоматический характер.

#### **4.6.5.2. Gm1-ганглиозидоз II типа**

**Gm1-ганглиозидоз II типа** (синдром Дерри) впервые выделен из общей группы ганглиозидозов американским врачом D.M.Derry в 1968 г. Частота в популяции не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген патологии картирован на коротком плече хромосомы 3, в локусе p21.33 [1], мутации в котором приводят к дефициту лизосомного фермента р-галактозидазы и накоплению Gm1-ганглиозида в нервных клетках. Наряду с этим во внутренних органах, прежде всего паренхиматозных, также происходит существенное отложение Gm1-ганглиозида и богатых галактозой полисахаридов, близких по своему составу к кератансульфату.

**Клиническая характеристика.** Заболевание выявляется в возрасте от 7 до 16 мес жизни. Началу болезни предшествует, как правило, период нормального раннего развития ребенка.

Первыми признаками патологии являются задержка или регресс двигательных функций, раздражительность и гиперактивность. Родители обращают внимание на неустойчивость детей при стоянии и ходьбе, их частые падения, некоординированные движения рук. Судорожные пароксизмы имеют различный характер, но наиболее типичны миоклонии. Заболевание посте-

пенно прогрессирует, и к трем годам жизни дети не могут самостоятельно ходить и сидеть, формируется спастика, появляется псевдобульбарная симптоматика в виде слюнотечения и поперхиваний при глотании. Неуклонно снижается интеллект.

Черепно-лицевые дисморфии, скелетные аномалии и гепатоспленомегалия для II типа ганглиозидоза Gm1, как правило, не характерны.

Летальный исход наступает обычно спустя 3-10 лет с момента начала заболевания, и его причиной часто, как и при болезни Нормана-Ландинга, бывают бронхопневмонии [21].

**Лабораторные и инструментальные исследования.** В лейкоцитах и культуре фибробластов кожи отмечается снижение активности р-галактозидазы. С мочой больных выделяется повышенное количество продуктов распада гликопротеинов - кератаноподобных фракций и различных веществ, содержащих галактозу.

При рентгенологическом исследовании выявляются гипоплазия тел позвонков (на границе грудного и поясничного отделов) и вертлужной впадины, а также проксимальная деформация пястных костей. Данные компьютерной и магнитно-резонансной томографии неспецифичны и не играют значительной роли в установлении диагноза.

При офтальмоскопии обнаруживается бледность дисков зрительных нервов.

**Патологоанатомические исследования** выявляют умеренную атрофию коры головного мозга и выраженную - мозжечка. Вследствие накопления продуктов распада гликопротеинов и кератансульфата отмечается интенсивное увеличение количества «баллонированных» (раздутых) клеток в ЦНС, печени, селезенке, легких, костном мозге.

Заболевание дифференцируют от других типов Gm1-ганглиозидозов, болезни Ниманна-Пика А, метакроматической лейкодистрофии, бt2-ганглиозидозов - болезней Тея-Сакса и Сандхофа.

**Лечение** носит симптоматический характер и включает сосудистые и противосудорожные препараты, комплекс витаминов и антиоксидантов.

Для этого типа ганглиозидоза, так же как и для болезни Нормана-Ландинга, возможна пренатальная диагностика.

#### 4.6.5.3. Gm1-ганглиозидоз III типа

**Gm1-ганглиозидоз III типа** был впервые описан независимо друг от друга двумя коллективами авторов - K.Suzuki et al. в 1979 г. и D.A.Wenger et al. в 1980 г.

Частота патологии не установлена. Заболевание описано в различных этнических группах, но наиболее часто встречается в Японии.

Gm1-ганглиозидоз III типа наследуется аутосомно-рецессивно.

Болезнь так же, как и другие типы Gm1-ганглиозидоза, обусловлена дефицитом лизосомного фермента (3-галактозидазы, и ее патогенез идентичен патогенезу I типа Gm1-ганглиозидоза (болезнь Нормана-Ландинга).

**Клиническая характеристика.** Возраст больных при выявлении заболевания отличается большой вариабельностью и колеблется от 3-4 до 20-30 лет. Доминирующей в клинической картине является неврологическая симптоматика с преобладанием экстрапирамидных расстройств. Ранними признаками болезни считаются неустойчивость походки и мышечная дистония, которые возникают незаметно, исподволь, с постепенным нарастанием степени их выраженности. Позже присоединяются дизартрия, дисфагия, глазодвигательные нарушения, изменения почерка, иногда хореоатетоидные движения и гримасы. Снижение интеллекта также происходит постепенно и может заканчиваться деменцией. Судорожные пароксизмы достаточно редки, но, в случае их наличия, имеют, как правило, миоклонический характер. Мозжечковая атаксия не характерна.

В отдельных случаях могут наблюдаться умеренные костно-суставные изменения при отсутствии висцеральных расстройств.

Заболевание отличается медленной прогрессивностью и может продолжаться несколько десятилетий.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** В лейкоцитах и культуре фибробластов кожи больных определяется снижение активности лизосомного фермента (3-галактозидазы).

В моче обнаруживается повышенное количество кератаноподобных фракций и различных веществ, содержащих галактозу.

При рентгенографическом исследовании позвоночника обычно выявляется некоторое снижение высоты тел позвонков.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга, как правило, фиксируют симметричное снижение плотности в базальных ганглиях и иногда явления атрофии хвостатых ядер.

**Патоморфологические исследования** констатируют уменьшение объема и увеличение плотности базальных ганглиев головного мозга. При световой микроскопии в нейронах базальных ганглиев отмечаются баллонирование цитоплазмы и содержание в ней нечетких гранул. Наряду с этим в базальных ганглиях определяется потеря нейронов и глиоз. Электронная микроскопия клеток базальных ганглиев выявляет в них разнообразные включения - концентрические мембранозные тельца, гранулярный материал и др. Накопление ганглиозида Gm1 наблюдается только в клетках базальных ганглиев головного мозга.

**Дифференциальная диагностика** проводится, в первую очередь, с заболеваниями, сопровождающимися дистонией: с ювенильной формой хореи Гентингтона и деформирующей мышечной дистонией.

Критерии дифференциальной диагностики между тремя типами Gm1-ганглиозидоза представлены в табл. 4.6.1.

Таблица 4.61 Дифференциальная диагностика I, II и III типов GpH-ганглиозидоза

Признак	Тип I	Тип II	Тип III
Возраст больных при выявлении заболевания	с рождения	6-20 мес	10-20 лет
Задержка развития	+	+	+
Симптом «вишневой косточки» на глазном дне	в 50% случаев	-	-
Слепота	ранняя	поздняя	-
Спаستичность и атаксия	-	+	+
Судороги	+	+	-
Грубые черты лица	+	-	-
Макроглоссия	+	-	•
Отеки	+	-	•
Нарушения скелета	+	+/-	-
Гепато- и спленомегалия	+	-	+/-
Летальный исход	6-24 мес	3-10 лет	старше 20 лет

#### 4.6.5.4. Ст2-ганглиозидоз

Ст2-ганглиозидоз обусловлен дефицитом гексозаминидазы и включает пять типов.

Тип I (болезнь Тея-Сакса; инфантильная форма амавротической идиотии; Gm2-gaH-глиозидоз, вариант B; дефицит гексозаминидазы A).

Тип II (болезнь Сандхоффа; Ст2-ганглиозидоз, вариант O; дефицит гексозаминидазы A и B).

Тип III (тип Бернхеймера-Сейтельберга; поздняя инфантильно-амавротическая идиотия; ювенильный Эт2-ганглиозидоз).

Тип IV (вариант AB; Gn-12-ганглиозидоз с дефицитом активатора протеина).

Тип V (взрослый От2-ганглиозидоз; хронический вт2-ганглиозидоз; Ст2-ганглиозидоз с дефицитом (3-гексозаминидазы).

##### 4.6.5.4.1. От2-ганглиозидоз I типа

Ст2-ганглиозидоз I типа (болезнь Тея-Сакса) был впервые описан британским офтальмологом W.Тау в 1881 г. Автор обнаружил на глазном дне у годовалого ребенка, страдавшего неврологическими нарушениями, вишнево-красное пятно. Шесть лет спустя (1887) американский невропатолог B.Sachs описал несколько случаев болезни со своеобразной клинической картиной, названной им «семейная амавротическая идиотия». У одного из детей при исследовании глазного дна были найдены изменения, идентичные описанным W.Тау.

Заболевание встречается с частотой 1:11 200 новорожденных в общей популяции и 1 : 3900 среди новорожденных еврейской национальности. Частота гетерозиготного носительства составляет 1 : 167 и 1 : 31 в общей и еврейской популяциях, соответственно [3].

##### Генетические данные и патогенез.

Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Ген, кодирующий а-субъединицу гексозаминидазы, картирован на длинном плече хромосомы 15, в локусе q23-q24 - 15q23-q24.

Дефект а-субъединицы гексозаминидазы влияет на активность фермента гексозаминидазы A, что приводит к накоплению Ст2-ганглиозида в структурах центральной нервной системы.

##### Клиническая характеристика.

Заболевание выявляется у детей с 4-6-месячного возраста. До этого срока развитие детей соответствует возрасту. Первыми признаками болезни являются аномальная стартовая акустикомоторная реакция, маятникообразный нистагм и утрата способности сидеть.

Аномалии стартовой акустикомоторной реакции проявляются следующим образом: после воздействия сенсорного раздражителя (чаще всего, акустического - хлопок в ладоши, громкий стук, яркий свет, прикосновение и пр.) у ребенка наблюдается внезапное кратковременное разгибание плеч и, в отдельных случаях, ног. Эти движения нередко могут сопрово-

ждаться серией клонических толчков, охватывающих все конечности. Известно, что физиологическая стартовая реакция ребенка проявляется сгибанием (а не разгибанием) конечностей в ответ на резкие акустические стимулы.

Примерно с 4-х мес у ребенка начинает проявляться регресс двигательных функций, сочетающийся, как правило, с быстрым прогрессированием деменции. Теряется интерес к игрушкам и окружающим предметам, утрачивается эмоциональный контакт с родителями. Резко снижается острота зрения, и к 8 мес обычно развивается полная слепота.

Постепенно (чаще на втором году жизни) происходит увеличение размеров головы, которая за год может вырасти более чем на три сигмальных (s) отклонения.

В поздних стадиях болезни возникают судорожные пароксизмы, имеющие генерализованный тонико-клонический характер и нередко провоцируемые шумовыми эффектами.

Течение заболевания прогрессирующее. На третьем году жизни развиваются глубокая деменция, кахексия, децеребрационная ригидность.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** На глазном дне примерно у 90% больных выявляется симптом «вишневой косточки».

При биохимических исследованиях в лейкоцитах крови и культуре фибробластов кожи определяется снижение активности фермента гексозаминидазы А при нормальной или повышенной активности гексозаминидазы В.

На ЭЭГ головного мозга по мере прогрессирования заболевания фиксируются медленноволновая активность и множественные спайки.

На рентгенограммах костей черепа выявляют их расхождение.

При КТ и МРТ головного мозга в ранних стадиях болезни обнаруживают умеренное снижение плотности белого вещества и повышение плотности таламуса, а для позд-

них стадий характерны церебральная и cerebellарная атрофия.

**Патоморфологические изменения.**

Макроскопически головной мозг выглядит увеличенным, его масса составляет 1400-1500 г. Консистенция мозга твердая, мягкие мозговые оболочки отечны и утолщены. Несмотря на увеличенную массу, определяются диффузная атрофия коры больших полушарий мозга, мозжечка, зрительных нервов, а также увеличение желудочков. В белом веществе мозга часто выявляют участки некроза. Световая микроскопия констатирует деформацию нейронов коры, утрату ими своей пирамидальной формы, смещение ядер к периферии, их пикноз и сморщенность. При длительном течении заболевания отмечается уменьшение числа нейронов в коре. Отчетливо фиксируются пролиферация глии и демиелинизация либо гипомиелинизация белого вещества головного мозга. Гистохимически включения в нейронах положительно окрашиваются на фосфолипиды, фосфоглицериды, сульфатиды и сфинголипиды. При электронной микроскопии в цитоплазме нейронов определяются множественные включения, состоящие из концентрически расположенных мембран. Аналогичные включения обнаруживаются в астроцитах и глиальных клетках.

Электронно-микроскопические исследования биоптатов печени также выявляют наличие в гепатоцитах мембранозных включений и гранул липофуцина.

**Дифференциальную диагностику** в ранних стадиях заболевания следует проводить с лейкодистрофией Краббе, поздним инфантильным От2-ганглиозидозом, пиридоксин-зависимыми состояниями.

**Лечение и профилактика.** Семьям, имеющим детей с болезнью Тея-Сакса необходимо медико-генетическое консультирование. Пренатальный диагноз основывается на определении активности ферментов гексозаминидаз А и В в биоптатах ворсин хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.



**Лечение** заболевания носит симптоматический характер и включает сосудистые средства, витамины, антиоксидантные препараты и антиконвульсанты. Попытки пересадки костного мозга не принесли ожидаемого результата.

#### **4.6.5.4.2. Ст2-ганглиозидоз II типа**

**Ст2-ганглиозидоз II типа** (болезнь Сандхоффа) был впервые описан независимо друг от друга двумя группами авторов K.Santhoff et al., H.Piltz et al. в 1968 г.

Частота в популяции не установлена. Этнической предрасположенности к данному заболеванию, в отличие от болезни Тея-Сакса, не существует.

**Генетические данные и патогенез.** Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Ген патологии картирован на длинном плече хромосомы 5, в локусе q13-5q13.

Заболевание обусловлено дефектом (3-субъединицы гексозаминидазы, которая определяет дефицит гексозаминидаз как А, так и В. В результате снижается активность обоих ферментов, что приводит к накоплению Ст2-ганглиозидов в центральной нервной системе.

**Клиническая характеристика.** Выделяют инфантильную и ювенильную формы болезни.

Инфантильная форма болезни Сандхоффа проявляется, как правило, в возрасте 4-6 мес, реже - в конце первого-начале второго года жизни ребенка. Первые признаки заболевания идентичны начальным клиническим симптомам болезни Тея-Сакса: аномальная акустико-моторная реакция, нистагм, мышечная гипотония с последующей спастичностью, задержка нервно-психического развития и судороги, имеющие вид миоклоний или генерализованных тонико-клонических пароксизмов. В отличие от Ст2-ганглиозидоза I типа (болезнь Тея-Сакса), при болезни Сандхоффа могут наблюдаться умеренная гепатомегалия и кардиомиопатия. У неко-

торых детей возможны костные изменения, напоминающие скелетные деформации у детей с болезнью Нормана-Ландинга (Gml-ганглиозидоз I типа).

Заболевание отличается быстро прогрессирующим течением с психическим регрессом, снижением массоростовых показателей и формированием дегенеративной регидности.

Ювенильная форма болезни отличается более мягким и медленно прогрессирующим течением, при котором больные доживают до зрелого возраста.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** На глазном дне у подавляющего большинства детей наблюдается симптом «вишневой косточки».

При биохимических исследованиях в лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи и слезной жидкости определяется снижение активности лизосомных гидролаз - гексозаминидаз А и В. В моче обнаруживаются N-ацетилглюкозаминсодержащие олигосахариды.

На ЭЭГ регистрируются медленноволновая активность, множественные спайковые потенциалы, иногда - гипсаритмия.

При проведении МРТ головного мозга отмечаются снижение плотности белого вещества (ранние стадии заболевания) и снижение плотности в базальных ганглиях и таламусе (поздние стадии болезни).

**Патоморфологические изменения** характеризуются значительным увеличением размеров мозга в сочетании с атрофией мозжечка и зрительных нервов, а также истончением коры больших полушарий и ее плотной консистенцией, нечеткостью демаркационной линии между серым и белым веществами головного мозга. Световая микроскопия мозговой ткани выявляет большое количество «клеток-баллонов» с ядрами, оттесненными к периферии клеток, и пенистой цитоплазмой. Характерно наличие ШИК-позитивных (реактив Шиффа - йодистая кислота) внутриклеточных включений в нейронах. В ряде случаев отмечаются явления глиоза и

уменьшение числа нейронов. Подобные изменения наблюдаются в мозжечке и продолговатом мозге. Характерны признаки диффузной демиелинизации в белом веществе больших полушарий, мозжечке и стволе мозга.

При электронной микроскопии обнаруживают включения в нейронах из концентрических пластинок, диаметр которых колеблется от 1 до 4 мкм. Состав включений представлен глобозидом и тетрагексозилцерамидом.

Внутриклеточные липидные включения с образованием пенистой цитоплазмы определяются в биоптатах печени, почек, поджелудочной железы и лимфатических узлах.

Болезнь Сандхоффа следует дифференцировать от амавротической идиотии Тея-Сакса, различных лейкоцистозов (Краббе, Бенеке и др.), а также от болезни Гоше и Ниманна-Пика.

**Лечение и профилактика.** Семьям, имеющим детей с болезнью Сандхоффа, показано медико-генетическое консультирование. Пренатальный диагноз базируется на определении активности ферментов гексозаминаз А и В в биоптатах ворсин хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

Лечение носит симптоматический характер. Рекомендован прием антиконвульсантов, сосудистых средств и препаратов, улучшающих систему антиоксидантной защиты.

#### **4.6.5.4.3. Си2-ганглиозидоз III типа**

Первоначально **От2-ганглиозидоз III типа** (болезнь Бернхеймера-Сейтельберга) рассматривался в структуре поздних инфантильных форм амавротической идиотии. J.Jatzkewitz et al. в 1965 г. впервые обнаружили накопление вт2-ганглиозида в мозге у погибшего десятилетнего больного. Детальное описание двух пациентов с поздней амавротической идиотией было сделано Н.Вемheimer и F.Seitelberger в 1968 г.

Частота патологии не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Болезнь обусловлена снижением активности фермента гексозаминазы А (хотя остаточная активность энзима все-таки присутствует).

Gn-12-ганглиозидоз III типа отличает меньшее, чем при типах I и II, накопление Ст2-ганглиозида в структурах центральной нервной системы и более пролонгированный характер течения.

**Клиническая характеристика.** Заболевание начинает проявляться к концу первого-началу второго года жизни ребенка задержкой психомоторного развития, неустойчивостью походки, нарушением координации движений, иногда атаксией. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность и судороги.

К отличительным признакам болезни Бернхеймера-Сейтельберга относится отсутствие макроцефалии и симптома «вишневой косточки» на глазном дне.

Летальный исход заболевания наступает обычно в возрасте 5-10 лет.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** В поздних стадиях болезни на глазном дне диагностируют атрофию дисков зрительных нервов.

В лейкоцитах и культуре фибробластов кожи находят снижение активности фермента гексозаминазы А с сохранением остаточной активности энзима.

При КТ и МРТ головного мозга в ранних стадиях болезни выявляют умеренное снижение плотности белого вещества, в поздних - церебральную и церебеллярную атрофию.

**Патоморфологические изменения** характеризуются атрофическими изменениями, в основном в зрительных буграх и зрительных трактах. При световой микроскопии коры больших полушарий, спинного мозга и ганглиев задних корешков обнаруживают нейроны с пенистой цитоплазмой. Наиболее выраженные нарушения фиксируются в III и V слоях коры. От-

мечают негрубую демиелинизацию белого вещества.

III тип Gm-2-ганглиозидоза следует дифференцировать от других вариантов Gm2-ганглиозидозов, лейкодистрофий и детского церебрального паралича.

**Профилактикой** заболевания является медико-генетическое консультирование семей. Пренатальная диагностика базируется на определении активности ферментов гексозаминидаз в биоптатах хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

**Лечение** носит симптоматический характер и идентично другим типам Gm2-ганглиозидозов.

#### 4.6.5.4.4. Ст2-ганглиозидоз IV типа

**Ст2-ганглиозидоз IV типа** впервые описан K.Santhoff et al. в 1969 г.

Частота заболевания не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Ген Ст2-ганглиозидоза картирован на длинном плече хромосомы 5, в локусе q31-q33.1 - 5q31-q33.1.

Заболевание обусловлено недостаточностью активатора протеина, что приводит к снижению катаболизма и накоплению Ст2-ганглиозида. АКТИВНОСТЬ ферментов гексозаминидаз А и В при этом остается нормальной. Высказываются предположения, что часть случаев IV типа От2-ганглиозидоза может быть связана со структурными изменениями гексозаминидазы А.

Клиническая картина и сроки манифестации заболевания идентичны амвротической идиотии Тея-Сакса. Летальный исход наступает в 2-4 года.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** На глазном дне выявляется симптом «вишневого косточки». При этой патологии вишнево-красное пятно обычно имеет центр, окрашенный в черный цвет, что дало основание исследова-

телям определять данный признак как симптом «черного вишневого пятна».

Нейрорадиологические исследования (КТ, МРТ) неспецифичны, в поздних стадиях диагностируют атрофию коры.

При биохимических исследованиях в лейкоцитах и культуре фибробластов кожи определяется дефицит От2-активатора протеина.

**Патоморфологические изменения** проявляются атрофией коры большого мозга и мозжечка. При световой микроскопии обнаруживают отек нейронов, особенно выраженный в III слое коры, таламусе, ядрах ствола мозга и аммониевом роге. Общее число нейронов, как правило, не снижено. Электронно-микроскопическая картина при исследовании включений в основном такая же, как и при других типах ганглиозидозов Gm2.

**Дифференциальный диагноз** проводят с другими типами От2-ганглиозидозов.

**Лечение** симптоматическое и не отличается от терапии других типов ганглиозидозов.

#### 4.6.5.4.5. Ст2-ганглиозидоз V типа

Обобщенные данные об особенностях клинической картины **Спп2-ганглиозидоза V типа** представлены A.Federico et al., E.Barhes et al. в 1991 г. и R.E.Sicor et al. в 1992 г.

Частота в популяции не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Ген, кодирующий (3-субъединицу гексозаминидазы А, картирован на хромосоме 5.

Сохранность резидуальной активности фермента гексозаминидазы А приводит к тому, что накопление ганглиозидов происходит только в нейронах, а внутренние органы при данном типе болезни не поражаются.

**Клиническая картина** заболевания отличается гетерогенностью. Выделяют два

подтипа От2-ганглиозидоза V типа: моторно-нейрональный подтип (подтип V/1) и спиноцереbellарный подтип (подтип V/2).

В случаях моторно-нейронального подтипа болезнь выявляется, как правило, в возрасте 15-20 лет. Клиническая картина близка к симптоматике бокового амиотрофического склероза и спинальной мышечной атрофии. Характерны мышечная слабость, атрофия мышц проксимальных и дистальных отделов конечностей. Возможны речевые расстройства (дизартрия) и нарушения поведения.

При спиноцереbellарном подтипе первые признаки заболевания (атаксия, тремор, дизартрия) появляются обычно у детей в возрасте 2-3 лет. Многим больным с данным подтипом нередко ставят ошибочный диагноз атаксии Фридрейха или спиноцереbellарной атаксии. На ранних стадиях заболевания сохраняется нормальный интеллект и только позднее отмечаются деменция и эпизоды психоза (у одной трети больных).

Течение заболевания медленно прогрессирующее при обоих подтипах. Больные доживают до 60 и более лет.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** В плазме и лейкоцитах определяется снижение гексозаминидазы А. Данные КТ и МРТ неспецифичны.

**Патоморфологические исследования** обнаруживают негрубую атрофию мозжечка. При световой микроскопии выявляют нейроны с пенистой цитоплазмой, локализующиеся в субкортикальных центрах, особенно в черной субстанции, аммониевом роге и ядрах моста. Наиболее значительные изменения претерпевают нейроны спинного мозга. Отмечаются явления демиелинизации белого вещества полушарий мозга и мозжечка.

Заболевание следует дифференцировать от различных форм мышечных дистрофий, спинальной амиотрофии Кеннеди, Кугельберга-Веландера, бокового амиотрофического склероза, атаксии Фридрейха.

**Терапия** болезни носит симптоматический характер.

#### **4.6.6. Болезнь Ниманна-Пика**

Заболевание относится к группе сфинголипидозов.

Патология впервые описана немецким педиатром А.Niemann в 1914 г. L.Pick в 1927 г. обобщил результаты клинико-патолого-анатомических наблюдений нескольких больных и выделил характерные гистологические критерии, свойственные данному заболеванию и отличающие его от болезни Тея-Сакса (Gm1-ганглиозидоз I типа). Автор также высказал предположение, что болезнь Ниманна-Пика обусловлена метаболическими нарушениями.

Заболевание объединяет четыре гетерогенных типа:

Тип А - связан с первичным дефицитом лизосомного фермента сфингомиелиназы, что приводит к накоплению сфингомиелина во всех органах и тканях, включая головной мозг. Удельный вес типа А составляет 75-85% всех случаев болезни Ниманна-Пика.

Тип В также обусловлен недостаточностью сфингомиелиназы, однако сфингомиелин накапливается преимущественно во внутренних органах и практически не откладывается в головном мозге.

Типы С1 и С2 формируются вследствие недостаточной эстерификации холестерина.

##### **4.6.6.1. Болезнь Ниманна-Пика, типы А и В**

Частота болезни типов А и В в популяции не установлена. Заболевание встречается среди детей различных этнических групп, но преимущественно (в 30-50% всех описанных случаев) среди евреев-ашкенази. Частота типа А среди еврейской популяции составляет 1 : 30 000.

**Генетические данные и патогенез.** Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Ген болезни Ниманна-Пика А и В картирован на коротком плече хромосомы 11, в локусе p15.4-p15.1 - 11p15.4-p15.1 [1].

Накопление сфингомиелина приводит к гибели нейронов и демиелинизации белого вещества (болезнь Ниманна-Пика, тип А).

**Клиническая характеристика.** Клинические проявления заболевания (тип А) обычно выявляются в раннем возрасте ребенка - от 2 до 11 мес. Обращают на себя внимание симптомокомплекс вялого ребенка, беспокойство, трудности вскармливания, иногда тошнота, рвота, диарея, беспричинные подъемы температуры, респираторные нарушения. Характерны увеличение печени и селезенки, генерализованная лимфаденопатия. Возможны судорожные пароксизмы, чаще в виде миоклоний, нистагм и снижение остроты зрения. Постепенно происходит регресс приобретенных навыков, снижение интереса к окружающему миру. Дети перестают удерживать голову, сидеть и самостоятельно переворачиваться. На втором году жизни ребенка развивается кахексия (рис. 4.6.10). Нередко наблюдается гиперпигментация кожи с преимущественной локализацией на лице, разгибательной поверхности конечностей и слизистой оболочке полости рта. Встречаются также ксантомы и ксантогранулемы [22].

В терминальных стадиях болезни формируются спастичность, опистотонус, бульварные нарушения. Наряду с кахексией типичны задержка роста, частые респираторные и кишечные инфекции, желтуха и асцит.

Летальный исход наступает, как правило, на 2-4 годах жизни.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** На глазном дне примерно в 50% случаев обнаруживается симптом «вишневой косточки».

При биохимическом исследовании выявляют повышение активности печеночных ферментов и иногда гиперлипидемию. В лейкоцитах крови, культуре фибробла-

стов кожи определяется снижение активности фермента сфингомиелиназы.

В анализах крови обнаруживают умеренную анемию и тромбоцитопению. В лейкоцитах периферической крови и биоптатах костного мозга констатируют наличие «пенистых» клеток (клетки Ниманна-Пика).

У некоторых больных наблюдается снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам.

В терминальных стадиях болезни при рентгенологическом исследовании легких часто выявляют множественные очаги инфильтрации.

Макроскопически отмечают увеличение размеров и плотности печени, селезенки, лимфатических узлов. Поверхность среза селезенки выглядит желтовато-розовой, а лимфатических узлов и печени - желтой. Характерны снижение общей массы мозга, атрофия белого вещества больших полушарий, умеренное расширение желудочков, явления демиелинизации в затылочных долях. При световой микроскопии во многих органах и тканях обнаруживают клетки с липидными включениями, цитоплазма клеток вы-



Рис. 4.6.10 Ребенок 2,5 лет с болезнью Ниманна-Пика типа А. Кахексия, гепатоспленомегалия, диффузная мышечная гипотония, грубая задержка психомоторного развития.

глядит пенистой за счет наличия множества вакуолей, в структурах центральной нервной системы констатируют уменьшение числа нейронов, их деформацию за счет липидных включений внутри лизосом, в пораженных органах и тканях выявляют накопление сфингомиелина и неэстерифицированного холестерина. Особенно много включений в клетках печени и селезенки. По данным электронной микроскопии, в цитоплазме клеток Ниманна-Пика присутствуют полиморфные мембранозные структуры, состоящие из гранулярных телец.

**Дифференциальная диагностика** проводится с От2-ганглиозидозом I типа (амавротической идиотией Тея-Сакса), болезнью Гоше, сиалидозом и другими заболеваниями, при которых в течение первого года жизни развиваются гепатомегалия, грубая задержка или регресс психомоторного развития.

Пренатальный диагноз базируется на определении активности фермента сфингомиелиназы в биоптатах хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

**Лечение** носит симптоматический характер. Попытки пересадки печени и костного мозга оказались безуспешными.

Тип В отличают более поздние сроки манифестации заболевания (в возрасте от 2 до 6 лет), отсутствие неврологической симптоматики, меньшее увеличение печени и селезенки и хроническое течение болезни.

#### **4.6.6.2. Болезнь Ниманна-Пика, типы С1 и С2**

Патология встречается крайне редко, ее частота не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Оба типа болезни наследуются аутосомно-рецессивно. Ген типа С1 картирован на длинном плече хромосомы 18, в локусе q11-q12 - 18q11-q12. Ген болезни Ниманна-Пика С2 локализован на хромосоме

14, в области ее длинного плеча - q24.3 - 14q24.3 [1].

Заболевание обусловлено нарушением обмена внутриклеточного холестерина, преимущественно его эстерификации. Происходит накопление неэстерифицированного холестерина в клетках различных тканей [23]. Возникает гиперлипидемия, которая может быть тяжелой и приводить к появлению ксантом в дыхательных путях и пищеварительном тракте. Возможно вторичное увеличение содержания сфингомиелина и других фосфолипидов, а также Gm2- и Ст3-ганглиозидов. ЭТИМ типам болезни свойствен нормальный уровень лизосомного фермента сфингомиелиназы.

**Клиническая характеристика.** Наиболее часто (в 70% всех случаев) заболевание обнаруживается в возрасте от 3 до 8 лет. Реже дебют патологии может наблюдаться между 10 и 15 годами жизни. Наряду с этим описаны единичные случаи начала болезни в неонатальном периоде с желтухой и сплено-мегалией и у взрослых лиц (55 и более лет). Как правило, до проявления основных клинических симптомов заболевания психомоторное развитие больных остается нормальным. Ранними типичными признаками болезни у детей дошкольного возраста являются нарушения координации движений, атаксия, тремор, дизартрия, хореоатетоз. Дебют заболевания в школьном возрасте и у взрослых обычно проявляется расстройствами познавательной деятельности с формированием в дальнейшем умственной отсталости. Снижение интеллекта характерно для всех случаев болезни, но степень ее выраженности может быть различной. Патогномоничным симптомом болезни является паралич взора при взгляде вверх и в сторону. Довольно часто (примерно у одной трети больных) развиваются судорожные пароксизмы, носящие фокальный или генерализованный характер. Судороги обычно резистентны к антиконвульсантной терапии. Характер-

ными признаками типов С1 и С2 считаются гепато- и спленомегалии, которые могут проявляться как в начале заболевания, так и после развития неврологической симптоматики.

Патология неуклонно прогрессирует, заканчиваясь летальным исходом, как правило, на 5-15 годах жизни. Варианты с более поздним дебютом заболевания (в школьные годы и у взрослых) отличаются существенно более медленным прогрессирующим течением [3].

Типы С1 и С2 сходны по своим клиническим проявлениям.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** При МРТ головного мозга обнаруживают симметричную атрофию коры, мозжечка и гипоплазию мозолистого тела.

В биохимическом анализе крови нередко отмечают гиперлипидемию.

В биоптатах печени, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, миндалин, почек, легких и гладкой мускулатуры присутствуют «пенистые» клетки с липидными ШИК-положительными включениями.

Световая микроскопия позволяет выявить наиболее глубокие повреждения нейронов бледного шара, хвостатого ядра и черепных нервов с накоплением в них ШИК-позитивных липидов. В клетках глии также фиксируют отложения жиров, холестерина и липидов.

При электронной микроскопии в нейронах определяются концентрические пластинчатые тела, аналогичные по своей структуре включениям при Ст2-ганглиозидозах.

**Дифференциальная диагностика** болезни Ниманна-Пика проводится с другими болезнями накопления: Gm1- и Gm2-ганглиозидозами, мукополисахаридозами и болезнью Гоше.

При лечении рекомендуется использование диеты с низким содержанием холестерина и применение препаратов, снижающих его уровень в сыворотке крови.

Для типов С1 и С2 возможна пренатальная диагностика с определением мутантных генов в пуповинной крови плода.

#### 4.6.7. Болезнь Гоше

**Болезнь Гоше** также является представителем сфинголипидозов.

Это заболевание впервые описано в 1882 г. P.Gaucher. Автор не предполагал, что опубликованный им случай является одним из вариантов липидоза, и только в 1907 г. F.Marghand включил болезнь Гоше в группу болезней накопления.

В настоящее время выделяют три варианта болезни Гоше с различными клиническими фенотипами:

тип I - хроническая форма (без патологии нервной системы);

тип II - острая злокачественная infantильная форма с неврологическими симптомами;

тип III - подострая ювенильная форма с неврологическими симптомами.

Болезнь Гоше встречается у представителей всех этнических групп с частотой 1 : 40 000-1 : 60 000 [24], но самая высокая частота заболевания (1 : 450) характерна для евреев-ашкенази [25].

**Генетические данные и патогенез.** Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Ген болезни Гоше картирован на длинном плече хромосомы 1, в локусе q21 - 1q21 [1].

Заболевание обусловлено дефицитом фермента глюкоцереброзидазы.

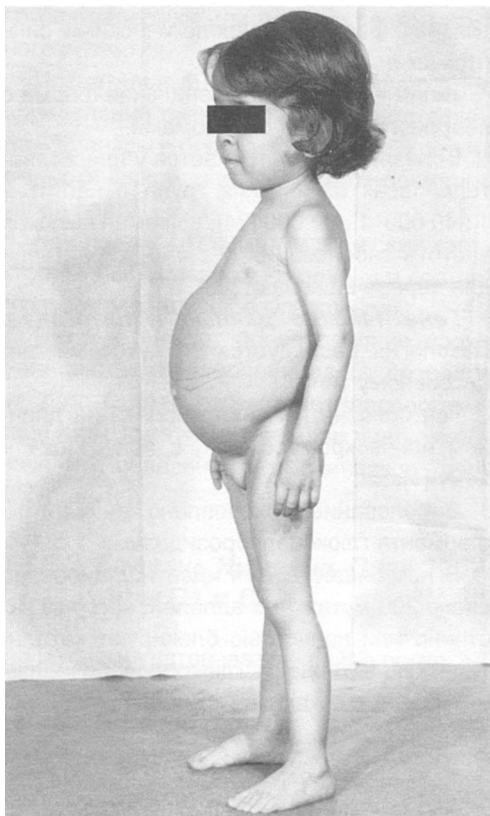
В настоящее время идентифицировано около 200 мутантных аллелей, которые частично или полностью блокируют каталитическую активность глюкоцереброзидазы и нередко снижают ее стабильность и период полураспада.

В результате недостаточной функции данного фермента в клетках ретикулоэндотелиальной системы происходит накопление глюкозилцерамида (церамида, содержащего глюкозу). Высказывается пред-

положение, что глюкоцерамид оказывает токсическое воздействие на клетки печени, селезенки и другие висцеральные органы, а также способствует деструкции нейронов, при этом накопления глюкоцерамида в нейронах не происходит.

**Клиническая характеристика** болезни Гоше I типа. Заболевание проявляется обычно в первые годы жизни, но может манифестировать в любом возрасте. Болезнь отличается от других типов отсутствием поражения ЦНС. Это наиболее распространенный тип болезни Гоше, встречающийся среди всех национальностей, но с преимущественным поражением лиц восточно-европейского происхождения.

Больным с I типом заболевания свойственно низкое качество жизни из-за посто-



**Рис. 4.6.11** Девочка 5 лет с I типом болезни Гоше. Заддержка роста, диффузная мышечная гипотония, гепатоспленомегалия.

янных усталости, слабости, плохого самочувствия, снижения толерантности к физической нагрузке, хронического болевого синдрома. Дети, как правило, отстают в росте, а у подростков наблюдается задержка полового развития. Поражение костной системы - наиболее значимый признак I типа болезни Гоше, проявляющийся болями в костях, остеопенией, внесосудистыми некрозами и патологическими переломами. Однако эти симптомы часто остаются без внимания и не ассоциируются врачами с основным заболеванием.

Типичным признаком болезни является увеличение печени и селезенки. Гепатомегалия может сопровождаться нарушением функции печени (рис. 4.6.11).

Довольно часто у больных с этим типом заболевания встречаются экхимозы и кровотечения.

Продолжительность жизни пациентов существенно варьирует и составляет от 2 до 80 лет.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** В лейкоцитах крови и культуре фибробластов кожи определяется крайне низкая активность лизосомного фермента глюкоцереброзидазы.

В клиническом анализе крови выявляют гипопластическую анемию и тромбоцитопению.

С помощью трепанобиопсии у больных с болезнью Гоше обнаруживают замещение костного мозга в медуллярных полостях клетками Гоше, что приводит к разрушению, лизису костной ткани и склеротическим повреждениям, внесосудистым некрозам и смещению трабекул кости.

Наиболее частым рентгенологическим признаком при болезни Гоше является «Эйленмейеровская колбообразная деформация», характеризующаяся несостоятельностью костной реконструкции в дистальном отделе бедренной кости и в проксимальных отделах большеберцовой кости.

**Дифференциальная диагностика** I типа болезни Гоше. Этот тип заболевания



следует дифференцировать от лейкоза, лимфомы, миелодисплазии, ревматоидного артрита и болезни Пертеса.

**Клиническая характеристика** болезни Гоше II типа. Проявления заболевания возможны как в неонатальном периоде, так и в первые 4-5 мес жизни ребенка. Клиническая симптоматика характеризуется сочетанным поражением нервной системы и внутренних органов. Неврологические признаки довольно специфичны и сопровождаются, как правило, мышечной гипотонией, задержкой и регрессом психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни формируется спастичность с характерными для данного типа заболевания ретракцией шеи, сгибанием конечностей, парезом глазодвигательных нервов с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазма и дисфагии. Вследствие формирования бульварного паралича появляется угроза аспирационной пневмонии. Нарушения вскармливания приводят к снижению показателей физического развития ребенка. В поздних стадиях заболевания присоединяются обычно судорожные приступы, имеющие, как правило, генерализованный тонико-клонический характер и резистентные к назначаемой антиконвульсантной терапии. Типична умеренная микроцефалия.

Наряду с поражением нервной системы облигатным признаком болезни Гоше является увеличение печени и селезенки. Возможна также лимфаденопатия. Вовлечение скелета в патологический процесс считается одним из патогномоничных симптомов заболевания. Среди них наиболее значимы: остеопения, остеосклероз, остеонекроз, хронические боли в костях и патологические переломы. Характерны также анемия, тромбоцитопения и лейкопения.

Заболевание быстро прогрессирует и заканчивается летально на 2-4 годах жизни.

**Данные лабораторных и инструментальных исследований.** В биохимическом

анализе крови определяется повышение активности кислой фосфатазы. В лейкоцитах и культуре фибробластов кожи выявляется снижение активности лизосомного фермента глюкоцереброзидазы. Клинические анализы крови констатируют гипопластическую анемию, тромбоцитопению и лейкопению.

Данные ЭЭГ, КТ и МРТ неспецифичны.

Главной особенностью патоморфологических изменений внутренних органов является обнаружение в биоптатах печени, селезенки, легких, лимфатических узлов и костном мозге клеток Гоше. При электронной микроскопии выявляют включения глюкоцерамида в лизосомах ретикулоэндотелиальных клеток.

Гистологическая картина структур нервной системы характеризуется дегенеративными изменениями в тельцах Ниссля, потерей паренхимы в глубоких слоях коры, таламусе, базальных ядрах и мозжечке. Внутриклеточные отложения липидов отсутствуют, в отличие от других болезней накопления. В нейронах также не определяется включения глюкоцерамида.

**Дифференциальная диагностика.**

Болезнь Гоше II типа следует дифференцировать от заболеваний, сопровождающихся спленомегалией, болезни Ниманна-Пика А, различных форм лейкоцистозов, манифестирующих в раннем детском возрасте.

**Клиническая характеристика** болезни Гоше III типа. Главным отличительным признаком этого типа заболевания считается раннее появление гепато- и спленомегалии, существенно опережающее по срокам развитие неврологической симптоматики: увеличение печени и селезенки наблюдается чаще с рождения или в первые месяцы жизни, в то время как неврологические проявления наблюдаются в возрасте 6-15 и более лет. Наибольшую диагностическую значимость имеют миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги и парез взора при взгляде в сторону, нередко остающийся на дли-

тельный срок единственным неврологическим нарушением. Постепенно формируется экстрапирамидная ригидность, быстро снижается интеллект, вплоть до тяжелой деменции, присоединяются тризм, лицевые гримасы, дисфагия и ларингоспазм. Характерны развитие мозжечковых нарушений координации движений, а также расстройство речи и письма. Возможны поведенческие изменения, включая эпизоды психоза [3].

Выраженный клинический полиморфизм III типа болезни Гоше позволил исследователям выделить два подтипа этой патологии: Ша и IIIб. Подтип Ша характеризуется умеренно выраженной гепато- и спленомегалией и медленно прогрессирующей неврологической симптоматикой. IIIб-подтип отличают более выраженная гепато- и спленомегалия и один неврологический симптом - парез взора при взгляде в сторону.

Большинство пациентов с III типом болезни Гоше погибают в позднем детстве, однако некоторые из них доживают до 30 лет.

**Данные лабораторных и инструментальных исследований** идентичны I и II типам болезни Гоше.

Болезнь Гоше III типа дифференцируют от Gm1- и Ot2-ганглиозидозов и болезни Ниманна-Пика.

**Лечение.** Болезнь Гоше стала первым заболеванием, поддающимся воздействию ферментозаместительной терапии. Альглюцераза - первое средство для лечения - и появилась в США в 1991 г. В 1994 г. был официально разрешен продукт второго поколения для ферментозаместительной терапии болезни Гоше - имиглюцераза. Оба эти препарата - аналоги глюкоцереброзидазы человека, вырабатываемые по технологии рекомбинантной ДНК. В настоящее время более 2000 больных во всем мире постоянно получают ферментозаместительную терапию - модифицированные формы (3-глюкоцереброзидазы церетазу (альглюцеразу) или церезим (имиглюцеразу для инъ-

екций). Церетаза и Церезим специально созданы нацеленными на макрофаги, чтобы катализировать процесс гидролиза глюкоцереброзидов до глюкозы и церамида.

Клинический успех документально зарегистрирован при использовании начальной дозы 60 Ед/кг каждые 2 нед. Показано, что такая доза снижает развитие органомегалии и часто сокращает размеры внутренних органов, уменьшает гематологические осложнения и улучшает качество жизни больных с I типом болезни Гоше [26].

В России ферментозаместительная терапия болезни Гоше проводится с 1997 г. Больным с I типом болезни Гоше [27] Церезим назначают по 30 Ед/кг массы тела один раз в 2 нед. В течение 6 мес от начала проведения ферментозаместительной терапии отмечаются улучшение гематологических показателей и положительная динамика со стороны внутренних органов, а при более продолжительном применении Церезима наблюдается стабилизация патологического процесса; снижается выраженность костных изменений и значительно улучшается качество жизни больных.

**Профилактика** болезни Гоше включает медико-генетическое консультирование семей и пренатальную диагностику заболевания с определением активности фермента глюкоцереброзидазы в биоптатах хориона, клетках амниотической жидкости и пуповинной крови плода.

#### 4.6.8. Митохондриальные болезни

##### 4.6.8.1. Общая характеристика митохондриальных болезней

**Митохондриальные заболевания** - большая группа патологических состояний, обусловленных нарушениями структуры и функции митохондрий по высвобождению энергии органических веществ и ее

аккумуляции в виде макроэргических соединений. Отдельные формы митохондриальных заболеваний были давно известны врачам различных специальностей под названиями прогрессирующая офтальмоплегия, офтальмоплегия+, миопатия. Изучение природы этих состояний началось в 60-е годы XX века.

В 1962 г. Luft et al. впервые обратили внимание на возможную связь тяжелой мышечной слабости и высокого уровня основного обмена у 30-летней женщины с нарушением процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях мышечной ткани [28]. Важной вехой в раскрытии происхождения митохондриальных болезней явилось обнаружение в 1963 г. экстраядерной внутримитохондриальной ДНК [29], кодирующей 2 рибосомальные РНК, 22 транспортные РНК и 13 субъединиц ферментных комплексов электронно-транспортной цепи [30]. Благодаря интенсивным биохимическим, морфологическим и молекулярно-генетическим исследованиям, проведенным, главным образом, в 80-е годы, сформулировано представление о существовании особой группы заболеваний, основным патогенетическим механизмом развития которых является нарушение функции митохондрий. Первое сообщение об обнаружении мутаций митохондриальной ДНК у больных с миопатией и оптической нейропатией Лебера было сделано I.J.Holt et al. и D.C.Wallace et al. в 1988 г. [31, 32]. С тех пор окончательно сформировался термин «митохондриальные миопатии», или «энцефаломиопатии», для обозначения этой группы болезней. В 1998 г. были документированы мутации ядерных генов комплексов дыхательной цепи у детей раннего возраста с митохондриальными энцефаломиопатиями [33]. Согласно D.C. de Vivo, выделяют генетически детерминированные и приобретенные митохондриальные болезни [34].

**Классификация** наследственных митохондриальных болезней включает состоя-

ния, связанные с мутациями ядерной ДНК, митохондриальной ДНК и ядерно-кодируемые дефекты взаимодействия ядерного и митохондриального геномов. В соответствии с основным метаболическим дефектом рассматриваемые заболевания делятся на четыре группы: дефекты 1) обмена пирувата, 2) жирных кислот, 3) цикла Кребса, 4) электронного транспорта и окислительного фосфорилирования. В связи с тем, что одним из главных биохимических маркеров болезней первых трех представленных групп служит увеличение содержания ряда органических кислот в биологических жидкостях, данные митохондриальные заболевания одновременно относят к органическим ацидемиям (или ацидуриям).

Среди причин приобретенных митохондриальных болезней выделяют старение, действие токсинов и некоторых лекарственных препаратов.

#### **4.6.8.2. Митохондриальные болезни, обусловленные нарушением обмена пирувата**

Среди генетически детерминированных заболеваний обмена пировиноградной кислоты выделяют дефекты пируватдегидрогеназного комплекса и пируваткарбоксилазы [35, 36].

Тип наследования указанных состояний - аутосомно-рецессивный, за исключением дефицита E<sup>-</sup>-компонента пируватдегидрогеназного комплекса, наследующегося рецессивно, сцепленно с хромосомой X. Частота заболеваний не установлена.

**Патогенез** патологии обусловлен нарушением метаболизма пирувата - конечной стадии катаболизма углеводов и основного пути их поступления в цикл трикарбонных кислот Кребса. В результате ферментной недостаточности развиваются тяжелые расстройства, связанные, главным образом, с развивающимся лактат- и пируват-ацидозом.

**Клиническая характеристика.** Выделяют три основные клинические формы за-

болевания: врожденный лактат-ацидоз, подострую некротизирующую энцефалопатию Лея и интермиттирующую атаксию [37].

Врожденный лактат-ацидоз выявляется в первые недели или месяцы жизни ребенка: с развитием тяжелого общего состояния, судорог, рвоты, летаргии, дыхательных расстройств.

Начальные признаки подострой некротизирующей энцефалопатии Лея обычно появляются на 1-3 году жизни. К основным симптомам относятся задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, сменяющаяся дистонией и гипертонусом, тонико-клонические и миоклонические приступы, хореоатетоз, тремор конечностей, координаторные расстройства, вялость, сонливость, респираторный дистресс-синдром, атрофия зрительных нервов, иногда птоз, офтальмоплегия. Течение прогрессирующее. Характерные нарушения отмечаются при магнитно-резонансном исследовании головного мозга в виде симметричного двухстороннего поражения, в том числе кальцификации базальных ганглиев - скорлупы, хвостатого ядра, черной субстанции, бледного шара, а также атрофии коры больших полушарий и вещества мозга. При патоморфологическом исследовании выявляются симметричные области некроза, демиелинизации и губчатой дегенерации в области среднего мозга, моста, подкорковых узлов, таламуса, зрительного нерва.

Интермиттирующая атаксия отличается относительно поздней манифестацией и доброкачественным течением.

Биохимические изменения заключаются в развитии метаболического ацидоза, гиперлактат- и гиперпируватацидемии.

Фенотипические проявления болезней обмена пирувата, обусловленных дефектами пируватдегидрогеназного комплекса или пируваткарбоксилазы, сходны между собой. Для подтверждения диагноза рекомендуется исследование активности указанных ферментов в лейкоцитах или фиб-

робластах больных. При дифференциальной диагностике следует учитывать, что врожденный лактат-ацидоз и подострая некротизирующая энцефалопатия Лея представляют собой генетически гетерогенные клинические фенотипы и могут быть связаны с разнообразными наследственными дефектами, в частности, эти состояния могут быть следствием аутосомно-рецессивно или митохондриально наследуемого дефицита I, IV и V комплексов дыхательной цепи. Обнаружение у больных этих дефектов коренным образом меняет тактику лечения и медико-генетический прогноз.

**Лечение.** В комплексе лечения детей, страдающих болезнями обмена пирувата, используются витамины-кофакторы ферментных комплексов, участвующих в метаболизме пировиноградной кислоты (тиамин 50-100 мг/сут, липоевая кислота 100-500 мг/сут, биотин 5-10 мг/сут), димефосфон 90 мг/кг/сут. Диетическое лечение направлено на восполнение развивающегося дефицита ацетил-КоА путем применения кетогенной диеты, обеспечивающей до 75% энергетической потребности за счет поступления жиров, до 15% - белков и лишь до 10% - углеводов. В рационе детей используют мясные продукты, творог, сметану, сливочное и растительное масло, овощи. Сведения об эффективности комплексного лечения больных с дефектами метаболизма пировиноградной кислоты противоречивы.

#### **4.6.8.3. Митохондриальные болезни, обусловленные нарушением обмена жирных кислот**

Изучение этой патологии началось в 1976 г., когда были впервые описаны больные с дефицитом ацил-КоА дегидрогеназы среднепочечных жирных кислот и с глицерофосфатацидезией II типа [38, 39]. В настоящее время эта группа заболеваний включает не менее 12 самостоятельных нозологических форм (табл. 4.6.2), происхожде-

ние которых связано с генетически детерминированными расстройствами трансмембранного транспорта жирных кислот (системный дефицит карнитина, дефицит карнитинпальмитоилтрансфераз I и II, ацилкарнитин-карнитинтрансферазы) и их последующего внутримитохондриального (3-окисления (дефицит ацил-КоА и 3-гидрокси-ацил-КоА дегидрогеназ жирных кислот с различной длиной углеродной цепи, глутаровая ацидемия II типа) [37, 40, 41].

Частота дефицита ацил-КоА дегидрогеназы среднепочечных жирных кислот составляет 1 : 8900 новорожденных, частота других форм патологии не установлена.

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования заболеваний - аутосомно-рецессивный, локализация генов указана в табл. 4.6.2.

Патогенез болезней обмена жирных кислот связан с истощением углеводных запасов в условиях метаболического стресса (интеркуррентные инфекционные болезни, физическая или эмоциональная перегрузка, голодание, хирургическое вмешательство). В подобной ситуации липиды становятся необходимым источником восполнения энергетических потребностей организма. Происходит активация дефектных процессов транспорта и [3-окисления жирных кислот. Следствием мобилизации ю-окисления является накопление в биологических жидкостях дикарбоновых кислот, их

токсичных производных, конъюгатов карнитина; в результате развивается вторичная карнитиновая недостаточность.

**Клиническая характеристика.** Клинические проявления всех болезней обмена жирных кислот имеют большое сходство. Заболевания, как правило, характеризуются приступообразным течением и наличием тяжелой (ранней, генерализованной) и легкой (поздней, мышечной) форм, отличающихся разной степенью ферментного дефицита или его тканевой локализацией.

Тяжелая форма проявляется в раннем возрасте, в том числе в периоде новорожденное™. Основные клинические признаки: рвота, генерализованные тонико-клонические судороги или инфантильные спазмы, прогрессирующие вялость, сонливость, общая мышечная гипотония, нарушение сознания вплоть до комы, расстройство сердечной деятельности (нарушение ритма или кардиомиопатия), увеличение печени (синдром Рейе). Заболевание отличается высокой летальностью - до 20% с риском внезапной детской смерти.

Легкая форма обычно впервые проявляется у подростков в жалобах на боли в мышцах, слабость, утомляемость, моторную неловкость, темную окраску мочи (миоглобинурия).

К характерным дополнительным клиническим признакам дефицита 3-гидрокси-

Таблица 4 6 2 Основные формы наследственных болезней обмена жирных кислот

Форма патологии	Локализация гена
Системный дефицит карнитина	5q
Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы I	11 q13
Дефицит ацилкарнитин-карнитинтрансферазы	3p21.31
Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы II	1p32
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью	17p11.2
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью	2q34-35
Дефицит 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью (трифункциональный белок)	7 хромосома
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи	1p31
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеродной цепью	12q22-qter
Дефицит 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеродной цепью	не установлена
Глутаровая ацидемия 2 типа	4 хромосома 15q23-25
	19 хромосома
Дефицит 2,4-диеноил-КоА редуктазы	не установлена

ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью относятся периферическая нейропатия и пигментный ретинит. У будущих матерей детей с этим ферментным дефектом нередко встречается тяжелое осложнение течения беременности - жировая инфильтрация печени, увеличение активности трансаминаз, тромбоцитопения.

**Лабораторные исследования.** Изменения биохимических показателей включают гипокетотическую гипогликемию, метаболический ацидоз, увеличение содержания в крови молочной кислоты, аммиака, повышение активности трансаминаз и креатинфосфокиназы, низкий уровень общего карнитина при увеличении содержания его эстерафицированных форм. В моче обычно обнаруживается высокая экскреция дикарбоновых кислот с соответствующей длинной углеродной цепи, их гидроксильированных производных и ацил-карнитинов.

**Дифференциальную диагностику** требуется проводить с митохондриальными энцефаломиопатиями, органическими ацидемиями, кардиомиопатиями другого происхождения, различными видами эпилепсии, ацетонемической рвотой.

**Лечение.** Основным методом лечения болезней транспорта и окисления жирных кислот является диетотерапия. Диета основана на двух принципах: исключение голодания (укорочение промежутков между приемами пищи) и обогащение пищевого рациона углеводами при резком ограничении приема липидов [42, 43]. Дополнительно для лечения форм патологии, связанных с дефектом транспорта или окисления жирных кислот с длинной углеродной цепью, рекомендуется использовать специальные выпускаемые под разными названиями смеси среднецепочечных триглицеридов (не применяются при дефекте ацил-КоА дегидрогеназ жирных кислот со средней и короткой углеродной цепью).

Для лекарственной коррекции используются L-карнитин (50-100 мг/кг/сут в зависимости от возраста и тяжести состояния

больных), глицин (100-300 мг/сут) и рибофлавин (20-100 мг/сут). В период метаболического криза проводится внутривенное введение раствора 10% глюкозы из расчета 7-10 мг/кг/мин под контролем ее уровня в крови. Назначение глюкозы не только восполняет тканевой дефицит, но и подавляет липолиз и снижает продукцию токсичных дериватов жирных кислот.

#### **4.6.8.4. Митохондриальные болезни, обусловленные нарушениями цикла трикарбоновых кислот Кребса**

Среди заболеваний данной группы описаны состояния, связанные с дефицитом следующих митохондриальных ферментов: фумаразы, а-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, сукцинатдегидрогеназы и аконитазы [34, 37, 44-46].

Тип наследования этих заболеваний - аутосомно-рецессивный. Частота не установлена.

В патогенезе основное значение имеет расстройство функционирования цикла трикарбоновых кислот, занимающего центральное место в биоэнергетическом обмене клеток.

**Клиническая характеристика.** Заболевания проявляются рано выявляемой прогрессирующей энцефалопатией, микроцефалией, судорогами, нарушением мышечного тонуса. Клиническая симптоматика дефицита сукцинатдегидрогеназы может быть похожей на синдром Кернса-Сейра (нарушение сердечной проводимости, кардиомиопатия, атаксия, снижение остроты зрения) или проявляться подострой некротизирующей энцефаломиопатией Лея [47].

**Лабораторные исследования.** Биохимические исследования обычно выявляют умеренный метаболический ацидоз, увеличение уровня молочной кислоты в крови, высокую почечную экскрецию соответствующих метаболитов цикла Кребса. Могут отмечаться легкая гипогликемия, небольшое повышение содержания аммиака в

крови. В фибробластах и миоцитах определяется резкое снижение активности ключевого фермента.

При проведении дифференциальной диагностики рекомендуется исключать митохондриальные энцефаломиопатии, обусловленные дефектом электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, лактат-ацидоз, симптоматическую эпилепсию, перинатальную энцефаломиопатию.

**Лечение.** С целью стимуляции энергетического обмена в комплексе лечения используются различные кофакторы enzymных реакций: коэнзим  $Q_{10}$  по 60-90 мг/сут, витамины  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ , никотинамид по 30-60 мг/сут, препараты L-карнитина из расчета 25-50 мг/кг/сут в течение 3-4 мес, цитохром С (цитомак) по 2-4 мл внутримышечно или внутривенно (10 инъекций на курс). Рекомендуется частое кормление с увеличением потребления углеводов до 60% калорийности рациона. Однако убедительных данных об эффективности лечения не получено.

#### **4.6.8.5. Митохондриальные болезни, обусловленные дефектами электронного транспорта и окислительного фосфорилирования**

Частота патологии, по-видимому, составляет 1:10 000 живорожденных, при этом частота в популяции болезней, обусловленных дефектом митохондриальной ДНК, оценивается не менее чем 1 : 8000 [48, 49].

**Генетические данные и патогенез.** Заболевания данной группы отличаются генетической гетерогенностью, что обусловлено двойственностью генетического контроля (ядерной и митохондриальной ДНК) процессов электронного транспорта. Подавляющее большинство состояний, обусловленных ядерными мутациями, в родословной передается аутосомно-рецессивно (исключение составляют трихополидистрофия Менкеса и синдром Барта, наследуемые X-сцепленно рецессивно).

Наследование митохондриально кодируемых состояний зависит от вида дефекта митохондриальной ДНК. Точковые мутации характеризуются материнским (цитоплазматическим, митохондриальным) типом передачи с высоким риском. Делеции, как правило, в родословной встречаются спорадически. Нарушения межгеномного взаимодействия - ядерно-кодированные множественные митохондриальные мутации и деплеция (снижение числа копий ДНК) - наследуются аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно [34, 50, 51].

Патогенез рассматриваемых болезней связан с генетически обусловленным дефицитом ферментных комплексов дыхательной цепи, окислительного фосфорилирования, дефектом структурных митохондриальных белков, нарушением транспорта специфических протеинов через мембрану митохондрий. В результате происходит расстройство функционирования всей системы тканевого дыхания, нарушается окислительно-восстановительное состояние клеток, в митохондриях и цитоплазме накапливаются редуцирующие эквиваленты, что в конечном итоге ведет к лактат-ацидозу.

**Клиническая характеристика.** Большинство заболеваний отличается прогрессирующим течением. Начальные симптомы могут появиться в различном возрасте - с рождения до взрослого периода. Так, у новорожденных или на первых неделях жизни обнаруживают врожденный лактат-ацидоз, фатальную и доброкачественную младенческую миопатию, трихополидистрофию Менкеса, синдромы Пирсона, Барта (табл. 4.6.3). На 1-2-м году жизни появляются первые признаки болезни Лея, Альперса. В более позднем возрасте обычно манифестируют синдромы Кернса-Сейра, MELAS, MERRF, оптическая нейропатия Лебера, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, митохондриальная миопатия, мионейрогастроинтестинальная энцефалопатия и др. (табл. 4.6.3).

Таблица 4.6.3. Характеристика основных нозологических форм митохондриальных заболеваний

Нозологическая форма	Тип наследования, генный или ферментный дефект	Сроки манифестации	Клинические признаки
Синдром MELAS - митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды	Материнский; точковая мутация митохондриального гена транспортной РНК	От 2 до 40 лет (чаще в 6-10 лет)	Непереносимость физической нагрузки, мышечная слабость, утомляемость, судороги, миоклонус, тошнота, рвота, вялость, сонливость, головные боли, инсультоподобные состояния, гемипарез, гемианопсия, деменция, глухота, снижение зрения, сердечная недостаточность, сахарный диабет, низкий рост
Синдром MERRF - миоклонус-эпилепсия с «рваными» красными волокнами	Материнский, точковая мутация митохондриального гена транспортной РНК	После 3 лет	Генерализованные тонико-клонические судороги, миоклонии, мышечная слабость, нарушение мышечного тонуса, атаксия, деменция, низкий рост, глухота
NARP - нейропатия, атаксия, ретинит пигментный	Материнский, точковая мутация митохондриального гена V комплекса дыхательной цепи	Вариабельны	Мышечная слабость, атаксия, задержка психического развития, деменция, судороги, периферическая нейропатия, пигментный ретинит
Оптическая нейропатия Лебера	Материнский, точковая мутация митохондриального гена I комплекса дыхательной цепи (мужчины болеют в 3-4 раза чаще, чем женщины)	Подростковый возраст и старше	Острая прогрессирующая потеря центрального зрения, двухсторонняя атрофия зрительного нерва, иногда сердечно-сосудистые и неврологические нарушения
Прогрессирующая наружная офтальмоплегия	Заболевание спорадическое, делеция митохондриальной ДНК	Школьный возраст и старше	Птоз, прогрессирующая наружная офтальмоплегия
Синдром Кернса-Сейра	Заболевание спорадическое, делеция митохондриальной ДНК	От 4 до 20 лет	Птоз, прогрессирующая наружная офтальмоплегия, атаксия, мышечная гипотония и слабость, нарушение сердечной проводимости, пигментный ретинит, низкий рост, тугоухость, гипогонадизм, иногда снижение интеллекта
Синдром Пирсона	Заболевание спорадическое, делеция митохондриальной ДНК	Период новорожденное™	Бледность, вялость, сонливость, гипопластическая анемия с нейтро- и тромбоцитопенией, диарея, стеаторея, отставание физического развития, нарушение функции поджелудочной железы
Митохондриальная (энцефало)миопатия	Материнский, точковая мутация митохондриальной ДНК. Аутосомно-рецессивный, дефицит комплексов дыхательной цепи. Заболевание спорадическое, делеция митохондриальной ДНК	Вариабельны	Мышечная гипотония и слабость, низкая переносимость физической нагрузки, тошнота, рвота, вялость, сонливость, головные боли, могут встречаться тугоухость, нарушения функции сердца, эндокринные расстройства, периферическая нейропатия, отставание психического развития
Фатальная младенческая миопатия	Аутосомно-рецессивный, дефицит IV комплекса дыхательной цепи	Первые дни и недели жизни	Тяжелая общая слабость, вялость, респираторные нарушения, кардиомиопатия, поражение почек, тубулярные расстройства



Таблица 4.6.3. (Продолжение)

Доброкачественная младенческая миопатия	Аутосомно-рецессивный, дефицит IV комплекса дыхательной цепи	Первые дни и недели жизни	Выраженная общая слабость, респираторные нарушения, постепенное самопроизвольное улучшение состояния
Прогрессирующая склерозирующая полиодистрофия Альперса	Аутосомно-рецессивный, дефицит пируваткарбоксилазы, I, III или IV комплекса дыхательной цепи	6 мес - 3 года	Прогрессирующее нарушение психического развития, судороги, миоклонии, гипотония, атаксия, гиперрефлексия, спастические парезы, рвота, снижение зрения и слуха, желтуха, цирроз печени
Подострая некротизирующая энцефаломиопатия Лея	Аутосомно-рецессивный, дефицит пируваткарбоксилазы, I или IV комплекса дыхательной цепи. X-сцепленный рецессивный, дефицит пируватдегидрогеназного комплекса (E <sub>1</sub> -a). Материнский, точковая мутация митохондриального гена V комплекса дыхательной цепи	6 мес - 3 года	Отставание развития, вялость, сонливость, периодическая расторможенность, гипотония, спастика, пирамидные знаки. повышение сухожильных рефлексов, судороги, миоклонии, тремор, дыхательные расстройства, офтальмоплегия, птоз, нистагм, потеря зрения и слуха
Мионейрогастро-интестинальная энцефалопатия	Аутосомно-рецессивный, множественные делеции митохондриальной ДНК	Вариабельны (чаще 10-13 лет)	Хроническое нарушение питания, боли в животе, рвота, диарея, птоз, мышечная слабость, утомляемость, полинейропатия
Врожденный лактат-ацидоз	Аутосомно-рецессивный, дефицит пируватдегидрогеназного комплекса, пируваткарбоксилазы или комплексов дыхательной цепи. Материнский, точковая мутация одного из митохондриальных генов комплексов дыхательной цепи	Первые дни жизни	Летаргия, судороги, дыхательные расстройства, рвота, нарушение развития
Трихополидистрофия Менкеса	X-сцепленный рецессивный, дефект мембранной АТФазы	Первые дни и недели жизни	Нарушение развития, вялость, сонливость, отказ от пищи, судороги, миоклонии, мышечная дистония, снижение зрения, аномалия волос ( <i>trichorexix nodosa</i> )
Синдром Барта	X-сцепленный рецессивный	Первые недели жизни	Задержка роста и психоречевого развития, миопатический синдром, кардиомиопатия, нейтропения, септические осложнения, 3-метилглутаконовая ацидурия

**Клинические проявления** митохондриальных болезней, в первую очередь, обусловлены поражением нервной и мышечной систем - респираторным и нейростресс-синдромом, нарушением психомоторного развития, судорогами, атаксией, офтальмоплегией, снижением толерант-

ности к физической нагрузке, миопатическим синдромом. Нередко в патологический процесс вовлекаются другие органы с развитием кардиомиопатии, нарушений сердечной проводимости, тугоухости, атрофии зрительных нервов, пигментного ретинита, катаракты, увеличения разме-

ров печени, дисфункции почечных канальцев, сахарного и несахарного диабета, гипопаратиреоза, нарушения функции щитовидной железы. Дети обычно отстают в физическом и половом развитии. Характеристика отдельных форм митохондриальных заболеваний представлена в табл. 4.6.3 [37, 46].

К **биохимическим признакам** митохондриальных болезней относятся ацидоз с повышением содержания в крови молочной и пировиноградной кислот, с увеличением соотношения лактат/пируват, развитие кетонемии (особенно после еды или нагрузки углеводами), умеренное снижение уровня общего карнитина, повышение почечной экскреции органических кислот (молочной, 3-метилглутаконовой, трикарбоновых кислот цикла Кребса, дикарбоновых кислот). Иногда отмечаются увеличение содержания аммиака в крови, гипогликемия. В лейкоцитах или фибробластах определяется снижение активности ферментных комплексов дыхательной цепи.

**Морфологическое исследование** биоптата мышечной ткани методом световой микроскопии выявляет характерный феномен «рваных» («шероховатых») красных волокон («ragged» red fibres, RRF) и снижение гистохимической активности ферментов дыхательной цепи, свидетельствующих о митохондриальной недостаточности. При электронной микроскопии визуализируются аномалии строения и числа митохондрий. В лейкоцитах могут быть обнаружены цитохимические признаки дисфункции митохондрий в виде снижения активности митохондриальных ферментов [25].

**Молекулярно-генетические исследования.** Мутации митохондриальной ДНК - делеции или дупликации, точковые мутации, множественные делеции, количественные аномалии ДНК - определяются, главным образом, в образцах мышечной ткани методами полимеразной цепной реакции и гибридизации *in situ*.

Обнаружение какого-либо вида митохондриальной мутации с достаточно высо-

ким соотношением аномальной и нормальной митохондриальной ДНК подтверждает диагноз митохондриального заболевания или синдрома. Отсутствие митохондриальной мутации полностью не исключает диагноз митохондриальной болезни, в связи с трудностью обнаружения отдельных редких мутаций, мозаичностью поражения клеток и тканей. В то же время подобная ситуация позволяет предполагать у больного наличие патологии, связанной с мутацией ядерной ДНК, что требует проведения специальных медико-генетических исследований ядерного генома.

При дифференциальной диагностике следует учитывать широкий круг патологических состояний: нервно-мышечные заболевания, миастению, болезни обмена жирных кислот, органические ацидемии, кардиомиопатии, аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа, сахарный диабет не митохондриального генеза, рассеянный склероз, инсульты иного происхождения, последствия перинатального поражения нервной системы и др.

**Лечение** детей, страдающих митохондриальными заболеваниями, обусловленными дефектами электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, должно быть комплексным, включающим соответствующую диетотерапию и использование лекарственных средств. Сочетанное назначение препаратов, дифференцированно влияющих на разные этапы энергетического метаболизма, оказывает синергичное действие и, как правило, демонстрирует более высокий положительный эффект по сравнению с монотерапией отдельными лекарственными препаратами [46, 49, 53].

Диетические рекомендации заключаются в уменьшении содержания углеводов в пищевом рационе до 10 г/кг (вариант диеты №9), поскольку высокое потребление легкоусвояемых углеводов при нарушении функции дыхательной цепи является фактором, усиливающим дефект энергетического обмена.

Среди лекарственных средств - естественных переносчиков электронов - предпочтение отдается коэнзиму  $Q_{10}$  (90-200 мг/сут не менее 6 мес), препаратам янтарной кислоты (5 мг/кг/сут в течение 3-4 дней, 3-4 дня - перерыв, общая продолжительность курса терапии - 3 мес) и цитохрому С (4 мл в/м или в/в ежедневно, 3-4 курса по 10 инъекций в год).

Среди кофакторов ферментных реакций энергетического обмена наибольшее применение нашли никотинамид (60-100 мг/сут), витамины  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$  (10-20 мг/сут), биотин (1-5 мг/сут), липоевая кислота (50-100 мг/сут), препараты L-карнитина (элькар 25-30 мг/кг/сут). Для борьбы с лактат- и пируват-ацидозом используется димефосфон (30 мг/кг или 1 мл/5 кг 3 раза в день в течение 1 мес). Назначаются антиоксиданты: витамины Е (100-200 мг/сут), С (500 мг/сут), биофлавоноиды.

#### 4.6.9. Пероксисомные болезни

<i>Общая и</i>	<i>характеристика классификация</i>
--------------------	-----------------------------------------

Внедрение достижений молекулярной генетики, иммунологии, аналитической биохимии, морфологии и других фундаментальных дисциплин привело к выделению из недифференцированных состояний целого класса новых заболеваний, связанных с изменением структуры и функции внутриклеточных образований - лизосом, митохондрий, пероксисом, так называемых «болезней клеточных органелл».

Благодаря изучению структуры и функции субклеточных образований при различной патологии человека стало возможным выделить болезни митохондрий, лизосомные болезни, пероксисомные болезни. Однако, если изучение первых двух классов заболеваний существенно прогрессирует, то исследованию пероксисомных болезней уделяется не достаточное внимание [54].

Пероксисомы, или микротельца, широко представлены в клетках всех тканей человека, за исключением эритроцитов. Они представляют собой круглые или овальные образования, диаметр которых колеблется от 0,2-1 мкм (в клетках печени и почек) до 0,1-0,2 мкм (в амниоцитах и фибробластах).

В пероксисомах имеется около 40 типов ферментов, принимающих важнейшее участие в окислительном метаболизме клетки, обмене желчных кислот, жирных кислот, холестерина, процессах глюконеогенеза [55]. Пероксисомы играют важную роль в защите клеток от образующегося в их матриксе атомарного кислорода (результат разложения перекиси водорода) [56]. Доля пероксисомного поглощения кислорода составляет около 20% суммарного потребления кислорода в печени. Ферменты пероксисом используют кислород для окисления различных субстратов, продуцируя перекись водорода. Избыток перекиси водорода может быть опасен для клетки, однако, благодаря наличию в пероксисомах особого фермента - каталазы, - быстро разлагающего перекись водорода, предупреждается повреждение клеток, а присутствие супероксиддисмутазы защищает клетку от другого токсического соединения кислорода - супероксиданиона.

Пероксисомы играют чрезвычайно важную роль в катаболизме полиаминов, процессах «пероксисомного дыхания», [3-окислении очень длинноцепочечных (24-26 углеродных атомов и более) и дикарбоновых жирных кислот ( $C_{26}$  и более)]. Эти кислоты обычно поступают с пищей и, поскольку они не входят в состав человеческих липидов, подлежат разрушению. К ним относятся, в частности, фитановая кислота, содержащаяся в растениях. Пероксисомное окисление очень длинноцепочечных жирных кислот с участием пероксисомного фермента - ацил-КоА-оксидазы - происходит в печени, жировой ткани, почках, кишечнике, легких, селезенке, надпочечниках. В пероксисомах наблюдаются деградация некоторых ксенобиотиков, содержа-

ших ацетальфосфатиды, и катаболизм простагландинов.

Важная роль принадлежит пероксисомам в процессах синтеза некоторых жизненно необходимых для организма соединений, например, плазмалогенов. Это фосфолипиды, в которых жирные кислоты объединены с глицерином не эфирной (енольной), а альгидной связью. Они составляют от 5 до 20% фосфолипидов клеточных мембран и необходимы для формирования нервной ткани. Плазмалогены защищают клетки от свободных радикалов кислорода. Пероксисомы участвуют в трансаминировании глиоксилатов, которые образуются из гликолата при участии пероксисомной оксидазы и могут в дальнейшем метаболизироваться до щавелевой кислоты. Наследственный дефицит фермента аланинглиоксилатаминотрансферазы в пероксисомах печени ведет к развитию гипероксалурии I типа, так как глиоксилат при этом преобразуется в щавелевую кислоту.

В связи с многообразием функций пероксисом становится очевидным, что нарушение одной или нескольких метаболических функций может стать причиной возникновения пероксисомных болезней [57].

#### **Классификация пероксисомных болезней**

До настоящего времени нет единой классификации пероксисомных болезней. Это объясняется как малой изученностью функций пероксисом, так и отсутствием единого критерия, который можно было бы положить в основу классификации. Попытки использовать для обоснования классификации морфологический критерий (отсутствие или наличие пероксисом в клетках) оказались безуспешными.

В последние годы ведутся исследования, направленные на применение в качестве основополагающих критериев пероксисомных болезней первичных биохимических и генных дефектов.

К настоящему времени в основу разделения пероксисомных болезней положены два критерия - морфологический (отсутствие или наличие пероксисом в печени) и биохимический (нарушение одной или нескольких функций пероксисом), которые необходимо оценивать в каждом случае одновременно. Это позволяет выделить три группы пероксисомных болезней:

*1-я группа* - болезни, связанные с генерализованным нарушением биологических функций пероксисом и отсутствием или значительным уменьшением количества пероксисом в печени. К этому классу относятся синдром Целльвегера, инфантильная форма болезни Рефсума, неонатальная адренолейкодистрофия, точечная остехондродисплазия, ряд форм амавроза Лебера, гиперпипеколлавая ацидемия и др.

*2-я группа* - заболевания, обусловленные нарушением нескольких биологических функций пероксисом при нормальном количестве пероксисом в печени. К ним относятся целльвегероподобный синдром, синдром недостаточности бифункционального белка, синдром псевдоцелльвегера и др.

*3-я группа* - включает болезни, при которых нарушена одна биологическая функция пероксисом и имеется нормальное содержание пероксисом в печени. К их разряду относятся X-сцепленная адренолейкодистрофия, болезнь Рефсума (взрослый тип), неонатальная псевдолейкодистрофия, первичная гипероксалурия I типа и др.

Эта рабочая классификация носит временный характер и по мере расширения наших знаний будет подвергаться дальнейшим усовершенствованиям.

Распространенность пероксисомных болезней в популяции в среднем составляет 1 : 25 000-1 : 50 000 [58], однако представленные данные не отражают истинной распространенности патологии, так как диагностика этих заболеваний до сих пор вызывает трудности и они по-настоящему не распознаются.

Среди наследственных форм пероксисомных заболеваний, связанных с генерализованным нарушением функций пероксисом, наибольший удельный вес принадлежит синдрому Целльвегера, неонатальной адренолейкодистрофии и инфантильной форме болезни Рефсума, обозначаемых как синдромы нарушенного биогенеза пероксисом [59]. Популяционная частота дефектов нарушенного биогенеза пероксисом составляет 1 : 500 000 рождений [60].

#### 4.6.9.1. Синдром Целльвегера

**Синдром Целльвегера**, или цереброгепаторенальный синдром, - описан впервые Р. Bowen et al. в 1964 г.

Частота синдрома колеблется от 1 : 25 000-1 : 100 000 новорожденных [58].

##### Генетические данные и патогенез.

Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

Выделяют четыре типа синдрома Целльвегера: 1) синдром Целльвегера - тип I (OMIM 214100), ген которого локализован на хромосоме 7q21-q22; развитие патологии связано с дефектами генов PEX1, ZWS1, 602136,p; 2) синдром Целльвегера-II (OMIM 170995), ген которого локализован на хромосоме 1p22-p21; развитие заболевания связано с дефектами генов PXP1, PMP70, кодирующих пероксисомный мембранный белок 1 (M = 70кД), и недостатком этого белка; 3) синдром Целльвегера-III (OMIM 170993), ген которого картирован на хромосоме 8q21.1 (дефекты генов PXP3, PAF1, PMP35,p). Патогенез этого типа заболевания связан с недостаточностью пероксисомного фактора 1 (PAF 1), накоплением длинноцепочечных жирных кислот в сфингомиелинах сыворотки крови, отсутствием пероксисом в фибробластах кожи; 4) синдром Целльвегера, смешанный тип (OMIM 214110), при котором наблюдаются множественные генные дефекты. Таким образом, патогенез заболевания связан с генерализованным наруше-

нием функций пероксисом вследствие их отсутствия или значительного дефицита. При синдроме Целльвегера не активны по крайней мере пять групп ферментов: 1) дигидроацетон фосфата цилтрансфераза (синтез плазмалогенов), 2) оксидаза фитановой кислоты, 3) ферменты β-окисления жирных кислот, 4) ферменты деградации пипеколиновой кислоты, 5) ферменты катаболизма желчных кислот. Вследствие глубоких расстройств функций пероксисом наблюдается мультисистемное поражение органов [61].

**Клиническая картина** характеризуется задержкой физического и умственного развития, множественными врожденными дефектами (например, поликистоз почек, врожденные пороки сердца), отсутствием сосательного рефлекса, мышечной гипотонией, судорогами, гепатомегалией, желтухой, катарактой, пигментной ретинопатией, нарушениями моторики, арефлексией, кардиомиопатией, фиброзом печени и почечным кистозом.

Частота отдельных клинических признаков синдрома Целльвегера представлена в табл. 4.6.4.

Таблица 4.6.4. Частота клинических признаков синдрома Целльвегера (обобщенные данные литературы)

Признаки	Частота (в %)
Выступающий лоб	97-100
Мышечная гипотония	99-100
Гипо- и арефлексия	98-100
Поликистоз почек	93-98
Гипоплазия надбровных дуг	93-100
Судороги	90-92
Аномалии головного мозга	89-92
Затруднения при глотании	87-96
Низкорасположенная или широкая спинка носа	80-100
Эпикант	78-92
Микрогнатия	100
Катаракта или помутнение роговицы	84-86
Глаукома	56-58
Нарушение пигментации сетчатки	38-40
Бледность диска зрительного нерва	70-74
Гепатомегалия	66-78
Гипертелоризм	54-57
Крипторхизм	50-53
Врожденные пороки сердца	37-44
Пренатальная гипоплазия	25-27
Гипоспадия	18-21
Нарушение слуха	37-40

К характерным признакам относятся черепно-лицевые аномалии - высокий лоб, широкие открытые роднички, эпикант, деформация ушей, микрогнатия, атрофия зрительного нерва, помутнение хрусталика и роговицы, глаукома. В первые месяцы жизни детей отмечается резкая задержка физического и нервно-психического развития. Наряду с этим наблюдаются стойкая желтуха, признаки адреналовой недостаточности - отсутствие подъема содержания кортизола в крови в ответ на введение АКТГ.

Со стороны центральной нервной системы при патоморфологическом и гистохимическом исследовании выявляется задержка миелинизации нейронов, которая сочетается с их гетеротопией и накоплением суданофильных липидов в астроцитах. Нарушение процессов миграции нейронов сопровождается развитием микрогирии (сочетание малых размеров мозговых извилин со значительно увеличенным их числом) и пахигирии (патологическое утолщение и уплотнение извилин мозга). В тканях выявляются отложения насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот с очень длинной углеродной цепью ( $C_{24}$ - $C_{30}$ ), в том числе фитановой. В печени, почках, мозге снижено содержание плазмалогенов, иногда довольно значительно (до 10% от нормы).

Выраженных структурных изменений митохондрий обычно не наблюдается.

Наиболее характерным гистологическим признаком синдрома Целльвегера считается отсутствие или значительное уменьшение числа пероксисом в прижизненных биоптатах печени или тканях других внутренних органов.

Изменения внутренних органов и ведущих систем отличаются разнообразием и различной степенью тяжести. Изменения печени в виде мелкоузлового цирроза обнаруживаются у 37% больных, явления холестаза - у 59%. Морфологические нарушения почек характеризуются развитием кист - от небольших размеров (микрокисты) до кист огромных размеров, кото-

рые локализуются как в гломерулах, так и в почечных канальцах. У плодов кисты почек встречаются в 100% случаев. В надпочечниках развиваются пластинчатые липидные отложения. Изменения скелета, чаще всего в виде точечной кальцификации надколенника и синхондроза вертлужных впадин, наблюдаются почти у половины больных. Врожденные пороки сердца и сосудов (дефекты межжелудочковой перегородки, аорты) отмечаются у одной трети больных. Изредка выявляют аплазию тимуса.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** В крови и тканях обнаруживают повышение общей железосвязывающей способности сыворотки крови или сывороточного железа и гиперпипероловую ацидемию.

При исследовании крови определяются повышение жирных кислот с очень длинной углеродной цепью ( $C_{26}/C_{22}$ ), желчных кислот, фитановой кислоты и снижение активности ряда ключевых ферментов (дигидроксиацетон-фосфатацилтрансферазы, алкилдигидроксиацетон-фосфатсинтазы, ацил-Коа-оксидазы, тиолазы, каталазы, бифункционального белка и др.). Для диагностики особенно важно обнаружение в клетках жирных кислот с очень длинной углеродной цепью (газовая или тандемная хромато-масс-спектрометрия).

В качестве диагностического теста при синдроме Целльвегера предложено определение активности дигидроацетон-фосфаттрансферазы в фибробластах кожи. Нарушенный синтез фактора активации тромбоцитов (ФАТ), сопровождающийся снижением содержания тромбоцитов в крови также должен учитываться в диагностике синдрома.

Соотношение лактат/пироват и бета-гидроксипируват/ацетоацетат обычно не нарушено. В ряде случаев обнаруживается нарушение соотношения между убихиноном и сукцинатдегидрогеназой, что свидетельствует о вторичном вовлечении в патологический процесс 3-го комплекса ми-

тохондрий. Эти митохондриальные расстройства, вероятно, связаны с нарушением липидного состава мембран митохондрий, обусловленных первичными дефектами пероксисом [62]. У 85% больных с синдромом Целльвегера выявляются повышение уровня трансаминаз крови и у 60% - гипербилирубинемия. Иногда обнаруживается гипогликемия.

Прогноз часто неблагоприятный, и дети погибают спустя несколько месяцев после рождения от тяжелой гипотонии, нарушения питания, судорог, поражения печени и сердца.

#### **4.6.9.2. Адренолейкодистрофия**

**Адренолейкодистрофия** (адрено - лат. *adrenalis* - надпочечный; лейко - греч. *leucos* - белый; дис + греч. *trophe* - питание). Среди пероксисомных заболеваний детского возраста адренолейкодистрофия встречается наиболее часто. Адренолейкодистрофия сопровождается поражением преимущественно белого вещества головного и спинного мозга.

Выделяют две формы болезни: 1-я форма - наследственная адренолейкодистрофия, имеющая сцепленный с X-хромосомой тип наследования, характеризуется прогрессирующей деменцией (классическая адренолейкодистрофия), проявляется часто в школьном возрасте; 2-я - неонатальная адренолейкодистрофия, проявляющаяся в раннем возрасте как тяжелая энцефалопатия и имеющая аутомно-рецессивный тип наследственной передачи [63, 64]. Популяционная частота X-сцепленных форм адренолейкодистрофии оценивается как 1 : 30 000-1 : 50 000 мальчиков [60].

**Генетические данные и патогенез.** Ген X-сцепленной формы адренолейкодистрофии локализован на хромосоме X в области Xq28. Этот ген кодирует белок лигноцероил-КоА-лигаза, относящийся к семейству АТФ-связывающих транспортных протеинов [65]. Заболевание наследуется как X-сцепленная рецессивная пато-

логия [66]. Предполагают, что причиной заболевания является недостаточность пероксисомных синтетаз КоА-эфиров жирных кислот с очень длинной углеродной цепью в результате как мутаций в гене самого фермента, так и в других генах, ответственных за экспрессию фермента, его встраивание в мембрану пероксисом. В основе патогенеза лежит накопление жирных кислот с очень длинной углеродной цепью, главным образом, гексакозаноевой (C<sub>26</sub>:0) в коре надпочечников, белом веществе мозга, гонадах, плазме, эритроцитах, лейкоцитах и амниоцитах [67].

**Клиническая картина.** Выделяют две основные формы заболевания [68]: первая - церебральная, протекающая с воспалительными изменениями в головном мозге и приводящая к смерти на первом десятилетии жизни, и вторая - адреномиелонейропатия, которая характеризуется медленно прогрессирующим течением и преимущественным поражением спинного мозга. Обе формы заболевания отличаются клиническим полиморфизмом и могут наблюдаться у членов одной и той же семьи (одной родословной).

При классической X-сцепленной форме заболевания раннее развитие детей протекает нормально, и первые симптомы появляются обычно в возрасте от 5 до 12 лет (средний возраст манифестации около 8 лет). Первыми признаками болезни служат изменения поведения, снижение внимания, повышенная возбудимость, неуспеваемость в школе. В последующем прогрессируют слабоумие, снижение и потеря зрения, что связано с атрофией зрительного нерва. Развивающаяся спастичность движений ведет к нарушению походки. Дисфагия, дизартрия, сенсорная глухота дополняют клиническую симптоматику. У многих детей выявляются признаки адреналовой недостаточности - общая слабость, рвота, гиперпигментация кожи. Проба с АКТГ подтверждает причину этих явлений. В конечном результате развивается децеребационная ригидность.

**Лабораторные и инструментальные исследования.** В ликворе повышено содержание иммуноглобулинов G. При КТ и МРТ мозга выявляются очаги повышенной прозрачности с усиленными контурами, локализуясь в передних отделах мозга и вблизи боковых желудочков. Вызванные корковые потенциалы мозга (слуховые, визуальные) снижаются. Диагноз подтверждается выявлением в плазме насыщенных жирных кислот с очень длинной углеродной цепью (особенно гексановой - C<sub>26</sub>:0); определением низкого уровня кортизола в плазме.

Состояние больных прогрессивно ухудшается, и они умирают, как правило, от кризов адреналовой недостаточности.

При **патоморфологическом исследовании** ткани надпочечников находят пенистые клетки с исчерченностью, а при электронной микроскопии видны двухслойные отложения липидов. Сходная картина наблюдается в тканях мозга, периферических нервах и яичках. В мозге обнаруживаются суданфильная лейкодистрофия, скопления нейтрофилов и макрофагов, зоны демиелинизации. Генез инфильтративных очагов неясен. Пероксисомы часто сохранены, но могут и отсутствовать.

Неонатальная адренолейкодистрофия проявляется уже в периоде новорожденности или в первые два года жизни [68]. Инфантильная адренолейкодистрофия впервые выделена J.Ulrich et al. в 1978 г. Характерны мышечная гипотония, судороги, задержка нервно-психического развития, увеличение размеров печени. В последующем появляются глухота, снижение зрения (пигментный ретинит).

Лабораторные и функциональные изменения при неонатальной адренолейкодистрофии сходны с изменениями при синдроме Целльвегера, однако активность ферментов бета-окисления белков (ацил-КоА-оксидазы, бифункционального белка и тиолазы) остаются в пределах нормальных величин.

Исход заболевания неблагоприятен, летальный исход наступает часто внезапно, в

связи с присоединением ОРВИ. При патолого-анатомическом исследовании надпочечники атрофичны, в них обнаруживаются липидные бислои. Нередко наблюдаются кистозные образования в почках.

#### **4.6.9.3. Болезнь Рефсума**

Выделяют два типа заболевания: взрослый и инфантильный.

**Взрослый тип** (наследственная полиневропатия) связан с дефицитом фитанойл-КоА-гидроксилазы (оксидазы фитановой кислоты), что приводит к нарушению превращения фитановой кислоты в 3-метил-адипиновую кислоту [70, 71]. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Патогенез заболевания связан с накоплением в организме фитановой кислоты (жирная кислота с разветвленной цепью, содержащая 26 углеродных атомов - продукт распада хлорофилла). В организме фитановая кислота не синтезируется.

**Клинические проявления** заболевания чаще наблюдаются в подростковом возрасте и характеризуются поражением периферической нервной системы (полиневропатия), мозжечковой атаксией, нарушением зрения (пигментная дистрофия сетчатки). У больных появляются нарушенная походка (атаксия), парестезии в ногах, парез разгибателей, пигментный ретинит (нарушение зрения), гемералопия (ночная слепота). Нередко отмечаются деформация стопы (полная стопа), потеря обоняния, изменение кожи по типу ихтиоза и поражения сердца в виде кардиомиопатии с синусовой тахикардией, нарушениями проводимости, отрицательными зубцами T на ЭКГ.

Другие признаки заболевания - нистагм, катаракта, миоз, глаукома, деформация костей (укорочение метакarpальных костей, дисплазия эпифизов, кифосколиоз) - встречаются реже.

Периферические нервы утолщены, при гистологическом исследовании на них выявляются утолщения - «луковицы». При ЭМГ-исследовании отмечается замедле-



ние нервно-мышечной проводимости. В ликворе определяется белок.

Заболевание чаще проявляется в подростковом возрасте, хотя может начаться и раньше. Болезнь медленно прогрессирует. Постепенно нарастают гипорефлексия, атаксия, слабость мышц туловища. Количество пероксисом в печени в пределах нормы. Диагностика болезни основана на клинических признаках, данных исследования глазного дна (снижение амплитуды волн, по данным электроретинографии), исследования церебральной жидкости (белково-клеточная диссоциация), результатах электромиографии (признаки миопатии), обнаружения высококого уровня фитановой кислоты в крови.

Для диагностики предлагаются тесты на обоняние [72].

**Инфантильный тип** - описан впервые в 1982 г. E. Boltshauser et al. Помимо дефекта метаболизма фитановой кислоты, нарушена деградация желчных кислот. В крови повышен уровень жирных кислот с очень длинной углеродной цепью и снижено содержание плазмалогенов. Определяется низкая активность дигидроксиацетонфосфатацилтрансферазы. В биоптатах печени отсутствуют пероксисомы. Обнаруживается макрофагальная инфильтрация.

**Клиническая характеристика.** Заболевание обычно обнаруживается в возрасте от 2,5 до 10 лет. Клиническая симптоматика проявляется выраженными черепно-лицевыми аномалиями (эпикант, плоская спинка носа, низкорасположенные уши), выраженной мышечной гипотонией, пигментным ретинитом, нейросенсорной глухотой, грубой задержкой нервно-психического развития, судорогами, гепатоспленомегалией с нарушением печеночных функций. В отличие от взрослой формы болезни Рефсума, при инфантильной форме в клинической картине преобладают признаки черепно-лицевой дисморфии, умственной отсталости, а в печени отсутствуют пероксисомы. Наряду с этим в крови повышено содержание жирных кислот с очень длинной углеродной цепью, метаболитов желч-

ных, пипеколовой и фитановой кислот (до 50-100 мкг/мл, при норме менее 3 мкг/мл).

При патоморфологическом исследовании обнаруживаются дегенеративные изменения в периферических нервах, клетках передних рогов спинного мозга, мозжечковых путях и сетчатке глаза. В тканях печени, почек, сердца накапливается фитановая кислота.

#### **4.6.9.4. Другие формы пероксисомных болезней**

**Ризомелическая точечная хондродисплазия** проявляется в развитии выраженной диспропорции конечностей - укорочением проксимальных отделов плечевых и бедренных костей, которая выявляется уже при рождении ребенка [73]. Наряду с этим наблюдаются черепно-лицевые аномалии (широкая переносица, микрогнатия, диспластичные уши и др.), низкий рост, умственная отсталость, ихтиоз, катаракта. При морфологическом исследовании биоптатов печеночной ткани наблюдаются отсутствие пероксисом в большинстве гепатоцитов, а в отдельных клетках - их неправильная форма. Прогноз заболевания неблагоприятный. Дифференциальный диагноз проводится с другими формами хондродисплазий (X-сцепленные формы, аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, синдромом Конради-Хюннермана и др.) [74].

Некоторые формы **амавроза Лебера**, при которых наблюдается преимущественное поражение органа зрения (центральная скотома, дефект поля зрения, атрофия зрительных нервов), задержка нервно-психического развития. При исследовании биоптатов печени пероксисомы отсутствуют. В крови находят увеличение содержания очень длинноцепочечных жирных кислот, фитановой, пипеколовой кислоты, метаболитов желчных кислот. Дифференциальный диагноз проводится с атрофией зрительных нервов по типу амавроза Лебера, наблюдаемой при митохондриальных болезнях.

Таблица 4.6.5. Клинические симптомы синдромов Целльвегера и псевдоцелльвегера

Клинические признаки	Синдром Целльвегера	Синдром псевдоцелльвегера
1. Черепно-лицевые аномалии	+	+/-
2. Поражение ЦНС:		
• судороги	++	++
• мышечная гипотония	++	++
• снижение сосательного рефлекса	++	++
• снижение двигательной активности	++	++
• арефлексия	++	++
• задержка нервно-психического развития	++	++
• нарушение слуха	++	?
3. Глазная симптоматика:		
• нистагм	++	?
• нарушение пигментации сетчатки	+	
• бледность дисков зрительных нервов	+	-
4. Другие симптомы:		
• гепатомегалия	++	++
• продолжительная(более 7 дней) желтуха	+	
• врожденный порок сердца		±

**Гиперпипеколовая ацидемия** характеризуется повышением уровня пипеколовой кислоты в плазме крови, моче и ликворе, а также микроаномалиями развития, нарушением пигментации сетчатки, мышечной гипотонией, прогрессирующей неврологической симптоматикой (судороги, задержка психомоторного и речевого развития). У больных выявляются гепатомегалия, фиброз печени и повышение аминотрансфераз в крови. Лабораторные и функциональные изменения при гиперпипеколовой ацидемии характеризуются повышенными уровнями в крови жирных кислот с очень длинной углеводородной цепью ( $C_{26}/C_{22}$ , пипеколовой кислоты, метаболитов желчных кислот, фитановой кислоты), а также снижением активности дигидроксиацетон-фосфат-ацилтрансферазы (фермента биосинтеза плазмалогенов), в то время как показатели активности других ферментов (алкил-дигидроксиацетон-синтазы, каталазы и др.) остаются в пределах нормы. Большинство больных погибают в первые 2-3 года жизни.

**Синдром недостаточности бифункционального белка**, связанный с дефицитом двух энзимов пероксисом: 3-оксиацил-КоА-дегидрогеназы и еноил-КоА-гидратазы. Клиническая картина болезни имеет сходство с проявлениями истинного синдрома Целльвегера, однако черепно-лицевые дисморфии выражены в меньшей сте-

пени, отсутствует поликистоз почек, не наблюдается поражения глаз [75].

**Целльвегероподобный и псевдоцелльвегера синдромы** обусловлены недостаточностью 3-оксиацил-КоА-тиолазы пероксисом, имеющих сходство с истинным синдромом Целльвегера, характеризуются различной степенью нарушения отдельных функций пероксисом и морфологическими различиями (отсутствие или наличие пероксисом в клетках).

Сопоставление отдельных клинических признаков синдромов Целльвегера и псевдоцелльвегера представлено в табл. 4.6.5.

Выраженное сходство отмечается и при сравнении биохимических показателей синдромов Целльвегера и псевдоцелльвегера (табл. 4.6.6.).

Выделены и другие редкие формы патологии пероксисом (неонатальная псевдоадренолейкодистрофия, первичная гипероксалурия, тип I, атипичная рибофлавинзависимая глутаровая ацидемия, атипичная форма синдрома Диггве-Мельхиора-Клаузена и др.) [76].

#### 4.6.9.5. Диагностика пероксисомных болезней

Диагностика пероксисомных болезней основана на анализе особенностей черепно-лицевых аномалий, неврологических

Таблица 4.6.6. Сравнительная характеристика биохимических признаков синдромов Целльвегера и псевдоцелльвегера

Признак	Синдром Целльвегера	Синдром псевдоцелльвегера
1. Сыворотка крови и моча:		
• жирные кислоты с длинной углеродной цепью (C <sub>16</sub> , C <sub>22</sub> )	+	+
• пипеколовая кислота	+	+
• метаболиты желчных кислот	+	+
• повышение активности сывороточных трансфераз	+	-
• увеличение содержания p-ОН-фениллактата в моче	+	-
2. Синтез плазмалогенов	нарушен	не нарушен
3. Пероксисомы печени	отсутствуют	норма

симптомов (судороги, мышечная гипотония, задержка нервно-психического развития с ранних месяцев жизни), патологии органов зрения (нарушение пигментации сетчатки, бледность дисков зрительных нервов), аномалий скелета (диспропорциональное укорочение конечностей, так называемый «ризомелический» тип), изменений печени (увеличение размеров, нарушение функции, фиброз).

Сочетание любых двух указанных клинических признаков служит показанием для биохимического исследования с целью исключения патологии пероксисом. При биохимическом исследовании определяют следующие показатели:

- уровень жирных кислот с очень длинной углеродной цепью в плазме и эритроцитах (газовая или газожидкостная хроматография, тандемная хромато-масс-спектрометрия);
- почечную экскрецию среднепочечных дикарбоновых кислот (адипиновая, субериновая, себациновая и др.);
- активность каталазы и ее цитозольной фракции в фибробластах, фитановой кислоты в сыворотке крови и моче;
- уровень плазмалогенов в эритроцитах, фибробластах или лейкоцитах;
- содержание тригидрохолестановой и дигидрохолестановой кислот в плазме крови и в моче;
- концентрацию пипеколовой кислоты в плазме крови и моче.

Для выявления большинства указанных соединений требуется использование современных высоких аналитических методов биохимии, поэтому диагностика перокси-

сомных болезней возможна в крупных, хорошо оснащенных центрах.

#### 4.6.9.6. Лечение больных с пероксисомными заболеваниями

Терапия пероксисомных болезней до настоящего времени остается малоразработанной проблемой. Поиск наиболее эффективных способов лечения ведется в различных направлениях, исходя из механизмов патогенеза той или иной формы заболевания.

При пероксисомных болезнях, сопровождающихся нарушением многих функций пероксисом (синдром Целльвегера), рядом авторов отмечен положительный эффект в виде нормализации уровня плазмалогенов в крови при пероральном применении эфиров липидов, однако попытки использовать клофибрат для стимуляции образования пероксисом в печени оказались безуспешными. У больных с синдромом Рефсума достижение нормальных показателей фитановой кислоты в плазме крови и даже регресса заболевания удавалось достигнуть с помощью диеты с исключением продуктов, содержащих фитановую кислоту (диета, лишенная хлорофилла) или ее соли (зеленый горох, салаты и др.) в сочетании с периодически проводимым гемодиализом.

Диетотерапия при X-сцепленной аденолейкодистрофии (ограничение поступления с пищей жирных кислот с очень длинной углеродной цепью) оказалась неэффективной: уровень этих кислот в плазме крови не снизился. Исходя из эксперименталь-

ных данных, в которых было показано уменьшение синтеза гексадекановой кислоты в фибробластах кожи при добавлении в пищу олеиновой кислоты, ряд авторов предприняли попытки лечения больных с X-сцепленной адренолейкодистрофией при помощи диеты (ограничение поступления жирных кислот) и одновременного приема глицеротриолеатного масла. При этом удалось добиться снижения уровня жирных кислот с очень длинной углеводной цепью в плазме крови и эритроцитах на 30-40%. В ряде случаев нормализация уровней  $C_{26}:O$  в плазме крови достигалась при назначении диеты, обогащенной эруковой и олеиновой кислотами [77]. Эффект определялся спустя 4-5 нед после ее применения. Однако анализ клинических проявлений у больных, получавших подобную диету в течение года, показал, что прогрессирования заболевания предотвратить не удалось [78]. Кортикостероидная терапия для купирования адренолевой недостаточности при X-сцепленной адренолейкодистрофии является весьма эффективной, однако она не оказывает влияния на неврологическую симптоматику. Применение плазмофереза, повторные переливания плазмы крови и трансплантация костного мозга, использованные для лечения единичных больных с X-сцепленной адренолейкодистрофией, оказались малоэффективными [79].

Поиск способов лечения больных с пероксисомной патологией интенсивно ведется и, учитывая относительно непродолжительный период изучения пероксисомных болезней, можно надеяться, что в будущем будут разработаны эффективные способы терапии.

Учитывая неблагоприятные перспективы течения и лечения многих пероксисомных заболеваний, чрезвычайно важное значение приобретают медико-генетическое консультирование и дородовая диагностика обсуждаемой патологии. Основным способом дородового выявления этой патологии является инвазивная пренатальная диагностика (см. раздел «Пренатальная диагностика») и использование в качестве материала биоптатов хориона, культуру хориона и клеток амниотической жидкости. В этих клетках и тканях определяют наличие пероксисом, содержание жирных кислот с очень длинной углеводной цепью, уровень плазмалогенов, активность каталазы, концентрацию фитановой кислоты, что позволяет судить о наличии или отсутствии патологии у плода. В последние годы проблема решается более эффективно с использованием методов молекулярной генетики (ДНК-пробы) и высокотехнологичных методов биохимии (танDEMная хромато-масс-спектрометрия).

## Литература

1. McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. N.Y., 1993.
2. Воскобоева Е.Ю. Характеристика мутантных аллелей при наследственных мукополисахаридозах. Актуальные проблемы диагност., леч. и профил. наследст. забол. у детей. Тез. докл. М., 1998; 14-5.
3. Темин П.А., Семьякина А.Н., Белоусова Е.Д. Болезни накопления, сопровождающиеся нарушением нервно-психического развития, наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей. Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой. М.: Медицина, 2001; 139-49.
4. Peining L, Thompson J.N, Hug G, et al. Biochemical and molecular analysis in a patient with the severe form of Hunter syndrome after bone marrow transplantation. *Am J Med Genet* 1996; 64(4): 531-5.
5. Neufeld E.F, Liebeers J, Epstein C.J, et al. The Hunter syndrome in females: is there an autosomal recessive form of iduronate sulfate deficiency? *Am J Hum Genet* 1977; 29: 455-61.
6. Clarke J.T.H, Greer W.L, Strasberg P.M., et al. Hunter disease (mucopolysaccharidosis type II) associated with unbalanced inactivation of the X chromosome in a karyotypically normal girl. *Am J Hum Genet* 1991; 49(2): 289-97.

7. Winchester B., Young E., Geddes S., et al. Female twin with Hunter disease due to nonrandom inactivation of X-chromosome: A consequence of twinning. *Am J Med Genet* 1992; 44(6): 834-8.
8. Миренбург Т.В. Исследование экспрессии лизосомных ферментов у гомо- и гетерозиготных носителей наследственных лизосомных болезней. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. М., 1992; 23.
9. Greenwood H.S., Hillman H.B., Alcals H., Sly W.S.A. Sanfilippo syndrome in the fetus. *Clin Genet* 1978; 15(3): 241-50.
10. Muenzer J., Beekman R.H., Profera L.M., Bove E.L. Severe mitral insufficiency in mucopolysaccharidosis type III B (Sanfilippo syndromt). *Pediatr Cardiol* 1993; 14:130-2.
- H.Andria C, Natale F., Dei Guldice E, et al. Sanfilippo B (MPS III B) and severe forme within the same sibship. *Clin Genet* 1979; 15(6): 500-4.
12. Klein U., Kamp J.F., Van de Figura K., et al. Sanfilippo syndrome type C: assay for acetyl-Coa: a-glucosaminide-1\|l-acetyltransferase in leucocytes for detection of homozygous and heterozygous individuals. *Clin Genet* 1981; 20(1): 55-9.
13. Taylor H.R., Hollowe F.C., Hopwood J.J., Robertson E.F. Report of a mucopolysaccharidosis occuring in Australian aborigenen. *J Med Genet* 1978; 15(6): 455-61.
14. Vervoort R., Islam M., Sly S., et al. Molecular analysis of patients p-glucuronidase deficiency presentingas hydrops fetalis or as early mucopolysaccharidosis VII. *Am J Hum Genet* 1996; 58(3): 43-57.
15. Breningstall G.N., Tubman D.E. Magnetic resonance imaging in a patient with I-eell disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96:161-3.
16. Wenger D.A., Sujansky E., Fennessey P.V., Thompson J.N. Human beta-mannosidase deficiency. *New Eng Med* 1986; 315:1201-5.
17. Camur S., Coskun T., Kiper N. Alpha-Mannosidosis: The first Turkish case. *Acta Paediatr Japon* 1995; 37: 230-2.
18. Grabb P.A., Albright A.L. Zitelli B.J. Multiple suture synostosis, macrocephaly and intracranial hypertension in a child with alpha-D-mannosidase deficiency. *J Neurosurg* 1995; 82: 647-9.
19. Краснополяская К.Д. Наследственные лизосомные болезни. Информационное письмо. М., 2002; 5.
20. Svennerholm L, Erikson A., Groth C.G., et al. Norrbottnian type of Gausher disease. Clinical, biochemical and molecular biology aspects. Successful treatment with bone marrow transplantation. *Dev Neurosci* 1991; 13: 345-51.
21. Ki Kucki K, Minanu R., Kudoh T., et al. A case of type 2 Gm1-gangliosidose with long survival. *Brain Dev* 1982; 4:153-6.
22. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Семьякина А.Н. Наследственные болезни обмена веществ. Наследственная патология человека. Под ред. Ю.Е.Вельтищева, Н.П.Бочкова. 1992; 1: 41-101.
23. Ахунов В.С., Букина А.М., Букина Т.М., Воскобоева Е.Ю. Диагностика лизосомных болезней. // Современные методы диагностики наследственных болезней. Научно-практ. конф., Москва, 20-21 ноября 2001. С.129-146.
24. Grabowski G.A. Gaucher disease: enzymology, genetics and treatment. // In: Harris H., Hirschhorn K. eds. *Advances in Human Genetics*. New York: Plenum Press. 1993. 377-441.
25. Barranger J.A., Rice E. An overview of Gaucher disease. *Gauch Clin Perspect* 1993; 1(1): 1-5.
26. Weinreb N.J., Charrow J., Anderson H.C., et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with Type I Gaucher disease after 2 to 5 years treatment: A report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113:112-9.
27. Смирнова Г.В., Лунга И.Н., Басистова А.А. Внедрение новых технологий в лечение наследственных болезней (на примере болезни Гоше). II Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». 15-17 октября, М., 2003; 155.
28. Luft R., Ikkos D., Palmieri G., et al. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clin Invest* 1962; 41:1776-804.
29. Nass S., Nass M. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. *J Cell Biol* 1963; 19: 593-629.
30. Anderson S., Bankier AT., Barrell B.G., et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 457-65.
31. Holt I.J., Harding A.E., Morgan-Hughes J.A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331: 717-9.

32. Wallace D.C., Singh G, Lott M.T., et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Sci* 1988; 242: 1427-30.
33. Van den Heuvel L, Ruitenbeek W, Smeets R, et al. Demonstration of a new pathogenic mutation in human complex I deficiency: a 5-bp duplication in the nuclear gene encoding the 18 kDa (AQDQ) subunit. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 62: 262-268.
34. De Vivo D.C. The expanding clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Brain Develop* 1993; 15:1-22.
35. Matsuda J, Ito M, Naito E, et al. DNA diagnosis of pyruvate dehydrogenase deficiency in female patients with congenital lactic acidemia. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 534-46.
36. Kerr D.S. Molecular characterization of pyruvate carboxylase deficiency in two consanguineous families. *Abstr. of 7th internat. Congress of inborn errors of metabolism.* Vienna, Austria 1997; 193.
37. Вельтищев Ю.Е, Темин П.А. Митохондриальные болезни В кн.: Наследственные болезни нервной системы. Под ред. Ю.Е.Вельтищева и П.А.Темина. М.: Медицина, 1998; 346-471.
38. Gregersen N, Lauritzen R, Rasmussen K. Suberylglycine excretion in urine from a patient with dicarboxylic aciduria. *Clin Chim Acta* 1976; 70: 417-25.
39. Przyrembel H, Wendel U, Becker K, et al. Glutaric aciduria type II: report on a previously undeserved metabolic disorder. *Clin Chim Acta* 1976; 66: 227-39.
40. Wanders R.J.A., Vreken P., den Boer M.E.J., et al. Disorders of mitochondrial fatty acyl-CoA (3-oxidation). *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 442-87.
41. Николаева Е.А. Органические ацидемии, сопровождающиеся нарушением нервно-психического развития. В кн.: Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей. Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой. М.: Медицина, 2001; 53-79.
42. Saudubray J.M, Martin D, de Lonlay P, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inher Metab Dis* 1999; 22:488-502.
43. Николаева Е.А., Семьякина С.В., Семенов В.А. и др. Клинические проявления, диагностика и лечение дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи. *Российский вестник перинатол. педиатр.* 2001; (6): 40-3.
44. Drugge U, Holmberg M, Holmgren G, et al. Hereditary myopathy with lactic acidosis, succinate dehydrogenase and aconitase deficiency in northern Sweden: a genealogical study. *J. Med. Genet.* 1995; 32: 344-347.
45. Brivet M, Slama A, Rustin P, et al. A mitochondrial encephalomyopathy with presumptive defect at the level of malate-aspartate shuttle. *Abstr. of 7th internat. Congress of inborn errors of metabolism.* Vienna, Austria 1997; 61.
46. Николаева Е.А, Темин П.А. Митохондриальные болезни, сопровождающиеся нарушением нервно-психического развития. В кн.: Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей. Под ред. ПАТемина, Л.З.Казанцевой. М.: Медицина, 2001; 80-138.
47. Parfait B, Chretien D, Rotig A, et al. Compound heterozygous mutations in the flavoprotein gene of the respiratory chain complex II in a patient with Leigh syndrome. *Hum Genet* 2000; 106: 236-43.
48. Hanson B.J, Marusich M.F., Triepels R.H., et al. New methods for identifying and classifying mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2001; 1: 94.
49. Taylor R.W, Turnbull D.M. Therapeutics of mitochondrial DNA disease. *Mitochondrion* 2001; 1:113.
50. Schapira A.H. Mitochondrial disorders. *Biochim. Biophys. Acta* 1999; 1410:99-102.
51. Schapira A.H. Primary and secondary defects of the mitochondrial respiratory chain. *J Inher Metab Dis* 2002; 25: 207-14.
52. Сухоруков В.С., Нарциссов Р.П, Петричук С.В. и др. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях. *Архив патологии* 2000; (2): 19-21.
53. Казанцева Л.З, Юрьева Э А, Николаева Е.А. и др. Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями. *Методические указания Минздрава РФ.* М, 2001; 1-24.
54. Вельтищев Ю.Е. Клиническая генетика и практическая педиатрия. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1995; (3): 8-14.
55. Hajara A.K, Bishop J.E. Glycerolipid biosynthesis in peroxisomes via the acyl-dihydroxyacetone phosphate pathway. *Ann N.Y. Sci* 1992; 386(1): 170.

56. Del Rio L.A., Sandalio L.M., Palma J.M. A new cellular function for peroxisoms related to oxygen free radicals? *Experientia* 1990; 46(1): 986-92.
57. Wanders R.J.A., van Roermund C.W.T., Schutgens R. The inborn errors of peroxisomal-beta-oxidation: a review. *J Inherit Metab Dis* 1990; 13(2): 4-36.
58. Zellweger H. The cerebro-hepato-renal (Zellweger) Syndrom and other peroxisomal disorders. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29(1): 821.
59. Gooties J., Mooijer P.A.W., Mandel H., et al. Resolution of the molecular defect in a patient with peroxisomal mosaicism in the liver using a new method. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(Suppl 2): 177.
60. Shimosawa N., Nagase T., Funato M., et al. Genetic analysis of peroxisome biogenesis disorders and their related disorders. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(Suppl 2): 182.
61. Roels F., Depreter M., Giros M., et al. Differential organ involvement in peroxisomal disorders. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(Suppl 1): 99.
62. Wilson G.D., Holmes R.G., Hajra A.K., et al. Peroxisomal Disorders: Clinical Commentary and Future Prospects. *Am J Med Genet* 1988; 30: 771-92.
63. Claude-Oliver S., Mosser G., Kioschis, et al. Genomic organization of the adrenoleucodystrophy. *Genomics* 1994; 22(22): 13-20.
64. Wanders R.J.A., Barth P.G., Schutgens R. X-gebundene Adrenoleucodystrophie und andere Ziekfene veroorzakdoor ein falend peroxisomal beta-oxydative system: rkinscht expressie, diagnostik en belandeling *Tijdschr. Kindergeneesk*, 1989; 57(15): 186-97.
65. Gartner J., Dehmel T. Functional characterization of the adrenoleucodystrophy protein(ALDP) and other peroxisomal ABC transporters. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(Suppl 2): 177.
66. Fortuna F., Quelhas D., Pinheiro A., et al. Study of X-linked ALD carriers: Neurological evaluation. *Eur J Hum Genet* 1996; 4(Suppl 1): 157.
67. Vagras C.R., Sitratori L.R., Bello-Klein A., et al. Evidence that oxidative stress is involved in X-linked adrenoleucodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(Suppl 2): 183.
68. Moser H.W., Moser A.B., Smith K.D., et al. Adrenoleucodystrophy : phenotypic variability and implications for therapy. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15: 645-64.
69. Naidu S., Hoeffler G., Hoeffler S., et al. Neonatal seizures and retardation in a female with biochemical changes resembling X-linked adrenoleucodystrophy probable new peroxisomal disease entity. *Neurol* 1988; 38(5): 1100-15.
70. Wierzbicki A.S., Mayne P.D., Lloid M.D., et al. Metabolism of phytanic acid and 3-methyladipic acid excretion in patients with adult Refsum's disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(Suppl 2): 178.
71. Sniekers M., Foulon V., Schollen E., et al. Development of the flow chart for the diagnosis and molecular analysis of Refsum disease patients. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(Suppl 1): 101.
72. Feher M.D., Sidey M.C., Wierzbicki A.S., et al. Smell testing: a screening tool for identification of Refsum disease. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(Suppl 2): 179.
73. Smeitink J.A., Beemerr F.A., Espeel M. Bone dysplasia associated with phytanic acid accumulation and deficient plasmalogen synthesis; a peroxisomal entity amenable to plasmapheresis. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15(13): 377-80.
74. Poll-The B.T., Maroteaux P., Narey C, et al. A new type of chondrodysplasia punctata associated with peroxisomal dysfunction. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14(2): 361-3.
75. Wanders R.J.A., van Roermund C.W.T., Schelen A., et al. A bifunctional protein with deficient enzymic activity identification of a peroxisomal disorder using novel methods to measure the peroxisomal p-oxidation enzyme substrate. *J Inherit Metab Dis* 1992; 13(3): 375-9.
76. Bennet M.J., Polli R.G., Goodman S.F., et al. Atypical riboflavin-responsive glutaric aciduria and deficient peroxisomal glutaryl-coA-oxidase activity: a new peroxisomal disorder. *J Inherit Metab Dis* 1991; 14(12): 15.
77. Rizzo W.B., Leshner R.T., Odone A., et al. Dietary acid therapy for X-linked adrenoleucodystrophy. *Neurol* 1989; 46(1): 1415-22.
78. Grove L, Calvin J., Hogg S., et al. Response to DNA therapy and a low phytanic acid diet in a PEX-1 defect: case report. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(Suppl 1): 100.
79. Fletcher J.M., Denson L.A., Hall R.J., et al. Bone marrow transplantation for adult cerebral ALD. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(Suppl 2): 179.

## **4.7. Роль генетических факторов в нарушениях роста и развития детей (задержка нервно-психического развития, аномалии поведения, скелетные аномалии)**

### **4.7.1. Распространенность нарушений роста и развития детей**

Нарушения роста и развития детей представляют собой глобальную проблему педиатрии. Эти состояния встречаются почти у 10% детского населения, их причины зачастую остаются нераспознанными, что ведет к отсутствию адекватной помощи ребенку и его семье [1-3].

Рост и развитие, становление функциональных систем органов являются важнейшей особенностью, отличающей детский организм от взрослого. Известно, что нормальные процессы роста и развития обеспечиваются тесным взаимодействием наследственных и средовых факторов на всех этапах онтогенеза.

В последние десятилетия по мере совершенствования методов диагностики генетически детерминированной патологии стало очевидным, что среди причин задержки роста, нервно-психического развития и аномалий поведения существенная доля принадлежит наследственным болезням. Диагностика этих состояний нередко представляет трудную задачу, прежде всего, в связи с огромным многообразием наследственной патологии. Задержка психоречевого развития и нарушение физического развития детей (особенно задержка роста) являются наиболее частыми признаками многих наследственных заболеваний. При этом характер и степень тяжести наблюдаемых нарушений нередко широко варьируют. В структуре инвалидности детского возраста также существенное место занимают генетически детерминированные болезни и синдромы, при которых задержка роста и отставание нервно-психического развития служат доминирующими симптомами [2, 4].

Некоторые наследственно обусловленные состояния, ведущие к нарушению нерв-

но-психического и физического развития детей, не имеют специфических клинических проявлений и требуют проведения широкого диагностического поиска с использованием функциональных и лабораторных методов исследования. В других случаях на основании клинических признаков и результатов рутинного обследования больного ребенка достаточно легко определить группу наследственных болезней, подлежащих дальнейшей дифференциальной диагностике. Однако для уточнения конкретной формы патологии необходимо применить сложные аналитические методы. Знание клинических особенностей генетических заболеваний, владение алгоритмом дифференциальной диагностики способствуют выявлению природы болезни, обеспечивают патогенетическое лечение детей и медико-генетическое консультирование семей.

Задержка психомоторного и речевого развития встречается приблизительно у 3% детей в возрасте до 5 лет [5-7]. При этом около 14% из них страдает хромосомной патологией, в том числе у половины выявляются субмикроскопические субтеломерные делеции, диагностика которых требует применения новых технологий [4, 8, 9]. Не менее 20% детей с нарушением психоречевого и статикомоторного развития страдают наследственными болезнями обмена веществ, до 20% (преимущественно мальчики) - X-сцепленными формами умственной отсталости, около 2,5% (преимущественно девочки) - синдромом Ретта, почти 15% - митохондриальной патологией [10-12].

### **4.7.2. Основные формы наследственной патологии, сопровождающейся нарушениями роста и развития детей**

Среди наследственных заболеваний, связанных с задержкой роста и развития



детей, выделяется несколько групп патологии.

• Наследственные болезни обмена веществ:

аминоацидопатии и органические ацидемии - фенилкетонурия, изовалериановая ацидемия, дефекты синтеза мочевины и др.;

болезни накопления - мукополисахаридозы, муколипидозы, ганглиозидозы, гликогенозы и др.;

рахитоподобные заболевания - витамин D-резистентный рахит, витамин D-зависимый рахит, болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, почечный канальцевый ацидоз и др.;

болезни соединительной ткани - несовершенное костеобразование, синдром Вейля-Марчезани.

• Митохондриальная патология:

дефекты электронного транспорта и окислительного фосфорилирования - митохондриальная энцефаломиопатия, синдромы Кернса-Сейра, Барта, MERRF, MELAS;

ферментопатии цикла Кребса; нарушения транспорта и окисления жирных кислот.

• Системные заболевания скелета - спондилоэпиметафизарные и фиброзные дисплазии, метафизарные хондродисплазии (Шмидта, Мак-Кьюсика, Янсена), ахондроплазия, гипо- и псевдохондродисплазии и др.

• Генетические синдромы:

моногенная патология - синдромы Сильвера-Рассела, Рубинштейна-Тейби, Нунан, Дубовица, Корнелии де Ланге и др.; заболевания, обусловленные микроделециями хромосом - синдром Вильямса, трихоринофаланговый синдром I и II типа и др.;

болезни с девиантным наследованием - синдромы Прадера-Вилли, Ангельмана;

синдромы и болезни, обусловленные экспансией тринуклеотидных повторов - умственная отсталость, сцеп-

ленная с хрупкой хромосомой X; хорья Гентингтона и др.

• Хромосомные болезни и синдромы - синдромы Тернера (моносомия X), Дауна, «кошачьего крика», трисомия X и др.

Алгоритм дифференцирования наследственных заболеваний, сопровождающихся умственной отсталостью, нарушением поведения, задержкой роста и скелетными аномалиями, основан на анализе генеалогических и анамнестических данных, особенностей течения болезни, фенотипических проявлений, результатов клинического осмотра и лабораторных исследований.

#### **4.7.3. Анамнез и генеалогический анализ**

В силу малочисленности по составу семей в современном обществе результаты изучения родословных нередко указывают на спорадический характер заболевания, что не позволяет судить о возможном типе наследования патологии. В то же время в ряде семей болезнь или отдельные ее проявления прослеживаются в родословной, встречаясь у родителей, сибсов или у других родственников пробанда. При этом можно выделить различные варианты наследственной передачи.

В случае аутосомно-доминантного наследования заболевание передается больными членами семьи из поколения в поколение независимо от пола. Подобным образом наследуются синдромы Вильямса, Лангера-Гидеона, Нунан и др.

Более обширная группа состояний наследуется аутосомно-рецессивно. При этом несущий мутацию ген циркулирует в семье среди родственников (носителем гена), и клинически патология проявляется лишь у потомства супругов-носителей идентичных мутантных генов. В этом случае заболевание обнаруживается у сибсов пробанда. В родословных этих семей могут встречаться родственные браки. Данный тип наследования характерен для многих нозологических форм: большинст-

ва болезней обмена веществ (фенилкетонурия, болезни накопления и др.), синдромы Вейля-Марчезани, Коккейна, Секкеля, камптомелической дисплазии и др.

Относительно небольшая часть патологии наследуется рецессивно, сцепленно с X хромосомой - синдромы Лоу, митохондриальные синдромы Менкеса (болезнь курчавых волос) и Барта, синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (fra X-синдром), подострая некротизирующая энцефаломиопатия Лея, обусловленная дефектом пируватдегидрогеназного комплекса, и др. Перечисленные болезни встречаются преимущественно у лиц мужского пола, передаются через женщин-носителей мутантного гена; болеют их сыновья и братья. Характерной особенностью родословных является отсутствие передачи патологии от отца к сыну. В последние годы X-сцепленные рецессивные состояния нередко диагностируются у девочек, что объясняется сдвигом процесса инактивации хромосомы X с преимущественной инактивацией нормальной хромосомы.

Доминантно, сцепленно с X-хромосомой, наследуется ограниченное число заболеваний: витамин D-резистентный рахит, синдром Гольтца-Горлина, дефицит орнитинтранскарбонилазы, синдромы Ретта, Блоха-Сульцбергера. Подобные родословные при наличии больных членов семьи обоего пола отличаются отсутствием передачи болезни от отца к сыну. Как правило, заболевание отличается менее тяжелым течением у девочек, тогда как у мальчиков сопровождается высокой летальностью, в том числе внутриутробной.

Особо выделяется группа наследственных состояний, обусловленных дефектами митохондриальной ДНК. Часть из них, представленная заболеваниями, связанными с точковыми митохондриальными мутациями (синдромы MERRF, MELAS и др.), передается по материнской линии с высоким риском - митохондриальное или цитоплазматическое наследование. Болезни, в основе которых лежат крупные деле-

ции митохондриальной ДНК (синдромы Кернса-Сейра и др.), встречаются в родословных спорадически.

Выяснение анамнестических сведений - течения беременности, особенностей перинатального периода, показателей роста и массы тела при рождении, сроков появления первых клинических симптомов - во многих случаях способствует ограничению наследственных болезней от клинически сходной врожденной патологии негенетического происхождения. Так, указание на асфиксию в родах более характерно для детей с перинатальной энцефалопатией. Сведения о неблагоприятных факторах во время беременности позволяют выявить различные эмбрио- и фетопатии, например, краснушную, алкогольную, лекарственную и др. Угроза выкидыша во время беременности часто встречается у матерей пробандов с хромосомными синдромами. Тогда как у подавляющего большинства пациентов с органическими ацидемиями перинатальный период протекает благополучно.

Оценка массоростовых параметров при рождении имеет большое значение в связи с тем, что наследственная патология, сопровождающаяся низкорослостью, делится на две основные группы: с внутриутробной, пренатальной задержкой роста (синдромы Вильямса, Дубовица, Маринеску-Шегрена и др.) и с постнатальным дефицитом роста (синдромы Аарскога, Рубинштайна-Тейби и др.).

Анализ клинических проявлений заболеваний свидетельствует о том, что начальные признаки генетически детерминированных состояний появляются преимущественно в детском возрасте, однако срок манифестации значительно варьирует. При рождении или в первые дни постнатальной жизни выявляются многие врожденные пороки развития, хромосомные и генные синдромы, неонатальные формы болезней обмена веществ (адреногенитальный синдром, болезнь «кленового сиропа» и др.).

Дебют многих наследственных заболеваний происходит после периода нормального развития на протяжении первых лет жизни ребенка, когда выявляются признаки поражения нервной системы и других органов и систем организма. При этом ряд генетически детерминированных болезней обмена веществ характеризуется прогрессирующим течением (быстрым или относительно медленным) с постепенным регрессом психического и моторного развития, потерей имевшихся навыков. Появление симптомов болезни и ухудшение общего состояния нередко провоцируются интеркуррентной респираторной или желудочно-кишечной инфекцией, профилактической вакцинацией, погрешностью питания, травмой, хирургическим вмешательством. Подобное течение патологии свойственно лейкодистрофиям, мукополисахаридозам и другим болезням накопления, а также болезням обмена аминок- и органических кислот [13].

Отдельные формы наследственной патологии обнаруживаются в школьном возрасте или позже - хорея Гентингтона, синдром Кернса-Сейра, оптическая нейропатия Лёбера.

#### **4.7.4. Анализ фенотипических проявлений**

**Оценка физического развития.** При определении физического развития детей рекомендуется оценивать степень отставания в росте и пропорциональность телосложения. Наследственные формы низкорослосте™ могут носить характер как диспропорциональной карликовости, когда наблюдаются укорочение и деформации туловища и/или конечностей, так и пропорциональной задержки роста, при которой деформации опорно-двигательной системы отсутствуют. Степень задержки роста может быть различной, однако у большинства (75%) детей, страдающих генными и хромосомными синдромами, сопровождающимися низкорослостью, длина тела значительно ниже 5 центиля.

**Определение малых аномалий развития.** При оценке фенотипических особенностей отдельных болезней и синдромов особое внимание следует обращать на микроаномалии развития - незначительные изменения структуры тех или иных органов, не повреждающие их функции. Микроаномалии играют важную роль в дифференциальной диагностике, так как являются своеобразным фенотипическим маркером определенных наследственных и врожденных заболеваний. Оценка специфики, числа и сочетаний различных микроаномалий развития, как правило, не имеет самостоятельной диагностической значимости, но может эффективно использоваться на долабораторном этапе обследования для идентификации патологических состояний. Например, некоторым генетическим синдромам свойственны настолько типичные лицевые дисморфии, что позволяют обсуждать предварительный диагноз - так называемая «портретная» диагностика. Особенности строения лицевого скелета представлены изменениями формы или черт лица - например, лицо «эльфа» с курносом носом и улыбающимся ртом при синдроме Вильямса; грубые черты лица при мукополисахаридозах и ганглиозидозах; треугольное лицо и рот «скобкой» при синдроме Сильвера-Рассела; старческие черты при прогероидных синдромах. К микроаномалиям относятся и необычная форма носа - грушевидная (синдром Лангера-Гидеона), клювовидная (синдромы Секкеля и Рубинштейна-Тейби). Отмечены изменения размеров и формы рта и губ - «карпий» рот при некоторых хромосомных синдромах, микростомия при синдроме Рубинштейна-Тейби, макростомия - в случаях лепречаунизма (синдром Донохью) и синдрома Коффина-Лоури. Диагностическое значение имеют особенности формы и разреза глаз: гипертелоризм (синдромы Аарскога, Грега), телекант - увеличенное расстояние между внутренними углами глаз - (синдром Дубовица), монголоидный (синдром Дауна) и ан-

тимонголоидный разрезы глаз (синдромы Рубинштейна-Тейби, Коффина-Лоури, Нунан и др.). Аномалии ушных раковин в виде преаурикулярных выростов и фистул характерны для синдромов Гольденхара и Гольца. Крупные размеры ушных раковин в сочетании с удлинённым лицом, длинной нижней челюстью и высоким лбом свойственны пациентам с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X [10, 13].

**Оценка состояния нервной системы и психического развития.** Для анализа состояния ЦНС используются неврологическое и психологическое обследования с определением коэффициента интеллектуального развития (Ю), выявлением психологических особенностей, оценкой поведения больных. Важное значение имеют результаты дополнительных инструментальных исследований - электроэнцефалографии, электронейромиографии. В большинстве случаев требуется проведение компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга для выявления дизгенезий и пороков развития.'

Несмотря на полиморфизм и варьирующую экспрессивность наследственных заболеваний, при некоторых формах патологии умственная отсталость выражена незначительно и проявляется не у всех детей, а при других - присутствует у всех больных и достигает тяжелой степени. В частности, умеренная или легкая степень умственного недоразвития является непостоянным симптомом при синдромах Аарскога, Блума, Грега, Ленца, LEOPARD\*, Барта. При ганглиозидозах, синдромах Менкеса, Ретта и некоторых других, как правило, обнаруживается глубокое снижение интеллекта. Для хромосомных синдромов, в том числе обусловленных субмикроскопическими субтеломерными делециями, характерна значительная степень умственной отсталости. При синдроме Коффина-Лоури степень умственной отсталости зависит от пола пробанда: у мальчиков отмечается тяжелое интеллектуальное недораз-

витие, а у девочек обычно интеллект снижен лишь незначительно [9, 13].

Оценка психологического статуса больных позволяет выявить особенности поведения, имеющие определенное диагностическое значение. Так, агрессивность пациентов нередко встречается при хромосомном синдроме ХУ, умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X. Признаки аутизма обнаруживаются у больных с органическими ацидемиями, синдромом Ретта, умственной отсталостью, сцепленной с ломкой хромосомой X. Напротив, для детей с синдромом Вильямса характерно общительное доброжелательное поведение.

Во многих случаях умственная отсталость и аномалии поведения могут сочетаться с судорожным синдромом. Резистентные к терапии судороги часто встречаются при наследственных аминокислотопатиях, органических ацидемиях, лейкоцистрофиях, митохондриальных и пероксисомных болезнях. Нередко эпилептические приступы наблюдаются при синдромах Корнелии де Ланге, Кохена и др. При псевдогипопаратиреозе судорожные состояния обусловлены гипокальциемией и могут быть купированы правильно подобранным лечением.

Микроцефалия нередко сопровождается умственную отсталость у детей с различной хромосомной патологией, дизгенезиями мозга; она является неотъемлемым признаком материнской фенилкетонурии, синдромов Ретта, Коккейна, Секкеля и др. Микроцефалия может формироваться вторично при неадекватном лечении болезней, обусловленных дефектами обмена аминокислот и органических кислот.

"LEOPARD: L - лентиго (Lentiginosities), E - электрокардиографические изменения (ECG-defects), O - окулярный гипертелоризм (Ocular hypertelorism), P - стеноз легочной артерии (Pulmonic stenosis), A - патология гениталий (Abnormal genitalia), R - отставание в росте (Growth Retardation), D - глухота (Deafness).

Помимо этого при генетически детерминированной патологии, сопровождающейся нарушениями роста и развития, могут отмечаться другие признаки поражения нервной системы: атаксия (синдромы Маринеску-Шегрена, Коккейна, Кернса-Сейра, ксеродермы и умственной отсталости), парезы и параличи, нарушения мышечного тонуса (ганглиозидозы, органические ацидемии, аминокислотопатии, пероксисомные и митохондриальные болезни, синдромы Кохена, Маринеску-Шегрена и др.).

**Оценка состояния эндокринной системы.** Большое значение при обследовании больных с умственным недоразвитием и задержкой роста имеет определение состояния эндокринной системы. При синдромах с пропорциональной низкорослостью это особенно важно для проведения дифференциального диагноза с гипофизарным нанизмом и другими состояниями, характеризующимися недостаточностью соматотропного гормона.

Определение секреции тиреоидных гормонов необходимо для исключения генетически детерминированной патологии, - в симптомокомплекс которой входит гипотиреоз, - например, синдрома Йохансона-Близарра. Снижение функции паращитовидных желез обнаруживается при митохондриальных болезнях, синдроме CATCH 22 [14]. Клинические проявления гипопаратиреоза при нормальной или увеличенной секреции гормона - характерный признак наследственной остеодистрофии Олбрайта [15]. Отставание полового развития, гипогонадизм, который может проявляться уменьшением размеров гонад и наружных половых органов, крипторхизмом, гипоспадией, отсутствием или задержкой появления вторичных половых признаков, встречается почти у 25% детей с нарушением роста и развития (преимущественно с хромосомными и генными синдромами, такими как синдром Смита-Лемли-Опитца, камптомелическая дисплазия и др.).

Митохондриальным заболеваниям нередко сопутствует сахарный диабет. Поми-

мо этого диабет может встречаться у больных с синдромами Беквита-Видемана, остеодистрофией Олбрайта, наследственным полиэндокринным аутоиммунным синдромом. Сочетание сахарного и несахарного диабета характерно для синдрома Вольфрама.

Тяжелые нарушения функции надпочечников встречаются при различных формах адреногенитального синдрома.

**Оценка состояния других органов и систем.** Существенным признаком дифференциальной диагностики заболеваний детского возраста, характеризующихся отставанием психоречевого и физического развития, является соматическая патология. Хромосомные заболевания часто сопровождаются врожденными пороками внутренних органов в сочетании с малыми аномалиями. Пороки сердца и магистральных сосудов встречаются при синдромах Вильямса (надклапанный стеноз аорты), Нунан (стеноз легочной артерии), CATCH 22 (тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки, атрезия легочной артерии, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, общий артериальный ствол); нарушение внутрисердечной проводимости характерно для синдромов LEOPARD и Кернса-Сейра. Гипертрофическая кардиомиопатия нередко обнаруживается при митохондриальных энцефаломиопатиях, помимо того она служит характерным признаком синдрома Барта [13, 14, 16].

Аномалии мочевыводящей системы - удвоение, подковообразная деформация почек, мегауретер - выявляются при синдромах Корнелии де Ланге, Смита-Лемли-Опитца и др. Снижение функции почек, связанное с дисплазией почечной ткани (нефронофтиз), обнаруживается при синдроме Сениора, нефронофтизе Фанкони; нарушение функции почечных канальцев, приводящее к рахитоподобным деформациям скелета, характерно для болезни де Тони-Дебре-Фанкони, почечного канальцевого ацидоза, синдромов Лоу и Бартера, тирозинемии I типа и др.

В дифференциальной диагностике рассматриваемой группы заболеваний важна оценка изменений пищеварительной системы: полная или частичная адентия может сопутствовать синдрому Ленца, раннее выпадение зубов - синдрому Коккейна, позднее прорезывание - синдромам Дубовица, Корнелии де Ланге и др. Помимо этого при синдромах Кохена, Гольтца-Горлина, Дубовица и др., как правило, наблюдаются неправильное расположение и форма зубов, нарушение строения эмали, множественный кариес.

Расщепление губы и/или неба характерно для камптомелической дисплазии, синдрома Дубовица и др., высокое арковидное нёбо - для лепречаунизма, синдромов Рубинштайна-Тейби, Целльвегера, Корнелии де Ланге. Аномалии строения желудочно-кишечного тракта в виде атрезии, стеноза, неперфорированного ануса встречаются при синдроме Опитца-Каведжиа. Важным признаком болезней накопления (мукополисахаридозов, гликогенозов и др.) и пероксисомных заболеваний (синдрома Целльвегера и др.) служит увеличение размеров печени.

Значимым критерием дифференциальной диагностики является состояние зрения и слуха. Тугоухость и глухота с высокой частотой встречаются при мукополисахаридозах, синдромах Гольтца-Горлина, Целльвегера, LEOPARD, MELAS и др. митохондриальных энцефалопатиях.

Нарушение зрения наблюдается в виде аномалий размеров глазного яблока, патологии передней камеры глаза, глазного дна, сетчатки, дефектов конвергенции. Так, помутнение хрусталика характерно для галактоземии, псевдогипопаратиреоза, синдромов Коккейна, Маринеску-Шегрена, Сенгера и др., помутнение роговицы - для мукополисахаридозов, подвывих хрусталика - для синдрома Вейля-Маркезани, гомоцистинурии, атрофия зрительных нервов - для ганглиозидозов, синдрома Коккейна и др., микрофтальм -

для синдрома Кохена, панцитопении Фанкони и др., пигментная дегенерация сетчатки - для синдрома Кернса-Сейра. У детей с синдромом Лоу катаракта обычно сочетается с глаукомой. При синдроме Целльвегера могут встречаться различные патологии органа зрения: катаракта, глаукома, помутнение роговицы, пигментный ретинит.

Нередко у детей, страдающих задержкой психоречевого и физического развития, наблюдаются различные изменения кожи, подкожной клетчатки, волос, ногтей. Часто обнаруживается нарушение пигментации кожи. Например, пигментные пятна цвета «кофе с молоком», участки гипер- и гипопигментации типичны для синдромов Блума, Гольтца-Горлина, панцитопении Фанкони. Мелкие темные пигментные пятна встречаются при синдроме LEOPARD; истончение, морщинистость кожи с липоатрофией и уменьшением потовых желез характерны для синдрома Коккейна и лепречаунизма. Сухость кожи и эритематозные высыпания наблюдаются у детей с болезнями обмена аминокислот и органических кислот.

Изменения волос в виде парциальной алопеции встречаются у больных с синдромами Секкеля, Коккейна, Гольтца-Горлина, с поздней формой множественного дефицита карбоксилаз и др. Гирсутизм и гипертрихоз свойственны синдрому Корнелии де Ланге и мукополисахаридозам. Типичным признаком синдрома Менкеса является своеобразное сочетание светлых, редких, перекрученных волос (*pili torti*) и бледной, сухой, перерастяжимой кожи (*cutis laxa*). Для аргининантарной ацидемии характерны повышенные ломкость и сухость волос [13].

Диагностическую значимость могут иметь особенности показателей кроветворной и иммунной систем. Стойкая, резистентная к лечению анемия с угнетением всех ростков кроветворения отмечается при панцитопении Фанкони. Гипохромная анемия может быть обусловлена патологи-

ей других органов и систем. Например, при синдроме Сениора анемия обычно сопутствует хронической почечной недостаточности. Нейтропения, обуславливающая нередкое развитие септических осложнений, характерна для митохондриального синдрома Барта. Анемия, нейтро- и тромбоцитопения часто встречаются у детей с органическими ацидемиями.

В то же время склонность к частым инфекциям верхних дыхательных путей и носоглотки при наследственных болезнях не всегда свидетельствует о нарушениях иммунной системы. Например, бронхолегочные заболевания и риниты - частый симптом мукополисахаридоза I типа и синдрома Блума. Однако при мукополисахаридозе эти проявления не связаны с дефектом системы иммунитета, а обусловлены гиперпродукцией слизи, в то время как при синдроме Блума выявляется дефицит иммуноглобулинов А и М. Поражение иммунной системы при этом заболевании предрасполагает к развитию злокачественных опухолей лимфатической системы и желудочно-кишечного тракта. Большую ценность в диагностике предопухолевого состояния имеет выявление повышенного количества сестринских хроматидных обменов в культуре лимфоцитов и фибробластов. Увеличение риска малигнизации характерно также для панцитопении Фанкони и синдрома пигментной ксеродермы с умственной отсталостью. При названных заболеваниях обнаруживаются выраженные нарушения репарации ДНК, вероятно, являющиеся причиной опухолевого роста клеток.

**Исследование обмена веществ.** Отличительной чертой некоторых синдромов является расстройство минерального обмена. Выяснение состояния фосфорно-кальциевого гомеостаза при заболеваниях, сопровождающихся низкорослостью и аномалиями скелета, не только позволяет выделить группу метаболических остеопатий, но и способствует разграничению других нозологических форм. Нарушение обмена кальция может быть результатом де-

фекта клеточной рецепции паратгормона (гипокальциемия при псевдогипопаратиреозе). Следствием изменения метаболизма витамина D служат транзиторная гиперкальциемия при синдроме Вильямса и метафизарной хондродисплазии Янсена, а также нарушение реабсорбции фосфатов в почечных канальцах и низкий уровень фосфора в крови при витамин D-резистентном рахите.

Исследование состояния углеводного обмена нередко позволяет выявить различные нарушения. В частности, при лепреаунизме отмечается выраженная гипогликемия, обусловленная гиперплазией островкового аппарата поджелудочной железы. Развитие гипогликемических состояний, особенно в утренние часы, характерно также для синдрома Барта.

Изучение показателей энергетического обмена имеет важное значение для дифференцирования митохондриальных болезней, сопровождающихся низкорослостью и задержкой психического развития. Типичным признаком большинства форм данной патологии (синдромов Кернса-Сейра, MELAS, MERRF и др.) служат высокое содержание молочной и пировиноградной кислот в крови, изменение параметров перекисного окисления липидов, повышенная экскреция почками ряда органических кислот (например, 3-метилглутаконовой кислоты при синдроме Барта). В некоторых случаях для подтверждения диагноза митохондриального заболевания требуются проведение морфологического исследования биоптата скелетной мышцы (выявление феномена «шероховатых» красных волокон - RRF), анализ активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови.

Таким образом, для установления точного диагноза у детей с сочетанной задержкой роста и психического развития требуется проведение следующего комплекса исследований:

- генеалогический анализ;
- выяснение анамнестических сведений;

- антропометрия с определением соотношения длины туловища и конечностей;
- определение коэффициента интеллектуального развития и психологического статуса;
- оценка состояния нервной системы с использованием ЭЭГ-, КТ- и/или МРТ-исследований;
- оценка специфики, числа и сочетаний микроаномалий развития;
- определение состояния внутренних органов с проведением ЭКГ- и ЭХО-КГ-исследований, выявление врожденных пороков развития;
- анализ функций эндокринной системы с определением уровня гормона роста на фоне фармакологических проб, исследования половых, тиреоидных гормонов, а также стандартного глюкозотолерантного теста;
- оценка состояния зрения и слуха;
- исследование кариотипа;
- анализ показателей фосфорно-кальциевого, энергетического обмена.

#### **4.7.5. Роль генетических факторов в генезе скелетных аномалий и задержки физического развития детей**

Наряду с важнейшей ролью наследственности в нервно-психическом развитии детей, генетические факторы вносят существенный вклад как в процессы нормального физического развития ребенка, так и в нарушения этих процессов. Наследственные болезни оказывают отрицательное влияние на нормальное течение процессов роста и развития детей, при этом в большинстве случаев в сторону задержки физического развития. Генные мутации часто приводят к сочетанным дефектам, например, отклонениям в нервно-психическом развитии в сочетании с задержкой роста или задержка роста может сочетаться с патологией внутренних органов и др. [17-19]. Подобные сочетания обусловлены тесным взаимодействием многих факторов, участвующих в регуляции процессов нормаль-

ного роста и развития ребенка, и дисбаланс в функционировании отдельных звеньев системы регуляции, вызванный генетическими или средовыми влияниями, неизбежно отражается на физическом и нервно-психическом развитии ребенка [20-22]. В связи с этим при диагностике наследственных заболеваний, сопровождающихся аномалиями скелета, необходимо учитывать генетические данные, проводить оценку эндокринного статуса ребенка, выявлять степень отклонений показателей физического развития от нормы, оценивать данные лабораторных исследований - показателей минерального обмена, водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия и др. [23, 24].

Из медико-генетической практики известно, что многие наследственные болезни с аномалиями скелета часто протекают под маской хорошо известных педиатрам патологических состояний и особенно часто под маской рахита.

#### **4.7.6. Аномалии скелета, связанные с рахитом и рахитоподобными заболеваниями**

Рахит имеет широкое распространение среди детей, особенно раннего детского возраста [25, 26]. В настоящее время наблюдается учащение тяжелых форм рахита.

Количество ошибок при его диагностике не уменьшается и даже возрастает. Из-за легкомысленного отношения к этому заболеванию поздно диагностируются наследственные заболевания, протекающие под маской рахита (так называемые «рахитоподобные» заболевания), позднее начало лечения которых приводит к тяжелой инвалидизации ребенка. Глубокие исследования метаболизма витамина D привели к созданию концепции о D-эндокринной системе [27-31], Это позволило по-новому подойти к решению проблем диагностики и лечения группы рахитоподобных болезней.



Наследственные рахитоподобные заболевания относительно часто встречаются в педиатрической практике (1 : 20 000 детей) и включают более 40 нозологических форм, из которых наиболее распространенными являются: фосфат-диабет - X-сцепленное, доминантное заболевание, проявляющееся варусными деформациями, не купирующимися обычными антирахитическими дозами витамина D, гипофосфатемией, гиперфосфатурией, рентгенологическими признаками остеомалации; витамин D-зависимый рахит - аутосомно-рецессивное заболевание, отличающееся ранним началом, выраженными костными деформациями, прогрессирующими на фоне профилактических или обычных лечебных антирахитических доз витамина D, дистрофией эмали зубов, нередко судорогами, мышечной гипотонией, алопецией, снижением содержания метаболитов витамина D в крови, гипокальциемией; болезнь де Тони-Дебре-Фанкони - аутосомно-рецессивное заболевание с полидипсией, полиурией, задержкой статико-моторного развития, выраженными костными деформациями скелета, отставанием физического развития, нормальным интеллектом, глюкозурией, гиперфосфатурией, гипераминоацидурией, гиперкальциурией, протеинурией; почечный канальцевый ацидоз - генетически гетерогенен, характерны вальгусные деформации нижних конечностей, полиурия, полидипсия, нефрокальциноз, метаболический ацидоз в крови, щелочная реакция мочи; тирозинемия; синдромы мальабсорбции представляют собой дисахаридазную недостаточность с клинической симптоматикой целиакии, кишечными формами муковисцидоза; первичный гиперпаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, синдром Бартера - гипохлоремический алкалоз; болезнь McCune-Albright - остеодисплазия; нефронофтиз Фанкони - низкий рост, хроническая почечная недостаточность, гипокалиемические кризы.

Масками как рахита, так и наследственных рахитоподобных заболеваний

служат также некоторые другие наследственные болезни, в их числе - гликогенозы, непереносимость фруктозы, болезнь Гоше и др., а также приобретенные заболевания - нарушения метаболизма витамина D при приеме фенобарбитала, атрезия желчных протоков, гипомагниемия и др.

В результате исследования рахитоподобных болезней определены контингенты детей, которые должны обследоваться при подозрении на эту патологию, и разработаны программы их ранней верификации (П.В.Новиков; А.В.Шилов [23, 24]).

Контингенты детей для специального обследования на рахитоподобные заболевания:

- 1) дети с клинической симптоматикой витамин D-дефицитного рахита и отсутствием эффекта от обычной антирахитической терапии витамином D;
- 2) дети с наличием в семье ребенка или одного из родителей, больного рахитоподобным заболеванием;
- 3) дети с наличием костных деформаций нижних конечностей;
- 4) дети, в семьях которых выявлены нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Диагностическая программа для выявления рахитоподобных заболеваний включает:

- сбор генеалогических данных (наличие аналогичных заболеваний у родителей и родственников);
- рентгенографию трубчатых костей верхних и нижних конечностей (активность процесса);
- определение pH утренней мочи;
- клинический анализ мочи с определением протеинурии, лейкоцитурии, эритроцитурии;
- исследование суточной экскреции с мочой кальция и фосфора;
- определение активности щелочной фосфатазы крови;
- скрининг-тесты на глюкозу и гипераминоацидурию (глюкотест, тест на альфа-аминоазот);

- пробу Сулковича;
  - исследование уровней кальция и фосфора крови у родителей;
  - ультразвуковое исследование почек.
- Терапия наследственных рахитоподобных заболеваний проводится по следующим направлениям:

1) ликвидация остеопороза; с этой целью применяются витамин D (лечебные дозы колеблются от 10 000 МЕ до 300 000 МЕ в сутки в зависимости от нозологической формы) и его активные метаболиты вточной дозе от 0,5 мкг до 5-10 мкг);

2) устранение метаболического ацидоза с использованием щелочных препаратов, бикарбоната натрия, димефосфона;

3) восстановление нарушенного дефицита минеральных веществ - кальция, фосфора, калия, магния;

4) профилактика вторичных микробно-воспалительных процессов;

5) симптоматическая терапия и хирургическая коррекция выраженных костных де-

формаций нижних конечностей (выраженные костные деформации, нарушающие функцию движения при наличии клинико-лабораторных показателей, свидетельствующих о ремиссии заболевания).

Ранний дифференциальный диагноз и установление истинной природы заболевания - основа адекватной терапии и предупреждения повторного возникновения аналогичного наследственного заболевания в семье.

Представленные в данном разделе материалы направлены на выработку у педиатра генетического кругозора и способов рассмотрения патологических проявлений болезни с генетических позиций. Это дает возможность повседневную патологию оценить более широко и использовать рекомендуемые подходы для раннего выявления наследственной природы заболеваний, а также применить адекватную тактику их терапевтической коррекции.

## Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Ветров В.П. и др. Клиническая генетика и педиатрия. Лекция для врачей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1994; (приложение): 63.
2. Вельтищев Ю.Е. Проблемы охраны здоровья детей России. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2000; 1: 5-9.
3. First L.R., Palfrey J.S. The infant or young child with developmental delay. *New Eng J Med* 1994; 330: 478-83.
4. Новиков П.В., Вельтищев Ю.Е. Роль наследственности в патологии детского возраста: методы диагностики, терапии, профилактики. Лекция для врачей. Российский вестник перинатологии -и педиатрии 2002; (приложение): 81.
5. Shevell M., Ashwal S., Donley D., et al. Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurol* 2003; 60: 367-80.
6. Simeonsson R.J., Sharp M.C. Developmental delays. In: *Primary pediatric care*. R.A.Hoekelman, S.B.Friedman, N.M.Nelson, et al., eds. St.Louis: Mosby-Year book, 1992; 867-70.
7. Kinsbourne M., Graf W.D. Disorders of mental development. In: *Child neurology*, 6th ed. J.H.Menkes, H.B.Sarnat, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 1155-211.
8. Ворсанова СТ., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Ростов-на-Дону, 1999; 191.
9. De Vries B., White S.M., Knight S.J., et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001; 38:145-50.
10. De Vries B., Mohkamsing S., van den Ouweland A., et al. Screening for fragile X syndrome among the mentally retarded: a clinical study. *J Med Genet* 1999; 36: 467-70.
- И.Улас В.Ю. Роль цитогенетических и цитологических аномалий в проявлениях клинического полиморфизма синдрома Ретта у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1994; 22.

12. Uusimaa J, Retries A.M., Rantala H, et al. Childhood encephalopathies and myopathies: a prospective study in a defined population to assess the frequency of mitochondrial disorders. *Pediatrics* 2000; 105: 598-603.
13. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей: Руководство для врачей. Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой. М.: Медицина, 2001; 432.
14. Котлукова Н.П, Симонова Л.В, Жданова Л.И. и др. Современные представления о механизмах развития кардиоваскулярной патологии у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2003; 3: 28-33.
15. Казанцева Л.З, Новиков П.В., Белова Н.А. и др. Наследственная остеоидистрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1998; 5: 43-5.
16. Николаева Е.А, Леонтьева И.В, Семенов В.А. и др. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1998; 5: 37-40.
17. Наследственная патология человека. Под ред. Ю.Е.Вельтищева, Н.П.Бочкова. М., 1992; 1: 276, 2: 246.
18. Баранов А.А., Шиляев Р.Р., Чемоданов В.В. и др. *Болезни детей раннего возраста*. М, Иваново, 1996; 240.
19. Диагностика и профилактика ранних отклонений в состоянии здоровья детей. Под ред. В.А.Доскина, М.Н.Рахмановой. М, 1993; 105.
20. Кабак С.Л., Фещенко С.П, Аниськова Е.П. Костно-суставная система. Морфологические и биохимические аспекты формирования. Минск, 1990; 181.
21. Докторов А.А, Денисов-Никольский Ю.И, Жилкин Б.А. Структурная организация костного минерала. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 1996; (12): 687-91.
22. Бычков С.М, Кузьмина С.А. Протеогликаны и клетки. *Бюлл. exper. биол. и мед.* 1996; 121(2): 124-7.
23. Новиков П.В. Клинико-генетические основы дифференциальной диагностики, профилактики и лечения рахита и наследственных рахитоподобных заболеваний у детей. Автореф. дисс.... докт. мед. наук. М, 1992.
24. Шилов А.В, Новиков П.В. Дифференциальная диагностика рахитоподобных заболеваний у детей. *Педиатрия* 1979; (9): 65-70.
25. Шабалов Н.П. Рахит. *Детские болезни*. СПб.: Сотис, 1993; 60-72.
26. Запруднов А.М., К.И.Григорьев. Рахит у детей. М, 1997; 58.
27. Спиричев В.Б. *Вестник АМН СССР* 1986; (11): 84-90.
28. Vitamin D: chemical, biochemical and clinical update. Ed. Norman A.W.e.a. Berlin, 1985.
29. Reichel H, Koeffler H.P, Norman A.W. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *New Eng J Med* 1989; 320(15): 980-91.
30. De Luca H.F. The vitamin D system in the regulation of calcium and phosphorus metabolism. W.O.Atwater Memorial Lecture. *Nutr Rev* 1979; 37:161.
31. Brown A.J, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999; 277(2)(Pt2): F157-75.

## ГЛАВА 5. Хромосомные синдромы и аномалии

### 5.1. Современная классификация и номенклатура хромосомных аномалий

В настоящее время известно, что практически все хромосомные синдромы и аномалии у детей сопровождаются задержкой психомоторного, умственного и физического развития. Эти нарушения характерны для аномалий аутосом, реже - гоносом (половых хромосом) [1, 2]. В диагностике хромосомных синдромов и аномалий применяют цитогенетические методы. Аномалии аутосом и гоносом могут быть связаны как с различными структурными преобразованиями, так и с изменением числа хромосом в клеточном ядре. Численные изменения хромосомных наборов (кариотипов) могут быть двух видов: (1) полиплоидии - умножение полного хромосомного набора, или генома, кратное гаплоидному числу хромосом ( $n = 23$ ); (2) анеуплоидии - увеличение или уменьшение числа хромосом в наборе, не кратное гаплоидному. Оба типа количественных изменений кариотипа обусловлены, как правило, патологией мейоза или митоза. Структурные изменения могут затрагивать всю хромосому либо сопровождаться изменением количества генетического материала в ядре или же его перемещением.

Сбалансированными по хромосомным изменениям называются такие кариотипы, в которых присутствует весь набор генов, однако расположение их в пределах хромосом или между хромосомами отличается от нормального. В отдельных случаях

дети-носители сбалансированного по изменениям кариотипа фенотипически нормальны, но для их потомства в будущем возникает большой риск иметь больного ребенка. В других случаях носители сбалансированного кариотипа имеют различные врожденные пороки и/или микроаномалии развития (ВПР и МАР), а также нервно-психические нарушения.

Цитогенетически структурные перестройки хромосом классифицируются по принципу линейной последовательности расположения генов: делеции (нехватка), дупликации (удвоение), инверсии (перевортывание), инсерции (вставки) и транслокации (перемещение) хромосом. В основном, все хромосомные синдромы (исключением часто являются заболевания, связанные с аномалиями половых хромосом) определяют при рождении ребенка или в первый год его жизни.

Хромосомные болезни или синдромы могут проявляться и в так называемых «мозаичных формах», к которым приводит неправильное деление клеток на различных стадиях эмбрионального развития (то есть внутриутробно). Как правило, при мозаичных формах хромосомных синдромов отсутствуют отдельные характерные признаки и наблюдают более легкое течение заболевания, но доминирующие признаки практически всегда присутствуют.

Отмеченные выше сбалансированные изменения хромосом обычно не ведут к аномалиям фенотипа, но в последнее время появляются публикации, в которых при названных нарушениях описываются хромосомные синдромы [3-5]. Кроме того, описаны и семейные случаи, когда одни члены семьи, имея сбалансированный кариотип или дополнительную маркерную хромосому, здоровы, тогда как другие имеют признаки хромосомного синдрома, в том числе и задержку психомоторного развития [6, 7]. Подобные случаи вызывают определенные трудности в цитогенетической диагностике, связанные с ограничением возможности классических методов [4, 5, 8]. Цитогенетические методы диагностики позволяют судить о кариотипе больного - числе и структуре хромосом. Однако эти методы не информативны в диагностике умственной отсталости и ВПР при хромосомной патологии типа добавочных маркерных хромосом, сложных случаев хромосомного мозаицизма с небольшой долей аномальных клеток, одновременном участии в хромосомных перестройках более трех хромосом, сбалансированных транслокаций. Перечисленные аномалии могут приводить к болезням (синдромам), которые описаны ниже. В настоящее время эти трудности практически преодолены, и это связано с развитием такой науки, как молекулярная цитогенетика [5-7, 9-11].

Достижения молекулярной цитогенетики в последние десятилетия связаны с принципиально новыми подходами к диагностике наследственно обусловленной патологии и, в частности, хромосомных аномалий [3, 5, 7, 12-14]. Это стало возможным в результате разработки и внедрения в клиническую цитогенетику комплекса новых технологий, таких как ДНК диагностика, гибридизация нуклеиновых кислот на препарате [9, 15], а также компьютерных систем для анализа хромосом [16]. ДНК диагностика основана на использовании технологии рекомбинантных молекул ДНК и приготовлении специальных проб для

выявления и молекулярного анализа генетических дефектов [17-19]. Флюоресцентная гибридизация на препарате (FISH - fluorescence *in situ* hybridization) включает применение специально подготовленных (флюоресцирующих) ДНК проб для выявления генетических дефектов на хромосомном уровне после проведения молекулярно-цитогенетической процедуры с использованием современной флюоресцентной микроскопии. Компьютерные системы для анализа хромосом включают специальные телекамеры для выявления сверхслабых сигналов после проведения гибридизации, а также программы, позволяющие проводить автоматизированный анализ хромосом и высокоэффективную многоцветовую детекцию ДНК зондов для диагностики хромосомных и генных нарушений на микроскопическом уровне [16].

Идентификация хромосомной патологии базируется на основе использования различных типов ДНК зондов [17-20], позволяющих маркировать индивидуальные хромосомы или их отдельные участки. ДНК зонды, как правило, представляют собой клонированные фрагменты генома человека или их отдельных участков, при гибридизации которых с метафазными или интерфазными хромосомами можно определить особенности хромосомного набора и наличие даже незначительных хромосомных нарушений, что невозможно выявить классическими цитогенетическими методами [10, 14, 21]. Наиболее часто в клинической цитогенетике применяют хромосомоспецифичные центромерные ДНК зонды, позволяющие эффективно определять распространенные хромосомные нарушения, такие как синдромы Дауна, Патау, Эдвардса, Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера, трисомии X, дисомии Y, особенно их мозаичные формы с небольшим процентом аномальных клеток.

Для успешной идентификации наиболее частых и социально значимых хромосомопатий необходимо располагать большой коллекцией хромосомоспецифичных ДНК зондов. Оригинальная коллекция ДНК проб соз-

дана в Центре психического здоровья РАМН и Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава [16,18-20,22, 23]. Она эффективно используется для определения сложных форм хромосомной патологии, ведущей к нарушению психического, умственного, физического развития, а также к ВПР. При этом используется многоцветовая флуоресцентная гибридизация на препарате для маркирования хромосом или их участков, включая центромерные и теломерные районы и их индивидуальные сегменты. Для повышения эффективности молекулярно-цитогенетической диагностики были разработаны также оригинальные методы «быстрой» FISH (в течение 15-20 мин), специально адаптированные для эффективной идентификации хромосом и их нарушений [15, 24].

Благодаря оригинальным подходам и методическим разработкам, диагностика охватывает практически весь спектр хромосомных аномалий, что, в первую очередь, позволяет выделять из обширной группы детей с недифференцированной задержкой умственного и психомоторного развития как редкие, так и мозаичные формы хорошо известных хромосомных синдромов [15-18, 22].

Кариотип человека в норме, а также при хромосомных заболеваниях требует унифицированной системы описания или символики хромосом. В настоящее время клинические генетики и цитогенетики, невропатологи, педиатры, психологи и психиатры используют для описания хромосомных аномалий и синдромов «Международную систему для цитогенетической номенклатуры человека (1995; 2005)» («An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995; 2005)», или «ISCN 1995; 2005») [25].

В номенклатуре существует определенная символика для описания как нормальных кариотипов (46,XY - мальчик и 46,XX - девочка), так и всех типов хромосомных аномалий. Структурные аномалии типа делеции, дупликаций, инверсий, инсерций и транслокаций обозначаются как *del*, *dup*, *inv*, *ins* и *f*, соответственно. Маркерные

хромосомы в кариотипе обозначаются как *mar*, а кольцевая хромосома - *г*. При рассуждении о происхождении различных аномалий хромосом, в том числе и маркерных, применяют обозначение *der* (*derivation* - происхождение). Численные аномалии обозначаются измененным числом хромосом в кариотипе и указанием */+* или */-* той или иной присутствующей или отсутствующей хромосомы (исключением являются половые хромосомы, при количественных аномалиях которых */+* или */-* никогда не ставятся). Например, синдром Дауна в цитогенетической номенклатуре записывается как 47,XX,+21 (девочка) и 47,XY,+21 (мальчик), синдром Тернера - 45,X, а синдром Клайнфелтера - 47,XXY. Причем, отсутствие одного из гомологов хромосом или его части (делеция) в кариотипе, несмотря на тип аберрации (численной или структурной), носит название моносомии (полной или частичной), а присутствие - трисомии (полной или частичной). Полиплоидии отражаются только числом хромосом. При мозаицизме обозначают каждый аномальный и нормальный клон, после которого записывают число проанализированных клеток с данным кариотипом. Например, запись кариотипа 47,XY,+21[60]/46,XY[40] говорит о том, что у мальчика с мозаичной формой синдрома Дауна при анализе 100 клеток обнаружено 40 клеток с нормальным мужским кариотипом и 60 клеток с регулярной трисомией по хромосоме 21, характерной для детей с синдромом Дауна.

В последних вариантах номенклатуры (1995; 2005) введены обозначения для молекулярно-цитогенетической диагностики (ISH - гибридизация на препарате). При описании хромосомного набора врач-цитогенетик должен указать на присутствие */+* или отсутствие */-* хромосомного материала после проведения анализа под микроскопом интерфазных или метафазных ядер. При этом непременно следует указать хромосомную специфику и название ДНК пробы, применяемой в конкретном случае.

## 5.2. Синдромы, связанные с аномалиями аутосом (хромосомы 1-22)

Практически все хромосомные синдромы характеризуются нервно-психическими нарушениями, ВПР и/или МАР. На первом году жизни ребенка можно выявить многие из них. Показано, что из нескольких сотен хромосомных аномалий только 7<sub>6</sub> часть можно считать хромосомными синдромами, то есть клинически распознаваемыми состояниями [4]. Ниже приведены краткие характеристики наиболее распространенных и клинически распознаваемых хромосомных синдромов.

### 5.2.1. Моносомии длинного плеча хромосомы 1 (1q-)

В зависимости от утраченного района на длинном плече хромосомы 1 моносомии делятся на проксимальные, промежуточные (интерстициальные) и дистальные делеции [1, 4, 26]. Для больных с проксимальной делецией (q21-25) характерны пренатальная гипоплазия (масса тела 2000-2400 г), задержка психомоторного развития, микробрахицефалия, расщелины губы и неба, низкорасположенные ушные раковины, короткие пальцы кистей и стоп, дисплазия ногтей, паховые и пупочные грыжи, гипоплазия гениталий, крипторхизм. Встречаются пороки сердца и гипоплазия почек. На рис. 5.1 представлен мальчик с типичной клинической картиной проксимальной делеции длинного плеча хромосомы 1 в результате транслокации хромосомы 1 и 17. Диагноз поставлен с помощью молекулярно-цитогенетических методов [13].

Промежуточные (интерстициальные) делеции характеризуются пренатальной гипоплазией (средняя масса тела 2100 г при доношенной беременности), задержкой психомоторного развития, микроцефалией, широким плоским переносьем, микрогенией, низкорасположенными де-

формированными ушными раковинами, клинодактилией. Наблюдаются расщелины губы и неба, а также пороки сердца и мочевой системы [27].

Для делеции дистального района (q41 → qter) длинного плеча хромосомы 1 характерны задержка психомоторного развития, микробрахицефалия, короткий широкий нос, эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, уплощенный фильтр, длинная верхняя губа с красной каймой, микроретрогения, низкорасположенные ушные раковины. Редко встречаются расщелины губы и неба, врожденные пороки сердца, гипоспадия у мальчиков. Одним из характерных признаков частичной (дистальной) моносомии 1q является агенезия мозолистого тела [28].

Моносомии длинного плеча хромосомы 1 проксимального, интерстициального и дистального типов можно назвать хромосомными синдромами, так как при наличии большинства перечисленных признаков следует говорить о клинически распознаваемых заболеваниях.

Из аномалий хромосомы 4 клинически поставить диагноз можно детям с синдромом Вольфа-Хиршхорна или частичной моносомией короткого плеча хромосомы 4 (4p-).

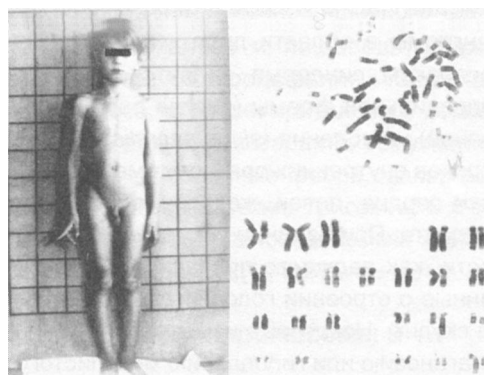


Рис 5.1. Фенотип и кариотип ребенка с проксимальной делецией длинного плеча хромосомы 1 в результате транслокации хромосом 1 и 17.

### **5.2.2. Синдром Вольфа-Хиршорна (моносомия короткого плеча хромосомы 4 - 4p-)**

Синдром моносомии по короткому плечу хромосомы 4 описали независимо друг от друга Wolf и Hirschorn et al. в 1965 г. [4, 29]. С тех пор синдром носит свое название по фамилиям впервые его описавших авторов. Частота встречаемости в популяции 1 случай на 100 000. При данном синдроме обнаруживают утрату части материала (делецию) короткого плеча хромосомы 4. Длина делегированного сегмента обычно составляет около половины длины короткого плеча хромосомы 4. Дети с синдромом Вольфа-Хиршорна рождаются у молодых родителей в срок с резко выраженной гипотрофией (средняя масса тела 2000 г). Основным клиническим признаком синдрома является резкая задержка психомоторного и физического развития, а характерные проявления выражаются в микроцефалии, гипертелоризме, клювовидном носе с выступающим надпереносьем, микрогении, деформированных оттопыренных ушных раковинах с преарикулярными складками, гипоспадии, гипотонии мышц, судорогах (нередко со смертельным исходом) [29]. Часто встречаются расщелины верхней губы и нёба, деформации стоп, маленький рот с опущенными углами, эпикант. Описаны также небольших размеров гемангиомы в области лица. Характерным признаком синдрома является наличие неправильной формы (иногда воронкообразной) углубления (*sinus sacralis*). Среди пороков внутренних органов отмечают пороки сердца, почек, желудочно-кишечного тракта. При наличии умственной отсталости, как ведущего признака синдрома, данные о строении головного мозга весьма скудны. Некоторые из авторов отмечают агенезию или гипоплазию мозолистого тела, гипоплазию мозжечка или недоразвитие его червя, другие - не выявляют аномалий мозга [30]. Комплекс аномалий

внутренних органов и характерный фенотип позволяют предположить диагноз при клиническом осмотре.

### **5.2.3. Синдром «крика кошки» (моносомия короткого плеча хромосомы 5 - 5p-)**

В настоящее время выделено несколько клинически очерченных синдромов, связанных с аномалиями хромосомы 5, один из которых носит название синдром «кошачьего крика» (моносомия по короткому плечу хромосомы 5).

В 1963 году J. Lejeun et al. [4], обследуя детей со специфическими черепно-лицевыми дисморфиями и необычным плачем, напоминающим кошачье мяуканье, обнаружили укорочение одной из хромосом группы В. Впоследствии, при применении методов дифференциального окрашивания, было установлено, что у больных имеется делеция короткого плеча хромосомы 5. Синдром, учитывая основной его признак - специфический детский крик, связанный с изменениями гортани (сужение, мягкость хрящей, отечность или необычная складчатость слизистой оболочки, уменьшение надгортанника), стали называть синдромом «кошачьего крика». Этот синдром встречается чаще всех других синдромов, связанных с делециями аутосом. Его частота составляет 1 на 45 000-50 000 рождений, а среди умственно отсталых детей - 1,5 на 1000. Цитогенетические исследования обнаруживают выраженный полиморфизм: от утраты трети до половины длины короткого плеча хромосомы 5. Потери всего короткого плеча или небольшого его фрагмента встречаются редко. Клиническая картина синдрома связана с утратой даже небольшого участка короткого плеча хромосомы 5 (5p15.1-p15.2) [31]. Корреляция частоты рождения детей с синдромом и возрастом родителей не выявлена. Девочки встречаются несколько чаще мальчиков. Продолжительность жизни больных точно



не установлена. В большинстве случаев смерть наступает от присоединившейся инфекции, пневмонии и дыхательной недостаточности. Дети рождаются с несколько сниженной массой тела - 2500 г. Характерными признаками являются: специфический плач, отставание умственного и физического развития, микроцефалия, низкорасположенные деформированные ушные раковины, микрогения, лунообразное лицо, гипертелоризм и антимонголоидный разрез глазных щелей, эпикант, косоглазие и гипотония мышц. У трети больных обнаруживают атрофию зрительного нерва. Такие диагностические признаки, как лунообразной формы лицо, «кошачий крик», мышечная гипотония с возрастом постепенно исчезают, а микроцефалия, косоглазие, отставание умственного и физического развития прогрессируют. Из пороков внутренних органов чаще всего встречаются пороки сердца (дефекты перегородок, незаращение баталлова протока). В отдельных случаях при аутопсии обнаруживают аринэнцефалию, микрогирию больших полушарий, гипоплазию мозжечка, внутреннюю гидроцефалию [30]. Встречаются пороки развития почек и желудочно-кишечного тракта.

#### **5.2.4. Трисомия хромосомы 8**

Трисомия хромосомы 8, впервые описанная в конце 60-х годов [1, 4], достаточно хорошо изучена. В настоящее время описано более 200 случаев [32]. В отличие от всех аутосомных трисомий (синдромов Дауна, Эдвардса, Патау), при которых, в основном, встречаются полные формы заболевания, - при трисомиях 8 преобладают мозаичные формы. Пока не установлены минимальная доля аномальных клеток и корреляция между выраженностью фенотипических проявлений и соотношением трисомных и нормальных клеток в организме пораженного ребенка. Более того, клинических различий в полной и моза-

ичной форме заболевания не обнаружено, что позволяет объединить этих больных в одну группу. Популяционная частота трисомий 8 точно не известна. Среди больных чаще встречаются дети мужского пола (примерное соотношение лиц мужского и женского пола - 5:2). Дети рождаются доношенными, с нормальной массой тела. При рождении и в дальнейшем они не отстают в росте. Наблюдается умеренная задержка умственного развития. Очевидно, это связано с тем, что около 90% случаев трисомий 8 представлены мозаичными формами. Частый признак этой трисомии - поражение головного мозга. В основном, наблюдают агенезию мозолистого тела, гидроцефалию. Дети при трисомии 8 с пороком мозга (особенно при мозаичных формах) доживают до 12-17 лет. Определены специфические признаки для данного синдрома, к которым относятся выпуклый лоб, вывернутая нижняя губа, аплазия надколенника, контрактуры, глубокие борозды между межпальцевыми подушечками, пороки мочевой системы (в основном, гидронефроз). Из других признаков наблюдают косоглазие, эпикант, высокое небо, микрогнатию, деформированные ушные раковины с аномальными мочками, короткую складчатую шею, камптодактилию, клинодактилию, сколиоз, аномалии тазобедренных суставов, косолапость, паховые грыжи, крипторхизм, пороки сердца и желудочно-кишечного тракта (атрезия ануса и пищевода). Реже встречаются макроцефалия, широкая спинка носа, атрофия зрительного нерва, колобома радужки, катаракта, помутнение роговицы, добавочные ребра, закрытые спинно-мозговые грыжи. Трисомию 8 считают клинически распознаваемым хромосомным синдромом [1, 4, 30].

#### **5.2.5. Трисомия хромосомы 9**

В литературе имеется описание нескольких десятков случаев трисомий 9. Различают три формы этой патологии:

полную, мозаичную и трисомию по всей хромосоме за исключением терминального сегмента длинного плеча - 9q32-33->qter, то есть трисомная хромосома представлена в виде [9pter-^9q32(33):] [33]. Наиболее выраженная клиническая картина наблюдается при полной форме трисомии 9. Дети при этой форме синдрома рождаются с пренатальной гипоплазией (масса тела при рождении менее 2000 г). Характерны следующие признаки: задержка умственного и физического развития, микроцефалия, широкие швы и роднички, энофтальм (реже микрофтальм), мясистый бульбообразной формы нос, микрогензия, ретромикрогнатия, деформированные низкорасположенные ушные раковины, вывих бедер, аномальное положение пальцев рук, камптодактилия, косолапость, контрактура крупных суставов, у мальчиков - гипоплазия полового члена и мошонки, крипторхизм. Реже встречаются расщелины верхней губы и нёба, колобома радужки, помутнение роговицы, гипоплазия дистальных фаланг, вывих головки лучевых костей, удвоение матки. Встречаются пороки внутренних органов - сердца (дефект межжелудочковой перегородки, незаращение артериального протока, аномалии крупных сосудов), мочевой системы (кисты, односторонняя агенезия или двухсторонняя гипоплазия, гидронефроз, удвоение собирательной системы), желудочно-кишечного тракта (аномальный поворот кишечника, атрезия желчных протоков и ануса), головного мозга (дефекты мозолистого тела и микрогирия). Жизненный прогноз зависит от степени поражения внутренних органов и формы заболевания и варьирует - от нескольких дней до нескольких лет. Мозаичные и с трисомией участка [9pter->9q32(33):] формы легче в клиническом течении по сравнению с полной формой. Выраженность и постоянство фенотипических проявлений позволяют говорить о клинически распознаваемом синдроме [4].

#### **5.2.6. Синдром Патау (трисомия хромосомы 13)**

Синдром трисомии хромосомы 13 впервые описан американским педиатром и генетиком К.Патау, в честь которого и назван этот синдром [34]. В популяции встречается с частотой - 1 на 6000-12 000 рождений, соотношение полов 1:1, средний возраст родителей составляет у матерей - 32, отцов - 34 года [35]. Дети с синдромом Патау рождаются с пренатальной гипоплазией (масса тела до 2600 г) при сроке беременности 38-39 нед, характерным осложнением беременности является многоводие. К клиническим признакам синдрома относятся микроцефалия, тригоноцефалия (череп с широкой затылочной и узкой лобной частями), низкий скошенный лоб, широкий нос с запавшим переносием, узкие глазные щели, гипертелоризм, микрофтальмия (реже анофтальмия), колобома радужки, помутнение хрусталика, расщелины верхней губы и нёба, полидактилия кистей и стоп, флексорное положение кистей, «стопа качалка», крипторхизм, гипоспадия, гипоплазия полового члена, удвоение матки и влагалища. На рис. 5.2 а представлен фенотип ребенка с синдромом Патау, а на рис. 5.3 а (на цветной вкладке) показан результат молекулярно-цитогенетической диагностики мозаичной формы синдрома Патау. Среди аномалий внутренних органов часто отмечают пороки центральной нервной системы (аринэнцефалия, голопрозэнцефалия, аплазия и гипоплазия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, аплазия и гипоплазия зрительных нервов), сердечно-сосудистой системы (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, пороки крупных сосудов), органов пищеварения (подвижная слепая кишка, гетеротопия фрагментов селезенки в поджелудочную железу), мочевой системы (почечные кисты, повышенная их дольчатость, гидронефроз, гидро- и мегалoureтер, атрезия и стеноз мочеточника, удвоение мочеточника).

Основными признаками синдрома Патау являются расщелины верхней губы и

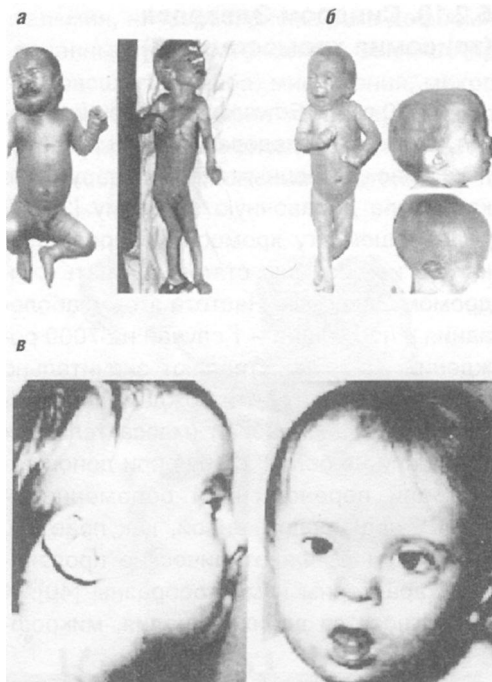


Рис. 5.2 а, б, в. Фенотипы детей с синдромами (а) Патау (трисомия хромосомы 13), (б) Эдвардса (трисомия хромосомы 18), (в) Дауна (трисомия хромосомы 21).

нёба, дефекты скальпа, которые имеют круглую форму до 1-1,5 см в диаметре с гладким дном, представленным апоневротическим шлемом [30]. Центральная нервная система поражена во всех случаях, при этом наиболее постоянна аринэнцефалия, часто встречаются аплазия и гипоплазия червя мозжечка. В ряде случаев наблюдают такие грубые пороки, как циклопию, этмоцефалию (врожденное недоразвитие носа), цебоцефалию («лицо обезьяны»), связанные с голопрозэнцефалией. Дети с синдромом Патау обычно умирают до года от тяжелых, несовместимых с жизнью пороков развития. Дети, которые живут от 2-3-х лет и выше, страдают глубокой идиотией.

#### 5.2.7. Моносомия короткого плеча хромосомы 17 (17p-)

У детей с моносомией (делецией) короткого плеча хромосомы 17, затрагива-

ющей участки p11-13<sup>pter</sup> наблюдают тяжелые пороки развития головного мозга (лиссэнцефалию и гипоплазию мозолистого тела), а также пороки сердца [4, 36]. Отмечают также брахицефалию, широкое лицо и переносье, гипоплазию средней части лица, короткие руки, краниосиностоз; умственную отсталость, ассоциирующую с гиперактивностью поведения. Эффективная диагностика теломерных и субтеломерных делеций короткого плеча хромосомы 17 проводится с помощью FISH метода. Клиническую симптоматику этого синдрома независимо друг от друга описали Миллер и Дикер, с тех пор в литературе можно встретить название данной моносомии как синдром Миллера-Дикера (Miller-Dieker syndrome) или по основному признаку - синдром лиссэнцефалии. Как правило, клинический диагноз синдрома устанавливают в первые дни жизни ребенка, а в отдельных случаях и пренатально [36].

#### 5.2.8. Моносомия короткого плеча хромосомы 18 (18p-)

Характеристике моносомии (делеции) короткого плеча хромосомы 18 с потерей хромосомного материала в участке pN<sup>pter</sup> посвящены описания около 200 случаев этого заболевания [4, 12, 37]. Существует два основных фенотипических варианта моносомии 18p: (1) - более редкий с грубыми пороками аринэнцефалической серии (от циклопии до аринэнцефалии); (2) - без этих пороков. Во втором случае наблюдают умственную отсталость, микроцефалию, гипертелоризм, птоз, эпикант, широкую спинку носа, микроретрогению, крупные диспластичные ушные раковины, расщелину нёба, короткую складчатую шею, клинодактилию мизинцев, вдавленную грудную клетку, низкий рост, пороки мозга и сердца, алопецию, вывихи тазобедренного сустава, аномалии позвоночника. Жизненный про-

гноз зависит от наличия грубых пороков аринэнцефалической серии: дети с такими пороками погибают в первые дни и месяцы жизни. Если грубые пороки мозга отсутствуют, то продолжительность жизни обычная - описаны больные в возрасте свыше 60-65 лет [30, 37]. Клинические признаки частичной моносомии короткого плеча хромосомы 18 выявляются в первые годы жизни ребенка. На рис. 5.4 представлен ребенок, у которого после проведения молекулярно-цитогенетической диагностики установлен диагноз синдрома делеции короткого плеча хромосомы 18, первый фенотипический вариант с кариотипом 46,XY,ish del (18)(p11.1)(pBRS13-).

#### 5.2.9. Моносомия длинного плеча хромосомы 18 (18q-)

Менее подробно, по сравнению с синдромом 18p-, описаны моносомии (частичные делеции) длинного плеча хромосомы 18(18q-) с потерей хромосомного материала в районе q21-23<sup>qter</sup> [38]. В настоящее время описано более 100 случаев синдрома. При этом критическими точками для определенной клинической картины являются q21-23. Для детей с моносомией 18q характерны умственная отсталость, задержка роста, эпикант, косоглазие, нистагм, колобома радужки, гипертелоризм, атрофия зрительного нерва, расщелина мягкого нёба, деформированные ушные раковины («уши сатира») с узким слуховым проходом, гипоспадия, крипторхизм, гипоплазия мошонки, врожденные пороки сердца. Отмечают своеобразную форму лица с уплощенной спинкой маленького носа, глубокопосаженными глазными яблоками, тонкой верхней губой и опущенными вниз углами (рот «карпа»). Пороки ЦНС и почек малоспецифичны. Моносомию 18q с самых первых случаев ее описания называют клинически распознаваемым синдромом [4, 30].

#### 5.2.10. Синдром Эдвардса (трисомия хромосомы 18)

В 1960 г. J.H.Edwards et al. при цитогенетическом исследовании клеток больных с множественными ВПР обнаружил в кариотипе добавочную аутосому [39]. В дальнейшем эту хромосому определили как 18 и трисомию стали называть синдромом Эдвардса. Частота этого заболевания в популяции - 1 случай на 7000 рождений. Девочки страдают значительно чаще мальчиков. Дети рождаются с пренатальной гипоплазией (масса тела при рождении не более 2300 г) при доношенной или переносимой беременности (43-45 нед), осложненной, как правило, многоводием. Фенотипические проявления характерны и многообразны [40]. К ним относятся долихоцефалия, микроф-

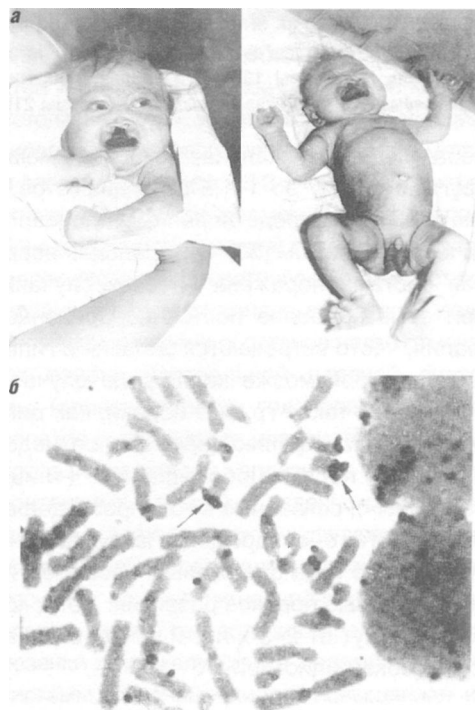


Рис. 5.4 а, б. (а) Фенотип ребенка с синдромом делеции короткого плеча хромосомы 18; (б) кариотип 46,XY,ish del (18)(pBRS13-) после FISH диагностики с использованием ДНК пробы на центромерный участок хромосомы 18.

тальмия, низкорасположенные деформированные ушные раковины, высокое нёбо, расщелина нёба, микрогензия, микростомия, гипертрофия клитора, гипоспадия, крипторхизм, аномалии конечностей (флексорное положение кистей, корот-

кий и широкий большой палец стопы, «стопа-качалка», кожная синдактилия стоп, косолапость) (рис. 5.2 б). Из пороков внутренних органов наблюдают аномалии сердца (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок), пищеварения (атрезия пищевода и желчного пузыря, незавершенный поворот кишечника, эктопия ткани поджелудочной железы), мочевой системы (сращение и удвоение почек и мочеточников, кисты, гидро- и мегалоуретер), ЦНС (гипоплазия мозжечка и мозолистого тела). Из других аномалий известны спинно-мозговые грыжи, гипоплазия легких, помутнение роговицы и хрусталика, глаукома, атрофия зрительного нерва и микрокорнея. Нарушения развития головного мозга обнаруживают во всех случаях. В основном, встречаются гипоплазию мозжечка и гипоплазию (аплазию) мозолистого тела. При аутопсии постоянно выявляют изменение структуры олив продолговатого мозга: они асимметричны, утолщены и уменьшена извилистость заднего колена зубчатых ядер [30]. Дети умирают на первом году жизни от пневмонии и инфекции мочевых путей. На рис. 5.5 а, б, в представлено наблюдение пренатального мозаичного случая синдрома Эдвардса (фенотип) с кариотипом 47,XX,+18 (результаты цитогенетической диагностики), а также результат молекулярно-цитогенетической диагностики [4].

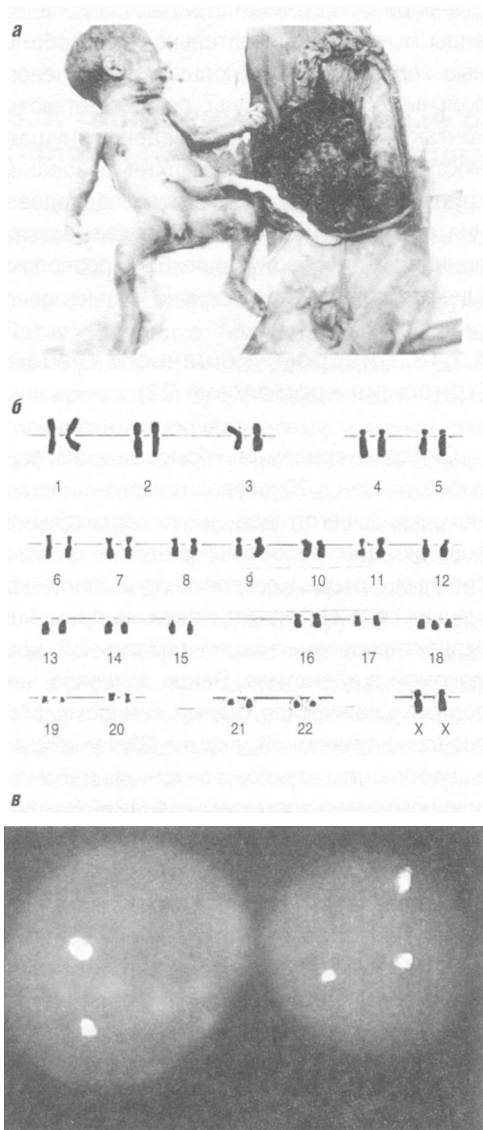


Рис. 5.5 а, б, в. (а) Пренатальный случай синдрома Эдвардса (плод на 21-й неделе беременности после ее прерывания); (б) кариотип плода с трисомией по хромосоме 18 - 47,XX,+18; (в) интерфазная FISH диагностика мозаичного случая синдрома Эдвардса (видны интерфазные клетки с двумя и тремя хромосомами 18).

### 5.2.11. Синдром Дауна

Монголоидная идиопатия, впервые клинически описанная английским врачом Дауном (J.Down) в 1866 г. и повторно Ваарденбургом (P.Waardenburg) в 1932 г, высказавшими предположение о ее связи с хромосомной аномалией, является самой известной и хорошо изученной нозологической формой [41, 42]. Впервые трисомию хромосомы 21 обнаружили Лежен (J.Lejeune) с коллегами в 1959 г. Они привели цитогенетическое и клиническое описание 9 детей с

этим синдромом [43]. Синдрому Дауна посвящено множество монографий и статей [1, 4, 44]. Частота синдрома Дауна в среднем 1-2 случая на 1000 живорожденных детей. С введением методов пренатальной диагностики в генетическую практику частота синдрома за последние годы в цивилизованных странах снизилась на 15%. Тенденция к снижению частоты во всех развитых странах связана с уменьшением числа родов у женщин старших возрастных групп. Существуют три цитогенетические формы синдрома: регулярная трисомия (93% всех случаев), транслокационная (5%) и мозаичная (2%). Показано, что критический сегмент, отвечающий за фенотипические проявления синдрома Дауна, расположен в участке 21q22, при трисомии которого развивается типичная клиническая картина. Клинический диагноз не сложен и устанавливается новорожденным в родильных домах. На рис. 5.2 в представлен фенотип ребенка с синдромом Дауна, а на рис. 5.3 б (на цветной вкладке) приводятся результаты молекулярно-цитогенетической диагностики. К основным клиническим признакам синдрома относятся умственная отсталость, мышечная гипотония, брахицефалия, эпикант и монголоидный разрез глазных щелей, катаракты, пятна Брушфильда (на границе наружной и средней трети радужки очаги белого цвета), косоглазие, реже помутнение роговицы и хрусталика, толстые губы, утолщенный язык с бороздами («складчатый язык»), плоская спинка носа, узкое небо, деформированные ушные раковины, избыток кожи на шее, разболтанность суставов, поперечная линия ладони («обезьянья борозда»), клинодактилия мизинцев. Дети рождаются в срок с умеренно выраженной пренатальной гипоплазией (масса тела при рождении до 3000 г). Среди аномалий внутренних органов отмечают пороки сердца (дефекты перегородок в сочетании с аномалиями крупных сосудов), желудочно-кишечного тракта (атрезия или стеноз двенадцатиперстной кишки, реже атрезия прямой кишки, заднего прохода,

пищевода), мочевой системы (гипоплазия или дисплазия почек, кортикальные кисты, гидроуретер, гидронефроз), мозга (гипоплазия верхней височной извилины, вентральное смещение мозжечка). У детей с синдромом Дауна отмечают глубокую умственную отсталость в степени имбецильности. В разной степени страдают отдельные виды психической деятельности. Вербальные задания дети выполняют хуже невербальных. Они послушны, легко вступают в контакт, подражают; повышена внушаемость. В настоящее время на основании тщательного психологического обследования этих детей успешно разрабатываются принципы лечебной коррекции, позволяющие адаптировать их к жизни [4].

#### **5.2.12. Синдром «кошачьего глаза» (трисомия хромосомы 22)**

Синдром трисомии хромосомы 22 подробно описан в 70-х годах и назван синдромом «кошачьего глаза» из-за вертикальной локализации коллоидной радужки у этих больных, которая создает впечатление кошачьих глаз. Цитогенетически синдром был охарактеризован лишней добавочной хромосомой в кариотипе. Ранее показано, что полная клиническая форма синдрома обусловлена трисомией участка 22pter—>22q11 и небольшим эухроматиновым районом длинного плеча хромосомы 13 (13q32—>q34), причем критические сегменты связаны с точками разрыва в 22q11. Синдром «кошачьего глаза» встречается в популяции редко, частота его до настоящего времени не определена. Часто встречаются мозаичные формы заболевания, когда нерасхождение хромосом происходит в митозе, а не в мейозе [45]. Дети рождаются с пренатальной гипоплазией (масса тела до 2800 г) при нормальной продолжительности беременности. Наиболее постоянными признаками заболевания являются умственная отсталость (глубокая олигофрения), задержка физического развития, микроцефалия, экзофтальм, коллобома радужки, косоглазие,

удлиненный фильтр, расщелина верхнего нёба, микроретрогения, клювовидный нос, низкорасположенные ушные раковины, преаурикулярные ямки, гипоплазия большого пальца, крипторхизм, гипоспадия, гипотония мышц. Из аномалий внутренних органов встречаются пороки сердца, почек (односторонняя аплазия или гипоплазия),

желудочно-кишечного тракта (атрезия ануса). Пороки головного мозга (кроме микроцефалии) не характерны [1, 4, 45].

Диагноз синдрома требует цитогенетического подтверждения. С момента его описания обсуждается участие всей хромосомы 22 и материала других аутосом в клиническом полиморфизме.

### **5.3. Синдромы, связанные с аномалиями половых хромосом (гоносом) - хромосомы X и Y**

Наряду с хромосомными болезнями, вызванными аномалиями аутосом (хромосомы 1-22), куда входят четко клинически очерченные синдромы (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса, «крика кошки», Вольфа-Хиршхорна, «кошачьего глаза», трисомия хромосомы 9) с определенными фенотипическими проявлениями и менее специфические с клинической точки зрения хромосомопатии (синдромы моносомии хромосомы 1, трисомии 8, моносомии короткого плеча хромосомы 17, моносомии короткого и длинного плеч хромосомы 18), существует значительная группа синдромов, причинами которых являются нарушения в системе половых хромосом (гоносом). Среди них на первом году жизни можно определить синдромы Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, полисомии X. Особенно следует выделить триплоидию хромосом.

#### **5.3.1. Моносомия X (синдром Шерешевского-Тернера)**

Впервые синдром полового инфантилизма, низкорослое™ и широкой складки на шее описал отечественный эндокринолог Н.А.Шерешевский в 1925 г. [46]. В 1930 г. немецкий педиатр О.Ульрих [47], проанализировав данные о своих больных с этим симптомокомплексом и результаты литературы, пришел к выводу о том, что речь идет об одном заболевании. А после того, как К.Бонневи в 1934 г. [4] описала подобные аномалии у мышей, синдром получил

названия Бонневи-Ульриха или Ульриха. И только в 1938 г., когда Х.Тернер выделил у этих больных основную триаду признаков, при этом подчеркнув резкое нарушение функции гонад, синдром во всем мире стали называть синдромом Тернера [48]. В России его принято называть синдромом Шерешевского-Тернера [4, 46]. Иногда в мировой литературе можно встретить его описание как синдрома Ульриха. В дальнейшем клиническую картину синдрома связали с кариотипом 45,X. Синдром моносомии хромосомы X у девочек, или синдром Шерешевского-Тернера, наиболее изученное хромосомное заболевание, ему посвящены многочисленные исследования [4, 46-50]. Данные по популяционной частоте синдрома весьма противоречивы. По некоторым данным, частота синдрома оценивается как 1 на 3000 девочек, по другим - 1 на 6000-7000, причем, мозаичные формы рассматриваются отдельно [30, 50]. В последних публикациях частота синдрома колеблется от 0,1 до 0,4 на 1000 [4, 50]. В то же время есть предположения о том, что все живорожденные дети страдают различными в количественном соотношении (нормальный: аномальный клон клеток) мозаичными формами заболевания, а полные формы элиминируются внутриутробно, так как часто в случаях спонтанных абортусов первого триместра беременности обнаруживают кариотип 45,X во всех клетках [4]. Несомненно, что подтверждения этих предположений нуждаются в тща-

тельных молекулярно-цитогенетических исследованиях. Кроме того, при структурных аномалиях хромосомы X (изохромосомы, делеции короткого и длинного плеч хромосомы X, кольцевые хромосомы, различные X/X транслокации) наблюдается клиническая картина синдрома. Идентичную клиническую картину при численных и структурных аномалиях хромосомы X можно объяснить феноменом ее инактивации в клеточном цикле, цитогенетическое проявление которой наблюдается в интерфазном ядре в виде хроматина X, ранее называемым «половым хроматином». Показано, что инактивация одной отцовской или материнской хромосом X происходит случайно в норме, а в случаях аномальной хромосомы, когда одна из них структурно изменена, обычно инактивируется аберрантная хромосома. Таким образом, девочки со структурными и численными аномалиями хромосомы X клинически неотличимы друг от друга. Диагноз синдрома Тернера трудно поставить в родильном доме, но уже после первого года жизни ребенка отмечаются характерные фенотипические признаки: антимонголоидный разрез глазных щелей, эпикант, птоз, высокий и широкий лоб, ретрогения, деформированные низкорасположенные ушные раковины, короткая шея с крыловидной складкой, низкий рост волос на шее, широкая грудная клетка, вальгусное положение локтей, клинодактилия мизинцев (рис. 5.6 а). Из пороков внутренних органов часто встречаются аномалии сердца, сосудов (коарктация аорты) и почек (подковообразная почка, гипоплазия, пиелоэктазия, гидронефроз). Гонады больных представлены соединительно-ткаными тяжами, в которых находятся недифференцированные клетки или рудименты женских гонад без овариальных элементов: отсутствуют также примордиальные фолликулы. Дети рождаются в срок с пренатальной гипоплазией (масса тела до 2500 г) и ростом до 45 см. Однако с возрастом у детей начинает выявляться резко выраженная низкорослость, особен-

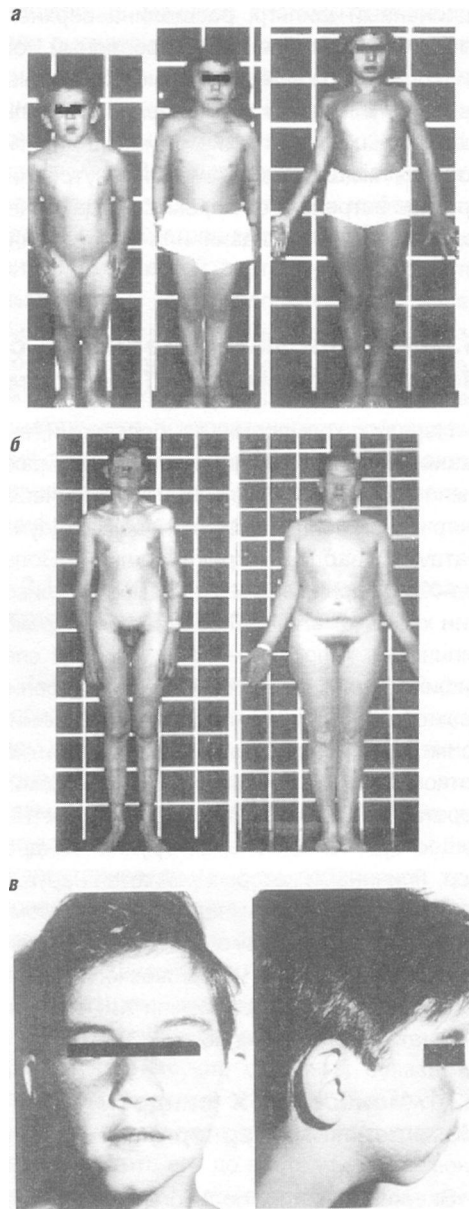


Рис 5.6 а, б, в. Фенотипы детей с синдромами (а) Шерешевского-Тернера; (б) Клайнфелтера; (в) дисомии Y.

но в препубертатном периоде, когда этот признак является основным поводом обращения к врачу. В дальнейшем вторичные половые признаки плохо развиты: железистая ткань молочных желез отсутствует, соски недоразвиты, отсутствует оволосение лобка, наблюдается первичная амено-



рея (иногда при мозаичных случаях - нерегулярные менструации). Интеллект больных приближается к норме. Однако характерным является недоразвитие эмоционально-волевых проявлений: подчиняемость, узость интересов, бедность абстракций, незначительная продуктивность мышления. При выраженных мозаичных формах наблюдают стертую клиническую картину синдрома: отмечают развитие вторичных половых признаков, регулярные менструации. Для таких больных показано гормональное симптоматическое лечение. В допубертатном периоде назначают анаболические стероиды, которые ускоряют рост, в пубертатном периоде - эстрагены, затем - гестагены. Такая терапия способствует появлению вторичных половых признаков, но больные с этим заболеванием в большинстве своем остаются бесплодны [1, 4, 30]. На рис. 5.7 а (на цветной вкладке) представлен результат молекулярно-цитогенетической диагностики мозаичной формы синдрома Шерешевского-Тернера.

### **5.3.2. Полисомии хромосом X**

В комплексное название синдромов полисомии X входят трисомия (XXX), тетрасомия (XXXX) и наиболее эффективно клинически распознаваемый синдром пентасомии X (XXXXX). Из перечисленных синдромов полисомии чаще всего встречается синдром трисомии X.

#### **5.3.2.1. Трисомия X**

Синдром трисомии X хорошо изучен [51]. У больных наблюдаются умственная отсталость, проявления эпилепсии как в детском, так и в более старшем возрасте; темп психической деятельности заторможен, двигательная активность снижена. Отмечаются также истеричность, различные нарушения поведения с патологией влечения. Соматические аномалии выражены слабо. Иногда можно наблюдать микроцефалию, эпикант, гипертелоризм, ко-

соглазие, уплощение переносицы, высокое небо, неправильное положение зубов, укорочение и искривление мизинцев, кифосколиоз, высокий рост. Добавочная хромосома X ведет к эндокринному дисбалансу, что вызывает нарушения воспроизводительной функции. Если функции яичников нормальны, то в будущем эти девочки способны к деторождению [4].

#### **5.3.2.2. Пентасомия хромосомы X**

С накоплением в кариотипе хромосом X появляются более выраженные пороки развития [4]. Случаи пентасомии X (кариотип - 49,XXXXX) встречаются крайне редко. Ведущим признаком заболевания является резко выраженная психомоторная отсталость. На фоне глубокой олигофрении наблюдают монголоидный разрез глазных щелей, эпикант, гипертелоризм, косоглазие, уплощение затылка, короткую шею с низким ростом волос, клинодактилию мизинцев, поперечные складки на ладонях, микромелию (малые размеры конечностей), синостоз лучевой и локтевой костей [1]. Из аномалий внутренних органов чаще всего наблюдают врожденные пороки сердца (незаращение артериального протока). У больных в пубертатном и постпубертатном периодах встречают недоразвитие вторичных половых признаков, аменорею. В целом, можно отметить, что максимальное проявление полисомии X характеризуется тяжелыми поражениями интеллекта и выраженными соматическими проявлениями.

Отдельно следует выделить дисомию хромосомы X при мужском кариотипе, или синдром Клайнфельтера.

#### **5.3.3. Синдром Клайнфельтера**

Синдром Клайнфельтера [52] - наиболее частая форма патологии, связанная с численными аномалиями половых хромосом. Частота встречаемости этого синдрома в популяции 1,2 случая на 1000 новорожден-

ных [4]. Это одна из форм первичного мужского гипогонадизма, в основном, с кариотипом 47,XXY, при которой наблюдают умственную отсталость с рядом психопатологических признаков. Как правило, новорожденные не отличаются от своих сверстников: иногда отмечают гипоплазию яичек, позже можно наблюдать умственную отсталость. Характерные клинические признаки проявляются в препубертатном и пубертатном возрастах, когда отмечают евнухоидное телосложение с длинными конечностями, узкими плечами и широким тазом. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, но гипоплазированы, резко уменьшен размер яичек, и именно микроорхизм считается одним из значимых клинических критериев в диагностике синдрома (рис. 5.6 б). К другим признакам относятся гинекомастия и олигофрения легкой степени выраженности, аутизм, мнительность, склонность к алкоголизму, асоциальное поведение, катаракта, деформация ушных раковин, прогнатия, алопеция, поперечная ладонная складка, сколиоз, радиоульнарный синостоз, неврологические нарушения, пороки сердца [50]. Увеличение числа хромосом X в кариотипе ведет, как правило, к большей задержке умственного развития и более широкому спектру пороков и микроаномалий развития [4, 30].

#### 5.4. Триплоидии хромосом

Впервые живорожденный ребенок с полной формой триплоидии хромосом (кариотипы - 69,XXY или 69,XXX) был описан в конце 60-х годов; до этого времени было известно только о мозаичных формах синдрома, когда наряду с триплоидным присутствовал и диплоидный клеточный клон. Популяционная частота синдрома неизвестна. Описано более 100 случаев вместе с мозаичными формами. Беременность таким плодом осложняется многоводием и токсикозом второй половины, дети рождаются с

#### 5.3.4. Синдром дисомии хромосомы Y

Частота встречаемости синдрома дисомии Y (кариотип 47,XY) 1,5 на 1000 новорожденных детей [4]. К клиническим признакам относятся высокий рост, нарушения поведения, физические аномалии, умственная отсталость. У многих больных отмечают нарушение половой дифференцировки (крипторхизм, гипогонадизм, дисплазия гениталий). [53]. Нарушения поведения у многих больных проявляются в тех или иных агрессивных, иногда антиобщественных поступках. У больных обнаруживают психопатические черты характера, импульсивность, отсутствие сильных привязанностей, плохое владение собой по поводу самых примитивных эмоций. У некоторых больных наблюдают шизофрению, депрессивные психозы, тяжелые формы психопатий и эпилепсии. Среди физических аномалий отмечают макроцефалию, увеличение конечностей, прогнатия, выступающие надбровные дуги, высокое небо, гипертрофию языка, грубые черты лица. Сочетание всех этих признаков создает впечатление больного, страдающего акромегалией. На рис. 5.6 в показан фенотип ребенка с синдромом дисомии Y. В дальнейшем больные, страдающие этим синдромом, фертильны.

резкой пренатальной гипоплазией (масса тела при рождении не превышает 1800 г) при беременности 34—35 нед. Продолжительность жизни детей до 6-7 мес [54]. К клиническим признакам синдрома относятся микрофтальмия, колобома радужки, гипертелоризм, расщелины губы и неба, низкорасположенные ушные раковины, микрогения, синдактилия кистей и стоп, искривление пальцев кистей и стоп, косолапость, гипоспадия или эписпадия, гипоплазия полового члена, аплазия наружных половых ор-

ганов, крипторхизм. Из аномалий внутренних органов встречаются пороки сердца и крупных сосудов, мочевой системы (кистозная дисплазия почек, гидроуретер, гидронефроз), желудочно-кишечного тракта (нарушения поворота кишечника, гипоплазия и агенезия желчного пузыря), желез внутренней секреции (гипоплазия надпочечников). Основными проявлениями этого синдрома являются пороки головного мозга, которые часто встречаются и специфичны. Самыми частыми являются спинно-мозговые грыжи, которые при других хромосомных синдромах практически не наблюдаются (исключе-

ние - синдром Эдвардса). При триплоидии также с высокой частотой выявляют пороки прозенцефалической серии. Часто прозенцефалия сочетается с гидроцефалией, что не наблюдается ни при одном хромосомном синдроме. Отмечают также циклопию и цебоцефалию, встречаются агенезия мозолистого тела, лиссэнцефалия, аплазия или гипоплазия мозжечка [30]. Триплоидия хромосом долгое время считалась единственной формой плоидности, совместимой с жизнью [4]. В настоящее время известны также не одно сообщение о живорожденных детях с тетраплоидией [55].

## 5.5. Проблемы диагностики и профилактики хромосомных синдромов и аномалий

Все перечисленные хромосомные синдромы с учетом клинического полиморфизма имеют довольно характерную клиническую картину. В основном, диагноз детям с подобными заболеваниями ставится врачами-генетиками на первом году жизни. Клинический диагноз в любом, даже самом классическом, случае синдрома следует подтвердить цитогенетическими методами диагностики, о чем говорилось выше. Отмечалось также, что в отдельных сложных случаях (мозаичные формы перечисленных синдромов, маркерные хромосомы) следует проводить молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH метод). Цитогенетически (а в последнее время и молекулярно-цитогенетически) неподтвержденный диагноз у ребенка считается фенкопией данного синдрома. Молекулярно-цитогенетическая диагностика помогает разобраться в сложных случаях хромосомной патологии, такой как транслокации с участием нескольких хромосом, а также несбалансированные и сбалансированные транслокации с клинической картиной хромосомных синдромов, делеции и изохромосомы с атипичными фенотипическими проявлениями [10, 12, 13, 21]. По нашим

данным, более 20% случаев только постнатальной хромосомной патологии нуждаются в проведении молекулярно-цитогенетической диагностики [3-5, 8, 10, 11, 14, 16]. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на всю значимость этих методов, они являются дополнительным этапом к «классической» цитогенетической диагностике, но без этого этапа уже не могут существовать современные генетические консультации и цитогенетические лаборатории. В настоящее время клинические цитогенетики и генетики, невропатологи, педиатры, психологи и психиатры могут использовать единственный каталог хромосомных аномалий и синдромов, который, несомненно, должен пополняться новыми и редкими случаями [1]. Каталоги хромосомных синдромов и аномалий, взятых из периодических изданий мира, издаются только в США. В России для диагностики хромосомных синдромов можно использовать пособие «Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура», опубликованное в 1999 г. С.Г.Ворсановой, Ю.Б.Юровым и В.Н.Чернышевым [4].

В заключение следует отметить, что все синдромы, связанные с аномалиями ауто-

сом, а также с большей частью гоносом, сопровождаются умственной отсталостью, задержкой психомоторного развития. Частота хромосомных аномалий составляет 5-7 на 1000 новорожденных, причем около 25% приходится на аутомсомные трисомии, около 35% - гоносомную патологию и приблизительно 40% - на сбалансированные и несбалансированные структурные аномалии хромосомом. Частота хромосомных аномалий в группах умственно отсталых детей составляет 20%, что намного выше, чем в общей популяции, причем 80% случаев приходится на синдром Дауна; 4,5% - на другие аутомсомные трисомии; 9% - аномалии гоносом и 6,5% - прочие аномалии хромосом [4, 8].

Причины возникновения хромосомных аномалий недостаточно изучены. К факторам, способствующим их возникновению, относят ионизирующую радиацию, воздействие некоторых химических веществ, тяжелые инфекции и интоксикации во время беременности и до нее. Полные формы хромосомных синдромов являются результатом повышенного эффекта действия накопленных вредных факторов и их влияния на половые клетки в мейозе, в то время как при мозаичных формах негативные события происходят в течение внутриутробной жизни плода в митозе. Кроме того, родительский возраст имеет значение для возникновения хромосомных аномалий: у матерей и отцов более старшего возраста чаще рождаются дети с нарушением кариотипа. Самую важную роль в возникновении хромосомных синдромов играет сбалансированное носительство нарушений хромосомного набора. Скрытое носительство малых мозаичных форм (небольшое число аномальных клеток в организме) у родителей также может служить причиной хромосомного заболевания у ребенка. Вот почему клинические цитогенетики должны отмечать для генетического консультирования происхождение наблюдаемой аномалии: *de novo* (впервые) или результат сбалансированных изменений у родителей ребенка. Показано также, что среди структур-

ных aberrаций хромосом доля спорадических случаев составляет 22%, а семейных - 78% [4, 8].

Все приведенные цифры говорят о значительном удельном весе хромосомной патологии в большой группе заболеваний, одним из признаков которых является задержка психомоторного развития. Причем, удельный вес, в основном, определяется общеизвестными и часто встречаемыми хромосомными синдромами. Однако не следует забывать и о хромосомных аномалиях, которые, быть может, в настоящее время не заявляют о себе как о четко очерченном клиническом синдроме, но тем не менее не уменьшают своей значимости в вопросах детской инвалидизации и смертности. Вот почему на первом месте в изучении данной патологии должны стоять вопросы эффективной дородовой профилактики. За последнее время молекулярно-цитогенетическая диагностика позволяет определить те формы хромосомной патологии, которые раньше было невозможно установить [3, 6, 12-14, 16, 21].

В клинической цитогенетике понятие «хромосомный синдром» используется при определении устойчивого комплекса патологических симптомов для характеристики различных отклонений внутриутробного формирования органов и систем. В клинической практике этот термин часто является синонимом термина «болезнь», что вполне корректно для синдромов Дауна, Патау, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера и т.д. Термин «синдром» не имеет права на существование до тех пор, пока устойчивое сочетание врожденных пороков и/или микроаномалий развития и конкретная хромосомная aberrация не встретятся у разных больных несколько раз, что косвенно может указывать на существование специфических особенностей для некоторого патологического процесса, ведущего к болезни. Диагностика хромосомных синдромов невозможна без применения цитогенетических методов. Как уже отмечалось выше, практически

все хромосомные синдромы связаны с поражениями нервной системы: наиболее часто при этих заболеваниях страдает психическая сфера. Причины умственной отсталости при аутосомных и гоносомных синдромах, вероятно, лежат в выраженном нарушении генного баланса, результатом которого является грубое нарушение всех ферментативных процессов. Даже цитологически небольшая аномалия хромосом затрагивает сотни генов, тогда как численные аномалии, исчисляемые тысячами генов, грубо нарушают их баланс и конституцию всех этапов эмбрионального развития. Вот почему хромосомные синдромы не поддаются патогенетическому лечению и заставляют уделять основное внимание их профилактике: генетическому консультированию и пренатальной диагностике. При расчетах генетического риска необходимо анализировать и учитывать тип хромосомных аномалий в семье, возраст и пол родителей, носителей сбалансированных транслокаций и «скрытых» мозаичных форм заболевания [5]. Известно, что любое заболевание легче предупредить, чем лечить. Более всего это высказывание относится к хромосомным аномалиям и синдромам.

Лечение детей с хромосомными синдромами носит исключительно симптоматический характер: хирургическая коррекция врожденных пороков, медикаментозная терапия при умственной отсталости и эндокринных аномалиях, психологическая коррекция при нарушениях поведения и интеллектуальных дефектов с целью приобретения бытовых навыков для социальной адаптации. Дети, страдающие хромосомными синдромами и связанными с ними ВПР и/или МАР, несомненно, являются тяжелыми больными, инвалидами детства.

Методы пренатальной и постнатальной диагностики в отношении хромосомной патологии постоянно совершенствуются. В тоже время экологическая обстановка в мире не позволяет рассчитывать на уменьшение хромосомной патологии в целом. В силу чего педиатрам, невропатологам, психологам и психиатрам все чаще и чаще приходится сталкиваться с больными, страдающими хромосомными синдромами, с результатами цитогенетических, а в последнее время, и молекулярно-цитогенетических анализов. Все это требует от консультантов четких представлений о клинической симптоматике и возможностях цитогенетической диагностики этих нарушений.

## Литература

1. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Berlin, N.Y. de Gruyter. 1984; 2001; 862, 966.
2. Tjio J. H., Levan N.A. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956; 42:1-6.
3. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Соловьев И.В. Картирование генов и молекулярная диагностика наследственных болезней. *Медицинская генетика (экспериментальная информация)* 1989; 11:1-16.
4. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. Ростов-на-Дону: Молот, 1999; 192.
5. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Хромосомные синдромы: результаты клинических, цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований. Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты. Под ред. В.Н.Чернышева, И.О.Крыжановской, С.И.Куцева. Ростов-на-Дону: Изд. РГМУ, 2003; 54-80.
6. Vorsanova S.G, Yurov Yu.B, Passarge E, et al. Identification of marker chromosomes by in situ hybridization technique using alpha and «classical» satellite DNA probes with relative chromosomal specificity. *Цитология и генетика* 1994; 28(3): 67-70.
7. Vorsanova S.G, Yurov Y.B, Soloviev I.V, et al. Rapid identification of marker chromosomes by in situ hybridization under different stringency conditions. *Anal Cell Pathol* 1994; 7: 251-8.

8. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Молекулярно-цитогенетическая пре- и постнатальная диагностика хромосомной патологии. Вестник РАМН 1999; 11: 12-5.
9. Trask B. Fluorescence in situ hybridization: application in cytogenetics and gene mapping. Trends Genet 1991; 7(5): 149-54.
10. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., et al. Molecular-cytogenetic diagnosis of chromosomal anomalies in genetic counseling. Cs Pediatr 1997; 52(7): 538-44.
11. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Соловьев И.В. и др. Современные достижения молекулярной цитогенетики в диагностике хромосомной патологии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1998; 1(43): 31-6.
12. Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Alexandrov I.A., et al. 18p- Syndrome: an unusual case and diagnosis by in situ hybridization with chromosome 18-specific alphoid DNA sequence. Hum Genet 1986; 72:185-7.
13. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kurbatov M.B., Kazantzeva L.Z. Translocation t(1;17)(q12;q25) with clinical picture of proximal deletion 1q: molecular-cytogenetic detection by *in situ* hybridization with chromosome 1 specific DNA probe. Hum Genet 1990; 86:173-4.
14. Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Юров И.Ю. и др. Цитогенетическая и молекулярная диагностика различных форм умственной отсталости у детей. Южно-Российский медицинский журнал 2004; 2: 61-6.
15. Yurov Y.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G., et al. High resolution multicolor fluorescence in situ hybridization using cyanine and fluorescein dyes: ultra rapid chromosome detection by directly fluorescently-labeled alphoid DNA probes. Hum Genet 1996; 97:390-8.
16. Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики. Вестник РАМН 2001; 7: 26-31.
17. Юров Ю.Б., Соловьев И.В., Ворсанова С.Г. и др. Оригинальная коллекция ДНК проб для преимплантационной, пренатальной и постнатальной диагностики хромосомных аномалий методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). В сб.: Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты. Под ред. Чернышева В.Н., Крыжановской И.О., Куцева С.И. Ростов-на-Дону: Изд. РГМУ, 2003; 98-106.
18. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Ioannou P., et al. Identification and molecular-cytogenetic characterization of large subset of human plasmids, cosmids, PAC and YAC clones: the search of DNA probes for pre- and postnatal diagnosis. Cs Pediatr 1997; 52(7): 529-38.
19. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Soloviev I.V., et al. Original collection of DNA probes for preimplantational, fetal prenatal and postnatal diagnosis of chromosomal anomalies by FISH. Early prenatal diagnosis, fetal cells and DNA in the mother. Present state and perspectives (Editors Macek M., Bianchi D., Cucle H.). Prague, Czech Republic: Charles University in Prague, the Karolinum press, 2002; 275-83.
20. Соловьев И.В., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. и др. Исследования альфа-сателлитных ДНК в составе космидных библиотек, специфичных для хромосом 13, 21 и 22, с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ*. Генетика 1998; 11:1470-9.
21. Соловьев И.В., Ворсанова С.Г., Демидова И.А. и др. Роль молекулярно-цитогенетической диагностики в пост- и пренатальной выявлении хромосомной патологии. Ультразвуковая перинатальная диагностика 1995; (6-7): 65-70.
22. Soloviev I.V., Yurov Yu.B., Vorsanova S.G., et al. Prenatal diagnosis of trisomy 21 using interphase fluorescence in situ hybridization of post-replicated cells with site-specific cosmid and cosmid contig probes. Prenat diagn 1995; 15(3): 237-48.
23. Soloviev I.V., Yurov Yu.B., Malet P., et al. In situ hybridization studies with new molecular marker of the centromeric region of chromosome 21. Genet 1995; 14:1-9.
24. Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P. Microwave activation of fluorescence in situ hybridization: a novel method for rapid chromosome detection and analysis. Focus 1994; 16(4): 115-6.
25. ISCN 1995; 2005. An international system for human cytogenetic nomenclature. F.Mitelman (ed); L.G. Shaffer, N.Tommerup (eds); S.Karger, Basel. 1995; (6): 115; 2005:127.
26. Lo L.J., Noordhoff M.S., Huaung C.S., et al. Proximal deletion of the long arm of chromosome

- 1: [del(1)(q23-q25)]. Cleft Palate Cranionic J 1993; (30): 586-9.
27. Sarda P., Lefort G, Taviaux S, et al. Interstitial deletion of chromosome 1 del(1)(q32q42): case report and review of the literature. Clin Genet 1992; 41: 25-7.
  28. Schefels J, Keller-Rottger E, Esser K.J. Terminal deletion of chromosome 1 - a recognizable condition. Eur J Pediatr 1996; 155: 720.
  29. Bamshad M., O'Quinn J.R., Carey J.C. Wolf-Hirschhorn syndrome and a split-hand malformation. Am J Med Genet 1998; 75: 351-4.
  30. Лазюк Г.И. Тератология человека. М.: Медицина, 1991; 434.
  31. Kushnick T., Rao K.W., Lamb A.N. Familial 5p-syndrome. Clin Genet 1984; 26: 472-6.
  32. James R.S., Jacobs P.A. Molecular studies of the aetiology of trisomy 8 in spontaneous abortions and the liveborn population. Hum Genet 1996; 97:283-6.
  33. Arnold G.L, Kirby R.S, Stern T.P., Sawyer J.R. Trisomy 9: review and report of two new cases. Am J Med Genet 1995; 56: 252-7.
  34. Patau K, Smith D, Therman E.M, et al. Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. Lancet 1960; (1): 790-3.
  35. Lazjuk G.I, Lurie I.W, Gurevich D.B. Genetics of Patau syndrome (Analysis of 59 cases). Cytol Genet 1984; 6: 453-4.
  36. Dobyns W.B, Stratton R.F, Greenberg F. Syndromes with lissencephaly. I: Miller—Dieker and Normal-Roberts syndromes and isolated lissencephaly. Am J Med Genet 1984; 18: 509-26.
  37. Taine L, Goizet C, Wen Z.Q, et al. 18p monosomy with midline defects and a de novo satellite identified by FISH. Ann Genet 1997; 40:158-63.
  38. Cody J.D., Ghidoni P.D, DuPont B.R., et al. Congenital anomalies and anthropometry of 42 individuals with deletions of chromosome 18q. Am J Med Genet 1999; 85: 455-62.
  39. Edwards J.H, Harden D.G, Cameron A.H. A new trisomic syndrome. Lancet 1960; (1): 787-9.
  40. Findlay I, Toth T, Matthews P, et al. Rapid determination of trisomy 18 parital origin using fluorescent PCR and small tandem repeat markers: case reports. Clin Genet 1998; 53: 92-5.
  41. Down J.L.H. Observation on an ethnic classification of idiots. Clinical lectures and reports by the medical and surgical Staff of the London Hospital. 1866; 3.
  42. Waardenburg P.J. Das menschliche Auge und seine Erbalagen. The Hague. 1932.
  43. Lejenne J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C.R.Acad Sci 1959; 248:1720-2.
  44. Hassold T, Sherman S. Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. Clin Genet 2000; 57: 95-100.
  45. Crowe C.A, Schwartz S, Black C.J, Jaswaney V. Mosaic trisomy 22: a case presentation and literature review of trisomy 22 phenotypes. Am J Hum Genet 1997; (71): 406-13.
  46. Шерешевский Н.А. К вопросу о сочетании уродства с эндокринопатиями. Вести эндокринологии 1925; 1(4): 295.
  47. Ulrich O. Ubertypische Kombinationsbilder multipier Abartungen. Ztsch. Kinderheilk 1930; 49: 271-6.
  48. Turner H.H. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinol 1938; 23: 566.
  49. Hassold T, Benham F, Leppert M. Cytogenetic and molecular analysis of sex chromosome monosomy. Am J Hum Genet 1988; 42: 534-41.
  50. Козлова С И, Демикова Н.С, Семанова Е, Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996; 305.
  51. Mauceri L, Baieli S, Rizzo R, et al. Trisomia X in una bambina con anomalie congenite multiple. Riv Ital Pediatr 1998; 24; 310-3.
  52. Klinefelter H.F, Reinfenstein E.C, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol 1942; 2: 615.
  53. Fryns J.P, Kleczkowska A, Kubien E, Van den Berghe H. XY syndrome and other Y chromosome polysomies. Mental status and psychological functioning. Genetic Counsel 1995; 6(3): 197-206.
  54. Royston D, Bannigan J. Autopsy findings in two cases of liveborn triploidy (69,XXX; 69,XXY). Irish J Med Genet 1987; 156:101-3.
  55. Guc-Scekic M, Milasin J, Stevanovic M, et al. Tetraploidy in a 26-month-old girl (cytogenetic and molecular studies). Clin Genet 2002; 61: 62-5.

## ГЛАВА 6.

# Врожденные пороки развития

### Определение

В международной классификации болезней для обозначения широкого круга структурных, биохимических и функциональных нарушений, которые присутствуют у новорожденных, используется термин «врожденная аномалия» (congenital anomaly) или его синоним «врожденный дефект» (birth defect). Этот термин включает в себя целый ряд нарушений развития: структурные дефекты (собственно врожденные пороки развития); наследственные нарушения метаболизма и хромосомные aberrации; поздние внутриматочные инфекции с последующим повреждением плода; внутриутробную задержку роста; иммунологические нарушения; умственную отсталость; врожденные опухоли [1].

Собственно врожденные пороки развития (congenital abnormality, или congenital malformations) представляют собой стойкие структурные или морфологические дефекты органа или его части, возникающие внутриутробно и нарушающие функцию пораженного органа. Выделяют крупные пороки развития и малые аномалии развития. К крупным, или грубым, порокам развития относятся пороки, приводящие к значительным медицинским, социальным или косметическим проблемам (спинно-мозговые грыжи, расщелины губы и нёба, гастрошизис и др.). Малые аномалии развития представляют собой небольшие отклонения в строении органа, не сопровождающиеся нарушением

его функции (эпикант, короткая уздечка языка, деформация ушной раковины и др.).

### Краткая историческая справка

Упоминания о врожденных пороках развития, или врожденных уродствах, дошли до нас с древних времен в основном благодаря сохранившимся произведениям искусства и литературы. Так, в наскальных рисунках в Австралии, сделанных несколько тысяч лет назад, изображены сросшиеся близнецы. В древних скульптурах и произведениях живописи изображены люди, страдающие различными физическими недостатками (например, больные с ахондроплазией, врожденными пороками конечностей, синдромом Дауна, расщелинами губы и нёба). В Талмуде приводится перечень известных к тому времени пороков развития и родословные, в которых прослеживается передача врожденных аномалий из поколения в поколение. Первой книгой, специально посвященной врожденным порокам, является монография F. Lecitus «De monstrosus causis, natura et differentiis», вышедшая в 1616 году в Падуе. В ней приводятся описания и рисунки различных пороков развития, которые встречаются у человека [2]. В древности происхождение врожденных пороков объяснялось вмешательством сверхъестественных сил, астральными влияниями, связью женщины, родившей больного ребенка, с дьяволом. Долгое время для объяснения возникновения пороков развития ис-



пользовалась «теория материнских впечатлений», согласно которой сильные, неожиданные впечатления, пережитые беременной женщиной, могут вызвать уродства у плода. Первые материалистические подходы к трактовке происхождения пороков развития были сделаны Гиппократом, который предполагал, что к их возникновению могут приводить механические воздействия на матку (например, травма, давление и др.). Значительные успехи в изучении пороков развития были сделаны благодаря патолого-анатомическим исследованиям, а также изучению аномальных плодов человека и животных. Основателями науки о пороках развития - тератологии, принято считать французских ученых Этьена и Исидора Жоффруа Сент-Илер, проводивших экспериментальные исследования причин возникновения пороков развития [3].

### **Эпидемиология**

В настоящее время необходимость и актуальность изучения врожденных пороков развития обусловлены, главным образом, их большим вкладом в структуру причин младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности. Сведения о частоте разных типов пороков могут быть получены из различных источников. К ним относятся истории болезни, регистры врожденных пороков развития, за рубежом широко используются свидетельства о рождении и смерти. Точность оценок зависит от метода сбора данных, источников информации, качества описаний врожденных дефектов, ошибочных диагнозов, отсутствия данных патолого-анатомических исследований и т.д. Тем не менее наиболее адекватные представления о распространенности пороков развития в популяции дают объединенные материалы, полученные на основании различных исследований [4]. Необходимо отметить, что частота врожденных пороков колеблется в значительных пределах, в зависимости от стадии развития в онтогенезе. Большинство пороков развития возникает на ранних этапах

эмбриогенеза, то есть до 8-9 нед внутриутробного развития, когда происходят закладка и формирование органов. В этой связи максимальная частота врожденных пороков наблюдается на ранних этапах развития эмбриона. Многочисленные исследования материала спонтанных аборт показали, что грубые нарушения развития у эмбрионов встречаются в 80-85% случаев. Выявляемые аномалии включают как полное отсутствие эмбриона, так и структурные нарушения развития всего эмбриона или отдельных его частей и органов. Врожденные пороки занимают большое место в структуре причин мертворождаемости. По разным данным, среди мертворожденных врожденные пороки развития выявляются в 15-20% случаев. Врожденные пороки развития лидируют и в структуре причин перинатальной смертности. Исследования, проведенные в разных странах, показали, что 25-30% всех перинатальных потерь обусловлены структурными дефектами [5].

Среди новорожденных частота грубых врожденных пороков развития, выявляемых сразу после рождения, составляет в среднем 2-3%, а с учетом нарушений, диагностируемых в более поздние сроки, достигает 5%. Малые аномалии развития обнаруживаются у 10% новорожденных детей [6].

Врожденные пороки развития вносят существенный вклад и в детскую смертность. В течение 1-го года жизни 25% всех случаев гибели детей обусловлены пороками развития. С возрастом вклад врожденных пороков в смертность снижается, но все-таки остается значительным (табл. 6.1).

В зависимости от встречаемости пороков, выделяют частые, умеренно частые и редкие пороки. К частым относятся пороки, выявляемые более чем в 1 случае на 1000 рождений, к умеренно частым - от 0,1 до 0,99 на 1000, к редким - от 0,01 до 0,099 на 1000. Распространенность некоторых врожденных пороков развития приведена в табл. 6.2.

Для некоторых пороков наблюдаются межпопуляционные различия в частоте.

Так, например, частота дефектов нервной трубки значительно ниже в Японии, чем в странах Европы, а среди американцев белой расы они встречаются в два-три раза чаще, чем среди афро-американцев. Для расщелин губы и нёба самая высокая частота выявлена у представителей монголоидной расы - 2,13 на 1000, самая низкая - среди лиц негроидной расы - 0,41 на 1000.

## Этиология

Врожденные пороки развития - этиологически гетерогенная группа нарушений, в происхождении которых принимают участие как наследственные, так и средовые факторы. Сложный многоэтапный процесс формирования эмбриона из одной оплодотворенной яйцеклетки определяется целым рядом точно синхронизированных взаимодействий генетических и средовых факторов. Недавними исследованиями показано, что в ходе онтогенеза целый каскад генов последовательно включается в развитие, обеспечивая процессы дифференцировки тканей и формообразования органных структур [9, 10]. Нарушение любой из стадий этого процесса может привести к нарушению или прекращению дальнейшего развития зародыша. Благодаря многочисленным клиническим исследованиям в сочетании с цитогенетическими, молекулярно-генетическими и другими методами исследований, для многих видов врожденных пороков развития выяснены их причины, тем не менее, этиологические факторы примерно половины пороков остаются неизвестными. В табл. 6.3 представлены данные по структуре этиологических факторов врожденных аномалий развития. Как следует из представленных данных, примерно 6% выявляемых врожденных аномалий обусловлены хромосомными нарушениями. Как правило, любой хромосомный дисбаланс, возникающий как в результате количественных (поли-, анеуплоидии), так и качественных изменений (структурные aberrации) хромосомного набора, приво-

дит к множественным структурным дефектам и нарушениям развития. Существуют различные объяснения происхождения пороков при хромосомных нарушениях. Согласно аддитивной модели, пороки возникают в результате эффекта измененной дозы генов, расположенных на хромосомах, вовлеченных в патологический процесс. По другой гипотезе, дисбаланс генов при любой хромосомной aberrации усиливает нестабильность, свойственную многочисленным эпигенетическим путям развития [11].

**Таблица 6.1 Частота врожденных пороков развития в разных исследованных выборках [7]**

Исследованные группы	Частота(%)
Спонтанные аборт	
Первый триместр	80-85
Второй триместр	25
Дети	
Новорожденные	2-3
Умершие в перинатальный период	25
Умершие в течение 1 года жизни	25
Умершие в период от года до 9 лет	20
Умершие в возрасте 10-14 лет	7

**Таблица 6.2. Частота некоторых видов врожденных пороков развития**

Вид порока	Частота на 1000 рождений	Частота, по данным EUROCAT
	[4]	[8]
Дефект межжелудочковой перегородки	2,5	-
Расщелина губы/нёба	1,5	0,8
Анэнцефалия	1	0,9
Гидроцефалия	0,5-1	0,3
Спинно-мозговая грыжа	1-2	0,5
Атрезия пищевода	0,3	0,3
Редукционные пороки конечностей	0,2	0,5
Экстрофия мочевого пузыря	0,03	-

**Таблица 6.3 Причины врожденных пороков развития**

Причина	%
Генетические факторы	
Хромосомные аномалии	6
Генные мутации	7
Мультифакториальные	20-30
Средовые факторы	
Внутриутробные инфекции	2
Лекарства и химические вещества	2
Заболевания матери	2
Физические воздействия	1
Неизвестная природа	50

Примерно 7% всех пороков составляют пороки геной природы. К настоящему времени известно, что врожденные пороки развития могут быть вызваны мутациями разных типов генов, например, генов, кодирующих факторы транскрипции, содержащие специфические нуклеотидные последовательности (мотивы), распознающие последовательности для ДНК-связывания. Факторы транскрипции регулируют генную экспрессию и, таким образом, участвуют в контроле процессов развития. К формированию пороков могут приводить и мутации генов, кодирующих рецепторы, участвующие во взаимодействии клеток, а также мутации генов, кодирующих ферменты, транспортные молекулы, структурные белки [12, 13].

Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что большинство изолированных пороков развития возникает в результате взаимодействия генетических и средовых факторов. Пороки с такой сложной мультифакториальной этиологией составляют от 20 до 30% в общей группе пороков развития. В последние годы большое внимание уделяется изучению генетической компоненты мультифакториальных пороков. При этих пороках мутация отдельного гена не приводит к формированию соответствующего фенотипа, а действует как предрасполагающий фактор. Например, получены доказательства, что при дефектах нервной трубки специфическая мутация гена, кодирующего фермент метилтетрагидрофолат редуктазу, вносит вклад в развитие пороков этой группы: снижение активности фермента приводит к снижению уровня фолатов, что является одним из основных патогенетических звеньев развития дефектов нервной трубки [14]. При изолированной голопроэнцефалии идентифицированы три гена, обуславливающие «предрасположенность» к развитию порока: ген SHH на хромосоме 7q36, ген ZIC2 на хромосоме 13q32 и SIX3 на хромосоме 2p21 [15]. Однако для большинст-

ва мультифакториальных пороков генетическая составляющая остается еще неизвестной.

Около 7% пороков обусловлены воздействием разнообразных по своей природе средовых (тератогенных) факторов. Среди них выделяют физические (механические, радиационные, термические воздействия), химические (лекарственные препараты, химические вещества, используемые в быту и промышленности и др.) и биологические (вирусы, микоплазмы, протозойные и другие внутриутробные инфекции) факторы [16].

Эффект тератогенного воздействия зависит от ряда условий:

- *времени воздействия тератогена.* При воздействии до наступления стадии клеточной дифференцировки тератоген, как правило, вызывает гибель зародыша. При воздействии в период органогенеза возникают различные пороки развития. Тип порока зависит от чувствительности конкретного органа в момент воздействия вредного фактора;

- *дозы и взаимодействия с другими факторами.* Для большинства тератогенов существует дозо-зависимый эффект, то есть чем выше доза, тем тяжелее поражение. В некоторых случаях тератогенность фактора повышается при наличии других факторов (например, тератогенное влияние антиконвульсантов усиливается в комбинации с другими препаратами);

- *материнских факторов.* Риск возникновения тератогенно обусловленной аномалии зависит от индивидуального порога чувствительности материнского организма к тератогенному агенту.

## Патогенез

Тип и тяжесть порока во многом определяются стадией эмбриогенеза, на которой происходят нарушения нормального процесса развития. Процесс развития человеческого эмбриона подразделяют на три периода [17].

Преорганогенез включает собственно оплодотворение яйцеклетки и ее развитие до конца 2 нед. Во время этой стадии зигота проходит серию митотических делений, в результате чего образуется скопление клеток, в котором выделяются два слоя - внешний - трофобласт, формирующий плаценту, и внутренний - бластоциста, дающая начало эмбриону. Ошибки развития на этой стадии онтогенеза вызывают, как правило, гибель зародыша.

Эмбриональный период продолжается с 3 по 8 нед беременности. В течение данного периода происходит клеточная дифференцировка с формированием разных тканей и органов эмбриона (стадия органогенеза). Именно в это время возникает большинство грубых пороков развития.

Плодный период внутриутробного развития длится с 9 нед до рождения ребенка. Этот период характеризуется интенсивным ростом плода в длину и увеличением веса, развитием и созреванием органов и тканей. Риск возникновения пороков в этот период значительно снижается, однако, возможно развитие функциональных нарушений и малых аномалий развития.

Механизмы возникновения пороков развития разнообразны. Как было отмечено выше, процесс развития организма состоит из цепи последовательных событий, контролируемых взаимодействием генетических, эпигенетических и внешних факторов. Эмбриональный морфогенез связан с процессами деления, индукции, адгезии, миграции, апоптоза, роста и дифференцировки клеток. Нарушение любого из механизмов влечет за собой отклонение от нормального развития и может реализоваться во врожденный порок. Например, нарушение размножения клеток может привести к аплазии или гипоплазии органа, нарушению сращения эмбриональных структур с формированием дизрафий (незаращение анатомических структур по средней линии). В результате нарушения процессов клеточной миграции возникают гетеротопии, агенезии и другие пороки. Нарушение дифференцировки клеток может

привести к агенезии органа или его морфологической и функциональной незрелости, а также вызвать персистирование эмбриональных структур. К одним из основных механизмов формирования пороков относится и гибель клеток или, наоборот, нарушение запрограммированной гибели клеток - апоптоза. В результате нарушаются процессы рассасывания тканей, процессы реканализации и открытия естественных отверстий, что приводит к атрезиям, сращению органов и т.д. Нарушение адгезии тканей также может приводить к нарушению сращения эмбриональных структур даже при нормальной пролиферативной активности клеток и также приводить к дизрафиям [2, 17].

Важным для понимания патогенеза пороков является знание критических периодов эмбриогенеза, под которыми понимаются временные отрезки эмбрионального развития, отличающиеся наибольшей чувствительностью эмбриона к воздействию повреждающих факторов, а также в течение которых повреждающие факторы могут вызвать развитие порока. Поскольку тератогенный фактор может привести к развитию порока только в том случае, если он действует до окончания формирования органа, а формирование различных органов не совпадает во времени, то для каждого органа существует свой терминационный тератогенетический период. Для большинства органов сроки максимальной чувствительности приходятся на ранние этапы развития (табл. 6.4).

Таблица 6.4. Чувствительность плода к тератогенному фактору в разные периоды внутриутробного развития (недели беременности)

Органы и системы органов	Максимальная чувствительность	Низкая чувствительность
ЦНС	3-5	6-38
Сердце	3,5-6	7-8
Ушные раковины	4-8,5	9-12
Глаза	5-8	9-38
Верхние конечности	4,5-7	8
Нижние конечности	5-7,5	8-9
Губы	5-6	6-7
Зубы	7-8	9-20
Небо	6,5-8	9
Наружные гениталии	7-9	10-38

## Классификация

Систематика врожденных пороков развития может быть основана на разных принципах, что обуславливает существование различных типов классификаций пороков развития.

Согласно патогенетической классификации, выделяют четыре типа врожденных пороков развития: порок развития (Malformation), дизрупция (disruption), деформация (deformation), дисплазия (dysplasia) [18].

**Порок развития** (malformation) - структурный дефект органа, части органа или большого участка тела в результате нарушения процесса развития под действием внутренних (часто наследственных) причин, при этом зачаток органа изначально аномален и его дальнейшее формирование не может идти по нормальному пути. Такие пороки называют еще первичными пороками. К этой группе относятся синдромы множественных пороков развития наследственной природы, а также большинство изолированных пороков развития, например, дефекты нервной трубки, врожденные пороки сердца, расщелины губы и нёба и другие.

**Дизрупция** (disruption) - морфологический дефект органа, части органа или большого участка тела в результате внешнего препятствия или какого-либо другого воздействия на изначально нормальный процесс развития, в связи с чем такой дефект называют иногда вторичным пороком. Нередко в постнатальном периоде трудно определить, в какое время произошло поражение и является аномалия пороком или дизрупцией. К факторам, способным вызвать нарушение процесса развития, относятся травмы, нарушения кровообращения, инфекции, амниотические тяжёлы. Дизрупции не относятся к порокам наследственного происхождения. Известным примером дизрупции являются внутриутробные ампутации отделов конечностей, обусловленные воздействием на плод амниотических тяжёлы.

**Деформация** (deformation) - нарушение формы, размера или положения части тела, обусловленное механическими воздействиями на нормально развитые органы или части тела плода. Примерами таких воздействий являются малые размеры или деформация матки, маловодие. Деформации развиваются, как правило, уже после завершения процесса органогенеза, в поздние сроки беременности и при своевременном лечении имеют хороший прогноз. Деформации - относительно распространенные нарушения и встречаются примерно у 2% новорожденных. Примерами деформации являются позиционная косолапость, плагиоцефалия (асимметрия черепа).

**Дисплазия** (dysplasia) - нарушенная организация клеток в тканях и ее морфологический результат (следствие дизгистогенеза). Дисплазия может носить генерализованный характер, если измененная ткань входит в разные органы и системы. Например, множественность поражений при синдроме Марфана обусловлена дисплазией соединительной ткани.

В зависимости от времени возникновения в пренатальном онтогенезе пороки делятся на гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии.

*Гаметопатии* возникают в основном в результате мутаций в половых клетках родителей, а также при перезревании половых клеток (чаще яйцеклеток) или аномалий сперматозоидов. Типичными примерами гаметопатии являются наследственные синдромы и первичные пороки развития.

*Бластопатии* связаны с поражением бластоцисты - зародыша первых 15 дней после оплодотворения (до начала маточно-плацентарного кровообращения). Следствием бластопатии являются очень грубые нарушения, например, двойниковые пороки, циклопия, сиреномелия (сращение нижних конечностей).

*Эмбриопатии* возникают в результате воздействия повреждающего фактора на эмбрион, то есть в период от 16 дня до

конца 8 нед беременности. Поскольку в этот период происходят интенсивная дифференцировка клеток, закладка и формирование органов, то большинство тератогенных агентов наиболее активно воздействуют в это время. Тип и характер продуцируемых поражений зависят от того, какой орган окажется наиболее «уязвимым» во время воздействия повреждающего фактора.

*Фетопатии* возникают в результате воздействия этиологического фактора на плод в период от 9 нед развития до окончания беременности. Этот временной период характеризуется в основном ростом органов, чувствительность их к тератогенным воздействиям резко снижается. Наиболее длительным периодом чувствительности обладают нервная система и половые органы. Очевидно, что характер и спектр пороков, возникающих в это время, отличается от пороков, развивающихся в более ранние периоды. Чаще всего это персистенция эмбриональных структур, сохранение первоначального положения органа (крипторхизм), пренатальная гипоплазия органа или всего плода, а также различные малые аномалии развития и функциональные нарушения.

По тяжести течения и влиянию на здоровье ребенка выделяют следующие категории пороков развития:

*летальные* - пороки, приводящие к гибели до наступления репродуктивного возраста, чаще сразу после рождения;

*тяжелые* - пороки, требующие срочного медицинского вмешательства в целях сохранения жизни новорожденного и нарушающие в дальнейшем качество жизни больного;

*умеренно тяжелые* - пороки, требующие лечения (например, хирургического), но не угрожающие жизни больного и не приводящие в дальнейшем к нарушению качества жизни.

По распространенности в организме врожденные пороки развития подразделяют на:

- *изолированные* (одиночные) - пороки развития одного органа. Большинство из них возникает, как правило, в результате взаимодействия генетических и средовых факторов, то есть имеют мультифакториальную природу;

- *системные* - пороки развития нескольких органов в пределах одной системы (например, множественные поражения костной системы);

- *множественные* - пороки развития двух и более органов, принадлежащих к разным системам. Возникновение множественных врожденных пороков развития может быть обусловлено различными механизмами. В зависимости от уровня наших знаний о причинах и механизмах их возникновения, выделяют несколько типов множественных пороков развития [18].

**Синдром** - устойчивое сочетание нескольких пороков развития, в основе которого лежит одна причина (генная, хромосомная, геномная мутация или тератогенный фактор), то есть у наблюдаемых симптомов прослеживается общая этиология.

**Следствие** - тип множественных аномалий, являющихся следствием одной первичной аномалии или воздействия механического фактора, так называемый «каскад вторичных нарушений морфогенеза». В основе следствий лежат общие патогенетические связи, а этиология их бывает различной. В качестве примера следствия можно назвать аномалию Поттера, в которой основным патогенетическим звеном считается маловодие. Причины маловодия разнообразны. Это может быть как патология плода (агенезия почек, обструкция уретры), так и патология беременности (хроническая утечка амниотической жидкости). Маловодие приводит к формированию характерного фенотипа аномалии Поттера (лицевые дисморфии вследствие компрессии плода, гипоплазия легких, косолапость и вывих тазобедренных суставов).

**Ассоциация** - сочетание нескольких пороков развития, встречающееся чаще, чем

можно было бы ожидать по теории вероятности, но неизвестное как синдром или следствие. Понятие «ассоциация» относится к статистически, а не патогенетически или этиологически связанным порокам развития. Таким образом, причины происхождения множественности при ассоциациях неизвестны. Основное отличие от синдрома - отсутствие постоянства спектра специфических аномалий у разных больных. Известным примером ассоциации является CHARGE-ассоциация, включающая колобому радужки (С), порок сердца (Н), атрезию хоан (А), задержку роста и развития (RG), аномалии уха (Е). Практическое значение выделения ассоциаций состоит в том, что обнаружение одного из компонентов ассоциации у больного должно насторожить врача в плане поиска других сочетающихся с ним аномалий.

*Неклассифицированные комплексы пороков развития* - отдельные описания сочетаний нескольких пороков развития, не относящихся ни к одному из перечисленных выше типов множественных пороков развития.

В практическом здравоохранении используется международная классификация ВОЗ десятого пересмотра (МКБ 10), в которой пороки систематизированы по анатомо-физиологическому принципу. В XVII классе МКБ 10 «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения» выделены:

Q00-Q07	Врожденные аномалии развития нервной системы
Q10-Q18	Врожденные аномалии глаза, уха, лица и шеи
Q20-Q28	Врожденные аномалии системы кровообращения
Q30-Q34	Врожденные аномалии органов дыхания
Q35-Q37	Расщелины губы и нёба (заячья губа и волчья пасть)
Q38-Q45	Другие врожденные аномалии органов пищеварения
Q50-Q56	Врожденные аномалии половых органов

Q60-Q64	Врожденные аномалии мочевыделительной системы
Q64-Q79	Врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы
Q80-Q89	Другие врожденные аномалии
Q90-Q99	Хромосомные нарушения, не классифицированные в других рубриках.

#### **Клиническая характеристика**

Врожденные пороки развития представляют собой многочисленную и очень разнообразную группу состояний, что не дает возможности описать фенотипические проявления всех пороков в рамках одной статьи. Однако, несмотря на многообразие форм, врожденные пороки развития отличаются неспецифичностью проявлений, то есть одни и те же анатомические дефекты встречаются как изолированно, так и в составе синдромов множественных пороков развития различной этиологии. В связи с этим, в данной главе приводятся описания некоторых наиболее распространенных видов пороков развития [2, 8, 19-24].

**Анэнцефалия** - порок, характеризующийся отсутствием большого мозга, частичным или полным отсутствием костей свода черепа и скальпа. Частота порока - 1:1000 новорожденных, природа порока мультифакториальная. К известным экзогенным этиологическим факторам относятся недостаток фолиевой кислоты в организме матери, гипервитаминоз А, гипертермия, наличие у матери сахарного диабета. Анэнцефалия представляет собой результат нарушения развития или несмыкания (дизрафии) головного конца нервной трубки. При этом большой мозг отсутствует, чаще наблюдается отсутствие переднего и среднего отделов головного мозга. На месте мозгового вещества обычно располагаются богатая кровеносными сосудами соединительная ткань с кистозными полостями, единичные нервные клетки

и остатки сосудистых сплетений. Кости свода черепа отсутствуют или, в некоторых случаях, могут быть представлены рудиментарными хрящевыми образованиями, иногда островками лобных и теменных костей. Стволовые образования мозга бывают также недоразвиты, нередко повреждаются и задний мозг. Порок является летальным.

**Черепно-мозговая грыжа** (энцефалоцеле) - порок, характеризующийся грыжевым выпячиванием головного мозга и/или его оболочек через дефект костей черепа. В основе развития порока лежит нарушение оссификации костей черепа. Популяционная частота порока 2-4 на 10 000 новорожденных с равной встречаемостью у обоих полов. Изолированные формы черепно-мозговых грыж относятся к порокам мультифакториальной этиологии. При черепно-мозговых грыжах грыжевое выпячивание локализуется в местах соединения костей черепа, а именно, между лобными костями, у корня носа, между теменной и височной костями, в области соединения теменных костей и затылочной кости, около внутреннего угла глаз. В зависимости от локализации дефекта выделяют задние и передние мозговые грыжи. На задние приходится 75% случаев черепно-мозговых грыж. Они расположены в затылочной области, при этом сформированное отверстие часто сливается с большим затылочным отверстием. Передние мозговые грыжи располагаются в области орбит, носа, лба. Они составляют около 25% случаев.

В зависимости от размера дефекта и содержимого грыжи, различают несколько форм черепно-мозговых грыж. Менингоцеле - грыжа, при которой грыжевой мешок представлен кожей и мозговыми оболочками, а его содержимым является спинно-мозговая жидкость; это, как правило, грыжи малых размеров. При энцефаломенингоцеле в грыжевой мешок выпячивается тот или иной отдел головного мозга (кора мозга, мозжечок, ствол мозга и другие отделы), в зависимости от локализации кост-

ного дефекта. Энцефалоцистоменингоцеле - грыжа, как правило, большого размера, содержащая мозговые оболочки, вещество головного мозга и часть его расширенных желудочков. В зависимости от тяжести дефекта, грыжи могут сопровождаться развитием гидроцефалии, атаксии, спастическими нарушениями, судорогами, задержкой развития, нарушением зрения при вовлечении затылочной доли мозга. Крупные грыжи сопровождаются тяжелыми неврологическими расстройствами и часто приводят к смерти.

**Спинно-мозговая грыжа** (spina bifida - расщелина позвоночника) - порок развития, возникающий в результате нарушения закрытия нервной трубки и характеризующийся образованием грыжевого выпячивания спинного мозга и/или его оболочек через костный дефект позвоночника (аплазия дужек и остистых отростков позвонков). Популяционная частота порока - 1-2 на 1000 новорожденных. Порок этиологически гетерогенен. Чаще природа порока мультифакториальная, но не исключается возможность тератогенного происхождения порока (гипертермия, прием препаратов вальпроевой кислоты во время беременности, диабет матери).

Грыжи могут располагаться на различных уровнях. Однако наиболее частая их локализация - пояснично-крестцовый отдел позвоночника, самая редкая локализация - в шейном отделе. В области дефекта спинной мозг деформирован, уплощен, лежит под мышцами и кожей спины, с которыми может быть сращен. Грыжевое выпячивание выглядит как округлое или продолговатой формы образование разной величины, пигментированное или синюшной окраски. Кожа, покрывающая его, истонченная, блестящая.

В зависимости от характера нарушений спинного мозга, различают несколько типов спинно-мозговых грыж. Минимальной степенью проявления порока является скрытая расщелина позвоночника (spina bifida occulta), при которой нет грыжевид-



ного выпячивания, имеется лишь незаращение дужек позвонков в пояснично-крестцовом отделе, выявляемое при рентгенологическом исследовании. В некоторых случаях над местом расположения дефекта отмечаются гиперпигментация и гипертрихоз. Дефект позвоночника с образованием грыжи, содержимым которой является спинно-мозговая жидкость, носит название менингоцеле: стенка грыжевого мешка представлена кожей и мозговыми оболочками. Для этой формы характерны осложнения в виде дисфункций органов малого таза (нарушение мочеиспускания и дефекации), косолапость. При миеломенингоцеле в грыжевом мешке, кроме мозговых оболочек и спинно-мозговой жидкости, находится тот или иной отдел спинного мозга. Миеломенингоцеле - тяжелая форма дизрафии позвоночника. По локализации 75% случаев составляют грыжи пояснично-крестцового отдела и 25% - грыжи другой локализации. Тяжесть поражения зависит от уровня локализации дефекта: чем выше уровень поражения, тем грубее неврологические нарушения. При крестцовых грыжах наблюдаются недержание мочи и кала, нарушение чувствительности в области промежности. При поясничной локализации порока возможны произвольное мочеиспускание, слабость анального сфинктера, а также признаки поражения нижних мотонейронов (вялый паралич нижних конечностей), нарушение болевой и тактильной чувствительности, косолапость. В 60-80% случаев порок сопровождается развитием гидроцефалии за счет нарушения ликвородинамики.

**Гидроцефалия врожденная** - порок головного мозга, характеризующийся избыточным накоплением черепно-мозговой жидкости внутри желудочковой системы (закрытая или окклюзионная форма) или в подбололочечном пространстве (наружная или сообщающаяся форма). Популяционная частота порока - 1 на 2000 новорожденных, чаще поражаются мальчики. Гидроцефалия - этиологически гетерогенный

порок развития. Известны наследственно детерминированные формы изолированной гидроцефалии. Порок может развиваться в результате внутриутробного инфицирования плода токсоплазмой, цитомегаловирусом и другими инфекционными агентами или как результат перинатального поражения плода и новорожденного.

Обеим формам гидроцефалии (наружной и внутренней) свойственны общие признаки: увеличение размеров головы, нарушение пропорций головы и тела, расхождение и истончение костей черепа, увеличение и взбухание родничков. Отмечается выраженная подкожная венозная сеть в височной, лобной областях и на веках, диспропорция мозговой и лицевой частей черепа (лицо маленькое, лоб высокий, нависающий). Повышение внутричерепного давления сопровождается неврологической симптоматикой: рвотой, косоглазием, спастическими парезами с повышением сухожильных рефлексов, застойными явлениями на глазном дне и отеком соска зрительного нерва. В случае деформации костных структур основания черепа могут возникать симптомы сдавления мозжечка, ствола мозга и верхней части спинного мозга; патология со стороны мозговых нервов, расстройства движений и координации, нистагм. В результате давления жидкости на ткань мозга развивается атрофия вещества больших полушарий и других отделов головного мозга. При рентгенологическом исследовании на внутренней стороне костей черепа в 46-50% случаев гидроцефалии обнаруживаются «пальцевые вдавления».

**Расщелины губы с расщелиной (или без) нёба.** Популяционная частота - 1 на 1000 новорожденных. Природа порока мультифакториальная. Выявлена связь возникновения порока с приемом матерью в период беременности противосудорожных препаратов (фенобарбитала, вальпроевой кислоты, фенитоина). Расщелина губы/нёба часто является составной частью синдромов множественных врожденных пороков развития (МВПР) различной этио-

логии. Расщелины губы с расщелиной (или без) нёба возникают в связи с нарушением развития эмбриональных лицевых отростков на 5-6 нед беременности, что приводит к их несращению. Дефект может быть одно- и двусторонним. Клинические проявления порока зависят от степени поражения, варьирующей от расщелины губы до полной (сквозной) расщелины первичного нёба (губы, альвеолярного отростка и нёба). К характерным проявлениям относятся деформация и асимметрия крыльев носа, искривление носовой перегородки, нарушение прикуса, различные аномалии зубов (частичная адентия, аномалии формы и положения зубов). При сквозной расщелине имеется сообщение между носовой и ротовой полостями, что приводит к затруднению и нарушению сосания, глотания, дыхания. В дальнейшем возникают нарушения звукообразования и речи.

**Расщелина нёба** - порок, характеризующийся наличием щелевого дефекта мягкого и/или твердого нёба без вовлечения в патологический процесс губы и альвеолярного отростка. В среднем частота порока 1 на 2500 новорожденных. Большая часть случаев изолированной расщелины нёба имеет мультифакториальную этиологию, хотя известны и моногенные формы с аутосомно-доминантным типом наследования, доказана также тератогенная природа порока. Расщелина нёба представляет собой дефект вторичного нёба, которое образуется за счет смыкания парных боковых отростков. При нарушении этого процесса возникает срединный дефект, ведущий к сообщению ротовой и носовой полостей.

У детей с расщелиной нёба нарушены процессы дыхания, кормления. Дети с расщелиной нёба имеют повышенный риск заболеваний среднего уха, что, в свою очередь, приводит к снижению слуха и даже к глухоте. Часто у детей с этим пороком отмечается отсутствие отдельных зубов (частичная адентия). Микроформами порока являются расщелина язычка, диастема.

**Анофтальмия/микрофтальмия** представляет собой отсутствие или недоразвитие глазного яблока. По данным EUROCAT, популяционная частота анофтальмии и микрофтальмии составляет в среднем 1,6 на 10 000 рождений. Этиология порока гетерогенна. В части случаев основную роль играют наследственные факторы. Описаны случаи с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типами наследования. Доказано также, что причиной возникновения анофтальмии и микрофтальмии могут являться амниотические тяжи. В этиологии микрофтальмии большую роль играют инфекционные заболевания матери во время беременности (краснуха, цитомегаловирус, токсоплазмоз), прием ею антикоагулянта варфарина, воздействия ионизирующей радиации. Анофтальмия и микрофтальмия являются наиболее частыми пороками, входящими в состав синдромов МВНР как наследственной, так и тератогенной природы. Изолированные анофтальмия/микрофтальмия чаще встречаются спорадически.

Анофтальмия и микрофтальмия развиваются в результате задержки развития глаза на разных этапах роста глазного пузыря. В связи с этим, различают истинную и ложную анофтальмию и микрофтальмию. Истинная анофтальмия - крайне редкий порок, обусловленный полным отсутствием закладки глаза, возникает вследствие нарушения развития нейроэктодермы первичного глазного пузыря из передней части нервной пластинки. Чаще встречаются ложная анофтальмия (или крайняя степень микрофтальмии) и микрофтальмия, которые обусловлены остановкой развития глаза на более поздних стадиях формирования глазного пузыря или дегенерацией глазного бокала, достигшего определенной стадии развития. При анофтальмии, хотя придатки глаз обычно сохранены, размеры глаза уменьшены: веки небольшие, орбиты и конъюнктивальная полость мелкие, глазные щели узкие. Отсутствуют наружные мышцы глазного яблока, слезные железы и

протоки, нарушена леваторная функция век. Порок бывает односторонним и двусторонним. При одностороннем дефекте за счет недоразвития орбит формируется гемифациальная гипоплазия. Микрофтальмия характеризуется уменьшением объема глазного яблока (переднезадний диаметр глазного яблока менее 20 мм). Данной форме порока сопутствуют амитропия и снижение остроты зрения. На глазном дне обнаруживаются отсутствие или недостаток пигментного эпителия сетчатки. У детей с микрофтальмией описаны помутнение роговицы, катаракта, отслойка сетчатки, уменьшение и изменение формы зрительного нерва, кисты орбиты.

**Микротия** - порок, характеризующийся гипоплазией и деформацией ушной раковины (с или без атрезии слухового канала). Анотия - отсутствие ушной раковины - расценивается как крайняя степень микротии. По данным EUROCAT, совокупная частота микротии и анотии составляет 1-4 на 10 000 рождений. Природа порока точно неизвестна. Изолированные случаи, возможно, имеют мультифакториальное происхождение, хотя описаны случаи изолированной анотии с аутосомно-доминантным наследованием. Иногда прослеживается связь порока с инфекционными заболеваниями (краснуха). Микротия/анотия описаны при талидомидном синдроме, при приеме матерью изотретиноина. Анотия составляет 13-22% среди всех случаев микротии/анотии. Примерно в 29% случаев микротия сочетается с атрезией наружного слухового канала. Более чем в 80% случаев порок односторонний, причем 60% из них имеет правостороннюю локализацию. Часто обнаруживаются преаурикулярные папилломы или фистулы. Почти у всех больных определяется снижение слуха даже при неизменном слуховом канале. Глухота при этом обусловлена патологией среднего, а в некоторых случаях и внутреннего, уха.

**Транспозиция магистральных сосудов** (дискордантное желудочково-артери-

альное соединение) - порок сердца, при котором аорта отходит от правого желудочка, а легочная артерия от левого желудочка, с другими пороками сердца или без. Популяционная частота составляет 4 на 10 000 новорожденных. Порок относится к наиболее частым порокам сердца синего типа, выявляемым на первой неделе жизни ребенка. Природа порока мультифакториальная. Некоторые исследования указывают на тератогенные факторы, приводящие к формированию данного порока: употребление во время беременности талидомида, фенитоина; алкоголизм, а также фенилкетонурия и сахарный диабет у матери. Транспозиция крупных сосудов относится к порокам синего типа, так как этот дефект приводит к циркуляции неоксигенированной крови в большом круге кровообращения. Правый желудочек гипертрофирован, полость его расширена. Тяжесть состояния определяется типом сопутствующего дефекта и степенью насыщения кислородом крови, поступающей в большой круг кровообращения. К наиболее характерным клиническим признакам порока относятся цианоз кожи, одышка, сердечные шумы над дефектом, иногда судорожные приступы, отставание в физическом развитии ребенка, деформация грудной клетки («сердечный горб»). Сердце увеличено в размерах.

**Гипоплазия левых отделов сердца** - порок сердца, характеризующийся недоразвитием левых отделов сердца: предсердия, желудочка, митрального и аортального клапанов и аорты, с другими пороками сердца или без. Средняя частота порока 3,2 случая на 10 000 новорожденных. Этиология неизвестна.

Ребенок с этим пороком рождается, как правило, со сниженной массой тела. Кожные покровы имеют цианотичную окраску, умеренную при рождении, но в дальнейшем нарастающую. Отмечается наличие признаков недостаточности кровообращения (развитие отеков). Сердце увеличено в размерах вплоть до кардиомегалии. Его

верхушка сформирована правым желудочком, левый желудочек резко гипоплазирован и расположен на верхнезадней поверхности массы миокарда, представленной обоими желудочками. По степени тяжести аномалии выделяются два варианта порока. При первом варианте (более выраженная степень тяжести аномалии) имеются атрезия устья аорты, атрезия или стеноз митрального клапана, значительная гипертрофия миокарда, полость левого желудочка щелевидная. Кровообращение по большому и малому кругам обеспечивает правый желудочек сердца через легочную артерию и через выходящий из нее в аорту открытый артериальный проток. При втором варианте (менее выраженная степень тяжести аномалии) имеются только стеноз и гипоплазия устья аорты, стеноз митрального клапана, менее выражена гипоплазия левого желудочка и больше ширина его полости, слабее гипертрофия миокарда. При обоих вариантах аномалии овальное окно чаще открыто. Возможны дефект межжелудочковой перегородки и открытый артериальный проток. Гипоплазия левых отделов сердца является летальным пороком.

**Атрезия/стеноз пищевода** характеризуется отсутствием непрерывности или сужением пищевода с трахеопищеводным свищом или без. Частота порока - 1 : 3000-5000 новорожденных; изолированные атрезии пищевода встречаются в 1 случае на 4823 рождения. Атрезии пищевода имеют разную этиологию. Порок часто обнаруживается при хромосомных болезнях (синдромы Эдвардса, Дауна), в 7% - является компонентом синдромов множественных врожденных пороков нехромосомной этиологии. Очень часто атрезия пищевода сочетается с другими пороками желудочно-кишечного тракта (атрезии двенадцатиперстной кишки, прямой кишки и ануса), с пороками мочеполовой системы (агенезия почек, гипоспадия), а также пороками сердца, центральной нервной системы и лицевыми расщелинами. Существует несколько анатомических ва-

риантов атрезии пищевода, в зависимости от отсутствия или наличия трахеопищеводных свищей и их локализации. Наиболее частую форму порока представляет атрезия пищевода со свищом между трахеей и дистальной частью пищевода. Эта форма составляет 85% всех случаев. Изолированная атрезия пищевода без свища наблюдается реже. Проксимальный и дистальный концы пищевода при этой форме порока заканчиваются слепо или весь пищевод замещен фиброзным тяжем и не имеет просвета. Симптомы заболевания появляются у ребенка сразу после рождения и выражаются в гиперсаливации, нарушении глотания и регургитации пищи. При наличии трахеопищеводного свища наблюдаются нарушения дыхания, приступы удушья, кашель во время кормления или сразу после него. У детей с таким пороком часто развиваются аспирационные пневмонии.

**Атрезия ануса** - порок, характеризующийся отсутствием непрерывности аноректального канала или сообщения между прямой кишкой и анусом или выраженным сужением анального канала со свищом в соседние органы или без. Общая частота порока 2-5 случаев на 10 000 рождений, частота изолированной атрезии ануса составляет 1,47 на 10 000. Изолированная атрезия ануса, видимо, имеет мультифакториальную этиологию. В большинстве случаев (60-70%) данный порок сочетается с другими ВПР желудочно-кишечного тракта (атрезии пищевода и двенадцатиперстной кишки), пороками мочеполовой системы (гипоспадия), дефектами брюшной стенки (омфалоцеле), а также является компонентом различных наследственных синдромов. Клинически у новорожденного определяется отсутствие естественного анального отверстия, на месте которого наблюдаются слепое углубление или выпячивание пигментированной кожи. У ребенка имеются признаки низкой кишечной непроходимости.

**Агенезия или гипоплазия почек** характеризуются отсутствием или выраженным

недоразвитием почек. Средняя частота односторонней агенезии - 1 на 1500 рождений, двусторонней - 3,5 на 10 000 рождений. Чаще поражаются мальчики - М2:Ж1. Этиологически данный порок неоднороден, возможно мультифакториальное происхождение порока. В большинстве случаев этот порок встречается спорадически. Отмечено увеличение случаев данного порока развития у детей от матерей, больных диабетом. Агенезия почек часто сочетается с другими пороками и является составной частью известных комплексов множественных врожденных пороков развития. При двусторонней агенезии почек вследствие нарушения у плода экскреции жидкости развивается маловодие, что является основным патогенетическим звеном в формировании клинической картины агенезии почек, при которой отмечаются характерные лицевые аномалии (лицо Поттера), гипоплазия легких и деформация нижних конечностей. Почти половина детей с агенезией почек рождаются недоношенными, большинство из них погибают в первые часы жизни.

**Гипоспадия** - порок развития, характеризующийся открытием выходного отверстия уретры на вентральной поверхности полового члена на протяжении от нижней поверхности головки полового члена до мошонки и промежности. Гипоспадия встречается с частотой 3 на 1000 новорожденных мальчиков. В редких случаях данная аномалия описана и у девочек. Предполагается мультифакториальная природа порока. Кроме того, по некоторым данным, к развитию гипоспадии может приводить нарушение биосинтеза тестостерона у плода, а также влияние повышенной концентрации эстрогена на плод в период внутриутробного развития. В зависимости от локализации наружного отверстия, различают пять форм гипоспадии: «гипоспадию без гипоспадии», венечную, полового члена (стволовую), мошоночную и промежностную. При женской гипоспадии отсутствуют задняя стенка уретры и передняя стен-

ка влагалища на различном протяжении. У таких больных часто отсутствует клитор, недоразвиты малые половые губы. Этому пороку обычно сопутствуют свищи прямой кишки во влагалище.

**Эписпадия** - порок, характеризующийся открытием отверстия устья уретры на дорзальной поверхности полового члена. По данным разных исследований, частота порока у мальчиков колеблется от 1 случая на 30 000 до 1 на 117 000 новорожденных, у девочек - 1 на 484 000 новорожденных. Клиническая картина зависит от формы эписпадии, которая определяется степенью выраженности порока. У мальчиков различают следующие формы эписпадии: головки полового члена, ствола полового члена, субтотальную (неполную) и тотальную (полную). У девочек выделяют эписпадию клитора, подлобковую (субтотальную) и тотальную. До 90% всех форм эписпадии составляют тотальная и субтотальная формы, сопровождающиеся недержанием мочи.

**Экстрофия мочевого пузыря** представляет собой врожденную расщелину мочевого пузыря и брюшной стенки. Частота порока - 1 на 40 000-50 000 новорожденных. Порок чаще встречается у лиц мужского пола - М3:Ж1. Природа порока неизвестна. Клинически порок представляет собой щелевой дефект нижней части передней брюшной стенки в области лобка с аплазией участка передней стенки мочевого пузыря. Экстрофия мочевого пузыря часто сочетается с тотальной эписпадией и расхождением лонных костей. При данном пороке часто наблюдается недоразвитие мошонки. Нередко порок сочетается с другими пороками мочевой и половой систем, такими как: крипторхизм, паховые грыжи, водянка яичек у мальчиков. У девочек - со стенозом выходного отверстия влагалища, расщеплением клитора, удвоением матки.

**Диафрагмальные грыжи** - порок развития, характеризующийся грыжевым выпячиванием органов брюшной полости в грудную через дефект в диафрагме. Сред-

няя частота порока - 1 на 2500 новорожденных. Изолированные формы диафрагмальной грыжи имеют мультифакториальное происхождение. Нередко диафрагмальная грыжа входит в состав известных хромосомных и генных синдромов. Диафрагмальные грыжи могут быть истинные и ложные. Под истинными грыжами понимают мешковидное выпячивание в грудную полость истонченной диафрагмы. Грыжевой мешок при данной форме грыжи состоит из истонченной диафрагмы, листка брюшины и висцеральной плевры. Истинные грыжи наблюдаются редко. Чаще определяются ложные грыжи: они не имеют грыжевого мешка, а органы брюшной полости проникают в грудную через расширенное естественное отверстие или эмбриональный дефект в диафрагме; обычно он расположен слева. Дефекты диафрагмы бывают различного размера - от небольших до полного отсутствия купола диафрагмы. В зависимости от величины отверстия, в грудную полость перемещаются селезенка, желудок, петли кишок, левая доля печени. Эти органы сдавливают легкое и смещают органы средостения, причем сердце не только смещается, но и ротируется вокруг продольной оси, при этом натягиваются и деформируются полые вены.

**Омфалоцеле** - врожденный порок, характеризующийся протрузией кишечника и других органов брюшной полости в полость пупочного канатика. Омфалоцеле - относительно частая аномалия новорожденных, частота ее - 1 на 4000-6000 рождений. Чаще рождение детей с этим пороком наблюдается у женщин старшего возраста. Этиология порока гетерогенная. Изолированный порок чаще встречается спорадически. Многие исследования указывают на возможность тератогенного возникновения порока (прием противосудорожных препаратов вальпроевой кислоты во время первого триместра беременности). Омфалоцеле может быть также симптомом некоторых наследственных синдромов.

Омфалоцеле представляет собой грыжу пупочного канатика. Размеры дефекта пупочного кольца колеблются от небольших (1-2 см в диаметре) до массивного дефекта, охватывающего всю брюшную стенку. Стенки грыжевого мешка представлены растянутыми и истонченными элементами брюшины и амниона. Грыжевой мешок обычно интактен, но в 10-20% случаев возможны его разрывы, происходящие во время родов или вскоре после рождения. Содержимым грыжи обычно бывают петли тонкого кишечника, такие грыжи невелики. Иногда в грыжевом мешке содержатся другие внутренние органы брюшной полости (печень, селезенка). При гигантской грыже печень центрально локализована и полностью занимает грыжевой мешок. Брюшная полость в случае гигантских грыж имеет, как правило, уменьшенные размеры. Для детей с гигантской грыжей характерны также маленькая, колоколообразная грудная полость, гипоплазия легких, дыхательные расстройства. Смертность при омфалоцеле составляет 50-60%, в основном за счет случаев грыж большого размера, недоношенность встречается в 10-50% случаев. В последние десятилетия выживаемость детей с омфалоцеле неуклонно повышается за счет повышения качества лечения и выхаживания детей с данным пороком.

**Гастрошизис** - порок, характеризующийся выпячиванием органов брюшной полости (чаще петель кишечника, не покрытых оболочками) через дефект брюшной стенки, расположенный латеральнее пупочного канатика. Частота порока, по разным данным, колеблется от 0,94 до 4,7 на 10 000 рождений. В некоторых сообщениях упоминается об увеличении частоты порока в последние годы. Частота порока выше среди детей, у которых матери в возрасте до 20 лет. Соотношение полов среди пораженных составляет М1,5 : Ж1. Этиология порока мультифакториальная, хотя описаны повторные случаи порока среди сибсов, что не исключает возможности мо-

ногенного, в частности, аутосомно-рецессивного типа наследования. Дефект, как правило, расположен справа от места вхождения пуповины и не затрагивает пупочный канатик. Размер участка дефекта невелик (3-5 см). Ткани вокруг пуповины обычно не имеют существенных изменений. При этой аномалии петли кишок не защищены оболочкой, они покрыты экссудатом вследствие воспаления висцеральной брюшины от химического воздействия околоплодных вод. После рождения очень часто отмечается нарушение функционирования незащищенного воспаленного кишечника, возможны его разрывы.

**Редукционные пороки конечностей** - группа пороков, характеризующихся тотальным или частичным отсутствием или выраженной гипоплазией структур скелета конечностей. Суммарная частота различных типов редукционных пороков конечностей колеблется от 3,1 до 7,9 случаев на 10 000 рождений. Этиологически пороки данной группы неоднородны. Часто они носят спорадический характер, однако встречаются и семейные формы. Пороки данной группы относятся к симптомам многих наследственных синдромов. Нередко редукционные пороки конечностей представляют собой результат воздействия на плод какого-либо тератогена. В качестве классического примера подобного воздействия можно привести талидомидную эмбриопатию.

В соответствии с классификацией, применяемой в международных системах мониторинга, выделяют следующие группы редукционных пороков развития конечностей.

**1. Поперечные концевые** (терминальные) дефекты - отсутствие дистальных отделов конечностей с более или менее нормально сформированными проксимальными частями. Поперечные редукционные пороки конечностей (врожденные ампутации) включают все врожденные дефекты ампутационного типа. Редукция может включать верхнюю, среднюю и нижнюю треть длины кости. При этом дистальный

отдел конечности (ниже ампутации) отсутствует полностью, что отличает поперечные пороки от продольных редукционных пороков. Проксимальный сегмент конечности имеет вид «ампутированной» культи, заканчивающейся рубцом. Поперечные редукционные пороки очень часто носят спорадический характер и нередко являются следствием амниотических тяжей.

**2. Проксимально-интеркалярные** дефекты - отсутствие или выраженная гипоплазия проксимально-интеркалярных отделов конечностей, при этом дистальные отделы (например, пальцы) всегда присутствуют, но в ряде случаев могут быть неправильно сформированы.

**3. Продольные дефекты** - отсутствие или выраженная гипоплазия латеральной части конечности. Продольные редукционные пороки конечностей включают те пороки, при которых дистальные отделы конечности полностью или (чаще) частично сохраняются, а редукция включает компоненты конечности вдоль ее продольной оси. Это группа пороков полиморфна по локализации, характеру и объему поражения. Наиболее часто среди продольных дефектов встречается лучевая косорукость, обусловленная гипоплазией или аплазией лучевой кости. Популяционная частота этой формы порока - 1 случай на 30 000 новорожденных, что составляет  $U_0$  всех редукционных пороков конечностей. Кисть при этом отклонена в сторону лучевой кости, пронирована, фиксирована в таком положении и расположена под углом к предплечью.

**4. Расщепление кисти/стопы** (клевшеобразные кисть/стопа) - отсутствие центральных пальцев с аплазией метакарпальных/метатарзальных костей или без, часто в сочетании с синдактилией других пальцев.

## Диагностика

Для диагностики врожденных пороков развития используются различные методы исследования. Диагностика внешних пороков развития (например, расщелин губы

и нёба, омфалоцеле, гипоспадия) основывается на клиническом осмотре больного ребенка. Во многих случаях именно этот метод является не только решающим, но и единственным методом обследования. Пороки развития внутренних органов (врожденные пороки сердца, почек и др.) требуют применения дополнительных методов исследования, например, рентгенологического, ультразвукового, компьютерной томографии и других. В диагностике комплексов пороков или множественных врожденных пороков развития необходимо использовать синдромологический подход, который предполагает тщательный анализ фенотипа больного с целью выделения устойчивого сочетания симптомов, выяснения основных путей патогенеза и лежащих в основе этиологических факторов [25, 26]. Благодаря широкому применению современных генетических методов исследования - цитогенетического, молекулярно-генетического, биохимического - возможна идентификация хромосомных и генных синдромов, характеризующихся множественными пороками развития.

В настоящее время выявление и диагностика многих врожденных пороков развития возможны не только после рождения ребенка, но и пренатально. Одним из основных методов пренатальной диагностики пороков развития является ультразвуковое исследование плода, относящееся к неинвазивным методам. С помощью УЗИ диагностируются как внешние пороки, так и пороки внутренних органов. Уровень выявляемое™ врожденных дефектов при эхографии плода варьирует в целом от 40 до 95%. К инвазивным методам исследования относятся биопсия ворсин хориона, амниоцентез и кордоцентез. Для исследования полученного в ходе проведенных процедур материала используются лабораторные методы исследований (цитогенетический и биохимический), прямо или косвенно подтверждающие наличие пороков у плода.

## **Лечение**

Прогноз здоровья и исходы врожденных нарушений во многом зависят от природы и степени тяжести порока, а также возможности его коррекции. В целом показано, что 25% детей с врожденными пороками развития погибают в раннем детском возрасте, у 25% остаются стойкие физические или умственные нарушения и только 5% имеют возможность лечения врожденных нарушений. Принципы и подходы к лечению врожденных аномалий определяются тяжестью нарушения функций пораженного органа, а также зависят от присоединившихся осложнений. Абсолютное большинство врожденных пороков развития лечится хирургическими методами. Для исправления некоторых пороков, особенно деформаций (врожденные вывих бедра, косолапость и др.), применяется консервативное или комбинированное лечение.

## **Профилактика**

В настоящее время профилактика врожденных пороков развития представляет собой систему мероприятий разного уровня, направленных на снижение частоты рождения детей с пороками развития. Существуют три уровня профилактики врожденных аномалий: первичная, вторичная и третичная [27]. Профилактические мероприятия первичного уровня проводятся до зачатия (преконцепционная профилактика) и направлены на устранение причин, вызывающих пороки, или факторов риска, способствующих развитию пороков у плода. К мероприятиям этого уровня относится комплекс мер, направленных на защиту человека от действия вредных факторов: улучшение состояния окружающей среды, проверка на мутагенность и тератогенность продуктов питания, пищевых добавок, лекарственных препаратов, охрана труда женщин на вредных производствах и т.д. После того, как была выяв-



лена связь развития некоторых пороков с недостатком фолиевой кислоты в организме женщины, было предложено употребление ее в качестве профилактического средства всеми женщинами репродуктивного возраста за 2 мес до зачатия и в течение 2-3 мес после зачатия [28]. К мероприятиям превентивного характера первичного уровня относятся и массовая иммунизация женщин противокраснушной вакциной [29], контроль над распространенными хроническими заболеваниями у женщин детородного возраста, такими как сахарный диабет, эпилепсия, так как у беременных, страдающих этими заболеваниями, повышен риск рождения ребенка с пороками развития. Следует отметить, что первичная профилактика является экономически наиболее эффективной и заслуживает должного внимания на государственном уровне. Вторичная профилактика направлена на выявление пораженного плода с последующим прерыванием беременности или при возможности проведение лечения плода (напри-

мер, внутриутробное хирургическое лечение гидроцефалии).

Вторичный уровень профилактики может носить массовый характер (например, ультразвуковой скрининг беременных женщин) и индивидуальный (медико-генетическое консультирование семей с риском рождения больного ребенка). В совокупности реализация профилактических программ всех уровней должна способствовать снижению частоты врожденных пороков. Эффективным инструментом контроля изменений частоты врожденных аномалий является мониторинг врожденных дефектов, то есть систематический учет и регистрация всех случаев пороков развития в контролируемой популяции, что позволяет следить за динамикой частоты пороков в целом, а также отдельных нозологических форм. Некоторыми исследователями выделяется третичный уровень профилактики, который подразумевает проведение лечебных и реабилитационных мероприятий, направленных на устранение последствий порока развития, его осложнений.

## Литература

1. Guidelines for the development of national programmes for monitoring birth defects. WHO 1993: 33.
2. Тератология человека. Под ред. Г.И.Лазюка. М.: Медицина, 1979; 480.
3. Балахонов А.В. Ошибки развития. Л.: Изд-во ЛГУ, 1990; 280.
4. Leek I. The contribution of epidemiologic studies to understanding human malformation. In.: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. Human Malformation and Related Anomalies. Oxford, 1993; (27): 63-93.
5. Knox E.G., Lancashire R.J. Epidemiology of congenital malformations. London, 1991; 30-45.
6. Clayton-Smith J., Donnai D. Human malformation. 488-99.
7. Muller R.F., Jong I.D. Emery's elements of medical genetics. Churchill, Livengstone, 2001; 225-37.
8. EUROCAT. Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1999. Ed. By EURO-CAT working group. Univ. of Ulster, 2002; 280.
9. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития. М.: Изд-во МГУ, 2002; 264.
10. Epstein C.J. The new dysmorphology: Application of insights from basic developmental biology to the understanding of human birth defects. Proc Natl Accad Sci USA 1995; 92: 8566-73.
11. Shapiro B.L. Down syndrome - a disruption of homeostasis. Am J Med Genet 1983; 14: 241-69.
12. Rosenthal A., Jouet M., KenWrick S. Aberrant splicing of neural cell adhesion molecule LI mRNA in a family with X-linked hydrocephalus. Nat Genet, 1992; 2:107-12.
13. Vortkamp A., Gessler M., Grzeschik K.-H. GLI3 zinc-finger gene interrupted by translocations in Greig syndrome families. Nature 1991; 352: 539-40.
14. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности». СПб.: Интермедика, 2000; 126-7.

15. Ming J.E, Muenke M. Holoprosencephaly: from Homer to Hedgehog. *Clin Genet* 1998; 53: 155-63.
16. Shepard T.H. *Catalog of Teratogenic Agents*, 9th edn. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1998; 348.
17. Sadler T.W. *Langman's Medical Embriology*, 6th edn. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989.
18. Spranger J., Benirschke K, Hall J.G., et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. *J Pediatr* 1982; 100:160-5.
19. Annual report of international clearinghouse for birth defects monitoring systems. 2002; 215.
20. *Congenital malformations Worldwide. A report from The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems*. Elsevier Science Publishers, 1991; 220.
21. Казанцева Л.З., Клембовский А.Н, Кобринский Б.А. и др. Инструкция по описанию фенотипа детей с врожденными пороками развития. М.: МЗ РФ, 2001; 22.
22. Higginbottom M.C, Jones K.L, Hall B.D, et al. The amniotic band disruption complex: Timing of amniotic rupture and variable spectra of consequent defects. *J Pediatr* 1979; 95: 544-9.
23. Hoyme H.E, Higginbottom M.C, Jones K.L. The vascular pathogenesis of gastroschisis: Intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 1981; 98: 228-31.
24. Hoyme H.E, Jones K.L, Van Allen M.I, et al. Vascular pathogenesis of transverse limb reduction defects. *J Pediatr* 1982; 101: 839-43.
25. Opitz J.M, Herrmann J, Pettersen J.C, et al. Terminological, diagnostic, nosological and anatomical-developmental aspects of developmental defects in man. *Advances in human genetics* 1979; 9: 71-162.
26. Козлова СИ, Демикова Н.С, Блиникова О.Е. Синдромологический подход к диагностике наследственных болезней. В сб.: *Диагностика наследственных болезней*. М, АМН, ВОИЦ, 1986; 19-30.
27. Czeizel A.E, Intody Z, Modell B. What proportion of congenital abnormalities can be prevented? *BMJ* 1993; 306: 499-503.
28. Czeizel A.E. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 1998; 78: 151-61.
29. Robertson S.E, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega J.L. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 2: Vaccination against rubella. *Bull World Health Organ*, 1997; 75: 69-80.

## ГЛАВА 7. Наследственные синдромы

### 7.1. Наследственные синдромы, сопровождающиеся низкорослостью

Рост и развитие ребенка находятся под постоянным генетическим контролем как в антенатальном, так и постнатальном периодах. Отклонения в функционировании генетической программы неизбежно сопровождаются нарушениями роста и развития детей. Наиболее часто генные дефекты приводят к задержке роста и физического развития. Проявления отклонения в развитии в виде низкорослосте™ особенно заметны при наследственных синдромах, диагностика которых представляет значительные трудности для педиатра, особенно в тех случаях, когда у больных, кроме задержки роста и низкорослосте™, имеются другие патологические симптомы - нарушения зрения или слуха, деформации конечностей, задержка нервно-психического развития или врожденные пороки внутренних органов и др. Класс наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью, обширен. В настоящем разделе представлены наиболее часто встречающиеся формы, на примере которых иллюстрируется тактика диагностики с использованием ведущих признаков патологии. Для более быстрой ориентации приведены дифференциально-диагностические таблицы и изложены существующие подходы к терапевтической коррекции верифицированных синдромов, в клинической картине которых доминирующим синдромом является низкий рост.

#### 7.1.1. Синдром Рубинштейна-Тейби

J.Rubinstein и H.Taiby в 1963 г. описали заболевание у 7 детей, при котором наблюдалось сочетание умственной отсталости, широких больших пальцев кистей и стоп и лицевых аномалий.

Популяционная частота синдрома Рубинштейна-Тейби - от 1 : 25 000 до 1 : 30 000 [1]; среди больных, находящихся в специализированных учреждениях для умственно отсталых инвалидов старше 5 лет, частота составляет 1 : 300-1 : 500 [2].

**Генетические данные и патогенез.** Тип наследования заболевания до настоящего времени точно не установлен, предполагается аутосомно-доминантный тип. Большинство случаев являются спорадическими.

На основании результатов генетического исследования больных с синдромом Рубинштейна-Тейби D.Lacombe et al. в 1992 г. выдвинули предположение о том, что ген данного заболевания расположен на хромосоме 16 в локусе 16p13.3 [3]. Дальнейшие исследования позволили установить, что субмикроскопические делеции в регионе 16p13.3 выявляются приблизительно у 13% больных с фенотипическими проявлениями синдрома Рубинштейна-Тейби [4]. Описаны также спорадические случаи синдрома у больных с реципрокными трансло-

кациями *de novo* t(2;16)(p13.3;p13.3), t(7;16)q34;p13.3) [5-7].

У части пациентов с синдромом Рубинштейна-Тейби при молекулярно-генетическом исследовании были обнаружены в гетерозиготном состоянии точечные мутации гена CREBBP, локализованного на хромосоме 16 в регионе 16p13.3. Ген CREBBP кодирует ядерный белок, который является коактиватором экспрессии генов [8, 9].

**Клинические проявления.** Типичные признаки заболевания формируются постепенно с раннего возраста и приобретают законченные черты к 2 годам. Задержка роста при синдроме Рубинштейна-Тейби выражена умеренно, рост взрослых мужчин в большинстве случаев не превышает 145-150 см. У 20-25% больных масса тела при рождении не более 2 500 г.

Наиболее характерным клиническим признаком заболевания является сочетание задержки роста, умственной отсталости, своеобразных лицевых аномалий и широких больших пальцев кистей и стоп (рис. 7.1.1, 7.1.2 на цветной вкладке).

К типичным черепно-лицевым аномалиям относятся: брахицефалия, микроцефалия, выступающий лоб с низким ростом волос, приподнятые дугообразные брови, антимонголоидный разрез глаз, эпикантус, широкие переносица и спинка носа, загнутый книзу кончик носа, умеренная ретрогнатия, тонкая верхняя и «надутая» нижняя губы, гримаса, напоминающая улыбку, высокое арковидное нёбо. Часто наблюдаются также гипоплазия крыльев носа, расщелина нёба и верхней губы, искривление носовой перегородки, аномалии роста и формы зубов, зубы новорожденных, сверхкомплектные зубы, низкорасположенные диспластичные ушные раковины, длинные ресницы, птоз.

Аномалии больших пальцев кистей и стоп являются самым характерным признаком заболевания и заключаются в расширении, укорочении и уплощении дистальных фаланг. У части больных наблюдается расширение только дистальной фаланги больших пальцев стоп. У некоторых

пробандов встречаются расширение концевых фаланг и других пальцев, полидактилия, частичная синдактилия.

Психическое развитие у всех больных с синдромом Рубинштейна-Тейби задержано - от умеренной до глубокой умственной отсталости. Больные раннего возраста, как правило, отстают в двигательном развитии.

У больных с синдромом Рубинштейна-Тейби наблюдаются пороки сердца и аномалии сердечно-сосудистой системы: дефекты перегородок сердца, открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии, коарктация аорты, двустворчатый аортальный клапан, легочная гипертензия, митральная регургитация, гипоплазия левых отделов сердца, кольцевые сосуды в средостении; встречаются также сложные врожденные пороки сердца, включающие две и более аномалий, описаны нарушения сердечного ритма на фоне приема сукцинилхолина; аномалии мочеполовой системы: эктопия и односторонняя аплазия почки, удвоение почек, гидронефроз, стеноз или расширение мочеточников, дивертикулы мочевого пузыря, крипторхизм, гипоспадия, шалевидная мошонка. У девочек с синдромом Рубинштейна-Тейби описано преждевременное половое созревание [10]. Среди пороков развития центральной нервной системы наблюдаются агенезия или гипоплазия мозолистого тела. По данным МРТ головного мозга, у некоторых больных выявляются признаки нарушения миелинизации. Для большинства пробандов характерна диффузная мышечная гипотония. У 20% больных отмечаются судороги. К более редким порокам развития относятся нарушение лобуляции легких, диафрагмальная грыжа, мегаколон, добавочная селезенка, аномалии строения гортани, которые могут вызывать эпизоды апноэ во время сна и трудности при проведении общего наркоза. Имеются сведения об обнаружении у больного с синдромом Рубинштейна-Тейби феохромоцитомы.

Кожные изменения включают наличие у некоторых больных пятен цвета «кофе

с молоком» в сочетании с депигментированными участками, капиллярными гемангиомами, пламенеющими невусами на лице и верхней части туловища, гипертрихозом, формированием келоидных рубцов после травм и оперативных вмешательств.

У многих больных встречаются костно-суставные аномалии: дислокация надколенника, врожденные вывихи и гиперподвижность суставов, лордоз, кифоз, сколиоз, аномалии грудины и ребер, уплощение крыльев тазовых костей, укорочение трубчатых костей, косолапость, остеопороз и частые переломы длинных трубчатых костей.

Нередко наблюдается глазная патология: нистагм, косоглазие, сужение слезного канала, врожденная и ювенильная глаукома, колобома радужки, катаракта, атрофия зрительных нервов.

У некоторых больных обнаруживаются доброкачественные и злокачественные

опухоли, примерно третья часть которых локализуется в центральной нервной системе. Среди опухолей другой локализации встречаются рабдомиосаркома и лейкозы. На основании обследования 700 пациентов с синдромом Рубинштейна-Тейби R.W.Miller и J.H.Rubinstein предположили, что риск развития неоплазий при этом заболевании составляет 5% и совпадает с частотой неоплазий при нейрофиброматозе I типа [11].

Могут наблюдаться «неполные» формы синдрома Рубинштейна-Тейби, при которых не выявляются пороки внутренних органов и умственная отсталость [12-4].

**Диагностика** основывается на совокупности клинических проявлений. У части больных с синдромом Рубинштейна-Тейби при проведении молекулярно-генетического анализа с использованием метода флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH)

Таблица 7.1.1. Дифференциальная диагностика наиболее часто встречающихся генетических синдромов, сопровождающихся низкорослостью

Синдромы	Типы наследования	Пренатальный дефицит массы или роста	Лицевые дисморфии	Аномалии конечностей	Аномалии грудной клетки, позвоночника	Изменения кожи, ногтей, волос	Нарушения зрения	Нарушения слуха
Сильвера-Рассела	АД?; у 10% больных выявлена материнская дисомия хромосомы 7	+	+	+ <sub>-</sub>	-	+ <sub>-</sub>	-	-
Дубовица	АР	+	+	-	-	+	-	-
Корнелии де Ланге	АД	+	+	+	-	+ <sub>-</sub>	+ <sub>-</sub>	-
Секкеля	АР	+	+	-	-	-	-	+ <sub>-</sub>
Вильямса	АД	+ <sub>-</sub>	+	-	+ <sub>-</sub>	-	-	-
Рубинштейна-Тейби	АД?	+ <sub>-</sub>	+	+	-	+ <sub>-</sub>	+ <sub>-</sub>	-
Коффина-Лоури	ХД, с выраженным проявлением у мужчин и более стертым у женщин	-	+	+	+	-	+ <sub>-</sub>	+ <sub>-</sub>
Нунан	АД	-	+	-	+ <sub>-</sub>	+ <sub>-</sub>	+ <sub>-</sub>	-
Аарскога	АД, ограниченный полем; ХД, АР	-	-	-	-	-	-	-

Условные обозначения: АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, ХД – сцепленный с полом, доминантный; + – постоянный признак; +<sub>-</sub> – признак, встречающийся у 30–70% больных; +<sub>-</sub> – признак, встречающийся менее чем у 30% больных; – – признак, не встречающийся.

выявляется субмикроскопическая делеция короткого плеча хромосомы 16 в регионе 16p13.3. У пробандов с делецией чаще, чем у больных без делеции, наблюдаются такие клинические признаки, как задержка роста, колобома, пламенеющие невусы, мышечная гипотония, микроцефалия, искривление больших пальцев кистей и стоп и полидактилия [4]. Изменения биохимических показателей нехарактерны. Рекомендуется проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, а также МРТ или КТ головного мозга для исключения пороков внутренних органов, центральной нервной системы и наличия новообразований.

**Дифференциальная диагностика** синдрома Рубинштейна-Тейби проводится с синдромами Сэтре-Чотсена, Пфайффера, брахидактилией типа D.

Клинические признаки основных синдромов, сопровождающихся низкорослостью и имеющих дифференциально-диагностическое значение, приведены в табл. 7.1.1.

**Лечение** больных с синдромом Рубинштейна-Тейби носит симптоматический характер. По показаниям проводится оперативное лечение пороков развития внутренних органов и новообразований; при отсутствии судорог назначаются курсы ноотропных препаратов с целью улучшения когнитивных функций; при наличии судорог показаны антиконвульсанты. Вопрос эффективности и целесообразности применения препаратов гормона роста до настоящего времени остается открытым.

**Профилактика** базируется на медико-генетическом консультировании. Возможный риск повторного рождения sibсов с этим заболеванием оценивается как 0,1-1% [15, 16]. Риск рождения больного ребенка у пробанда с синдромом Рубинштейна-Тейби составляет 50%.

### 7.1.2. Синдром Коффина-Лоури

G.Coffin в 1966 г. и В.Lowry в 1972 г. независимо друг от друга описали несколь-

ких больных со сходными клиническими проявлениями, включавшими низкий рост, умственную отсталость, антимонолоидный разрез глаз, луковичеобразный нос и конические пальцы. В 1975 г. S.Temtamy, проанализировав собственные наблюдения и материалы, опубликованные в литературе, предложил назвать это заболевание синдромом Коффина-Лоури.

Популяционная частота заболевания неизвестна.

**Генетические данные и патогенез.** Синдром Коффина-Лоури наследуется по X-сцепленному доминантному типу с развернутыми клиническими проявлениями у мужчин и более стертыми - у женщин. Ген данного синдрома локализован на коротком плече хромосомы X в локусе Xp22.2-Xp22.1.

Патогенез заболевания остается неясным. При помощи молекулярно-генетического анализа у больных с синдромом Коффина-Лоури удалось выявить делеции, нонсенс- и миссенс-мутации в гене протеинкиназы (RSK2). Ген RSK2 локализуется в регионе Xp22.3, в пределах которого располагается ген синдрома Коффина-Лоури [17]. Установлено, что белок - продукт гена RSK2 - активирует специфический белок-коактиватор генной экспрессии (CREB) путем его фосфорилирования. Существует предположение, что белок CREB вовлечен в процесс развития когнитивных функций и может влиять на формирование умственной отсталости при синдроме Коффина-Лоури [18]. Ген RSK2 также входит в семейство генов, участвующих в процессах регуляции клеточного цикла [19].

У больных с синдромом Коффина-Лоури выявляются изменения в структуре соединительной ткани: при микроскопическом исследовании биоптатов кожи у некоторых пробандов определялось почти полное отсутствие эластических волокон, в биоптатах костной ткани - аномалии строения и незрелость хондроцитов. Не исключено, что в патогенезе формирования скелетных аномалий участвуют обменные нарушения в коллагене и протеогликанах [20].

**Клинические проявления.** Полная картина заболевания обычно наблюдается у лиц мужского пола. К основным клиническим признакам относятся низкий рост, антимонголоидный разрез глаз, луковичеобразный нос, конусовидные пальцы, скелетные аномалии, умственная отсталость.

Черты лица очень специфичны: квадратный лоб, выступающие надбровные дуги, широко расставленные глаза с опущенными наружными углами, периорбитальная полнота тканей, широкая спинка носа, вывернутые вперед ноздри, массивный подбородок, большой рот с толстыми выступающими губами и вывернутой нижней губой, большие оттопыренные ушные раковины. Нередко обнаруживаются отсутствие боковых резцов, преждевременное выпадение молочных зубов. Иногда встречаются утолщение уздечки, расщепление губы. У некоторых больных описана компенсированная гидроцефалия.

Кисти рук большие, мягкие, толстые, гиперподвижные; пальцы конической формы, утолщены у основания, терминальные фаланги пальцев иногда имеют вид «барабанных палочек». Кожа дряблая, легко собирается в складки, мраморная, пигментация снижена.

Нередко наблюдаются шейный лордоз, кифоз в грудном отделе, килевидная форма грудной клетки, короткая расщепленная грудина, тораколюмбальный сколиоз, укорочение длинных трубчатых костей нижних конечностей, плоскостопие. Скелетные деформации с возрастом могут усугубляться. У некоторых пациентов описано сужение позвоночного канала. Больные отстают в росте.

Выражено отставание в психическом развитии: коэффициент Ю в среднем не превышает 50 баллов. У некоторых пробандов с синдромом Коффина-Лоури описаны эпизоды внезапных падений вследствие резкой потери мышечного тонуса в ногах в ответ на неожиданные тактильные или звуковые раздражители («катаплексия»), которые ошибочно могут трактоваться как

судороги [21, 22]. У части больных выявляется сенсоневральная тугоухость.

У отдельных больных описаны пороки развития внутренних органов: односторонний гидронефроз, кишечные дивертикулы, митральная недостаточность, долевая эмфизема. Могут наблюдаться сосудистые нарушения: телеангиэктазии, варикозное расширение вен. В некоторых случаях выявляются нарушения зрения.

На основании 20-летнего наблюдения за шестью больными с синдромом Коффина-Лоури A.G.W.Hunter суммировал клинически значимые осложнения, которые встречаются при этом синдроме: преждевременная смерть, чаще от кардиоваскулярных осложнений; прогрессирующий кифосколиоз, который может ограничивать подвижность грудной клетки и вызывать сердечно-сосудистую недостаточность; стеноз позвоночного канала, приводящий к развитию радикуломиелопатии; катаплексия [23].

У женщин клинические проявления заболевания выражены стерто. Характерно негрубое снижение интеллекта, имеются сведения о нормальном психическом развитии. Описаны случаи развития депрессивного психоза. Наиболее часто встречаются конусовидные изменения пальцев кистей, реже отмечаются выступающие надбровные дуги, утолщение носовой перегородки, толстые вывернутые губы.

**Диагностика.** Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений и данных анализа родословной. Возможно проведение ДНК-диагностики в высокоспециализированных и хорошо оснащенных лабораториях.

При рентгенологическом исследовании отмечаются отставание костного возраста от паспортного, сужение межпозвоночных дисков, утолщение костей лицевого черепа, укорочение концевых фаланг пальцев, укорочение длинных трубчатых костей нижних конечностей, *coxa valga*.

**Дифференциальный диагноз** синдрома Коффина-Лоури проводят с синдромом

Коффина-Сириса, Беръесона-Форсмана-Лемана.

**Лечение** носит симптоматический характер. Применяют курсы ноотропных препаратов для улучшения психического развития больных, проводится ортопедическая коррекция нарушений осанки.

**Профилактика** основана на данных медико-генетического консультирования, исходя из X-сцепленного доминантного типа наследования заболевания. Особое внимание следует уделять обследованию женщин - возможных носительниц патологического гена, у которых наблюдаются минимальные клинические проявления.

### 7.1.3. Синдром Вильямса

Синдром Вильямса - наследственное заболевание, при полной форме которого наблюдаются надклапанный стеноз аорты, множественные стенозы ветвей легочной артерии, «лицо эльфа», задержка психического и физического развития, аномалии зубов и гиперкальциемия.

Синдром описан в 1961 г. J.Williams и, независимо от него, A.J.Veuren в 1962 г.

Частота этого заболевания в популяции составляет 1 : 10 000-1 : 20 000 живорожденных детей [24].

#### **Генетические данные и патогенез.**

Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу. Большинство случаев являются спорадическими. Известны случаи передачи заболевания от одного из родителей детям, причем диагноз у родителей был установлен после выявления синдрома Вильямса у больного ребенка [25].

Заболевание в 90-95% случаев вызывается делецией длинного плеча хромосомы 7 в регионе 7q11.23 [26]. Данный регион включает, по крайней мере, семнадцать генов, наиболее изученными из которых в настоящее время являются ген эластина, гены иМ-киназы-I, RFC2 и CYLN2.

Мутации в гене эластина тесно связаны с наличием надклапанного стеноза аорты [27]. Микроскопическое исследование кож-

ных биоптатов у больных с синдромом Вильямса, у которых с помощью FISH-анализа были выявлены делеции в регионе 7q11.23, показало дезорганизацию преэластиновых и зрелых эластиновых волокон дермы [28]. Предполагают, что гемизиготное состояние гена LIM-киназы-I является причиной нарушения зрительно-пространственной конструктивной деятельности при этом заболевании [27]. Гаплонедостаточность гена RFC2 и делеция RFC2 могут привести к нарушению репликации ДНК и задержке роста и развития больных [29]. Неврологические проявления при синдроме Вильямса, по-видимому, могут быть следствием гаплонедостаточности CYLN2 - еще одного гена, локализованного в критическом регионе этого заболевания [30].

У больных с фенотипическими проявлениями синдрома Вильямса описаны также дупликации и делеции в регионе 15q11-q12, терминальная делеция длинного плеча хромосомы 4, интерстициальная делеция длинного плеча хромосомы 6 и некоторые другие хромосомные аномалии [31].

При аутопсии у больных с синдромом Вильямса было обнаружено укорочение дорсальной части центральной борозды в обоих полушариях мозга, а также уменьшение размеров мозолистого тела и больших полушарий в сагиттальной проекции. Полученные данные указывают на нарушение процессов внутриутробного формирования головного мозга, что в дальнейшем ведет к развитию характерных изменений поведения и нарушению когнитивных функций [32, 33].

Патогенез гиперкальциемии при синдроме Вильямса до настоящего времени остается невыясненным.

**Клинические проявления.** У больных наблюдается очень характерный комплекс лицевых микроаномалий, так называемое «лицо эльфа» (рис. 7.1.3 на цветной вкладке): эпикантус, припухлость век; короткий нос с вывернутыми вперед ноздрями; широкая верхняя челюсть, маленькая нижняя челюсть и полные опущенные вниз щеки;



большой рот, полные губы, особенно нижняя; длинный фильтр; оттопыренные ушные раковины. Типичные черты лица формируются к четырем годам [1]. Часто отмечаются аномалии строения зубов: частичная адентия, неправильное их прорезывание, множественный кариес, удлиненные зубы. Приблизительно у половины больных встречаются звездчатый рисунок радужки и косоглазие; реже наблюдаются голубоватые склеры и извитость сосудов сетчатки; в единичных случаях описана катаракта.

Задержка внутриутробного развития отмечается примерно у половины больных, чаще у девочек; средняя масса тела составляет 2 700 г. Наиболее выраженная задержка роста наблюдается в течение первых двух лет жизни. До наступления полового созревания отставание в росте соответствует третьему перцентилю. Пубертатный скачок в росте до нормальных возрастных значений наблюдается у девочек в 10 лет, а у мальчиков - в 13 лет, что на 1-2 года раньше, чем в норме. Менархе у некоторых девочек также наступает несколько раньше, чем в норме. Средний рост у взрослых мужчин достигает  $168,20 \pm 6,90$  см, а у женщин -  $153,90 \pm 6,90$  см [34].

Психическое развитие обычно задержано: уровень Ю у больных колеблется в пределах от 20 до 106 баллов (в среднем - 58). Специфический когнитивный дефект заключается в нарушении зрительно-моторной интеграции, целенаправленной деятельности и в снижении способности к абстрактному и логическому мышлению. Характерен дефицит внимания. Вербальные способности развиты лучше зрительных и моторных возможностей; исключение составляют лишь больные с глубоким отставанием психического развития. Речевое развитие у пробандов с синдромом Вильямса относительно избыточное, вместе с тем, их речь представляет набор готовых штампов. В целом больных можно охарактеризовать, как приветливых, необычайно общительных и болтливых. Из-за личност-

ных особенностей и коммуникабельности умственная отсталость у них часто недооценивается. Своеобразные особенности психики, характерные для детей с синдромом Вильямса, сохраняются и у взрослых больных и могут служить одним из диагностических критериев заболевания.

Одним из постоянных признаков синдрома Вильямса является наличие пороков сердечно-сосудистой системы. У 35% больных обнаруживают надклапанный стеноз аорты; несколько реже выявляется стеноз ветвей легочной артерии [35, 36]. Встречаются также пролапс митрального клапана, двустворчатый аортальный клапан, клапанный стеноз аорты, коарктация и гипоплазия аорты, гипоплазия легочных артерий, подклапанный аортальный стеноз и гипертрофия правого желудочка. Тяжесть сердечно-сосудистой патологии более выражена у лиц мужского пола. Системная артериальная гипертензия при проведении суточного мониторинга артериального давления обнаружена у 46% детей [37]. Имеются данные, свидетельствующие о существовании зависимости между инфантильной гиперкальциемией и последующим развитием системной артериальной гипертензии у детей с синдромом Вильямса [37].

При проведении аортографии у значительного количества пациентов с системной артериальной гипертензией было выявлено сегментарное стенозирование грудной и брюшной частей аорты. Возможно, что гипертония, наблюдающаяся при этом заболевании, является начальным проявлением генерализованной артериопатии [38]. Известны случаи стеноза левой коронарной артерии, приведшего к внезапной смерти от ишемии миокарда, на фоне катетеризации сердца у нескольких больных [39]. Имеются сведения о сужении почечных артерий. У отдельных пробандов был описан стеноз церебральных артерий с развитием ишемического инсульта и исходом в гемипарез [40].

При синдроме Вильямса нередко отмечаются скелетные нарушения: наиболее

часто встречаются ограничение супинации в локтевом суставе, радиоульнарный синостоз, кифосколиоз. Описаны ограничение подвижности в других крупных суставах, разболтанность мелких суставов,  *genu valgum*, плоскостопие.

У больных часто наблюдается грубый или хриплый голос. У отдельных пробандов описано развитие двустороннего паралича голосовых связок, что потребовало проведения трахеостомии. Дисфункция голосовых связок, вероятно, обусловлена нарушением строения эластина [41]. Практически у всех больных отмечаются диффузная мышечная гипотония и повышенная утомляемость на фоне физических нагрузок.

Иногда при этом заболевании обнаруживаются нефрокальциноз, выраженная асимметрия размеров почек, уменьшение их объема, единственная почка, тазовая почка. Стеноз уретры, дивертикулы мочевого пузыря и пузырно-мочеточниковый рефлюкс могут быть причиной повторных инфекций мочевыводящих путей. У некоторых больных описаны паховые грыжи. Встречаются жалобы, характерные для патологии со стороны желудочно-кишечного тракта: нарушение аппетита, склонность к запору. По данным иммунологического исследования и биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с синдромом Вильямса, целиакия выявляется в 17 раз чаще, чем в популяции [42]. Описаны дивертикулы кишечника.

С возрастом наблюдается тенденция к нарастанию тяжести клинических проявлений заболевания. У детей старшего возраста развиваются прогрессирующие ограничения движений в суставах, увеличиваются нарушения осанки. Артериальная гипертензия зарегистрирована у 55% взрослых больных [36]. Гиперкальциемия иногда обнаруживается и у взрослых.

**Диагностика** синдрома Вильямса при наличии типичных клинических проявлений обычно не представляет трудности. Для выявления субмикроскопической де-

лации в регионе 7q11.23, подтверждающей клинический диагноз, у больного ребенка и его родителей проводится молекулярно-цитогенетическое исследование с применением флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-метод).

При лабораторном исследовании часто выявляется гиперкальциемия и гиперхолестеринемия. Гиперкальциемия наиболее характерна для детей в возрасте от 6 до 18 мес и может быть причиной развития почечной недостаточности. Повышение содержания кальция и холестерина в крови не является постоянным признаком.

Показано проведение ультразвукового исследования сердца, почек с целью выявления врожденных пороков и аномалий. Необходимо осуществлять контроль за артериальным давлением, особенно у больных старшего возраста. При повторных инфекциях мочевыводящих путей показано проведение рентгеноурологического исследования.

При МРТ-исследовании головного мозга у больных с синдромом Вильямса может наблюдаться уменьшение размеров мозолистого тела и больших полушарий в сагиттальной проекции.

**Дифференциальная диагностика.** проводится с идиопатической инфантильной гиперкальциемией без лицевых и сердечно-сосудистых аномалий, а также с изолированным надклапанным аортальным стенозом.

**Лечение** носит симптоматический характер. При необходимости проводится оперативная коррекция врожденных пороков сердца. Назначаются курсы ноотропных препаратов для улучшения психического развития, при наличии артериальной гипертензии показана ее коррекция. При выявлении целиакии назначается аглютеновая диета. Необходимо отметить, что большинство больных с синдромом Вильямса достигают хорошего уровня навыков самообслуживания.

**Профилактика.** В случае унаследованной от одного из родителей субмикроско-

пической делеции 7q11.23 с целью профилактики повторного рождения sibсов с синдромом Вильямса проводится молекулярно-цитогенетическое исследование клеток плода, взятых из амниотической жидкости и биоптата ворсин хориона.

#### **7.1.4. Синдром Сильвера-Рассела (синдром Рассела-Сильвера)**

Для синдрома Сильвера-Рассела характерны задержка роста с рождения, асимметрия скелета, искривление V пальцев, специфические черепно-лицевые микроаномалии (рис. 7.1.4 на цветной вкладке).

Заболевание было описано Н. Silver в 1953 г. и А. Russel в 1954 г.

Популяционная частота синдрома - 1 : 30 000 новорожденных [42].

##### **Генетические данные и патогенез.**

Большинство описанных случаев синдрома Сильвера-Рассела являются спорадическими.

При помощи современных методов ДНК-диагностики удалось установить, что приблизительно 10% случаев синдрома Сильвера-Рассела связано с геномным импринтингом: материнской унипарентальной дисомией хромосомы 7 [44, 45]. Ген предположительно локализован на коротком плече хромосомы 7 в локусе 7p11.2.

В ряде случаев не исключен также и ауто-сомно-доминантный тип наследования [46].

Клиническая картина синдрома Сильвера-Рассела была описана также у двоих детей с другими хромосомными аномалиями: у девочки с транслокацией t(17;20)(q25;q13) [47] и у мальчика с t(1;17)(q31;q25) [48]. Имеется описание реципрокной сбалансированной унаследованной от матери транслокации t(7;16)(q21;q24) в сочетании с материнской гетеродисомией хромосомы 7 у одного больного [49].

**Клинические проявления.** Диагностические критерии синдрома Сильвера-Рассела были предложены в 1999 г. S.M. Price et al.:

- низкая масса тела при рождении, меньшая или равная двум стандартным отклонениям от средних показателей;
- низкие темпы роста в постнатальном периоде, меньшие или равные двум стандартным отклонениям от средневозрастных показателей;
- визуальное преобладание размеров мозговой части черепа над лицевой, что создает впечатление «псевдогидроцефалии»;
- классический фенотип лица, включающий треугольное лицо, маленький рот, узкие губы с опущенными уголками;
- асимметрия скелета [50].

Однако, если применять строгие критерии для диагностики, некоторые случаи этого заболевания могут остаться нераспознанными. Анализ литературных данных, посвященных описанию больных с синдромом Сильвера-Рассела, позволяет выделить признаки, наиболее типичные для этого заболевания и встречающиеся нечасто (табл. 7.1.2).

Задержка физического развития у больных с синдромом Сильвера-Рассела проявляется пренатально. Дети рождаются с признаками внутриутробной гипотрофии, средние показатели массы у доношенных новорожденных составляет 1 200-2 500 г. Окружность головы соответствует возрасту, но голова выглядит диспропорционально большой по отношению к росту. Выступающие лобные бугры, маленькая лицевая часть черепа, заостренный подбородок и уменьшенная в размерах нижняя челюсть создают треугольную форму лица. В дальнейшем сохраняются отставание в росте и дефицит массы тела. Средний рост у взрослых мужчин достигает 153,5 см, у женщин - 147 см [51].

На первом году жизни часто отмечают потливость, бледность, отсутствие аппетита, затруднения при глотании. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта могут сохраняться в более старшем возрасте, при обследовании у детей нередко выявляются гастроинтестинальная рефлюксная болезнь, эзофагит [52].

Асимметрия скелета формируется постепенно, начиная с первого года жизни, нередко бывает выраженной и может затрагивать половину тела; может наблюдаться укорочение преимущественно одной конечности, чаще ноги. Асимметрия конечностей и позвоночника иногда приводит к нарушению походки. Выявляются дефекты эмали зубов, задержка прорезывания зубов.

Психическое развитие детей при этом заболевании в большинстве случаев нормальное; тем не менее, по данным нейропсихологического исследования, приблизительно у 40% больных психическое развитие соответствует нижней границе нормы или наблюдается пограничная задержка психического развития; легкая умственная отсталость описана у 4% больных [50].

Пороки развития внутренних органов не характерны. Имеются единичные описания наличия врожденного порока сердца при синдроме Сильвера-Рассела.

В ряде случаев у больных может наблюдаться персистирующий метаболический ацидоз, развитие которого связывают с почечным канальцевым ацидозом II типа [53].

**Диагностика** синдрома Сильвера-Рассела в типичных случаях не представляет больших трудностей. Специфические биохимические изменения не характерны. Поиск унипарентальной дисомии хромосомы 7 оправдан в семьях со спорадическими случаями этого заболевания. Фенотипиче-

ские проявления при материнской унипарентальной дисомии 7 хромосомы чаще менее выраженные, чем у больных без материнской дисомии [54, 50].

**Дифференциальный диагноз** синдрома Сильвера-Рассела следует проводить с гемигипертрофией, нейрофиброматозом, фиброзной дисплазией полиостотической, задержкой роста вследствие плацентарной недостаточности.

**Лечение.** С трехлетнего возраста целесообразно назначение больным с синдромом Сильвера-Рассела курса лечения генно-инженерным гормоном роста.

**Специфической профилактики** синдрома Сильвера-Рассела не существует. Степень генетического риска оценивается по данным медико-генетического консультирования семей.

#### 7.1.5. Синдром Дубовица

V. Dubowitz в 1965 г. описал 4 больных с аномалиями, характеризовавшимися внутриутробной задержкой роста, постнатальным отставанием в физическом развитии, микроцефалией, умеренной задержкой психического развития в сочетании с нарушениями поведения, экземой и необычными чертами лица.

Частота синдрома Дубовица не установлена. К 2000 г. в литературе описано 143 случая этого заболевания.

Таблица 7.1.2. Клинические признаки синдрома Сильвера-Рассела

Постоянные и/или часто встречающиеся симптомы	Непостоянные признаки
Пренатальная и постнатальная задержка физического развития с преобладанием дефицита массы «Псевдогидроцефалия» Лицевые микроаномалии: треугольное лицо, маленький рот, узкие губы с опущенными уголками Асимметрия туловища и/или конечностей Клинодактилия V пальцев Повышение уровня гонадотропинов в крови в допубертатном периоде Пятна на коже цвета «кофе с молоком» Аномалии мочеполовой системы: расширение лоханок и мочеточников, крипторхизм, гипоспадия Трудности при вскармливании детей раннего возраста	Умственная отсталость Голубые склеры Птоз Отсутствие асимметрии туловища и конечностей Камптодактилия*, артрогрипоз** Медиальная или дистальная гипоплазия фаланг V пальцев Частичная синдактилия II и III пальцев Врожденные пороки сердца Паховые грыжи
*Камптодактилия - сгибательная контрактура V пальца кисти. **Артрогрипоз - множественные контрактуры суставов вследствие недоразвития мышц конечностей.	

**Генетические данные и патогенез.** Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Генетический дефект до настоящего времени остается неизвестным.

**Клинические проявления.** К наиболее частым признакам этого заболевания относятся пре- и постнатальная задержка физического развития, микроцефалия, укорочение глазных щелей (блефарофимоз), птоз век, чаще односторонний, микрогнатия, необычный высокий и хриплый голос [55, 56]. Выступающий круглый кончик носа является особенно характерным признаком синдрома Дубовица в детском возрасте [56]. Черепно-лицевые аномалии могут включать также высокое нёбо, подслизистые расщелины твердого нёба, скошенный лоб, широкую спинку носа, выраженный гипертелоризм глаз, эпикантус, телекант, диспластичные ушные раковины. У некоторых больных обнаруживаются редкие волосы на голове и латеральных частях бровей. В ряде случаев наблюдаются множественный кариес, нарушение прорезывания зубов.

Нередко отмечаются изменения кожи в виде различной степени экзематозных проявлений или шелушения, локализуемых преимущественно на лице и сгибаемых поверхностях конечностей и усиливающихся на фоне инсоляции. Кожные изменения могут служить одним из диагностических критериев. С возрастом проявления экземы могут уменьшаться.

Дети рождаются с признаками внутриутробной гипоплазии, средняя масса тела у доношенных новорожденных составляет 2 500 г. В дальнейшем сохраняется выраженное отставание в физическом развитии, при этом дефицит массы превышает степень задержки роста.

Психическое развитие варьирует от глубокой умственной отсталости до нормального уровня интеллекта [57]. Грубая задержка психического развития, несмотря на выраженную микроцефалию, выявляется нечасто [58]. Могут наблюдаться нарушения поведения, двигательная растормо-

женность, недостаточность тонкой моторики, снижение памяти.

У некоторых больных с синдромом Дубовица определяются аномалии со стороны костной системы (клинодактилия, плоскостопие, гиперподвижность суставов, прогрессирующий сколиоз), ряд микроаномалий (пилонидальные кисты и ямки), а также кожные изменения (ихтиозоформные высыпания и келоидные рубцы). В раннем возрасте может быть нарушен аппетит, иногда отмечаются рвота, понос.

Пороки внутренних органов не характерны. У отдельных больных описаны гипоспадия, крипторхизм, гипоплазия половых губ. У ряда пробандов выявляется дегенерация сетчатки.

Некоторыми исследователями подчеркивается высокий риск новообразований при этом синдроме: описаны 5 больных с нарушением кроветворения (по данным различных авторов). У одной девочки обнаружены эмбриональная рабдомиосаркома и повышенный уровень хромосомных перестроек [59].

**Диагностика.** Диагноз ставится на основании совокупности клинических проявлений. Специфические биохимические критерии отсутствуют.

При рентгенологическом исследовании иногда обнаруживается задержка костного возраста.

**Дифференциальная диагностика** синдрома Дубовица проводится с синдромом Секкеля, фетальным алкогольным синдромом, лекарственными эмбриофетопатиями, синдромом Блума.

**Лечение** - симптоматическое и преимущественно направлено на стимуляцию психоречевого развития и коррекцию нарушений поведения.

**Специфической профилактики** синдрома Дубовица не существует. Заболевание можно заподозрить при ультразвуковом исследовании плода в случае выявления микроцефалии в сочетании с задержкой внутриутробного развития.

### 7.1.6. Синдром Нунан

Синдром Нунан (синонимы: тернеровский фенотип с нормальным кариотипом; псевдотернеровский синдром; синдром Тернера у мальчиков; синдром шейного птериgiuma) - заболевание, характеризующееся гипертелоризмом, антимонголоидным разрезом глаз, низкорасположенными ротированными назад ушными раковинами [60].

Синдром впервые описан в 1928 г. S.Weissenberg. В 1963 г. J.A.Noonan et al. опубликовали результаты обследования 9 детей со стенозом легочной артерии, сочетавшимся с низким ростом, легкой задержкой психического развития и чертами лица, напоминавшими больных с синдромом Шерешевского-Тернера.

Частота синдрома Нунан составляет 1 : 1000-1 : 2500 живорожденных детей [31].

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с вариабельной экспрессивностью. Около половины описанных случаев спорадические. Наряду с этим имеются сведения о семьях, в которых признаки заболевания прослеживаются в нескольких поколениях; известны случаи передачи синдрома от отца к сыновьям.

Ген синдрома Нунан локализован на длинном плече хромосомы 12 в регионе 12q24.1. Патогенез заболевания до настоящего времени остается малоизученным. При помощи современных методов ДНК-диагностики приблизительно у половины обследованных больных удалось обнаружить мутацию в гене PTPN11, кодирующем безрецепторный белок тирозин-фосфатазу SHP2. В настоящее время ведется интенсивное изучение функций данного белка [61, 62].

Описаны сочетания синдрома Нунан с другими моногенными заболеваниями - нейрофиброматозом I типа и синдромом Ди Джорджи (субмикроскопической делецией 22q11). У больных, имевших клинические проявления синдрома Нунан и нейрофиброматоза I типа, обнаружена мутация в гене нейрофибромина; вместе с тем

при молекулярно-генетическом исследовании пробандов с классическим фенотипом синдрома Нунан мутаций в генах нейрофиброматоза I (17q) и II (22q) типов выявлено не было [63].

**Клинические проявления.** Заболевание имеет большое клиническое сходство с синдромом Шерешевского-Тернера (моносомией хромосомы X): задержка роста, крыловидные кожные складки на шее, щитообразная форма грудной клетки и гипертелоризм (рис. 7.1.5 на цветной вкладке).

Лицевые микроаномалии при синдроме Нунан имеют характерные особенности: антимонголоидный разрез глаз; эпикантус; микрогнатия; ушные раковины низко расположены, нередко ротированы назад, отмечается складчатость завитка; у многих больных отмечается птоз век (рис. 7.1.5 на цветной вкладке). Достаточно часто могут наблюдаться: арковидное нёбо, расщелина язычка, открытый прикус и другие нарушения прикуса, низкий рост волос на затылке, аномалии прорезывания и расположения зубов.

У большинства больных с синдромом Нунан шея короткая, широкая; у некоторых пробандов обнаруживаются крыловидные складки или избыточная кожа в области шеи.

Грудная клетка, как правило, широкая, имеется сосковый гипертелоризм (рис. 7.1.6 на цветной вкладке); у большинства больных грудина выступает в проксимальной части и западает в дистальной. Приблизительно у 20% больных наблюдается умеренно выраженная патология скелета: воронкообразная деформация грудной клетки, кифоз, сколиоз, вальгусная деформация голеней и локтевых суставов, клинодактилия V пальцев, минимальная деформация кистей и стоп, иногда - частичная кожная синдактилия. У отдельных пробандов описано уменьшение количества шейных позвонков и их сращение, как при аномалии Клиппеля-Фейля.

Физическое развитие при рождении, как правило, нормальное. Отставание в росте манифестирует с первых лет жизни и становится наиболее заметным (около 3 пер-

центилля) в допубертатном периоде. К концу второй декады жизни у трети больных показатели роста достигают нормальных значений. Низкий рост сохраняется приблизительно у половины женщин с этим заболеванием и у 40% взрослых мужчин. Установлено, что задержка роста не связана с наличием тяжелого поражения сердца [64].

У больных с синдромом Нунан на коже нередко выявляются пигментные пятна. У части детей имеется гиперэластичность кожи, у отдельных пробандов могут наблюдаться склонность к образованию келоидных рубцов, гирсутизм, дистрофия ногтевых пластинок.

Нередко наблюдается патология зрения: у ряда пробандов выявляются миопия, косоглазие, кератоконус и умеренный экзофтальм.

Пороки внутренних органов достаточно характерны. В 55% случаев встречаются пороки сердца и аномалии сердечно-сосудистой системы. К наиболее типичным относятся клапанный стеноз легочной артерии (около 60%), гипертрофическая кардиомиопатия, аномалии строения митрального клапана. Реже выявляются открытый артериальный проток, тетрада Фалло, коарктация аорты, двухкамерный правый желудочек и другие.

Второе место по частоте встречаемости при этом заболевании занимают пороки и аномалии почек и мочевыводящих путей. Приблизительно у 27% больных выявляют гидронефроз, мегауретер, гипоплазию почек, удвоение лоханок, обструктивную уропатию [1].

Пороки бронхолегочной системы не типичны, имеется единичное описание односторонней эмфиземы, связанной с неклапанной обструкцией бронхов у больного с синдромом Нунан.

К одному из характерных клинических проявлений синдрома Нунан относится геморрагический диатез, проявляющийся повышенной кровоточивостью при оперативных вмешательствах и склонностью к образованию экхимозов. При исследова-

нии состояния свертывающей системы крови примерно у 50% больных обнаруживаются парциальный дефицит плазменных факторов свертывания (XI, XII и VIII, а также сочетанный парциальный дефицит этих факторов) или тромбоцитопения [65].

Умственная отсталость при этом заболевании выявляется более чем у половины больных; задержка психического развития, как правило, неглубокая. В раннем возрасте у части пробандов отмечается замедление темпов двигательного развития. У 13% больных наблюдаются полиморфные эпилептические приступы. У отдельных пациентов описаны аномалии развития центральной нервной системы: спинно-мозговые грыжи, гидроцефалия, аномалия Арнольда-Киари, сирингомиелия. Иногда встречается тугоухость.

Половое развитие у части пациентов протекает с задержкой. У девочек иногда имеются нарушения менструального цикла. Фертильность у лиц обоего пола чаще всего бывает нормальной. Некоторые мужчины с синдромом Нунан страдают бесплодием, которое связано с наличием одно- или двустороннего крипторхизма, встречающегося у 75% мальчиков с этим заболеванием [66].

На первом году жизни у подавляющего большинства детей с синдромом Нунан наблюдаются нарушения вскармливания, проявляющиеся слабым сосанием, отказом от твердой или жидкой пищи, частой рвотой, склонностью к запору, вздутием живота [60]. У детей раннего возраста могут развиваться периферические лимфатические отеки, преимущественно в области кистей и стоп; описана легочная лимфангиэктазия. Характерные лицевые аномалии при синдроме Нунан с возрастом становятся менее заметными.

В последние годы появились сообщения об обнаружении у отдельных больных с синдромом Нунан рабдомиосаркомы и ювенильного миеломоноцитарного лейкоза [67].

**Диагностика.** Учитывая большое фенотипическое сходство больных с синдрома-

ми Нунан и Шерешевского-Тернера, для исключения моносомии хромосомы X у девочек необходимо проводить онтогенетическое исследование. Критериями клинической диагностики являются наличие характерных лицевых аномалий (при нормальном кариотипе) в сочетании с одним из следующих проявлений: патологией сердца, низким ростом или крипторхизмом.

Разрабатывается молекулярно-генетическая диагностика этого заболевания.

Для диагностики врожденных пороков сердца больным с синдромом Нунан показаны электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования. С целью исключения аномалий других внутренних органов рекомендовано ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. При выявлении склонности к повышенной кровоточивости необходимо исследовать состояние свертывающей системы крови (количества тромбоцитов, содержания XI, XII и VIII плазменных факторов свертывания). При наличии неврологической симптоматики или жалоб на частую головную боль показано проведение МРТ головного мозга для исключения врожденных аномалий центральной нервной системы, а также рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника с целью обнаружения аномалий строения шейных позвонков. У мальчиков с синдромом Нунан в возможно более ранние сроки необходимо выявлять наличие крипторхизма.

**Дифференциальная диагностика** у девочек проводится с синдромом Шерешевского-Тернера, у мальчиков - с синдромом Аарскога. Заболевание также следует дифференцировать с синдромами LEOPARD и кардиофациокожным.

**Лечение** - симптоматическое, направлено на коррекцию сердечно-сосудистой патологии, стимуляцию психического развития с помощью ноотропных препаратов, коррекцию ортопедических нарушений. Детям с крипторхизмом проводят лечение хорионическим гонадотропином в возрастных дозировках.

В последние годы появились сведения о положительном влиянии терапии генно-инженерными препаратами гормона роста на темпы роста у детей с синдромом Нунан. Длительное применение соматотропного гормона не оказало отрицательного воздействия на толщину миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией [68, 69].

**Профилактика** основана на данных меду-генетического консультирования, исходя из аутосомно-доминантного типа наследования заболевания. Если у одного из родителей имеется синдром Нунан, вероятный риск рождения больного ребенка составляет 50%. Заподозрить заболевание в период раннего внутриутробного развития при ультразвуковом исследовании можно на основании наличия у плода задней кистозной гигромы в области шеи. Определенное диагностическое значение может иметь многоводие во время беременности, которое выявляется в трети случаев при этом заболевании.

#### 7.1.7. Синдром Корнелии де Ланге

Синдром Корнелии де Ланге (синоним: синдром Брахмана-де Ланге) - заболевание, характеризующееся своеобразными аномалиями строения лица в сочетании с пре- и постнатальной задержкой роста, умственной отсталостью и, в большинстве случаев, аномалиями верхних конечностей.

Заболевание было описано в 1933 г. С. de Lange у двух девочек из неродственных семей. J.M.Opitz в 1963 г. в одном из старых медицинских журналов обнаружил подробное описание больного с этим синдромом, составленное немецким врачом W.Brachmann в 1916 г, и предложил новое название: синдром Брахмана-де Ланге.

Популяционная частота синдрома Корнелии де Ланге по данным различных авторов составляет от 1 : 10 000 до 1 : 30 000 [31].

**Генетические данные и патогенез.** Большинство случаев заболевания являются спорадическими. Специфические



биохимические и генетические нарушения при этом заболевании до настоящего времени не установлены. На основании выявления у нескольких больных с типичными клиническими проявлениями синдрома Корнелии де Ланге субмикроскопических делеции в длинном плече хромосомы 3, предполагается, что ген данного заболевания локализован в регионе 3q26.3.

Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования заболевания, причем большинство случаев, по-видимому, обусловлено спонтанными мутациями [70, 71].

Описано сочетание фенотипических проявлений синдрома Корнелии де Ланге с гипертермией, дыхательными расстройствами и повышенным мышечным тонусом у новорожденного мальчика, у которого были выявлены множественные делеции митохондриальной ДНК [72].

**Клинические проявления.** У подавляющего большинства детей обнаруживается пренатальная гипоплазия: масса тела доношенных новорожденных в среднем не превышает 1 700-2 500 г. В постнатальном периоде темпы роста не отличаются от средневозрастных, однако задержка роста сохраняется в пределах 5-го перцентиля. Прибавка массы тела и окружности головы отстает от возрастных нормативов и соответствует у большинства больных 2-му перцентилю.

Большую диагностическую ценность имеют характерные черепно-лицевые аномалии: сочетание микробрахицефалии, узких и четко очерченных бровей, длинного узкого фильтра, тонких губ с опущенными уголками рта, напоминающего по форме полумесяца. У подавляющего большинства больных отмечается также синофриз (сросшиеся брови), необычно длинные и загнутые вверх ресницы, низкорасположенная спинка носа, вздернутый кончик носа с выступающими вперед ноздрями, низкий рост волос на лбу и шее, низкорасположенные ушные раковины, непропорционально мелкие, широко расставленные

зубы. У некоторых пробандов наблюдаются эпикантус, высокое нёбо, иногда - расщелина нёба, атрезия хоан, микрогнатия и ретрогнатия.

К характерным признакам этого заболевания относятся пороки и аномалии верхних конечностей. Тяжелые пороки выявляются у 27% больных; в их числе микромелия (уменьшенные в размерах конечности), фокомелия (отсутствие или значительное недоразвитие проксимальных отделов конечностей) и олигодактилия. Иногда гипоплазия руки носит односторонний характер, может наблюдаться наличие только одного пальца на укороченной руке. Реже выявляются гипоплазия лучевой кости, короткие метакarpальные кости. Наблюдаются также клинодактилия V пальцев, проксимальное расположение I пальца кистей, гипоплазия мышц тенар, ограничение подвижности в крупных суставах, чаще в локтевых. У некоторых пробандов описано уменьшение размеров стоп.

Нередко у больных с синдромом Корнелии де Ланге выявляются разнообразные пороки внутренних органов: врожденные пороки сердца (чаще всего септальные дефекты, клапанный стеноз легочной артерии и аорты), пороки и аномалии почек (поликистоз почек, гидронефроз, уrolитиаз и нефролитиаз), аномалии развития желудочно-кишечного тракта (удвоение или неполный поворот кишечника, пилоростеноз, диафрагмальные грыжи, трахеозофагальные фистулы, стеноз пищевода); гипоплазия наружных половых органов (чаще у мальчиков). Встречаются также паховые грыжи, крипторхизм.

Офтальмологические нарушения включают птоз, нистагм, высокую степень миопии, сниженный макулярный рефлекс, микрокорнеа, гетерохромию радужки, коллобому или атрофию зрительных нервов, фистулы слезного канала. Часто выявляется негрубая сенсоневральная тугоухость.

У большинства больных степень задержки психического развития очень вариабель-

на: от нормального уровня интеллектуального развития до тяжелой умственной отсталости [73]. Нейропсихологическое исследование показало, что у больных с синдромом Корнелии де Ланге лучше развиты навыки самообслуживания на бытовом уровне, чем вербальная коммуникация. У 20% пробандов отмечаются судороги. Для многих больных свойственны нарушения поведения в виде гиперактивности, аутоагрессии. Нередко отмечаются нарушения сна.

Иногда встречаются генерализованный гипертрихоз, - особенно в верхней части туловища, мраморность кожи, слабый высокий голос, нарушение рисунка дерматоглифики, гипоплазия сосков. Более чем у половины больных имеется нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта, нередко выявляется гастроэзофагальный рефлюкс. Описаны тромбоцитопения, отсутствие обеих большеберцовых костей, бифуркация дистального отдела правого бедра, нарушение секреции гонадотропных гормонов и пролактина, пангипопитуитаризм.

В зависимости от тяжести основных проявлений выделяют два варианта синдрома Корнелии де Ланге [1] (табл. 7.1.3). При классическом варианте синдрома Корнелии де Ланге характерные черты строения лица заметны уже при рождении, в то время как при «доброкачественном» фенотипе лицевые аномалии формируются к 2-3 годам. Не исключено, что два различных фенотипа синдрома Корнелии де Ланге являются аллельными вариантами [74].

**Диагностика** основывается на клинических проявлениях и результатах лабораторно-функциональных исследований.

При рентгенологическом исследовании выявляются диспропорциональное укорочение верхних конечностей, аномальная форма метакарпальных костей или фаланг пальцев, гипоплазия средней фаланги II пальца кисти.

При проведении МРТ головного мозга нередко обнаруживаются двусторонняя гипоплазия лобных долей, расширение желудочков мозга, гипо- или аплазия мозолистого тела, нарушение миелинизации.

Для исключения пороков развития и аномалий со стороны внутренних органов больным с синдромом Корнелии де Ланге необходимо проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца.

**Дифференциальная диагностика**

осуществляется с внутриутробными инфекциями, синдромами Рубинштейна-Тейби, Коффина-Сириса. Необходимо также проводить цитогенетическое исследование для исключения хромосомной патологии.

**Лечение** - симптоматическое. Применяют ноотропные препараты и корректоры поведения, по показаниям - антиконвульсанты, неспецифические стимуляторы роста (L-карнитин). Проводится коррекция пороков внутренних органов.

**Профилактика** базируется на результатах медико-генетического консультирования. Синдром Корнелии де Ланге мож-

Таблица 7.1.3. Основные проявления классического и доброкачественного синдрома Корнелии де Ланге [1]

Варианты синдрома Корнелии де Ланге	характерные лицевые изменения	скелетные нарушения	Клинические проявления		
			пре- и постнатальная задержка физического развития	пороки развития внутренних органов	умственная отсталость
I(классический)	Имеются	Выражены	Выраженная, масса тела меньше 2 500 г	Тяжелые, приводящие к глубокой инвалидности или смерти	Глубокая
II (доброкачественный)	Имеются	Умеренные или минимальные	Умеренная	Нетяжелые или отсутствуют	Легкая или пограничная

но заподозрить на основании выявления у плода при ультразвуковом исследовании признаков задержки внутриутробного развития в сочетании с пороками верхних конечностей.

### 7.1.8. Синдром Секкеля

Синдром Секкеля (синонимы: карликовость с «птицеголовостью», примордиальная карликовость с микроцефалией) - редкое наследственное заболевание, характеризующееся пре- и постнатальным отставанием в росте, микроцефалией с задержкой психического развития и характерным изменением лица, напоминающим «птицеголовость».

Заболевание, по всей вероятности, было известно давно, так как термины «птицеголовая карликовость» и «наноцефалия» принадлежат R.Virchow. H.Seckel в 1960 г. опубликовал статью, в которой привел результаты обследования двух собственных пациентов и литературные данные о 24 больных, имевших сходные клинические проявления.

Частота встречаемости в популяции составляет 1 : 10 000 [U.Rappen, 1993].

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Описаны случаи синдрома Секкеля у сибсов обоего пола; имеются сведения о повышенной частоте кровного родства родителей; ни у одного из родителей не отмечалось клинических проявлений данного заболевания.

Синдром Секкеля является генетически гетерогенной патологией. В настоящее

время выделено два типа этого заболевания. При I типе ген локализован на длинном плече хромосомы 3 в регионе 3q22.1-q24 [75]. Ген синдрома Секкеля II типа картирован на хромосоме 18 в локусе 18p11.31-q11.2 [76]. Генетическую гетерогенность этого заболевания подтверждают результаты недавно проведенного молекулярно-генетического исследования у нескольких больных с характерными фенотипическими проявлениями, у которых не было выявлено мутаций в локусах синдрома Секкеля I и II типов [77].

Патогенез до настоящего времени остается неизученным.

У некоторых больных с клиническими признаками синдрома Секкеля при цитогенетическом исследовании выявляется хромосомная нестабильность в виде увеличения частоты разрывов и сестринских хроматидных обменов. У этих пробандов имеется склонность к развитию анемии типа Фанкони, панцитопении, острого миелобластного лейкоза. У некоторых больных с гематологическими нарушениями имеется повышение чувствительности к митомицину С.

Пороки и аномалии развития центральной нервной системы, выявленные у нескольких детей на основании результатов аутопсии или МРТ головного мозга, позволили высказать некоторым исследователям предположение о том, что при этом заболевании может иметь место нарушение нейрональной миграции [78].

**Клинические проявления.** Дети рождаются с выраженной внутриутробной гипоплазией: средняя масса тела доношен-

Таблица 7.1.4. Клинические признаки синдрома Секкеля I и II типов [76]

Типы синдрома Секкеля	задержка психического развития	Клинические проявления микроцефалия	«кофейные» пятна на коже
I-й (генный локус 3q22.1-q24)	Умеренная или глубокая	Выраженная; окружность головы непропорционально мала по отношению к росту	Отсутствуют
II-й (генный локус 18p11.31-q11.2)	Умеренная или незначительная	Микроцефалия, пропорциональная задержке роста	Имеются

ных новорожденных 1 600-1 700 г, длина тела - 40-45 см. В дальнейшем сохраняется значительное пропорциональное отставание в физическом развитии.

Характерны черепно-лицевые аномалии: микроцефалия, узкое лицо, маленькая нижняя челюсть, выступающий клювовидный нос и большие глаза. Перечисленные признаки послужили основанием для термина «птицеголовость» (рис. 7.1.7 на цветной вкладке). У большинства больных отмечаются низкорасположенные деформированные ушные раковины, часто увеличенные в размерах; редкие волосы. Могут наблюдаться антимонголоидный разрез глаз, узкое высокое нёбо, расщелина нёба, ретрогнатия, частичная адентия, гипоплазия эмали зубов. В трети случаев выявляется краниосиностоз.

Из скелетных аномалий часто отмечаются кифоз, сколиоз, вывихи крупных суставов, плоскостопие, косолапость, сандалевидная щель. У отдельных больных также выявляются брахидактилия, клинодактилия мизинцев, гипоплазия больших пальцев кистей, гипоплазия или аплазия нижнего ребра, отсутствие эпифизов некоторых фаланг, гипоплазия проксимальной части лучевой кости.

Подавляющее большинство больных с синдромом Секкеля умственно отсталые. Задержка психомоторного развития становится заметной спустя несколько месяцев после рождения. Степень снижения интеллекта вариабельна, но чаще всего наблюдаются умеренная или глубокая умственная отсталость. У отдельных больных отмечаются судороги.

Часто встречается патология органов зрения и слуха. Увеличение диаметра радужки у детей с этим заболеванием создает впечатление больших глаз. Описаны катаракта, колобома радужки, косоглазие. У некоторых больных выявляется сенсорная тугоухость.

Пороки внутренних органов нетипичны для синдрома Секкеля, однако у отдельных больных описаны сердечно-сосудистые аномалии, аноректальные дефекты. У мальчиков иногда выявляются крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов; у девочек - гипертрофия клитора. Имеются сведения об эндокринных нарушениях у некоторых пробандов.

Клинические отличия синдромов Секкеля I и II типов представлены в табл. 7.1.4.

Диагностика основывается на клинических проявлениях.

Детям с этим заболеванием необходимо проводить цитогенетическое исследование для выявления повышенного уровня хромосомных перестроек, так как при наличии признаков хромосомной нестабильности у больных имеется высокий риск развития тяжелых гематологических нарушений.

При МРТ-исследовании головного мозга обнаруживаются такие аномалии, как агенезия мозолистого тела, дизгенезия церебральной коры, пахигирия.

**Дифференциальная диагностика** проводится с врожденными формами нанизма с микроцефалией и, в первую очередь, с примордиальной карликовостью с остеодисплазией I и II типов и синдромами Дубовица, Корнелии де Ланге, а также с монреальским типом карликовости с «птичьей головой», - для которого характерно отсутствие пренатальной гипоплазии и наличие признаков преждевременного старения в виде раннего поседения, облысения и морщинистой кожи.

**Лечение** симптоматическое. Возможно применение ноотропных препаратов для стимуляции психического развития.

**Специфической профилактики** синдрома Секкеля не существует. Важное значение имеют пренатальная диагностика и выявление при ультразвуковом исследовании плода выраженной задержки внутриутробного развития в сочетании с микроцефалией.

## Литература

1. Козлова СИ, Демикова Н.С, Семенова Е, Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 410.
2. Padfield C.J, Partington M.W, Simpson N.E. The Rubinstein-Taybi syndrome. *Arch Dis Child* 1968; 43: 94-101.
3. Lacombe D, Saura R, Taine L, Battin J. Confirmation of assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome gene to 16p13.3. *Am J Med Genet* 1992; 44:126-8.
4. Wallerstein R, Anderson C.E., Hay B, et al. Submicroscopic deletions at 16p13.3 in Rubinstein-Taybi syndrome: frequency and clinical manifestations in a North American population. *J Med Genet* 1997; 34: 203-6.
5. Imaizumi K, Kuroki Y. Rubinstein-Taybi syndrome with de novo reciprocal translocation r(2;16)(p13.3;p13.3). *Am J Med Genet* 1991; 38: 636-9.
6. Tommerup N, van der Hagen C.B, Heiberg A. Tentative assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome to 16p13.3 by a de novo reciprocal translocation, f(7;16)(q34;p13.3). *Cytogenet Cell Genet* 1991; 58: 2002-3.
7. Tommerup N, van der Hagen C.B, Heiberg A. Tentative assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome to 16p13.3 by a de novo reciprocal translocation, t(7;16)(q34;p13.3). *Am J Med Genet* 1992; 44: 237-41.
8. Petrij F, Giles R.H., Dauwerse H.G, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995; 376: 348-51.
9. Hendrich B, Bickmore W. Human diseases with underlying defects in chromatin structure and modification. *Hum Molec Genet* 2001; 10: 2233-42.
10. Ihara K, Kuromaru R, Takemoto M, Hara T. Rubinstein-Taybi syndrome: a girl with a history of neuroblastoma and premature thelarche. *Am J Med Genet* 1999; 83: 365-6.
11. Miller R.W, Rubinstein J.H. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56: 112-5.
12. Cotsirilos P, Taylor J.C, Matalon R. Dominant inheritance of a syndrome similar to Rubinstein-Taybi. *Am J Med Genet* 1987; 26: 85-93.
13. Bonioli E, Bellini C. Inheritance of Rubinstein-Taybi syndrome. (Letter). *Am J Med Genet* 1989; 32: 559.
14. Bartsch O, Locher K, Meinecke P, et al. Molecular studies in 10 cases of Rubinstein-Taybi syndrome, including a mild variant showing a missense mutation in codon 1175 of CREBBP. *J Med Genet* 2002; 39: 496-501.
15. Hennekam R.C.M, Stevens C.A, Van de Kamp J.J.P. Etiology and recurrence risk in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 6:56-64.
16. Berry A.C. Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet* 1987; 24: 562-6.
17. Trivier E, De Cesare D, Jacquot S, et al. Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. *Nature* 1996; 384: 567-70.
18. Harum K.H, Alemi L, Johnston M.V. Cognitive impairment in Coffin-Lowry syndrome correlates with reduced RSK2 activation. *Neurol* 2001; 56: 207-14.
19. McCandless S.E, Schwartz S, Morrison S, et al. Adult with an interstitial deletion of chromosome 10 [del(10)(q25.1q25.3)]: overlap with Coffin-Lowry syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 95: 93-8.
20. Ishida Y, Oki T, Ono Y, Nogami H. Coffin-Lowry syndrome associated with calcium pyrophosphate crystal deposition in the ligamenta flava. *Clin Orthop Rel Res* 1992; 275:144-51.
21. Fryns J.P, Smeets E. 'Cataplexy' in Coffin-Lowry syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 702.
22. Fryssira H, Kountoupi S, Delaunoy J.P, Thomaidis L. A female with Coffin-Lowry syndrome and 'cataplexy'. *Genet Counsel* 2002; 13: 405-9.
23. Hunter A.G.W. Coffin-Lowry syndrome: a 20-year follow-up and review of long-term outcomes. *Am J Med Genet* 2002;111:345-55.
24. Joyce C.A, Zorich B, Pike S.J, et al. Williams-Beuren syndrome: phenotypic variability and deletions of chromosomes 7, 11, and 22 in a series of 52 patients. *J Med Genet* 1996; 33: 986-92.
25. Ounap K, Laidre P., Bartsch O, et al. Familial Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80: 491-3.

26. Wang M.S., Schinzel A., Kotzot D., et al. Molecular and clinical correlation study of Williams-Beuren syndrome: no evidence of molecular factors in the deletion region or imprinting affecting clinical outcome. *Am J Med Genet* 1999; 86: 34-43.
27. Meng X., Lu X., Li Z., et al. Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel gene. *Hum Genet* 1998; 103: 590-9.
28. Dridi S.M., Ghomrasseni S., Bonnet D., et al. Skin elastic fibers in Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 87:134-8.
29. Peoples R., Perez-Jurado L., Wang Y.-K., et al. The gene for replication factor C subunit 2 (RFC2) is within the 7q11.23 Williams syndrome deletion. *Am J Hum Genet* 1996; 58:1370-3.
30. Hoogenraad C.C., Коеккоек В., Akhmanova A., et al. Targeted mutation of *Cyln2* in the Williams syndrome critical region links CLIP-115 haploinsufficiency to neurodevelopmental abnormalities in mice. *Nature Genet* 2002; 32:116-27.
31. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей. Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой. М.: Медицина, 2001; 429.
32. Galaburda A.M., Schmitt J.E., Atlas S.W., et al. Dorsal forebrain anomaly in Williams syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58:1865-9.
33. Schmitt J.E., Eliez S., Bellugi U., Reiss A.L. Analysis of cerebral shape in Williams syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58: 283-7.
34. Pankau R., Partsch C.-J., Gosch A., et al. Statural growth in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 751-5.
35. Sadler L.S., Pober B.R., Grandinetti A., et al. Differences by sex in cardiovascular disease in Williams syndrome. *J Pediatr* 2001; 139: 849-53.
36. Eronen M., Peippo M., Hiippala A., et al. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 554-8.
37. Broder K., Reinhardt E., Ahern J., et al. Elevated ambulatory blood pressure in 20 subjects with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 83: 356-60.
38. Rose C, Wessel A., Pankau R., et al. Anomalies of the abdominal aorta in Williams-Beuren syndrome-another cause of arterial hypertension. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 655-8.
39. Conway E.E.Jr., Noonan J., Marion R.W., Steeg C.N. Myocardial infarction leading to sudden death in the Williams syndrome: report of three cases. *Am J Hum Genet* 1990; 47(suppl.): A52.
40. Kaplan P., Levinson M., Kaplan B.S. Cerebral artery stenoses in Williams syndrome cause strokes in childhood. *J Pediatr* 1995; 126: 943-5.
41. Vaux K.K., Wojtczak H., Benirschke K., Lyons Jones K. Vocal cord abnormalities in Williams syndrome: a further manifestation of elastin deficiency. *Am J Med Genet* 2003; 119A: 302-4.
42. Giannotti A., Tiberio G., Castro M., et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 767-8.
43. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. М.: Медицина, 1983; 208.
44. Joyce C.A., Sharp A., Walker J.M., et al. Duplication of 7p12.1-p13, including *GRB10* and *IGFBP1*, in a mother and daughter with features of Silver-Russell syndrome. *Hum Genet* 1999; 105: 273-80.
45. Monk D., Bentley L, Hitchens M., et al. Chromosome 7p disruptions in Silver Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. *Hum Genet* 2002;111:376-87.
46. Al-Fifi S., Teebi A.S., Shevell M. Autosomal dominant Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 61: 96-7.
47. Ramirez-Duenas M.I., Medina C, Ocampo-Campos R., Rivera H. Severe Silver-Russell syndrome and translocation (17;20)(q25;q13). *Clin Genet* 1992; 41: 51-3.
48. Midro A.T., Debek K., Sawicka A., et al. Second observation of Silver-Russel (sic) syndrome in a carrier of a reciprocal translocation with one breakpoint at site 17q25. *Clin Genet* 1993; 44: 53-5.
49. Dupont J.-M., Cuisset L, Cartigny M., et al. Familial reciprocal translocation t(7;16) associated with maternal uniparental disomy 7 in a Silver-Russell patient. *Am J Med Genet* 2002; 111: 405-8.
50. Price S.M., Stanhope R., Garrett C, et al. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 1999; 36: 837-42.
51. Patton M.A. Russel—Silver syndrome. *J Med Genet* 1988; 25(8): 557-60.
52. Anderson J., Viskochil D., O'Gorman M., Gonzales C. Gastrointestinal complications of Rus-

- sell-Silver syndrome: a pilot study. *Am J Med Genet* 2002; 113:15-9.
53. Alvarenga R., Gonzales A.A, del Castillo V, et al. Renal tubular acidosis in the Silver-Russell syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56(2): 173-5.
  54. Preece M.A, Price S.M, Davies V, et al. Maternal uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 6-9.
  55. Moller K.T, Gorlin R.J. The Dubowitz syndrome: a retrospective. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985; 1(suppl): 283-6.
  56. Tsukahara M, Opitz J.M. Dubowitz syndrome: review of 141 cases including 36 previously unreported patients. *Am J Med Genet* 1996; 63: 277-89.
  57. Parrish J.M, Wilroy R.S. The Dubowitz syndrome: the psychological status of ten cases at follow-up. *Am J Med Genet* 1980; 6: 3-8.
  58. Ilyina H.G, Lurie I.W. Dubowitz syndrome: possible evidence for a clinical subtype. *Am J Med Genet* 1990; 35: 561-5.
  59. Al-Nemri A.R, Kilani R.A, Salih M A M, Al-Ajlan A.A. Embryonal rhabdomyosarcoma and chromosomal breakage in a newborn infant with possible Dubowitz syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 92: 107-10.
  60. Shah N., Rodriguez M, St. Louis D, Lindley K. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81:28-31.
  61. Tartaglia M, Mehler E.L., Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nature Genet* 2001; 29: 465-8.
  62. Tartaglia M, Niemeyer C M, Fragale A, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nature Genet* 2003; 34: 148-50.
  63. Flintoff W.F, Bahuau M, Lyonnet S, et al. No evidence for linkage to the type 1 or type 2 neurofibromatosis loci in Noonan syndrome families. *Am J Med Genet* 1993; 46: 700-5.
  64. Noonan J.A, Raaijmakers R, Hall B.D. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 2003; 23A: 68-71.
  65. Sharland M, Patton M.A, Talbot S, et al. Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome. *Lancet* 1992; 339:19-21.
  66. Elswawi M.M, Pryor J.P, Klufio G, et al. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet* 1994; 31:468-70.
  67. Choong K, Freedman M.H, Chitayat D, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome. *J Pediatr Hemat Oncol* 1999; 21:523-7.
  68. MacFarlane C.E., Brown D.C, Johnston L.B, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocr Metab* 2001; 86: 1953-6.
  69. Kirk J.M.W, Betts P.R, Butler G.E, Donaldson M.D.C, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2001; 84: 440-3.
  70. Russell K.L, Ming J.E, Patel K, et al. Dominant paternal transmission of Cornelia de Lange syndrome: a new case and review of 25 previously reported familial recurrences. *Am J Med. Genet* 2001; 104: 267-76.
  71. McConnell V, Brown T, Morrison P.J. An Irish three-generation family of Cornelia de Lange syndrome displaying autosomal dominant inheritance. *Clin Dysmorph* 2003; 12: 241-4.
  72. Melegh B, Bock I, Gati I, Mehes K. Multiple mitochondrial DNA deletions and persistent hyperthermia in a patient with Brachmann-de Lange phenotype. *Am J Med Genet* 1996; 65: 82-8.
  73. Berney T.P, Ireland M, Burn J. Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81: 333-6.
  74. Allanson J.E, Hennekam R.C.M, Ireland M. De Lange syndrome: subjective and objective comparison of the classical and mild phenotypes. *J Med Genet* 1997; 34: 645-50.
  75. Goodship J, Gill H, Carter J, et al. Autozygosity mapping of a Seckel syndrome locus to chromosome 3q22.1-q24. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 498-503.
  76. Borglum A.D, Balslev T, Haagerup A, et al. A new locus for Seckel syndrome on chromosome 18p11.31-q11.2. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:753-7.
  77. Faivre L, Le Merrer M, Lyonnet S, et al. Clinical and genetic heterogeneity of Seckel syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 112: 369-83.
  78. Parent P, Moulin M.R, de Parscau L, Alix D. Bird headed dwarfism in Seckel syndrome. Nosologic difficulties. *Arch Pediatr* 1996; 3(1): 55-62.

## 7.2. Наследственные синдромы, сопровождающиеся высокорослостью

### 7.2.1. Синдром Беквита-Видемана

В структуре наследственных заболеваний, сопровождающихся задержкой нервно-психического развития детей, высокий удельный вес составляют генетически детерминированные болезни, характеризующиеся высокими показателями физического развития, среди которых синдром Беквита-Видемана занимает одно из первых мест.

Синдром Беквита-Видемана получил свое название по имени немецкого педиатра Видемана (Wiedemann) и американского врача Беквита (Beckwith), впервые описавших это заболевание, соответственно, в 1963 и 1964 годах.

Частота патологии - 1 : 10 000-1 : 15 000 новорожденных [1].

#### **Генетические данные и патогенез.**

Тип наследования синдрома неоднозначен и довольно сложен. В 15% семейных случаев характер передачи заболевания определяется как аутосомно-доминантный. У большинства больных (примерно 80%) патология возникает спорадически.

Синдром Беквита-Видемана обусловлен различными повреждениями кластера генов, расположенных в области короткого плеча хромосомы 11, в сегменте 15.5 [2].

Большую роль в нормальном функционировании генов этого локуса играет геномный импринтинг. Импринтинг-это различное действие генов в зависимости от их родительского (отцовского или материнского) происхождения. В настоящее время нарушение импринтинга считается основной причиной развития синдрома Беквита-Видемана.

У некоторых больных заболевание обусловлено хромосомной патологией - делецией, дупликацией или транслокацией с вовлечением локуса 15.5 короткого плеча хромосомы 11. На долю таких хромосомных аномалий приходится, примерно, 2% [3].

**Клинические проявления.** Заболевание формируется внутриутробно. Обращают на себя внимание высокие антропометрические параметры новорожденного: в среднем, длина тела составляет 52,6 см, масса - 4 кг. Высокие показатели физического развития сохраняются и в дальнейшем. Характерны также макроглоссия и грыжа пупочного канатика (омфалоцеле). Типичными признаками синдрома являются горизонтальные насечки на мочках ушей, микро- или макроцефалия, выступающий затылок, экзофтальм (вследствие относительной гипоплазии орбит), пупочная и паховая грыжи, клиторомегалия, висцеромегалия (печени, почек, поджелудочной железы, иногда сердца). Нередко встречаются пороки развития внутренних органов: двурогая матка, диафрагмальная грыжа, добавочная селезенка, врожденные пороки сердца - чаще септальные дефекты, легких (неправильная дифференцировка легочной ткани на доли), кишечника (незавершенный поворот кишечника).

Психическое развитие больных варьирует: описаны пациенты как с нормальным интеллектом, так и с умственной отсталостью различной степени выраженности (рис. 7.2.1 на цветной вкладке).

**Диагностика и дифференциальная диагностика.** При обследовании новорожденных с синдромом Беквита-Видемана, как правило, выявляются полицитемия и гипогликемия, приводящие к развитию тяжелой неврологической симптоматики и, нередко, к летальному исходу.

У детей старше 7-10 лет часто диагностируют гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипокальциемию [4].

Для детей с синдромом Беквита-Видемана характерно повышенное содержание в сыворотке крови соматомедина С, играющее, вероятно, ведущую роль в реализации высоких антропометрических параме-



тров больных [5]. Высокий уровень соматомедина С в сыворотке крови детей с синдромом Беквита-Видемана обусловлен избыточной продукцией гена инсулиноподобного фактора роста-2 (ген IGF2), возникающей в результате потери геномного импринтинга (диаллельная экспрессия гена IGF2).

При синдроме Беквита-Видемана нередко регистрируются иммунодефицитные состояния. Заболевание относится к группе риска развития злокачественных новообразований. Одной из возможных причин формирования опухолей может быть снижение адаптивного ответа, выявляемое у больных с синдромом Беквита-Видемана [5]. Суть его заключается в том, что предварительная обработка лимфоцитов малыми (неповреждающими) дозами мутагена с чувствительностью клеток к воздействию больших (повреждающих) доз этого же самого или других мутагенов. Адаптивный ответ оценивается по процентному содержанию двунитевой ДНК. У здоровых детей адаптивный ответ, как правило, нормальный и равен 100%. У лиц с синдромом Беквита-Видемана процент двунитевой ДНК после двойной обработки лимфоцитов у-лучами в возрастающей дозировке составляет не выше 75%, что свидетельствует о полном отсутствии у больных адаптивного ответа по у-типу.

Рентгенологические методы исследования позволяют выявить опережение костного возраста, расширение метафизов длинных трубчатых костей и кольцевидное сужение диафизов.

Патоморфологические изменения: при патолого-анатомическом анализе нередко обнаруживают гиперплазию клеток островков Лангерганса, нефрогенную бластому, резкое увеличение клеток и ядер в надпочечниках.

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, которым свойственны высокие антропометрические параметры и снижение интеллекта. К таким бо-

лезням относятся: синдромы Сотоса, Симпсона-Голаби-Бехмеля, Вивера, Маршалла-Смита, аномалии половых хромосом (синдромы Клайнфельтера - 47, XXУ и 47, ХУУ) и омфалоцеле.

**Лечение** синдрома Беквита-Видемана носит симптоматический характер и направлено, в основном, на стимуляцию нервно-психического развития и иммунного статуса больных.

С целью профилактики развития злокачественных новообразований необходимо оберегать больных от неблагоприятных воздействий внешней среды: строго запрещены профессии, связанные с радиацией и химическими веществами, противопоказано проживание в районах с повышенным радиационным фоном и высокой инсоляцией. Показан также строгий контроль за назначением цитостатических препаратов и ионизирующего облучения.

#### **7.2.2. Синдром Сотоса (синдром церебрального гигантизма)**

Синдром Сотоса, или синдром церебрального гигантизма, впервые описан американским педиатром J.F.Sotos в 1964 г.

Частота патологии не установлена. Среди больных преобладают мальчики.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Болезнь обусловлена мутацией гена NSD1, локализованного на длинном плече хромосомы 5, в локусе q35-5q 35 [6].

**Клиническая характеристика.** При рождении обращают на себя внимание крупные размеры новорожденного ребенка. Средняя длина тела составляет 55 см, масса - 3 900 г. В первые 3-4 года жизни отмечается интенсивное увеличение роста больного. Типична и черепно-лицевая дисморфия: макродолихоцефалия, выступающие лобные бугры, грубые черты лица с гипертелоризмом, косоглазие, антимонголоидный разрез глаз, прогнатизм (высту-

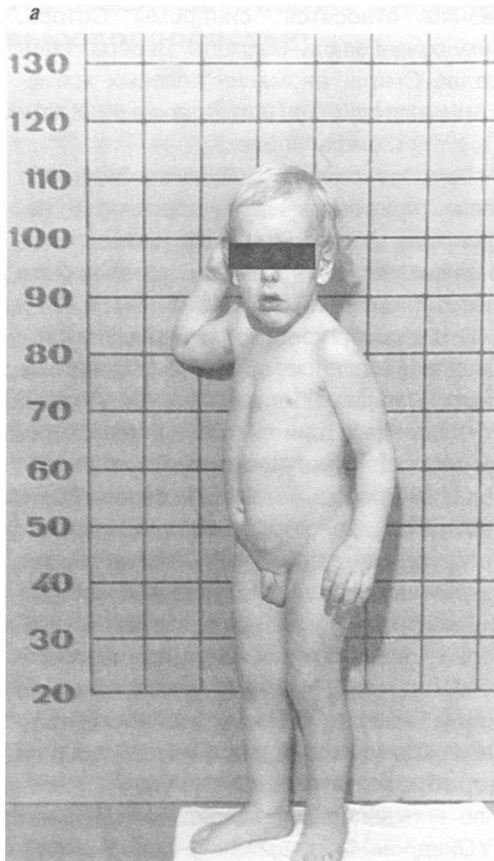


Рис. 7.2.2 а. Ребенок, 2 г. 8 мес, с синдромом Сотоса: высокие показатели физического развития, мегалоцефалия, крупные кисти и стопы.

пающая нижняя челюсть), макроглоссия и высокое небо. Заболеванию также свойственны большие кисти и стопы, кифосколиоз, синдактилия стоп (рис. 7.2.2 а, б, в). Иногда выявляются висцеромегалия и различные врожденные пороки сердца, которые регистрируются, примерно, у 8% больных с синдромом Сотоса [7]. Степень умственной отсталости варьирует, но, как правило, бывает умеренно выраженной. В отдельных случаях наблюдаются судороги и нарушение координации. В последние годы синдром Сотоса стали относить к группе риска развития злокачественных новообразований, формирующихся, по мнению ряда исследователей, у 3,9% больных с этой патологией [8].

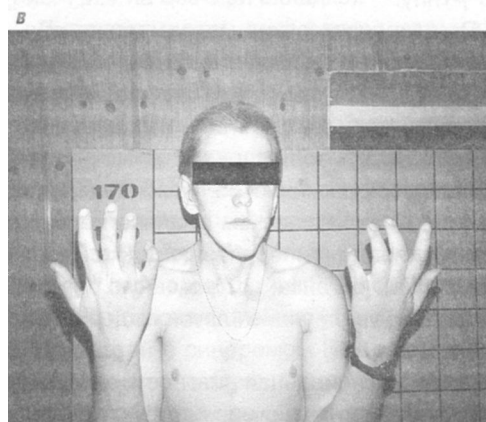
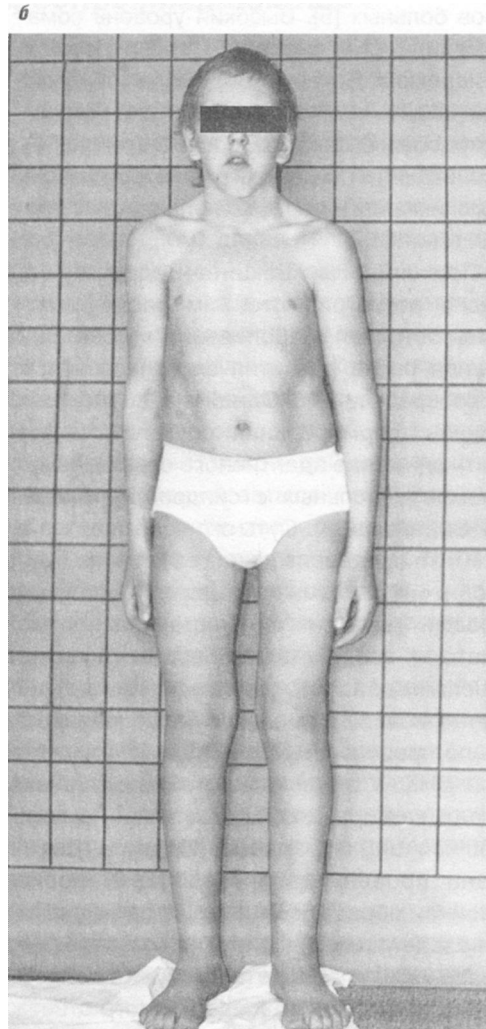


Рис. 7.2.2 б и 7.2.2 в. Этот же мальчик в возрасте 15 лет (б) и 21 года (в).

### **Диагностика и дифференциальная**

**диагностика.** У больных с синдромом Сотоса выявляются нормальный уровень гормона роста и высокое содержание валина, изолейцина и лейцина в сыворотке крови [9]. Определение соотношения глицина к валину авторы считают диагностически значимым при сравнении больных с синдромом Сотоса с контрольной (здоровой) группой. У больных с синдромом Сотоса установлено нарушение толерантности к глюкозе (двугорбая сахарная кривая) и патологическая реакция гормона роста на стандартный глюкозотолерантный тест: максимальный подъем сахара крови не сопровождается снижением уровня соматотропного гормона в сыворотке крови, а, напротив, характеризуется его значительным подъемом, при этом количественные значения соматотропного гормона роста не выходят за пределы возрастных нормативов [10].

Описывается также аномальная дерматоглифика при синдроме Сотоса.

При применении инструментальных (рентгенологических и функциональных) методов исследования выявляют опережение костного возраста, расширение желудочков мозга и неспецифические изменения на ЭКГ.

У больных с синдромом Сотоса определяется снижение репарационной способности ДНК лимфоцитов (после обработки клеток физическими и химическими мутагенами) и адаптивного ответа [10].

Заболевание следует дифференцировать от диабетической эмбриопатии, хромосомной патологии (синдромы Клайнфельтера - 47, ХХУ и 47, ХУУ), аденомы гипофиза, а также синдромов Беквита-Видемана и Вивера.

**Лечение** - симптоматическое, включает сосудистые и ноотропные препараты, комплекс витаминов и антиоксидантов.

Данные о снижении репарации ДНК и адаптивного ответа следует принимать во внимание при выборе профессии и места жительства больных (запрещаются про-

фессиональные вредности, пребывание в зонах с повышенной радиацией и высокой инсоляцией).

### **7.2.3. Синдром Вивера**

Синдром Вивера был впервые описан D.Weaver в 1974 году. Автор наблюдал идентичную клиническую картину болезни у двух не связанных кровным родством детей.

Частота патологии не установлена. К настоящему времени описано свыше 50 случаев заболевания, причем сведения о 39 из них появились в последние 15 лет.

#### **Генетические данные и патогенез.**

Тип наследования патологии окончательно не установлен. Высказываются предположения о рецессивном, сцепленном с полом наследовании, и аутосомно-доминантной передаче болезни с варибельной экспрессивностью и большей частотой среди лиц мужского пола: соотношение пораженных девочек и мальчиков составляет 1 : 3 [11]. Причина такого распределения пока остается неясной. В большинстве описанных наблюдений заболевание носит спорадический характер.

Ген патологии, так же как и при синдроме Сотоса, картирован на длинном плече хромосомы 5, в локусе q35-5q 35. В регионе этого локуса локализован ген NSD1, мутантный более чем у  $\frac{3}{4}$  больных с классической формой синдрома Сотоса. При анализе гена NSD1 7 пациентов с синдромом Вивера у 3 из них удалось определить мутации этого гена [12]. Однако до настоящего времени окончательно не установлено, являются ли синдромы Сотоса и Вивера однолокусной патологией или эти заболевания аллельно гетерогенны [13].

**Клиническая характеристика.** К ведущим признакам синдрома Вивера относятся высокие массоростовые параметры новорожденного. A.Dawood описал ребенка, имеющего массу тела при рождении 10,2 кг [14].

Типичны краниофациальные симптомы: широкое плоское лицо, эпикантус, гипертелоризм глаз с низкорасположенными щелями век, большие ушные раковины, длинный фильтр, относительная микрогнатия (рис. 7.2.3 на цветной вкладке).

Характерны также умеренная растяжимость кожи, тонкие волосы и глубокопосаженные тонкие ногти, выступающие подушечки кончиков пальцев, пупочная или паховая грыжи. Обращает на себя внимание необычно грубый, низкий, хриплый голос больных.

Изменения опорно-двигательного аппарата касаются в основном конечностей. Так, наблюдаются камптодактилия, клинодактилия, широкие большие пальцы рук и ног, ограничение разгибания локтевых и коленных суставов, деформации стоп, в том числе и по типу эквиноварусных. T.E.Kelly et al. впервые обратили внимание на аномалию развития шейных позвонков, выявленных у двух сводных братьев с синдромом Вивера и их отца [15]. По данным исследователей, у отца не наблюдалось характерных признаков заболевания, за исключением очень высокого роста и аномалии шейных позвонков. Авторы считают, что данная симптоматика, несмотря на ее варибельность, может служить диагностическим признаком синдрома Вивера, особенно у взрослых больных.

Патология центральной нервной системы проявляется задержкой психомоторного и речевого развития, нарушением поведения. Регистрируются также повышение мышечного тонуса, прогрессирующая спастичность.

В последние годы синдром Вивера, так же как и другие болезни, характеризующиеся высокими показателями физического развития (синдромы Беквита-Видемана и Сотоса), стали относить к группе риска развития злокачественных новообразований [16, 15].

**Данные лабораторных и функциональных исследований.** Имеется лишь единственное сообщение о выявлении

у больных парциального дефицита гормона роста и резко выраженной дикарбоновой ацидурии [17]. Другие авторы [10] при обследовании ребенка с синдромом Вивера обнаружили нормальный уровень гормона роста и высокие показатели соматомедина С в сыворотке крови. Исследование гена IGF2 (инсулиноподобного фактора роста 2), продуктом деятельности которого является соматомедин С, показало нормальные результаты. Полученные данные позволили исследователям подвергнуть сомнению ведущую роль соматомедина С в генезе высокого роста у больной с синдромом Вивера.

Высказываются предположения, что при синдроме Вивера возможны мутации гена глипикана-3 (GPC3), относящегося к семейству генов гепарансодержащих протеогликанов клеточной поверхности. В течение последних лет появились сообщения, свидетельствующие о том, что клинически различные заболевания с высоким ростом могут быть аллельными вариантами одного и того же синдрома недостаточности глипикана-3 [18].

Данные рентгенографии свидетельствуют об ускоренном созревании скелета, зафиксированном уже в грудном возрасте. Однако опережение костного возраста наблюдается не во всех костях. Описывают расширение дистальных концов длинных трубчатых костей и укорочение четвертых плюсневых костей. В ряде наблюдений сообщается о деминерализации костей кистей и стоп.

При помощи магнитно-резонансной томографии головного мозга выявляют кисты в прозрачной перегородке, атрофию вещества мозга, расширение желудочковой системы и гиперваскуляризацию в области задней церебральной артерии. В.M.Freeman et al. [19] описали пахигирию у больного с синдромом Вивера.

**Дифференциальная диагностика.** Синдром Вивера следует дифференцировать от синдромов Сотоса (синдром церебрального гигантизма), Беквита-Видемана,

Симпсона-Голаби-Бехмеля, Марфана, нарушения обмена серосодержащей аминокислоты метионина - гомоцистинурии, а также от аномалии половых хромосом - синдромов трисомий X (синдром 47, XXX), 47, XY и 47, XXY (синдром Клайфельтера).

**Лечение** при синдроме Вивера носит симптоматический характер и направлено в основном на стимуляцию нервно-психического развития детей.

Предрасположенность больных к развитию злокачественных новообразований не-

обходимо учитывать при выборе места жительства и профессии лиц с синдромом Вивера (запрещаются пребывание в местах с повышенной радиацией и высокой инсоляцией, а также работа, связанная с воздействием профессиональных вредностей).

Наряду с представленными выше синдромами, сопровождающимися высокорослостью, ряд других заболеваний, в клинической картине которых высокий рост занимает ведущее место, представлены в главах 4 (разделы 4.1 и 4.2) и 5.

## Литература

1. McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man. N.Y., 1993.
2. Maher E.R., Reik W. Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revised. *J Clin Invest* 2000; 105: 247-52.
3. Залетаев Д.В. Эпигенетическая патология при наследственных и онкозаболеваниях. В сб. научных трудов РАЕН «Проблемы биомедицины на рубеже XXI века». М., 2000; 303-9.
4. Sotelo-Avila C, Gonzales-Crussi F, Fowler J.W. *J Pediatr* 1980; 96(1): 47-50.
5. Семячкина А.Н., Новиков П.В., Немцова М.В. и др. Синдром Беквита-Видемана у детей. *Медицинская генетика* 2004; 3.
6. Hoglund P., Kurotaki N, Kutola S, et al. Familial Sotos syndrome is caused by a novel 1 bp deletion of the NSD 1 gene. (Letter). *J Med Genet* 2003; 40: 51-4.
7. Noreau D.R., Al-Ata J, Jutras L, Teebi A.S. Congenital heart defects in Sotos Syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 79: 327-8.
8. Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S. Overgrowth syndromes and postnatal onset obesity syndromes. In: *Syndromes of the Head and Neck*. 3rd ed. N.Y.: Oxford Univ. Press. 1990; 324-52.
9. Bejar R.L., Smith G.F., Park S, et al. Cerebral gigantism: Concentrations of amino acids in plasma and muscle. *J Pediatr* 1970; 76:105-11.
10. Семячкина А.Н., Новиков П.В., Немцова М.В. и др. Современные технологии в диагностике и прогнозировании неблагоприятных последствий синдромов, характеризующихся высокорослостью и нарушениями нервно-психического развития у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2004; 49(2): 10-4.
11. Proud V.K., Braddock S.R., Cook L, Weaver D.D. Weaver syndrome: autosomal dominant inheritance of the disorder. *Am J Med Genet* 1998; 79: 305-10.
12. Douglas J, Hanks S, Temple I.K, et al. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet* 2003; 72:132-43.
13. Opitz J.M., Weaver D.D., Reynolds J.F. The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 294-304.
14. Dawood A.A. Weaver's syndrome - primordial excessive growth velocity: a case report. *S Afr Med J* 1985; 67: 646-8.
15. Kelly T.E., Alford B.A., Abel M. Cervical spine anomalies and tumors in Weaver's syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 95: 492-5.
16. Derry C, Temple I.K, Venkat-Raman K. A probable case of familial Weavers syndrome associated with neoplasia. *J Med Genet* 1999; 36: 725-8.
17. Roodhooft A.M., Van-Acker K.J, Van-Thienen M.N, et al. Marshall - Smith syndrome: New aspects. *Neuropediatrics* 1998; 19:179-82.
18. Li Madeline, Shuman Cheryl, Fei Van Ling, et al. GPC3 mutation analysis in a spectrum of patients with overgrowth expands the phenotype of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 102(2): 161-8.
19. Freeman B.M., Breiter S.N, Hoon A.H, et al. Pachygyria in Weaver syndrome. (Letter). *Am Med Genet* 1997; 86: 395-7.

### 7.3. Наследственные синдромы, сопровождающиеся нарушениями со стороны органов зрения

Разнообразная патология органов зрения в виде нарушений в различных участках глаз - веках, роговице, радужной оболочке, хрусталике, сетчатке, в области зрительных нервов - входит в качестве клинических симптомов в фенотип более 200 наследственных болезней и дефектов. Нередко наблюдается сочетание поражения органов зрения и умственной отсталости у детей. Накопленный опыт свидетельствует о том, что подобные состояния отличаются, наряду с клиническим полиморфизмом, выраженной генетической гетерогенностью и могут быть обусловлены как хромосомными абберациями, так и мутациями различных генов. Внедрение тонких методов генетического анализа в педиатрическую практику расширило наши представления о генезе сочетанных поражений глаза, мозга, аномалий скелета, органов мочеполовой системы и др. Тщательный анализ родословной и знание диагностических признаков многообразных нозологических форм создают реальные предпосылки для своевременной идентификации сочетанных нарушений глаз и умственной недостаточности у детей, что играет ключевую роль при лечении и профилактике данных состояний в семьях. В данном разделе представлены лишь несколько наследственных синдромов, сопровождающихся поражением органов зрения. На примере приведенных синдромов показано, что спектр основных клинических проявлений наследственной патологии не ограничивается вовлечением в патологический процесс только органов зрения, он гораздо шире и это необходимо учитывать при оценке клинической картины болезни и выборе терапевтической тактики у конкретного больного.

#### 7.3.1. Синдром Маринеску-Шегрена

Синдром впервые описан в 1931 г. G. Marinesco et al. у 4 больных [1]. В 1947 г.

T. Sjogren [2] опубликовал результаты клинического и генетического исследования еще 14 пациентов, страдающих умственной отсталостью, атаксией и катарактой.

Популяционная частота неизвестна. К настоящему времени описано более 100 случаев заболевания. Имеются указания на относительно высокую частоту синдрома в инбредной популяции на юго-западе штата Алабама в США [3].

**Генетические данные и патогенез.** Синдром Маринеску-Шегрена обусловлен редким аутомно-рецессивным геном. Ген заболевания локализован на хромосоме 5q31 [4]. Предполагается тесное сцепление локуса синдрома с локусом гипергонадотропного гипогонадизма [5]. Патологические изменения в нервной ткани, возможно, обусловлены внутриклеточным накоплением липидов, что дало основание считать синдром Маринеску-Шегрена лизосомальной болезнью накопления; предполагается также участие в генезе заболевания процессов нарушенного окислительного фосфорилирования в митохондриях [6, 7].

**Клиническая характеристика.** Основными клиническими проявлениями синдрома являются мозжечковая атаксия, умственная отсталость, катаракта и отставание в физическом развитии.

Заболевание выявляется с первых недель и месяцев жизни. Атаксия возникает на первом году жизни и с возрастом прогрессирует. В большинстве случаев атаксии сопутствует разнообразная неврологическая симптоматика: нистагм, страбизм, пирамидные нарушения, дизартрия, спастические параличи и парезы. В первые годы жизни проявляются мышечная гипотония и гипорефлексия.

Умственная отсталость отмечается у всех больных, степень ее выраженности обычно глубокая [8]. В некоторых случаях регистрируются судороги.

Аномалии зрения проявляются катарактой, страбизмом, эпикантусом. Врожденная зонулярная катаракта, как правило, двухсторонняя, выявляется на 1-2 годах жизни. В ряде случаев катаракта развивается постепенно.

У большей части больных имеются различные аномалии скелета: кифоз, сколиоз, расщепление позвонков, аномалии ребер, грацильность костей, вальгусная девиация локтевых и бедренных костей, брахидактилия, косолапость, плосковальгусные стопы. Отмечаются также нарушение роста зубов, дистрофические изменения волос и ногтей, в ряде случаев - акроцианоз.

Задержка роста может проявиться пренатально и прогрессировать с возрастом, достигая в некоторых случаях степени низма. У большинства больных отмечается гипергонадотропный гипогонадизм, у пробандов мужского пола иногда выявляются гипо- и эписпадия. Пороки внутренних органов не характерны.

**Лабораторные и функциональные исследования.** В отдельных случаях в крови выявляется повышение уровня молочной и снижение уровня пировиноградной кислот, возможно связанное с нарушением окислительного фосфорилирования в митохондриях.

На МРТ обнаруживаются резкое уменьшение червя мозжечка, разнообразные аномалии супратенториальной области, субарахноидальные кисты, отсутствие задней доли гипофиза и/или уменьшение передней доли [4].

**Патоморфологические данные.** Макроскопически определяется массивная кортикальная атрофия, ограниченная почти исключительно областью мозжечка. При электронной микроскопии обнаруживаются ламеллярные и аморфные включения в лизосомах, наличие вакуолей и плотных мембранозных структур, связанных с ядром. При биопсии мышечной ткани обнаруживаются также сходные с миопатическими дистрофические изменения фибрилл, включающие вариации

размеров, относительное увеличение количества волокон 2С типа, образование краевых вакуолей, увеличение количества лизосом в фибробластах мышечной ткани и конъюнктивы.

**Критерии диагноза.** Основными критериями диагноза синдрома Маринеску-Шегрена являются: умственная отсталость, катаракта, мозжечковая атаксия и отставание в росте.

**Дифференциальный диагноз** проводится с миопатиями, лейкодистрофией, митохондриальной патологией, аргининной синдромом, сопровождающимся атаксией (синдромом Баттена, болезнью Пьера-Мари, синдромом Фридрейха, сахаропинурией и др.) и заболеваниями опорно-двигательной системы.

**Лечение** - симптоматическое. В легких случаях возможно обучение больных во вспомогательных школах.

**Прогноз.** Определение медико-генетического прогноза базируется на данных медико-генетического консультирования. Генетический риск для sibсов высок и составляет 25%.

### **7.3.2. Синдром Ленца (синдром микрофтальма/анофтальма)**

Впервые описан W.Lenz в 1955 г. у мальчика с олигофренией и микрофтальмией [9].

Популяционная частота синдрома неизвестна.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание имеет рецессивный, сцепленный с хромосомой X, тип наследования. Предполагается, что синдром Ленца ассоциирован с двумя локусами на X-хромосоме - с локусом Xq27-28 (синдром Ленца 1) и локусом Xp11.4-p21.2 (синдром Ленца 2) и его развитие связано с экспрессией аномального белка, являющегося регулятором процессов транскрипции (BCOR-регулятор) в эмбриогенезе [10, 11].

**Клиническая характеристика.** Клинические проявления синдрома отличаются

различной степенью экспрессивности - наряду с нерезко выраженной микрофтальмией изменения глаз могут достигать степени двухстороннего анофтальма. Глазные симптомы сочетаются с микроцефалией и олигофренией различной степени выраженности [12, 13].

Со стороны костно-суставной системы отмечаются также лордоз, дефекты фаланг пальцев, синдактилии стоп, клинодактилия, микрогнатия, аномалии зубов (агенезия постоянных зубов, коническая форма резцов) [12].

Изменения со стороны внутренних органов включают: пороки развития мочевой системы (агенезия почек, перекрестная дистопия со сращением), врожденные пороки сердца, дивертикулы желудка, крипторхизм, дефекты ушных раковин. Больные обычно астенического телосложения, лицо узкое.

**Лабораторные и функциональные методы исследования.** При экскреторной урографии часто выявляются дефекты коркового слоя почек и врожденные аномалии почек или дистопическое расположение.

При офтальмологическом исследовании определяются микрофтальмия или анофтальм.

**Критерии диагноза.** Основными критериями диагноза синдрома Ленца являются: микрофтальмия (анофтальмия), задержка нервно-психического развития, микроцефалия, пороки развития мочевыводящей системы, аномалии фаланг.

**Дифференциальный диагноз** проводится с синдромом Пирса, микрофтальмом изолированным, синдромом Меккеля, окулодентальной дисплазией, окулофациокардиальным синдромом (OFCD-синдромом).

**Лечение и профилактика.** Терапия синдрома носит симптоматический характер и направлена на стимуляцию умственного развития. Профилактика заболевания базируется на пренатальном определении пола плода (X-сцепленное рецессивное наследование).

### **7.3.3. Синдром Халлермана-Штрайфа (дисцефальгический синдром Франсуа)**

Впервые выделен в отдельную нозологическую форму W.Hallermann в 1948 г. и E.Streiff в 1950 г. [14]. Популяционная частота синдрома не установлена. В современной литературе описано более 150 верифицированных случаев синдрома [15].

**Генетические данные.** Большинство опубликованных случаев спорадические [16]. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования. Описана передача заболевания от одного из больных родителей ребенку, а также конкордантность заболевания у двух пар близнецов. Средний возраст отцов больных с данным синдромом выше возраста матерей на 5,3 года [17], что свидетельствует в пользу представления о аутосомно-доминантном типе наследования заболевания. Обычные цитогенетические исследования кариотипа у больных с данным синдромом патологии не выявили. Локализация гена до сих пор остается неустановленной [18].

**Клиническая характеристика.** Заболеванию свойственен клинический полиморфизм [19]. В фенотипе больных детей обращают на себя внимание характерное лицо и форма черепа - брахицефалия или скафоцефалия, выступающие лобные бугры, микрогения, тонкий нос («птичье лицо»), пропорциональный дварфизм. Аномалии глаз характеризуются двухсторонним микрофтальмом и врожденной двухсторонней катарактой. В ряде случаев наблюдаются микроаномалии развития - антимонголоидный разрез глазных щелей, гипертелоризм, птоз, гетерохромия радужки, спонтанная резорбция хрусталика [20]. Типичны редкие ресницы и брови. Со стороны кожи выявляются гипотрихоз, тонкие волосы, очаги алопеции, атрофические изменения кожи лица и скальпа. Обнаруживаются аномалии и дефекты зубов, в том числе микроденция, отсутствие верхних



резцов или части коренных зубов, неправильный рост зубов; зубы могут быть уже при рождении. У 15% больных выявляются задержка нервно-психического развития и олигофрения [17]. У 2-9% больных с синдромом Халлермана-Штрайфа отмечаются врожденные пороки сердца, чаще дефекты межжелудочковой перегородки [21]. Из других аномалий встречаются гипоплазия наружных половых органов, недоразвитие подкожного жирового слоя, мышц. У ряда больных отмечалась обструкция верхних дыхательных путей, обусловленная маленькими носовыми ходами, а также глоссоптозом и микрогнатией [22]. Это осложнение создает анестезиологические проблемы [23].

**Лабораторные и функциональные методы исследования.** При офтальмоскопии на глазном дне обнаруживаются очаги хореоретинальной атрофии, колобома зрительного нерва. Оценка состояния хрусталиков может быть проведена с помощью ультразвуковой биомикроскопии, которая позволяет определить и оценить наиболее целесообразные пути проведения анестезии и предоперационной подготовки больных [24, 23].

Эхокардиография помогает выявлению врожденных пороков сердца.

**Критерии диагноза.** Основными критериями диагноза синдрома Халлермана-Штрайфа являются: черепно-лицевые дисморфии («птичье лицо»), микрофтальмия, врожденная катаракта, гипоплазия нижней челюсти, гипотрихоз.

**Дифференциальный диагноз** проводится с мандибуло-фациальным дизостозом, глазоzubокостной дисплазией, прогерией, синдромами Секкеля, Вольфа-Хиршхорна, пикнодиостозом (мукополисахаридоз VI типа).

**Лечение и профилактика.** В необходимых случаях может быть рекомендована хирургическая коррекция глаз и зубов. В спорадических случаях заболевания медико-генетический прогноз осуществляется, исходя из гипотезы свежей доминантной мутации. Риск повторения унаследованных форм составляет 50%.

Представленные в данном разделе отдельные формы наследственной патологии, сопровождающиеся поражением органов зрения и других органов и систем, естественно, не отражают всей наследственной патологии органов зрения. На примере представленных нозологии наиболее ярко отражаются возможности и пути ранней диагностики наследственных заболеваний у детей, так как дети с данной группой болезней попадают в первую очередь в поле зрения педиатров и генетическая настороженность врача-педиатра даст возможность после консультации с окулистом своевременно поставить точный диагноз и определить тактику дальнейшего наблюдения, лечения и профилактики наследственных заболеваний в семье.

Некоторые наследственные формы, связанные с вовлечением в патологический процесс органов зрения отражены в других разделах (см. «Болезни, сцепленные с X-хромосомой» - синдром Лоу).

## Литература

1. Marinesco G., Amirhakimi G.H., Haghghi P., et al. Nouvelle maladie familiale caracterisee par une cataractye coingenitale et un du arret developement somatoneuro-psychique. *Encephale* 1931; 26:97-109.
2. Sjogren T. Hereditary congenital spinocerebellar ataxia combined with cpngenital cataract and oligophrenia. *Acte Psychiar Neurol Scand* 1947; 46(suppl): 286-9.
3. Brogdon B.G., Snow R.D., Willaiams J.P. Skeletal findings in Marinesco-Sjogren syndrome. *Skeleta Radiol* 1996; 25(5): 461-5.
4. Lagier-Tourenne C, Tranebjaerg L, Chaigne D, et al. Homozygosity mapping of Marinesco-Sjogren syndrome to 5q31. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 770-8.
5. Skre H., Berg K. Linkage studies on the Marinesco-Sjogren syndrome and hyperg-

- onadotropic hypogonadism. *Clin Genet* 1977; 11: 57-66.
6. Zimmer C, Gosztonyi G, Cervos-Navarro J., et al. Neuropathy with lysosomal changes in Marinesco-Sjogren syndrome: fine structural findings in skeletal muscle and conjunctiva. *Neuropediatrics* 1992; 23: 329-35.
  7. Walker P.D., Blitzer M.G., Shapira E. Marinesco-Sjogren syndrome: evidence for a lysosomal storage disorder. *Neurology* 1985; 35: 415-41.
  8. Liszewski C.M., O'Hearn E., Leroi I., et al. Cognitive impairment and psychiatric symptoms in 133 patients with diseases associated with cerebellar degeneration. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2004; 16(1): 109-12.
  9. Lenz W. Recessiv-geschlechtsgebundene Mikrophthalmie mit multiplen Missbildungen. *Z. Kinderheilk*, 1955; 77: 384-90.
  10. Ng D, Thakker N, Corcoran C.M., et al. Oculofaciocardiodental and Lenz microphthalmia syndromes result from distinct classes of mutations in BCOR. *Nat Genet* 2004; 36(4): 411-6.
  11. Forrester S, Kovach M.J., Reynolds N.M., et al. Manifestations in four males with an obligate carrier of the Lenz microphthalmia syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 98(1): 92-100.
  12. Ersin N.K., Tugsel Z., Gokce B., et al. Lenz microphthalmia syndrome with dental anomalies: a case report. *J Dent Child Chic* 2003; 70(3): 262-5.
  13. Baraitser M., Winter R.M., Taylor D.S. Lenz microphthalmia - a case report. *Clin Genet* 1982; 22: 99-101.
  14. Francois J. Francois' dyscephalic syndrome. *Birth Defects. Orig.Art.Ser*, 1982; 18(6): 595-619.
  15. David L.R., Finlon M., Genecov D., et al. Hallermann-Streiff syndrome: experience with 15 patients and review of the literature. 1999; 10(2): 160-8.
  16. Al Khani Ahmed M, Al Herbish Abdullah S. Hallerman - Streif syndrome in one of dizygotic twins. *Am J Med Genet* 1994; 49(2): 251-2.
  17. Aracena T, Sanguenza P. Hallermann-Streiff—Francois syndrome. *J Pediat Ophthalmol* 1977; 14: 373-8.
  18. Hou J.W. Hallerman—Streiff syndrome associated with small cerebellum, endocrinopathy and increased chromosomal breakage. *Acta Paediatr* 2003; 92(7): 869-71.
  19. Cohen M.M. Hallermann-Streiff syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1991; 41: 488-99.
  20. Rohrbach J.M., Djelebova T., Schwering M.J., et al. Hallermann-Streiff syndrome: should spontaneous resorption of the lens opacity be awaited? *Klin Monatbl Augenheilk*, 2000; 216(3): 172-6.
  21. Kioyshi I, Yoshio M, Mitsuo M, Yoshikazu K. Congenital heart defect in a patient with Hallerman—Streif syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 53(4): 386-7.
  22. Robinow M. Respiratory obstruction and cor pulmonale in the Hallermann-Streiff syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 41: 515-6.
  23. Cheong K.F., Tham S.L. Anaesthetic management of the child with Hallermann-Streiff /Francois syndrome. *Paediatr Anaesth* 2003; 13(3): 274-5.
  24. Sato M, Terasaki H, Amano E, et al. Ultrasound biomicroscopic findings in Hallerman-Streiff syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2002; 46(4): 451-4.

## 7.4. Наследственные синдромы, сопровождающиеся нарушениями слуха

Около половины всех вариантов тугоухости и глухоты у детей обязаны своим происхождением генетическим факторам. Среди различных форм нарушений слуха существенное место принадлежит синдромам, в клинической симптоматике которых, помимо патологии со стороны органов слуха, выражена та или иная сте-

пень умственной отсталости, вовлечены в патологический процесс ведущие органы и системы. Естественно, что сочетание этих патологических признаков влечет за собой цепь негативных последствий, прежде всего, в виде нарушения развития детей. Точная идентификация синдромов сочетания дефектов слуха и поражения

ведущих систем организма в детском возрасте с выяснением их патогенеза необходима как для своевременного включения целенаправленных лечебных мер, так и при определении генетического прогноза в отдельных семьях в процессе медико-генетического консультирования. Принимая во внимание большой спектр наследственных состояний, в клинической картине которых на первый план выступают нарушения слуха, в данном разделе представлены некоторые основные синдромы, их краткие характеристики и те достижения современной генетики, которые позволяют разобраться в сложном генезе этой патологии.

#### **7.4.1. Гемифациальная микросомия (синдром Гольденхара)**

Синонимы: мандибулофациальный дистоз с эпibuльбарными дермоидами; окулоаурикуловертебральная дисплазия.

В качестве самостоятельного синдрома описан в 1952 г. M. Goldenhar на основании анализа 19 случаев заболевания [1].

Популяционная частота синдрома - 1 : 45 000-1 : 60 000 [2, 3]. К настоящему времени в литературе описано более 200 верифицированных наблюдений синдрома.

**Генетические данные и патогенез.** Большинство публикаций содержит сведения о спорадических случаях заболевания. Вместе с тем синдром Гольденхара рассматривается как заболевание, наследующееся по аутосомно-доминантному типу [4]. Однако известно несколько семейных случаев, имеются наблюдения с кровным родством родителей и описания конкордантных монозиготных близнецов [5]. Таким образом, не исключается и аутосомно-рецессивный тип наследственной передачи, а также полигенное наследование [6]. В настоящее время ген заболевания картирован на хромосоме 14q32 [7, 8]. У некоторых больных выявлены хромосомные aberrации (Oudes M.E.

et.al., 1981). Эти наблюдения подтверждают мысль о генетической гетерогенности синдрома [9]. Синдром Гольденхара рассматривается как политопный дефект поля развития, происходящий во время бластогенеза (27-28-й день беременности) [10]. Вследствие генных мутаций нарушается миграция клеток нервного гребня, наблюдаются дефицит образования мезодермальных структур и нарушение взаимосвязи между клетками этих образований, то есть нарушаются процессы бластогенеза [11, 12].

**Клиническая характеристика.** Заболевание характеризуется вовлечением в патологический процесс органов слуха и зрения, поражением структур позвоночника. Изменения со стороны органа слуха проявляются в деформации ушных раковин и в образовании характерных преаурикулярных выростов округлой или плоской формы, выступающих над кожей на ножке. Выросты бывают симметричными с обеих сторон или асимметричными. Иногда отмечаются плоские липодермоидные образования, локализованные впереди ушной раковины. Ушные раковины уменьшены в размерах, деформированы, кроме того, встречаются преаурикулярные фистулы. Нередко (в 40% случаев) обнаруживаются атрезия или сужение наружного слухового прохода, а также глухота (у 50% больных).

Вследствие одностороннего недоразвития верхней и нижней челюстей, а также мышц лица развивается асимметрия лица. Могут наблюдаться макростомия, открытый прикус.

Поражения органа зрения характеризуются дермоидными отложениями в области склеры глаз. Эпibuльбарные дермоиды или липоидные дермоиды имеют беловатый или желтоватый оттенок, обычно с гладкой поверхностью и локализируются субконъюнктивально, чаще всего в наружной области глаза. Дермоиды могут быть односторонними, но чаще двухсторонними. Некоторые авторы придают эпibuльбарно-

му дермоиду решающую роль в диагностике синдрома Гольденхара. Следует отметить, однако, что этот признак встречается у 70% больных. Выявляются и другие аномалии глаз: колобомы верхнего века, которые бывают чаще односторонними, колобома радужки, микрофтальмия, микрокорнея, аномалии глазодвигательных мышц, анофтальмия, атрезия радужки, катаракта и др. [13].

Важно отметить, что одновременное поражение глаз, уха и позвоночника наблюдается не всегда. Иногда обнаруживается вовлечение в патологический процесс только глаз и уха. В большинстве случаев отмечается поражение и позвоночника. При этом определяются конкресценция (сращение) первого шейного позвонка с затылочной костью, сращение других шейных позвонков (чаще II-III), расщепление дужек позвонков. Вследствие аномалии шейных позвонков происходит искривление шеи, что иногда служит поводом для ошибочного диагноза кривошеи. Нередко наблюдаются кифоз или кифосколиоз.

Клинические проявления заболевания не ограничиваются приведенными выше симптомами. Опубликованы материалы о вовлечении в патологический процесс других органов и систем [2, 14]. К их числу относятся расщепление нёба, раздвоение языка или язычка, нарушение роста зубов, добавочные уздечки, гипоплазия легких, врожденные пороки сердца (чаще дефект межжелудочковой перегородки), атрезия пищевода, трахеоэзофагальные свищи и др.

Умственная отсталость наблюдается у 20-25% больных. Степень интеллектуального дефекта может варьировать, но чаще всего достигает степени легкой или умеренной дебильности.

**Лабораторные и функциональные методы исследования.** При аудиометрическом исследовании выявляется снижение слуха, чаще двухстороннее.

**Критерии диагноза.** Основными критериями диагноза синдрома Гольденхара являются: аномалии ушных раковин, эпи-

бульбарные липодермоиды глаз, односторонняя гипоплазия лица, аномалии позвоночника.

**Дифференциальный диагноз** проводится, прежде всего, с мандибулофациальным дизостозом Франческетти, который имеет аутосомно-доминантный тип наследования; синдромом Таунса-Брока, хромосомными аномалиями (делеции хромосомы 22q11). При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что при синдроме Гольденхара существует генетическая связь с другими аномалиями формирования уха и лица [15].

**Лечение** заболевания симптоматическое. В необходимых случаях возможно хирургическое удаление дермоидов глаза или ушных раковин. При нарушениях слуха показана хирургическая пластика.

**Профилактика** базируется на данных медико-генетического консультирования. В спорадических случаях заболевания генетический риск возникновения синдрома Гольденхара для sibсов незначительный.

#### 7.4.2. Синдром Ушера

Синонимы: врожденная нейросенсорная глухота и пигментный ретинит. Синдром описан впервые С.Н. Usher в 1914 г. [16]. Популяционная частота неизвестна. Заболевание встречается примерно у 8% глухонемых детей.

**Генетические данные.** Синдром Ушера имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, характеризуется выраженной клинической и генетической гетерогенностью. В геноме человека к настоящему времени картировано пять несцепленных аутосомных генов, контролирующих три дифференцированных типа - USH1, USH2, USH3 [17]. Гены синдрома Ушера типа I картированы: на хромосоме 14q32 (IA тип), 11q13.5 (IB тип), 11p15 (1C тип) и один ген синдрома Ушера типа II на длинном плече хромосомы 1. Обнаружен большой спектр различных типов мутаций - делеции, инсерции, миссенс-мутации и др. [18].

Наиболее частой формой синдрома является тип IB (75% всех случаев), однако в ряде регионов (финская популяция) более часто встречается тип III синдрома (до 43% всех случаев синдрома Ушера). Показано тесное сцепление гена данного типа заболевания с ДНК-маркерами длинного плеча хромосомы 3 в области q21-q25 [19].

Генетический фактор, контролирующий наиболее распространенный вариант синдрома Ушера (IB), расположен в том же самом сегменте, что и ген, кодирующий одну из изоформ миозина, - V11A (M7) [20, 21]. В настоящее время считается доказанной тождественность генов USH1B и миозина V11A в геноме человека [22]. Мутации в гене миозина V11A приводят к возникновению той разновидности синдрома Ушера, которая характеризуется врожденной глухотой, вестибулярными дисфункциями и пигментным ретинитом (поскольку он связан с мембраной ворсин кохлеарных и вестибулярных структур). Все мутации в данном гене расположены в N-концевом участке двигательного домена белка, поэтому они приводят к исчезновению функционально активного миозина V11A [23]. Синдром Ушера тип 1C вызывается мутацией в гене USH1C, который кодирует синтез белка, названного гармонином [24]. Изучается роль белка кадгерина 23 в развитии синдрома Ушера I типа [25]. По-видимому, существует целая сеть белков синдрома Ушера, определяющих функциональные свойства клеток ворсин внутреннего уха [25].

**Клиническая характеристика.** Для синдрома характерны врожденные нарушения слуха (вплоть до глухоты) и пигментный ретинит. Нейросенсорная глухота может обнаруживаться уже при рождении, но чаще определяется в первые 6 мес жизни. Выраженность значительно варьирует - от минимальной до 3-4 степеней. При этом расстройств вестибулярных функций у больных часто не отмечается. Одновременно определяется пигментный ретинит. Последний развивается в возраст

те до 10 лет или на втором десятилетии жизни и имеет медленно прогрессирующее течение. Клинически пигментный ретинит проявляется фотофобией, гемералопией (ухудшение зрения при слабом освещении), уменьшением полей зрения и остроты зрения. Наряду с пигментным ретинитом, у больных могут обнаруживаться макулярная дегенерация, катаракта, иногда глаукома. У части больных (около 25% случаев) отмечаются умственная отсталость и другие психические отклонения (психозы, шизофрения и др.).

Клинически в настоящее время выделяют несколько типов синдрома Ушера: тип I с подтипами IA, IB, 1C; II с подтипами ПА, ИВ и ПС; и тип III [21, 26]. Тип I характеризуется тяжелой врожденной тугоухостью, ранним началом пигментного ретинита и врожденным нарушением вестибулярных функций.

Тип II отличается более поздними проявлениями изменений органа зрения и сохранной вестибулярной функцией. Наиболее частой мутацией, встречающейся при синдроме Ушера, тип II, является мутация 2299 delG, покрывающая почти 78% всех патологических аллелей [18].

Тип III встречается редко, имеет доброкачественное течение и медленное прогрессирование глухоты и пигментного ретинита (в течение нескольких десятилетий).

**Лабораторные и функциональные методы исследования.** Офтальмологическое исследование выявляет снижение остроты зрения и уменьшение зрительных полей. На глазном дне обнаруживают пигментные пятна в форме звездочек, атрофию зрительных нервов, сужение сосудов, зрительные соски желто-восковидного цвета. Электроретинограмма выявляет полное или частичное уменьшение электроретинографических полос. При аудиологическом исследовании определяется снижение восприятия звуков высокой частоты.

**Критерии диагноза.** Основными критериями диагноза синдрома Ушера являются: врожденная глухонмота и прогрессирующий пигментный ретинит.

**Дифференциальный диагноз** проводится с изолированным пигментным ретином, приобретенными формами потери слуха, синдромом Хальгрена.

**Лечение** - симптоматическое.

**Прогноз.** Прогрессирование пигментного ретинита может привести к полной слепоте. Параллелизма между объективными и функциональными отклонениями часто не существует. Снижение слуха нередко бывает полным и двухсторонним.

#### **7.4.3. Отопалатодигитальный синдром**

Описан впервые Н.Тауби в 1962 г. [27]. В.Дуддинг et al. [28] предложили обозначение «отопалатодигитальный синдром» и описали данный синдром у 3 мальчиков-сибсов, которые имели кондуктивную глухоту, расщепление нёба, характерное лицо и генерализованную дисплазию костей.

Популяционная частота синдрома неизвестна. В современной литературе описано около 60 наблюдений.

**Генетические данные.** Заболевание имеет рецессивный, сцепленный с хромосомой X, тип наследования и вызывается мутациями в гене, кодирующем образование филамина А. Ген синдрома (ген FLNA) локализован на хромосоме Xq28 [29, 30]. Не исключается и аутосомно-доминантное наследование с вариабельностью экспрессии у лиц разного пола. Описаны случаи заболевания у сибсов (мальчиков) одной семьи. Для окончательного заключения о типе наследования заболевания недостаточно количества описанных наблюдений. Отопалатодигитальный синдром, очевидно, генетически гетерогенен, и, наряду с семьями с X-сцепленным наследованием, могут наблюдаться аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные формы, на что указывают случаи заболевания от кровно-родственных браков, одинаковая частота поражения мужчин и женщин и др.

**Патогенез** заболевания во многом неясен, однако, несомненно, что действие ге-

на проявляется на ранних этапах внутриутробного развития плода.

**Клиническая картина** заболевания отличается значительной вариабельностью проявления фенотипа - от легкого гипертелоризма и выдвинутой срединной части лица (часто выявляется у носителей патологии) до характерных признаков данного синдрома, наблюдаемых в развернутой стадии заболевания [31].

В настоящее время выделяют два клинических варианта отопалатодигитального синдрома: типа I и II.

Отопалатодигитальный синдром типа I характеризуется снижением слуха по проводниковому типу (кондуктивная тугоухость). Степень нарушений слуха варьирует. Чаще отмечается снижение на 20-30 дБ. Обращает на себя внимание также своеобразное строение черепа - выступающий лоб, затылок («лицо боксера»), гипоплазия средней части лица и лицевые дисморфии - гипертелоризм, выступающие надбровные дуги, широкое западающее переносье, маленький рот, микрогнатия, низкорасположенные ушные раковины, дефекты роста зубов, нарушение прикуса. Одним из ведущих симптомов является расщепление мягкого нёба. При этом твердое нёбо и губы остаются интактными.

К ведущим признакам отопалатодигитального синдрома относятся врожденные пороки кистей и стоп. Аномалии пальцев характеризуются расширением концевых фаланг и их укорочением, удлинением II пальца стопы, гипоплазией ногтей. Типичны множественные кожные синдактилии: на кистях в большинстве случаев частичные, а на стопах тотальные. Широко расставленные большие пальцы ног делают ступни похожими на лапки лягушки. Одним из главных симптомов заболевания является расщепление нёба. У большинства детей отмечается отставание в росте (низкорослость).

У некоторых больных обнаруживаются деформации грудной клетки (воронкообразная грудная клетка) и косолапость. Могут наблюдаться врожденный вывих бедра,

ограничение подвижности локтевых, лучезапястных и коленных суставов, клинодактилия V пальцев рук и ног, дислокация головки лучевой кости, *pes excavatum* (стопа с высоким сводом) др. Иногда выявляются пороки внутренних органов - гипоплазия почек и др.

Умеренно выраженная умственная отсталость наблюдается у 10-15% детей. При оценке умственной отсталости следует иметь в виду, что диагностика отставания интеллектуального развития может быть ошибочной из-за врожденной глухоты и задержки развития речи. В целом нарушения интеллекта у больных не свойственны для данного синдрома.

Отопалатодигитальный синдром, тип II (синоним: краниоородигитальный синдром), выделенный в отдельный вариант N. Fitch et al. в 1976 и 1983 гг, является аллельным вариантом отопалатодигитального синдрома I типа и связан с мутациями в том же гене FLNA, локализованном на хромосоме X [32-34]. Данный вариант характеризуется большей степенью тяжести проявлений фенотипа. Выраженные нарушения функций филамина А могут приводить к летальному эффекту у мальчиков, а у девочек - к локальному нарушению миграции нейронов (перивентрикулярная нодулярная гетеротопия) [35]. Женщины-носительницы мутаций указанного гена могут сегрегировать гаплотипы с высоким риском и различной степенью тяжести клинических симптомов, свойственных данному синдрому и иметь другие аномалии (ульнарная девиация терминальных фаланг IV пальцев, клинодактилия V пальцев, широкое лицо, расщепление язычка, снижение слуха и др.). Помимо специфических для отопалатодигитального синдрома признаков, могут наблюдаться так называемые «дефекты срединного поля развития» - омфалоцеле, гипоспадии, гидронефроз, гидроуретер [36], а также другие симптомы: микроцефалия, гипоплазия мозжечка, синдактилия III-IV пальцев рук, синдактилия II-V пальцев ног, малые раз-

меры грудной клетки, отсутствие малоберцовых костей, аномалия Арнольда-Киари, задержка роста [37-39]. Описаны летальные формы данной патологии [40].

**Лабораторные и функциональные методы исследования.** При рентгенологическом исследовании костной системы выявляются множественные синостозы костей запястья, плюсневых и предплюсневых костей, удлинение вторых метакарпальных и пястных метатарзальных костей, аномалии I и V пальцев, добавочные кости запястья, нередко подвывихи межфаланговых суставов. Костный возраст отстает от паспортного. Нередко наблюдается появление вторичных центров оссификации в области метакарпальных и метатарзальных костей [41, 42]. Иногда обнаруживаются гипоплазия подвздошных, малоберцовых костей, проксимальных отделов лучевой кости, укорочение большеберцовых костей, остеосклероз, а также изменения черепа в виде снижения пневматизации синусов, отсутствие лобных пазух и пазух клиновидной кости и др.

При морфологическом исследовании костной ткани [43] энхондральное окостенение не нарушено, но выявляются нарушения периостальной оссификации с островками аплазии кортикального слоя кости и гиперплазии периоста. Определяются плохо сформированные трабекулярные кости и гиперплазия их клеток, при этом нарушены процессы ремоделирования костей и мембранозной оссификации. Высказывается предположение [43], что нарушения связаны с дефектом бигликана, ген которого локализован в участке хромосомы Xq28 хромосомы X.

**Критерии диагноза.** Основными критериями диагноза отопалатодигитального синдрома являются глухота, расщепление нёба, аномалии пальцев рук (широкие и короткие концевые фаланги).

**Дифференциальный диагноз** отопалатодигитального синдрома следует проводить с синдромом Мора, для которого характерны расщелины губы (а не только

нёба), полидактилия, расщепление язычка, иные дисморфии лица, синдромами Рубинштейна-Тейби (отсутствие глухоты, постоянная олигофрения, отсутствие расщелины нёба и др.) и Ларсена (множественные вывихи в крупных суставах, редкость расщелины нёба, отсутствие синдактилии стоп и др.).

**Лечение** - симптоматическое. Устранение дефекта слуха может быть достигнуто использованием слухового аппарата. Рас-

щелины нёба корригируются хирургическим путем, проведением пластических операций.

**Прогноз.** Витальный прогноз благоприятный, поскольку отсутствуют жизнеугрожающие пороки внутренних органов. При отопалатодигитальном синдроме типа II дети могут погибать от осложнений со стороны органов дыхания. Возможна пренатальная диагностика отопалатодигитального синдрома типа II [44].

## Литература

1. Goldenhar M. Associations malformative de l'oeil et de l'oreille: en particulier, le syndrome: dermoide epibulbaire-appendicee auriculaires-fistula auris congenital et ses relations avec la dysostose mandibulo-faciale. J Genet Hum 1952; 1: 243-82.
2. Morrison P.J., Mulholland H.C., Craig B.G., et al. Cardiovascular abnormalities in the oculo-auriculo-vertebral spectrum (Goldenhar syndrome). Am J Med Genet 1992; 44: 425-8.
3. Gorlin R.J. Branchial arch and oro-acral disorders. In: Syndrome of the Head and Neck. J.J.Gorlin, M.M.Cohen, L.S.Levin, eds. 3rd ed. London: Oxford Univ.Press, 1990; 641-9.
4. Stall C, Viville B., Treisser A., et al. A family with dominant oculo-auriculo-vertebral spectrum. Am J Med Genet 1998; 78:345-9.
5. Ryan C.A., Finer N.N., Ives E. Discordance of signs in monozygotic twins concordant for the Goldenhar anomaly. Am J Med Genet 1988; 29: 755-61.
6. Kaye C.I., Martin A.O., Rollnick B.R., et al. Oculoauriculovertebral anomaly: segregation analysis. Am J Med Genet 1992; 43: 913-7.
7. Kelberman D., Tyson J., Chandler D.C., et al. Hemifacial microsomia: progress in understanding the genetic basis of a complex malformation syndrome. Hum Genet 2001; 109: 638-45.
8. Splendore A., Passos-Bueno M.R., Jabs E.W., et al. TCOF1 mutations excluded from a role in other first and second branchial arch-related disorders. Am J Med Genet 2002; 111: 324-7.
9. Setzer E.S., Ruiz-Castaneda N., Severn C, et al. Etiologic heterogeneity in the oculoauriculovertebral syndrome. J Pediatr 1980; 98: 88-90.
10. Ignacio R.J., Jose P., Pablo L. Severe axial anomalies in the oculo-auriculo-vertebral (Goldenhar) complex. Am J Med Genet 1993; 47(1): 69-74.
11. Bergman C, Zerres K., Peschgens T., et al. Overlap between VACTERL and hemifacial microsomia illustrating a spectrum of malformations seen in axial mesodermal dysplasia complex (AMDC). Am J Med Genet 2003; 121A(2): 151-5.
12. Van Meter T.D., Weaver D.D. Oculo-auriculo-vertebral spectrum and the CHARGE association: clinical evidence for a common pathogenetic mechanism. Clin Dysmorph 1996; 5: 187-96.
13. Berker N., Acaroglu G., Soykan E. Goldenhar's Syndrome (oculoauriculovertebral dysplasia) with congenital facial nerve palsy. Yonsei Med J 2004; 45(1): 157-60.
14. Derbent M., Yilmaz Z., Baltaci V., et al. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. Am J Med Genet 2003; 116A: 129-35.
15. Kallen K., Robert E., Castilla E.E., et al. Relation between oculoauriculovertebral (OAV) dysplasia and other non-random associations of malformations (VATER, CHARGE, and OEIS). Am J Med Genet 2004; 127A: 26-34.
16. Usher C.H. On the inheritance of retinitis pigmentosa, with notes of cases. Roy Lond Ophtal Hosp Rep 1914; (19): 130.
17. Cremes F.P.M., Bitner-Glindzicz M., Pembrey M.E., Ropers H.H. Mapping and cloning hereditary deafness genes. Curr Opin Genet Dev 1995; 5(3): 371-5.



18. Ouyang X.M, Yam D, Hejtmancik J.F, et al. Mutational spectrum in Usher syndrome type II. *Clin Genet* 2004; 65(4): 288-93.
19. Sankila E.M, Pakarinen L, Kaarianen H, et al. Assignment of Usher syndrome 111 (USH3) gene to chromosome 3q. *Hum Mol Genet* 1995; 4(1): 93-8.
20. Weston M.D., Kelly P.M., Overbeck L.D., et al. Myosin Y11A mutation screening in 189 Usher syndrome type 1 patients. *Am J Hum Genet* 1996; 59(5): 1074-83.
21. Weston M.D., Luijendijk M.W., Humphrey K.D., et al. Mutations in the VLGR1 gene implicate G-protein signaling in the pathogenesis of Usher syndrome type II. *Am J Hum Genet* 2004; 74(2): 357-66.
22. Weil D, Blanchard S, Kaplan J., et al. Defective myosin V11A gene responsive for Usher syndrome type 1B. *Nature (Gr.Brit.)* 1995; 374(6517): 60-1.
23. Liu Xue-zhong, Newton V.E, Steel K.P, Brown D.M. Identification of a new mutation of myosin Y11 head region in Usher syndrome type 1. *Hum Mutat* 1997; 10(2): 168-70.
24. Savas S, Frischhertz B, Batzer M.A., et al. Structure, diversity, and evolution of the 45-bp VNTRRR in intron 5 of the USH1C gene. *Genomics* 2004; 83(3): 439-44.
25. Reiners J, Reidel B, El-Amraoui A, et al. Differential distribution of harmonin isoforms and their possible role in Usher-1 protein complex in mammalian photoreceptor cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(11): 5006-15.
26. Pennings R.J., Huygen P.L, Orten D.J, et al. Evaluation of visual impairment un Usher syndrome 1b and Usher syndrome 2a. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82(2): 131-9.
27. Taybi H. Generalized skeletal dysplasia with multiple anomalies: a note on Pyle's disease. *Am J Roentgen* 1962; 88: 450-7.
28. Dudding B.A, Gorlin R.J, Langer L.O. The oto-palato-digital syndrome: a new symptom-complex consisting of deafness, dwarfism, cleft palate, characteristic facies, and a generalized bone dysplasia. *Am J Dis Child* 1967; 113: 214-21.
29. Hoar D.I, Field L.L, Beards F, et al. Tentative assignment of gene for oto-palato-digital syndrome to distal Xq(Xq26-q28). *Am J Med Genet* 1992; 42(2): 170-2.
30. Biancalana V, Le Marec B, Odent S, et al. Oto-palato-digital syndrome type 11: further evidence for assignment of the locus to Xq28. *Hum Genet* 1991; 88(2): 228-30.
31. Zaytoun G.M, Harboyan G, Kabalan W. The oto-palato-digital syndrome: variable clinical expressions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126(2): 129-40.
32. Fitch N, Jequier S, Gorlin R. The oto-palato-digital syndrome, proposed type 11. *Am J Med Genet* 1983; 15: 655-64.
33. Le Marec B, Odent S, Bracq E, et al. Syndrome oto-palato-digitalde type 1 atteignnt cinq generations.Relations avec la forme de type 11. *Ann Genet* 1988; 31:155-61.
34. Robertson S.P, Walsh S, Oldridge M, et al. Linkage of otopalatodigital syndrome type 2(OPD2) to distal Xq28: evidence for allelism with OPD1. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 223-7.
35. Robertson S.P, Twigg S.R.F, Sutherland-Smith A.J, et al. Localized mutations in the gene encoding the cetoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nature Genet* 2003; 33: 487-91.
36. Young K, Barth C.K., Moor C, Weaver D.D. Otopalatodigital syndrome type 2 associated with omphalocele: Report of tree cases. *Am J Med Genet* 1993; 45(4): 481-7.
37. Preis S, Kemperdick H, Majewski F. Oto-palato-digital syndrome type 11 in two unrelated boys. *Clin Genet* 1994; 45(3): 154-61.
38. Blanchet P, Lefort G, Eglin M.C, et al. Multiple congenital anomalies associated with an oto-palato-digital syndrome type 11. *Genet Couns* 1993; 4(4): 289-94.
39. Hung P.C., Wang H.S., Lui T.N. Coexistence of oto-palato-digital syndrome and Arnold-Chiari 1 malformation in infant. *Brain Dev* 1999; 21(7): 488-90.
40. Verloes A, Lesenfants S, Barr M, et al. Fronto-oto-palato-digital osteodysplasia: clinical evidence for a single entity encompassing Melnick—Needles syndrome, oto-palato-digital syndrome types 1 and11, and frontometaphyseal dysplasia. *Am J MedGenet* 2000; 90: 407-22.
41. Gall J.C. Jr., Stern A.M., Poznanski A.K, et al. Oto-palato-digital syndrome: comparison of clinical and radiographic manifestations in males and females. *Am J Hum Genet* 1972; 24: 24-36.

42. Poznanski A.K., Macpherson R.I., Dijkman D.J., et al. Otopalatodigital syndrome: radiologic findings in the hand and foot. Birth Defects Orig. Art. Ser. 1974; 10(5): 125-39.
43. Savarirayan R., Cormier-Daire V., Unger S., et al. Oto-palato-digital syndrome, type 11: report of three cases with further delineation of the chondro-osseous morphology. Am J Med Genet 2000; 95(3): 193-200.
44. Eccles D.M., Moore I.E., Cook S., et al. Prenatal ultrasound findings in a fetus with oto-palato-digital syndrome, type 11. Clin Dysmorphol 1994; 3(2): 175-9.

## 7.5. Наследственные синдромы, сопровождающиеся ожирением

Среди наследственных синдромов, сопровождающихся нарушением нервно-психического развития и ожирением, особую группу составляют специфические, нозологически самостоятельные синдромы, при которых первичные эндокринные нарушения не выявляются, но в фенотипе, в первую очередь, обращает на себя внимание ожирение. Этот признак играет весьма существенную роль при установлении диагноза. В этой группе выделены синдромы Барде-Бидля и Прадера-Вилли, при которых именно эндокринная симптоматика выражена наиболее ярко.

### 7.5.1. Синдром Барде-Бидля

Симптомокомплекс синдрома Барде-Бидля впервые описан - G.Bardet в 1920 г. и A.Biedl в 1922 г. [1, 2]. За последние годы синдром Барде-Бидля выделен из ранее общего синдрома Лоуренса-Муна-Барде-Бидля и отделен от синдрома Лоуренса-Муна, при котором имеется параплегия, но ожирение отсутствует.

Распространенность синдрома точно не установлена. В единичных сообщениях частота синдрома среди новорожденных детей варьирует от 1 : 13 500 до 1 : 160 000 [3, 4]. Отмечается высокая частота синдрома в арабской популяции [4]. В современной литературе приводится описание более 730 случаев заболевания.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Молекулярно-генетическое картирование показало выражен-

ную гетерогенность данного синдрома. В его развитии участвуют локусы, расположенные на восьми хромосомах: выделяют синдром Барде-Бидля 1 (BBS1) с локализацией гена на хромосоме 11q13; BBS2 - на хромосоме 16q21; BBS3 - на хромосоме 3p13; BBS4 - на хромосоме 15q22.3; BBS5 - на хромосоме 2q31; BBS6 - на хромосоме 20p12; BBS7 - на хромосоме 4q27; BBS8 - на хромосоме 14q32.11 [5-7]. Молекулярно-генетический анализ позволил установить, что у 36-56% семей заболевание сцеплено с хромосомой 11q, у 24-27% - с хромосомой 16q, у 32-35% - с хромосомой 15q и у 5% - с хромосомой 3p [8, 9]. Наиболее частой мутацией при синдроме BBS1 является мутация M390R, которая встречается примерно у 80% больных [10]. Показано, что локус, сцепленный с хромосомой 3, ассоциируется с полидактилией всех конечностей, а локус 15-й хромосомы только с полидактилией кистей [11]. Синдром, сцепленный с хромосомой 15, характеризуется наиболее ранними проявлениями ожирения, а форма, сцепленная с хромосомой 16, оказалась самой «бедной» по клинической симптоматике [12]. Полагают, что синдром Барде-Бидля обусловлен дефектом базального тельца реснитчатых клеток, что было показано в отношении синдрома Барде-Бидля 8 типа, при котором отмечался дефицит белка, участвующего в образовании ресничек и определяющего степень их подвижности [13].

**Клиническая характеристика.** Синдром Барде-Бидля отличается выражен-

ным клиническим полиморфизмом. Одновременное «классическое» сочетание основных признаков - ожирения, умственной отсталости, пигментного ретинита, гипогенитализма и полидактилии встречается примерно у 50% больных (рис. 7.5.1). Выделяют три варианта патологии: полную - при наличии всех кардинальных симптомов, неполную (при отсутствии полидактилии) и стертую (при отсутствии двух кардинальных признаков) [3].

Умственная отсталость является почти 100% признаком этого синдрома. Степень умственного дефекта отличается значительной вариабельностью - от легкой дебилности до глубокой идиотии. Предполагается, что умственная отсталость при синдроме Барде-Бидля возникает лишь в тех случаях, когда церебральный процесс выявлен в раннем или молодом возрасте.

Умственная отсталость у больных, как правило, сочетается с речевыми расстройствами, трудностями обучения, гиперкинезами, нарушениями слуха, явлениями паркинсонизма, эпилепсией и другой неврологической симптоматикой.

Пигментная дегенерация сетчатки встречается у 90% больных. Изменения сетчатки приводят к постепенному снижению зрения, особенно в вечернее время, и служат основной причиной слепоты, способствующей инвалидизации больного ребенка.

Ожирение наблюдается у 77-96% больных [9]. Нарастание веса ребенка начинается обычно на первом году жизни. В последующем ожирение быстро прогрессирует, и к пубертатному периоду вес ребенка превышает нормальные возрастные показатели на 40-60%. В семьях больных нередко встречаются лица, страдающие сахарным диабетом или ожирением.

Гипогенитализм встречается у 40-80% больных и является одним из ведущих клинических признаков синдрома Барде-Бидля. У мальчиков гипогенитализм проявляется гипоплазией наружных половых органов,

а у взрослых мужчин - нарушениями половой функции: импотенцией, снижением или отсутствием либидо. Наряду с этим у лиц мужского пола обнаруживается гинекомастия, недостаточное оволосение (на лице, подмышечных областях, в области лобка). У женщин гипогенитализм проявляется олиго- или аменореей, реже - атрезией влагалища, гипоплазией яичников или удвоением матки и другими ее аномалиями.

Полидактилия обнаруживается примерно у 60-70% больных. Чаще всего полидактилия является постаксиальной и локализована в ульнарной части кисти и может одновременно сочетаться с кожной синдактилией и брахидактилией.

Изменения со стороны почек при синдроме Барде-Бидля диагностируют примерно в 70% случаев [14]. Следует учитывать, однако, что при оценке только клинических данных патология почек выявляется в 12% случаев, в то время как при использовании

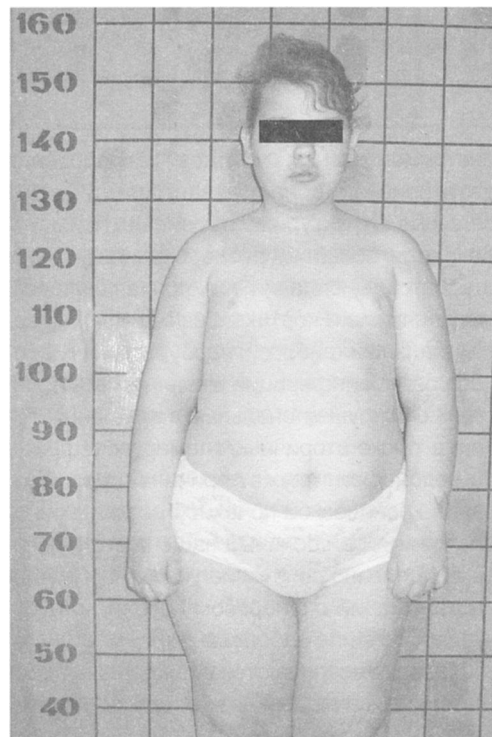


Рис 7 5 1 Внешний вид ребенка в синдроме Барде-Бидля.

Таблица 751 Наиболее частые наследственные синдромы, сопровождающиеся ожирением

Синдромы	Типы наследования	Умственная отсталость	Задержка роста	Черепно-лицевые аномалии	Пигментный ретинит	Гипо-генитализм	Глухота
Барде-Бидля	АР	+	+	Макроцефалия, эпикантус, широкое переносье	+	+	
Лоуренса-Муна	АР	+	+	Микроцефалия, эпикантус, широкое переносье	+	+	
Борджесона	Хр	+	+	Птоз, энтофтальм, выступающие надбровные дуги			+
Альстрема	АР				+	-	-
Бьемонда II	АР	±	-	-		+	-
Карпентера	АР	+		Акроцефалия, треугольное лицо, эпикантус		В пубертате	
Кохена	АР	+	+	Выступающие центральные резцы антимонголоидный разрез глаз, открытый рот, короткий фильтр		±	
Прадера-Вилли	Хромосомная патология	+	+	Сдавленный с боков лоб, миндалевидные глаза, вздернутая верхняя губа		+	

инструментальных методов исследования этот признак обнаруживается у 70-90% больных. Структурные изменения почек отличаются большим разнообразием. К ним относятся: дисплазии и гипоплазии почек, медуллярные и кортикальные кисты, интерстициальный фиброз, гидроуретер и гидронефроз, пролиферация мезангиума. Структурные и функциональные нарушения почек, а также вторичные гломерулонефриты и пиелонефрит служат причиной формирования хронической почечной недостаточности, от которой больные чаще всего и погибают. Описано сочетание указанных почечных аномалий с фиброзом печени, что усугубляет течение заболевания.

Изредка встречаются врожденные пороки сердца, сахарный диабет (у 6%), гипотиреоз (3%), несахарный диабет (2% больных) и другие нарушения сердечно-сосудистой системы (8%) [9].

**Лабораторные, функциональные и морфологические методы исследования.** При биохимическом исследовании крови определяется повышение уровня общих липидов, триацилглицеридов, эстерифицированного холестерина, снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижение коэффициента ЛПВП/ЛПНП (ЛПНП - липопротеиды низкой плотности); диссоциация уровней гонадотропинов (лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона). При изучении гормонального профиля (17-КС и 17-ОКС) не было выявлено каких-либо четких изменений.

По данным морфологических исследований, иногда встречаются перитубулярный фиброз, утолщение базальных мембран, уменьшение сперматогенеза, гиалинизация канальцев. Гистологические изменения органа зрения характеризуются развитием атрофии палочек и колбочек

Колобома радужки	Полидактилия		Синдактилия	Акромикрия	Неврологические расстройства	Сахарный диабет
	преаксиальная	постаксиальная				
-		+	+	-	-	+
					Спастическая диплегия	±
-	-		-	-	Эпилепсия	-
+		+	+	-	-	+
-	+	±	+	-	-	-
±			±		Мышечная гипотония. иногда эписиндром	
-	-		-	+	Мышечная гипотония, иногда эписиндром	±

с пролиферацией пигментного эпителия, проникающего в склеру, поражением ретинальных и хориоидальных сосудов, гибелью нейроэпителия и ганглиозных клеток по всей сетчатой оболочке.

С помощью МРТ мозга у отдельных больных обнаруживают пороки головного мозга - атрофию борозд, гидроцефалию, агенезию мозолистого тела, асимметрию полушарий.

Результаты ЭЭГ-исследования мозга свидетельствуют о нарушениях биоэлектрической активности головного мозга, проявляющихся в дизритмии, снижении вольтажа на афферентные раздражители. Обнаруживаются также отклонения показателей эхоэлектрографического исследования мозга в виде расширения 3-го желудочка, увеличения индекса боковых желудочков, внутричерепной гипертензии.

Офтальмологическое исследование позволяет выявить наличие пигмента по периферии сетчатки и в области соска зрительного нерва в виде «костных телец», восковую окраску диска зрительного нерва.

**Критерии диагноза.** Основными критериями диагноза синдрома Барде-Бидля являются: ожирение, умственная отсталость, пигментный ретинит, гипогенитализм, полидактилия.

Дифференциальный диагноз проводится с синдромами Лоуренса-Муна (ожирение, пигментный ретинит, умственная отсталость и спастическая параплегия), Альстрема, Прадера-Вилли, Бьемонда и др. Наследственные синдромы, сопровождающиеся ожирением, и их основные дифференциально-диагностические признаки представлены в табл. 7.5.1.

**Лечение и профилактика.** Лечение больных, как правило, симптоматиче-

ское. Предпринимались попытки лечения ожирения тиреоидином, ацетилхолином, гипокалорийной диетой (общая калорийность рациона - до 1 000 ккал). Наибольший эффект наблюдался при назначении диетотерапии в сочетании с лечебной физкультурой.

**Профилактика** заболевания базируется на данных медико-генетического консультирования. Риск повторного рождения ребенка с синдромом Барде-Бидля в семье, где имеется один пробанд, составляет 25%. Молекулярно-генетическая и пренатальная диагностика находятся в стадии научных разработок.

**Прогноз.** Продолжительность жизни больных снижена. Чаще всего они погибают в возрасте 10-25 лет. Исходы заболевания определяются степенью поражения ведущих органов и систем и, в первую очередь, почек.

### 7.5.2. Синдром Борджесона

Синонимы: синдром Борджесона-Форсмана-Лемана, умственная отсталость с эпилепсией и эндокринными расстройствами. Заболевание впервые описано в 1962 г. M. Borjeson et al. [15].

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования. Болеют в подавляющем большинстве случаев мальчики. Крайне редко заболевание наблюдается у девочек, что объясняется феноменом смещения X-инактивации [16, 17]. Ген заболевания, локализованный на X-хромосоме в локусе Xq26.3, относится к классу генов цинковых пальцев (PHF6-reH), имеет длину 9Мб и содержит 62 гена [18, 19, 20]. При этом синдроме обнаружены различные типы мутаций (миссенс-мутации различных типов, нонсенс-мутации, сдвиг рамки считывания и др.) [20]. Имеются описания хромосомных аномалий в виде 46,Y dup(X)(q26q28), которые клинически проявлялись признаками синдрома Борджесона [21].

**Клинические проявления** заключаются

в развитии умственной отсталости, гипогонадотропного гонадизма, эпилепсии, лицевых дисморфий, карликовости. У мальчиков определяются малых размеров наружные половые органы, отсутствует развитие вторичных половых признаков, маленькая предстательная железа. Яички часто не опущены в мошонку, резко гипопластичны, тургор их тканей снижен. Гистологически в них определяются диффузный фиброз и выраженная гипоплазия сперматогенного эпителия [22]. У женщин описывают аменорею, скудное развитие вторичных половых признаков [23]. Гипогонадизм сочетается с выраженным ожирением и задержкой роста до степени карликовости. К характерным признакам синдрома относятся одутловатое лицо с узкими глазными щелями, птоз, энтофтальм, выступающие надбровные дуги, большие уши. Часто имеется X-образное искривление коленных суставов и сандалевидная щель на пальцах ног. Степень умственной отсталости варьирует и нередко сопровождается эпилептиформными судорогами.

Из изменений лабораторных показателей наблюдается снижение уровня гонадотропинов и половых гормонов в крови.

**Лечение** - симптоматическое. Показаниям может быть рекомендована коррекция гипогонадизма с помощью гонадотропинов и/или половых гормонов.

**Медико-генетический прогноз.** Высокий медико-генетический риск констатируют для сибсов и потомков больных, за исключением сыновей от пораженных отцов. В случае высокого риска целесообразно рекомендовать ограничение деторождения, в связи с тяжестью патологии и отсутствием эффективных способов лечения и дородовой диагностики.

### 7.5.3. Синдром Бьемонда II

Заболевание впервые описано A. Biemond в 1934 г. [24].

**Генетические данные и патогенез.** До 1997 г. синдром рассматривался как

самостоятельная нозологическая единица. Однако после тщательного анализа всех описанных случаев клинических проявлений заболевания A.Verloes et al. [25] провели ревизию клинической симптоматики синдрома Бьемонда и предложили новую нозологическую форму - синдром Бьемонда II, а отдельные симптомы, входившие в этот синдром, и синдром Бьемонда I вошли в другие известные и ранее описанные синдромы Барде-Бидля I и II типов, Рубинштейна-Тейби, Бантика-Мавевского и др. Известны семьи с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным типами наследования.

К клиническим проявлениям относятся ожирение, умственная отсталость, постаксиальная полидактилия, гипогенитализм, колобома радужки, то есть заболевание по клиническим проявлениям близко к синдрому Барде-Бидля I типа. Иногда встречаются гипоспадия и гидроцефалия. Возможны неполные формы заболевания.

**Лечение** симптоматическое.

**Медико-генетический риск** - при унаследованных формах высок, однако трудности возникают при наличии неполных форм патологии. При ультразвуковом исследовании плода в ряде случаев удается обнаружить полидактилию.

#### 7.5.4. Синдром Карпентера

Синоним: акроцефалополи-синдактилия, тип II. Заболевание впервые описано в 1909 г. G. Carpenter [26] у двух сестер и брата, имевших акроцефалию, своеобразное лицо, брахидактилию на верхних конечностях, преаксиальную полидактилию и синдактилию пальцев стоп.

**Генетические данные и патогенез.** Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Развитие акроцефалии связывают с врожденным ранним краниостенозом.

Анализ имеющихся сведений о различных синдромах, сопровождающихся акроцефалополисиндактилией, позволил

D.M.Cohen et al. прийти к выводу, что ряд подобных синдромов (Гудмана, Саммита и др.) полностью включаются в синдром Карпентера, а другие (синдром Ноака) могут быть отнесены к ранее известным наследственным синдромам и, таким образом, к настоящему времени синдром Карпентера относится к акроцефалополисиндактилии типа II (согласно ранее существовавшей классификации) [27].

**Клинические проявления** в виде акроцефалии, преаксиальной полидактилии и кожной синдактилии относятся к ранним симптомам, в то время как ожирение, умственная отсталость и гипогонадизм отмечаются в более позднем возрасте. У больных отмечают башенный череп с выступающим лобным швом (тригоноцефалия) и плоское переносье. Часто наблюдается поражение конечностей (как правило, симметричное). Описывают вальгусную девиацию тазобедренных и коленных суставов, варусную - стоп, уплощение вертлужных впадин. Лордоз, сколиоз, кифоз встречаются у 17% больных. Для больных характерно треугольное лицо с толстыми щеками; развивающееся на первом десятилетии жизни ожирение обычно средней степени тяжести с равномерным отложением жира на туловище и конечностях. В пубертатном периоде выявляется гипогонадизм. Частота признаков приведена ниже. Краниостеноз, акроцефалия, тригоноцефалия, микрогения, треугольное лицо, преаксиальная полидактилия стоп, частичная синдактилия III-IV пальцев кистей встречаются у 100% больных, и почти с той же частотой наблюдаются эпикантус, телекант, складка у наружного угла глаза, брахидактилия, брахимезофалангия, узкая грудная клетка с гипоплазией легких, умственная отсталость. Реже обнаруживаются ожирение (у 92% больных), гипогонадизм (70%), косоглазие и дегенерация сетчатки (58%), частичная синдактилия пальцев стоп (50%). У многих больных перечисленные изменения сочетаются с аномалией внут-

ренных органов: врожденными пороками сердца (дефекты перегородок, открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии) - у 35% больных, атрезией впадения желудка - у 50% девочек. Иногда выявляются другие нарушения: грыжи, добавочная селезенка, пилонидальные ямки, деформации ушных раковин и др.

**Лечение** - симптоматическое.

**Медико-генетический прогноз.** Генетический риск для sibсов пробанда высок и составляет 25%.

#### 7.5.5. Синдром Кохена

Синонимы: синдром Поппера, ожирение с выступающими резцами. Заболевание впервые описано D.M. Cohen et al. в 1973 г. у трех детей (брата и сестры и неродственного ребенка) [28]. Синдром необычно часто встречается у евреев-ашкенази и в финской популяции [29]. Популяционная частота неизвестна.

**Генетические данные и патогенез.** Ген заболевания (COH1 gene) локализован на хромосоме 8q22-q23 [30, 31]. Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

**Клинические проявления.** К основным клиническим признакам заболевания относятся: мышечная гипотония, ожирение, умственная отсталость. Характерные лицевые аномалии: антимонголоидный разрез глаз, высокая спинка носа, короткий фильтр, открытый рот с вывернутыми губами и выступающими центральными резцами, гипоплазия верхней челюсти, тонкие волосы, низкий рост волос, микрогензия и нередко гипертрофированный язык; аномалии органа зрения проявляются в развитии миопии, стра-

бизма, прогрессирующей хореоретинальной дистрофии; описаны микрофтальмия, гемералопия и колобома радужки.

Встречаются скелетные аномалии в виде узких кистей и стоп с удлинненными пальцами и одновременным укорочением пястных и плюсневых костей, укороченных метакарпальных и метатарзальных костей, поясничного лордоза, сколиоза, Х-образной деформации коленных суставов, вальгусной деформации локтевых суставов. Описывают кожные синдактилии, гиперподвижность суставов, пролапс митрального клапана, судорожные приступы [32, 33].

Нередко встречаются гипогенитализм, задержка роста и оссификации, но имеются наблюдения и об ускоренном росте. У детей в 61% случаев наблюдаются низкие показатели длины и массы тела при рождении. Больные нередко имеют добродушный характер, высокий тембр голоса.

Клинические проявления заболевания варьируют не только в популяции больных, но существует широкая межсемейная и внутрисемейная вариабельность клинических проявлений, особенно в нефинской популяции [34, 35].

**Лабораторные данные.** У отдельных больных нередко отмечают интермитирующую нейтропению, гранулоцитопения, иногда асимптоматическая тромбоцитопения.

**Дифференциальный диагноз** проводится с синдромом Барде-Бидля и другими наследственными синдромами, сопровождающимися ожирением (табл. 7.5.1).

**Лечение** - симптоматическое.

**Медико-генетический прогноз.** Генетический риск для sibсов пробанда высок и составляет 25%

## Литература

1. Bardet G. Sur un syndrome d'obesite infantile avec polydactylie et retinite pigmentaire (contribution a l'etude des formes cliniques de l'obesite hypophysaire. Thesis: Paris, 1920; 479.
2. Biedl A. Ein Geschwisterpaar mit adipose-genitaler Dystrophie. Dsch Med Wschr 1922; 48:1630.
3. Воинова В.М., Ананенко А.А., Казанцева Л.З. и др. Критерии дифференциальной диагно-



- стики наследственных синдромов, сопровождающихся ожирением у детей. Вопросы охраны материнства и детства 1990; (11): 30-6.
4. Farag T.Y., Teebi A.S. High incidence of Bardet—Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet* 1989; 36:463-5.
  5. Katsanis N., Ahsley S.J., Badano J.L., et al. Triallelic inheritance in Bardet—Biedl syndrome a mendelian recessive disorder. *Science* 2001; 293: 2256-9.
  6. Katsanis N., Lupski J.R., Beales P.L. Exploring the molecular basis of Bardet—Biedl syndrome. *Hum Molec Genet* 2001; 10: 2293-9.
  7. Warner A.M., Hitman G.A., Thakker R., Flintner F.A. Bardet—Biedl syndrome: A molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet* 1997; 34(2): 92-8.
  8. Bruford E.A., Riise R., Teague P.W., et al. Linkage mapping in 29 Bardet—Biedl syndrome families confirms loci in chromosomal regions 11q13, 15q22.3, and 16q21. *Genomics* 1997; 41: 93-9.
  9. Beales Ph., Warner A., Hitman G., et al. Clinical evaluation and locus assignment in Bardet—Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 1996; 4(suppl 1): 68.
  10. Mykytyn K., Nishimura D.Y., Searby C.C., et al. Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet—Biedl syndrome locus(BBS1). *Am J Hum Genet* 2003; 72: 429-37.
  11. Beales P.L., Warner A.M., Hitman G.A., et al. Bardet—Biedel syndrome: A molecular and phenotypic study of 18 families. *J Med Genet* 1997; 34: 92-8.
  12. Carmi R., Elbedour K., Stone E., et al. Phenotypical differences among patients with Bardet—Biedl syndrome linked to three different chromosome loci. *Am J Med Genet* 1995; 59(2): 199-203.
  13. Ansley S.J., Badano J.L., Blacque O.E., et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003; 425: 628-33.
  14. Croft J.B., Swift M. Obesity, hypertension and renal disease in relatives of Bardet—Biedle syndrome sibs. *Am J Med Genet* 1990; 36(1): 37-42.
  15. Borjeson M., Forssman H., Lehman O. *Acta med. Scand* 1962; 171:13-21.
  16. Turner G., Gedeon A., Mulley J., et al. The clinical picture of the Borjeson-Forssman-Lehman syndrome in males and heterozygous females with PHF6 mutations. *Clin Genet* 2004; 65: 226-32.
  17. Kubota T., Oga S., Ohashi H., et al. Borjeson-Forssman-Lehman syndrome in a woman with skewed X-chromosome inactivation. *Am J Med Genet* 1999; 87: 258-61.
  18. Mulley J.C., Turner G., Gedeon A., et al. Borjeson-Forssman-Lehman syndrome: clinical manifestations and gene localization to Xq26-27. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 51:1049.
  19. Turner G., Gedeon A., Mulley J., et al. Borjeson-Forssman-Lehman syndrome: clinical manifestations and gene localization to Xq26-27. *Am J Med Genet* 1989; 34:463-9.
  20. Lower K.M., Turner G., Kerr B.A., et al. Mutations in PHF6 are associated with Borjeson-Forssman-Lehman syndrome. *Nature Genet* 2002; 32: 661-5.
  21. Geicz J., Baker E., Donnelly A., et al. Fibroblast growth factor homologous factor 2 (FHF2): gene structure, expression and mapping to the Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome region in Xq26 delineated by a duplication breakpoint in a BFLS-like patient. *Hum Genet* 1999; 104: 56-63.
  22. Rimoin D.L., Schimke R.N. *Genetic Disorders of the Endocrine Glands*. Saint Louis, 1971; 383.
  23. Dereymaeker A.M., Fryns G.P., Hoefnagels H., et al. The Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome: a family study. *Clin Genet* 1986; 29: 317-20.
  24. Biemond A. Het syndrom van Laurence—Biedl en een aanverwant, nieuw syndroom. *Nederl T.Geneesk.* 1934; 78:1801-14.
  25. Verloes A., Temple I.K., Bonnet S., et al. Coloboma, mental retardation, hypogonadism, and obesity: clinical review of the so-called Biemond syndrome type 2, updated nosology, and delineation of three «new» syndromes. *Am J Med Genet* 1997; 69: 370-9.
  26. Carpenter G. Case of acrocephaly with other congenital malformations. *Proc Roy Soc Me* 1909; 2: 45-53.

27. Cohen D.M, Green J.G, Miller J, et al. Acrocephalopolysyndactyly type 11 - Carpenter syndrome: clinical spectrum and attempt at unification with Goodman and Summit syndromes. *Am J Med Genet* 1987; 28: 311-24.
28. Cohen M.M.Jr., Hall B.D., Smith D.W., et al. A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency, and facial, oral, ocular and limb anomalies. *J Pediat* 1973; 83: 280-4.
29. Imorio R. The Finnish disease heritage. 1. Characteristics, causes, background. *Hum Genet* 2003; 112: 441-56.
30. Kolehmainen J, Black G.C.M., Saarinen A, et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intercellular protein transport. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1359-69.
31. Tahvanainen E, Norio R, Karila E, et al. Cohen syndrome gene assigned to the long arm of chromosome 8 by linkage analysis. *Nature Genet* 1994; 7; 201-4.
32. Karpf J, Turk J, Howlin P. Cognitive, language, and adaptive behavior profiles large in individuals with a diagnosis of Cohen syndrome. *Clin Genet* 2004; 65: 327-2.
33. Kivitie-Kallio S, Norio R. Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am J Med Genet* 2001; 102:125-35.
34. Chandler K.E., Kidd A, Al-Gazali L, et al. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet* 2003; 40: 233-41.
35. Young I.D, Moore J.R. Intrafamilial variation in Cohen syndrome. *J Med Genet* 1987; 24: 488-92.

## 7.6. Наследственные синдромы, сопровождающиеся поражением опорно-двигательной системы

Среди этиологических факторов детской инвалидности поражения костно-мышечной системы занимают устойчиво третье ранговое место. В соответствии с международной классификацией в структуре главных нарушений в системе жизнеобеспечения детей двигательные расстройства составляют значительный удельный вес и занимают третье-четвертое места. Более половины всех врожденных заболеваний и пороков развития у детей составляют различные формы патологии опорно-двигательной системы. Характер этих поражений многообразен - от незначительных дефектов до стойких нарушений, отрицательно влияющих на состояние здоровья детей.

С внедрением молекулярно-генетических методов диагностики различных заболеваний, сопровождающихся вовлечением в патологический процесс костной системы, наблюдается тенденция как к разъединению наследственных синдромов на отдельные нозологические формы, так и обратная направленность - объ-

единение в одну нозологическую принадлежность тех синдромов, которые ранее считались разными формами заболеваний. Эти обстоятельства делают проблему ранней диагностики наследственных синдромов с поражением костно-мышечной системы чрезвычайно актуальной и важной для педиатрии. Целенаправленный дифференциальный диагноз дает возможность также вычленить ряд синдромов, сопровождающихся сочетанием разнообразных нарушений опорно-двигательной системы и различной степени умственной отсталости у детей. Верификация отдельных нозологических форм наследственных заболеваний, уточнение гена каждого синдрома особенно важны, так как позволяют найти оптимальный подход к лечению этих состояний, к профилактике возможных тяжелых осложнений (вплоть до инвалидности ребенка), к предупреждению повторного возникновения наследственных болезней в пораженных семьях (медико-генетическое консультирование).

### 7.6.1. Псевдогипопаратиреоз

Синонимы: наследственная остеодис-трофия Олбрайта, синдром «яванской курицы».

Термин «псевдогипопаратиреоз», или «псевдогипопаратиреозидизм», объединяет гетерогенную группу заболеваний, общим признаком которых является резистентность к паратиреоидному гормону. Псевдогипопаратиреоз впервые был описан в 1942 г. F. Albright et al. [1].

Популяционная частота неизвестна. К настоящему времени в литературе описано около 300 случаев.

**Генетические данные и патогенез.** Данные о типе наследственной передачи противоречивы (описывают как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный типы) [2]. В большинстве случаев развитие наследственной остеодис-трофии Олбрайта связано с мутациями в расположенном на хромосоме 20q13 гена белка Gs-альфа, связанного с рецептором паратиреоидного гормона. Известно, что действие паратиреоидного гормона опосредуется через рецепторно-аденилатциклазный комплекс, состоящий, по крайней мере, из трех плазматических мембранных компонентов: рецептора гормона, каталитической единицы аденилатциклазы и гуанин-нуклеотид-связывающих регуляторных белков - Gs-белков (guanine nucleotide-binding regulatory proteins, или Ns-белки), которые опосредуют активацию аденилатциклазы при действии различных соединений (гормонов, гуаниновых нуклеотидов, флюоридов, холерного токсина и др.) [3]. Gs-белки - гетеромерные белки, состоящие из **а**-, **В**- и **у**-субъединиц, их активность обычно определяется в мембранах эритроцитов [4]. У больных с псевдогипопаратиреозом уровень Gs-белков снижен, что и определяет резистентность к паратиреоидному гормону [5].

Следует отметить, что подобный фенотип выявлен и у больных с интерстициаль-

ной делецией длинного плеча хромосомы 2q37 [6].

**Клиническая характеристика.** В зависимости от особенностей фенотипических проявлений и патогенетических механизмов в настоящее время выделяют по крайней мере четыре клинических формы заболевания: типы IA, IB, 1C и тип II.

Общими признаками, позволяющими заподозрить заболевание, являются диспропорциональность физического развития, низкий рост (до карликовости) за счет укорочения нижних конечностей, брахидактилия, ожирение, круглое лицо. Иногда наблюдаются экзостозы и аплазия зубов. Патогномоничным признаком считается резкое укорочение I, III и V метакarpальных и метатарзальных костей (особенно III и IV), вследствие чего вторые пальцы на кистях и стопах оказываются длиннее остальных, а при сжатии кисти в кулак отсутствуют выпуклости в области IV и V пястно-фаланговых суставов - так называемый «брахиметафалангизм». Выявляются также короткие широкие фаланги, утолщение свода черепа и деминерализация костей.

Умственная отсталость обнаруживается примерно у 20% больных, чаще умеренной степени выраженности. Психические процессы у больных замедлены. В неврологическом статусе нередко отмечаются моторная неловкость, невротические реакции: страхи, тревога, беспокойство, плохой сон, повышение рефлексов, судороги, носящие тетанический характер и обусловленные гипокальциемией, иногда судорожные пароксизмы. Описаны также миопатические симптомы - мышечная утомляемость, мышечная слабость.

Часто наблюдаются экстрапирамидные нарушения: хореоформные гиперкинезы, атетоз, лицевой гемиспазм, паркинсонизм, в отдельных случаях имеют место эпилептические пароксизмы, мозжечковые симптомы: атаксия, нарушения координации.

Нередко определяются кальцификация мягких тканей, подкожные кальцификаты

(грудь, живот, ахилловы сухожилия). Важно отметить, что кальцификаты могут быть уже при рождении. Вследствие гипокальциемии обычно развивается катаракта и возникают дефекты эмали зубов.

Псевдогипопаратиреоз типа IA в большинстве случаев имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Ген псевдогипопаратиреоза IA локализован на длинном плече хромосомы 20q13.2 [7]. Развитие патологии объясняют дефицитом синтеза альфа-субъединицы активности аденилатциклазы (специфического эритроцитарного белка-стимулятора гуанин-нуклеотидной активности, или белка Gs или Ns). При этом паратиреоидный гормон (ПТГ), связываясь с рецепторами тканей-мишеней, не способен активизировать циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и вызывать тканевую ответ [8]. Вероятно, подобный механизм лежит в основе нечувствительности и других органов и, в частности, эндокринных желез, обуславливающий развитие гипофункции щитовидной железы, гонад, гипофиза, сахарного диабета, а также сниженного ответа печени на глюкагон [9].

При данном типе патологии не наблюдается характерной для нормы повышенной экскреции цАМФ с мочой в ответ на экзогенное введение паратиреоидного гормона.

В последние годы установлено, что значительное место в развитии псевдогипопаратиреоза IA типа принадлежит геномному импринтингу, однородительской дисомии и микроделециям хромосомы 20 отцовского или материнского происхождения [10-12]. Эти данные имеют чрезвычайно важное значение для оценки медико-генетического риска возникновения повторных случаев заболевания в семьях и выяснения типа наследования патологии.

Заболевание диагностируется чаще всего в возрасте 5-10 лет.

**Основные клинические проявления** характеризуются низкорослостью, умственной отсталостью, которая встречается

у 47-75% больных, чаще, чем при других типах псевдогипопаратиреоза, типичными скелетными изменениями (укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, брахидактилия), гипокальциемией, отсутствием эффекта от парентерального введения паратгормона.

Патогенетической основой заболевания является нечувствительность тканей к паратиреоидному гормону. В пользу этого свидетельствует и отсутствие клинического эффекта от парентерального введения ПТГ в виде подъема кальция в крови (гиперкальциемии) и увеличения почечной экскреции фосфора с мочой (фосфатурический эффект). Этот тест служит дифференциально-диагностическим признаком псевдогипопаратиреоза типа IA с истинным гипопаратиреозом и другими подтипами псевдогипопаратиреоза.

Псевдогипопаратиреоз типа IB имеет аутосомно-доминантный тип наследственной передачи, однако не исключен доминантный, сцепленный с X-хромосомой характер наследования. Необходимо иметь в виду и наблюдающуюся иногда неполную пенетрантность гена болезни, и возможность скрытого носительства патологии. Развитие данного типа псевдогипопаратиреоза обусловлено мутациями в регуляторной области гена Gs-белка (GNAS-ген), наследующимися от матери, и связано с нарушением процессов метилирования данного гена, то есть генный дефект обусловлен родительским геномным импринтингом и эпигенетическим эффектом [13]. В ряде исследований показано, что ген GNAS1, кодирующий  $\alpha$ -субъединицу Gs-белка, экспрессируется в проксимальных канальцах почек и только в тех случаях, когда имеет материнское происхождение [14-16]. В тех случаях, когда имеются отцовская однородительская дисомия хромосомы 20q и недостаточное метилирование гена GNAS1 материнской природы, развивается клиническая картина псевдогипопаратиреоза типа IB [16].

**Клиническая картина** заболевания сходна с проявлениями псевдогипопаратиреоза типа IA, однако среди клинических признаков реже (примерно у 10-15% больных) наблюдается остеодистрофия. Женщины поражаются чаще мужчин. Тем не менее тяжесть заболевания может быть одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

Изменения биохимических показателей в виде гипокальциемии, увеличения уровня фосфора и паратиреоидного гормона в крови, пониженной реакции циклической АМФ (цАМФ) и незначительного повышения ее концентрации в моче в ответ на экзогенное введение паратгормона также практически не отличаются от типа IA, однако, в отличие от последнего, родители детей с типом IB имеют нормальные уровни продуктов активности гена GNAS1. В отличие от типа IA, при псевдогипопаратиреозе типа IB уровень Gs-белка в крови часто сохраняется на нормальных значениях. Не наблюдается также резистентности органов и тканей к другим гормонам, кроме паратиреоидного гормона. Поэтому рекомендуются клиническое (выявление субклинического течения болезни) и биохимическое обследования (определение уровня кальция, фосфора, паратиреоидного гормона в крови) предполагаемых носителей заболевания.

Псевдогипопаратиреоз типа IC некоторые авторы отождествляют с псевдогипопаратиреозом, описанным F. Albright et al. в 1952 г. [17]. Тип C характеризуется свойственной псевдогипопаратиреозу клинической картиной, однако уровни кальция, фосфора в крови и моче остаются в пределах нормы. Показатели паратиреоидного гормона и Gs-белка в крови также сохраняются на нормальном уровне. У некоторых больных с псевдогипопаратиреозом типа IC обнаруживаются делеции *de novo* на хромосоме 2 [18]. Не исключено, что этот вариант болезни является подтипом псевдогипопаратиреоза IA.

Псевдогипопаратиреоз, тип II, клинически сходен с другими вариантами заболе-

вания, однако, имеет аутосомно-рецессивный характер наследственной передачи. Не исключено, тем не менее, существование аутосомно-доминантных форм патологии.

Патогенетические механизмы развития типа II связаны с внутриклеточной резистентностью к цАМФ. Паратиреоидный гормон при этом связывается с рецепторами и вызывает нормальную ответную реакцию клеток на паратгормон в виде увеличения экскреции цАМФ. Внутриклеточная нечувствительность к цАМФ не позволяет осуществиться полной реализации действия паратиреоидного гормона. Предполагается, что патогенетический дефект при типе II псевдогипопаратиреоза связан с дефектом рецепции цАМФ-сигнала к внутриклеточной продукции цАМФ [19]. Высказывается мнение, что развитие данного варианта болезни может быть связано с дефицитом витамина D [8].

Таким образом, выделенные типы псевдогипопаратиреоза клинически характеризуются пониженной чувствительностью органов-мишеней к ПТГ, но различаются патогенетическими механизмами формирования нечувствительности тканей.

**Лабораторные и функциональные методы исследования.** Лабораторным дифференциально-диагностическим тестом между I и II типами псевдогипопаратиреоза может служить характер почечной экскреции цАМФ в ответ на введение ПТГ - повышенная экскреция цАМФ при II типе и ее отсутствие при I типе. Диагноз подтверждается также обнаружением сниженного уровня гуанин-нуклеотид-связывающего белка (Gs-белок) в крови (в среднем в 1,5-2 раза) по сравнению с нормой. Гипокальциемия, как правило, сочетается с гиперфосфатемией и гипофосфатурией. Однако уровень ПТГ повышен, что дало основание для названия «псевдогипопаратиреоз».

При рентгенологическом исследовании костной системы обнаруживаются укорочение метакарпальных и метатарзальных ко-

стей, нередко генерализованная деминерализация, утолщение костей свода черепа.

В дерматоглифическом рисунке отмечаются смещение осевого ладонного трирадиуса.

**Критерии диагноза.** Основными критериями псевдогипопаратиреоза являются низкий рост, круглое лицо, задержка нервно-психического развития, скелетные аномалии, низкое содержание кальция в сыворотке крови, высокий уровень паратиреоидного гормона в крови, снижение экскреции с мочой фосфатов и цАМФ.

**Дифференциальный диагноз** проводится с гипопаратиреозом, синдромами Аарскога, Барде-Бидля, брахидактилией типа E, рядом хромосомных болезней (трисомией хромосомы 20, делецией короткого плеча хромосом 5,18 и др.).

**Лечение** псевдогипопаратиреоза остается недостаточно разработанным. До недавнего времени использовался витамин D<sub>2</sub> в больших дозах (50-100 000 МЕ в сут) с постепенным их понижением. В настоящее время применяют активные метаболиты витамина D - оксидевит, 1-альфа-0-3 и др. в дозах от 1 до 2 мкг/сут с положительным результатом (увеличение содержания кальция в крови, уменьшение судорожного синдрома). Эффективен также тахистин (0,5-1,5 мг/сут). Данный препарат увеличивает всасывание кальция в кишечнике и тем самым, способствует повышению уровня кальция в крови. Противосудорожная терапия используется как дополнительное лечение. На интеллектуальное развитие лечение не оказывает заметного действия, но, наряду с уменьшением судорожного синдрома, наблюдается регресс неврологических симптомов (подкорковых нарушений, хореоформных гиперкинезов, атетоза и др.).

**Профилактика.** Способы пренатальной диагностики заболевания в целом и отдельных его типов к настоящему времени не разработаны. Профилактика болезни основывается на данных медико-генетического консультирования.

### 7.6.2. Синдром Апера

Синонимы: акроцефалосиндактилия, тип I; кросфеносиндактилия; акроцефалосиндактилия; акрокраниодисфалангия; синдром Park Powers.

Среди наследственных синдромов, сопровождающихся сочетанием поражения костей черепа (краниостенозы), аномалий конечностей и умственной отсталости наиболее частым является синдром Апера. Заболевание описано французским педиатром M.S.Apert в 1906 г. [20].

Популяционная частота - 1 : 100 000 - 1 : 160 000 новорожденных [21].

В современной литературе описано более 200 случаев синдрома Апера, на долю которого приходится 4,5% всех случаев краниостенозов [22]. Почти все опубликованные случаи синдрома Апера спорадические, что объясняется как развитием их вследствие новых мутаций, так и высокой летальностью в раннем возрасте и низкой плодовитостью больных (они редко вступают в брак). Высказывается предположение о генетической гетерогенности синдрома, выявлении нескольких типов мутаций при синдроме Апера [23, 24, 25]. Частота поражения мальчиков и девочек примерно одинакова.

**Генетические данные.** Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования [26]. Ген синдрома Апера (ген FGFR2) локализован на длинном плече хромосомы 10-10q26 [27]. В норме этот ген кодирует рецептор-2 фактора роста фибробластов. Синдром Апера развивается при возникновении мутаций в локусе этого гена. Анализ фенотипа синдрома Апера показал, что мутация в кодоне 252 чаще встречается у больных с синдактилией, а мутации в кодоне 253 чаще наблюдались у больных с расщелинами нёба [28, 29].

Кариотип, исследованный у ряда больных, оказался нормальным, хотя и описаны транслокации хромосомы 2 на хромосомы 11 и 12 [30].

**Патогенез.** В основе дизостоза черепа лежит ранний синостоз венечного шва с образованием акроцефалии (оксицефалии) или сагиттального (лямбдовидного) шва с формированием скафоцефалии (удлинённый череп с выступающим гребнем); нередко наблюдается преждевременный синостоз многих швов (коронарных, клинолобных, чешуйчатых и др.). В результате краниостеноза череп приобретает характерную башенную форму. Следствием краниостеноза мозгового черепа является дисморфия (дисплазия) лицевого черепа.

**Клиническая характеристика.** Клинические проявления синдрома Апера в большинстве случаев очень демонстративны. Обращают на себя внимание черепно-лицевые дисморфии: «башенный череп» (акроцефалия), гипертелоризм, расширенный корень носа, плоские орбиты, экзофтальм, антимонголоидный разрез глаз, а также кожные или костные синдактилии рук и ног, которые относятся к основным признакам синдрома [29]. Синдактилии обычно двухсторонние, всегда полные. Изредка наблюдается полидактилия. Если имеет место слияние дистальных отделов верхних конечностей, то кисть приобретает ковшеобразную форму (руки типа «варежек»). В случае, если большой палец не поражен, кисть имеет форму «руки акушера». Более чем у 50% больных наблюдается умственная отсталость различной степени выраженности [31].

Среди других аномалий встречаются врожденные пороки сердца и сосудов (23-25%), расщелина нёба и расщепление нёбного язычка (25%), врожденные аномалии шейных позвонков (чаще С5-С6), аномалии желудочно-кишечного тракта (атрезия анального отверстия, пилоростеноз, трахеоэзофагальные фистулы), пороки почек (поликистоз, гипоплазия почек, сужение мочеточников, гидроуретер, гидронефроз).

При рождении у больных с синдромом Апера обнаруживается широко разошед-

шийся срединный шов. В раннем детском возрасте срединно-фронтальная область остается непокрытой костью, затем происходит сращение костных отростков, покрывающих область псевдознефалоцеле. Иногда отмечается атипичное развитие черепа с открытым венечным швом, а также аномальное расположение мышц и поверхностного подкожно-жирового слоя теменной области [32]. Пороки головного мозга (внутренняя гидроцефалия, аплазия или гипоплазия мозолистого тела) наблюдаются у 60% больных. Мозг увеличен в вертикальном и уменьшен в переднезаднем размере. У 4% больных череп имеет форму трилистника. У всех детей отмечается в разной степени выраженности косое расположение височных костей.

**Лабораторные, функциональные и морфологические методы исследования.**

Рентгенологическое исследование черепа позволяет выявить признаки повышенного внутричерепного давления и усиление пальцевых вдавлений. Прогрессирующая гидроцефалия нередко сочетается с непрогрессирующей венрикуломегалией.

При МРТ мозга часто обнаруживаются микрогерия, аплазия мозолистого тела, аплазия его валика, внутренняя гидроцефалия, в отдельных случаях выявляются аринэнцефалия, гипоплазия лобных долей, перекреста зрительных нервов, гипоплазия гиппокампа и моста мозга.

Морфологические изменения заключаются в преждевременной оссификации и избирательном образовании периостальных преостеобластов костного матрикса [33]. Синдактилия связывается с мутациями в гене фактора роста кератиноцитов [34]. При микроскопическом исследовании головного мозга обнаруживаются нечеткость послойного строения коры полушарий, незрелость нервных клеток, дефицит нейронов, миграция клеток коры мозжечка в белое вещество.

**Критерии диагноза.** Основными критериями синдрома Апера являются дизостоз

черепе с акроцефалией, дисморфия лицевого черепа, синдактилии кистей стоп, умственная отсталость.

**Дифференциальный диагноз** синдрома Апера проводится с синдромами, сопровождающимися изолированным краниостенозом, краниостенозом с аномалиями конечностей (синдромы Фогта, Ваарденбурга, Сэтре-Хотцена, Пфайффера, Лаурни, Баллера-Джерольда, Смита, Армандареса) и акроцефалополисиндактилиями (синдромы Ноака, Карпентера), болезнью Крузона.

**Лечение** не разработано. При выраженной синдактилии может быть показана хирургическая коррекция кожных сращений.

**Профилактика** базируется на данных медико-генетического консультирования. При доминантных формах синдрома Апера генетический риск для последующих детей составляет 50%. Возможна пренатальная диагностика заболевания с использованием метода фетоскопии и выявления мутации в гене фактора роста фибробластов (ген FGFR2) [35, 36].

**Прогноз.** Продолжительность жизни больных обычно снижена, однако описаны больные, дожившие до 60-летнего возраста. Летальные исходы чаще всего обусловлены присоединившейся вирусной респираторной инфекцией на фоне тяжелых пороков внутренних органов.

### 7.6.3. Акродизостозы

Как самостоятельная нозологическая форма акродизостоз описан в 1968 г. P. Maroteaux и G.L. Malamut. Популяционная частота заболевания не изучена.

**Генетические данные.** Патология, по видимому, генетически гетерогенна. Имеются описания семей как с аутосомно-доминантным (чаще), так и с аутосомно-рецессивным типами наследования. Подавляющее большинство описанных случаев спорадические. Отмечается увеличение среднего возраста отцов пораженных детей, что, как правило, свидетельствует

в пользу свежих мутаций аутосомно-доминантного гена в качестве причины, обусловившей наличие изолированных случаев патологии.

**Клиническая характеристика.** Дети с акродизостозом рождаются нередко с дефицитом роста. Клинические проявления характеризуются изменениями со стороны опорно-двигательной системы в виде диспропорции скелета за счет укорочения дистальных частей конечностей, деформации плечевых, локтевых и лучевых костей. Движения в локтевых суставах ограничены. Кисти широкие, имеется брахидактилия. Более чем у 90% больных определяется умственная отсталость. Среди черепно-лицевых микроаномалий обращают на себя внимание маленький курносый нос, открытый рот, прогнатизм, гипоплазия верхней челюсти, эпикантус, гипертелоризм, западающая переносица, брахицефалия. Реже отмечаются пигментные пятна на коже, гипогенитализм, гипогонадизм, морщинистая кожа на кистях.

**Лабораторные и инструментальные методы исследования.** Рентгенологическое исследование выявляет конусовидные эпифизы костей, гиперостозы костей черепа, уменьшение размеров позвонков, характерную исчерченность эпифизов.

**Критерии диагноза.** Основными критериями диагноза акродизостоза являются пренатальный дефицит роста, укорочение дистальных отделов конечностей, черепно-лицевые аномалии, умственная отсталость.

**Дифференциальный диагноз** проводится с синдромами Апера, Карпентера, акродизостозом Нагера. Среди акродизостозов, сопровождающихся умственной отсталостью, следует выделить акрофациальный дизостоз Нагера и мандибулофациальный дизостоз.

**Лечение** не разработано, носит симптоматический характер и направлено, прежде всего, на применение средств, стимулирующих нервно-психическое развитие.



**Профилактика** основана на результатах медико-генетического консультирования. При доминантных формах патологии генетический риск для сибсов (братьев и сестер) составляет 50%.

### **Акрофациальный дизостоз Нагера**

Синдром впервые описан в 1948 г. F.Nager J.de Reunier. Частота в популяции неизвестна. В современной литературе описано не более 22 верифицированных случаев данного синдрома [37].

**Генетические данные.** Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Локализация гена до сих пор не определена.

**Клиническая характеристика.** Заболевание характеризуется признаками фациальной дисплазии - у больных выявляются выраженная микрогнатия, косой разрез глаз, полное или частичное отсутствие нижних век, аномалии ушных раковин, нередко встречаются преаурикулярные выросты, атрезия слуховых проходов, расщелина нёба, гипоплазия моляров. Наряду с симптомами фациальной дисплазии, определяются гипоплазия I пальцев кистей, часто в сочетании с аплазией лучевой кости, укорочение предплечий, проксимальный радиоульнарный синостоз, ограничение подвижности в локтевых суставах. Редко встречаются колобома век, синдактилия I пальцев стоп, гипоплазия 1-го ребра, тетрада Фалло. Темпы интеллектуального развития детей, как правило, задержаны, однако в отдельных случаях интеллект может быть нормальным. У многих больных выявляется глухота.

**Лабораторные и функциональные методы исследования.** При аудиологическом исследовании ребенка часто диагностируют снижение слуха по кондуктивному типу. На рентгенограммах трубчатых костей выявляются отсутствие лучевой кости, лучелоктевой синостоз.

**Критерии диагноза.** Основными критериями акрофациального дизостоза Нагера

являются акрофациальная дисплазия, гипоплазия лучевых костей, аплазия (гипоплазия) коренных зубов (моляров), аномалии органа слуха.

**Дифференциальный диагноз** проводится с другими формами акродизостозов (Апера, Тричера-Коллинза, Франческетти), синдромом Халлермана-Штрайфа, нижнечелюстно-лицевым дизостозом, окулоаурикуловертебральной дисплазией.

**Лечение** не разработано.

**Профилактика** основана на данных медико-генетического консультирования. При аутосомно-доминантных формах риск повторения заболевания составляет 50%.

**Прогноз** в целом благоприятен, зависит от тяжести сопутствующего поражения органов и систем.

### **Мандибулофациальный дизостоз Франческетти-Клейна**

Синоним: синдром Тричера-Коллинза.

Впервые описан Tomson в 1847 г., затем Berry в 1889 г., Collins и Treacher в 1933 г., Franceschetti в 1949 г. Частота заболевания остается неизвестной. В современной литературе описано более 250 случаев заболевания.

**Генетические данные.** Ген синдрома картирован на хромосоме 5q32-33.1 [38]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследственной передачи с варьирующей пенетрантностью и экспрессивностью. Иногда эффект гена данного синдрома является летальным. На это указывает повышенная частота выкидышей и ранних детских смертей. Внутрисемейные различия клинических признаков заболевания отличаются разнообразием, но различия между сибсами выражены слабо. Замечено также нарастание тяжести синдрома у потомков больных матерей и уменьшение тяжести у потомков больных отцов.

**Клиническая картина** характеризуется грубыми нарушениями формирования черепа и глухотой, развивающейся вследствие недоразвития наружного слухового

прохода. Характерно лицо с антимонголоидным разрезом глаз, недоразвитием верхней и нижней челюстей, резкой гипоплазией слуховых отростков височной кости, загнутым носом, грубой деформацией ушной раковины, колобомой нижнего века в области наружного края. Реже встречаются микрофтальмия, катаракта, дермоидные кисты лимба и конъюнктивы, колобомы сосудистой оболочки и зрительного нерва, недоразвитие или полное отсутствие отдельных глазных мышц, ресниц; аплазия медиальной части века. Рот обычно большой с неправильным ростом зубов. Нередко наблюдаются расщелина нёба, врожденные пороки сердца. Описаны единичные случаи сочетания с умеренной анемией и гранулоцитопенией, а в ряде наблюдений и с гемолитической желтухой. Клиническая картина очень вариабельна по степени тяжести синдрома: от нерезко выраженных специфических черт лица до тяжелых поражений с глубокой умственной отсталостью. Умственная отсталость иногда может быть диагностирована ошибочно из-за глухоты ребенка.

**Лабораторные и функциональные методы исследования.** На рентгенограммах костей черепа выявляется гипоплазия лицевого скелета (скуловых костей, нижней челюсти), асимметрия черепных швов, иногда атрезия хоан.

При аудиологическом исследовании обнаруживается снижение слуха.

**Критерии диагноза.** Основными критериями диагноза синдрома мандибулофациального дизостоза Франческетти-Клейна являются гипоплазия скуловых костей и орбит, антимонголоидный разрез глаз, колобомы нижних век, аномалии наружного уха.

**Дифференциальный диагноз** проводится с акрофациальным дизостозом Нагера, окулоаурикуловертебральной дисплазией, гемифациальной микросомией.

**Лечение** не разработано.

**Профилактика** базируется на данных медико-генетического консультирования.

Генетический риск для сибсов при доминантных формах патологии составляет 50%.

#### 7.6.4. Синдром Коффина-Лоури

Синонимы: лицепальцевой синдром с умственной отсталостью; умственная отсталость с костно-хрящевыми нарушениями.

Синдром впервые описан G.Coffin и E.Siris в 1966 г. и независимо от этих авторов B.Loury в 1971 г. В 1975 г. по предложению S.Tantemy синдром получил название по фамилиям впервые описавших его авторов - синдрома Коффина-Лоури. Популяционная частота неизвестна. В современной литературе описано около 60 больных [39].

**Генетические данные.** Синдром Коффина-Лоури имеет доминантный, сцепленный с хромосомой X тип наследования. Ген синдрома локализован на коротком плече хромосомы Xp22.2 [40]. Экспрессивность заболевания высока у лиц мужского пола и менее выражена у лиц женского пола [41].

**Патогенез** заболевания остается неясным. Обсуждается роль аномалий протеинкиназы (белок Rsk-2) в патогенезе клинических проявлений синдрома [40]. У ряда больных установлены изменения в структуре элементов соединительной ткани: в биоптатах кожи больных определялось почти полное отсутствие эластических волокон, а в биоптатах костей - аномалии строения и незрелость хондроцитов. Патологический процесс, очевидно, развивается на начальных этапах внутриутробного развития плода и медленно прогрессирует. Об этом свидетельствует прогрессирование костных изменений, дефектов хрящевой ткани и постепенное нарастание с возрастом умственной недостаточности у многих пораженных детей. Не исключено, что у больных страдает внеклеточный матрикс, а также имеется нарушение функций клеточных оргanelл (Vine et al, 1986).

**Клиническая характеристика.** Заболевание характеризуется своеобразными чертами лица: выступающий лоб, округлое (акромегалоидное) лицо, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, широкий нос, открытые вперед ноздри, полные губы, открытый рот, большие низкорасположенные уши.

К характерным признакам относятся большие, мягкие кисти с широкими конусовидными пальцами (толстые у основания и суживающиеся к концу). Отмечается гиперподвижность крупных суставов и пальцев в межфаланговых суставах. Кожа у больных дряблая, легко собирается в складки, мраморная, пигментация снижена. Рост больных низкий. Нередко отмечаются деформации грудной клетки (килевидная, воронкообразная, расщепление грудины и ее укорочение), позвоночника (сколиоз пояснично-грудного отдела, кифоз), укорочение длинных костей, пальцевых фаланг. Часто обнаруживаются изменения со стороны зубов - диастема, отсутствие вторых резцов. Иногда встречаются утолщение уздечки, расщепление губы.

Нередко выявляются паховые грыжи, расхождение прямых мышц живота, выпадение прямой кишки. Встречаются сосудистые нарушения: телеангиэктазии, варикозное расширение вен и др.

Полная клиническая картина заболевания обычно наблюдается у лиц мужского пола. У женщин проявления заболевания выражены стерто. Наиболее часто у них обнаруживаются конусовидные изменения пальцев кистей, реже - изменения лица: толстые вывернутые губы, выступающие надбровные дуги, утолщение носовой перегородки.

Больные, как правило, имеют выраженную умственную отсталость, коэффициент интеллектуального развития ниже 50. Умственная отсталость может медленно прогрессировать, у отдельных больных Ю снижается с 50 до 25 или даже до 20 ед. Нередко у больных наблюдаются судороги, гидроцефалия, агрессивность и двигательная расторможенность. У женщин умствен-

ная отсталость выражена в меньшей степени, имеются описания нормального интеллекта у пораженных женщин (H. Alasdair et al., 1982).

**Лабораторные и функциональные методы исследования.** На рентгенограммах костей отмечаются отставание костного возраста от паспортного, кифосколиоз, сужение межпозвоночных промежутков, утолщение костей лицевого черепа, расширение лобных пазух, гиперостозы, симптомы повышенного внутричерепного давления, короткие конечные фаланги, укорочение длинных трубчатых костей нижних конечностей, *coxa valga*.

При пневмографии выявляется расширение желудочков мозга, иногда их асимметрия.

**Критерии диагноза.** Основными критериями диагноза синдрома Коффина-Лоури являются низкий рост, антимонголоидный разрез глаз, луковичеобразный нос, конусовидные пальцы, умственная отсталость.

**Дифференциальный диагноз** проводится с синдромом Коффина-Сириса.

**Лечение** носит симптоматический характер и направлено на стимуляцию умственного развития больных (психостимулирующие препараты, церебролизин, ноотропил, комплекс витаминов), лазеротерапия со стимуляцией рефлексогенных зон или надвенное облучение. Генотерапия заболевания остается неразработанной.

**Профилактика** заболевания основана на данных медико-генетического консультирования, исходя из доминантного X-сцепленного типа наследования заболевания. Особого внимания заслуживает обследование женщин-возможных носительниц патологического гена, у которых признаки заболевания могут быть минимальными.

#### **7.6.5. Акроцефало(поли)-синдактилии**

Среди наследственных синдромов, сопровождающихся вовлечением в патоло-

гический процесс костной системы в виде аномалий развития черепа (acroцефалии) и синдактилии или полисиндактилий, за последние годы значительной ревизии были подвергнуты многие из синдромов этой группы: синдромы Карпентера, Ноака, Пфайффера, Сакати, Апера, Гудмана, Саммитта и др. Этого удалось достигнуть благодаря внедрению в педиатрическую практику методов молекулярно-генетического анализа: картирования генов, исследования генотип-фенотип-корреляций, выяснения локусов отдельных нозологии, определения типов и частоты мутаций определенных генов и др. Полученные данные позволили повысить эффективность медико-генетического консультирования, оценки медико-генетического прогноза, изменить тактику терапевтических мероприятий.

Наибольшие успехи получены при исследовании заболеваний, сопровождающихся поражением черепа и конечностей (синдромы Карпентера, Апера, Крузона и др.).

**Синдром Карпентера (acroцефалополисиндактилия, тип II)** описан впервые G.Carpenter в 1909 г. у двух сестер и их брата [42]. Синдром Карпентера относится к группе наследственных краниостенозов, которые разделяются на четыре подгруппы: краниостенозы изолированные, с синдактилией, с полидактилией и с соматическими нарушениями [43].

Синдром Карпентера длительное время обозначался какacroцефалополисиндактилия, тип II, однако в последние годы было показано, что синдром Ноака, считавшийсяacroцефалополисиндактилией, тип I, был объединен с синдромом Пфайффера (acroцефалополисиндактилия, тип V) и во избежание путаницы данную патологию чаще обозначают не какacroцефалополисиндактилия, тип II, а как синдром Карпентера [44]. Объединены в синдром Карпентера также синдром Goodman (acroцефалополисиндактилия, тип IV) и синдром Summitt, счита-

вшиеся ранее самостоятельными нозологиями [45].

**Генетические данные.** Синдром Карпентера наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

**К клиническим симптомам** относятсяacroцефалия (башенный череп), необычные черты лица (телекант, эпикантус, плоская переносица, низкорасположенные уши, большие щеки), брахидактилия и синдактилия III-IV пальцев кистей, преаксиальная полидактилия и синдактилия пальцев стоп [46, 47]. В более старшем возрасте наблюдаются ожирение, умственная отсталость, гипогонадизм. Полисиндактилия не является абсолютным признаком для диагностики синдрома Карпентера [45]. У больных нередко обнаруживаются врожденные пороки сердца (дефекты перегородок, стеноз легочной артерии, открытый артериальный проток), пупочная грыжа, уплощение вертлужной впадины, деформации стоп. У 7<sub>4</sub> больных отмечается умственная отсталость различной степени выраженности, генез которой остается невыясненным. Предполагается, что ее развитие может быть связано с задержкой развития мозговых структур, врожденными пороками головного мозга, нередко обнаруживаемыми при МРТ головного мозга [43]. В связи с этим всем больным с синдромом Карпентера с задержкой нервно-психического развития рекомендуется проведение МРТ головного мозга. Синдром Карпентера отличается выраженной внутрисемейной вариабельностью [45].

**Синдром Пфайффера (acroцефалополисиндактилия, тип V).** Синдром описан впервые R.A.Pfeifer в 1964 г. у 8 больных в трех поколениях с передачей в двух случаях от отца к сыновьям [48]. Обсуждается его место средиacroцефалополисиндактилий, включая синдром Ноака.

**Генетические данные и патогенез.** Наследуется по аутосомно-доминантному типу [49]. Заболевание может вызываться мутациями в гене либо рецептора 1 факто-

ра роста фибробластов (FGFR1), либо рецептора 2 фактора роста фибробластов (FGFR2), локализация генов на хромосоме 8p11.2-p11.1 и на хромосоме 10q26, соответственно, [50, 51]. Аллельным вариантом синдрома Пфайффера является синдром Крузона, который также характеризуется краниостенозом и вызывается мутациями в гене рецептора 2 фактора роста фибробластов. Таким образом, мутации в этом же гене описаны и при синдроме Крузона, и при синдроме Пфайффера [52, 53]. Исследование типов мутаций при синдроме Пфайффера и Крузона позволило выявить более 11 типов различных мутаций при этих синдромах [54].

**Клинические проявления.** Заболевание характеризуется краниостенозом вследствие раннего сращения коронарных швов, дисморфиями лица и специфическими особенностями конечностей (широкие короткие большие пальцы кистей и большие пальцы стоп). Проксимальные фаланги больших пальцев рук имеют треугольную или трапециевидную форму. Иногда наблюдались синдактилии II-III, II, III и IV пальцев стоп. У отдельных больных с синдромом Пфайффера отмечались нарушения слуха, обусловленные как стенозом или аплазией наружных слуховых каналов, так и гипоплазией слуховых полостей [55].

**Дифференциальный диагноз** проводится с синдромом Сетре-Хотзена, для которого характерны, наряду с краниостенозом и синдактилиями, другие черепно-лицевые аномалии: выступающие лобные и теменные бугры, птоз век, антимоногоидный разрез глаз, косоглазие, а также синдромом Апера.

**Синдром Джексона-Вейса**, описанный в 1976 г., характеризуется краниостенозом, гипоплазией средней части лица и аномалиями пальцев ног [56]. Последующие молекулярно-генетические исследования показали, что ген этого синдрома локализован на хромосоме 10q23-q26 в том же регионе, где и ген синдрома Крузона и развитие заболевания связано с мутациями в гене рецептора 2 фактора роста фибробластов [57-59]. Дискутируется вопрос о роли других мутаций в гене на хромосомах 10q26 и 8p11.2-p11.1 [57-59].

Таким образом, молекулярно-генетические исследования синдромов Апера, Крузона, Джексона-Вейса, Ноака, Пфайффера показали, что мутации в одних и тех же генах, в одном и том же локусе хромосомы могут приводить к сходным фенотипам, что свидетельствует о существовании аллельной гетерогенности наследственных синдромов с вовлечением костной системы и ее важной роли в патологии детского возраста.

## Литература

1. Albright F., Burnett C.H., Smith P.H., Parson W. Pseudohypoparathyroidism - an example of «Seabright-Bantam syndrome»: report of three cases. *Endocrinology* 1942; 30: 922-32.
2. Ringel M.D., Schwindinger W.F., Levine M.A. Clinical implications of genetic in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75(4): 171-84.
3. Maguire M.E., Ross E.M., Gilman A.G. Beta-adrenergic receptor: ligand binding properties and interaction with adenylylase. *Adv Cycle Nucleotide Res* 1977; 8:1-83.
4. Northrup J.K., Sternweis P.C, Smigel M.D., et al. Purification of the regulatory component of adenylate cyclase. *Proc Nat Acad Sci* 1980; 77: 6516-20.
5. Levine M.A., Ahn T.G., Klupt ST., et al. Genetic deficiency of alpha subunit of the guanine nucleotide-binding protein G(s) as the molecular basis for Albright hereditary osteodystrophy. *Proc Nat Acad Sci* 1988; 85: 617-21.
6. Power M.M., James R.S., Barber J.C.K., et al. RDC1, the vasoactive intestinal peptide receptor: A candidate gene for the features of Albright hereditary osteodystrophy associated with

- deletion of 2q37. *J Med Genet* 1997; 34(4): 287-90.
7. Phelan M.C., Rogers R.C., Clarkson K.B., et al. Albright hereditary osteodysrophy and del(2)(q37.3) in four unrelated individuals. *Am J Med Genet* 1995; 58(1): 1-7.
  8. Koo B.B., Schwindinger W.F., Levine M.A. Characterization of Albright hereditary osteodysrophy and related disorders. *Acta Paediatr Sin* 1995; 36(1): 3-13.
  9. Spiegel A.M. The molecular basis of disorders caused by defects in G proteins. *Horm Res* 1997; 47(3): 89-96.
  10. Aldred M.A., Aftimos S., Hall C, et al. Constitutional deletion of chromosome 20q in two patients affected with Albright hereditary osteodysrophy. *Am J Med Genet* 2002; 113:167-72.
  11. Farfel Z, Bourne H.R, Iiri T. The expanding spectrum of G protein diseases. *New Engl J Med* 1999; 340:1012-20.
  12. Wilson L.C., Oude Luttikhuis M.E.M., Clayton P.T., et al. Parental origin of Gs-alpha gene mutations in Albright's hereditary osteodysrophy. *J Med Genet* 1994; 31: 835-9.
  13. Juppner H, Schipani E, Bastepe V, et al. The gene responsible for pseudohypoparathyroidism type 1b is paternally imprinted and maps in four unrelated kindreds to chromosome 20q13.3. *Proc Nat Acad Sci* 1998; 95:11798-803.
  14. Hayward B, Kamiya M, Takada S, et al. Gs alpha subunit is a paternally derived protein product of the human GNAS1 gene. *Eur J Hum Genet* 1998; 6(Suppl.1): 36.
  15. Liu J, Litman D., Rosenberg M.J., et al. A GNAS1 imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type 1B. *J Clin Invest* 2000; 106:1167-74.
  16. Bastepe M, Kane A.H, Juppner H. Parental uniparental isodisomy of chromosome 20q and the resulting changes in GNAS 1 methylation cause of pseudohypoparathyroidism. *Am J Hum Genet* 2001; 69:1283-9.
  17. Albright F, Forbes A.P, Henneman P.H. Pseudopseudohypoparathyroidism. *Nrns Assoc Am Phys* 1952; 65: 337-50.
  18. Wilson L.C, Leverton K, Oude L.M.E, et al. Brachydactyly and mental retardation: an Albright hereditary osteodysrophy-like syndrome located to 2q37. *Am J Hum Genet* 1995; 56(2): 400-7.
  19. Drezner M.K, Neelon F.A, Lebovitz H.E. Pseudohypoparathyroidism type 11: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *New Engl J Med* 1973; 289:1056-60.
  20. Apert M.E. De l'acrocephalosyndactylie. *Bull Mem Soc Ved Hop. Paris*, 1906; 23:1310-30.
  21. Cohen M M , Kreiberg S. Hands and feet in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 57(1): 82-96.
  22. Cohen M M , Kreiberg S, Lammer E.J, et al. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 42: 655-9.
  23. Lajeunie E, Cameron R, El Ghouzzi V, et al. Clinical variability in patients with Apert's syndrome. *J Neurosurg* 1999; 90: 443-7.
  24. Moloney D M , Slaney S.F, Oldridge M, et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nature Genet* 1996; 13: 48-53.
  25. Park W.J, Theda C, Maestri N.E, et al. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 321-8.
  26. McKusick V.A. *Mendelian Inheritance in Man*. 10 Ed. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 1994; 1984.
  27. Filkins K, Russo J.F, Boehmer S, et al. Prenatal ultrasonographic and molecular diagnosis of Apert syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17(11): 1081-4.
  28. Glaser R.L, Broman K.W, Schulman R.L, et al. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 939-47.
  29. Slaney S.F, Oldridge M, Hurst J.A, et al. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1996; 58(5): 923-32.
  30. Dodson W.E., Museles M, Kennedy J.L, et al. Acrocephalosyndactyly associated with a chromosomal translocation: 46,XX,t(2p-;Cq+). *Am J Dis Child* 1970; 120: 360-2.
  31. Reiner D, Arnaud E, Cinalli G, et al. Prognosis for mental function in Apert syndrome. *J Neurosurg* 1996; 85: 66-72.
  32. Cohen M M , Kreiberg S. Unusual cranial aspects of the Apert syndrome. *J Craniofacial Genet Dev Biol* 1994; 14(1): 48-56.
  33. Lomri A, Lemonnier J, Hott M, et al. Increased calvaria cell differentiation and bone matrix for-

- mation induced by fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Apert syndrome. *J Clin Invest* 1998; 101:1310-7.
34. Oldridge M., Lunt P.W., Zackai E.H., et al. Genotype-phenotype correlation for nucleotide substitutions in the Ig11-Ig111 linker of FGFR2. *Hum Genet* 1999; 6:137-43.
  35. Leonard CO., Daikoku N.H., Winn K. Prenatal fetoscopic diagnosis of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1982; 11:5-9.
  36. Chang C.C., Tsai F.J., Tsai H.D., et al. Prenatal diagnosis of Apert syndrome. *Prenatal Diag* 1998; 18: 621-5.
  37. Aylsworth A.S., Lin A.E., Friedman P.A. Nager acrofacial dysostosis male-to-male transmission. *Am J Med Genet* 1991; 41: 83-5.
  38. Gladwin A.J., Dixon J., Loftus S.K., et al. Treacher Collins syndrome may result from insertions, deletions or splicing mutations, which introduce a termination codon into the gene. *Hum Mol Genet* 1996; 5(10): 1533-8.
  39. Hartsfield J.K., Bryan H.D., Grix A.W., et al. Pleiotropy in Coffin-Lowry syndrome: sensorineural hearing deficit and premature tooth loss as early manifestations. *Am J Med Genet* 1993; 45(5): 552-7.
  40. Trivier E., De Cesare D., Jacquot S., et al. Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. *Nature* 1996; 384(6609): 567-70.
  41. Fryns J.P., Vinken L., van den Berghe H. The Coffin syndrome. *Hum Genet* 1997; 36: 271-6.
  42. Carpenter G. Case of acrocephaly with other congenital malformations. *Proc Roy Soc* 1909; 2:45-53.
  43. Taravath S., Tonsgard J.H. Cerebral malformations in Carpenter syndrome. *Pediatr Neurol* 1993; 9(3): 230-40.
  44. Cohen D.M., Green J.G., Miller J., et al. Acrocephalopolysyndactyly type 11-Carpenter syndrome: clinical spectrum and an attempt at unification with Goodman and Summitt syndromes. *Am J Med Genet* 1987; 28: 311-24.
  45. Gershoni-Baruch R. Carpenter syndrome: marked variability of expression to include the Summitt and Goodman syndromes. *Am J Med Genet* 1990; 35: 236-40.
  46. Tarhan E., Oguz H., Safak M.A., et al. The Carpenter syndrome phenotype. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68(3): 353-7.
  47. Balankenstein R., Brook A.H., Smith R.N., et al. Oral findings in Carpenter syndrome. *Int J Paediatr Dent* 2001; 11(5): 352-60.
  48. Pfeifer R.A. Dominant erbliche Akrocephalo-syndaktyle. *Z Kinderheilk* 1964; 90: 301-20.
  49. Monouvrier-Hanu S., Herbaux B., Pellerin P., et al. Type V acrocephalosyndactyly (Pfeifer's syndrome). *Arch Fr Pediatr* 1989; 46(6): 433-7.
  50. Muenke M., Schell U., Hehr A., et al. A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeifer syndrome. *Nature Genet* 1994; 8: 269-74.
  51. Schell U., Hehr A., Feldman G.J., et al. Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeifer syndrome. *Hum Molec Genet* 1995; 4: 323-8.
  52. Lajeunie E., Ma H.W., Bonaventure J., et al. FGFR2 mutation in Pfeifer syndrome. *Nature Genet* 1995; 9:108.
  53. Rutland P., Pulleyn L.J., Reardon W., et al. Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeifer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nature Genet* 1995; 9:173-6.
  54. Glaser R.L., Jiang W., Boyadjiev S.A., et al. Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeifer syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 768-77.
  55. Valino-Napoli L.D. Audiologic and otologic characteristic of Pfeifer syndrome. *Cleft Palate Craniofac* 1996; 33: 524-9.
  56. Jackson C.E., Weiss L., Reynolds W.A., et al. Craniosynostosis midface hypoplasia, and foot abnormalities: an autosomal dominant phenotype in large Amish kindred. *J Pediatr* 1976; 88: 963-8.
  57. Li X., Lewanda A.F., Eluma F., et al. Two craniosynostotic syndrome loci, Crouzon and Jackson-Weiss, map 10q23-q26. *Genomics* 1994; 22: 418-24.
  58. Jabs E.W., Li X., Scott A.F., et al. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor2. *Nature Genet* 1994; 8: 275-9.
  59. Heike C, Seto M., Hing A., et al. Century of Jackson-Weiss syndrome: further definition of clinical and radiographic findings in Tost' descendants of the original kindred. *Am J Med Genet* 2001; 100: 315-24.

# ГЛАВА 8.

## Методы диагностики наследственных болезней

### 8.1. Общая характеристика и принципы диагностики наследственных болезней

До сих пор диагностика наследственных болезней представляет значительные трудности, в то же время точный диагноз наследственной патологии - основа адекватного лечения и, что не менее важно, правильного медико-генетического прогноза будущего потомства в конкретной семье. Крупнейшие достижения современной генетики не только не упростили диагностику нозологической принадлежности наследственного заболевания, а, скорее, затруднили ее проведение, так как потребовали внедрения дорогостоящих методов исследования и подготовки соответствующих кадров [1].

Диагностика наследственных заболеваний базируется на данных клинического обследования больных, генеалогического анализа и результатах широкого комплекса лабораторно-функциональных исследований.

Внедрение методов молекулярно-генетической диагностики наследственных моногенных болезней не снизило значимость традиционных методов диагностики наследственной патологии, связанных с описанием фенотипа. До настоящего времени установление диагноза нередко начинается с жалоб больного, клинического осмотра и характеристики фенотипа с последующим использованием разнообразных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Таким образом, диагностика наследственных болезней мо-

жет осуществляться в двух прямо противоположных направлениях: от фенотипа к генотипу или от генотипа к фенотипу.

При диагностике наследственных болезней следует учитывать как общие признаки, характерные для группы наследственных заболеваний, так специфические, характерные для отдельной нозологической формы.

#### *Особенности клинических проявлений и общие принципы диагностики*

Использование традиционных общеклинических методов базируется на оценке закономерностей проявления наследственной патологии, которая обусловлена взаимодействием генов и окружающей среды. Знание этих закономерностей помогает врачу не только в диагностике, но и в лечении больных.

Общеклинические методы включают:

- характеристику клинических проявлений патологии (семиотика) у отдельного индивидуума;
- использование общих принципов клинической диагностики, используемых во врачебной практике;
- применение рутинных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования больного (клинический анализ крови, ЭКГ, ЭЭГ, УЗИ и др.).

К специальным клинико-генетическим методам следует отнести:



- осмотр не только обратившегося пациента, но и его родственников (поиск макро- и микросимптомов заболеваний);

- клинико-генеалогический метод, включающий в себя составление родословной и ее анализ;

- синдромологический подход к диагностике (в клинической генетике синдром нередко приравнивается к понятию болезнь);

- использование специальных лабораторных методов (исследование кариотипа, хромосомный анализ, применение ДНК-зондов и др.).

При оценке фенотипа больного следует обращать внимание на следующие особенности, свойственные наследственной патологии.

**Врожденный характер клинических проявлений заболевания**

Многие наследственные болезни (большинство хромосомных и около четверти генных болезней) формируются во внутриутробном периоде и проявляются уже при рождении ребенка. Остальные состояния формируются в более позднем возрасте. Однако врожденные болезни - не всегда наследственные болезни. На врожденный характер указывает лишь их появление при рождении ребенка (хромосомные болезни, синдром Дауна, ахондроплазия, врожденная гидроцефалия, расщепление губы и нёба и др.). В то же время при рождении могут выявляться и комплексы патологических признаков, не являющиеся наследственными, - краснушный, алкогольный, сифилитический и другие синдромы, - которые обусловлены воздействием средовых факторов на плод в ранние сроки (первые недели) беременности.

**Однотипность клинических проявлений у нескольких членов одной семьи или их родственников (семейный характер патологии)**

Обнаружение одних и тех же признаков заболевания у нескольких членов семьи или родственников может указывать на наслед-

ственный характер патологии. Следует вести поиск признаков заболевания не только у живых родственников, но и пытаться выявлять однотипность признаков у умерших родственников, так как причина (этиологический фактор) их гибели может быть ошибочной. Феномен семейной отягощенности™ диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики и верификации нозологической принадлежности патологии. Вместе с тем выявление единичного случая заболевания в семье не является абсолютным основанием для исключения наследственной природы болезни, так как хорошо известно, что многие наследственные заболевания (особенно моногенные с аутосомно-доминантным типом наследования и хромосомные болезни) часто возникают вследствие вновь возникшей генной (геномной) мутации (мутации *de novo*) или могут быть результатом случайной встречи двух носителей одного и того же рецессивного гена (гетерозиготные носители).

**Длительность сохранения клинических симптомов**

Особенностью наследственных болезней является хронический характер течения патологического процесса. Поэтому в случае хронизации процесса рекомендуется глубокое генетическое обследование, поскольку длительный характер течения может быть связан с постоянным проявлением мутантного гена, а рецидивирующее течение - с модифицирующим влиянием средовых факторов (активация микробной инфекции, неблагоприятное действие определенных пищевых факторов, стрессов и др.).

**Наличие необычных симптомов или их сочетаний**

Больной, у которого выявлены необычные симптомы, например, множественные переломы, подвывих хрусталика, темносиние склеры, арахнодактилия, необычный цвет и запах мочи и другие, особенно при раннем появлении симптомов, должен получить консультацию врача-генетика.

**Множественность поражений органов и систем организма**

Характерной особенностью наследственных болезней является множественность поражения органов и систем организма. Это во многом связано с плейотропным эффектом генов. Плейотропность гена - это генетическая закономерность, заключающаяся в том, что один ген оказывает влияние на формирование многих признаков. Большинство мутантных генов обладают плейотропным действием, что и определяет вовлечение в патологический процесс многих органов и систем. Например, вследствие различных мутаций генов, контролирующих синтез коллагена и фибриллина, наблюдается вовлечение в патологический процесс кожи и суставов (гиперподвижность суставов и гиперрастяжимость кожи), сосудов (расширение аорты), глаз (подвывих хрусталика), сердца (пролапс митрального клапана) и т.д.

**Резистентность к терапии**

В основе резистентности к обычно используемым методам терапии часто лежат наследственные факторы. В связи с этим обнаружение этого признака может помочь в диагностике наследственного заболевания. В качестве примера можно привести муковисцидоз, при котором нередко наблюдается устойчивость инфекционного процесса у пораженных лиц к обычно проводимой антибиотикотерапии.

**Этнические факторы**

Некоторые наследственные болезни встречаются наиболее часто у лиц определенных этнических групп. При этом часто речь идет об аутосомно-рецессивных заболеваниях, так как ряд наследственных болезней могут «накапливаться» в определенных популяциях (например, особый тип нефротического синдрома встречается, главным образом, в финско-угорской популяции; накопление некоторых моногенных форм тугоухости - в изолятах и др.).

## **8.2. Клинико-генетические методы диагностики наследственных болезней. Скрининг-программы на наследственные заболевания**

Современная генетика использует следующие специальные **клинико-генетические методы диагностики: клинико-генеалогический, цитогенетический, молекулярно-цитогенетический, биохимический, иммунологический, молекулярно-генетический, анализ сцепления генов.**

**Клинико-генеалогический метод** с диагностической целью применяется практически всегда, а остальные - по показаниям, в зависимости от подозрения на ту или иную наследственную патологию. Клинико-генеалогическое обследование должно заканчиваться генетическим анализом. Наиболее частой ошибкой при использовании клинико-генеалогического метода является ограничение информации только

опросом родственников. Этого, как правило, недостаточно. Для уточнения диагноза часто приходится проводить перекрестный опрос родственников, полное клиническое, лабораторное или инструментальное обследование членов семьи, а затем вновь возвращаться к генетическому анализу. Иногда только при подобном подходе удастся выявить стертые формы наследственной патологии. С генетической точки зрения, обследование должно проводиться по принципу «меньше нельзя, а больше не нужно».

Среди лабораторных методов диагностики наследственных болезней особое место принадлежит клинико-биохимическим методам.

**Методы биохимической диагностики наследственных болезней** направлены на описание биохимического фенотипа организма. Выбор биохимических исследований может быть различным - от определения первичного биохимического продукта (полипептида) до исследования конечных продуктов метаболизма (в крови, моче, поте и других биологических жидкостях) [2]. Внедрение молекулярно-генетических методов диагностики наследственных болезней не означает, что методы биохимической диагностики утратили свое значение. Именно благодаря молекулярно-генетическим исследованиям удалось показать, что не всегда отсутствие выявленных мутаций ДНК при использовании молекулярно-генетических методов равнозначно нормальному биохимическому фенотипу. Поэтому в настоящее время в медико-генетической практике биохимические методы сохраняют свое ведущее значение, особенно для контроля в процессе проводимого лечения. Они являются взаимодополняющими методами лабораторного обследования больного.

Лабораторная диагностика наследственных болезней проводится по определенному плану и поэтапно, так как провести лабораторное обследование конкретного больного на все наследственные заболевания невозможно. Стратегия лабораторной диагностики основана на данных клинического исследования больного (клинический критерий), результатах клинико-генеалогического анализа (генетический критерий) и выборе лабораторных методов. На основе поэтапного обследования постепенно исключаются или подтверждаются определенные классы болезней.

В зависимости от класса выявляемых болезней лабораторная биохимическая диагностика наследственных болезней часто носит дифференцированный характер. Она может включать следующие пути и методы.

**1. Массовый скрининг** (просеивающие программы) - выявление наследственных болезней (преимущественно наследственных дефектов метаболизма) путем массо-

вого обследования определенных детских контингентов, главным образом, новорожденных, независимо от состояния их здоровья. Целью массового скрининга является выявление наследственных заболеваний в досимптоматической стадии, до развития клинической картины заболевания. Методы массового скрининга экономически выгодны, однако на многие наследственные болезни не разработано простых и дешевых способов их выявления [3]. Даже в развитых странах (США, Канада, Япония и др.) массовый скрининг проводится только на несколько заболеваний (ФКУ, болезнь мочи «с запахом кленового сиропа», врожденный гипотиреоз, галактоземию, дефицит галактокиназы, гомоцистинурию, дефицит биотинидазы и др.), не более чем на 6-10 нозологических форм. В России проводится массовый скрининг на два заболевания - ФКУ и врожденный гипотиреоз. Для исследования используют кровь, собранную на фильтровальную бумагу.

Диагностика наследственного заболевания обмена веществ на доклинической стадии позволяет рано начать лечение, предупредить развитие у ребенка тяжелых инвалидизирующих расстройств [4]. Как правило, лечение заключается в исключении из рациона ребенка определенных продуктов, содержащих ингредиенты, могущие оказывать повреждающее действие на органы и системы организма. Новорожденных с положительными результатами скрининга направляют в специализированные центры медико-генетического профиля для подтверждения диагноза и назначения адекватного лечения.

**2. Селективный скрининг** - предусматривает обследование определенных детских коллективов с отклонениями в состоянии здоровья для выявления наследственной патологии. Например, обследование всех детей с отклонениями в нервно-психическом развитии для диагностики наследственных дефектов обмена веществ. Чаще всего для этих целей используются качественные или полуколичественные методы исследования мочи или крови.

**3. Верифицирующая** (подтверждающая) биохимическая диагностика имеет целью подтвердить или отвергнуть диагноз у лиц с клиническими симптомами болезни или у лиц с подозрением на наследственные болезни, выявленные при массовом или селективном скрининге. С целью верификации наследственной патологии применяются соответствующие методы и лабораторная аппаратура.

Для диагностики могут использоваться различные биологические материалы (кровь, сыворотка крови, плазма, моча, пот, спинно-мозговая жидкость), культура клеток (фибробласты, лимфоциты, гепатоциты).

### 8.2.1. Биохимические материалы и методы биохимической диагностики наследственных болезней

**А. Сыворотка (плазма) крови** используется для следующих целей:

1) Определение содержания аминокислот методом жидкостной хроматографии высокого разрешения - помогает исключить нарушения обмена аминокислот, органических кислот, нарушения цикла мочевины, митохондриальные болезни.

2) Определение ацилкарнитина методом хроматографии с масс-спектрометрией используется для диагностики дефектов обмена жирных кислот и нарушений метаболизма органических кислот. Для исследования берутся кровь, взятая на фильтровальную бумагу, или плазма.

3) Исследование содержания лактата и пирувата в плазме используется в диагностике митохондриальных болезней.

4) Определение уровня жирных кислот с очень длинной углеводной цепью, фитановой и пипеколовой кислот в сыворотке крови и плазмалогенов в эритроцитах с помощью методов хроматографии с масс-спектрометрией или с помощью метода tandem mass-спектрометрии позволяет верифицировать нарушения обмена пероксисом.

5) Методом электрофореза выявляются дефекты обмена гемоглобина (гемоглобинопатии).

**Б. Анализы мочи.** Для предварительной диагностики наследственных болезней имеет значение не только исследование тонких биохимических показателей, но и простая визуальная оценка цвета и запаха мочи может направить диагностический поиск в правильном направлении (табл. 8.2.1; 8.2.2).

Наряду с клинической характеристикой цвета и запаха мочи, большую роль в диагностике наследственной патологии играют результаты использования качественных и полуколичественных лабораторных селективных методов исследования крови и мочи, которые могут оказать неоценимую помощь в ранней диагностике наследственного заболевания (более подробные сведения о селективных методах представлены в главе 9).

Наряду с этим, используются **биохимические аналитические тесты**, которые часто служат для подтверждающей диагностики наследственных болезней и которые пока еще малодоступны для применения в широкой педиатрической практике. К ним относятся:

- определение экскреции органических кислот с мочой с помощью **методов газовой**

Таблица 8.2.1. Изменения цвета мочи и предполагаемая наследственная патология

Окраска мочи	Предполагаемая болезнь
Черно-коричневая при стоянии или добавлении щелочи	Алкаптонурия
Красная	Порфирия, гемоглобинурия
Зеленая	Нарушение обмена билирубина (желтуха с выделением биливердина)
Коричневая	Метгемоглобинурия, порфирия
Молочно-белая	Липидурия
Голубая	Наследственный дефект транспорта триптофана

Таблица 8 2 2 Изменения запаха мочи и предполагаемая наследственная патология

Запах мочи	Определяющий химический фактор	Предполагаемая наследственная болезнь (при положительной реакции)
Мышиный «Кленового сиропа»	Фенилуксусная кислота α-кетокислоты с боковыми цепями (изокапроновая, изовалериановая)	Фенилкетонурия Болезнь мочи «с запахом кленового сиропа»
«Прокишего пива» Сернистый «Сырный»	α-кетомасляная кислота Сероводород Изовалериановая кислота	Мальабсорция метионина Цистинурия, гомоцистинурия Изовалериановая ацидемия

**хроматографии и масс-спектрометрии** проводят при подозрении на наследственные нарушения в метаболизме аминокислот, органических кислот, наличии жирных кислот или митохондриальных болезней;

- анализ на содержание оротовой кислоты (используется в диагностике нарушений цикла мочевины);

- исследование ацилкарнитина и ацил-глицина при подозрении на дефицит карнитина, нарушение окисления жирных кислот, дефекты метаболизма органических кислот;

- **тонкослойная хроматография** - чувствительный и специфический метод скрининга, направленный на выявление нарушений обмена гликозаминогликанов, олигосахаридов и сиаловой кислоты и аминокислот;

- желчные кислоты определяются **методом хромато-масс-спектрометрии или тандемной масс-спектрометрии** при нарушениях их обмена (пероксисомные болезни).

Могут применяться **методы исследования тканевых культур** (нативных и культивируемых), направленные на определение активности ферментов (флюорометрическим методом).

**Биохимические методы находят применение также для диагностики гетерозиготного носительства** (болезнь Вильсона-Коновалова, недостаточность α-анти-трипсина, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.).

Наряду с качественными лабораторными методами выявления наследственной патологии, в медико-генетической практике нашли широкое применение количественные методы и специальные методы подтверждающей диагностики наследст-

венных болезней. К ним относятся методы цитогенетической (выявление хромосомных болезней), молекулярно-генетической, молекулярно-цитогенетической диагностики и исследование кариотипа тканевых культур (культура фибробластов и др.).

Разработки новых высоких технологий исследования ДНК и РНК, аналитической биохимии, иммунологии, энзимологии, на основе которых были разработаны новые или более совершенные методы диагностики наследственных болезней, расширили диагностические возможности клинической генетики и медико-генетической практики. Созданы целые программы диагностики наиболее распространенных моченных наследственных заболеваний, разработаны показания для проведения исследований, необходимых для выявления отдельных классов наследственных дефектов обмена веществ - нарушения обмена аминокислот, органических кислот, обмена липидов и др.

**Показаниями для исследования аминокислотного спектра крови и мочи являются:**

- положительные результаты селективного скрининга;
- гипераммониемия;
- подозрение на аминоацидемию;
- подозрение на нарушение процессов клеточной биоэнергетики;
- ренальные дисфункции - нефролитиаз, синдром Фанкони;
- положительный нитропруссидный тест;
- эпилептическая энцефалопатия;
- контроль за диетическим лечением специальными продуктами с ограничением или исключением белка.

Для перечисленных исследований используются количественные методы - ионообменная хроматография (плазма, моча, ликвор), качественные - тонкослойная хроматография (TLC), электрофорез на бумаге (моча).

**Показания для исследования органических кислот в моче** (органические кислоты определяются почти всегда только в моче, а не в других биологических жидкостях):

- положительный селективный скрининг;
- необъяснимые метаболические кризы (метаболический ацидоз, повышение лактата, пирувата, гипогликемия, кетонемия, неонатальная кетонурия, цитопения и др.);
- клиническая картина систематической интоксикации;
- подозрение на органическую ацидурию, аминоацидемию;
- подозрение на нарушение процессов клеточной биоэнергетики;
- неясная гепатопатия;
- неясные неврологические и нейромышечные расстройства;
- эпилептическая энцефалопатия;
- мультисистемное поражение органов и систем, особенно прогрессирующее нарушений.

**Методы:**

- газовая хроматография - масс-спектрометрия (GC-MS);
- тандемная масс-спектрометрия (Tandem-MS-MS).

**Показания для исследования жирных кислот и кетоновых тел:**

- гипогликемия;
- положительный тест на голодание.

**Методы:**

- флюорометрический;
- газовая хроматография - масс-спектрометрия.

**Показания для определения ацилкарнитина:**

- подозрение на органическую ацидурию;
- подозрение на дефект окисления жирных кислот;
- гипогликемия.

**Метод:** тандемная масс-спектрометрия.

**Для определения пуринов и пиримидинов:**

- подозрение на нарушение метаболизма пуринов и пиримидинов;
- необъяснимые неврологические нарушения;
- нефролитиаз;
- почечная недостаточность;
- подагра;
- анемия;
- иммунодефицит.

**Методы:**

- высокоэффективная жидкостная хроматография;
- газовая хроматография - масс-спектрометрия.

**Для исследования метаболизма галактозы:**

- подозрение на нарушения обмена галактозы - у детей в 3-4-дневном возрасте после приема молока появление и прогрессирование рвоты, диареи, желтухи, нарушений печеночных функций, сепсиса).

**Методы:**

- энзиматический;
- радиохимический;
- электрофорез;
- изоэлектрофокусирование;
- энзимодиагностика.

**Исследования при подозрении на мукополисахаридозы и лизосомальные болезни накопления:**

- селективные тесты на ГАГ;
- метод электрофореза;
- энзимодиагностика (определение активности соответствующих ферментов в лейкоцитах или фибробластах).

**Исследование метаболитов стероидогенеза:** при подозрении на нарушение обмена стероидов (синдром Смита-Лемли-Опитца и др.).

**Методы:** газовая хроматография с масс-спектрометрией.

**Исследование желчных кислот:** при подозрении на дефекты обмена желчных кислот и пероксисомные заболевания.

**Метод:** тандемная масс-спектрометрия (FAB-MS/GC-MS).

В последние годы в специализированных лабораториях используются и другие высокоточные методы биохимической диагностики. К ним относятся системы высокоэффективного капиллярного электрофореза с спектрофотометрическими, лазерными, флуориметрическими и масс-спектральными детекторами (позволяют анализировать белки, пептиды и нуклеиновые кислоты), гель-электрофорез белков и нуклеиновых кислот, блоттинг белков и нуклеиновых кислот, жидкостная хроматография с использованием хроматографов среднего и низкого давления, клиническая хроматография (ВЭЖХ) - с использованием хроматографов с различными видами детекции и диагностических тест-наборов и др.

Разработаны программы диагностики наследственных болезней аминокислотного, жирового обмена, метаболизма углеводов и др. Так, при диагностике гликогенозов используется двухэтапная система диагностики.

На первом этапе - проводится определение глюкозы и лактата в крови с исследованием гликемических и лактатемических кривых после введения глюкозы, галактозы, адреналина, а также белка в виде творога. На этом этапе можно судить об отсутствии или дефиците ферментов, участвующих в обмене гликогена. При 1-м типе гликогеноза (дефицит глюкозо-6-фосфатазы) образующийся глюкозо-6-фосфат не расщепляется до глюкозы, а метаболизируется до лактата. Это вызывает гипогликемию и гиперлактатемию. При проведении нагрузочной пробы с глюкозой обнаруживается диабетоподобная гликемическая кривая. После проведения нагрузочных проб с глюкозой исследуется гликемическая кривая в ответ на нагрузку адреналином. Известно, что адреналин активирует систему фосфорил-аз и усиливает распад гликогена и выброс глюкозы в кровь. При гликогенозе I типа вследствие отсутствия глюкозо-6-фосфатазы отсутствует гипергликемический эффект.

В диагностике гликогенозов важное значение имеет проведение нагрузки галактозой, так как при всех формах гликогенозов из-за длительного и большого накопления гликогена в печени тормозится активность гликогенсинтетазы. Поэтому галактоза не превращается в печени в гликоген (как это происходит в норме), метаболизируется через ряд этапов в глюкозо-6-фосфат и затем в лактат с развитием гиперлактатемии. Нагрузка галактозой не проводится только при I типе гликогеноза, так как она способствует развитию тяжелого метаболического ацидоза из-за гиперлактатемии. Проведение адреналиновой нагрузки позволяет дифференцировать гликогеноз III и VI типов. При III типе (дефицит амило-1,6-глюкозидазы) в печени накапливается большое количество гликогена с укороченными цепями (лимит-декстрин), не расщепляемого фосфоорилазой. Поэтому при введении адреналина отсутствует гипергликемический эффект. При VI типе наблюдается не отсутствие, а дефицит фосфоорилазы, поэтому адреналин активирует ее и концентрация глюкозы в крови повышается. На первом этапе определяются также структура и концентрация гликогена в цельной крови и ее форменных элементах. На данном этапе выделяются гликогенозы из группы близких по клинической симптоматике заболеваний и предположительно устанавливается тип гликогеноза.

На 2-м этапе - проводится анализ биоптата печени. Берется печеночная ткань весом 25-50 мг и определяются концентрация и структура гликогена (в норме гликоген составляет 2-6% от веса ткани), активность ферментов глюкозо-6-фосфатазы (в норме 4-13 мкмоль фосфора на 1 г ткани/мин), фосфоорилазы (в норме - АМФ - 15-55 мкмоль фосфора на 1 г ткани/мин), фосфогексоизомеразы (в норме 4-13 мкмоль фруктозо-6-фосфата на 1 г ткани/мин), фосфоглюкомутазы (в норме 25-75 мкмоль фосфора на 1 г ткани/мин), амило-1,6-глюкозидазы (в норме 0,4-1,1 мкмоль глюкозы на 1 г ткани/мин), кислот

альфа-глюкозидазы (в норме 0,6-2,4 мкмоль глюкозы на 1 г ткани/мин). Эти исследования позволяют поставить диагноз болезни и тип гликогеноза [5].

### **8.2.2. Методы диагностики хромосомных болезней**

До недавнего времени диагностика хромосомных болезней базировалась на использовании традиционных методов цитогенетического анализа, включающего культивирование лимфоцитов периферической крови больного, фиксирование клеток на предметном стекле в соответствующей стадии митотического цикла (метафаза, профаза) с целью получения хромосомных препаратов и последующего анализа хромосом. Этот классический тип диагностики позволял судить о кариотипе - числе и структуре хромосом человека.

Однако при таком подходе оставались недифференцированными некоторые сложные случаи хромосомной патологии, в их числе добавочная маркерная хромосома, сложные случаи хромосомного мозаицизма (в организме больного имеется несколько клонов клеток - нормальных и аномальных). Благодаря достижениям молекулярной генетики последних лет разработаны принципиально новые методы диагностики хромосомных болезней с помощью генно-инженерных методов, основанных на технологии получения рекомбинантных молекул ДНК и использования их в виде ДНК-проб для диагностики наследственных дефектов [6-8].

Идентификация хромосомной патологии базируется на основе использования

особого типа клонированных фрагментов ДНК человека - хромосомоспецифичных проб ДНК. Используя эти пробы или зонды ДНК (тип клонированных фрагментов ДНК, которые характерны только для определенных пар хромосом), можно определить особенности хромосомного набора без прямого цитогенетического анализа с применением блот-гибридизации или гибридизации *in situ*.

Метод гибридизации *in situ* модифицирован и разработан в отделе генетики Научного центра психического здоровья РАМН и лаборатории молекулярной цитогенетики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ [9].

При этом используются хромосомоспецифичные ДНК-пробы практически на все хромосомы человека (точнее, на участки их околоцетромерного гетерохроматина).

Перечисленные пробы применяются с целью анализа происхождения добавочных маркерных или минихромосом (выявление генетического состава) определения сложного хромосомного мозаицизма, когда у больного имеется небольшой процент аномальных клеток; идентификации хромосом, вовлеченных в сложные хромосомные нарушения; уточнения точек разрыва аномальных хромосом.

Эти методы с успехом используются в диагностике синдромов Клайнфельтера (кариотип полной формы 47,XXY), Шерешевского-Тернера (45,X), дисомии Y (47,XXY), трисомии X (47,XXX).

В использовании молекулярно-цитогенетической диагностики нуждаются до 30% случаев хромосомной патологии [6].

## **8.3. Молекулярно-генетические методы диагностики наследственных болезней. ДНК-диагностика**

Современные молекулярно-генетические методы включают в себя большую группу методов, направленных на выявление вариаций в структуре ДНК (аллеля, ге-

на, региона хромосомы) вплоть до расшифровки нуклеотидной последовательности ДНК [10-12]. В основе этих методов лежат разработанные технологии исследования



ДНК и РНК. Современные методы молекулярной генетики позволяют изучать практически любой фрагмент ДНК человека. В тех ситуациях, когда известно, какое именно повреждение ДНК приводит к наследственному заболеванию, исследуется непосредственно фрагмент ДНК, содержащий повреждение - прямой метод ДНК-диагностики. Когда локализация повреждения неизвестна, используется другой подход, связанный с изучением окрестности гена, ответственного за генное заболевание в сочетании с семейным анализом, то есть используется косвенный метод [10, 13, 14]. ДНК-диагностика основана на методах, которые позволяют идентифицировать строго определенный фрагмент ДНК. Это достигается с помощью блот-гибридизации или амплификации.

Блот-гибридизация - высокочувствительный метод, позволяющий обнаружить последовательность ДНК в количестве нескольких пикограмм. При амплификации происходит многократное увеличение (в миллионы раз) количества анализируемого фрагмента ДНК, после которого возможен его анализ с помощью электрофореза и рестрикции. Амплификация фрагмента ДНК достигается за счет активности фермента ДНК-полимеразы, который в присутствии предшественников ДНК - дезоксирибонуклеотидтрифосфатов может синтезировать на односторонней матрице ДНК комплементарную нить. Для начала такого синтеза необходима «затравка» - небольшой фрагмент нуклеиновой кислоты, уже присоединившейся к односторонней ДНК. Такие затравки называются праймерами, и их можно синтезировать искусственно. Для амплификации используются два разных праймера, гибридизирующихся на противоположных концах комплементарных нитей данного фрагмента на некотором расстоянии друг от друга так, чтобы синтез происходил в направлении от одного праймера к другому.

Общие принципы этой диагностики включают:

1-й этап. Забор крови из вены и выделение ДНК из клеток крови; накопление определенных фрагментов, которые предполагается анализировать с помощью полимеразной цепной реакции.

Для ДНК-диагностики наследственного заболевания не требуется исследовать всю выделенную ДНК, а достаточно изучения небольшого фрагмента генома. Однако для этого необходимо иметь большое количество копий таких фрагментов. Для получения этого количества проводится амплификация (умножение) фрагментов за счет полимеразной цепной реакции (ПЦР; PCR-реакция). Разработка методики данной реакции произвела революцию в молекулярной ДНК-диагностике наследственных болезней, так как позволила за короткое время (несколько часов) получить более 1 млн копий выделенного фрагмента ДНК. Единственным условием для проведения ПЦР является знание нуклеотидной последовательности амплифицируемого фрагмента.

2-й этап - рестрикция (разрезание) ДНК на фрагменты. Это осуществляется с помощью особых ферментов рестриктаз, которые разрезают ДНК в строго определенном месте. В результате образуется набор фрагментов ДНК различной длины.

3-й этап - электрофорез фрагментов ДНК на агарозном геле (или полиакриламидном геле). Поскольку фрагменты разной длины и молекулярного веса, их движение по гелю будет неодинаковым - более тяжелые будут двигаться медленнее, чем более легкие. Распределение фрагментов на геле будет в виде полос, форма и размеры которых сравниваются со стандартными образцами ДНК, размеры которых известны.

4-й этап. Поскольку полосы визуально не определяются, возникает необходимость их визуализации и идентификации. С этой целью после окончания электрофореза гель обрабатывается красителем (чаще этидия бромидом, но могут использоваться и другие), который связывается

с ДНК. При ультрафиолетовом облучении поверхности геля он начинается светиться красным цветом. Разработаны методы автоматической регистрации этого процесса.

Визуализация представляет собой более сложный процесс идентификации конкретных фрагментов в геле среди всей геномной ДНК и выявления специфических фрагментов ДНК с помощью метода блот-гибридизации по Саузерну. Для этого проводится денатурация ДНК с помощью щелочи, результатом является расщепление двухцепочечной ДНК на две одноцепочечные молекулы. Далее ДНК переносится на так называемый «фильтр» (из нитроцеллюлозы или нейлона), который помещается на гелевую поверхность и под влиянием буферного раствора одноцепочечные фрагменты ДНК вымываются из геля и фиксируются на фильтре. Расположение фрагментов ДНК на фильтре точно соответствует их расположению на геле. Поскольку фиксированная ДНК не видна, проводится ее визуализация. Это достигается за счет гибридизации фрагментов со специфическим по нуклеотидной последовательности меченым радионуклидом или флюоресцентной меткой олигонуклеотидным синтетическим зондом (зонд состоит из 16-30 пар оснований), который иногда называется клонированным фрагментом ДНК. Если нуклеотидная последовательность комплементарна изучаемому фрагменту на фильтре, то гибридизация осуществляется, а неспецифически связанные молекулы зонда отмываются с помощью специальной процедуры. Радиоактивно меченые участки выявляют путем помещения фильтра на рентгеновскую пленку, на которой после проявления видны полосы меченой зондом ДНК (авторадиография). Нерадиоактивные метки визуализируются с помощью флюоресценции или опосредованно с помощью антител.

### 8.3.1. Методы ДНК-диагностики

Выделяют прямые и косвенные методы ДНК-диагностики.

С помощью **прямых методов** выявляются нарушения в первичной нуклеотидной последовательности ДНК (мутации и их типы). Прямые методы отличаются точностью, достигающей почти 100%. Однако на практике указанные методы могут применяться только при определенных условиях:

- 1) при известной цитогенетической локализации гена, ответственного за развитие наследственного заболевания;
- 2) должен быть клонированный ген заболевания и известна его нуклеотидная последовательность.

Целью прямой диагностики является идентификация мутантных аллелей. Но к настоящему времени гены многих заболеваний не картированы, неизвестна их экзонно-интронная организация, и многие наследственные болезни отличаются выраженной генетической гетерогенностью, что не позволяет в полной мере использовать прямые методы ДНК-диагностики. В связи с этим применяют косвенные методы молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней.

**Косвенные методы ДНК-диагностики** основаны на анализе сцепления с исследуемым геном определенного полиморфного локуса (маркера), с помощью которого можно производить маркировку как мутантных, так и нормальных аллелей и анализировать их передачу в поколениях, то есть среди родственников обследуемого лица. Это особенно важно при решении вопроса о пренатальной (дородовой) диагностике наследственного заболевания.

Большие перестройки генома (делеции, инсерции, дупликации, транслокации) размером более 1 Мв, затрагивающие целые гены или несколько генов, могут определяться цитогенетическим анализом на прометафазных хромосомах. Эффективность выявления этих нарушений может повышаться при исследовании клеток в интерфазах с использованием флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-метод).

Для выявления точковых мутаций и небольших делеций могут использоваться раз-

личные способы, однако все они основаны на применении метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей многократно умножить нуклеотидную последовательность ДНК, а затем осуществить поиск мутации. Методы поиска фрагментов ДНК, несущих мутации, основаны на сравнительном анализе мутантных и нормальных нуклеотидных последовательностей ДНК.

Точковые мутации, локализованные в сайтах рестрикции, могут идентифицироваться только при наличии ДНК-зондов.

ДНК-зонды - это клонированные последовательности геномной ДНК, изолированные из области локализации гена. Они тесно сцеплены с геном или даже являются его фрагментом. С помощью ДНК-зондов могут быть также выявлены и полиморфные локусы, которые, в свою очередь, могут использоваться как генетические маркеры определенных участков хромосом.

В последние годы для прямой детекции моногенных болезней, мутации при которых обусловлены заменой одного или нескольких нуклеотидов, разработаны различные тонкие методы молекулярной диагностики (метод анализа конформационного полиморфизма однонитиевой ДНК - SSCP-метод; метод анализа гетеродуплексов - HA-метод; денатурирующий градиентный гель-электрофорез - DGGE-метод и др.), которые используются в специализированных лабораториях.

Заключительный этап молекулярно-генетического анализа мутаций включает определение нуклеотидной последовательности исследуемого фрагмента ДНК (секвенирование), который сравнивается с нормой, и затем формулируется окончательный генетический диагноз.

Мутационная изменчивость в сайтах рестрикции может быть определена по изменению длины рестрикционных фрагментов ДНК, гибридизующихся со специфическими ДНК-зондами (ПДРФ-анализ, или RFLP-анализ). Метод ПДРФ-анализа включает проведение нескольких этапов исследования: выделение геномной ДНК; рестрикцию

выделенной ДНК с помощью специфических эндонуклеаз; электрофоретическое разделение фрагментов ДНК; идентификацию фрагментов ДНК, содержащего полиморфный сайт рестрикции с помощью блот-гибридизации по Саузерну. При отсутствии рестрикции ДНК по данным радиоавтографии будет выявляться крупный (неразрезанный фрагмент, или бэнд). При наличии рестрикции выявляется меньший по размерам фрагмент. У лиц гомозиготных по данному наследственному заболеванию определяется один бэнд, в то время как у лиц, гетерозиготных по данному наследственному моногенному дефекту, идентифицируются оба фрагмента. ПДРФ-анализ значительно упрощается, если имеется возможность специфической амплификации участка ДНК, содержащего полиморфный сайт рестрикции. Проведение в этом случае ПЦР-реакции и рестрикции амплифицированного фрагмента позволяет провести тестирование состояния этого локуса.

Для косвенной диагностики могут использоваться так называемые «гипервариабельные сателлитные повторы». Они являются более информативными методами, чем ПДРФ-анализ, поскольку обладают высоким уровнем гетерозиготности и плотно расположены в каждой из хромосом. В последние годы используются короткие tandemные повторы (STFi-повторы, short tandem repeats), которые стабильно наследуются и обладают большим уровнем полиморфизма, а также короткие секвенированные последовательности ДНК с известной генной локализацией, так называемые «STS (sequence tagged sites)-noBTopbi». Последние обладают выраженной индивидуальной специфичностью, стабильно наследуются по законам Менделя и находят широкое применение для молекулярно-генетической диагностики моногенных болезней. Они могут также использоваться в качестве молекулярных маркеров мутантных хромосом в семьях высокого риска. Косвенные методы ДНК-диагностики применяются в пренатальной диагностике практически для всех

моногенных заболеваний. Однако для этого необходимо иметь информацию о том, что локус является высокополиморфным и находится вблизи от мутантного гена или внутри него. Поэтому для диагностики требуется обследование как можно большего числа родственников (в первую очередь, родители-дети), чтобы проследить путь передачи маркеров потомству. Это повышает информативность выбранного маркера.

При использовании косвенных методов ДНК-диагностики следует помнить, что чем теснее сцепление между маркерным локусом и мутантным геном, тем точнее диагноз. Чтобы свести до минимума ошибку диагностики, необходимо, по возможности, использовать внутригенные маркеры или два маркерных локуса, фланкирующих мутантный аллель.

С середины 80-х годов спектр методов диагностики дополнился новым направлением - так называемой «преимплантационной» диагностикой врожденных аномалий [15]. Клиническая генетика использовала давно применяемый в экспериментальной эмбриологии метод выращивания зародышей в лабораторных условиях с последующей пересадкой в слизистую матки. **У выращенного зародыша производится диагностика наследственных болезней на преимплантационной стадии** - до 5-7-го дня после оплодотворения. Условием ее использования является наличие микрометодов диагностики заболевания (на уровне одной и/или нескольких клеток) и владение техни-

кой микробиопсии для получения небольшого числа клеток без повреждения зародыша. Преимплантационный зародыш получают методом маточного лаважа (в период 90-130 ч после оплодотворения, когда зародыш спускается из маточной трубы в матку) или путем оплодотворения в пробирке. Метод «улавливания» зародыша является безопасным и безболезненным; он не оказывает отрицательного воздействия на последующие беременности и оварийные циклы.

Успешная беременность после подсадки зародыша в матку наступает примерно в 50% случаев.

С помощью этого метода у женщин, гетерозиготных по гену отдельных наследственных заболеваний, отбирают для оплодотворения те яйцеклетки, которые не несут мутантного гена. Отбор осуществляется путем генетического анализа с использованием современной технологии полимеразной цепной реакции. При обнаружении мутантного гена оплодотворение не производится. Появились сообщения о преимплантационной диагностике пола плода, муковисцидоза, выявления у женщин-носительниц гена дефицита альфа-антитрипсина (с использованием метода полимеразной цепной реакции).

Обсуждаются возможности преимплантационной генетической диагностики при проведении программы ЭКО (экстракорпорального оплодотворения) в случаях повышенного риска появления потомства с генетической или хромосомной патологией.

## 8.4. Компьютерные справочно-диагностические системы и базы данных по наследственным болезням

К настоящему времени представлено более 15 000 описаний моногенных болезней, синдромов и признаков. Неуклонный рост числа «новых» наследственных болезней, выраженный клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность многих из них создают многочисленные трудности в процессе диагностики на-

следственных заболеваний [16]. Многие из наследственных форм патологии (наследственные синдромы) встречаются относительно редко, что создает дополнительные диагностические затруднения, особенно в случаях их описания по именам исследователей. Все это затрудняет практическую работу врача. Вместе с тем

точная диагностика наследственной болезни или синдрома имеет далеко не академическое значение. Ошибочный диагноз - это ошибки медико-генетического консультирования, неправильная ориентация семьи и иной генетический риск возникновения патологии в семье. Это привело к созданию информационно-поисковых систем по всему перечню наследственной патологии. Компьютерная диагностика позволяет использовать накопленный опыт и научные знания о проявлениях патологического процесса на разных этапах его развития [17]. В памяти ЭВМ могут храниться сведения о клинических проявлениях и результатах обследования при самой редкой патологии. В настоящее время клиницисты-генетики уже не могут работать без справочно-диагностических систем.

Принцип диагностики с использованием компьютерных программ не сложен. Ведущие симптомы, выявленные у больного, вводятся в компьютер, и на их основе компьютерная программа выводит на дисплей вероятные диагнозы. Обратившись к базе данных, врач может получить подробное описание обозначенного синдрома.

Международное признание получила австралийская компьютерная система идентификации наследственных синдромов - POSSUM (Pictures of Standrad Syndromes and Undiagnosed Malformations). Каждый из идентифицированных синдромов документирован фотографиями и описанием симптомов. Окончательный диагноз базируется на сравнительной оценке изображения больного и фотографии. Существует марсельская система диагностики наследственных болезней (Франция), основанная на базе симптомов и результатах функциональных проб. В Московском НИИ педиатрии и детской хирургии создана справочно-диагностическая система «ДИАГЕН» (для диагностики более 1 500 наследственных синдромов и заболеваний), работающая в диалоговом режиме. Почти в 80% случаев запросов эта система позволяет заподо-

зрить нозологическую форму патологии на долабораторном этапе [17]. Русскоязычные программы разработаны в ГУ Медико-генетическом центре РАМН: «СИНГЕН» - для 2 000 генетических синдромов и информационно-поисковая система «ХРОНДИС» по нарушениям развития хромосомной этиологии. Созданы и другие справочно-информационные системы.

Нашли широкое применение в медико-генетической практике две наиболее информативные базы данных: 1) MIM (Mendelian Inheritance in Man.V.A.McKusick) (адрес в Интернете <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) [16] - менделирующая наследственность человека (в интернет-версии OMIM). Каталог содержит более 13 500 статей, и база его данных ежедневно пополняется. В каталоге представлены данные о молекулярных дефектах при менделирующих заболеваниях, генетические карты человека, описание всех классов менделирующих нарушений (аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных, X- и Y-хромосомных генов), список литературы, предметный указатель. Каждый менделирующий признак имеет шестизначный номер (например, фенилкетонурия - MIM 261600). 2) OMD (Oxford Medical Database - Оксфордская медицинская база данных), которая имеет два подраздела - Лондонскую базу данных (London Dysmorphology Database - LDDb), включающую сведения более чем о 2 300 нехромосомных синдромах, и Лондонскую нейрогенетическую базу данных (London Neurogenetics Database - LNDB), содержащую сведения более чем о 2 200 наследственных заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Адрес OMD в Интернете: <http://dhhmd.mdx.ac.uk/LDDb/lddb.html> [18]. Базы данных основаны на сведениях более чем из 1 000 научных журналов и постоянно пополняются.

В результате четкого описания симптомов, наблюдающихся у конкретного больного, указанные диагностические системы и базы данных позволяют из всего многообразия заболеваний выде-

лить наиболее сходные синдромы по фенотипическим признакам. Врач получает возможность провести дифференциальную диагностику среди ограниченного перечня нозологии, выбрать оптимальный план дальнейшего обследования и лечения больного или использовать информацию для оценки генетического риска (прогноз заболевания). Диагностический уровень выявления наследственной патологии возрастет, если обеспечить

обмен информацией через электронные средства связи всех пользователей этих систем.

Имеющиеся компьютерные системы диагностики и базы данных оказываются весьма полезными при проведении медико-генетического консультирования и определения риска возникновения наследственного заболевания, а также могут использоваться в научных и учебных целях.

## Литература

1. Новиков П.В., Вельтицев Ю.Е. Роль наследственности в патологии детского возраста. Клиническая лекция. М., 1998; 87.
2. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. C.R.Scriver, A.L.Beaudet, W.S.Sly, D.Valle, eds. N.Y.: Mc Graw-Hill, Inc., 2001; 1: 4.
3. Seymour C.A., Thomason M.J., Chalmers R.A., et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Heal Technol Assess Progr* 1997; 1(11): 43-7.
4. Краснополская К.Д., Евдокименкова В.Н., Захарова Е.Ю. и др. Новые подходы к диагностике и профилактике наследственных болезней обмена. В сб.: Принципы организации и методические основы профилактики инвалидирующих наследственных болезней. М., 1996; 35-7.
5. Чибисов И.В. Биохимическая диагностика гликогенозов. В кн.: Биохимическая диагностика наследственных заболеваний. Под ред. Е.Л.Розенфельд, Т.Т.Березова. М., 1974; 98-117.
6. Ворсанова С.Г., Казанцева Л.З., Демидова И.А., Юров Ю.Б. Использование методов молекулярно-цитогенетической диагностики в практике генетического консультирования. Информационное письмо. М., 1990; 10.
7. Назаренко С.А. Наследственные болезни, детерминированные однородительскими дисомиями, и их молекулярная диагностика. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Альта-Виста, 2003; 75-91
8. Залетаев Д.В. Хромосомы человека в норме и патологии. М., 1989; 105-17.
9. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Гречанина Е.Я. Хромосомные аномалии и синдромы при нервно-психических нарушениях. Харьков, 1998; 103.
10. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». СПб.: Интермедика, 2000.
11. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. В 3-х томах. М.: Мир, 1989.
12. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3-х томах. М.: Мир, 1990.
13. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука, 1997.
14. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
15. Берлинский Ю. Преимплантационная генетическая диагностика. Проблемы репродукции. 1996; (4): 68-70.
16. McKusick V.A. Mendelian Inheritance in Man: Catalogues of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked Phenotypes. 12<sup>th</sup> ed. Baltimore: John Hopkins University Press, 1998; Адрес в Интернете: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
17. Кобринский Б.А., Казанцева Л.З., Фельдман А.Е. Автоматизированная информационно-справочная система по наследственным заболеваниям в детском возрасте. *Генетика* 1991; 27(10): 1850-8.
18. Адрес OMD в Интернете: <http://dhmhd.mdx.ac.uk/LDDB/lddb.html>

## **ГЛАВА 9.**

# **Основные принципы профилактики и лечения наследственных заболеваний**

### **9.1. Массовый и селективный скрининг наследственных болезней обмена веществ**

Ранняя диагностика наследственных болезней - важнейший этап в предупреждении тяжелых осложнений и формирования инвалидизирующих расстройств у детей [1-4]. Можно выделить **два неравнозначных пути выявления наследственной патологии:**

**1-й путь - массовый скрининг** - обследование больших детских контингентов на выявление наследственных болезней независимо от пола, возраста, указаний на заболеваемость и т.д. Массовый скрининг проводится чаще всего на наследственные болезни обмена веществ среди новорожденных.

**2-й путь - селективный скрининг** - обследование больных детей с определенной клинической симптоматикой (например, среди детей с умственной отсталостью) на наследственные болезни. Селективный скрининг направлен на верификацию этиологических факторов, обуславливающих имеющиеся нарушения у детей [5].

В зависимости от класса выявляемых болезней лабораторная диагностика наследственных болезней часто носит дифференцированный характер [6, 7]. Она может включать следующие пути и методы.

#### **1. Массовый скрининг**

Скрининг новорожденных на генетические заболевания начал проводиться с 60-х годов XX в, когда в 1962 г. Роберт

Маккриди, директор Диагностической лаборатории в отделе здравоохранения штата Массачусетс, США, совместно с Робертом Гатри, основателем скрининга новорожденных, организовали сбор бланков из фильтровальной бумаги с сухими пятнами крови (dry spots) от каждого новорожденного в штате Массачусетс, и тестировали их на фенилкетонурию (ФКУ), используя разработанный Гатри бактериальный метод исследования фенилаланина. В конце 60-х гг. рутинное тестирование новорожденных на ФКУ было распространено почти на все штаты и некоторые страны Европы. В рамках многих программ было начато тестирование и на другие наследственные дефекты, такие как галактоземия, болезнь «мочи с запахом кленового сиропа», гомоцистинурия. В середине 70-х гг. к образцам крови по Гатри были адаптированы радиоиммунологический метод исследования тироксина (Т4) для диагностики врожденного гипотиреоза, а в настоящее время - исследование 17-гидроксипрогестерона для диагностики врожденной гиперплазии надпочечников, ферментативный анализ для определения дефицита биотинидазы, электрофорез гемоглобина для диагностики серповидно-клеточной анемии, иммунологический метод исследования для диагностики инфекционных заболеваний,

таких как врожденный токсоплазмоз и ВИЧ.

Новая эра в неонатальном скрининге была открыта с появлением тандемной масс-спектрометрии, технологии, существенно улучшающей скрининг и расширяющей список скринируемых нарушений, поддающихся лечению и ранее не диагностируемых [8]. Возможность исследования ДНК в образцах крови по-Гатри дало возможность применения молекулярного скрининга. Скрининг широко распространился в мире, но единая программа для всей страны была принята только в Японии. Образцы крови по-Гатри и Сузи получают из пятки, вены, венозных и артериальных катетеров, при этом уровень метаболитов меняется мало.

Методы массового скрининга экономически выгодны, однако на многие наследственные болезни не разработаны простые и дешевые способы их выявления. Даже в развитых странах (США, Канада, Япония и др.) массовый скрининг проводится только на несколько заболеваний, - не более чем на 6-10 нозологических форм: ФКУ, болезнь «мочи с запахом кленового сиропа», врожденный гипотиреоз, галактоземию, дефицит галактокиназы, гомоцистинурию, дефицит биотинидазы и др. В России проводится массовый скрининг на два заболевания - ФКУ и врожденный гипотиреоз. Для исследования используют кровь, собранную на фильтровальную бумагу.

При организации массового скрининга новорожденных необходимо строго соблюдать определенные требования, каждое из которых имеет важнейшее значение в процессе его проведения. При этом необходимо руководствоваться международными требованиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. 9.1.1).

Скрининг новорожденных позволяет рано, еще на доклинической стадии, выявить наследственное заболевание и рано начать лечение, предупредить тяжелые поражения центральной нервной системы и другие тяжелые инвалидизирующие рас-

Таблица 9.1.1. **Рекомендации Всемирной организации здравоохранения по проведению массового скрининга новорожденных**

1. Обследование проводится на заболевание ребенка, которое развивается постепенно и в манифестной фазе делает его инвалидом; при этом имеются проверенные методы предупреждения формирования патологического фенотипа
2. Тип наследования болезни и ее патогенез должны быть четко установлены, а для семьи – доступна медико-генетическая консультация
3. Методы скрининга, подтверждения диагноза и превентивного лечения должны быть доступны для практического здравоохранения
4. Ложноположительные результаты методов скрининга должны быть редкими, ложноотрицательные – исключены
5. Стоимость программ массового скрининга не должна превышать расходов на содержание и лечение детей, ставших инвалидами из-за данного заболевания (коэффициент «стоимость–эффективность» программ не должен превышать 1)
6. Права семьи и самого ребенка, у которого, по данным скрининга, обнаружено наследственное (врожденное) заболевание, должны быть защищены (полная информация родителей о скрининг-программе, право на отказ от включения их новорожденного в число обследуемых, конфиденциальность при подтверждении диагноза, сохранение врачебной тайны)

стройства. Как правило, лечение состоит из исключения из рациона ребенка определенных продуктов, содержащих ингредиенты, могущие оказывать повреждающее действие на органы и системы организма. Новорожденных с положительными результатами скрининга направляют в специализированные центры медико-генетического профиля для подтверждения диагноза и лечения.

**Фенилкетонурия (ФКУ)** представляет собой основную форму из всех генетических нарушений, подлежащих скринингу у новорожденных. Она вызывается дефицитом фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ), сопровождающимся накоплением фенилаланина в крови и метаболитов фенилаланина в моче. В нелеченных случаях у больных развиваются умственная отсталость и другие неврологические нарушения [9].

Частота фенилкетонурии в европейских странах варьирует 1 : 6 000-1 : 13 000 но-



ворожденных (страны Центральной и Восточной Европы), в России - 1:7 200.

Забор образцов крови на фильтровальную бумагу проводится у новорожденного на 4-5-й день жизни. Образцы взятой крови отправляются в медико-генетические консультации или медико-генетические центры, где осуществляется определение концентрации фенилаланина в крови, взятой на фильтровальную бумагу. Основным биохимическим маркером ФКУ, выявляемым при использовании любых методов, является увеличение концентрации фенилаланина в крови более 120 мкмоль/л (более 2 мг%).

Степень дефицита ФАГ определяет степень гиперфенилаланинемии (ГФА). Нормальный уровень фенилаланина в крови - менее 120 мкмоль/л. Содержание фенил-аланина в крови 1 200 мкмоль/л или больше соответствует классической ФКУ и ассоциируется с неопределяемой активностью ФАГ. Концентрация фенилаланина от 600 до 1 200 мкмоль/л классифицируется как мягкая ФКУ, в то время как уровень от 180 до 600 мкмоль/л указывает на мягкую гиперфенилаланинемию (ГФА). Как мягкая ФКУ, так и мягкая ГФА ассоциируются с остаточной активностью ФАГ. Ограничение фенилаланина в диете требуется для нормального или близкого к нормальному развития познавательных процессов при классической и мягкой ФКУ, в то время как при мягкой ГФА специальное диетическое лечение не требуется. Ген ФАГ клонирован и картирован на хромосоме 12q24.1. В локусе ФАГ описано более 440 типов мутаций.

Неонатальный скрининг начался с теста Гатри на ФКУ. До сих пор это наиболее распространенный метод идентификации ФКУ в неонатальном скрининге, хотя в ряде программ он был заменен количественным, более чувствительным флюорометрическим методом. Средний IQ оптимально леченых детей сходен с таковым в общей популяции. В то же время даже рано начавшие лечение и хорошо контролируе-

мые больные с ФКУ могут иметь минимальные знаки неврологической недостаточности. Наилучшие показатели развития достигаются тогда, когда диетическое лечение начато до 3 нед жизни, уровень фенилаланина контролируется на уровне 120-360 мкмоль/л, а диета продолжается хотя бы в течение первых 10 лет или даже в течение всей жизни.

Примерно у 1-5% детей с идентифицированной ГФА в рамках неонатального скрининга может носить вторичный характер и быть связанной с недостаточностью тетрагидробиоптеринового (ВН4) кофактора ФАГ. Различные дефекты метаболизма птерина на пути синтеза ВН4 могут вести к его недостаточности. При отсутствии соответствующего лечения недостаточность ВН4 ведет к умственной отсталости и тяжелым неврологическим нарушениям. Лечение ВН4 и заместительная терапия недостаточности нейротрансмиттеров более эффективны, чем только диетическое лечение. Определение птериновых метаболитов в моче является наиболее часто используемым методом дифференциации птериновых дефектов от ФКУ у детей, выявленных в рамках неонатального скрининга.

В программах массового скрининга на ФКУ и другие дефекты обмена используются, главным образом, три метода:

- 1) микробиологический метод Гатри;
- 2) хроматография на бумаге или другом носителе (селикагель и др.);
- 3) флюорометрический метод (более чувствительный), основанный на образовании флуоресцирующего комплекса фенилаланина с лейцилаланином. В России для применения этого метода используются аппараты типа Флюороскан, Дельфия, Victor.

В настоящее время перечисленные методы начинают заменять тандемная масс-спектрометрия. Это наиболее чувствительный и дающий меньше всего ложноположительных результатов метод выявления ФКУ в первые 24 ч жизни новорожденного.

При положительном результате скрининг-теста определяют на аминоканализаторе (или другими методами) концентрации фенилаланина и тирозина в венозной крови для окончательного решения вопроса о переводе ребенка на диету с ограниченным содержанием фенилаланина (белковые гидролизаты типа Лофеналак, смеси аминокислот типа Тетрафен, ПАМ-универсальный и другие). Методы молекулярной диагностики ФКУ пока не получили широкого распространения вследствие множественности вариантов мутаций данного гена при фенилкетонурии.

**Врожденный гипотиреоз** в неэндемичных по дефициту йода областях встречается с частотой 1 : 3 700-1 : 4 600, в России - 1 : 2 500 новорожденных. Ранняя диагностика и превентивная (заместительная) терапия L-тироксина позволяют полностью предупредить отставание ребенка в нервно-психическом развитии. Во взятой на фильтровальную бумагу (карту Гатри) крови новорожденного, определяется содержание тиреотропного гормона (ТТГ).

Содержание ТТГ в крови здоровых новорожденных - менее 20 мкЕд/мл.

При превышении данного уровня проводится повторное обследование ребенка через 3-4 нед.

При содержании ТТГ свыше 50 мкЕд/мл определяют содержания ТТГ, тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в плазме крови.

**Муковисцидоз** - кистозный фиброз (*cystic fibrosis*) поджелудочной железы - наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, крайне редко проявляющееся в период новорожденности развитием мекониевого илеуса. Частота заболевания от 1 : 2 000 до 1 : 3 000 новорожденных. Дефект клеточного белка-регулятора, отвечающего за трансмембранную передачу ионов хлора (CFTR), приводит к снижению проникновения хлора через апикальные мембраны эпителиальных клеток легких, поджелудочной железы, кишечника и потовых желез. Вторично нарушаются транспорт  $\text{Na}^+$  и гидратация сли-

зистых оболочек. Ген CFTR клонирован, и в нем идентифицировано более 800 мутаций. Наиболее частой из них является дельта F508, которая присутствует почти у 70% пациентов с МВ. В грудном и раннем возрасте заболевание проявляется развитием повторных, рецидивирующих пневмоний, переходящих позднее в хроническую пневмонию, а также синдрома нарушенного кишечного всасывания и гипотрофии. Окончательного решения о необходимости введения массового скрининга на муковисцидоз пока не принято, хотя имеются все основания считать его целесообразным.

Ограниченный неонатальный скрининг МВ проводился в течение нескольких лет. Диагностическим показателем служило повышение иммунореактивного трипсиногена (immunoreactive trypsinogen - IRT) в тестах Гатри. Однако число ложнопозитивных проб бывало высоким. С целью уменьшения числа ложноположительных проб во многих программах в качестве второго этапа включен ДНК-анализ одной или более частых мутаций CFTR в образцах с повышенным IRT. Такой двухэтапный IRT/DNA-скрининг, обладающий высокой специфичностью, может выявлять до 95% больных МВ в популяции.

На первом этапе проводится тест на содержание иммунореактивного трипсина в капле крови, взятой на фильтровальную бумагу (карту Гатри). Тест положителен у больных в связи с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы.

Пороговая концентрация иммунореактивного трипсина составляет 750 нг/мл. При превышении порогового уровня проводится повторное обследование ребенка через 4-6 нед. При положительном результате повторного исследования проводится проба на содержание хлора и натрия в поте. Пороговый уровень хлора и натрия в поте составляет 60 ммоль/л.

Потовая проба - определение содержания хлора (и натрия) в капле пота, адсор-

бироваанной с кожи на фильтровальную бумагу после пилокарпинового электрофореза (пилокарпин - мощный стимулятор потоотделения). Для муковисцидоза типично повышение содержания хлора в поте у детей в возрасте до 1 года более 40 и свыше 60 ммоль/л у детей более старшего возраста.

Потовая проба должна обязательно проводиться при подозрении на муковисцидоз, независимо от результатов скрининг-теста (или при отсутствии данных о включении ребенка в программу скрининга).

#### **Показания для проведения потовой пробы**

- Рецидивирующая пневмония
- Хроническая пневмония
- Хронический бронхит
- Эмфизема легких
- Ателектаз легких
- Рецидивирующие полипы носовой полости
- Синусит
- Аналогичные болезни у родственников
- Позитивный скрининг-тест
- Соленый пот
- Гипопротеинемия и отеки
- Мекониальный илеус
- Холестаз новорожденных
- Признаки портальной гипертензии
- Затяжная желтуха
- Хронический панкреатит

Для полного подтверждения диагноза муковисцидоза рекомендуется провести молекулярно-генетическую идентификацию мутантного гена дельта-Р-508, даже несмотря на то, что эта мутация выявляется примерно у 60% больных (у остальных больных имеются редкие генные мутации).

**Адреногенитальный синдром.** В качестве патогенетического маркера и скрининг-теста используют радиоиммунное определение 17-гидроксипрогестерона в образце крови, взятой на карту Гатри.

Диагностическое значение при скрининге имеют величины содержания 17-оксипрогестерона в крови, превышающие 400 нг/100 мл. Проведение неонатального скрининга позволяет своевременно назначить эффективную заместительную терапию кортикостероидами,

правильно установить половую принадлежность ребенка.

Селективный скрининг на недостаточность стероид-21-гидроксилазы проводится среди девушек и женщин, имеющих признаки вирилизации (черты мужского фенотипа) и нарушения репродуктивной функции.

Для пренатальной диагностики адреногенитального синдрома определяют содержание 17-гидроксипрогестерона в амниотической жидкости. Возможности молекулярно-генетической диагностики с применением кДНК-зондов осложнены тем, что существует около 10 мутаций гена стероид-21-гидроксилазы (гена и псевдогена CYP21).

**Галактоземия.** В ряде стран это наследственное заболевание включено в программы скрининга новорожденных. В первые дни после рождения оно проявляется желтухой (выраженной гипербилирубинемией), гепатомегалией и развитием септических состояний. В последующие периоды жизни отмечается резкое отставание ребенка в нервно-психическом развитии, нередко с нарушениями зрения - катарактой и слепотой.

Известно несколько клинико-генетических форм болезни, самая частая среди них связана с мутацией гена галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы, недостаточность которой блокирует процесс образования галактозы в глюкозу. Частота заболевания низка - 1 : 40 000-1 : 60 000 новорожденных, что ставит под сомнение целесообразность массового скрининга новорожденных.

**Органические ацидемии (ацидурии)** - группа наследственных болезней обмена веществ, среди которых наиболее часто встречаются метилмалоновая, пропионовая, глютаровая, метилглютаконовая и многие другие ацидемии. Их общим проявлением в периоде новорожденное™ служат состояния метаболического нейродистресс-синдрома, гипогликемии, кетоацидоза с частым летальным исходом. У вы-

живших детей наблюдается задержка нервно-психического развития, неврологические симптомы.

Органическая ацидемия-ацидурия - обязательный признак митохондриальных болезней.

Суммарная частота органических ацидемий достаточно высока - 1 : 1 000 новорожденных. Для многих из этих заболеваний разработаны методы превентивной диетотерапии, что обосновывает целесообразность введения массового скрининга новорожденных. В ряде стран в качестве скрининг-метода используется метод хромато-масс-спектрометрического анализа крови, взятой у новорожденных на фильтровальную бумагу (карту Гатри), или протонная ЯМР-спектроскопия крови для исследования спектра органических кислот.

## 2. Селективный скрининг

Предусматривает обследование определенных детских коллективов с отклонениями в состоянии здоровья для выявления наследственной патологии. Например, обследование всех детей с отклонениями в нервно-психическом развитии для диагностики наследственных дефектов обмена веществ. Чаще всего для этих целей используются качественные или полуколичественные методы, в качестве материала моча или кровь [5].

### Качественные методы

а) *Анализ крови.* Важное значение имеет визуальная оценка взятой в пробирку крови ребенка. Кровь цвета молока (хилезная кровь) может свидетельствовать о накоплении в организме и тканевой жидкости хиломикрон и пре-В-липопротеидов, что определяет направление дальнейших диагностических поисков на пути исследования состояния липидного обмена.

б) *Анализ мочи.* Для предварительной диагностики наследственных болезней имеет значение не только исследование тонких биохимических показателей. Даже простая визуальная оценка цвета и запаха мочи может направить диагностический по-

иск в правильном направлении (гл. 8, табл. 8.2.1; 8.2.2).

Наряду с клинической характеристикой состояния цвета и запаха мочи, большую роль в диагностике наследственной патологии играют результаты качественных и полуколичественных лабораторных исследований крови и мочи, которые могут оказать неоценимую помощь в ранней диагностике того или иного наследственного заболевания [13].

В педиатрической практике могут широко использоваться следующие широко распространенные и апробированные тесты, с помощью которых можно выявить ряд веществ (метаболитов), характерных, как правило, для целой группы заболеваний.

Среди них используются скрининг-тесты:

- **Экспресс-тесты (капельные и цветные реакции мочи)** с хлористым железом ( $\text{FeCl}_3$ ) для ориентировочной диагностики наследственных болезней обмена аминокислот. При добавлении к моче хлористого железа моча окрашивается в темно-зеленый цвет. Тест положителен при фенилкетонурии, лейцинозе.

- **Тест Миллона:** при добавлении к моче, высушенной на фильтровальной бумаге, 1 капли реактива Миллона, образуется красно-оранжевая окраска (положительный тест). Тест положителен при тирозинозе, болезни Вильсона, болезни Хартнупа, галактоземии, цистинозе.

- **Цианид-нитропруссидный тест** (различная степень зеленого окрашивания мочи) направлен на выявление дефектов обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурии, цистинурии, гипераммониемии).

- **Тест на редуцирующие вещества** (на восстановители) с использованием стандартных таблеток Clintest (фирма Bayer) может применяться для выявления галактоземии, наследственной непереносимости фруктозы, синдрома Фанкони, цистиноза, врожденной непереносимости лактозы, фруктозурии.

- **Тест на кетоновые тела** (ацетоацетат) - появление красной окраски свидетель-

ствует о положительной реакции - может использоваться для диагностики острых нарушений обмена органических кислот, болезни «мочи с запахом кленового сиропа», митохондриальных болезней, ряда гликогенозов.

- **Динитрофенилгидразиновый (DNPH) тест** - тест положителен при появлении желтого окрашивания мочи - применяется для выявления болезни «мочи с запахом кленового сиропа», болезни «сушеного хмеля», транзиторной тирозинурии. Возможны ложноположительные результаты при кетонурии, глюкозурии.

- **Нитрозоафтоловый тест** позволяет выявить метаболиты тирозина при различных видах тирозинемии.

Предложены и другие мочевые экспресс-тесты для ранней диагностики наследственных болезней обмена веществ.

**К полуколичественным методам** диагностики наследственных болезней относятся: бумажная хроматография (качественный метод) и жидкостная хроматография (количественный метод). Используется для выявления нарушений обмена аминокислот, органических кислот, нарушения цикла мочевины, митохондриальных болезней. Этот метод предполагает одновременное исследование аминокислот крови.

#### **Количественные методы**

К количественным методам относятся:

- определение экскреции органических кислот с мочой с помощью **метода газовой хроматографии и масс-спектрометрии** - проводят при подозрении на наследственные нарушения аминокислот, органических кислот, обмена жирных кислот, митохондриальные болезни;

- **исследование содержания оротовой кислоты** - помогает в диагностике нарушений цикла мочевины;

- **определение ацилкарнитина и ацилглицина** - выполняется при подозрении на дефицит карнитина, нарушение окисления жирных кислот, дефекты метаболизма органических кислот;

- **тонкослойная хроматография** - чувствительный и специфический метод скри-

нинга, направленный на выявление нарушений обмена гликозаминогликанов, олигосахаридов, сиаловой кислоты и аминокислот;

- **содержание желчных кислот** - определяют методом масс-спектрометрии при нарушениях их обмена (пероксисомные болезни):

- **методы исследования тканевых культур** (нативных и культивированных) - направлены на определение активности ферментов (флюорометрическим методом);

- **биохимические методы** - применяются также для диагностики гетерозиготного носительства (болезнь Вильсона-Коновалова, недостаточность а-антитрипсина, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.).

Современная диагностика наследственных болезней у детей базируется не только на методах массового и селективного скрининга, но и связана с внедрением новых высокоразрешающих молекулярных и аналитических технологий, в частности, с внедрением капиллярного электрофореза, гель-электрофореза белков и нуклеиновых кислот, блоттинг-белков, жидкостной хроматографии с использованием хроматографов среднего и низкого давления, тандемной хроматографии с масс-спектрометрией и др. [14, 15].

**Селективный скрининг на гиперхолестеринемии** (определение в плазме крови холестерина) должен проводиться у школьников из семей высокого риска по ранним формам ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, семейной артериальной гипертензии [10, 11].

В настоящее время разработаны принципы организации скринирующих программ массового обследования новорожденных на ФКУ и способы оценки их эффективности. Многолетний опыт массового исследования новорожденных на ФКУ свидетельствует о широких возможностях проведения скрининговых программ на наследственные болезни обмена веществ. С другой стороны, это обстоятельство создает известные трудности в выборе орга-

низационных форм проведения скрининга. Поэтому перед организаторами системы здравоохранения стоят сложные задачи при введении новых форм обследования определенных контингентов населения. Применяемые методы должны обеспечить высокое качество проведения скрининговых программ и добиться их высокой эффективности. С этой целью выполнение данного вида исследований должно быть поручено подготовленным центрам, выработана и внедрена единая методология обследования, обоснованы сроки взятия образцов биологического материала для тестирования с использованием многокомпонентного скрининга с обязательной подтверждающей диагностикой. Соблюдение перечисленных принципов требует оснащения центров современным оборудованием для раннего выявления фенилкетонурии и других наследственных болезней обмена веществ. На центры скрининга, как правило, возлагается и организационно-методическое руководство, и разъяснительная работа, то есть разработки и внедрение новых методов скрининга, обучение лиц, осуществляющих скрининг, контроль за работой практических учреждений, пропаганда научных достижений среди населения и медицинских работников.

Эффективность скрининговой программы зависит не только от качества ее организации, но и от чувствительности и специфичности избранного метода скрининга. Большинство используемых в практике мирового здравоохранения методов массового скрининга имеют специфичность 99-100% при чувствительности не менее 90-92%. Однако эффективность одного и того же метода у разных организаторов и исследователей отличается заметной вариабельностью.

Одним из показателей эффективности работы скрининг-программ является их стоимостное выражение, при этом постоянно ведется работа по снижению стоимости скрининга и увеличению материальной выгоды от его внедрения. Имеющиеся дан-

ные свидетельствуют о том, что только за счет автоматизации процедуры скрининга затраты на проведение скрининговых программ снижаются в два раза.

Если исходить из того, что скрининг - это начальный этап в системе диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, направленных на борьбу с тестируемым заболеванием, то эффективность любой программы массового просеивания, в том числе и генетического, - методической, клинической, профилактической, экономической, социальной - должна оцениваться по конечному результату, то есть по ее влиянию на жизнеспособность выявляемых больных и на общество. Этим требованиям должны в полной мере отвечать скринирующие программы на фенилкетонурию. Однако выбор данного заболевания как объекта для массового обследования новорожденных не носит абсолютного характера, так как структура скринирующих программ может значительно варьировать в зависимости от целей и возможностей организаций, планирующих проведение данного исследования. В настоящее время даже в развитых странах имеется возможность массового обследования новорожденных всего на 2-6, максимум 7-8 нозологических форм наследственных болезней обмена веществ.

При анализе существующих методов обследования определенных контингентов детей следует подчеркнуть, что процедуры выполнения скрининговых программ на наследственные болезни требуют решения морально-этических проблем массового скрининга [12].

Внедрение массового скрининга в середине 60-х годов XX в. в США осуществлялось в рамках принудительного законодательства. Однако, справедливости ради, следует отметить, что в тот период, несмотря на наличие закона о скрининге на ФКУ, еще не была доказана высокая эффективность диеты, лишенной фенилаланина, в лечении детей, страдающих ФКУ. В некоторых странах существуют законода-

тельные акты о массовом скрининге (в нескольких штатах США и провинциях Канады, в Австралии и др.) с определением ответственности организаторов скрининга за его проведение и качество. В России до сих пор отсутствует федеральный закон о массовом скрининге на наследственные

дефекты обмена веществ, что затрудняет решение многих вопросов. В то же время должны учитываться и права ребенка, и права человека, определенные положениями ООН и ВОЗ, а также Основами законодательства в области здравоохранения в Российской Федерации.

## Литература

1. Gelehrter T.D., Collins F.S. David Ginsburg Principles of Medical Genetics. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
2. Наследственная патология человека. Под ред. Ю.Е.Вельтищева, Н.П.Бочкова. М., 1992; 1: 276, 2: 246.
3. Scriver C.Fi, Beaudet A.L, Sly W.S, Valle D. (Eds.) The molecular Basis of Inherited Metabolic Diseases. 8 th ed. Mc Graw Hill, New York. 2001, 1-4 Vol.
4. Барашнев Ю.И., Вельтищев Ю.Е. Наследственные болезни обмена веществ у детей. П.: Медицина, 1978; 278.
5. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3-х томах. М.: Мир, 1990.
6. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Гозтарт-Мед, 2001; 448.
7. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. М.: Медицина, 1984; 368.
8. Seymour C.A, Thomason M.J, Chalmers R.A, et.al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. Heal Technol Assess Progr 1997; 1(11): 43-7.
9. Наследственные болезни нервной системы. Под ред. Ю.Е.Вельтищева, П.А.Темина. 1998; 496.
10. Ю.Леонтьева И.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда как педиатрические проблемы. Клиническая лекция. Приложение к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии». М, 1997; 58.
11. Пузырев В.П., Карпов Р.С., Степанов В.А., Салюков В.Б. Скрининг генов подверженности к атеросклерозу. 1-я Всероссийская конференция по проблемам атеросклероза, посвященная 100-летию со дня рождения А.Л.Мясникова 8-9 июня 1999 г. М, 1999; 49.
12. Вельтищев Ю.Е. Этика, медицинская деонтология и биоэтика в педиатрии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Клиническая лекция. М, 1997; 69.
13. Scriver C.R, Beaudet A.L, Sly W.S, Valle D. (Eds.) The metabolic Basis of Inherited Diseases. 6<sup>th</sup> ed. NY: Mc Graw Hill, 1989; 1-2: 3006.
14. Краснопольская К.Д., Евдокименкова В.Н., Захарова Е.Ю. и др. Новые подходы к диагностике и профилактике наследственных болезней обмена. В сб.: Принципы организации и методические основы профилактики инвалидирующих наследственных болезней. М, 1996; 35-7.
15. Новиков П.В., Вельтищев Ю.Е. Роль наследственности в патологии детского возраста: методы диагностики, терапии, профилактики. Лекция для врачей. Российский вестник перинатологии и педиатрии (приложение). М, 2002; 81.

## 9.2. Медико-генетическое консультирование

Наследственная и врожденная патология занимает значительное место в структуре заболеваемости и смертности населения, особенно детского. По данным Все-

мирной организации здравоохранения, ежегодно рождается примерно 7,5 млн новорожденных с серьезными врожденными пороками развития, хромосомными и моно-

генными болезнями [1]. При таком грузе наследственной и врожденной патологии в системе здравоохранения всех стран должна быть организована медико-генетическая служба, предусматривающая помощь больным и их семьям. Эта помощь, прежде всего, направлена на предотвращение рождения больного ребенка в семье с высоким риском развития наследственного заболевания. Поэтому основные успехи практической работы врачей-генетиков связаны с профилактикой, хотя в последние годы сделан существенный прорыв и в области лечения, включая генотерапию.

Существуют два подхода к профилактике наследственной патологии: семейная профилактика через медико-генетическое консультирование и популяционная профилактика, базирующаяся на специальных программах скрининга в отношении той или другой наследственной патологии или гетерозиготного носительства мутантных генов, а также на различных санитарно-гигиенических мероприятиях, направленных на предотвращение воздействия вредных производственных факторов и неблагоприятных влияний окружающей среды. Общим звеном этих двух подходов является медико-генетическое консультирование.

Институт медико-генетических консультаций начал формироваться во всех странах, в первую очередь в США и Великобритании, после Второй мировой войны, хотя истоки этого направления относятся к гораздо более раннему времени. Одним из таких истоков является деятельность С.Н.Давиденкова, который еще в 30-е годы XX в. впервые в мире не только теоретически сформулировал, но и реализовал на практике принципы организации медико-генетических консультаций как центров профилактики наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью. В 1929 г. С.Н.Давиденков открыл медико-генетическую консультацию в Москве при Институте психиатрической профилактики, а затем, переехав в Ленинград, организовал медико-генетическую

консультацию при кафедре нервных болезней Ленинградского ГИДУВа, и эта консультация успешно функционировала до 1948 г.

По определению рабочего комитета Американского общества генетики человека (1974), медико-генетическое консультирование, представляет собой «...коммуникативный процесс, связанный с решением проблем, относящихся к появлению или риску появления наследственных болезней в семье. Этот процесс заключается в попытке одного или более квалифицированных специалистов объяснить пациенту или его семье диагноз, тип наследования, основные проявления, течение и доступное лечение наследственного заболевания; помочь семье принять определенное решение относительно репродуктивного поведения с учетом величины повторного риска и выбрать ряд действий в соответствии с этим решением, учитывая степень риска и семейные цели; помочь обратившимся лучше адаптироваться к болезни и риску повторения этой болезни» [2]. Исходя из этого определения, основные задачи медико-генетических консультаций включают:

- 1) установление точного диагноза наследственного заболевания;
- 2) определение типа наследования заболевания в данной семье;
- 3) расчет риска повторения болезни в семье;
- 4) определение наиболее эффективно-го способа семейной профилактики;
- 5) объяснение обратившимся в доступной форме сути медико-генетического прогноза и предлагаемых профилактических мероприятий.

Таким образом, перед медико-генетическими консультациями стоят две главные цели, одна из которых заключается в предотвращении появления в семье больного ребенка, вторая, не менее важная, в помощи обратившимся пациентам адаптироваться к генетической информации.

Наш 30-летний опыт работы позволяет представить причины и структуру обраще-



ний в медико-генетические консультации следующим образом (табл. 9.2.1-9.2.4). Эти сведения базируются на больших репрезентативных выборках и согласуются с данными ведущих медико-генетических консультаций мира [3, 4].

Как видно из представленных данных, самой частой причиной обращения является рождение ребенка с наследственной болезнью или врожденным пороком развития у здоровых родителей, так называемое «ретроспективное консультирование». Родители хотят знать прогноз здоровья для

следующего ребенка в этом или другом браке. Второе место занимают обращения для уточнения диагноза при подозрении на наследственную патологию у ребенка или у взрослого с целью выбора адекватного способа лечения или реабилитации. Третья группа консультирующихся состоит из здоровых людей, имеющих родственников с наследственными заболеваниями и желающих знать прогноз для себя и своих детей, это, так называемое «проспективное консультирование». Чаще всего обращаются семьи, имеющие больных с врожденными пороками развития и нервно-психическими заболеваниями. Больше половины обращений связаны с низким повторным риском.

Первоочередная задача, стоящая перед медико-генетическими консультациями и органами здравоохранения, заключается в выявлении лиц, нуждающихся в помощи врача-генетика, а в широком смысле - в создании сети генетической помощи, легкодоступной для всех, кто в ней нуждается. Для этого необходим региональный подход к планированию медико-генетической службы, основанный на изучении структуры популяции, величины генетического груза наследственной патологии и его качественной характеристики. Известно, что величина генетического груза в разных популяциях значительно колеблется [5, 6] и связано это с такими факторами популяционной динамики, нарушающими величины генных частот, как инбридинг, миграция, дрейф генов, мутации и селекция. Поэтому связь между размером популяции и количеством медико-генетических консультаций должна устанавливаться, в том числе, с учетом и этих факторов. При соблюдении этих условий медико-генетическая помощь будет, с одной стороны, легкодоступна, а с другой - обеспечит полный объем работы врача-генетика.

Схема медико-генетического консультирования представлена на рис. 9.2.1.

Большинство пациентов обращаются в медико-генетические консультации по

**Таблица 9 2 1 Группы населения, обращающиеся в медико-генетическую консультацию**

Группы обращающихся	Цель обращения	% семей
Здоровые супруги, имеющие больного ребенка	Прогноз потомства	62,3
Больные с наследственной патологией	Уточнение диагноза	30,5
Здоровые лица, имеющие больных родственников	Прогноз здоровья и потомства	5,5

**Таблица 9.2.2. Основные группы наследственной патологии в медико-генетической консультации**

Группы патологии	% семей
Врожденные пороки развития	30,6
Нервно-психические заболевания	27,8
Невынашивание беременности и бесплодие	18,2
Прочие	23,4

**Таблица 9.2.3. Структура обращений в медико-генетическую консультацию по типу наследования**

Группы заболеваний	% семей
Аутосомно-доминантные	9
Аутосомно-рецессивные	16,5
X-сцепленные	2
Хромосомные	20
Мультифакториальные	40
С неустановленным типом наследования	12,5

**Таблица 9 2 4. Распределение семей по уровню генетического риска**

Категории риска	q/ % семей
Низкий (до 5%)	58
Средний (до 20%)	17
Высокий (свыше 20%)	25



Рис. 9.2.1. Схема медико-генетического консультирования.

направлениям врачей разных специальностей, в первую очередь педиатров, так как примерно 70-80% наследственной и врожденной патологии проявляется в детском возрасте, а также по результатам скрининга на некоторые наследственные болезни.

Основное содержание работы медико-генетических консультаций заключается в составлении медико-генетического прогноза для обратившейся семьи, который включает в себя, по крайней мере, три элемента: точный диагноз заболевания, расчет повторного генетического риска и совет в отношении дальнейшего деторождения - выбор наиболее подходящих для семьи профилактических мероприятий [7].

**Точный диагноз заболевания** является абсолютно необходимым условием для любой консультации, так как на его основе базируется генетический прогноз для всей семьи. При наследственных заболеваниях в силу некоторых генетических закономерностей в патологический процесс

вовлекаются практически все системы и органы человека, так как мутантные гены могут экспрессироваться в любой ткани. Более того, один ген часто проявляет множественные эффекты, в результате чего поражаются одновременно несколько органов. Поэтому врач-генетик использует синдромологический подход к диагностике заболевания, пытаясь увязать все имеющиеся у больного симптомы с единой этиологией. При этом он нередко прибегает к консультациям врачей других специальностей - окулистов, дерматологов, невропатологов и др. Кроме того, медико-генетические консультации располагают большим арсеналом методов, позволяющих уточнить диагноз, главные из которых - клинико-генеалогический, цитогенетический, специальные биохимические методы, а в последнее время и методы ДНК-диагностики. Последние достижения в генетике, в особенности Программа «Геном человека», внесли замет-

ный вклад в понимание этиологии и патогенеза заболеваний человека, в обнаружение тех или иных молекулярных механизмов, приводящих к появлению клинических симптомов заболевания. Поскольку в настоящее время гены большинства наследственных болезней картированы, выделены и клонированы, диагностические возможности, включая пресимптоматическую и пренатальную диагностику, значительно расширяются, а следовательно, увеличивается точность прогнозирования.

**Расчет повторного генетического риска** базируется на теории вероятностей. Существуют два принципиальных подхода к оценке генетического риска: теоретические расчеты, основанные на законах формальной генетики, и эмпирические данные (нередко в качестве повторного риска используются эмпирические показатели частоты среди родственников определенных степеней родства). Методология вероятностного прогнозирования при менделирующих и неменделирующих заболеваниях существенно различается. Для менделирующих заболеваний достаточно четко разработаны теоретические основы оценки генетического риска, поэтому основная задача сводится к идентификации генотипа, лежащего в основе заболевания, и вероятностной оценке так называемой «сегрегационной частоты» в зависимости от генотипов родителей будущего ребенка. При сложнонаследующихся заболеваниях консультирование часто основывается на методе «черного ящика», то есть на чистом эмпиризме, поскольку при мультифакториальных заболеваниях, в принципе, невозможно устанавливать специфические дискретные генотипы, ответственные за развитие болезни. В подобной ситуации формальный генетический анализ, направленный на точное вероятностное прогнозирование, связан с применением специальных генетических моделей и сложных математических методов [8].

Расчет риска при моногенных заболеваниях (для любого типа наследования) обычно подразумевает анализ двух возможных ситуаций:

1) генотипы консультирующихся достоверно определены или предполагаются с большой долей вероятности,

2) генотипы консультирующихся неизвестны.

В первом случае, если тип наследования заболевания известен и по анализу родословной удастся идентифицировать генотипы обоих родителей, оценка риска производится в соответствии с простым менделевским расщеплением (рис. 9.2.2) [1-4].

Для случаев, входящих в эту ситуацию, существует следующее правило: если *a priori* на основании родословной удалось установить генотипы консультирующихся (тип брака), то никакая информация *a posteriori* (с учетом имеющихся детей) не может изменить соответствующую вероятность величины риска.

При кровно-родственных браках риск рождения больного ребенка, в первую очередь с аутосомно-рецессивным заболеванием, зависит от степени родственной близости супругов, мерой которой служит  $R$  - коэффициент родства (доля общих генов). Например, для двоюродных сибсов расчет риска проводится следующим образом:  $7_8(R) \times 4$  (латентная генетическая нагрузка в популяции)  $\times V_4 = \mathbf{Ua}$  (12,5%). К полученной величине риска следует прибавить 5% общепопуляционного риска.

В той ситуации, когда генотипы консультирующихся неизвестны, возникают более сложные генетические задачи, решение которых невозможно без применения соответствующих математических расчетов, основанных на теории вероятностей. В подобных случаях, исходя из конкретной родословной, выдвигается несколько рабочих гипотез о генотипах, и вероятность каждой из них оценивается с учетом не только априорной информации (по наследованию от родителей), но и апостериорной,

связанной с рождением детей. На рис. 9.2.3 изображена родословная с X-сцепленным заболеванием.

За консультацией обратилась тетка про-банда (11-3). Поскольку речь идет об X-сцепленном заболевании, возможность носительства патологического гена для этой женщины зависит от того, является ли носительницей ее мать (1-1). Можно предположить следующие генетические объяснения заболевания у ПИ:

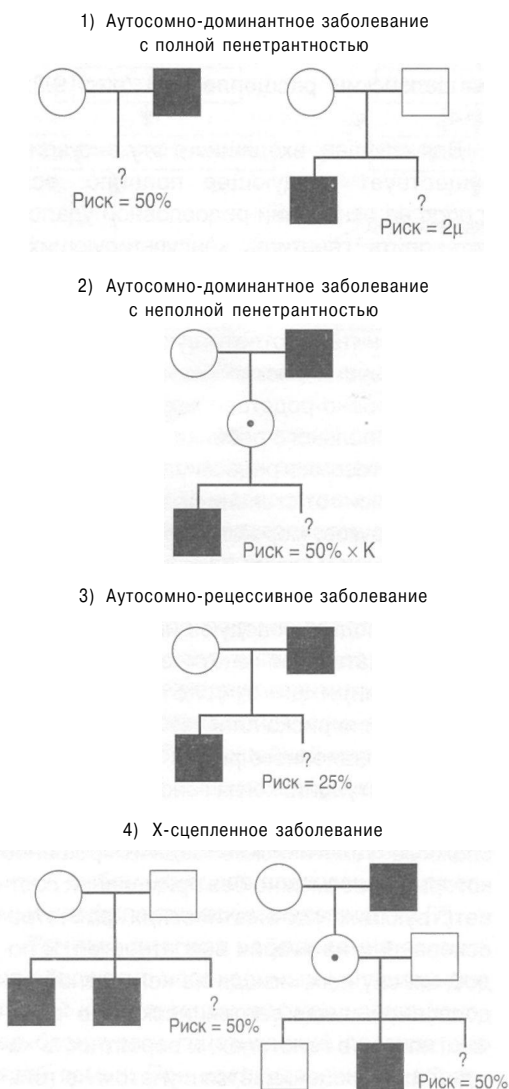


Рис 9 2 2 Расчет генетического риска при известных генотипах родителей.

А) 1-1 - гетерозиготная носительница аномального гена, она передала этот ген дочери II-2, которая, в свою очередь, передала его своему сыну ПИ.

В) 1-1 - гомозигота по нормальному аллелю, но она или ее муж передали новую мутацию дочери II-2, которая, будучи гетерозиготой, передала ее сыну 111-1, либо 1-1 и II-2 - гомозиготы по нормальному аллелю, но новая мутация возникла в половой клетке у II-2.

Только первая гипотеза (А) исходит из того, что И является гетерозиготной носительницей, и только в этом случае консультирующаяся может оказаться носительницей аномального гена. По правилам теории вероятностей, сумма вероятностей (P) всех гипотез равна 1, то есть  $P(A) + P(B) = 1$ . Логику дальнейших рассуждений и вычислений удобнее всего представить в виде следующей таблицы (табл. 9.2.5).

Итак, если для И вероятность носительства составила  $7_3$ , то для консультирующейся (ее дочери) она должна быть вдвое меньше и составляет  $У^6$ . В конечном итоге, риск рождения больного сына для П-3 составляет  $7_6 \times Y_r = Vis$  (то есть примерно 8%).

Следует заметить, что в подобных ситуациях последующее рождение детей у самой консультирующейся имеет большое значение для величины риска: рождение больного сына однозначно установит ее генотип (носительство патологического аллеля), а появление одного или нескольких здоровых сыновей снижает вероятность

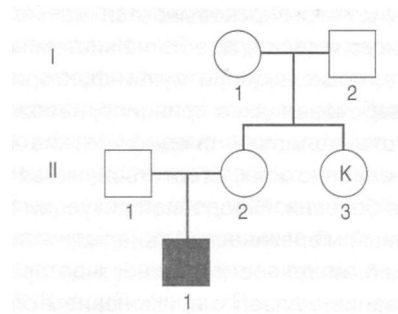


Рис 9 2 3. Пример расчета генетического риска при неизвестных генотипах родителей.

Таблица 9 2 5. Пример расчета генетического риска

Гипотезы о возможном генотипе 1-1	Носительница мутантного аллеля	Гомозигота по нормальному аллелю
Априорная вероятность (определяется по частоте носительства в популяции)	4ц (очень малая величина)	1 - 4ц - 1
Условная вероятность рождения внука (111-1) с X-сцепленным заболеванием	V,	2ц (возможность мутаций в I или II поколении)
Совместная вероятность	M	2ц
Шансы (соотношение совместных вероятностей)	1	2
Апостериорная вероятность (с учетом рождения больного внука)	V,	$\frac{1}{3}$

того, что их мать является гетерозиготной носительницей. В таком случае опять придется прибегать к расчетам с априорными, условными, совместными и апостериорными вероятностями по теореме Байеса.

Расчет риска при хромосомных и мультифакториальных болезнях основан на эмпирических данных. В практике медико-генетических консультаций используются таблицы эмпирического риска. При хромосомной патологии риск определен для каждого типа аномалий и возраста матери. При мультифакториальных болезнях значения эмпирического риска зависят от ряда факторов: семейной частоты, наследуемости признака, пола проба, тяжести поражения, формы заболевания.

Возможности медико-генетических консультаций значительно расширяет пренатальная диагностика, которая позволяет вероятностный прогноз перевести в однозначный диагноз наличия или отсутствия заболевания у плода. Как методические подходы к пренатальной диагностике, так и круг болезней, при которых она возможна, постоянно расширяются. К основным методам пренатальной диагностики, которые используются в практике медико-генетического консультирования, относятся: ультразвуковое исследование плода на сроке 14-20 нед беременности (с помощью которого можно обнаружить 70-80% всей врожденной патологии и, по желанию женщины, прервать беременность) и инвазивные методы - амниоцентез, биопсия хориона, кордоцентез,

обеспечивающие внутриутробную диагностику всех хромосомных болезней путем цитогенетического анализа, а также сотен наследственных болезней обмена и наследственных синдромов с помощью биохимических и молекулярно-генетических методов.

В последние годы появился новый довольно эффективный вид помощи семьям, в которых родился ребенок с врожденным пороком развития, - так называемая «периконцепционная профилактика», суть которой заключается в обеспечении оптимальных условий для созревания яйцеклетки, имплантации и раннего развития зиготы. Это достигается путем проведения ряда мероприятий в течение 2-3 мес до и после зачатия, основными из которых являются лечение хронических очагов инфекции у будущих родителей и прием поливитаминов с фолиевой кислотой в дозировке не менее 4 мг в сутки. Периконцепционная профилактика оказалась наиболее эффективной при дефектах нервной трубки, расщелинах губы и/или неба, редукционных пороках конечностей и некоторых врожденных пороках сердца [9, 10]. Кабинеты периконцепционной профилактики имеются при многих медико-генетических консультациях и центрах репродукции человека.

Таким образом, медико-генетическое консультирование является существенным дополнительным звеном системы медицинской помощи населению. Если оценивать пользу от выполнения советов врача-генетика относительно дальнейше-

го деторождения, то эффективность работы медико-генетических консультаций составляет 70-90% [11, 12]. Однако на современном этапе все большее внимание уделяется коммуникативной функции медико-генетического консультирования. Акценты смещаются в сторону помощи семье в адаптации к генетическому риску или в случаях появления наследственного заболевания у детей и родственников [13-11].

Современное медико-генетическое консультирование стремится, в первую очередь, к достижению психолого-образовательной цели, то есть направлено на помощь семье в социальной адаптации. Поэтому определение медико-генетического консультирования в настоящее время может звучать так: консультирование - это динамический психолого-образовательный процесс, который сосредоточивается на генетической информации; отношении между врачом-генетиком и пациентами можно назвать «терапевтически», так как в их основе лежит помощь в персонализированной генетической информации, направленной на их самоопределение, на повышение их способности к постоянному адаптированию [15]. Основная задача консультанта заключается в упрощении для пациентов способности использовать для себя получаемую генетическую информацию, помогающую минимизировать психологический стресс и повысить самоконтроль. Подобное «терапевтическое консультирование» касается таких психологических нарушений у консультирующихся, как чувство вины, снижение чувства собственного достоинства, социальная изоляция, стигматизация и др. Врач-генетик стремится объяснить генетический риск с той целью, чтобы пациенты могли как можно лучше выбрать пути принятия решения, обеспечивающие им нормальный стиль жизни. Конечно, оптимальным вариантом для всех консультирующихся будет такое решение, которое позволит уменьшить бремя гене-

тических болезней в семье и обществе, и большинство принимаемых решений бывает именно такими [16].

Но иногда принимаемые пациентами решения могут быть иррациональными с точки зрения здравого смысла. Например, семья, имеющая двух больных детей муковисцидозом, решается на рождение третьего больного ребенка, диагноз которому поставлен пренатально. В этом случае врач-генетик в целях психологического благополучия консультирующихся должен признать это решение как наиболее приемлемое для данной семьи, понять их поведение и помочь им в адаптации к создавшейся ситуации. Главное в таких случаях - добиться информационного согласия, уменьшения степени психологического надлома, укрепления чувства персонального контроля и адаптации к стресс-содержательному событию.

Таким образом, на современном этапе развития медико-генетического консультирования, наряду с основной целью профилактики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний в семье, возникает и вторая, не менее существенная цель - достижение психологического благополучия в адаптации к риску и появлению наследственной болезни в семье. Независимо от принятого консультирующимися решения, врач-консультант должен полагаться на него, как наиболее подходящее в психологическом отношении для конкретной семьи. Самым оптимальным вариантом функционирования медико-генетических консультаций в условиях современных диагностических технологий, новых подходов к лечению и профилактике наследственных и врожденных заболеваний, является достижение консенсуса этих двух целей [17]. Однако в обоих случаях путеводным принципом для врача-генетика является недирективное консультирование, предполагающее автономию или самоопределение и персональный контроль обратившихся в медико-генетическую консульта-

цию людей. Правомочно альтернативное поведение пациентов, направленное как на желание предупредить появление больного ребенка, так и на адаптацию к генетической болезни или риску. В лю-

бом случае необходимо стремиться найти пути к взаимному пониманию, что является ключом для дальнейшего совершенствования медико-генетического консультирования.

## Литература

1. Primary health care approaches for prevention and control of congenital and genetic disorders. WHO, Human Genetics Program. Geneva, 2000; 3-10.
2. Fraser F.C. Genetic counseling. *Am J Human Genet* 1974; 26: 636-61.
3. Emery A.E.N. Principles of genetic counseling. In: A.E.N.Emery, I.M.Pullen, eds. *Psychological aspects of genetic counseling*. London: Academic Press, 1984; 1-4.
4. Kelly T.E. Genetic counseling. In: *Clinical genetic counseling*. Chicago, IL: Year book medical publishers, Inc, 1986; 343-64.
5. Фогель Ф, Мотульски А. Генетика человека. Пер. с англ. Т. 2. М.: Мир, 1990; 269-96.
6. Наследственные болезни в популяциях человека. Под ред. Е.К.Гинтера, М.: Медицина, 2002; 132-63.
7. Козлова СИ, Демикова Н.С, Семанова Е, Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996; 345-60
8. Мерфи Э.А, Чейз Г.А. Основы медико-генетического консультирования. М.: Медицина, 1979; 102-82, 228-36, 303-35.
9. Hollinsworth D.R, Jones O.W. Preconception and early postconception counselling. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 8: 811-4.
10. Козлова СИ. Периконцепционная медикаментозная профилактика наследственных и врожденных заболеваний. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под ред. Ф.Д.Царегородцева, В.А.Таболкина. М.: Медпрактика-М, 2002; 11-9.
11. Bernhardt B.A, Biesecker B.B, Mastromarino C. Goals, benefits and outcomes of genetic counseling: client and genetic counselor assessment. *Am J Med Genet* 2000; 94:189-97.
12. Fishbein M, Tiandis H.C, Kanfer F.H, et al. Factors influencing behavior and behavior change. In: *Handbook of Health Psychology*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 2001; 3-18.
13. Kessler S. Notes and reflections. *Psychological aspects of genetic counseling*. NY.: Wiley-Liss, Inc, 2000; 165-73.
14. White V. «Fiespect for autonomy» in genetic counseling: an analysis and proposal. *J Genet Counsel* 1997; 6: 297-313.
15. Biesecker B, Peters K. Process studies in genetic counseling: peering into the black box. *Am J Med Genet* 2001;94:163-9.
16. Biesecker B, Marteau T.M.The future of genetic counseling: an international perspective. *Nat Genet* 1999; 22:133-7.
17. Biesecker B.D. Goals of genetic counseling. *Clin Genet* 2001; 60(5): 323-30.

## 9.3. Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика является наиболее эффективным средством профилактики наследственной патологии, позволяющим отойти от вероятностного прогноза и однозначно решить вопрос о наличии или отсутствии поражения плода [ 1 , 2]. Возможность выявления аномального плода с последующим прерыванием беремен-

ности позволяет многим женщинам, у которых велик риск рождения тяжелобольного ребенка, решиться на повторную беременность [3, 4].

К основным методам пренатальной диагностики относятся: ультразвуковое исследование; определение уровня а-фетопротеина, эстриола, хорионического гона-

дотропина и 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови матери (в 16-20 нед беременности); амниоцентез в I и II триместрах беременности; биопсия ворсин хориона и плаценты; получение крови и кожи плода.

Использование только этих технологий дает возможность снизить число рождений детей с наследственной и врожденной патологией плода примерно на 30% [4, 5]. Следует подчеркнуть, что эффективность таких исследований пропорциональна полноте охвата ими беременных. При полном охвате можно снизить частоту хромосомной патологии на 40-45%, дефектов нервной трубки на 85-90%.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ)** занимает особое место в пренатальной диагностике. Анализ врожденных пороков развития плода, диагностированных с помощью УЗИ во время беременности, показал четкую зависимость между характером порока и сроком его выявления (табл. 9.3.1). Следующие врожденные пороки развития плода можно диагностировать с помощью УЗИ уже в конце I-начале II триместров беременности: анэнцефалию, голопрозэнцефалию, экзэнцефалию, лимфангиомы шеи, омфалоцеле, гастрошизис, неразделившиеся плоды, амелию, ахондрогенез I типа, аморфный плод при многоплодной беременности. Точность диагностики этих пороков развития во II-III триместрах беременности приближается к 100%.

Для своевременной диагностики врожденных пороков развития плода ультразвуковое обследование проводят всем беременным не менее 3 раз в течение беременности, а по показаниям (осложненный анамнез или подозрение на порок развития плода) - через каждые 3-4 нед, с тщательным исследованием всех органов и систем плода.

• Первое УЗИ проводится на 10-14 нед беременности. В эти сроки оцениваются, главным образом, толщина воротникового пространства и размер косточек плода. Кроме того, можно обнаружить перечис-

ленные выше грубые дефекты развития. Толщина воротникового пространства от 3 мм и более - важный маркер хромосомной патологии у плода. Скрининг трисомии 21 (синдром Дауна) по толщине воротникового пространства у плода в эти сроки беременности и возрасту беременной женщины может выявить значительное число случаев этой патологии при частоте ложноположительных результатов 5%.

• Второе УЗИ проводится на 20-24 нед. В этот срок наблюдается максимальная эффективность УЗИ в выявлении ВПР разной природы - до 80-85%. Помимо выявления ВПР, при проведении УЗИ оценивается наличие экзогенных маркеров хромосомных болезней, к которым во II триместре относятся: мало- и многоводие, водянка плода, внутриутробная задержка развития, кистозные гигромы шеи, вентрикуломегалия, гиперэхогенный кишечник, утолщение шейной складки, фетоплацентарная недостаточность, наличие только двух сосудов в пуповине и другие.

• Третье УЗИ проводится на 32-34 нед с целью обнаружения ВПР с поздним проявлением и функциональной оценкой состояния плода. На этом этапе принимается тактика предстоящего родоразрешения.

Точность диагностики врожденных пороков развития во всей популяции составляет 87%, в группе повышенного риска - 90%. Ложноотрицательные результаты в основном обусловлены проведением исследования до появления видимых анатомических изменений, наличием небольших пороков развития (чаще всего сердца, лицевой части черепа, дистальных отделов конечностей), положением плода, затрудняющим визуализацию его отдельных органов или частей, недостаточно тщательным проведением исследования [4].

Частота ложноотрицательных результатов составляет 8,5%, а ложноположительных - 5,3%. Специфичность метода - 94,7%, чувствительность - 91,5%.

При гидроцефалии наблюдается увеличение размеров головки плода по сравне-



Таблица 9.31. Взаимосвязь между пороком развития и сроком его выявления

Органы	Срок беременности (в нед)			
	до 12	13-20	21-28	29-40
ЦНС	Ацефалия, анэнцефалия, экзэнцефалия, инициефалия	Черепно- и спинно-мозговые грыжи, гидроцефалия	Крупные пороки головного мозга и лицевого черепа, расщелины спинного мозга, верхней губы и нёба	Микроцефалия, мелкие пороки головного мозга и лицевого черепа
Желудочно-кишечный тракт		Омфалоцеле, гастрошизис, агенезия желудка	Атрезия пищевода и двенадцатиперстной кишки, гепатомегалия, агенезия желчного пузыря, диафрагмальная грыжа	Макроглоссия, атрезия кишечника, неперфорированный анус
Мочевыделительная система		Агенезия обеих почек, мультикистоз, поликистоз	Агенезия одной почки, дистопия почек, атрезия уретры и мочеточников, гидронефроз	Экстрофия мочевого пузыря
Сердечно-сосудистая система		Нарушения ритма	Крупные пороки сердца, транспозиция сосудов, гидроперикард	Мелкие пороки сердца и крупных сосудов
Костная система	Ахондрогенез I типа	Амелия, ахондроплазия	Артрогрипоз, деформации	Синдактилии, отсутствие отдельных костей
Множественные пороки развития	Сросшаяся двойня, аморфный плод, лимфангиома шеи	Лимфангиомы, тератомы, сиреномелия	Различные сочетания системных пороков	Различные сочетания системных пороков

нию с размерами его туловища в сопоставлении с предполагаемым сроком беременности. Отмечается также увеличение скорости ее роста при динамическом наблюдении. Диагноз гидроцефалии не вызывает сомнения, если бипариетальный диаметр головки превышает 11 см. Однако иногда может встречаться так называемая «скрытая» гидроцефалия, то есть не сопровождающаяся заметным увеличением размеров головки плода. В этих случаях особое внимание следует обращать на боковые желудочки и рога боковых желудочков мозга. Увеличение этих структур мозга также свидетельствует о наличии гидроцефалии [6].

Микроцефалия является пороком центральной нервной системы, выявление которого даже в III триместре беременности представляет значительные трудности. Это связано с выраженными индивидуальными особенностями размеров головки плода. Наиболее надежным диагно-

стическим признаком микроцефалии является отставание бипариетального размера более чем на 4,5 нед, по сравнению со средней теоретической величиной, характерной для данного срока беременности, при одновременном отсутствии отставания в размерах грудной клетки и живота плода. Резко выраженное снижение или почти полное прекращение роста бипариетального размера головки плода также свидетельствуют о наличии микроцефалии. Помимо величины бипариетального размера, следует учитывать лобно-затылочный размер и окружность головки, которые в совокупности позволяют дать более объективную оценку состояния плода.

Мозговые грыжи наблюдаются в различных местах черепа, однако наиболее часто и особенно крупные дефекты встречаются в области затылка. На эхограммах при наличии этой патологии выявляются округлой или овальной формы образова-

ния, интимно связанные с черепом плода [7]. Небольшое расщепление позвоночника (*spina bifida*) обнаруживается с трудом. При использовании ультразвукового метода исследования преимущественно выявляются значительные дефекты позвоночника, сопровождающиеся выпячиванием наружу твердой мозговой оболочки.

**Скрининг сывороточных маркеров матери.** В настоящее время важную роль в выявлении женщин, входящих в «группы риска» по рождению детей с врожденной и наследственной патологией, имеет определение альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина, эстриола и 17-гидроксипрогестерона (АФП, ХГ, ЕЗ, 17-ОП) в сыворотке крови матери. Оптимальными сроками для проведения исследования АФП, ХГ, ЕЗ, 17-ОП являются 16-20 нед беременности.

**Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)** представляет собой классический гормон беременности. Синтез ХГЧ осуществляется клетками синцитиотрофобласта. Показано, однако, что к синтезу ХГЧ клетки-зиготы способны уже на стадии восьми blastomeres. Поскольку биологическая активность ХГЧ имитирует активность двух гонадотропинов - лютеинизирующего и фолликулостимулирующих гормонов, ХГЧ стимулирует персистенцию желтого тела и синтез половых гормонов. Ко времени достижения зиготой (бластоцистой) полости матки синтезируется такое количество ХГЧ, которое необходимо для предотвращения атрезии желтого тела.

С появлением технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и созданием высокоспецифичных методов определения ХГЧ стало возможным проследить сроки появления ХГЧ в крови женщины после переноса эмбриона в полость матки. Уже через 4-5 дней после переноса в крови определяется ХГЧ. При физиологическом развитии эмбриона уровень ХГЧ в крови матери удваивается каждые два дня (показатель нормального течения ранней беременности). Именно на этой стадии происходит основная селекция жизнеспособных эмбрионов.

Те эмбрионы, которые активно синтезируют ХГЧ, сохраняются, так как в этих условиях гормоны активно функционирующего желтого тела вызывают прекращение циклической активности яичников и обеспечивают адекватную трансформацию эндометрия. Недостаточный синтез ХГЧ приводит к атрезии желтого тела и к наступлению менструации, в результате чего эмбрион не имплантируется.

Активный синтез ХГЧ продолжается до 9-10 нед беременности, то есть до времени окончательного формирования плаценты. Затем уровень гормона в крови и, соответственно, в моче снижается и остается постоянным до конца беременности (табл. 9.3.2). Следует учитывать, что ряд препаратов (синтетические гестагены), широко применяемых для лечения невынашивания беременности, вызывают активацию синтеза ХГЧ. При многоплодной беременности содержание ХГЧ в крови увеличивается пропорционально числу плодов.

Определение ХГЧ в сыворотке крови (или в моче) может быть использовано для ранней диагностики беременности, оценки состояния плода, выявления эктопической беременности и пренатальной диагностики.

**Альфа-фетопротеин (АФП)** представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 65 кДа. АФП - эмбриональный белок и составляет около 30% плазменных белков плода. Физиологическая роль АФП до конца не изучена. Синтез АФП у плода начинается с 5 нед гестации в желточном мешке, печени и желудочно-кишечном тракте. В кровь беременной этот белок поступает через плаценту и непосредственно из амниотической жидкости. Обмен АФП между плодом и околоплодными водами и его проникновение в кровь беременной зависят от состояния почек и желудочно-кишечного тракта плода, а также от проницаемости плацентарного барьера. Содержание АФП в крови беременной начинает нарастать с 10-й нед гестации, максимальная концентрация определяется на 32-34 нед, после чего его содержание снижается (табл. 9.3.3).

Таблица 9.3.2. Содержание ХГЧ (р-ХГЧ) в сыворотке крови в динамике физиологической беременности

Срок беременности, нед	Медиана, МЕ/л	Нормативные пределы, МЕ/л
1-2	150	50-300
3-4	2 000	1 500-5 000
4-5	20 000	10 000-30 000
5-6	50 000	20 000-100 000
6-7	100 000	50 000-200 000
7-8	70 000	20 000-200 000
8-9	65 000	20 000-100 000
9-10	60 000	20 000-95 000
10-11	55 000	20 000-95 000
11-12	45 000	20 000-90 000
13-14	35 000	15 000-60 000
15-25	22 000	10 000-35 000
26-37	28 000	10 000-60 000

В качестве маркера грубых пороков развития нервной трубки, желудочно-кишечного тракта и почек плода АФП используется в скринирующих программах. Наибольшее диагностическое значение с целью выявления ВПР имеет определение его содержания в 16-18 нед гестации.

АФП является универсальным неспецифическим маркером состояния плода. В 80-95% случаев изменения его уровня связаны с наличием акушерской патологии у матери. Поэтому определение АФП во второй половине беременности может проводиться в комплексе с плацентарными гормонами с целью оценки функционального состояния фетоплацентарной системы.

Повышение содержания альфа-фетопротейна в сыворотке крови беременных позволяет выделить женщин, входящих в «группы риска» по рождению плода с открытыми пороками развития центральной нервной системы.

Снижение содержания альфа-фетопротейна в сыворотке матери может свидетельствовать о наличии у плода синдрома Дауна.

**Эстриол** является третьим маркером ВПР. Этот гормон активно синтезируется фетоплацентарным комплексом. Субстратом для синтеза эстриола служит дегидроэпиандростерон, вырабатываемый надпочечниками плода.

Фетальная зона коры надпочечника плода начинает функционировать одно-

Таблица 9.3.3. Содержание АФП в сыворотке крови в динамике физиологической беременности

Срок беременности, нед	Медиана, Ед/мл	Нормативные пределы, Ед/мл
От 0 до 12		< 15
13	19	15-25
14	24	15-30
15	29	15-60
16	33	17-65
17	38	19-75
18	43	22-85
19	48	25-95
20	53	27-105
21	58	32-110
22	63	37-115
23	68	42-120
24	73	47-125
25	78	52-130
26	83	57-135
27	88	62-140
28	93	67-145
29	98	72-150
30	103	77-155
31-32	140	100-250

временно с дефинитивной, но основной ее продукт - сульфат дегидроэпиандростерона (ДГА-S). ДГА-S попадает или в плаценту и там превращается в свободный ДГА, из которого затем образуется эстриол, или в печень плода, где гидроксимируется с образованием 16ОН-ДГА-3. В плаценте это соединение превращается в эстриол, который затем переходит в кровь матери. Эстриол обладает слабой эстрогенной активностью, и его биологическая роль заключается во взаимодействии со структурами матки. Как правило, содержание эстриола в крови матери коррелируется с активностью надпочечников плода, так как сульфатазная активность плаценты снижается очень редко.

При нормально развивающейся беременности продукция эстриола повышается в соответствии с увеличением срока беременности и ростом плода (табл. 9.3.4).

**17-гидроксипрогестерон (17-ОП)** является дополнительным маркером, используемым в пренатальной диагностике наследственной патологии. В норме этот стероид служит субстратом для синтеза кортизола в надпочечниках. При врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) происходят

Таблица 9.3.4. Содержание эстриола в периферической крови во время беременности

Срок беременности, нед	Уровень эстриола в крови нмоль/л	
	медиана	нормативный параметр
6-7	1,2	0,6-2,5
8-9	1,6	0,8-3,5
10-12	4,0	2,3-8,5
13-14	8,0	5,7-15,0
15-16	10,0	5,4-21,0
17-18	12,0	6,6-25,0
19-20	15,0	7,5-28,0
21-22	24,0	12,0-41,0
23-24	28,0	18,2-51,0
25-26	31,0	20,0-60,0
27-28	32,0	21,0-63,5
29-30	35,0	20,0-68,0
31-32	38,0	19,5-70,0
33-34	43,0	23,0-81,0
35-36	52,0	25,0-101,0
37-38	64,0	30,0-112,0
39-40	65,0	35,0-111,0

мутации генов, ответственных за определенные этапы стероидогенеза. Чаще всего мутации затрагивают ген, ответственный за синтез фермента 21-гидроксилазы. В результате синтез кортизола резко снижается, и в крови плода, амниотической жидкости и крови матери возрастает концентрация 17-ОП. Таким образом, 17-ОП представляет собой патогенетический маркер ВГКН.

При физиологической беременности уровень 17-ОП в периферической крови матери во II и III триместре не превышает 14 нмоль/л (табл. 9.3.5) [8].

При поражении плода (ВГКН) уже в I триместре отмечается повышение уровня 17-ОП в крови матери до 12 нмоль/л и выше. Во II триместре эти величины возрастают до 20-35 нмоль/л. Еще более выраженным это увеличение отмечается в амниотической жидкости (до 35 и 50 нмоль/л, соответственно, во II и III триместрах). При «мягких» формах ВГКН повышение концентрации 17-ОП в крови матери и в амниотической жидкости менее выражено.

Таким образом, включение 17-ОП в схему обязательного обследования беременных женщин позволяет своевременно диагностировать ВГКН и попытаться начать терапию этого заболевания пренатально.

Количественное содержание уровней маркеров (АФП, ХГ, ЕЗ) может меняться в различных популяциях и этнических группах населения и зависит от метода определения. Поэтому индивидуальные уровни маркеров у беременных следует оценивать с помощью показателя МоМ (Multiple of Median). Этот показатель представляет собой отношение индивидуального значения маркера к медиане соответствующего нормативного ряда, установленной для определенной популяции.

Нормальными значениями сывороточных маркеров для любого срока беременности принято считать показатели МоМ от 0,5 до 2,0.

Повышение содержания альфа-фетопротеина в сыворотке крови беременных дает возможность выделить среди них женщин с риском развития открытого порока центральной нервной системы плода (расщелина спинного мозга, анэнцефалия и др.).

При наличии высокого уровня АФП в сыворотке крови диагноз уточняется с помощью УЗИ и определения альфа-фетопротеина в амниотической жидкости.

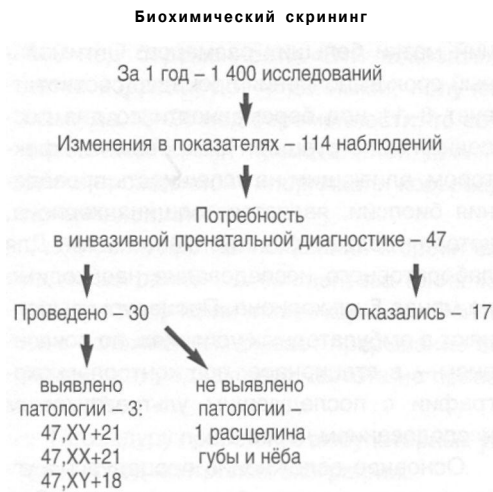
Установлена взаимосвязь между снижением содержания альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери и синдромом Дауна у плода.

Обнаружение в сыворотке крови беременной низкого уровня альфа-фетопротеина в сочетании с увеличением содержания хорионического гонадотропина и уменьшением уровня эстриола является показанием для проведения амниоцентеза или кордоцентеза, с последующим определением кариотипа плода.

Используемые сывороточные маркеры не являются специфичными для синдрома Дауна, поэтому не все случаи этого забо-

Таблица 9.3.5. Содержание 17-гидроксипрогестерона (17-ОП) в крови при физиологической беременности

Гормон	I триместр	II триместр	III триместр
17-ОП	2,8-4,3 нмоль/л	6,1-14,1 нмоль/л	6,1-14 нмоль/л



**Рис 9.3.1. Результаты скрининга сывороточных маркеров крови матери с применением программы PRISCA.**

левания у плода сопровождаются подобными отклонениями уровней маркеров. Кроме того, эти изменения могут наблюдаться и при других патологических состояниях плода, сопутствующей акушерской патологии у матери и даже у здорового плода. Вероятность выявления синдрома Дауна обычно не превышает 60-70%.

Для повышения точности в расчетах риска по синдрому Дауна, синдрому Эдвардса и открытым порокам ЦНС может быть использована автоматизированная программа PRISCA (предложена «Медицинской компанией ОМБ»), которая базируется на данных исследования 3-х сывороточных маркеров (ХГЧ, АФП и ЕЗ), скорректированных по срокам беременности и с учетом возраста, массы тела и анамнеза беременной.

В качестве примера приводим результаты собственного скрининга с применением программы PRISCA (рис. 9.3.1).

**Инвазивные методы пренатальной диагностики** включают биопсию хориона, амниоцентез, плацентоцентез, кордоцентез и биопсию кожи плода. Применение этих методов обоснованно в тех случаях, когда имеется вероятность рождения ребенка с тяжелым наследственным заболе-

ванием, лечение которого невозможно или малоэффективно, и риск рождения больного ребенка выше риска осложнений после применения методов пренатальной диагностики, а также существует точный тест для пренатальной диагностики и имеется лаборатория, оснащенная необходимой аппаратурой и реактивами. Кроме того, должно быть получено согласие консультируемой семьи на прерывание беременности.

Суть современной инвазивной пренатальной диагностики состоит в том, что если существует маркер (цитогенетический, биохимический, молекулярно-генетический, иммунологический, гормональный и др.), на основании которого можно поставить диагноз заболевания в постнатальном периоде, то, используя тот же маркер, можно определить врожденную и наследственную патологию и у плода.

Основными показаниями к инвазивной пренатальной диагностике являются:

- структурная перестройка хромосом у одного из родителей;
- возраст матери старше 35 лет;
- рождение ранее ребенка с множественными врожденными пороками развития;
- пренатально диагностируемые моногенные заболевания;
- наличие маркеров хромосомной патологии, по данным УЗИ или результатам исследования АФП, ХГ, 17-ОП, ЕЗ;
- осложненное течение беременности (угроза выкидыша, многоводие, гипотрофия плода).

Если в результате пренатальной диагностики выявляется патология плода, не поддающаяся внутриутробной или постнатальной терапии, беременность может быть прервана. После прерывания беременности необходимо осуществить верификацию данных пренатальной диагностики с использованием лабораторных методов исследования и провести патологоанатомическое исследование плода.

С помощью инвазивной пренатальной диагностики патология у плода определя-

ется примерно в 3,2% случаев, а общее число осложнений в результате ее проведения не превышает 1%.

**Биопсия** хориона осуществляется с 7 нед беременности. Впервые в мире биопсия хориона с диагностической целью была выполнена нами в конце 70-х годов. В настоящее время исследование ткани хориона позволяет осуществить диагностику широкого спектра хромосомных и генных заболеваний.

Кариотип плода можно получить по клеткам хориона с помощью культивирования и «прямым» методом. При этом возможны ошибки, обусловленные загрязнением образцов материнскими клетками, мозаицизмом клеток плода, физиологической полиплоидией.

Пренатальную диагностику наследственных болезней обмена, гемоглобинопатию и сцепленных с X-хромосомой заболеваний осуществляют на основе анализа ДНК, выделяемой из ткани хориона, после предварительного молекулярно-генетического обследования родителей и больного ребенка. Если описанным способом провести диагностику невозможно (отсутствуют ДНК-зонды или больной ребенок умер), в культуре клеток ткани хориона определяют содержание соответствующего фермента или ограничиваются определением пола плода (при X-сцепленной патологии).

Способы получения ворсин хориона могут быть условно разделены на несколько групп: биопсией (щипцами, пинцетом), аспирацией (специальным катетером или иглой), в сочетании с эндоскопией. Наиболее распространенными из них являются трансцервикальная биопсия щипцами, трансцервикальная аспирация специальным катетером (например, трофоканом) и трансабдоминальная аспирация с использованием иглы (хориоцентез).

Проведение манипуляции противопоказано при наличии клинических симптомов прерывания беременности, острых инфекционных заболеваниях, наличии инфекции

в половых путях, опухолевидных образований матки больших размеров. Оптимальный срок выполнения процедур соответствует 8-11 нед беременности со дня последней менструации. Немаловажным фактором, влияющим на успешность проведения биопсии, является толщина хориона, которая должна быть не менее 1 см. Для лабораторного исследования необходимо не менее 5 мг хориона. Процедуры выполняют в амбулаторных условиях, по показаниям - в стационаре, под контролем эхографии с последующим ультразвуковым исследованием через 3 ч.

Основное осложнение процедуры - угроза прерывания беременности. Она может быть обусловлена нарушением целостности плодного яйца, инфицированием или образованием гематомы после проведения манипуляции. В настоящее время в результате проведения биопсии под ультразвуковым контролем частота этих осложнений значительно снизилась и не превышает 2%.

**Амниоцентез.** Методика получения ткани хориона в настоящее время является основной для проведения пренатальной диагностики в I триместре беременности [9]. Для проведения процедур необходимы технические навыки и специальное оснащение. При исследовании амниотической жидкости можно определить кариотип плода, уровень содержания некоторых ферментов, гормонов, альфа-фетопротеина, а также провести анализ ДНК.

В I триместре беременности (8-12 нед) по культуре клеток амниотической жидкости можно получить кариотип плода только в 68% наблюдений. Наиболее успешно амниоцентез в I триместре может быть применен для пренатальной диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы. Определение в амниотической жидкости 17-гидроксипрогестерона - гормонального маркера недостаточности 21-гидроксилазы обнаружило достоверное повышение его concentra-

ции при заболевании плода уже на 8-9 нед беременности. Эти показатели четко коррелируют с данными, полученными на 18-20 нед беременности, то есть в обычные сроки пренатальной диагностики врожденной гиперплазии коры надпочечников плода.

Условия, противопоказания и сроки выполнения раннего амниоцентеза такие же, как при получении ткани хориона. Основным осложнением бывает прерывание беременности, однако его частота не превышает 1%.

Процедуру проводят в амбулаторных условиях под контролем эхографии.

Исследование амниотической жидкости возможно и в более поздние сроки беременности, оптимально в 17-20 нед. Амниоцентез во втором триместре беременности получил наиболее широкое распространение. Показания для его проведения, условия, противопоказания, характер возможных осложнений и методика аналогичны раннему амниоцентезу. Количество извлекаемой амниотической жидкости в среднем составляет 30 мл. Исследуя ее, можно диагностировать хромосомную патологию плода, некоторые аутосомно-рецессивные заболевания и наследуемые сцепленно с полом, пороки развития центральной нервной системы по уровню содержания альфа-фетопротеина.

Для диагностики некоторых наследственных заболеваний (в частности, хромосомной патологии и ряда болезней обмена) требуется культивирование клеток амниотической жидкости. Это удлиняет время диагностики на 2-3 недели, а иногда, примерно в 2-3% наблюдений, не позволяет поставить диагноз. Определенные проблемы возникают в тех случаях, когда в амниотическую жидкость попадает кровь матери. После этого, как правило, приходится использовать метод кордоцентеза.

**Кордоцентез.** Получение крови плода во II триместре беременности возможно для диагностики многих наследственных заболеваний (в том числе болезней кро-

ви), иммунодефицитных состояний. По лимфоцитам крови плода в течение нескольких дней можно установить кариотип. Вне зависимости от срока беременности это необходимо делать и тогда, когда при ультразвуковом исследовании диагностированы пороки развития у плода. Это позволяет решать вопрос о целесообразности проведения внутриутробной или постнатальной коррекции и о методе родоразрешения.

Процедура противопоказана при наличии симптомов прерывания беременности, больших опухолевидных образований матки и придатков, острых инфекционных заболеваний.

Получение крови плода проводят в амбулаторных условиях, начиная с 17 нед беременности, под постоянным контролем эхографии. Характер и частота осложнений зависят от техники, используемой для получения крови плода. Наиболее часто встречается самопроизвольный выкидыш (в 1-2%).

В настоящее время кордоцентез считается основным методом получения крови плода. В начале осуществляют трансабдоминальный амниоцентез, а затем под контролем эхографии пунктируют вену пуповины вблизи места ее отхождения от плаценты. Оптимальный срок для проведения кордоцентеза - 22-24 нед беременности.

Использование кордоцентеза открывает широкие перспективы не только в отношении пренатальной диагностики наследственных заболеваний. Определение нормативных показателей крови плода и поиск соответствующих маркеров позволят оценить такие состояния, как гипотрофия, токсикозы беременных, гемолитическая болезнь [10]. Таким образом, этот метод в ближайшем будущем может стать одним из основных в акушерской клинике.

**Плацентоцентез** (пункцию плаценты) для получения ткани плода можно использовать, начиная с 14 нед беременности. Методика аналогична хориоцентезу в I триместре беременности. При плацентоценте-

Таблица 9 3 6 Пренатально диагностируемая патология плода

Характер нарушения	Метод диагностики	Сроки беременности, нед	Исследуемый объект
Врожденные пороки развития	Эхография	С 11-12 и до конца беременности	Фенотип плода
Пороки развития ЦНС	Эхография	С 11-12 и до конца беременности	Фенотип плода
Хромосомные заболевания (синдром Дауна, Патау, Эдвардса и др.)	Определение уровня альфа-фетопротеина	17-22	Сыворотка крови беременной, амниотические воды
	Определение кариотипа	8-11	Сыворотка крови из пуповины
		17-22	Ткань хориона или амниотические воды
		17-26	Амниотические воды, ткань плаценты
Патология, сцепленная с полом (гемофилия, миопатия Дюшенна и др.)	Определение кариотипа	8-11	Ткань хориона или амниотические воды
	ДНК-анализ	17-22	Амниотические воды, ткань плаценты
Болезни обмена (Тяя-Сакса, муковисцидоз и др.)		17-26	Кровь из пуповины
	Определение уровня фермента	8-11	Ткань хориона или амниотические воды
	ДНК-анализ	17-22	Амниотические воды, ткань плаценты
Врожденная гиперплазия коры надпочечников		17-26	Кровь из пуповины
	Определение уровня	8-11	Амниотические воды
	17-гидроксипрогестерона,	17-22	Амниотические воды
	ДНК-анализ	17-26	Кровь из пуповины
Некоторые наследственные болезни кожи	Морфологическое исследование	НLA-типирование	Амниотические воды
			Кровь из пуповины
		18-24	Кожа плода

зе существует большая вероятность получения клеток материнского происхождения, чем при хориоцентезе, амниоцентезе или кордоцентезе.

**Биопсию кожи плода** с последующим морфологическим исследованием с целью пренатальной диагностики летального буллезного эпидермолиза и ихтиозиформной эритродермии Брока можно провести во втором триместре беременности [11]. Процедура имеет те же противопоказания, что и получение крови плода.

Существуют несколько способов биопсии кожи плода. Оптимальным из них является проведение процедуры под контролем эхографии.

В табл. 9.3.6 суммированы данные о возможностях пренатальной диагностики наследственной патологии.

#### **Пренатальная диагностика синдрома Дауна**

Синдром Дауна (трисомия 21) - давно известная хромосомная патология. Многократно предпринимавшиеся попытки найти эффективные средства терапии оказались безуспешными. Рождение ребенка с синдромом Дауна (СД) - всегда трагедия для семьи, которой приходится решать очень трудные морально-этические и другие проблемы, связанные с отказом от ребенка еще в родильном доме или же воспитанием его в домашних условиях. Являясь инвалидами с детства



ва, эти дети требуют постоянного надзора, обучения их элементарным правилам поведения и санитарной гигиены. Современная медицина позволяет успешно преодолевать возникновение у них соматических и инфекционных заболеваний, врожденные пороки развития подвергаются хирургической коррекции и, следовательно, продолжительность их жизни может достигать 40-60 лет.

Согласно современной концепции пренатальной профилактики пороков развития и хромосомных заболеваний, важнейшим является формирование групп высокого риска по данной патологии во время беременности и до ее наступления [3, 4, 12].

В настоящее время поиск ранних маркеров СД проводится по трем основным направлениям: обнаружению ультразвуковых (УЗ) маркеров, созданию и использованию биохимических маркеров и применению инвазивных методов пренатальной диагностики для кариотипирования плода [13-15].

**Ультразвуковые маркеры.** До сих пор не определены диагностические критерии и прогностическое значение многих эхографических маркеров СД. Тщательно анализируется каждый «зафиксированный» эхографический маркер СД, какой бы прогностической ценностью он ни обладал. Выделяют более или менее значимые маркеры. Традиционно считается, что утолщение «воротниковой» зоны в I триместре беременности, задержка формирования носовой кости до 14 недель беременности - являются достаточно специфичными для плода с СД и эффективно могут использоваться в формировании группы риска в ранние сроки беременности. Чувствительность этих маркеров в диагностике СД достигает 73%.

Среди предлагаемых маркеров в более поздние сроки, чаще других встречаются врожденные пороки сердца (52,6%), уплощенный профиль лица (52%), гиперэхогенные фокусы в сердце, гиперэхогенный кишечник, гидронефроз, пиелюктазия, атрезия двенадцатиперстной кишки, укорочение бедренной кости (30%), патология пуповины, омфалоцеле и многие другие [16, 17].

Наиболее трудными для диагностики являются варианты синдрома, проявляющиеся эхографически только особенностью соотношения фетометрических параметров, тогда как другие ультразвуковые маркеры отсутствуют или слабо выражены. Особенно эффективным оказалось использование коэффициентов морфофетометрии: отношение бипариетального размера головы (БПР) к длине бедренной кости (ДБК), длины бедренной кости к среднепопуляционной величине (ДБКср.). Информативность этих коэффициентов достигает 50%.

Изучается взаимосвязь патологического кровотока в венозном протоке, артерии, вене пуповины с частотой хромосомных аномалий. Формирование реверсного кровотока в венозном протоке в фазу сокращения предсердий позволяет говорить о сердечной декомпенсации у плода уже в I триместре беременности и обнаруживается в 63% случаев трисомии 21.

Каждый эхографический маркер вносит свой вклад в формирование группы риска возможной хромосомной патологии, но диагностическая ценность ультразвуковых маркеров СД остается **весьма относительной**, так как при самой современной диагностической оснащённости каждые 3-4 случая рождения ребенка с болезнью Дауна пренатально не диагностируются.

**Биохимические маркеры.** Из биохимических показателей сыворотки крови матери существуют следующие отклонения, используемые в диагностике:

- снижение альфа-фетопротеина,
- увеличение хорионального гонадотропина,
- снижение неконъюгированного эстриола,
- снижение сывороточного уровня ассоциированного с беременностью протеина А (pregnancy - associated plasma protein A PAPP-A),
- определение активности Cu/Zn-зависимой (эритроцитарной) супероксиддисмутазы (СОД-1).

Исследование сывороточных маркеров (СМ) является обязательным для всех беременных в сроке 17-20 нед гестации, с последующим компьютерным анализом полученных результатов. При интерпретации показателей материнского сывороточного скрининга учитываются данные анамнеза, эхографическое исследование плода, различные акушерские осложнения и др.

Биохимический скрининг является неспецифичным в диагностике СД. Чувствительность метода обычно не превышает 60-70%, но его достоверность увеличивается при сочетании с вышеперечисленными эхографическими маркерами. Таким образом, наличие изменений любого маркера (УЗИ, СМ) является лишь обоснованным показанием для проведения последующей инвазивной диагностики, ибо **только кариотипирование** позволяет не прибегать к вероятностному прогнозу и однозначно решить вопрос о возможном заболевании плода [18].

Инвазивная диагностика для последующего кариотипирования плода может проводиться в различные сроки беременности: 8-11 нед - биопсия ворсин хориона, 14 нед - плацентоцентез, 17-20 нед - амниоцентез, 22-24 нед - кордоцентез.

Появление высокочувствительного метода флуоресцентной гибридизации (FISH) и количественной флуоресцентной PCR-техники **значительно расширили** и объективизировали спектр надежных методов выявления СД.

Некоторые исследователи считают, что будущее пренатальной диагностики СД принадлежит неинвазивному методу определения фетальных клеток в периферической крови матери на ранних сроках беременности [19].

Таким образом, в настоящее время можно утверждать, что пренатальная диагностика синдрома Дауна стала возможной. Не вызывает сомнения, что существующие ультразвуковые и биохимические маркеры способствуют формированию группы повышенного риска с учетом возраста женщин и их состояния здоровья. Оптимальным ре-

шением проблемы пренатальной диагностики синдрома Дауна можно было бы считать **массовое кариотипирование плода** у беременных вне зависимости от возраста, так как это заболевание встречается в основном у молодых женщин. Не вызывает сомнения, что инвазивный пренатальный скрининг на СД у женщин в возрасте более 35 лет должен войти в обязательный перечень диагностических практических мероприятий (селективный скрининг) [20].

#### **Пренатальная диагностика синдрома Эдвардса**

Синдром трисомии по 18 хромосоме (синдром Эдвардса) проявляется множественными пороками развития. Более чем в 60% случаев беременность при трисомии-18 заканчивается антенатальной или интранатальной гибелью плода. Менее 10% детей доживают до возраста, когда возможно оценить значение Ю. 30% детей умирают на первом месяце жизни, 50% - на втором, менее 10% доживают до года. Сказанным определяется актуальность максимально ранней и точной антенатальной диагностики этой патологии.

Для оценки степени риска рождения детей с хромосомной патологией может успешно использоваться компьютерная программа PRISCA.

Проводимое в динамике УЗИ регистрирует пороки развития плода, начиная с 19 нед беременности. В большинстве наблюдений у плода регистрируются аномалии строения черепа (долихоцефалия, низкорасположенные ушные раковины), микрофтальмия, изменения в головном мозге (кисты сосудистых сплетений боковых желудочков, гидроцефалия) и конечностях (деформация стоп и кистей) [21].

Практически во всех случаях первоначально заподозрить наличие у плода аномалий развития позволяют данные УЗИ, выполненного на 18-23 нед беременности.

При пренатальной диагностике синдрома Эдвардса следует обратить внимание на количество околоплодных вод (малово-

дие или многоводие), размеры и строение плаценты (гипоплазия или гипертрофия), внутриутробную задержку развития плода.

Выявление при УЗИ сочетания задержки внутриутробного развития и аномально-го количества вод повышает вероятность хромосомной патологии до 82,4%. Результатам УЗИ в этих случаях отводится основное значение в обосновании показаний для пренатальной диагностики.

В большинстве случаев при проведении эхографии выявляются некоторые патогномичные признаки синдрома Эдвардса: аномалии строения головы, туловища, конечностей. Однако необходимо отметить, что результаты УЗИ не являются строго специфичными в отношении синдрома Эдвардса, поскольку перечисленные изменения могут присутствовать при наличии и другой хромосомной патологии. Из биохимических показателей в пренатальной диагностике синдрома Эдвардса информативным является только низкий уровень хорионического гонадотропина в сыворотке крови. К определяющим методам, способствующим пренатальной диагностике, относятся УЗИ, компьютерный анализ PRISCA и инвазивные методы (амниоцентез и кордоцентез) с последующим определением кариотипа.

#### **Пренатальная диагностика генных болезней**

Болезни, в основе которых лежит мутация одного гена, классифицируются как моногенные. Они обусловлены наличием мутации гена, точковой мутацией или же следствием замены одного из нуклеотидных оснований на другое. При этом происходят изменение аминокислотной структуры синтезируемого белка, выпадение его функции.

Диагностика этих заболеваний метаболизма до недавнего времени основывалась на биохимических показателях (определение аминокислот, углеводов, ферментов и т.д.) [22].

В последние годы предпринимаются попытки поиска пренатальных методов диагностики генных болезней. В основе лежат

методы ДНК-диагностики, направленные на идентификацию мутации или молекулярное маркирование мутантных хромосом. Речь идет о полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. Метод ПЦР обладает высокой точностью. Сегодня спектры мутаций для многих генов, ответственных за наследственные болезни, достаточно хорошо изучены и существуют оптимальные алгоритмы их идентификации.

Из табл. 9.3.7 следует, что молекулярные методы диагностики в настоящее время доступны лишь ограниченному кругу научно-исследовательских учреждений.

#### **Пренатальная и постнатальная диагностика врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы и фенотипа HLA**

Врожденная гиперплазия коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 21-гидроксилазы (21-ОН) (ВГКН-21) - широко распространенное наследственное заболевание, характеризующееся выраженным клиническим полиморфизмом. Это связано с существованием нескольких мутантных аллелей гена 21-ОН, участвующих в различных сочетаниях. Время появления клинических признаков заболевания и их проявления чрезвычайно разнообразно [23]. Однако при всех вариантах заболевания одним из основных является вопрос о репродуктивной функции, не менее важен и прогноз здоровья потомства.

Для оценки тяжести варианта ВГКН-21 и его прогноза при медико-генетическом консультировании и пренатальной диагностике наибольшее значение приобретает наличие у индивида гена классической недостаточности 21-ОН. Гомозиготное носительство гена сопровождается расстройствами обмена, часто приводящими к смерти новорожденного, тяжелым нарушениям репродуктивной системы, врожденным порокам наружных половых органов у девочек.

Для распознавания мутантного гена используют фенотипические маркеры, к ко-

Таблица 9.3.7. Моногенные болезни, диагностируемые молекулярными методами и доступные для пренатальной диагностики в России

Наследственные заболевания	Локализация генов	Медицинские центры
<b>X-сцепленные</b>		
Гемофилия А	Xq28	ИАГ; ГНЦ; ГНОКДЦ
Гемофилия Б	Xp27.1-p27±2	ИАГ; ГНЦ; ГНОКДЦ
Миодистрофия Дюшенна/Бекера	Xp21.2	ИАГ; МГНЦ; ТИМГ; ГНОКДЦ; УНЦ
Синдром ломкой X-хромосомы	Xq27.3	ИАГ
Болезнь Леш-Нихана	Xq26-q27.2	ИАГ
Спинальнобульбарная атрофия	Xq11-q12	ИАГ; НИИН
Болезнь Хантера	Xq28	ИАГ
Агаммаглобулинемия	Xq2T3-q22	МГНЦ
X-сцепленная невральная амиотрофия	Xq13.1	МГНЦ
<b>Аутосомные формы</b>		
Муковисцидоз (кистозный фиброз поджелудочной железы)	7q31.2	ИАГ; ИЭМ; МГНЦ; ТИМГ; ГНОКДЦ; УНЦ
Фенилкетонурия	12q24.1	ИАГ; ГНЦ; ПМА; МГНЦ; ГНОКДЦ
Адреногенитальный синдром	6p21.3	ИАГ; ГНЦ; ГУ НЦ АГиП РАМН; МГНЦ
Атаксия Фридрейха	9q13-p21.1	ГНЦ
Миотоническая дистрофия	19q13.2-p13.3	ИАГ
Болезнь Виллебранда	12pter-p12	ИАГ; ГНЦ
(3-талассемия)	11p15.5	ГНЦ; ПМА
Хорея Гентингтона	4pter-p16.3	ИАГ; МГНЦ; НИИН
Болезнь Верднига-Гоффмана	5q13	МГНЦ; ИАГ
Болезнь Вильсона-Коновалова	13q14.3-q21.1	МГНЦ
Дефицит альфа-1-антитрипсина	14q31-q32.3	ИЭМ
Семейная гиперхолестеринемия	19p13.2-p13.1	ИЭМ; ПМА; ГНОКДЦ
Атаксия телеангиктазия	11q23.1	МГНЦ
Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы	1p31	ПМА
Синдром Альпорта		МГНЦ; ГНОКДЦ
Синдром Шарко-Мари-Тус		ТИМГ; МГНЦ

ИАГ - Институт акушерства и гинекологии им. Ц.О.Отта РАМН, С.-Петербург; ИЭМ - Институт экспериментальной медицины РАМН, С.-Петербург; ПМА - Педиатрическая медицинская академия, С.-Петербург; МГНЦ - Медико-генетический научный центр РАМН, Москва; ГНЦ - Гэматологический научный центр МЗ РФ, Москва; ТИМГ - Томский институт медицинской генетики, Томск; НИИН - НИИ неврологии РАМН, Москва; ГНОКДЦ - Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр, Новосибирск; УНЦ - Уфимский научный центр, Уфа; НЦ АГиП РАМН - Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

торым относятся 17-гидрооксипрогестерон (17-ОП) и антигены HLA комплекса гистосовместимости.

Антигены HLA комплекса гистосовместимости стали использоваться в качестве маркеров недостаточности 21-ОН после открытия в 1977 г. факта сцепления гена 21-ОН с локусом в HLA. Известно, что гены HLA располагаются на коротком плече 6-й

хромосомы. Антигены HLA стали рассматривать как метку 6-й хромосомы и по ним определять хромосому, содержащую мутантный ген.

Разработка системы использования маркеров для медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики ВГКН-21 началась с 70-х годов. Эта система включает в себя динамическое

Таблица 9.3.8. Частота встречаемости HLA B14 и HLA B8 при классической недостаточности 21-гидроксилазы

Обследованные	B14		B8	
	антиген, %	ген	антиген, %	Ген
Больные с ВГКН-21	46,4	0,2681	0	0
Носители гена недостаточности 21-ОН	23,8	0,1271	4,08	0,02
Жители Москвы	6,6	0,0336	13,1	0,07
Жители С.-Петербурга	7,33	0,0374	14,9	0,08

определение концентрации 17-ОП в крови до и на фоне пробы с АКТГ и популяционно-генеалогическое исследование фенотипа HLA (табл. 9.3.11). Проба с АКТГ приобретает важное значение для диагностики носительства гена классической недостаточности 21-ОН в беспробандных семьях.

Немногочисленные работы, посвященные этому вопросу, не создали универсальной модели пробы. При использовании АКТГ короткого действия выявились возрастные и половые различия в эффективности пробы для определения носительства 21-ОН (табл. 9.3.9). На эффективность пробы оказывало влияние и физиологическое состояние женщины в момент исследования (фаза менструального цикла). У женщин проба эффективна в 44% случаев, в связи с чем предлагались различные ее варианты.

Использование генетического маркера требует учета его специфики, то есть исследование ассоциаций антигенов HLA и недостаточности 21-ОН необходимо проводить в конкретной популяции.

При пренатальной диагностике особенно важно диагностировать гетерозиготное носительство гена классической недостаточности 21-ОН у практически здоровых лиц.

При изучении фенотипа HLA и выяснении положительных и отрицательных ассоциаций гена классической недостаточности 21-ОН с антигенами HLA в российской популяции выяснилось, что общей положительной корреляцией для гомо- и гетерозигот по гену классической недостаточности 21-ОН являлась ассоциация с HLA B8. Результаты приведены в табл. 9.3.8.

Сравнительное исследование частоты встречаемости гена В14 при вирульной и сольтерьющей формах классического варианта ВГКН-21 обнаружило накопление его у лиц с сольтерьющей формой (табл. 9.3.10).

Относительный риск носительства недостаточности 21-ОН при наличии в фенотипе HLA В14 оказался высоким и соответствовал 10.1.

Выявленная отрицательная ассоциация гена классической недостаточности 21-ОН с HLA В8 согласуется с данными других исследователей.

Приведенный оптимальный объем необходимых обследований можно использовать при проспективном медико-генетическом консультировании, особенно при современных возможностях эффективного лечения больных с классическими вариантами ВГКН-21. Проведенное лечение способствует успешному зачатию и родам.

**Пренатальный мониторинг.** С помощью инвазивной пренатальной диагностики патология у плода может быть определена в 3,2% наблюдений, а общее число осложнений после манипуляций не превышает 1% (табл. 9.3.12).

Пренатальная диагностика кариотипа плода, выполненная у 897 беременных, выявила наличие нормального кариотипа в 78,2% наблюдений, сбалансированного - в 14,2% и аномального в - 7,6%.

С помощью биохимических методов исследования возможна пренатальная диагностика некоторых болезней обмена, в частности, лизосомных - болезни Тея-Сакса, болезни Хантера, болезни Зандгоффа и др. [22]. В результате накопления патологических метаболитов при

Таблица 9.3.9. Базальные уровни 17-ОП (в нмоль/л) в крови у лиц контрольной группы и носителей гена классической недостаточности 21-ОН

Обследованные	Мужчины	Женщины	
		I фаза менструального цикла	II фаза менструального цикла
Контроль	4,08 (3,04-5,5)	2,3 (2,1-2,4)	6,3 (2,2-7,7)
N	10	4	3
Носители мутантного гена	4,9 (4,4-5,6)	2,8 (2,3-3,5)	5,5 (4,0-7,5)
N	28	18	10

*В скобках указаны пределы колебаний.*

**Таблица 9.3.10 Частота встречаемости гена В14 при разных формах ВГКН-21\***

Форма ВГКН -21	Частота встречаемости гена
Сольтерьяющая	0,489
Вирильная	0,198

\*ВГКН-21 - врожденная гиперплазия коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 21-гидроксилазы.

этих заболеваниях развиваются тяжелейшие поражения ЦНС с умственной отсталостью.

Когда в результате пренатальной диагностики обнаруживается патология плода, неподдающаяся внутриутробной или постнатальной терапии, беременность может быть прервана с обязательной последующей верификацией данных пренатальной диагностики (лабораторное и патологоанатомическое исследование плода).

В отечественном здравоохранении созданы условия для своевременного и всестороннего обследования беременных женщин с целью профилактики врожденных и наследственных заболеваний у плодов и новорожденных на базе крупных диагностических учреждений. 28 декабря

2000 г. был издан приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», регламентирующий основные принципы этой профилактики.

Для дальнейшего повышения эффективности данных профилактических мероприятий Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН разработан «Алгоритм пренатального мониторинга» всех беременных женщин (табл. 9.3.13), оптимизированы все современные методы пренатальной диагностики и разработаны подходы к внутриутробному лечению плода [24].

Предлагаемый алгоритм в течение ряда лет был апробирован в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. Итоги этой апробации показали, что наилучшие результаты (снижение пренатальной смертности до 6-8%) достигаются при сочетании «Алгоритма пренатального скрининга» с современными неонатальными технологиями.

**Таблица 9.3.11. Уровень 17-ОП (в нмоль/л) в крови на фоне стимуляции АКТГ у носителей гена недостаточности 21-ОН и в контроле**

Обследованные	Уровень 17-ОП после введения АКТГ		
	Через 3 ч	Через 6 ч	Через 9 ч
Контроль:			
Мужчины (n = 10)	15,5 (11,9-19)	15,5 (12,8-18,8)	17,7 (14,1-22,3)
Женщины (I фаза; n = 4)	11,4 (6,3-20,6)	14,1 (6,5-30,7)	14,6 (7,7-27,6)
Женщины (II фаза; n = 3)	19,1 (12-30)	24,5(11,3-40,9)	23,4 (12,5-43,8)
Носители гена недостаточности 21-ОН			
Индивиды с 1-м типом кривой (n = 39)	21,6 (18,8-24,9)	28,1 (24,2-32,7)	35,5 (31,3-40,2)
Индивиды со 2-м типом кривой (n = 10)	17,4 (12,9-23,3)	19,6(15,4-25)	19,5 (14,5-24,7)
Индивиды с 3-м типом кривой (n = 7)	24,9 (16,6-38,6)	17,6(12,8-24,3)	12,5 (9,5-16,5)

Примечание: в скобках указаны пределы колебаний.

**Таблица 9.3.12. Инвазивная пренатальная диагностика (собственные наблюдения)**

Метод	Число наблюдений	Число осложнений		Патология плода	
		n	%	n	%
I триместр					
Трансцервикальная биопсия хориона	499	11	2,2	5	1,0
Трансабдоминальный хориоцентез	648	2	0,3	12	1,8
Трансабдоминальный амниоцентез	95	2	2,1	5	5,3
II триместр					
Трансабдоминальный амниоцентез	1 292	5	0,4	38	2,9
Трансабдоминальный кордоцентез	305	1	0,3	31	10,2
Всего	2 839	21	0,7	91	3,2

Таблица 9.3.13. Алгоритм пренатального мониторинга

Сроки беременности (по дате последней менструации)	Методы обследования
Первичное обращение (до 12 нед, желательно на 4-6 нед)	<p><b>Клиническое обследование:</b> Измерение массы тела, роста, артериального давления (на обеих руках), пальпация щитовидной железы, молочных желез, аускультация сердца и легких, осмотр живота и конечностей, осмотр стоматологом</p> <p><b>Гинекологическое обследование:</b> Бимануальное влагалищное исследование, цитологический анализ влагалищного отделяемого и мазков из цервикального канала (диагностика хламидиоза), определение конфигурации и размеров матки и состояния придатков, наружная пельвиометрия, осмотр шейки матки в зеркалах</p> <p><b>Лабораторные исследования:</b> Общий анализ крови, общий анализ мочи, тест на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, цитомегаловирусную инфекцию и токсоплазмоз, гонорейную инфекцию, антитела к вирусу краснухи, определение группы крови, Rh-фактора. Туберкулиновая проба, тромбоэластограмма</p> <p><b>Функциональная диагностика:</b> УЗИ (9-11 нед беременности)</p>
Повторные обращения (каждые 4 нед)	<p><b>Клиническое обследование:</b> Артериальное давление (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела</p> <p><b>Лабораторные исследования:</b> Общий анализ крови и мочи</p>
16-20 нед	<p><b>Клиническое обследование:</b> Артериальное давление (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода</p> <p><b>Лабораторные исследования:</b> Общий анализ крови и мочи, тест на сифилис, ВИЧ и гонорею, на антитела к вирусу краснухи (если исследование в I триместре дало отсутствие антител), сахар крови, а-фетопротеин, хорионический гонадотропин, эстриол и 17-гидроксипрогестерон</p> <p><b>Функциональная диагностика:</b> УЗИ</p>
Повторные обращения (каждые 4 нед до 32 нед беременности)	<p><b>Клиническое обследование:</b> Артериальное давление (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода</p> <p><b>Лабораторные исследования:</b> Общий анализ крови и мочи</p>
32-36 нед (каждые 2 нед)	<p><b>Клиническое обследование:</b> Артериальное давление (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода</p> <p><b>Лабораторные исследования:</b> Общий анализ крови и мочи</p> <p><b>Функциональная диагностика:</b> УЗИ, кардиотокография</p>
Повторные обращения (36-40 нед еженедельно)	<p><b>Клиническое обследование:</b> Артериальное давление (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода</p> <p><b>Лабораторные исследования:</b> Общий анализ крови и мочи, тромбоэластограмма</p>

По показаниям в I триместре беременности определяют и проводят: 1. медико-генетическое консультирование; 2. кариотип супругов; 3. NLA - типирование супругов; 4. определение гетерозиготного носительства; 5. инвазивную пренатальную диагностику (биопсия хориона, амниоцентез); 6. исследование волчаночного антикоагулянта.

Во II триместре беременности: 1. инвазивную пренатальную диагностику (амниоцентез, кордоцентез, биопсия кожи); 2. доплерографию.

**Профилактика врожденных пороков развития у плода при экстракорпоральном оплодотворении**

**Преимплантационная диагностика**

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) преовуляторных ооцитов и перенос дробящихся эмбрионов в полость матки широко используются для лечения абсолютного женского бесплодия в случаях отсутствия или полной непроходимости маточных труб (после перенесенных оперативных вмешательств, воспалительных заболеваний, аборт и др.) [3].

При проведении экстракорпорального оплодотворения в случаях повышенного риска появления потомства с наследственной патологией имеется возможность применения преимплантационной диагностики [25]. Метод основан на использовании эмбриональных биоптатов, получаемых на стадии 6-10 бластомеров или полярных телец (первичных и вторичных). Диагностика проводится на основании результатов исследования одной клетки с помощью методов флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Использование этих методов у супружеских пар с повышенным риском рождения детей с наследственной патологией дает им шанс иметь здоровых детей, не прибегая к аборту, в отличие от инвазивной пренатальной диагностики. Преимплантационная диагностика осуществляется с целью выявления заболеваний, сцепленных с полом, и изолированных моногенных дефектов, в том числе муковисцидоза, болезни Леша-Нихена, ломкой X-хромосомы, миопатии Дюшенна, болезни Тея-Сакса, гемофилии и некоторых других.

Опыт применения преимплантационной диагностики свидетельствует о том, что основной непреодоленной трудностью этого метода являются ошибочные диагнозы, обусловленные загрязнением ДНК сперматозоидов, отсутствием специфической амплификации исследуемых аллелей либо высокой частотой мозаицизма, наблюдаемого на стадии дробления.

С помощью этого метода можно анализировать хромосомы на всех стадиях клеточного цикла (до переноса эмбрионов в матку женщины).

**Генетический контроль за ходом внутриутробного развития**

Недооценка генетического контроля за беременностью, возникшей в результате ЭКО, чревата целым рядом осложнений.

Одним из главных критериев целесообразности и безопасности экстракорпорального оплодотворения является процент врожденных пороков у потомства матерей при разных вариантах этой процедуры (оплодотворение свежей и замороженной спермой, интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида или инсеминацией спермой донора). Большинство исследователей сообщают, что при экстракорпоральном оплодотворении количество врожденных пороков у потомства этих супружеских пар не превышает популяционного уровня и находится в пределах 2,2-3,5%. Обнаруженные при этом врожденные пороки развития носят самый разнообразный характер. Среди них выделяют пороки развития ЦНС, скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и пр. Самым частым видом хромосомной патологии при этом являются синдромы трисомии 21 и трисомии 13 [24].

Репродуктивные потери, перинатальная смертность и заболеваемость, а также врожденные пороки развития не связаны с методами искусственного оплодотворения. Прежде всего они объясняются длительностью бесплодного периода и потерей самого ценного для репродукции - времени. Как правило, ранее бесплодная женщина вступает в первую беременность в возрасте старше 30-35 лет. За этот период у этой категории женщин, помимо «первичной» репродуктивной недостаточности, часто связанной с многочисленными аборт и инфекционными заболеваниями, происходит «накопление» и других патологических состояний, оказывающих отрицательное воздействие на ход эмбриогенеза.



Беременность у 80-90 и более процентов женщин протекает патологически на всем своем протяжении, сопровождается фетоплацентарной недостаточностью, угрозой выкидыша и требует медикаментозной поддержки в виде приема гормонов, антибиотиков и других сильнодействующих средств. В то же время при проведении экстракорпорального оплодотворения наименее обоснованным остается генетический аспект этой проблемы. В работах последних 2-3 лет появились убедительные аргументы в пользу широкого внедрения в эту сферу деятельности достижений медицинской генетики. К ним относится медико-генетическое консультирование бесплодных супружеских пар, кариотипирование будущих родителей, пренатальная диагностика: УЗИ, биопсия хориона, амниоцентез, скрининг сывороточных маркеров.

#### **Редукция плодов при многоплодной беременности**

Течение многоплодной беременности нередко осложняется преждевременными родами маловесными и маложизнеспособными плодами. Сверхмногоплодная (4 и более плодов) беременность практически всегда завершается самопроизвольными выкидышами. Следовательно, многоплодие является неблагоприятным фактором, ведущим к увеличению числа перинатальных потерь. Особую актуальность данная проблема приобретает в случаях лечения бесплодия путем приема стимуляторов овуляции, которые, как известно, очень часто ведут к возникновению многоплодной беременности. Многолетний опыт использования эхографии в оценке характера естественной и стимулированной многоплодной беременности показал, что в ряде случаев происходит спонтанное отмирание одного или нескольких эмбрионов с последующим благоприятным исходом. Этот факт способствовал тому, что в 1983 г. R.Jeny и V.Leroy впервые применили методику искусственной редукции эмбрионов под контролем ультразвука. Первый опыт оказался успешным, и это привело к широ-

кому распространению данного метода в различных клиниках мира.

Показанием к редукции является наличие в полости матки двух и более живых эмбрионов. Количество редуцируемых и оставляемых эмбрионов определяют с учетом желания беременной, мнения лечащего врача и технических возможностей учреждения, где выполняют редукцию. По мнению большинства специалистов, проводящих редукцию, оптимальной является одноплодная беременность. Однако практическая реализация данного положения нередко сопровождается сопротивлением беременной, что вполне понятно исходя из психологии женщины, длительное время страдающей бесплодием. Поэтому в большинстве случаев остаются два плода.

Оптимальными сроками для проведения редукции являются 8-9 нед беременности. В этот период эмбрион имеет уже достаточные размеры для отчетливой визуализации, и в то же время его ткани еще легко поддаются резорбции после редукции. Длительность рассасывания редуцированных в эти сроки эмбрионов составляет 4-12 нед. Возможно проведение редукции и в более ранние сроки. Редукция эмбриона после 12-13 нед беременности чаще всего завершается самопроизвольным выкидышем через 2-8 нед после манипуляции.

Показаниями к редукции служат многоплодие (3 и более живых эмбрионов) и наличие двойни, если один из плодов имеет наследственное заболевание или порок развития.

В настоящее время известны три способа искусственной редукции эмбрионов: трансцервикальный, трансвагинальный, трансабдоминальный.

*Трансцервикальный* доступ характеризуется тем, что редукция осуществляется при помощи эластичного катетера, введенного непосредственно в цервикальный канал и подключенного к вакуум-аспиратору. Оптимальные сроки выполнения данного способа редукции - 5-6 нед беременности.

*Трансвагинальный* доступ осуществляется в условиях малой операционной с соблюдением всех правил асептики. По технике выполнения аналогичен операции забора ооцитов. Отличие состоит только в том, что объектом является не фолликул, а редуцируемый эмбрион. Диаметр игл, применяемых для редукции эмбрионов, составляет 18-22 G. Важно знать, что при положении матки в антефлексию редукция осуществляется через переднюю стенку матки, при положении в ретрофлексию - через заднюю.

*Трансабдоминальный* способ редукции эмбрионов осуществляется аналогично амниоцентезу. Для выполнения данной процедуры применяются трансабдоминальные датчики, снабженные биопсийным адаптером и иглами 18-22 G.

Редукция плода в более поздние сроки, как свидетельствует наш опыт, нецелесообразна. Это обусловлено тем, что костные фрагменты, остающиеся в полости матки после лизиса мягких тканей, оказывают хроническое раздражающее механическое воздействие на стенки матки и, тем самым, способствуют повышению их возбудимости. Во всех наших наблюдениях наступили самопроизвольные выкидыши.

Осложнения после редукции, проведенной в допустимые сроки, могут проявляться кровянистыми выделениями из половых путей вскоре после манипуляции, повышением тонуса матки, гибелью оставляемого эмбриона, инфицированием полости матки, частичной отслойкой нормально расположенной плаценты, самопроизвольным прерыванием беременности спустя 2-5 мес после редукции, преждевременным излитием вод из одного или обоих плодных мешков и др. Следует отметить, что при подобной ситуации показана выжидательная тактика ведения беременности, так как сохраняется шанс на восстановление нормального или уменьшенного количества вод. Особое место занимает врожденная патология оставленного плода, которая была нераспознана перед проведением редукции. Данная проб-

лема остается нерешенной и требует дальнейших научных исследований.

#### **Внутриутробная коррекция врожденных пороков развития**

В своем становлении и развитии клиническая генетика за относительно короткий период прошла ряд принципиально важных этапов. Прежде всего, это касалось оценки значимости наследственности в состоянии здоровья человека [27].

Перечень врожденных и наследственных заболеваний стал настолько велик, что появилась потребность в методах их диагностики на стадии эмбриона и плода. Разработанная технология сделала доступной прижизненную диагностику многих врожденных дефектов развития, то есть появилась реальная возможность предупредить рождение детей с грубой патологией нервной трубки, сердца, почек, скелета и пр. В то же время исследователи, получив в свое распоряжение большой арсенал диагностических средств, не оставляли идею о внутриутробной терапии плода (медикаментозной, хирургической и пр.) [28, 29]. Решение этой программы стало более реальным с разработкой методики кордоцентеза. Наш опыт в развитии этого направления свидетельствует о существовании и других решений, когда относительно несложные манипуляции оказываются весьма эффективными и удается не только сохранить желанную беременность, но и оказать целенаправленную лечебную помощь плоду или воспрепятствовать дальнейшему развитию аномального плода.

Основными патологическими состояниями плода, которые пытаются корригировать исследователи, являются гемолитическая болезнь, талассемия, тахикардия, изолированный асцит, кистозный аденоматоз легких, обструктивная уропатия, сакрококцидальная киста, гидроцефалия и др. [30-32]. Их лечение сводится к переливанию крови, медикаментозным средствам и пр.

В настоящее время проводятся инструментальные вмешательства с целью лечения гидронефроза и непроходимости моче-

выводящих путей плода. Поскольку на современном этапе риск внутриутробного лечения этих пороков развития еще недостаточно определен, проведение манипуляций возможно только при наличии ряда условий. Эти процедуры осуществляются с помощью эхокардиографии и других методов исследования, позволяющих диагностировать морфологические и функциональные нарушения пораженного органа, исключить или выявить сочетанную патологию - вирусную, хромосомную, других органов, при которых проведение вмешательств противопоказано. Однако даже использование всего арсенала современных средств в ряде случаев не исключает технических трудностей. Например, при значительном нарушении функции почек плода и олигогидрамнионе показано прерывание беременности. При неосложненной непроходимости мочевыводящих путей и нормальном объеме амниотических вод оперативное вмешательство не требуется. Если же гидронефроз достаточно выражен, тактика зависит от срока беременности. При сроке более 32 нед назначается лекарственная терапия, направленная на профилактику дистресс-синдрома и досрочное

родоразрешение через естественные половые пути, если по иным причинам не требуется кесарева сечения, с последующей декомпрессией в постнатальном периоде. Если же срок беременности менее 32 нед, а функция почек сохранена, показано внутриматочное вмешательство. Необходимо подчеркнуть, что решение этого сложного и весьма перспективного направления требует опыта различных специалистов - акушеров, неонатологов, эхографистов, генетиков, хирургов и др. Наилучшим местом для такого комплексного научного сотрудничества являются перинатальные центры.

Проблемы внутриутробной терапии имеют свои еще не разработанные морально-этические аспекты. В частности, родители будущего ребенка должны быть своевременно информированы, и необходимо получить их согласие на вмешательство.

При обнаружении патологии плода в каждом случае следует строго индивидуально решать вопрос о его внутриутробном лечении. Этому направлению надлежит дальнейшее развитие, включающее разработку и осуществление внутриматочной трансплантации клеток, тканей и органов [33].

## Литература

1. Бочков Н.П. Профилактика наследственных болезней. Клиническая медицина 1988; 4: 7-15.
2. Харпер П. Практическое медико-генетическое консультирование. М.: Медицина, 1984.
3. Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. М.: Медицинское информационное агентство, 2000.
4. Профилактика и пренатальная диагностика врожденной патологии плода и новорожденного. Пособие для врачей. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, М., 2003.
5. Пренатальная диагностика в акушерстве, современном состоянии, методы, перспективы. Методическое пособие. НИИ акуш. и гинекол. им. Д.О. Отта РАМН, СПб.: Н-Л., 2002.
6. Paidas M., Cohen A. Disorders of the Central Nervous System. Seminars in Perinatology 1994; 18(4): 266-82.
7. Демидов В.Н., Бахарев В.А., Стыгар А.М. Ультразвуковая диагностика черепно- и спинномозговых грыж плода. Вопросы охраны материнства и детства 1986; 9: 34-6.
8. Бахарев В.А., Дзенис И.Г., Колесникова Г.С., Полестеров Ю.А. Уровни 17-оксипрогестерона в амниотической жидкости во II триместре беременности. Проблемы эндокринологии 1987; 33(3): 20-2.
9. Diaz Vega M., Dela Cueva P., Leel C, Aisa F. Early amniocentesis at 10-12 week's gestation. Prenat Diagn 1996; 16(4): 307-12.
10. Weiner C.P., Williamson R.A., Wenstron K.D., et al. Management of fetal hemolytic disease by cor-

- docentesis. *Am J Obstet Gynec* 1991; 165: 5: 1: 1302-7.
11. Бахарев В.А., Каретникова Н.А., Мордовцев В.Н., Айвазян А.А., Янговский Ю.Р. Пренатальная диагностика некоторых наследственных заболеваний кожи. *Акушерство и гинекология* 1989; 1: 53-6.
  12. Субботина Д.Н., Сорокина Т.В. Пренатальная диагностика синдрома Дауна: сочетание ультразвуковых маркеров и возраста беременной. *Пренатальная диагностика* 2002; 1(3): 220-1.
  13. Барашнев Ю.И., Петрова Л.А., Бахарев В.А. и др. Поиск объективных маркеров пренатальной диагностики синдрома Дауна. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2004; 1: 30-3.
  14. Ogilvie SM. Prenatal diagnosis for chromosome abnormalities: past, present and future. *Pathol Biol* 2003; (suppl 1 №3): 156-60.
  15. Ионова С.Г., Цымбалаева И.П., Сидорова А.В. и др. Возможности пренатальной ультразвуковой диагностики синдрома Дауна во II триместре беременности. *Пренатальная диагностика* 2003; 2(2): 108-11.
  16. Медведев М.В., Бондаренко Н.Н., Блинов А.Ю. Укорочение бедренной кости плода и синдром Дауна: критический взгляд. *Пренатальная диагностика* 2002; 1(3): 187-92.
  17. Демидов В.Н., Стыгар А.М., Бахарев В.А. Ультразвуковая диагностика пороков развития передней брюшной стенки и диафрагмы плода. *Акушерство и гинекология* 1988; 7: 31-4.
  18. Бахарев В.А., Каретникова Н.А., Доронина О.А., Алексеева М.Л. Опыт пренатальной диагностики хромосомной патологии. *Акушерство и гинекология* 1997; 4: 6-10.
  19. Bichoff F, Lewis D, Ngyen D, et al. Prenatal diagnosis with use of fetal cells isolated from maternal blood: five-color fluorescent in situ hybridization analysis on flow-sorted cells for chromosomes X, Y, 13, 18 and 21. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1): 203-9.
  20. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блишкова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996.
  21. Бахарев В.А., Мурашко Л.Е., Каретникова Н.А., Клименченко Н.И. Пренатальная диагностика синдрома Эдвардса. *Акушерство и гинекология* 2004; (1): 20-3.
  22. Миренбург Т.В., Аранович Е.Л., Лебедева Т.В. и др. Пренатальная диагностика наследственных лизосомных болезней. *Вопросы медицинской химии* 1988; 4: 41-46.
  23. Дзенис И.Г., Брыкова Е.К., Бахарев В.А. Клинический полиморфизм врожденной гиперплазии коры надпочечников, обусловленной недостаточностью 21-гидролазы и фенотип HLA. *Акушерство и гинекология* 1990; 1:10-4.
  24. Кулаков В.И., Серов В.Н., Демидов В.Н. и др. Алгоритм пренатального мониторинга (пособие для врачей). *Акушерство и гинекология* 2000; 5: 56-9.
  25. Берлинский Ю. Преимплантационная генетическая диагностика. *Проблемы репродукции* 4, 68-70, 1996.
  26. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Волобуев А.И., Панов В.О., Дегтерева Н.В., Крылова Е.Н., Королева В.В. Синдром трисомии 13. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2000; 4: 27-31.
  27. Бочков Н.П., Лазюк Г.И. Вклад генетических факторов в перинатальную и детскую смертность. *Вестник Академии медицинских наук СССР* 1991; 5: 11-3.
  28. Кулаков В.И., Каретникова Н.А., Стыгар А.М. и др. Поиски путей внутриутробной коррекции врожденных дефектов развития. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1996; 3: 22-5.
  29. Crombleholme T.M. Invasive fetal therapy: current status and future directions. *Seminars in Perinatology* 1994; 18(4): 385-97.
  30. Adziek N.S., Harrison M.R., Flake A.M., et al. Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg* 1993; 28(6): 806-12.
  31. Hagay Z, Reece A, Roberts A, Hobbins J. Isolated fetal pleural effusion: a prenatal management dilemma. *Obstet Gynec* 1993; 81(1): 147-52.
  32. Holfak M, Neehof M, Perry R. Fetal supraventricular tachycardia and hydrops fetalis. *Obstet Gynec* 1991; 78(3): 523-5.
  33. Raudrant D, Touraine J, Rebaud A. In utero transplantation of stem cells in humans: technical aspects and clinical experience during pregnancy. *Bone - Marrow - Transplantant*, 1992; 9(1): 98-100.

## 9.4. Диетотерапия наследственных заболеваний

В настоящее время известно большое количество наследственных заболеваний, связанных с нарушением обмена аминокислот (фенилкетонурия, тирозинемия, гистидинемия, гомоцистинурия и др.). В основе генеза этих энзимопатий лежит нарушение активности определенного фермента, участвующего в метаболизме поступающих с пищей аминокислот. Образовавшийся блок на пути обмена аминокислоты приводит к ее накоплению и выведению продуктов ее аномального метаболизма [1, 2].

Эти заболевания при несвоевременном лечении отличаются прогрессирующим течением и приводят к тяжелым поражениям ЦНС и инвалидизации. Раннее выявление и своевременное лечение - реальный путь коррекции таких нарушений и предупреждения тяжелой клинической патологии [3, 4, 6].

Основным методом патогенетического лечения наследственных болезней обмена является диетотерапия. В основе ее лежит ограничение поступления с пищей той аминокислоты, в отношении которой в организме ребенка существует метаболический блок (в случаях ФКУ - фенилаланина, тирозинемии - тирозина и фенилаланина, гомоцистинурии - метионина, гистидинемии - гистидина и т.д.). С этой целью из рациона исключаются продукты с высоким содержанием белка с адекватной заменой их специализированными продуктами на основе аминокислот с исключением соответствующей аминокислоты [7, 8].

Необходимо учитывать, что незаменимые аминокислоты не синтезируются в организме и должны ежедневно входить в рацион в количестве, обеспечивающем потребности роста и развития ребенка. В диете больных частично используются продукты с низким содержанием соответствующей аминокислоты. Допустимое количество той или иной аминокислоты рассчитывается строго индивидуально в зависимости от заболевания и возраста ребенка.

Для каждого вида наследственной ферментной недостаточности требуется избирательный подбор продуктов с целью добиться наибольшего соответствия лечебного рациона уровню имеющихся у больного с энзимопатией метаболических расстройств. При составлении рационов ориентируются на минимальную величину потребности в той или иной аминокислоте в зависимости от возраста и веса ребенка (табл. 9.4.1). Индивидуальная толерантность к ней определяется в процессе лечения и строго контролируется допустимым уровнем соответствующей аминокислоты в крови.

Диета должна быть строго дифференцирована в зависимости от возраста больных. Для детей первого года жизни единственным источником естественного белка служат грудное молоко или детские молочные смеси. Во втором полугодии и в более старшем возрасте дети получают натуральный белок в основном за счет фруктов, овощей и малобелковых продуктов на основе пшеничного и кукурузного крахмала.

Основным источником белка, витаминов и минеральных веществ в рационе являются специализированные продукты. Для детей первого года жизни они должны быть сбалансированы по всем пищевым компонентам аналогично детским смесям, чтобы рационы больных детей отвечали физиологическим потребностям по содержанию основных пищевых веществ и энергии. Для детей старше года указанные продукты в основном содержат белковый компонент, минеральные вещества, витамины. В отдельных продуктах частично ограничиваются углеводы, жиры, что дает возможность расширять рацион за счет естественных продуктов.

Общее количество белка рассчитывают с ориентацией на нижнюю границу возрастной нормы с учетом индивидуальной толерантности к соответствующей аминокислоте. Количество жира не должно быть меньше 35%, углеводов 50-55% от общей энергетической ценности.

Таблица 9.4.1 Минимальная потребность детей раннего возраста в незаменимых аминокислотах [3]

Незаменимые аминокислоты	Минимальная потребность, мг/кг/сут
Гистидин	16-34
Лейцин	79-229
Валин	80-105
Метионин	33-45
Фенилаланин	47-90
Триптофан	15-22
Треонин	45-87
Лизин	88-103

В настоящее время создана серия отечественных специализированных продуктов для детей разного возраста, страдающих ФКУ: «Афенилак 0-12», «Афенилак 1-3», «Тетрафен-30», «Тетрафен-40», «Тетрафен-70» [4, 5]. Планируется выпуск продуктов для больных детей с другими наследственными энзимопатиями.

Среди наследственных нарушений других видов обмена наиболее часто встречается галактоземия. В основе заболевания лежит врожденная недостаточность фермента, последовательно расщепляющего галактозу (один из компонентов молочного сахара). Накопление в крови галактозы и галактозидов в больших концентрациях приводит к развитию эндогенной интоксикации, поражению внутренних органов, центральной нервной системы. Клинические признаки галактоземии возникают рано - через 1-2 нед после рождения ребенка. При несвоевременной диагностике и отсутствии лечебных мероприятий заболевание быстро прогрессирует и в тяжелых случаях может привести к летальному исходу.

Единственным методом лечения галактоземии является патогенетически обоснованная диетотерапия [4]. Для вскармливания ребенка применяют смеси, лишенные лактозы. Из питания исключают грудное и коровье молоко, содержащее много лактозы. В дальнейшем из-за присутствия в продуктах галактозидов не рекомендуют горох, фасоль, чечевицу, какао, шоколад, молодой картофель, печень и другие субпродукты.

Для питания детей первого года жизни, страдающих галактоземией, используют детские безлактозные смеси на основе казеина («Нутрилак безлактозный», Россия, «Нан безлактозный», Швейцария), а также на основе изолята соевого белка («Нутрилак соя», Россия, жидкая смесь «Соя Сэмп», Швеция, «Фрисосой», Нидерланды, «Хумана СП», Германия и др.). В состав безлактозных продуктов, помимо белка, входят молочный и растительный жиры, обеспечивающие оптимальное содержание полиненасыщенных жирных кислот. Углеводный компонент представлен в основном декстрин-мальтозой. Широкий спектр витаминов и минеральных веществ повышает биологическую ценность смесей. Большинство безлактозных продуктов обогащены таурином, L-карнитином. Все пищевые компоненты в смесях сбалансированы по основным пищевым веществам в соответствии с физиологическими потребностями детей первого года жизни.

Число кормлений, объем пищи, а также сроки докорма и прикорма остаются такими же, как и при вскармливании здоровых детей. При необходимости разрешается более раннее введение мясного пюре (с 5-5,5 мес). Рацион больных детей в возрасте старше года достаточно разнообразен, из него исключаются только молочные и указанные выше продукты. Для приготовления блюд прикорма детям с галактоземией вместо коровьего молока используют безлактозные продукты.

Критериями эффективности проводимой терапии являются: положительная динамика клинических симптомов, стойкое нормальное содержание галактозы и ее производных в сыворотке крови и моче, а также ее отсутствие или допустимые следы в результатах хроматографических исследований углеводов в кале при нормальной pH кала (6-6,5).

Назначение диеты до наступления выраженных клинических проявлений заболевания позволяет предотвратить тяжелые метаболические расстройства.

#### 9.4.1. Диетотерапия при фенилкетонурии

Диетотерапия является единственным методом лечения фенилкетонурии. Основная цель диеты - снижение уровня фенилаланина, сохраняя его в рекомендованных пределах, а также поддержание нормальной концентрации тирозина в крови. Своевременно организованная специализированная диета (с первых дней жизни) способна предотвратить или уменьшить развитие тяжелых нарушений ЦНС, умственных дефектов, инвалидизацию больных.

Диета строится по принципу резкого ограничения фенилаланина, поступающего с пищей. С этой целью из рациона исключаются продукты с высоким содержанием белка (мясо, рыба, колбасы, яйца, творог, хлебобулочные изделия, крупы, бобовые, орехи, шоколад и др.). Молоко, овощи, фрукты вводятся в диету на основании подсчета содержащегося в них фенилаланина (известно, что 1 г белка содержит приблизительно 50 мг фенилаланина). Фенилаланин является незаменимой аминокислотой, минимальная потребность в ней должна быть удовлетворена для обеспечения нормального роста и развития ребенка. Чем меньше возраст ребенка, тем в большем поступлении фенилаланина он нуждается. Допустимое количество фенилаланина в сутки для больных ФКУ в зависимости от возраста представлено в табл. 9.4.2.

При назначении диеты необходимо учитывать индивидуальную толерантность больного к фенилаланину, которая определяется в процессе лечения. Диета должна быть строго дифференцирована в зависимости от возраста больных детей. Для детей первого года жизни единственным источником естественного белка служат грудное молоко или детские молочные смеси (рекомендовано использовать смеси с наименьшим количеством белка: в 100 мл смеси должно содержаться 1,2-1,5 г белка).

Для детей второго полугодия и старше 1 года диета состоит, главным образом, из

овощей, фруктов, специальных продуктов на основе крахмала. Основным источником белка, витаминов и минеральных веществ в рационе являются специализированные продукты на основе смеси аминокислот или гидролизаты белка без фенилаланина или с незначительным его содержанием.

Для детей первого года жизни специализированные продукты должны быть сбалансированы по всем пищевым ингредиентам, аналогично детским смесям. В указанных продуктах для детей от 1 года до 3 лет углеводы и жир частично ограничиваются, смеси для детей более старшего возраста в основном содержат белковый компонент, минеральные вещества и витамины, благодаря этому имеется возможность расширять рацион за счет естественных продуктов.

В нашей стране используются зарубежные смеси - «Апonti», «Нофелан», «Лофеналак», «Фенил-Фри» и др., а также специализированные продукты для детей разного возраста, страдающих ФКУ: «Афенилак 0-12», «Афенилак 1-3», «Тетрафен-30», «Тетрафен-40» и «Тетрафен-70». Состав продуктов представлен в табл. 9.4.3.

Все продукты созданы на основе аминокислот и не содержат фенилаланина.

Для детей 1 года жизни предназначен специализированный продукт «Афенилак 0-12», сбалансированный по всем пищевым ингредиентам. При назначении диеты детям этого возраста ориентируются на нормы физиологических потребностей

Таблица 9.4.2. Допустимое суточное количество фенилаланина для детей различных возрастных групп

Возраст ребенка	Количество фенилаланина, мг/кг массы тела
С первых дней жизни до 2 мес	60-80
От 2 до 3 мес	55-50
От 3 до 6 мес	50-45
От 6 мес до 1 г.	45-40
От 1 г. до 1,5 лет	35-30
От 1,5 до 3 лет	30-25
От 3 до 5 лет	25-20
От 6 до 11 лет	20-15
11 лет и старше	15-10

Таблица 9.4.3. Состав специализированных продуктов для детей, больных фенилкетонурией

Показатели	Афенилак 0-12	Афенилак 1-3	Тетрафен-30	Тетрафен-40	Тетрафен-70
Белок, г	13	20	30	40	70
Фенилаланин, мг	0	0	0	0	0
Жиры, г	25	18	0	0	0
Углеводы, г	55	50	45	38	2
Калорийность, ккал	497	442	299	312	280

Таблица 9.4.4. Физиологические потребности детей первого года жизни в основных пищевых веществах и энергии (нормы суточной потребности)

Возраст ребенка, мес	Основные пищевые вещества, мг/кг массы тела	Энергетическая ценность, ккал/кг		
		белки, г	жиры, г	углеводы, г
0 до 3	2,2	6,5	13	115
4 до 6	2,5	6,0	13	115
7 до 12	2,9	5,5	13	110

для здоровых детей, однако, количество белка в рационе может быть несколько увеличено и составлять 2,5-3 г на кг массы тела. Физиологические потребности детей первого года жизни представлены в табл. 9.4.4.

Применение диеты предполагает строго дозированное питание. Специализированный продукт «Афенилак 0-12» вводят в рацион больного ребенка постепенно. Начальные дозы составляют  $7_{10}-7_{5}$  от суточного количества продукта. Одновременно в рационе уменьшают долю белка естественных продуктов (сцеженное грудное молоко или детскую молочную смесь), количество которых рассчитывают с учетом допустимой суточной нормы фенилаланина. Детям первого года жизни специализированный продукт добавляют в каждый прием пищи.

Сцеженное грудное молоко или молочную смесь соединяют с необходимым количеством специализированного продукта, разведенного кипяченой водой, общий объем смеси зависит от веса и возраста ребенка. Постепенно рацион больного расширяют: с трехмесячного возраста назначают фруктовые и ягодные соки (яблочный, грушевый, сливовый и др.), с 3,5 мес добавляют фруктовые пюре. В 4-4,5 мес вводят первый прикорм в виде овощного пюре или плодоовощных консервов без добавления молока, выпускаемых специально для детского питания. В 5 мес дети начинают получать кашу из протер-

того саго или безбелковой крупки и кисели. С 6-7 мес в питание ребенка вводят муссы, которые готовятся с использованием амилопектинового набухающего крахмала и фруктового сока. Сроки введения прикорма здоровым детям и детям, больным ФКУ, представлены в табл. 9.4.5.

В диете детей старше 1 года используют специализированные продукты в зависимости от возраста: для больных от 1 г до 3 лет - «Афенилак 1-3» и «Тетрафен-30», от 3 до 6 лет - «Тетрафен-40», от 6 и старше - «Тетрафен-70». Перевод детей на диету с использованием указанных продуктов должен осуществляться в течение 2-3 нед с учетом индивидуальной переносимости и вкусов ребенка. Применявшийся ранее специализированный продукт каждую неделю уменьшают на  $7_{4}-7_{5}$  часть и добавляют эквивалентное по белку количество нового питательного средства. Оба продукта смешивают, делят на количество приемов, разводят кипяченой водой, тщательно размешивая. Готовят непосредственно перед приемом пищи. Можно запивать соком или водой, по вкусу ребенка. Рекомендовано давать продукты дробно, 3-4 раза в день, в некоторых случаях допускается двухразовый прием.

Общее количество белка в рационе детей старше 1 года рассчитывают с ориентацией на нижнюю границу возрастной нормы, с учетом индивидуальной толерантности к фенилаланину. Количество



Таблица 9.4.5. Сроки введения прикорма больным фенилкетонурией

Наименование продукта	Сроки введения прикорма, мес	
	больные ФКУ	здоровые дети
Сок фруктовый	3	3
Фруктовое пюре	3,5	3,5
Овощное пюре	4,0-4,5	4,5
Каши безбелковые	5	-
Кисель б/б	6	-
Вермишель б/б	7	-
Хлеб б/б	8	-
Каши молочные	-	5
Творог	-	5
Яйцо	-	6
Мясо	-	7
Кефир	-	7
Сухари, печенье	-	6
Растительное масло	4	4
Сливочное масло	5	5

белка в рационе за счет аминокислотной смеси составляет разницу между общим белком и белком естественных продуктов. Количество жира в рационе должно быть не менее 35%, углеводов - 50-55% от общей энергетической ценности. Для детей старше 1 года суточную потребность в пищевых веществах и энергии удобнее рассчитывать в зависимости от массы тела (табл. 9.4.6 и 9.4.7).

Набор продуктов и выбор блюд для детей старшего возраста отличаются от обычного рациона здоровых детей. Благодаря низкому содержанию фенилаланина, в питании преобладают овощи и фрукты. Отказ от некоторых высокобелковых продуктов, в том числе крупяных, макаронных, хлебобулочных изделий обедняет рацион, затрудняет обеспечение достаточного объема блюд и необходимой энергетической ценности. В связи с этим целесообразно использовать специальные безбелковые продукты, созданные на основе пшеничного, кукурузного крахмала: безбелковые макаронные изделия, саго, безбелковый хлеб, кондитерские изделия и полуфабрикаты на основе этих продуктов.

Диетическое лечение больных ФКУ необходимо проводить под строгим контролем содержания фенилаланина в сыворотке крови. Этот показатель является главным критерием эффективности диетотерапии. Для больных ФКУ он должен находиться в средних пределах - 3-4 мг% (300-600 ммоль/л). Если уровень фенилаланина ниже 2 мг % (200 ммоль/л) или превышает 8 мг % (800 ммоль/л), необходима коррекция белка в рационе ребенка,

Таблица 9.4.6. Ориентировочное количество основных пищевых веществ, энергетическая ценность и количество продукта Тетрафен-40 для детей, больных ФКУ, 3-12 лет

Масса тела ребенка, кг	Основные пищевые вещества			Энергетическая ценность, ккал	Количество Тетрафен-40
	белки, г	жиры, г	углеводы, г		
14	35	57	204	1471	70
16	40	62	220	1600	75
18	40	63	223	1620	77
20	42	70	251	1800	85
25	48	78	278	2000	87
30	54	93	330	2400	112
35	54	97	344	2500	117
40	60	101	357	2600	126

Таблица 9.4.7. Ориентировочное количество основных пищевых веществ, энергетическая ценность и количество продукта Тетрафен-70 для детей, больных ФКУ, старше 12 лет

Масса тела ребенка, кг	Основные пищевые вещества			Энергетическая ценность, ккал	Количество Тетрафен-70
	белки, г	жиры, г	углеводы, г		
45	45	97	344	2500	48
50	50	101	357	2600	57
55	55	105	371	2700	63
60	60	109	385	2800	68

которая может быть осуществлена только по рекомендации врача.

Контрольные исследования содержания фенилаланина в сыворотке крови проводятся в начале лечения - один раз в неделю до достижения рекомендуемых стабильных показателей; не менее 2 раз в мес до 3-месячного возраста; с 3 мес до 1 года -

1 раз в мес, при необходимости - 2 раза в мес; с 1 года до 3 лет - не менее 1 раза в 2 мес; после 3-х лет - 1 раз в 3 мес. Не рекомендуется исследовать содержание фенилаланина в сыворотке крови, если ребенок болен или не съел накануне полностью назначенную диету, так как в этих случаях результаты могут быть искажены.

## Литература

1. Диетотерапия детей, больных фенилкетонурией (инструктивно-методические рекомендации). М., 1997; 37.
2. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей. Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой. М., 2001.
3. Руководство по лечебному питанию детей. Под ред. К.С.Ладодо. М., 2000.
4. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под ред. А.Д.Царегородцева, В.А.Таболкина. М., 2002.
5. Ладодо К.С., Рыбакова Е.П., Бушуева Т.В. и др. Результаты клинической апробации новых отечественных продуктов для лечения больных фенилкетонурией. Педиатрия 1999; (6): 51-5.
6. Prince A.P., McMurry M.P., Buist N.R.M. J Inherited Metab Dis 1997; 20(4): 486-98.
7. Schuett V.E. The Low Protein Food List for PKU, Hemlock Printers, Ltd. for National PKU News, 1995.
8. Schuett V.E., Taylor M.E. You and PKU, second edition, National PKU News, 1998.

## 9.5. Методы медикаментозной терапии наследственных болезней

Прогресс в области исследования наследственной патологии человека за последние годы дает все больше оснований для пересмотра мнения о фатальности генетически детерминированных состояний и безуспешности их лечения. Подтверждается высказывание основателя клинической генетики в России С.Н.Давиденкова о том, что недостаточный успех терапии многих наследственных болезней зависит не от их неизлечимости, а от недостатка знаний о большинстве из них. Лишь глубоко изучив механизмы развития наследственных заболеваний, можно успешно находить пути их патогенетической терапии.

В настоящее время становится очевидным, что используя мощные лекарственные средства, влияющие на генетические структуры, мы вступаем в эпоху активного вмешательства в биологическую сущность

человека и противоборство с наследственными болезнями.

Одной из важнейших проблем клинической генетики и педиатрии является проблема лечения наследственных заболеваний у детей. Выделяют три уровня корригирующей терапии: этиологический, патогенетический и симптоматический.

Наиболее радикальным способом лечения болезни является воздействие на этиологический фактор, вызывающий патологический процесс (этиотропное лечение). В основе многих наследственных заболеваний лежат дефекты генетического аппарата клетки, однако способы их устранения (генотерапия) пока находятся на стадии научных разработок или формирования клинических протоколов лечения. В связи с этим на первый план выходят средства патогенетической терапии, которые во многих случаях с успехом применяются

в медико-генетической клинической практике [1, 2].

Отсутствие этиотропной терапии не означает бесполезности и малой эффективности патогенетических путей коррекции разнообразных генетически обусловленных нарушений. Правильно подобранная патогенетическая терапия может обеспечить эффективное воздействие на фенотипические проявления наследственного заболевания и оказать эффект нормокопирования без воздействия на мутантный ген.

Методы патогенетически обоснованной терапии больных с наследственными болезнями могут быть разнообразными и, в основном, имеют четыре главных направления: элиминация из пищи продуктов, в процессе преобразования которых в организме образуются токсические соединения; замещение недостающих веществ (например, тироксина при врожденном гипотиреозе); выведение из организма промежуточных аномальных соединений (например, меди или железа с помощью комплексонов) и сочетание методов диетической коррекции и заместительной терапии (комбинированное лечение). Эффективность терапии определяется ранним назначением выбранного способа лечения, что зависит, в свою очередь, от точной диагностики наследственной патологии. Это особенно важно для педиатрической практики, так как большинство наследственных болезней проявляется в детском возрасте. В тех же ситуациях, когда патогенез заболевания неизвестен или малоизучен, в ряде случаев успех может быть достигнут при использовании симптоматической терапии (коррекция питания, поведения, стимулирующая и общеукрепляющая терапия, хирургическое лечение врожденных дефектов и др.).

Наибольший успех достигнут в терапии наследственных болезней обмена веществ (фенилкетонурия, галактоземия, нарушения минерального обмена, дефекты метаболизма триптофана и др.) [3]. За послед-

ние годы выделены «новые» классы болезней - наследственные болезни клеточных органелл (лизосомные, пероксисомные и митохондриальные болезни), фармакотерапия которых остается до сих пор не разработанной [4].

В условиях специализированной генетической клиники наибольший удельный вес в структуре заболеваний у детей принадлежит наследственным дефектам обмена аминокислот, дефектам соединительной ткани, наследственным хриптоподобным заболеваниям, митохондриальным дисфункциям, различным формам низкорослосте™, генетически детерминированным синдромам и др. [2].

Более 90% поступающих в генетическую клинику больных детей имеют существенные отклонения в нервно-психическом и физическом развитии хромосомного или метаболического генеза. Поэтому разработка принципов фармакотерапии детей с наследственной патологией и тактика терапевтических подходов к лечению наследственных нарушений у детей базируется на точной нозологической верификации патологии, оценке характера метаболических расстройств и индивидуально-генетического статуса ребенка.

Общей чертой наследственных болезней обмена веществ, протекающих с поражением нервной системы, является их неуклонное прогрессирующее течение, поэтому даже замедление темпа патологического процесса с помощью фармакологических средств рассматривается как определенный терапевтический успех.

Выбор фармакотерапевтических средств, применяемых для коррекции отклонений в нервно-психическом и физическом развитии детей наследственного генеза, довольно разнообразен. Нами выделено несколько групп фармакологических препаратов, направленных на нормализацию определенных систем организма (табл. 9.5.1).

При выработке стратегии и тактики терапевтических подходов лечения наследственных болезней у детей должны учиты-

Таблица 9.5.1. Фармакологические средства и другие методы коррекции, используемые для терапевтической коррекции отдельных классов наследственных заболеваний у детей

Фармакологические группы	Нозологические формы
<b>Стимуляторы нервно-психического развития:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пирацетам</li> <li>• пиковит</li> <li>• церебролизин</li> <li>• пантогам</li> </ul>	Аминоацидопатии Болезни накопления Наследственные синдромы с задержкой нервно-психического развития Болезни соединительной ткани
<b>Препараты, улучшающие мозговое кровообращение:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• циннаризин</li> <li>• кавинтон</li> </ul>	Болезни аминокислотного обмена Наследственные болезни соединительной ткани
<b>Витамины и их активные метаболиты:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пиридоксин (B<sub>6</sub>)</li> <li>• витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub></li> <li>• оксидевит</li> <li>• 1-альфа-TEVA D<sub>3</sub></li> <li>• фолиевая кислота</li> <li>• никотинамид</li> <li>• тиамин</li> <li>• рибофлавин</li> <li>• витамин E</li> <li>• витамин C</li> <li>• липоевая кислота</li> </ul>	Гомоцистинурия Наследственные рахитоподобные заболевания Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X Митохондриальные энцефалопатии
<b>Минеральные вещества:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• неорганические фосфаты</li> <li>• препараты кальция</li> </ul>	Наследственные рахитоподобные заболевания Остеопороз при наследственных синдромах
<b>Корректоры клеточной биоэнергетики:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• коэнзим Q<sub>10</sub></li> <li>• L-карнитин</li> <li>20% раствор Элькара</li> </ul>	Митохондриальные дисфункции (митохондриальные энцефалопатии, синдромы Кернса-Сейра, MERF, MELAS и др.)
<b>Гормоны:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• соматотропины</li> <li>• кальцитрины</li> </ul>	Наследственные формы низкорослости Болезни соединительной ткани Наследственные болезни аминокислотного обмена (ФКУ, лейциноз, гомоцистинурия, гистидинемия)
<b>Диетическая коррекция</b>	Болезни углеводного обмена (галактоземия)

ваться сроки манифестации патологии, характер метаболических нарушений при наследственных болезнях обмена веществ, возрастные особенности фармакодинамики лекарств, взаимодействие метаболитов и лекарственных средств, наследственные различия в скорости выведения лекарственных веществ и др. Особое внимание уделяется оценке генетического полиморфизма, лежащего в основе фармакогенетических реакций и определяющего различия органов-мишеней, клеток или рецепторов тканей развивающегося организма детей на вводимые фармакологические соединения.

Разработанный комплекс лечебных средств дополняется методами диетической коррекции, физиолечения, использо-

ванием симптоматических средств. Применение ряда препаратов фосфонового ряда (димефосфон) для нормализации функций при митохондриальной патологии проводится на основе исследования фармакокинетических характеристик этих соединений.

Анализ динамики течения основного патологического процесса на основе объективных критериев показывает, что наилучший эффект от терапевтических мероприятий наступал при учете фенотипов больных детей, особенностей метаболических расстройств и адекватных методов оценки индивидуальных фармакогенетических реакций.

Эффективность лечения определяется главным образом двумя факторами: све-

Таблица 9.5.2. Критерии оценки фармакотерапевтических эффектов у детей с наследственными заболеваниями

Показатели	Оценка эффекта
Коэффициент нервно-психического развития детей (IQ) Психоречевое развитие	Полная нормализация, положительная динамика, отсутствие динамики, отрицательная динамика Возрастная норма, позитивные сдвиги в отдельных сферах, отсутствие динамики
Динамика ростовесовых параметров Регресс основных признаков заболевания	Высокая, средняя, отсутствие динамики Полный, отдельных параметров, отсутствие сдвигов
Показатели нарушенного обмена веществ Социальная адаптация	Стойкая нормализация, позитивные сдвиги, отсутствие эффекта Полная, частичная, временная

денями об изменениях обмена веществ при наследственных болезнях и наличием средств, способных корректировать нарушенные процессы метаболизма. В связи с этим наследственные болезни по сути могут быть условно разделены на две группы: заболевания, при которых возможна патогенетическая терапия, и заболевания, при которых терапевтические мероприятия ограничены симптоматическими средствами.

Для оценки терапевтического эффекта нами разработаны и использованы соответствующие критерии. Они включают определение коэффициента интеллектуального развития детей (IQ), оценку психоречевого развития, анализ динамики массоростовых параметров, основных клинических признаков заболевания, показателей нарушенного обмена, социальной адаптации (табл. 9.5.2).

При анализе эффективности фармакотерапии принимаются во внимание: 1) характер метаболического блока, 2) уровень метаболического блока, 3) сроки манифестации заболевания, 4) длительность течения патологического процесса, 5) сроки диагностики заболевания, 6) степень функциональных расстройств органов и систем организма.

Оценка проведенного лечения по отношению к конкретной группе наследственных заболеваний должна неизменно проводиться с учетом ведущего клинического дефекта. Так, использование коэффициента интеллектуального развития и динамики психоречевого развития является

необходимым у детей, имеющих задержку нервно-психического развития, и носит второстепенный характер, например, у детей с наследственными тубулопатиями, у которых интеллект, как правило, не страдает.

При поражении центральной нервной системы оценка динамики нервно-психического развития ребенка при использовании фармакологических средств проводится с учетом исследования неврологического статуса, определения психологического профиля ребенка, вычисления коэффициента IQ, а также использования современных методов исследования структур головного мозга (КТ, МРТ).

При оценке эффективности фармакотерапии больных детей с задержкой роста и низкорослостью динамику физического развития определяют с использованием разнообразных коэффициентов (Коуля, дю Ранга-Лайнера, Вервека и др.), позволяющих наиболее полно оценить динамику показателей физического развития детей.

Таким образом, ведущим принципом фармакотерапии наследственных болезней у детей является дифференцированный подход к выбору средств в зависимости от характера поражения ведущих органов и систем организма: центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, мышечной системы и др.

В структуре лечебных мероприятий по нормализации состояния здоровья детей, страдающих наследственными заболеваниями, ведущее место принадлежит следу-

ющим группам средств воздействия на основной патологический процесс: диетической коррекции, которая носит патогенетически обоснованный характер и оказывает нормокопирующий эффект на нервно-психический статус больных детей; витаминам и их метаболитам, минеральным веществам, стимуляторам нервно-психического развития, препаратам, улучшающим мозговое кровообращение, стимуляторам клеточной биоэнергетики, гормональным соединениям.

На современном этапе наших представлений о патогенетических механизмах наследственной патологии терапевтические возможности при различных группах наследственных болезней характеризуются широкой вариабельностью.

### **Наследственные нарушения аминокислотного обмена**

При лечении наследственных нарушений обмена аминокислот с известным уровнем и характером метаболического блока широко используется диетическая коррекция, которая по существу является лечебным средством. Ярким примером эффекта диетотерапии служит фенилкетонурия (ФКУ), принципы лечения которой подробно представлены в соответствующем разделе. Здесь следует лишь указать, что раннее введение белковых гидролизатов, лишенных фенилаланина, оказывает выраженное положительное воздействие на нервно-психическое развитие больных - умственная недостаточность у детей не развивается. Однако, к сожалению, в России еще немало детей с ФКУ, имеющих глубокий дефект умственного развития, связанный с поздней диагностикой и поздним началом диетического лечения. В этих ситуациях подход к комплексному лечению больных другой - диетическая коррекция обязательно дополняется назначением корректоров нейромедиаторного обмена (накома 10-15 мг/кг и пирацетама 20-40 мг/кг, карнитина 30-50

мг/кг/сут). Указанное лечение позволяет добиться улучшения показателей нервно-психического развития у 85% детей. При тирозинемии II-го типа лечение с применением малобелковой диеты и добавлением специального белкового гидролизата, лишенного фенилаланина и тирозина, уже через неделю вызывает значительное улучшение общего состояния ребенка (исчезновение раздражительности, плаксивости, кератоконъюнктивита, светобоязни, слезотечения), а также резкое снижение уровней тирозина в крови и нормализацию экскреции с мочой производных тирозина. Диета с ограничением метионина вызывает нормализацию уровня серосодержащих аминокислот. Наряду с диетой, содержащей ограниченное количество метионина и повышенное цистина, при лечении гомоцистинурии рекомендуется применение пиридоксина по 20-30 мг/сут, а также препаратов кальция, витамина С, седативных средств. Под влиянием лечения отмечается стабилизация состояния больных, улучшается умственное развитие, снижается экскреция гомоцистина с мочой. Отмечено, что витамин В<sub>6</sub> способен стимулировать остаточную активность цистатионинсинтазы вследствие большой резервной активности последней. Даже нескольких процентов остаточной активности достаточно для использования метионина, поступающего с пищей. Возможно, витамин В<sub>6</sub> в состоянии стимулировать и другие пути метаболизма серосодержащих аминокислот.

Критериями оценки комплексной фармакотерапии и диетической коррекции наследственных дефектов аминокислотного обмена могут служить: динамика коэффициента нервно-психического (Ю) и психоречевого развития, массоростовых параметров, основных клинических признаков заболевания, показателей нарушенного обмена, социальная адаптация пациентов.

В процессе фармакологического и диетического лечения метаболических расстройств при наследственных аминокислот-

допатиях, как правило, возникает угроза вторичного дефицита некоторых пищевых ингредиентов и особенно витаминов, которые не только сами участвуют в обмене веществ, но и являются кофакторами, принимая участие во взаимодействии кофактора с апоэнзимом. Таким образом, становится вполне обоснованным и целесообразным дополнительное назначение витаминов, которые могли бы надежно купировать метаболические дефекты. Нарушение системы свертывания крови у больных гемоцистинурией обуславливает необходимость активного подключения к базисной терапии у этих пробандов антикоагулянтов (например, ацетилсалициловой кислоты).

В результате проводимого комплексного лечения наследственных аминокислотопатий позитивные изменения нервно-психического развития наблюдали со стороны интеллекта у 35,2%, моторики - у 35,7 и поведения - у 49,3%.

#### **Митохондриальная патология**

Митохондриальные болезни - большая группа заболеваний, связанных со структурными и биохимическими дефектами митохондрий. Патогенез этих патологических состояний обусловлен нарушением функции митохондрий по высвобождению и накоплению энергии органических веществ.

Митохондриальная патология отличается исключительной генетической гетерогенностью вследствие двойного кодирования этапов биологического окисления и процессов тканевого дыхания (ядерной и митохондриальной ДНК). В связи с различной степенью зависимости тканей от активности биологического окисления в первую очередь страдают богатые митохондриями тканевые структуры и жизненно важные системы - центральная и периферическая нервные системы, миокард и скелетные мышцы, гладкая мускулатура, эпителий почечных канальцев и др.

**Таблица 9 5 3 Фармакологические средства, используемые для лечения митохондриальной патологии**

Фармакологические средства	Средние дозы
Коэнзим Q <sub>10</sub>	90-200 мг/сут
L-карнитин	30-100 мг/кг
Цитохром С	4,0 в/м или в/в
Димефосфон	30 мг/кг/сут
Никотинамид	до 150 мг/сут
Тиамин	до 100 мг/сут
Рибофлавин	до 100 мг/сут
Витамин Е	100-200 мг/сут
Витамин С	до 1 г/сут
Липовая кислота	до 200 мг/сут

Характерной клинической особенностью митохондриальных болезней является сочетание поражения центральной нервной системы (энцефалопатия, судорожный синдром), быстрой утомляемости, мышечной слабости, резко нарушенного мышечного тонуса.

Под наблюдением генетической клинки фармакотерапию получили более 100 детей с различными четко очерченными формами патологии - митохондриальные энцефаломиопатии, синдромы Кернса-Сейра (пигментный ретинит, наружная офтальмоплегия, атриовентрикулярная блокада), MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды), MERF (миоклонус-эпилепсия, разорванные красные волокна), NARP (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит), подострая некротизирующая энцефалопатия Лея и др.

Выявление признаков митохондриальной недостаточности у детей обосновывает необходимость целенаправленного проведения специализированной терапии, положительно влияющий на энергетический обмен и улучшающий медико-социальную адаптацию больного ребенка. Критерием выбора лечебных препаратов служат данные о механизмах их действия, биологической роли в метаболических процессах и регуляции энергетического обмена, характера переносимости лечебных средств и оценке вызываемых побочных эффектов.

Учитывая мультисистемность поражения отдельных органов и ведущих систем

организма, трудности достижения терапевтического эффекта при митохондриальной патологии, целесообразно использовать сочетания лекарственных препаратов, влияющих на разные уровни клеточной биоэнергетики. В большинстве случаев фармакотерапевтические средства назначаются на фоне диеты. Патогенетически обоснованным является использование препаратов, способных осуществить функцию переноса электронов в дыхательной цепи (коэнзим  $Q_{10}$ , цитохром С, аскорбиновая кислота, янтарная кислота); применение кофакторных препаратов, обеспечивающих достаточный потенциал энзимных реакций энергетического обмена (рибофлавин, тиамин, никотинамид, липоевая кислота, карнитин); назначение средств, направленных на ликвидацию лактат-ацидоза (димефосфон) и антиоксидантных препаратов, обеспечивающих защиту мембран от токсических радикалов кислорода (токоферолы, димефосфон, витамин С) [5, 6]. Средние терапевтические дозы лекарственных препаратов, используемых в лечении митохондриальных заболеваний представлены в табл. 9.5.3.

Дифференцированные подходы к лечению отдельных форм митохондриальной патологии представлены в соответствующем разделе.

При проведении фармакотерапии митохондриальной патологии рекомендуется использовать объективные клинические и биохимические критерии. Среди них клиническими критериями могут служить:

- динамика массоростовых показателей;
- улучшение переносимости физической нагрузки;
- уменьшение тяжести миопатического синдрома, поражения сердца и эндокринной системы;
- исчезновение или уменьшение частоты судорожного синдрома;
- улучшение нервно-психического развития.

К биохимическим критериям относятся:

- ликвидация кетоацидоза;
- повышение уровня глюкозы в крови;
- снижение содержания в крови молочной и пировиноградной кислот;
- уменьшение соотношения пируват/лактат;
- снижение показателей перекисного окисления липидов;
- исчезновение органической ацидурии.

Используя объективные критерии оценки эффективности фармакологических средств, можно отметить положительный эффект терапии почти у 60-70% больных детей. На современном этапе наиболее низкая эффективность терапии наблюдается при тяжелых формах синдрома Кернса-Сейра, болезни Лея и фумаровой ацидурии, наибольшая - при болезнях окисления жирных кислот.

#### **Наследственные болезни соединительной ткани**

Проблема терапевтической коррекции нарушений в обширной группе наследственных болезней соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса, несовершенный остеогенез, гомоцистинурия и др.) с точки зрения лекарственного лечения остается малоработанной [7]. В последние годы обращается внимание на изучение патогенетических механизмов таких клинических признаков патологии, как быстрая утомляемость больных, слабость, мышечная гипотония и гипоплазия мышечной ткани, отклонения в физическом развитии. Высказывается гипотеза о роли вторичной митохондриальной недостаточности при болезнях соединительной ткани и нарушениях энергетического обмена. Обнаруженные биохимические нарушения в крови (увеличение лактата, пирувата, нарушение толерантности к глюкозе) и морфологические изменения мышц, по данным исследований мышечных биоптатов (феномен рваных волокон, ультраструктурные повреждения митохондрий,



гистохимические нарушения внутримышечного распределения гликогена, кальция, липидов), диктуют необходимость, наряду с традиционными методами лечения (диетотерапия с низким содержанием метионина при гомоцистинурии), применения медикаментозных средств: кардиопротекторов (бета-адреноблокаторы - обзидан, атенолол и др.) при синдроме Марфана, витаминов в больших дозах (пиридоксин - витамин В<sub>6</sub> в дозе 100-500 мг/сут и антикоагулянты) при гомоцистинурии, ноотропных средств (аминалон, ноотропил, пантогам), препаратов, улучшающих трофику сосудистой стенки (аскорутин) при синдроме Элерса-Данлоса, а также дополнительного назначения энерготропных препаратов (коэнзим Q<sub>10</sub>, карнитин, рибофлавин, никотинамид), используемых при лечении митохондриальной патологии, средств для стимуляции окислительно-восстановительных процессов, повышения активности ферментов цикла Кребса (рибоксин и др.).

Включение карнитина в комплекс терапии, применяемой при заболеваниях соединительной ткани, базируется на его способности активизировать энергетический обмен за счет регуляции отношения ацилкоэнзим/свободный коэнзим А внутри митохондрий. Применение фосфонергического соединения - димефосфона - основано на его способности усиливать тканевое дыхание и стабилизировать состояние клеточных мембран. Кроме этого, димефосфон активирует пируваткарбоксилазу, смещая равновесие между лактатом и пируватом в сторону последнего, усиливает утилизацию пирувата в цикле Кребса. Препарат также повышает активность антиоксидантных ферментов и предотвращает образование избытка свободных радикалов.

Эффект от терапевтической коррекции проявлялся в положительной динамике как клинической симптоматики, так и биохимических показателей (снижение уровней молочной и пировиноградной кислот в крови,

нарастание фракций аденозинтрифосфорной кислоты, улучшение показателей перекисного окисления липидов). Наряду с общими принципами фармакотерапии, у детей с наследственными заболеваниями соединительной ткани в лечении отдельных форм этой патологии применялась и индивидуальная лечебная тактика. В частности, у детей с синдромом Марфана при наличии выраженной дилатации аорты с целью стабилизации диаметра аорты длительно (в течение 6-12 мес) и в небольшой дозировке (10 мг/сут) назначались бета-адреноблокаторы.

Оценка эффективности лечения больных с наследственными моногенными заболеваниями соединительной ткани показала положительную динамику в состоянии здоровья почти у 69% больных [7]. Проведенное лечение способствовало улучшению показателей физического развития (уменьшение диссоциации ростовых параметров), нервно-психического статуса (улучшение памяти, внимания, школьной успеваемости), а также стабилизации основного патологического процесса, о чем свидетельствовало состояние сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, опорно-двигательного аппарата и органа зрения - стабилизация диаметра аорты, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение внутриглазного давления, раздражительности, плаксивости, агрессивности.

## **Наследственные рахитоподобные заболевания**

Общими признаками в клинической картине наследственных рахитоподобных заболеваний (фосфат-диабет, витамин D-зависимый рахит, почечный канальцевый ациоз, болезнь де Тони-Добре-Фанкони) являются тяжелые поражения костной системы и расстройство фосфорно-кальциевого обмена. Поэтому основной тактикой в лечении наследственных рахитоподобных заболеваний, является использование

средств, корректирующих, в первую очередь, баланс кальция и фосфора в организме. К этим средствам относятся витамин D и группа синтезированных аналогов естественных активных метаболитов этого витамина, включающая оксидевит, альфа-холекальциферол. Перечисленные средства назначаются в сочетании с препаратами кальция и фосфора [8, 9]. Однако терапевтическая тактика при наследственных рахитоподобных заболеваниях должна также предусматривать введение дополнительных средств, направленных на восстановление кислотно-щелочного равновесия (при почечном канальцевом ацидозе, синдроме Фанкони), устранение дефицита калия (болезнь де Тони-Дебре-Фанкони). Ликвидация проявлений метаболического ацидоза достигается с помощью ошелачивающей терапии (щелочные минеральные воды, гидрокарбонат натрия, цитрат натрия, цитрат калия, димефосфон, панангин, аспаркам). Для улучшения процессов минерализации костной ткани при наследственных рахитоподобных заболеваниях с успехом могут быть использованы дифосфонаты (трихлорметиленибифосфонат и оксипропилендифосфонат). С целью ускорения процессов роста больных показано использование соматотропинов (хуматроп, сайзен, генотропин, нордитропин) - средняя доза 0,1 МЕ/кг/нед. Учитывая выраженные прооксидантные свойства применяемых лекарственных препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов, а также необходимость длительного (годами) применения витамина D и его аналогов, лечебный комплекс должен включать применение антиоксидантных препаратов (повторные курсы токоферола, бета-каротина, ретинола), которые должны осуществляться два-три раза в год. Необходимо подчеркнуть, что применение медикаментозных средств при наследственных рахитоподобных заболеваниях следует проводить под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена и равновесия кислот и оснований. Терапевтический эффект

активных метаболитов витамина D при наследственных рахитоподобных заболеваниях оценивается с использованием индивидуальных реакций клеточных рецепторов к витамину D лимфоцитов периферической крови.

Критериями эффективности проводимой терапии могут служить:

- положительная динамика клинических проявлений заболеваний (уменьшение степени костных деформаций, ускорение темпов роста больных, исчезновение жалоб на боли в костях);
- улучшение показателей фосфорно-кальциевого обмена;
- восстановление равновесия кислот и щелочей;
- снижение активности щелочной фосфатазы крови;
- уменьшение структурных нарушений костной ткани (по данным рентгенологического исследования трубчатых костей).

Эффективность медикаментозной терапии выше у больных с рано установленным диагнозом и, соответственно, рано начатым адекватным лечением. В группе детей с фосфат-диабетом и болезнью де Тони-Дебре-Фанкони на фоне патогенетической терапии, в первую очередь, возрастали уровни неорганических фосфатов в крови, в то время как у детей с витамин D-зависимым рахитом терапевтический эффект витамина D и его метаболитов проявлялся, прежде всего, в нормализации содержания кальция сыворотки крови. Общая эффективность фармакотерапии наследственных рахитоподобных заболеваний составляет 70,6%.

Патогенетическое лечение с использованием комплексной терапии, включающей препараты витамина D, его активные формы, соединения кальция, фосфора, витамины с антиоксидантными свойствами (A, E, C) и другие медикаментозные средства служат необходимой базой для последующего хирургического лечения в случае необходимой коррекции тяжелых костных деформаций нижних конечностей.

## Наследственные синдромы с низкорослостью

В педиатрической практике наследственная патология нередко проявляется нарушениями роста и физического развития детей. Отклонения показателей роста чаще характеризуются снижением роста детей и нередко сочетаются с задержкой умственного развития.

Существует большое количество наследственных синдромов (более 500), сопровождающихся низкорослостью (синдромы Рассела-Сильвера, Нунан, Дубовица, Секкеля, Корнелии де Ланге, Вильямса, Коффина-Лоури, Рубинштейна-Тейби и др.). При разработке способов терапевтической коррекции задержки роста детей учитываются, в первую очередь, особенности патогенеза и возможные пути нормализации нарушенных патогенетических звеньев, а также обращается внимание на наличие сопутствующей патологии - поражений нервной системы, костно-мышечной, эндокринной и др. Проведенные исследования показали, что у трети больных с наследственными синдромами, сочетающимися с низким ростом, выявляются снижение секреции соматотропного гормона и низкие уровни соматотропного гормона в сыворотке крови.

Использование комплексной терапии должно проводиться дифференцированно, с учетом существующих знаний патогенеза отдельных нозологических форм [10, 11].

Фармакотерапевтическая коррекция проводится по трем направлениям:

- изолированное назначение гормона роста (генно-инженерные формы соматотропинов - хуматроп, биосома, сайзен);
- устранение дисфункции диэнцефальных структур (при сочетании с патологией нервной системы), в том числе использование дегидратационной, сосудистой терапии, ноотропных препаратов;
- назначение препаратов, направленных на стимуляцию коллагенообразования и минерализацию костной ткани (при поражении костной системы, сопровождающийся нарушением роста).

Кроме того, применяются неспецифические стимуляторы роста, в том числе Акти-5, бета-каротин (веторон), фолиевая кислота, витамин В<sub>12</sub>, лазерная стимуляция ростковых зон.

У подавляющего большинства детей (91,5%) на фоне комплексного лечения отмечена положительная динамика - значительное увеличение скорости роста.

Более подробно информация о фармакотерапии наследственных форм задержки роста представлена в соответствующем разделе.

Внедрение различных способов фармакотерапии в комплексном лечении наследственных нарушений роста и развития неизменно способствует позитивным сдвигам в состоянии здоровья детей, препятствует их инвалидизации, помогает успешной интеграции в общество.

## Литература

1. Вельтищев Ю.Е, Барашнев Ю.И, Казанцева Л.З. и др. Об эффективности лечения детей с наследственной патологией в специализированной клинике. Педиатрия 1990; (7): 54-61.
2. Казанцева Л.З, Новиков П.В, Шилов А.В. Принципы фармакотерапии наследственных нарушений роста и развития детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Клиническая генетика. М-; Мед-практика, М, 2002; 2: 32-44.
3. Новиков П.В, Николаева Е.А, Семьякина А.Н. и др. Диагностика и лечение наследственных болезней у детей: достижения современной генетики и педиатрические проблемы. Материалы IX Конгресса педиатров России 10-12 февраля 2004. Вопросы современной педиатрии 2004; 3 (прил. 1): 307-8.
4. Харабадзе М.Н, Добрынина Э.В, Клейменова Н.В. и др. Комплексная терапия митохондриальной недостаточности синдрома Ретта у детей. Медицинская генетика 2002; 1(4): 191-5.

5. Николаева Е.А. Принципы диагностики и лечения болезней митохондрий и биоэнергетики. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Ю.Е.Велтищева, П.А.Темина. М.: Медицина, 1998; 455-69.
6. Tanaka J., Nagai T., Arai H., et al. Treatment of mitochondrial encephalopathy with combination of cytochrome C and vitamins B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub>. Brain Develop 1997; 19: 262-7.
7. Новиков П.В., Николаева Е.А., Семьякина А.Н. и др. Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения наследственных заболеваний у детей. Медицинская генетика 2002; 2(10): 431-2.
8. Новиков П.В. Диагностика и лечение метаболических остеопатий у детей. 2-й Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии 15-17 окт. 2003». М., 2003; 124-34.
9. Новиков П.В. Фармакологические средства в лечении генетических дефектов минерального обмена у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т.2. Клиническая генетика. М.: Медпрактика, М., 2002; 53-69.
10. Яблонская М.И., Сухорукое В.С., Новиков П.В. и др. Нарушения клеточной биоэнергетики и их медикаментозная коррекция у детей с неэндокринными синдромами, сопровождающимися задержкой роста. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2004; 2:15-20.
11. Municchi G., Pasquino A.M., Pucarelli, et al. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: report of four cases who reached final height. Horm Res 1995; 44(4): 164-7.

## 9.6. Хирургическая коррекция врожденных и наследственных дефектов

### 9.6.1. Аномалии и пороки развития черепа и лица

Аномалии и пороки развития черепа и лица встречаются довольно часто и стоят на 3-м месте среди всех пороков развития. Из них почти 70% - это патологии лицевого скелета, в частности, так называемой «средней зоны лица», - расщелины верхней губы и нёба, встречаемость которых составляет 1 : 1 000 новорожденных. 30% представлены краниосиностозами и дизостозами, частота встречаемости которых - 1 : 2 000-4 000 новорожденных детей [1, 2].

#### 9.6.1.1. Краниосиностоз и краниостеноз

**Краниосиностоз** - патологическое преждевременное закрытие швов черепа. **Краниостеноз** - деформация черепа, обусловленная краниосиностозом швов основания и свода черепа.

В этиологии краниосиностозов семейный характер патологии доказан в настоя-

щее время только для 10-20% случаев [3-5]. Остальные считаются спорадическими (около 85%). Среди семейных случаев на мультифакториальные формы приходится 62%, моногенные - 18%, с неустановленным типом наследования - 12% и хромосомные - 7,5% [6-8]. Поскольку краниосиностоз является эмбриопатией, часто встречаются и поражения других органов и систем. Эти особенности краниосиностозов отражены в этиологической классификации М. Солен (1986) [9].

#### Этиологическая классификация краниосиностозов по М. Солен.

I. Несиндромальные (изолированные - менее 40%).

II. Синдромальные (более 60%, около 100 синдромов):

1. Моногенные

- с аутосомно-доминантным типом наследования (синдром Аперта, Крузона, Пфайффера и др.);

- с аутосомно-рецессивным типом наследования (тригоцефалия Опитца, Карпентера, Антлер-Бикслера, иногда муколипидоз и мукополисахаридоз III типа и др.);

- X-сцепленные (FG-синдром, тригоноцефалия Сей-Майера);
- с неустановленным типом наследования (краниофронтоназальная дисплазия, дисплазия черепа в форме клеверного листа, синдром Армандера);
- хромосомные (del (1q), dup (7p), 45X, tetrasomy 14q и др.).

2. Неполные синдромальные (2-4 признака).

3. Синдромы, детерминированные воздействием окружающей среды.

При синдромальных формах сопутствующая патология также может быть в компетенции хирургов (табл. 9.6.1).

В патогенезе врожденных черепно-лицевых мальформаций, и краниосиностоза в частности, существенную роль играют мутации в генах, отвечающих за синтез рецепторов к факторам роста фибробластов и их сплечического лиганда (FGFR, MSX2, TWIST, FGF). Характерно при этом повышение активности фибробластов и остеобластов, усиление синтеза коллагена, неколлагеновых белков матрикса, остеокальцина и кальцитонина [10, 11, 2]. Не исключено патологически стимулирующее паракринное влияние на остеобласты черепных швов со стороны твердой мозговой оболочки.

Существенное значение имеет патологическое индуцирование астроцитов в эмбриональном периоде [12-14]. Помимо аномального формирования мозга, патологически индуцированные астроциты, мигрируя естественными путями из ромбэнцефалона к жаберным карманам 2-го, 3-го и 4-го порядка, могут детерминировать патологическую направленность развития таких органов, как крупные сосуды, кальцитониновые клетки и строма щитовидной, околощитовидной и вилочковой желез и влиять опосредованно на ускорение ossификации швов свода и основания черепа. Эта концепция нейрокриптопатии объясняет частое, более 60%, сочетание черепно-лицевого дисморфизма с другими эмбриопатиями, а также особую склонность к им-

мунодефицитным состояниям практически у всех больных с этой патологией [2, 15].

На формировании пороков развития черепно-лицевой области сказывается трансплацентарное влияние неблагоприятных экзогенных факторов. Имеются сведения о патологическом воздействии ретиноидов, иммуносупрессоров, ионизирующей радиации, хронической алкогольной интоксикации родителей, циклических углеводородов, гипотензивных препаратов в критические моменты краниофациального эмбриогенеза [8, 16-18].

К осложнениям краниосиностоза относится краниостеноз - несоответствие объема полости черепа и растущего мозга. Различают компенсированный и декомпенсированный краниостеноз. Компенсация может длиться долго и происходит за счет вытеснения ликвора из внутренних ликворных пространств головного мозга в субарахноидальное пространство спинного мозга и усиления резорбции ликвора. Имеют значение также ускорение оттока крови из головного мозга, депонирование ее в синусах, увеличение объема кровеносного русла мозга за счет истончения костей свода черепа, усиления функционирования сосудистых выпускников, связанных с *galea aponeurotica*.

Декомпенсация развивается вследствие продолжающегося роста мозга в ригидном

**Таблица 9.6.1. Сопутствующая врожденная патология при наиболее часто встречающихся синдромальных формах краниосиностоза [2]**

Синдром	Сопутствующая патология, предполагающая коррекцию
Аперта	Частые респираторные заболевания, связанные с изменениями назофарингеальной архитектуры.
Пфайффера	Расщелина мягкого нёба. Синдактилия кистей и стоп
Сетре-Хотцена	Синдактилия кистей и стоп. Пупочная грыжа. Пилоростеноз Вертебральная патология. Пороки сердца. Гиперплазия надпочечников. Склонность к злокачественным новообразованиям. Синдактилия кистей и стоп

пространстве и/или из-за отека мозга и венозного застоя при присоединении интеркуррентного, чаще вирусного, заболевания. Клиническая симптоматика декомпенсации проявляется симптомами повышенного внутричерепного давления (раздражительная утомляемость, головные боли, рвота, изменение мышечного тонуса, впоследствии - судороги и атрофия зрительных нервов).

Клинические проявления краниосиностоза зависят от топографии костных швов, степени их вовлеченности в патологический процесс (полная или частичная) и количества оссифицированных швов. Различают: скафоцефалию (50-60% от всех больных с краниодизостозом) - «ладьевидный череп» - результат раннего синостоза сагиттального шва, проявляется удлинением формы головы в переднезаднем направлении в сочетании с сужением поперечных размеров. При наличии гидроцефалии лобная область надвигается над орбитами, сглаживается угол между лбом и спинкой носа и уменьшается затылочно-шейный угол.

*Плаггиоцефалия* - «скошенный череп» (у 10-20% больных) является следствием двустороннего или одностороннего раннего коронарного синостоза - передний вариант - или лямбдовидного синостоза - задний вариант. Передний вариант характеризуется скошенностью лобно-верхнеглазничного комплекса на стороне поражения. Часто сходящееся косоглазие. Задний вариант представлен скошенностью затылка с одной стороны и взбуханием теменно-височной области на стороне поражения с транслокацией ушной раковины кпереди.

*Оксицефалия* - наиболее выраженный вариант двустороннего коронарного синостоза, при котором вертикальный размер черепа чрезвычайно увеличен с постепенным сужением в виде пирамиды.

Метонический ранний синостоз проявляется тригоноцефалией (у 5-10% больных) - наличием лобного «киля», гипотелоризма и западением височных областей.

*Брахицефалия* - «башенный череп» - представлена увеличением боковых и вертикальных размеров черепа при уменьшении его переднезадних размеров, уплощении лица и лба, гипертелоризмом с ложным экзофтальмом.

Существует некоторая «предпочтительность» синостозирования швов в связи с тем или иным синдромом или внесиндромальными формами патологии, что важно для скрининговой диагностики. С этой точки зрения наибольший интерес представляет клиническая классификация (табл. 9.6.2), предложенная А.В.Лопатиным [2].

**Лечение** краниостенозов хирургическое. Учитывая наличие сочетанных эмбриопатий, оптимальным для хирургического вмешательства считается возраст ребенка от 5 до 18 мес [2]. При нарастании симптомов осложненного краниостеноза оперативное лечение должно быть ускорено. Важную роль играет предоперационная и послеоперационная коррекция основной сопутствующей патологии с применением иммуномодуляторов, кардиотропной терапии и с устранением инфекции носоглотки.

Таблица 9.6.2. **Клиническая классификация краниосиностозов [2]**

I. Синдромные формы:
1. Синдром Аперта: коронарный синостоз (2-3 шва)
2. Синдром Пфайффера: бикоронарный синостоз, тригоноцефалия
3. Синдром Крузона: коронарный, сагиттальный, лямбдовидный синостоз
4. Синдром Сетре-Хотцена: коронарный синостоз
5. Синдромные (более 200 синдромов)
6. Неопределенные и ложносиндромные: 2-4 признака + признаки, не описанные для данного синдрома
II. Внесиндромные формы:
1. Простые (поражения одного шва):
• метонического (тригоноцефалия)
• сагиттального (скафоцефалия)
• уникарного (плаггиоцефалия)
2. Комбинированные:
• коронарный + сфенофронтальный (плаггиоцефалия)
• метонический + сагиттальный (тригоноцефалия)
• брахицефалия
3. Сложные (ранний синостоз 3-х и более швов)
III. Краниостеноз:
1. Компенсированный
2. Декомпенсированный

Основная цель хирургического лечения заключается в нормализации внутричерепного давления и создании условий для роста мозга. Это достигается с помощью довольно обширной краниотомии в области стенозирующих швов с последующей краниопластикой и с учетом устранения косметического дефекта.

### **9.6.1.2. Гидроцефалия**

**Гидроцефалия** - увеличение объема головы вследствие внутричерепного скопления ликвора - может быть наследственной, врожденной и приобретенной. Популяционная частота 1 : 2 000. Преобладают мальчики. Тип наследования при семейных формах (синдром Денди-Уокера, наследственный стеноз силвиевого водопровода) рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Преобладают эмбрио- и фетопатии, связанные с внутриутробной инфекцией (токсоплазмоз, цитомегаловирус, листериоз), а также обусловленные внутриутробной или интранатальной геморрагией с последующей закупоркой дренажных ликворных отверстий сгустками крови.

Гидроцефалия может быть внутренней, при скоплении ликвора в желудочках или кистах, и наружной, если ретенция происходит в субарахноидальном и субдуральном пространствах. Кроме того, различают гидроцефалию гиперсекреторную, нормосекреторную и гипорезорбтивную. Помимо механических факторов, в патологических условиях нарушению ликвороциркуляции способствует возрастная особенность - недоразвитие венозных сплетений мозга, которые и морфологически, и в функциональном плане становятся полноценными лишь к 3-4 годам жизни ребенка.

Патогенез гидроцефалии связан с нарушением ликвородинамики, обусловленным атрезией силвиевого водопровода, а также отверстий Люшка и Мажанди при наследственных формах гидроцефалии. Ненаследственные врожденные формы гидроцефалии

связаны с закупоркой этих отверстий продуктами воспаления, деструкции мозговой ткани и/или тромботическими массами как следствие внутриутробной инфекции и кровоизлияний. Существенны также роли сдавления дренажных отверстий врожденными кистами и отека мозговой ткани.

Сопутствующая патология при ненаследственных формах выражается в виде фето- и эмбриопатий, соответствующих воздействию повреждающих факторов в определенные периоды гестации.

Для синдрома Денди-Уокера патогномично сочетание атрезии отверстий Люшка и Мажанди с кистозной трансформацией мозгового вещества задней черепной ямки, кистой IV желудочка, расширением всех желудочков мозга, гипо- или аплазией червя мозжечка и мозолистого тела. Характерно сочетание с поликистозом почек.

Семейная форма гидроцефалии, обусловленная стенозом силвиевого водопровода, сочетается с явлениями дизостоза основания черепа и, как следствие, компрессией мозжечка, IV желудочка, ствола мозга и верхней части спинного мозга. Кроме того, характерны нарушения пигментации кожи.

Осложнения гидроцефалии связаны с ее прогрессированием и сдавлением мозжечка, ствола мозга. Это осложнение наиболее часто встречается при семейных синдромальных формах. Из других осложнений следует отметить атрофию участков мозга, вегетативные расстройства и инфицирование (вентрикулит).

Клинические признаки врожденной гидроцефалии у трети больных проявляются уже в периоде новорожденности, у остальных - в пределах трехмесячного возраста. Диагностика несложна и основывается на прогрессирующем увеличении объема черепа, опережающем нормальные показатели, усиленном рисунке подкожных вен головы, выбухании и напряжении родничков, расхождении черепных швов. При прогрессировании внутричерепного давления усиливаются рвота, страбизм, повышаются сухожильные

рефлексы, судорожная готовность. При офтальмоскопии обнаруживают застойные явления и отек зрительного нерва.

Уточнить топический диагноз позволяет компьютерная томография.

Хирургическое лечение показано при прогрессирующих, рефрактерных к консервативному лечению формах гидроцефалии. Основной принцип хирургического лечения - создать эффективный дренаж ликвора для устранения патологического влияния повышенного внутричерепного давления. В классическом варианте это достигается в результате вживления вентрикулоперитонеального шунта с клапанным механизмом. Применяют также шунтирование желудочков мозга в крупные венозные сосуды. В экстренных ситуациях, а также при вентрикулитах, на первом этапе используют наружное дренирование желудочков мозга, которое, однако, не должно продолжаться более 5-7 сут из-за опасности вторичного инфицирования и суперинфицирования. При наличии множественных кист и разобщенных ликворных пространств непосредственно перед шунтированием под контролем эндоскопии создают вентрикуло-цисто, цисто-цисто или вентрикуло-вентрикулоанастомозы для последующего успешного одномоментного дренирования общего ликворного пространства.

Осложнения при шунтировании связаны с неуправляемым избыточным оттоком ликвора из полости черепа (так называемый «гипердренаж»), сопровождающимся коллапсом, тяжелыми вегетативными нарушениями, судорогами. Профилактика этого осложнения заключается в использовании шунтов с программируемым давлением в них. Лечение предполагает временную окклюзию шунта и гидратационную инфузионную терапию. К возможным осложнениям относятся нарушения дренажной функции и повышение внутричерепного давления. Эта ситуация обусловлена прекращением функционирования клапана или закупоркой перитонеального (дистального) отверстия шунта фибрином вследствие вентрикулита

или повышенного содержания белка в ликворе. В этих случаях показано проведение консервативных мероприятий по снижению внутричерепного давления, активная «прокачка» шунтового клапана, противовоспалительное лечение. При закупорке перитонеального отверстия шунта необходима его лапароскопическая реконструкция.

Прогноз зависит от сопутствующих эмбрио- и фетопатий, своевременности и успешности шунтирующей операции и наличия микробного вентрикулита. В идеальной ситуации ко времени развития системы венозных сплетений головного мозга (3-4 года жизни ребенка) возможно восстановление процессов развития мозга, а надобность в искусственном отведении ликвора отпадает.

### **9.6.1.3. Расщелины губы и нёба.**

Различают расщепление (правильнее, «незаращение») верхней губы неполное, когда несращены только мягкие ткани, и полное, при котором дефект захватывает альвеолярный отросток и носовые ходы. Полная расщелина верхней губы чаще всего переходит на твердое и мягкое нёбо. Непременной составляющей этой патологии является аномальная топография носовых хрящей и хрящевой части носовой перегородки: одно- или двухстороннее уплощение и латерализация крыльев носа, уплощение кончика носа, а также гипоплазия мышц на стороне дефекта.

Расщелина нёба также бывает неполной и полной. В первом случае различают незаращение только мягкого, а также мягкого и твердого нёба на всем протяжении или частичное. Полная расщелина захватывает альвеолярный отросток и практически всегда переходит на верхнюю губу. Незаращение нёба сопровождается несмыканием глоточного кольца и несостоятельностью носоглоточного комплекса.

Патология относится к эмбриопатиям и связана с несрастанием первичных парных отростков (лобного, верхнечелюстных, но-



совых), формирующих среднюю зону лица и в процессе эмбриогенеза мигрирующих к срединной линии лица. Встречаемость довольно высокая - 1 : 700-1 000 новорожденных. Наследственные формы составляют до 30%. Наследственные формы расщелины губы и нёба, как правило, являются составляющей различных синдромов. К ним относятся синдром незаращения губы и нёба с кистой нижней губы; эктодермальная дисплазия и эктродактилия; отопалатодигитальный синдром, синдромы Ларсена, Пьера-Робена и др. Тип наследования при этом различен, но риск для по-

томства больше, если пробанд женского пола. В этом случае риск составляет для сибсов 2-6%, а если кроме пробанда женского пола поражен один из родителей, - риск повышается до 15%.

Для расщелины губы и нёба характерно наличие сопутствующей патологии, которая связана как с наследственными факторами, так и, при спонтанных формах, с сопутствующими эмбриопатиями, характерными для второго месяца гестации.

Данная патология относится к криптопатиям, детерминированным патологическим индуцированием мигрирующих аст-

Таблица 9.6.3. Клиническая симптоматика и патогенез типичных осложнений расщелин верхней губы и нёба

Аномалии	Механизм развития осложнений	Клиническая симптоматика осложнений
Незаращение верхней губы	Отсутствие физиологического давления на срединный комплекс верхней челюсти	Выдвижение вперед срединного костного фрагмента и сошника; деформация верхней челюсти с нарушением формирования нормального прикуса; аномальное прорезывание зубов
Дефект альвеолярного отростка	Нарушение формирования замкнутой альвеолярной дуги верхней челюсти. Нарушение герметичности преддверия рта	Деформация челюсти с формированием патологического прикуса; отсутствие формирования нормального зубного ряда и прорезывания молочных зубов; постоянное подтекание слюны и поддержание инфицированное™ носовой полости и полости рта; неполноценный акт сосания; задержка веса
Дефект твердого нёба	Отсутствие разграничения между полостью носа и полостью рта. Нарушение вектора роста и формирования верхней челюсти	«Заваливание» нижних отделов обоих фрагментов верхней челюсти к срединной линии; сужение верхней челюсти; нарушение формирования альвеолярной дуги; формирование патологического прикуса; задержка прорезывания молочных зубов и изменение вектора их роста; затруднение акта сосания; постоянный заброс содержимого ротовой полости в носовую полость; инфицирование носороотоглотки; патологическое формирование фонетического аппарата; «назолизация» фонетики
Дефект мягкого нёба	Отсутствие функционального разграничения полости носа от ротоглотки	Постоянное инфицирование носороотоглотки; «назолизация» фонетики; патологическое формирование фонетического аппарата; затруднение акта сосания; задержка веса
Незамыкание мышц глоточного кольца	Отсутствие функциональной носороотоглоточной диафрагмы	Незамыкание мышц глоточного кольца; постоянное инфицирование лимфоидного глоточного кольца и евстахиевой трубы; хронический средний отит

роцитов и влиянием их на развитие органов, образующихся из 2-го, 3-го и 4-го жаберных карманов (см. раздел «Краниосиностозы»). При наследственных и спонтанных формах с этим фактором во многом связана высокая частота (до 80%) сопутствующей патологии: аномалии развития сердца и крупных сосудов, в особенности, проводящей системы сердца, иммунодефицитные состояния, кисты головного мозга. При спонтанных формах часто наблюдается трансплацентарное влияние экзогенных факторов, аналогичных перечисленным в разделе «Краниосиностозы».

Осложнения основной патологии проявляются уже с момента новорожденности и неуклонно прогрессируют (табл. 9.6.3).

Диагностика несложна, однако предполагает обязательное генетическое исследование на предмет выявления наследственных синдромальных форм, а также при спонтанных формах сопутствующих заболеваний, что важно для тактики хирургического лечения, до- и послеоперационной терапии. К наиболее существенной сопутствующей патологии, требующей обязательной коррекции на всех этапах лечения, относятся иммунодефицитное состояние и инфекции верхних дыхательных путей, среднего уха, евстахиит, нарушения проводящей системы сердца, патология ЦНС. Обязательна также консультация ортодонта, стоматолога, а в дальнейшем и логопеда.

Лечение расщелины губы, мягкого и твердого нёба - только хирургическое. Сроки оперативного вмешательства (по Г.В.Гончакову):

- пластика верхней губы - в месячном возрасте;
- пластика мягкого нёба - в 6 мес;
- пластика твердого нёба - в возрасте 1 года;
- аутоosteопластика дефекта альвеолярного отростка - в 7-8-летнем возрасте.

До полного закрытия нёбных дефектов необходимо ношение специальных obturаторов, разобщающих полости носа и рта. Существовавшая прежде тенденция к при-

менению хейлопластики еще в периоде нескольких дней жизни ребенка оказалась неоправданной вследствие рецидивов и частого формирования косметических дефектов верхней губы из-за незрелости тканей, особенно мышц, и ущербной локальной гемодинамики в зоне интереса. Раннее, в 6 мес, закрытие дефекта мягкого нёба способствует ликвидации хронической инфекции лимфоидного аппарата глоточного кольца, евстахиевой трубы и среднего уха; обеспечивает нормальное формирование акта глотания и фонетического аппарата. Благодаря новой методике уранопластики в модификации Г.В.Гончакова стало возможным ранее (в 1 год) закрытие дефекта твердого нёба без нарушения сосудистой трофики и вторичной деформации.

Упущение оптимальных сроков пластики расщелин губы и нёба обрекает больных на развитие тяжелых вторичных деформаций, хроническое инфицирование, речевые дефекты. В этой ситуации требуются тяжелые многоэтапные костно-пластические операции, многомесячные ортодонтические мероприятия и многолетние занятия с логопедом.

Даже при своевременном оперативном вмешательстве больные нуждаются в консервативном ортодонтическом лечении для формирования правильного прикуса и вектора роста зубов. Обязательны занятия с логопедом под контролем показателей распределения воздушных потоков во время фонации для правильного формирования речи.

#### **9.6.2. Врожденные деформации грудной клетки**

Наиболее часто встречаются воронкообразная и килевидная деформации, чаще у мальчиков (72-75%). Встречаемость составляет 1 : 100. Тип наследования не установлен, однако, замечено, что при семейных формах патология передается по мужской линии. В 75% случаев отмечено

сочетание с более или менее выраженными диспластическими синдромами: Марфана, Элерса-Данло, Беквита-Видемана, Шейерман-Мау. Часто имеются лишь неполные проявления этих синдромов, отличающиеся от классического описания; тем не менее, практически всегда прослеживаются те или иные признаки врожденной патологии соединительной ткани.

При типировании по HLA-системе отмечен риск возникновения заболевания при наличии антигенов: A2, A30, A31, B22, B41, B52, DR3. Интересно, что морфологическая основа как изолированной формы, так и в сочетании с синдромом Марфана одинакова и заключается в наличии хондродисплазии гиалинового хряща, включая хондроциты и матрикс. Существуют данные о генетически детерминированном дефекте глюкокортикоидных рецепторов хряща, что обуславливает еще в эмбриональном периоде извращение ферментативной активности хондроцитов, преобладание свободнорадикального окисления и усиление гидролитической активности. Морфологические изменения в этих случаях проявляются в полиморфизме хрящевой ткани, при которой, наряду с эмбриональными структурами, имеются соединительно-тканые элементы, вакуоли, жировая дистрофия хондроцитов, скопление в них гликогена и кариопикноз, а также дистрофические процессы в межклеточном пространстве. Наряду с эмбриональными структурами, наблюдается картина, напоминающая процесс раннего метаболического «старения» хряща с потерей его механических свойств [19, 20].

Деформация возникает во внутриутробном периоде из-за патологически ускоренного роста ребер [21] или только реберных хрящей [20]. В обоих случаях, вследствие изменения упругих свойств хрящевой части ребер происходит западение (воронкообразная грудная клетка) или выпячивание (килевидная грудная клетка) грудореберного комплекса. В первом случае важ-

ную роль играет также истинное или относительное укорочение грудино-диафрагмальной связки, препятствующее расправлению нижней части грудной стенки в переднем направлении.

Рассматриваемые деформации грудной клетки всегда сопровождаются патологией позвоночника (в 100% случаев), сердечно-сосудистой системы (100%), респираторными расстройствами (32%) и отставанием в физическом развитии (60%) [19-21]. Среди деформаций позвоночника 84% занимает сколиоз, 10% - нарушения осанки, в 6% - остеохондропатия, иногда как проявление синдрома Шейерман-Мау, и усиленный грудной кифоз или «синдром плоской спины». После торокопластики патология позвоночника прогрессирует, особенно в возрастном периоде от 9 до 16 лет. Со стороны сердечно-сосудистой системы практически у всех больных отмечаются нарушения проводимости и у 55% больных - нарушения ритма. У 40% больных с синдромом Марфана наблюдается дилатация аорты с начальными признаками расслоения ее стенки. При воронкообразной, особенно плосковороночной, деформации высокой степени возможны не только значительное смещение переднего средостения, но также сдавление сердца, перекрут крупных сосудов и гипертрофия правых отделов сердца. Последнее связано с рестриктивным механизмом скрытой или клинически явной дыхательной недостаточности, усилением, вследствие этого, легочной перфузии и раскрытием легочных шунтов. Хронические воспалительные респираторные заболевания отмечаются у трети больных. Сопутствующие нарушения обусловлены, в основном, патологией соединительной ткани. Как уже упоминалось, существенное влияние самой деформации на функцию органов грудной полости происходит только при ее крайней степени выраженности и значительном изменении внутригрудной топографии органов.

Таблица 9 6 4 Классификация врожденных деформаций грудной клетки

Критерий	Значение	Примечания
Вид деформации	а) Воронкообразная б) Килевидная	
Форма	а) Симметричная б) Асимметричная в) Плосковороночная (для воронкообразной деформации)	
Характер глубины или выбухания деформации	а) Для воронкообразной деформации индекс Гижицкой: I ст. 0,9-0,7 II ст. 0,7-0,5 III ст. < 0,5 IV ст. приближается к 0 б) Для килевидной деформации индекс Шамика: I ст. 1,01-1,10 Нет. 1,11-1,20 III ст. более 1,20	Индексы вычисляются по боковой рентгенограмме или на КТ и отражают соотношение между наибольшим sternovertebrальным расстоянием к наименьшему (от внутренней поверхности грудины до передней поверхности позвоночника)
Степень компенсации	а)компенсированная б)декомпенсированная	По функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем
Сопутствующая патология	а)изолированная б)синдромальная в) сочетание с другими заболеваниями	
Осложнения	I. Со стороны сердечно-сосудистой системы: а) степень смещения средостения и перекрытия крупных сосудов б) нарушение проводимости в) перегрузка правых отделов сердца II. Со стороны дыхательной системы: а) снижение ФВД и б) функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ); в) частые бронхиты	

Классификация (табл. 9.6.4) врожденных деформаций грудной клетки имеет большое практическое значение и во многом определяет показания к хирургическому лечению и тактику консервативной терапии.

Диагностика несложна. У грудных детей, когда деформация еще маловыражена, патогномичным является симптом «парадоксального вдоха» - западение грудины и ребер на вдохе.

Хирургическое лечение врожденных деформаций грудной клетки комплексное и состоит из собственно оперативного исправления дефекта и ортопедической коррекции деформаций позвоночника. Последнее особенно важно, так как после торакопластики деформации позвоночника имеют тенденцию к прогрессированию, поэтому как до, так и после операции прово-

дят мероприятия по укреплению мышц спины и тренировке локомоции, улучшению респираторной функции (массаж грудной клетки и спины, ЛФК, гидрокинезитерапия, дыхательные упражнения). Проводится также лечение кардиотропными средствами.

По медицинским показаниям в хирургическом лечении нуждаются около 20% больных. Оптимальный возраст больных для оперативного лечения от 4 до 9 лет при воронкообразной деформации и около 9 или старше 16 лет в случаях килевидной деформации грудной клетки. Для определения показаний к операции осуществляется комплексная оценка патологии. Операция показана больным с деформацией II-III степени, если индекс Гижицкой < 0,5 и дефицит массы до 20%, и в случаях деформации I-II степени, если

имеются отчетливые признаки перегрузки правых отделов сердца, снижение ФВД более чем на 30%, при дефиците массы тела на 20% и более, повышение уровня гемоглобина и эритроцитов более чем на 20%. Остальные показания носят косметический или психологический характер.

Принципы оперативного вмешательства:

I. Поднадхрящичное иссечение патологически измененной хрящевой части ребер в зоне деформации с обязательным оставлением перихондриума.

II. Поперечная корригирующая остеотомия грудины.

III. Выдвижение вперед грудино-ключичного комплекса в умеренной гиперкоррекции.

IV. Длительная фиксация комплекса до полного его сращения (от полугода до 12 мес, в зависимости от возраста ребенка и методики операции).

Рецидивы наблюдаются у 2-3% больных и обусловлены степенью незрелости соединительной ткани и в меньшей степени нарушением техники оперативного вмешательства.

### **9.6.3. Первичный лимфостаз (1-го типа, синдром Мильроя)**

Популяционная частота неизвестна. Тип наследования чаще аутосомно-доминантный.

Первичный лимфостаз может проявляться уже при рождении и обусловлен врожденной патологией лимфатических сосудов, заключающейся в их гипоплазии, обеднении лимфатической сети, недоразвитии или деформации клапанов. Часто встречаются различные сочетания этих изменений. Полная аплазия местной лимфатической системы наблюдается редко.

При отсутствии своевременного и правильного лечения первичный лимфостаз имеет выраженную тенденцию к прогрессированию. Нарастает скопление лимфы,

происходят процессы неравномерного фиброобразования подкожно-жировой клетчатки с образованием замкнутых лакун, наполненных большим количеством измененных лимфоцитов и продуктов их распада. Кожа уплотняется, появляются трещины и лимфорейя, множественные мелкие лимфатические свищи в виде стекловидных сосочков на коже. Очень часто повторяются рецидивы рожистого воспаления. Характерно иммунодефицитное состояние (напоминающее иммунодефицит второго типа), особенно при наличии лакун в подкожной клетчатке.

В соответствии с принятой классификацией различают мягкую, твердую и смешанную формы первичного лимфостаза.

Мягкая форма чаще всего со временем прогрессирует, переходя в твердую. Иногда этот процесс происходит очень быстро, особенно при частых рецидивах рожистого воспаления.

На ранних стадиях жалобы больных ограничиваются косметическим дефектом, но впоследствии появляется чувство тяжести, утомляемости и дискомфорта в конечности, особенно к вечеру.

Клиническая симптоматика обычно демонстративна, а диагностика, как правило, не представляет больших трудностей. Помимо увеличения объема конечности (иногда также мошонки и большой половой губы), наиболее патогномичным является ее отек с длительно существующими ямками от давления и лоснение кожи. Установить форму лимфостаза помогают три основных признака: характер складки кожи, выраженность индуративного процесса с трофическими изменениями и наличие лимфатических свищей. При мягкой форме складка, хотя и утолщена, но может быть собрана, индуративные и трофические изменения отсутствуют или незначительны, лимфатические свищи представляют большую редкость.

Твердая форма характеризуется невозможностью собрать кожную складку из-за

Таблица 9 6 5. Дифференциальная диагностика первичного лимфостаза конечностей

Дифференциально-диагностический признак	лимфостаз	Патология		
		парциальный гигантизм	сочетание с синдромом Клиппель-Треноннэ	врожденный гипотиреоз
Отек подкожной клетчатки	выражен	нет	есть	есть
Уплотнение кожи	есть	нет	есть	нет
Сосудистые пятна	нет	нет	есть	нет
Прогрессирование индуративного процесса	есть	нет	может быть	нет
Удлинение конечности	нет	есть	есть	нет
Рожистое воспаление	часто	нет	нечасто	нет
Обзорная рентгенограмма				
• утолщение кожи	есть	нет	есть	нет
• ячеистость п/ж клетчатки	есть	нет	?	нет
Флебограмма	равномерная компрессия вен	норма	преобладает сужение глубоких вен	норма
Микседема (общая)	нет	нет	нет	есть

большого напряжения тканей и выраженного процесса уплотнения кожи.

Последняя приобретает местами легкий коричневатый-серый оттенок с участками повышенного шелушения. Часты лимфатические свищи.

Обычно дополнительных инвазивных методов исследования для установления диагноза первичного лимфостаза не требуется. Исключение составляет сочетание лимфостаза с синдромом Клиппеля-Треноннэ, когда для уточнения диагноза нужна флебография, но иногда можно ограничиться вазодопплерографическим исследованием глубоких вен конечности. Дифференциальную диагностику приходится проводить нечасто и, в основном, с парциальным гигантизмом, сочетанием с синдромом Клиппеля-Треноннэ и врожденным гипотиреозом (см. табл. 9.6.5).

Лечение первичного лимфостаза зависит от формы заболевания, однако, базовую терапию, основную или вспомогательную, необходимо осуществлять всем больным. Базовая терапия при мягкой форме проводится по три курса в год в течение всей жизни. Она включает:

- вазопротективное лечение (аскорутин, пиридоксин, ГБО №10);
- воздействие на реологические свойства лимфы и крови (аспирин, никотиновая кислота, бромгексин, применение постоянных магнитов №10);

- иммуномодулирование (Тактивин или другие иммуномодуляторы в течение 14 дней);

- лимфодренаж (переменный массаж с помощью массажера с каскадным волнообразным давлением, чередующийся с транспортным ручным массажем от периферии к центру, ЛФК с самомассажем, возвышенное положение конечности на ночь);

- постоянное ношение компрессионных чулок средней силы компрессии.

То же лечение проводят и при смешанной форме первичного лимфостаза. Если в течение одного года трехкратные курсы не дают заметного улучшения, необходимо хирургическое вмешательство, которое предусматривает полное удаление подкожно-жировой клетчатки и поверхностной фасции с аутотрансплантацией расщепленных кожных лоскутов непосредственно на мышцы конечности. Твердая форма первичного лимфостаза лечится только хирургически после проведения одного курса консервативной терапии.

#### 9.6.4. Синдром Клиппеля-Треноннэ

Проявляется триадой: наличием сосудистых пятен, варикозом поверхностных вен и гипертрофией пораженной конечности. Встречается чаще у мальчиков (62%)

и на нижней конечности (55%); патология односторонняя. Генетические аспекты уточняются, однако, замечено, что при семейных случаях может играть роль склонность к гиперэстрогемии матери, особенно во время беременности. Иногда синдром Клиппеля-Тренонэ входит в состав другого, генетически обусловленного синдрома (например, расщелины губы и нёба).

Авторы, впервые описавшие синдром, связывали его с гипоплазией или компрессией глубоких вен конечности и, вследствие этого, осуществлением венозного кровотока исключительно по подкожной системе, клапаны которой могут быть несостоятельны.

Истинная гипоплазия глубоких вен встречается редко, не более чем у 3-5% больных, а патогенетический смысл синдрома заключается в сохранении эмбриональных поверхностных вен (для нижней конечности - в системе малой подкожной вены), «незамыкании» перфорантов между глубокими и поверхностными эмбриональными венами и, вследствие этого, осуществлении венозного оттока преимущественно по эмбриональным поверхностным венам; то есть сохранением эмбрионального типа венозного дренажа. Учитывая, что эмбриональные вены не имеют полноценного клапанного аппарата, а стенка их ригидна, создаются условия для постоянной регургитации крови со всеми последствиями, характерными для хронической венозной недостаточности. Выяснилось также, что глубокие вены конечности эмбрионально заложены и развиты правильно, имеют полноценный клапанный аппарат, но, вследствие резкого уменьшения венозного потока по ним, находятся в «спавшемся» состоянии, что и дает основание предполагать об их гипоплазии.

Сосудистые пятна представляют собой преимущественно венозную дисплазию,

иногда смешанную. Цвет их от розового до багрово-фиолетового, нередко встречаются веррукозные разрастания и гипертрихоз. Сосудистые пятна склонны к контактному кровотечению. Гипертрофия конечности связана с утолщением мягких тканей, частично с вторичным лимфостазом, расширением общего объема и длины кости при истончении ее кортикального слоя. Следовательно удлинению конечности носит истинный характер. Из сопутствующей патологии наблюдаются рассеянные сосудистые невусы, ангиэктазии, гемангиомы желудочно-кишечного и мочевого тракта, лимфангиомы, расщелины губы и нёба, врожденный вывих бедра, парциальный гигантизм.

Дифференциальный диагноз в редких случаях приходится проводить с врожденными артериовенозными свищами (синдром Паркса-Вебера). В отличие от последнего, при синдроме Клиппеля-Тренонэ отсутствуют сосудистые шумы над зоной поражения, венозная кровь с нормальным напряжением кислорода, гипертрофия левых отделов сердца наступает значительно позже.

Лечение разделяется на два этапа:

I этап - тренировка системы глубоких вен. Больной в течение 2 мес применяет постоянное бинтование конечности эластичным бинтом и поддерживает обычную функциональную нагрузку. Если по истечении указанного времени или в ходе лечения не проявляются признаки венозной недостаточности, то после флебографии глубокой венозной системы приступают ко II этапу: полному удалению эмбриональных вен с обязательной субфасциальной перевязкой вен-перфорантов. В редких случаях компрессии глубоких вен вначале производят их ревизию, устранение компрессии, а при необходимости и замену аутовеной с помощью микрохирургической техники.

## Литература

1. Tessier P. Anatomical classification of facial, craniofacial and laterofacial clefts. *J Maxillofac Surg* 1976; 4(2): 69-94.
2. Лопатин А.В. Краниостенозы. М.: Медицина, 2003.
3. Дзержинский Ф. Э. цит. из [2].
4. Gunter K. цит. из [2].
5. Anderson F.M. цит. из [2].
6. Абалмасов Н.Г., Сергеев А.С. Клинико-генетическое исследование прогенических форм прикуса. *Генетика* 1980; (11): 234.
7. Волков М.В., Меерсон К.М., Нечволодова О.Л. Наследственные системные заболевания скелета. М.: Медицина, 1982.
8. Беляков Ю.А. Стоматологические проявления наследственных болезней и синдромов. М.: Медицина, 1993.
9. Cohen M.M. *Craniosynostosis*, London, 1986.
10. Lomri A. et al. Increased calvaria differentiation by fibroblast growth factor receptor. *J Clin Invest* 1998; 101:1310-7.
11. Pensler J.M. et al. Scaphocephaly. *Ann Plast Surg* 1998; 40: 48-52.
12. Bolande R. The neurocristopathies. *Hum Pathol* 1974; 5:409-42.
13. Jonston M. et al. Origins of avian ocular and periocular tissues. *Exp Eye Res* 1979; 29: 27-43.
14. Couly G., Le Lievre-Aver C. Malformation laterofaciales (neurocristopathies maxillo - mandibularis). *Revue de stomat. Et de chirurgie maxillo - faciale*, 1983; 84(5): 254-63.
15. Притыко А.Г., Сухих Г.Т., Гончаков Г.В. и др. Вторичная костная пластика расщелины альвеолярного отростка фетальной костной тканью. Сб.: Материалы II международного симпозиума «Актуальные вопросы детской черепно-лицевой хирургии». 1998; (24).
16. Козлова СИ., Прытков А.Н., Егоркина Д.А. Повторный риск рождения больного ребенка при расщелинах губы и нёба. *Педиатрия* 1981; (2): 11-3.
17. Meulen J.E., Vaandrager J.M. Facial clefts. *World J Surg* 1989; 13: 373-83.
18. Еловикова А.Н. Этиология зубочелюстных аномалий у детей. Ижевск, 1992; I: 31-2.
19. Лихотай К.А. Ортопедические аспекты в лечении воронкообразной и килевидной деформаций грудной клетки. Тез. док. XXXIII научно-практической конференции травматологов и ортопедов. Рязань, 2002; 29.
20. Шамик В.Б. О классификации и исходах торакопластик врожденной килевидной деформации грудной клетки. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2002; (1): 52-6.
21. Шамик В.Б. Оптимизация реконструктивной торакопластики при врожденных деформациях грудной клетки у детей и подростков. Афтореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2003.



## **ГЛАВА 10.**

# **Организация и принципы оказания медико-генетической помощи детям в России**

Решение вопросов профилактики, ранней диагностики и терапии врожденных и наследственных болезней у детей невозможно без развития специализированной медико-генетической помощи детям в Российской Федерации [1-4].

Основоположник клинической генетики в России проф. С.Н.Давиденков организовал первую в мире медико-генетическую консультацию в 1929 г. в Москве.

Реальные результаты по снижению частоты наследственной патологии могут быть достигнуты, лишь когда каждая семья будет иметь возможность получить квалифицированную медико-генетическую помощь. Доступность, полнота и высокий уровень такой помощи обеспечивает широкая сеть учреждений медико-генетического профиля, прежде всего, на территориальном уровне, функционирующих в тесной взаимосвязи с научными подразделениями своего региона.

Большой вклад в развитие медико-генетической помощи детям внесли отечественные ученые - академики Л.О.Бадалян, Ю.Е.Вельтищев, В.А.Таболин, Е.И.Гусев, профессора - Б.В.Лебедев, Ю.И.Барашнев, Л.З.Казанцева, В.П.Ветров и многие другие, обосновавшие важность и необходимость клиничко-генетического направления в педиатрии в качестве приоритетного [5-8].

Существующие трудности в расширении медико-генетической помощи связаны в значительной мере с тем, что в этой про-

блеме остается много нерешенных, как теоретических вопросов, так и прикладных программ генетики [9]. Прежде всего остаются малоразработанными научные основы организации медико-генетической службы, специфика ее формирования в зависимости от реальных особенностей, геногеографии врожденной и наследственной патологии, этнических факторов, системы диспансерного наблюдения за пораженными детьми, преемственности медико-генетических учреждений и др. [5]. Требуют научного разрешения вопросы унификации обследования больных с применением клинических и лабораторных методов, что позволило бы объединить материалы разных исследователей для расшифровки причин полиморфизма конкретных нозологических форм, создания региональных регистров врожденной и наследственной патологии, развертывания лабораторий молекулярной диагностики и т.д. [10, 11]. До сих пор почти незатронутыми остаются вопросы оказания медико-генетической помощи лицам с мультифакториальными (полигенными) заболеваниями, проблемы организации восстановительного лечения и реабилитации детей с наследственной патологией, социальной адаптации, профориентации и многие другие [12]. Немаловажным препятствием для развития медико-генетической службы является существующее мнение врачей о редкости наследственных болезней и бесперспективности их лечения.

## 10.1. Принципы организации медико-генетической помощи детям с наследственной патологией

Концептуальной основой организации медико-генетической службы детям следует считать максимальное использование достигнутых возможностей диагностики, лечения и предупреждения наследственной патологии. Медико-генетическая помощь детям должна быть обеспечена на всех этапах - от выявления наследственных болезней (аномалий) до их лечения в специализированной клинике, последующего систематического диспансерного наблюдения и проведения генетического (проспективного или ретроспективного) консультирования семей [13, 14]. Следовательно, при оказании медико-генетической помощи детям возникает необходимость в решении ряда трудных проблем, связанных с дифференциальной диагностикой, выбором обоснованной адекватной терапии и организацией системы диспансеризации больных и членов их семей.

Эффективность профилактики наследственных болезней и генетически детерминированных синдромов базируется на двух

взаимосвязанных принципах: знании генетических основ врожденной и наследственной патологии и разветвленной сети медико-генетических учреждений, осуществляющих практическую работу по оказанию медико-генетической помощи населению. Игнорирование первого принципа приводит к тому, что никакая сеть генетических учреждений не сможет успешно функционировать без научно-обоснованных путей профилактики; необходимость выполнения второго принципа состоит в том, что без внедрения в практику научных достижений не достигнут цели. Кроме того, широкая сеть медико-генетических учреждений необходима для обеспечения постоянной взаимосвязи между врачом-генетиком и другими врачами лечебно-профилактических учреждений, особенно между педиатрами и акушерами-гинекологами. Кроме того, развития и совершенствования медико-генетической службы требует складывающаяся экологическая обстановка в стране.

## 10.2. Система организации медико-генетической помощи

В основе формирования медико-генетической службы должен лежать дифференцированный подход к созданию ее отдельных звеньев [4, 15]. При этом можно выделить несколько уровней, каждый из которых должен включать необходимый объем клинико-лабораторных исследований.

**Первый уровень** - это общая сеть лечебно-профилактических учреждений.

Основная задача на этом уровне сводится к выявлению врожденных пороков развития и наследственных заболеваний с выраженным клиническим фенотипом (болезнь Дауна, полидактилия, адреногенитальный синдром, расщепление губы и нёба и др.). Решение этой задачи осуществляется врачами родильных домов, дет-

ских поликлиник и стационаров. Отчасти эту задачу помогают решать гинекологи в женских консультациях путем выявления женщин высокого риска и отбора на пренатальную диагностику.

**Второй уровень** - относится к областным лечебно-профилактическим учреждениям, где врачами-специалистами различного профиля выявляется основная масса врожденных и наследственных дефектов путем использования биохимических методов, селективного скрининга, а также более широкого спектра функциональных методов исследования.

**Третий уровень** - это областные (краевые, республиканские) медико-генетические консультации (МГК), располагающие

клинико-лабораторными возможностями для идентификации наследственных форм патологии с помощью методов биохимического анализа, исследования структуры хромосом (кариотипирование). На этом уровне выявляется основная масса хромосомной патологии и часть моногенных болезней. Областные МГК обеспечивают медико-генетическую помощь на территориях с числом рождений 50 000-100 000 в год (примерно 3,5-7 млн жителей). В России медико-генетическая помощь детям обеспечивается 84 областными медико-генетическими консультациями.

Основными задачами МГК являются:

- внедрение массового скрининга новорожденных на ФКУ и врожденный гипотиреоз с охватом не менее 95% родившихся и обеспечение выявленных больных лечением;
- диагностика болезни Дауна и других хромосомных болезней в группах высокого риска;
- внедрение методов УЗИ плода, определение альфа-фетопroteина в сыворотке крови беременных;
- медико-генетическое консультирование семей;
- внедрение методов селективного скрининга в группах риска;
- подготовка кадров специалистов по медицинской генетике;
- пропаганда медико-генетических знаний;
- развитие медико-социальной реабилитации семей, имеющих больных детей.

Межобластные МГК выполняют, наряду с задачами областной МГК, дополнительные задачи: диагностику и лечение некоторых более сложных форм наследственной патологии, пренатальную диагностику ряда форм наследственных заболеваний, испытание и внедрение новых методов диагностики, приборов, лекарственных средств; методическое руководство и практическую помощь МГК прикрепленных территорий; обобщение опыта медико-генетической работы в регионе. В настоящее время

в России функционируют 10 межобластных медико-генетических консультаций.

**Четвертый уровень** - федеральный - специализированные медико-генетические центры (МГЦ), имеющие мощное лабораторное оборудование и располагающие генетическим стационаром. На этом уровне МГЦ должны располагать комплексом современных методов диагностики (автоматизированная биохимическая диагностика, молекулярно-генетические, цитологические, иммунологические, инструментальные и другие методы исследования).

В соответствии с этими уровнями осуществляется также дифференцированное медико-генетическое консультирование.

Медико-генетические центры располагаются на базе крупных детских больниц, курируются кафедрами вузов и научно-исследовательскими институтами. В настоящее время в России функционируют 7 федеральных центров.

Основная деятельность центра направлена на активное выявление детей с заболеваниями наследственного генеза путем использования тест-систем, программ биохимической диагностики, селективного скрининга, проведения дифференциально-диагностических мероприятий по всему спектру наследственной патологии.

Таким образом, основными задачами медико-генетического центра являются:

- координация деятельности всех учреждений, участвующих в оказании медико-генетической помощи;

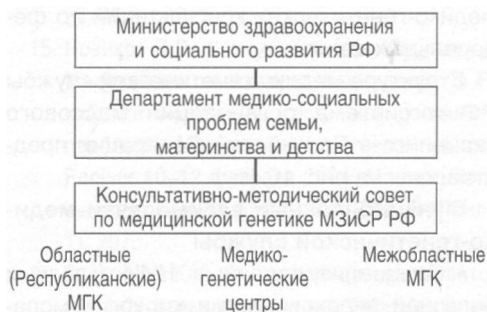


Рис. 10.1 Структура медико-генетической службы Российской Федерации.

- внедрение в практику современных методов лечебно-профилактической помощи детям;

- организация активного выявления детей с заболеваниями наследственного генеза;

- организация и проведение эпидемиологических исследований для определения частоты и распространенности наследственных заболеваний;

- создание медико-генетических регионов с использованием компьютерных технологий для эффективного медико-генетического наблюдения за семьями с высокой степенью генетического риска;

- повышение квалификации медицинских работников и пропаганда медико-генетических знаний.

К основным структурным подразделениям центра относятся консультативная поликлиника, специализированный стационар, лабораторный комплекс. Каждое из подразделений имеет свои задачи и выполняет свои функции. Особое внимание должно быть обращено на формирование мощной лабораторной базы, обеспечивающей современный уровень диагностики наследственных болезней у детей. Центр должен располагать возможностями идентификации как моногенных болезней, так и хромосомной патологии, особенно при осуществлении пренатальной диагностики.

В Российской Федерации формирование медико-генетической службы носит многоуровневый характер - от областных медико-генетических консультаций до федеральных центров.

Структура медико-генетической службы РФ и система организации массового скрининга в Российской Федерации представлены на рис. 10.1.

#### **Функциональные взаимосвязи медико-генетической службы**

- Специализированные НИИ (глазных болезней, эндокринологии, хирургии, молекулярной генетики, ЛОР-патологии и др.).

- Кафедры медицинской генетики.

- Научные учреждения смежного профиля (биохимии, энзимологии, иммунологии, цитологии и др.).

Как было отмечено выше, 4-й уровень оказания медико-генетической помощи детям - федеральный. В России функционируют в соответствии с приказом МЗ РФ №316 семь Федеральных центров (Республиканский центр наследственных болезней у детей (Московский НИИ педиатрии и детской хирургии), Научный медико-генетический центр РАМН (Москва), НИИ медицинской генетики СО РАМН (Томск), Республиканский центр неонатального скрининга Москва), Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), Научно-практический центр медико-социальной реабилитации больных с врожденной и наследственной патологией (Московский стоматологический институт), НИИ акушерства и гинекологии им. Отта (С.-Петербург). В этих центрах оказывается специализированная помощь по соответствующим разделам (диагностика наследственной патологии, пренатальная диагностика, массовый скрининг и др.).

Многоуровневая система организации медико-генетической службы в России направлена на иерархическое возрастание (от низшего к высшему) глубины обследования ребенка и в конечном итоге установление точной нозологической принадлежности патологии. Становится очевидным, что дифференциальную диагностику наследственной и ненаследственной патологии могут проводить медико-генетические учреждения, располагающиеся на базе крупных многопрофильных больниц или научно-исследовательских институтов клинического профиля, имеющие специалистов различных профилей и мощные лабораторно-функциональные подразделения. Успешность их работы значительно повышается при тесном взаимодействии с научными подразделениями специализированного типа (институты и кафедры глазных болезней, ЛОР-патологии, хирургии и т.п.).

Однако следует отметить, что данная модель (иерархической лестницы) - не

догма, она может изменяться в зависимости от медико-демографических показателей, этнических особенностей регионов, возможностей кадрового и финансового обеспечения и т.д.

Таким образом, существенная роль наследственных факторов в развитии патологических состояний у детей не вызывает сомнения. Эффективность оказания медико-генетической помощи детям и семье может быть успешной при взаимном тесном контакте научных учреждений генетического профиля и практических лечебно-про-

филактических учреждений, оказывающих медико-генетическую помощь детям.

Методы генетического анализа, используемые в клинической генетике, находят все большее применение в других разделах медицины и клинической практики. Не вызывает сомнения, что в ближайшие годы значение клинической генетики как интегрирующей дисциплины будет возрастать, а соблюдение морально-этических норм будет способствовать делу сохранения оптимального здоровья настоящих и будущих поколений [16].

## Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Барашнев Ю.И., Кунькина Л.З. Организационные принципы генетической службы в педиатрии. Вопросы охраны материнства и детства 1973; (1): 58-63.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: Гозтар-Мед, 2001; 448.
3. Барашнев Ю.И., Ветров В.П., Башляева З.А. Медико-генетическая помощь детям. В сб. НИИ педиатрии и дет. хирургии МЗ РСФСР «Клиническая генетика». М, 1975; 13-9.
4. Стуколова Т.И., Зелинская Д.И., Новиков П.В. Лечебно-профилактическая помощь детям с наследственными заболеваниями в России. Вестник РАМН, 1999; (11): 32-4.
5. Вельтищев Ю.Е., Казанцева Л.З., Ветров В.П., Новиков П.В. Клиническая генетика и педиатрия. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Клиническая лекция. М, 1994; 63.
6. Бадалян Л.О., Вельтищев Ю.Е., Таболин В.А. Наследственные болезни у детей М.: Медицина, 1971.
7. Ветров В.П. Клинико-генетическая ориентация в развитии специализированной помощи детям. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М, 1993; 87.
8. Казанцева Л.З. Медико-генетическое консультирование. В кн.: Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Под ред. П.А.Темина, Л.З.Казанцевой. М, 2001.
9. Бочков Н.П. Теоретические и организационные основы профилактики наследственных болезней. Профилактика наследственных болезней. М, 1987; 5-16.
10. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука, 1997.
11. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб, 1997; 287.
12. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадочников П.Б. Генетика для врачей. М.: Медицина, 1990; 256.
13. Козлова СИ, Семанова Е.И., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М, 1996; 416.
14. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Савенко Л.А., Цукерман Г.Л. Система организации медико-генетической помощи в Белорусской ССР. В кн.: Профилактика наследственных болезней. М, 1987; 58-66.
15. Новиков П.В., Корсунский А.А., Ходунова А.А. Медико-генетическая помощь детям в Российской Федерации: состояние, достижения, проблемы. Материалы IX конгресса педиатров России 10-12 февраля 2004, Москва. Вопросы современной педиатрии 2004; 3 (Прилож. 1): 307.
16. Вельтищев Ю.Е. Этика, медицинская деонтология и биоэтика в педиатрии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Клиническая лекция. М, 1997; 69.

## Этические и социальные проблемы клинической генетики

Достижения современной генетики, расшифровка анатомии генома человека, расширение объема клонирования генов показали, насколько сложна организация наследственного аппарата в нормально функционирующей клетке и какие большие трудности существуют в оценке деятельности генома в условиях патологии. Для педиатрической практики важны накапливающиеся тенденции по слиянию ранее самостоятельных наследственных синдромов в одну нозологию и, наоборот, разделение казалось бы единых нозологических форм на ряд новых нозологических единиц. Происходит процесс пересмотра всего класса наследственных заболеваний. На основе разработки концепции о моногенных болезнях стало очевидным существование выраженной аллельной и неаллельной генетической гетерогенности генетически детерминированной патологии. Для врачей-педиатров и врачей-генетиков возникли новые трудности клинической диагностики, связанные с изменением содержательной части отдельных классов заболеваний, определением медико-генетического прогноза и риска возникновения повторных случаев наследственных заболеваний в семье, а также с проблемой лечения больных детей. Нарастающий объем новых знаний о наследственной патологии диктует необходимость общей ориентации врача-педиатра в области генетики, и в особенности в области клинической генетики.

Вместе с тем бурное внедрение мощных и точных методов внутриутробной диагностики и коррекции отклонений во внутриутробном развитии плода остро поставило перед исследователями вопросы морально-

этического плана - права человека на самостоятельный выбор репродуктивного поведения, о ценности человеческой жизни, сохранения врачебной тайны. Биоэтические проблемы с внедрением все более совершенных методов внутриутробного исследования плода с каждым годом все острее встают в процессе медико-генетического консультирования и перед обществом в целом. При этом морально-этические проблемы возникают с неизбежностью в практике врачей многих специальностей (педиатры, акушеры-гинекологи и др.) и особенно врачей-генетиков, вынужденных вмешиваться в интимные вопросы жизни семьи и отдельного лица. Составление родословной и ее анализ связаны с риском нарушить этические нормы. Поэтому в процессе сбора информации необходимы особый такт и известная осторожность. Внедрение методов дородовой (пренатальной) диагностики остро поставило новые этические и деонтологические проблемы - ответственность врача за точность диагноза, риск прерывания беременности при врачебном вмешательстве (ятрогенные болезни), осложнения микрохирургических действий (биопсия амниона, хориона, плаценты и др.), решение вопроса о прерывании беременности и т.д. Получение информации о наличии наследственного заболевания создает морально-психологические проблемы в семье. Даже определение пола плода должно быть обосновано не только медицинскими показаниями, но и этическими правилами. Проблемы ложного отцовства, экстракорпорального оплодотворения, использования эмбриональных тканей с лечебными целями, проблемы трансплантации органов и тканей - вопросы, которые требуют решения, но, к

сожалению, не нашедшие пока своего освещения и широкого обсуждения в печати.

Внедрение обязательного медицинского страхования расширяет круг лиц немедицинского профиля, которые получают доступ к информации, составляющей врачебную тайну. В связи с этим могут возникать и возникают не только этические проблемы, но и юридические. Страховые компании могут потребовать генетического обследования больных, а это, по зарубежным данным, приводит почти у трети больных к социальной дискриминации.

До настоящего времени во многих случаях имеет место гиподиагностика наследственных болезней, что при изменении диагноза создает базу для конфликтов. Все это диктует необходимость создания современной юридической базы и законодательных актов, защищающих права семьи, имеющей больного с наследственным заболеванием.

В связи с завершением первого этапа выполнения крупной международной программы «Геном человека» возникли не только социальные и этические проблемы, но также и более широкие проблемы взаимоотношения между обществом и учеными, занятыми в работе над проектом. В результате получения клонированной овцы Долли возникли и остро обсуждаются этические проблемы клонирования людей. Одновременно рассматриваются юридические и морально-этические аспекты данной проблемы.

Нарастающий прессинг принципиально новых молекулярно-генетических технологий, позволяющих активно манипулировать с генами, оказал революционизирующее влияние на биологию и медицину. Создалась ситуация, когда ген начинает выступать в качестве лекарства для лечения не только генных, но и других широко распространенных болезней (вирусных, онкологических), а в перспективе и мультифакториальных (психических, сердечно-сосудистых, эндокринных и др.). Вопросы манипулирования с генами вновь стано-

вятся предметом оживленных дискуссий в научной и общей печати. Тем не менее первоначальные опасения, связанные с генной инженерией человека, оказались преувеличенными. После многочисленных обсуждений достигнуто соглашение о том, что генотерапия может использоваться для лечения многих болезней. Единственное ограничение для генотерапии в современных условиях связано с тем, что все манипуляции должны касаться только соматических клеток. По мнению ведущих авторитетов в области генотерапии и в соответствии с существующими регламентациями, современный уровень знаний не позволяет проводить генно-инженерные вмешательства в половые клетки из-за возможности непредсказуемых последствий. Однако стремительный рост сведений о структуре гена и его функциях дает повод ряду исследователей к возобновлению научных дискуссий по данной проблеме. Основным аргументом в пользу вмешательства на уровне половых клеток является возможность возникновения ситуации, которая может сложиться при эффективной генной терапии носителей наследственных заболеваний, когда больные (гомозиготы) по летальным мутациям будут накапливаться в популяции и вполне реальной станет встреча супругов-гомозиготных носителей мутантных генов. В этих ситуациях с целью получения здорового потомства потребуются вмешательства на ранних стадиях (гаметах или ранних эмбрионах). Целесообразность такого вмешательства должна определяться не возможностями генетики, а социальной значимостью. Приходится решать дилемму и взвешивать риск генно-инженерного вмешательства для отдельного индивидуума с риском для генофонда всего человечества.

По мере прогресса в области молекулярной генетики, вмешивающейся с помощью своих технологий в биологическую сущность человека, актуальность проблем биоэтики и деонтологии будет возрастать.

## Словарь генетических терминов

- Аблефария** - отсутствие конъюнктивы
- Абрахия** - отсутствие верхних конечностей
- Агенезия** - полное врожденное отсутствие органа или его части
- Агирия** (лиссэнцефалия) - отсутствие извилин и борозд больших полушарий мозга
- Аглоссия** - отсутствие языка
- Агнатия** - аплазия нижней челюсти
- Акрания** - отсутствие костей свода черепа
- Акроцефалия** - высокий череп
- Аллель** - одна из двух (или нескольких) альтернативных форм гена
- Аллель нормальный (дикого типа)** - состояние гена, при котором его функция не изменена
- Аллель доминантный** - аллель, одна доза которого определяет фенотипическое проявление контролируемого признака
- Аллель рецессивный** - аллель, фенотипически проявляющийся только в гомозиготном состоянии
- Алопеция** - стойкое или временное, полное или частичное выпадение волос
- Амелия** - полное отсутствие конечности
- Амплификация** - искусственный синтез большого числа копий небольшого фрагмента ДНК с использованием полимеразной цепной реакции
- Аниридия** - отсутствие радужной оболочки
- Аномалад Робена** (синдром Робена) - сочетание резкой гипоплазии нижней челюсти, западения языка и расщелины нёба
- Анорхизм** - агенезия яичек
- Анотия** - аплазия ушных раковин
- Анофтальмия** - отсутствие глазных яблок
- Антикодон** - триплет, занимающий определенное и постоянное положение в структуре молекулы тРНК и комплементарно взаимодействующий с мРНК
- Антимонголоидный разрез глаз** - разрез глаз, при котором опущены наружные углы глазных щелей
- Анэнцефалия** - отсутствие головного мозга, костей свода черепа и мягких тканей
- Апус** - отсутствие нижних конечностей
- Арахнодактилия** - чрезмерно длинные и тонкие пальцы
- Аринэнцефалия** - аплазия обонятельных луковиц, борозд, трактов и пластинок
- Артрогрипоз** - врожденные контрактуры суставов
- Атрезия** - полное отсутствие канала или естественного отверстия
- Аутосомы** - 22 пары хромосом, исключая половые хромосомы
- Афакия** - врожденное отсутствие хрусталика
- Ахейрия** (аподия) - недоразвитие или отсутствие кисти или стопы
- Библиотека кДНК** - коллекция сегментов комплементарной ДНК (кДНК), клонируемых в фагах или плаزمиде
- Блефарофимоз** - укорочение век по горизонтали, сопровождающееся сужением глазных щелей
- Блефарохалазия** - атрофия кожи верхних век
- Близкородственный брак** - брак между индивидуумами, являющимися близкими родственниками (например, двоюродными сибсами, дядей и племянницей и др.)
- Блоттинг** - перенос разрезанных фрагментов ДНК или белков с геля на фильтр



**Болезни:**

- аутосомные - обусловленные дефектом гена, локализованного в аутосоме
- врожденные - проявляющиеся при рождении ребенка
- моногенные - обусловленные дефектом одного гена
- доминантные - болезни, для развития которых достаточно присутствия одного мутантного аллеля в гетерозиготном состоянии
- рецессивные - болезни, для развития которых необходимо присутствие двух доз мутантного аллеля в гомозиготном состоянии
- сцепленные с полом - болезни, обусловленные дефектом гена, локализованного в хромосоме X
- наследственные - болезни, в основе которых лежит генетическая компонента
- мультифакториальные - имеющие в своей основе как генетическую, так и средовую компоненту
- хромосомные - причинно обусловленные нарушениями кариотипа

**Брахидактилия** (короткопалость) - укорочение пальцев

**Брахицефалия** - увеличение поперечного размера головы при относительном уменьшении ее продольного размера

**Вектор ДНК** - модифицированные ДНК плазмид, вирусов, фагов или бактерий, используемые для введения экзогенной ДНК в клетки реципиента

**Витилиго** - очаговая депигментация кожи

**Гамета** - зрелая половая клетка с гаплоидным набором хромосом

**Гаплоиды** - клетки, содержащие только один набор хромосом (23 хромосомы). Гаплоидными являются гаметы

**Гемизиготность** - присутствие в организме только одной копии гена. Чаще всего это понятие применяется в отношении генов, локализованных в хромосоме X у мужчин

**Ген** - участок ДНК, способный транслироваться с образованием функционального продукта (чаще белка)

**Генетическая гетерогенность** - отсутствие прямой корреляции между генотипом и фенотипом

**Геном** - вся ДНК (ядерная и митохондриальная) организма (клетки)

**Генотерапия** - лечение путем введения в ткани или клетки больных последовательностей ДНК с целью коррекции генных дефектов

**Геном** - полная генетическая система клетки

**Геномный импринтинг** - различное фенотипическое проявление мутации в зависимости от ее прохождения через отцовский или материнский гаметогенез

**Гетерозигота** - особь с различными типами аллелей (нормальными и мутантными)

**Гетерохромия радужки** - неодинаковое окрашивание различных участков радужки

**Гидрофтальм** - увеличение глазного яблока

**Гиперкератоз** - чрезмерное утолщение рогового слоя эпидермиса

**Гипертелоризм** - увеличение расстояния между органами (глаз, сосков и др.). Для объективной оценки гипертелоризма глаз рассчитывается межорбитальный индекс (МОИ) (в процентах) путем деления расстояния между орбитами (в см) на окружность головы (в см)  $\times 100 = \text{МОИ}$ . При гипертелоризме индекс 6,8 и выше, при гипотелоризме 3,8 и ниже

**Гипертрихоз** - избыточный рост волос

**Гипотелоризм** - уменьшение расстояния между органами (глаз, сосков и др.)

**Гирсутизм** - избыточное оволосение у девочек по мужскому типу

**Гомозигота** - особь с аллелями одинакового типа (нормальными или мутантными)

**Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)** - вещество наследственности, представленной уникальной молекулой, способной к самовоспроизводству и кодированию генетической информации

• ДНК геномная - тотальная ДНК, выделенная из любого биологического источника

• ДНК комплементарная (кДНК) - одноцепочечная ДНК, синтезированная *in vitro* путем обратной транскрипции мРНК

**Декстрокардия** - расположение сердца справа

**Делеция** - удаление последовательности ДНК

**Денатурация ДНК** - переход ДНК из дву-нитиевой формы в однонитиевую при разрыве водородных связей (часто под воздействием высоких температур)

**Диастема** - широкая щель между центральными резцами

**Дискория** («кошачий глаз») - зрачок в виде щели

**Диплоидный набор хромосом** - содержит по две копии каждой аутосомы и две половые хромосомы

**Дистихиаз** - двойной ряд ресниц

**ДНК-диагностика** - молекулярные методы диагностики мутаций

**ДНК-зонд** - небольшой фрагмент однонитиевой ДНК, используемый для поиска комплементарных последовательностей разнообразных молекул ДНК

**Долихоцефалия** - преобладание продольных размеров головы над поперечными

**Зигота** - оплодотворенная яйцеклетка

**Интрон** - некодирующая область гена

**Кампомелия** - искривление конечностей

**Камптодактилия** - сгибательная контрактура проксимальных межфаланговых суставов пальцев кисти

**Кариотип** - полный набор хромосом клетки (у человека в норме 46,XX или 46,XY)

**Картирование** - локализация отдельных элементов генома на генетической карте

**Кератоконус** - коническое выпячивание роговицы

**Клинодактилия** - латеральное или медиальное искривление мизинца

**Клон** - большое число клеток или молекул, идентичных одной родоначальной клетке или молекуле

**Клонирование** - встраивание чужеродной ДНК в векторную молекулу ДНК или РНК и введение этой конструкции в клетки

**Кодон** - последовательность из трех нуклеотидов в молекуле мРНК

**Колобома** - очаговое отсутствие (щеле-

видный дефект) той или иной оболочки глаза

**Краниосиностоз** - преждевременное за-растание черепных швов

**Краниостеноз** - уменьшение объема черепной коробки, обусловленное различными формами преждевременного зарастания швов

**Криптофтальм** - недоразвитие или отсутствие глазного яблока, век и глазной щели

**Кроссинговер** - обмен материалом между гомологичными хромосомами, происходящий в процессе мейоза и лежащий в основе генетической рекомбинации

**Крыловидная шея** (*pterygium colli*) - продольные складки на боковых поверхностях шеи

**Лагофтальм** - неполное смыкание век

**Макроглоссия** (патологическое увеличение языка) - чрезмерное увеличение языка с выраженной складчатостью слизистой оболочки

**Макростомия** - чрезмерно увеличенная ротовая щель

**Макросомия** - (гигантизм) - чрезвычайно увеличенные размеры отдельных частей тела или очень высокий рост

**Макротия** - увеличенные размеры ушных раковин

**Макроцефалия** - чрезмерно большая голова

**Мегалокорнеа** - увеличение диаметра роговицы

**Микростомия** (малый рот) - чрезмерно уменьшенная ротовая щель

**Микрогнатия** (верхняя микрогнатия) (опистогнатия; ложная прогения) - недоразвитие (малые размеры) верхней челюсти

Микрогнатия нижняя (микрогения; «птичье» лицо; ложная прогнатия; опистогения) - (малые размеры) нижней челюсти и мозгового черепа

**Микрокорнеа** - уменьшение диаметра роговицы

**Микротия** - уменьшенные размеры ушных раковин

**Микрофтальмия** - малые размеры глазного яблока

**Микроцефалия** - уменьшение массы и размеров головного мозга и мозгового черепя

**Мозаицизм** - существование двух и более генетически различных линий клеток у одного индивидуума

**Мутация** - любое изменение в последовательности ДНК

- точковая - изменение одной пары оснований

- инверсия - переворот на 180° сегмента ДНК

- инсерция - вставка сегмента ДНК

- миссенс - замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к замене аминокислоты в соответствующем белке

- нонсенс - замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к образованию стоп-кодона и прекращению трансляции и синтеза белка

**«Мыс вдовы»** - клиновидный рост волос на лбу

**Обратная транскрипция** - синтез ДНК на матрице РНК, осуществляется ферментом обратной транскриптазой

**Околоушные папилломы** («ушные придатки»; дополнительные ушные раковины) - фрагменты наружного уха, расположенные впереди ушной раковины

**Омфалоцеле** - грыжа пупочного канатика

**Пахигерия** (макрогирия) - утолщение основных извилин мозга

**Пахионихия** - утолщение ногтей

**ПДРФ** (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов)-анализ - исследование методами блотт-гибридизации или полимеразной цепной реакции частот различных аллелей полиморфных сайтов рестрикции в определенной группе людей

**Плазмида** - кольцевая внехромосомная ДНК, способная к автономной репликации

**Платибазия** - уплощение основания черепа

**Платиспондилия** - уплощение отдельных позвонков

**Плейотропизм** - множественные фенотипические изменения, вызванные мутацией одного гена

**Полидактилия** - увеличение количества пальцев на кистях и/или стопах

- полидактилия постаксиальная - полидактилия V пальца

- полидактилия преаксиальная - полидактилия I-IV пальцев

**Полимеразная цепная реакция** (ПЦР) - избирательный синтез большого числа копий небольшого фрагмента ДНК

**Преаурикулярные фистулы** - слепо заканчивающиеся ходы, наружные отверстия которых расположены у основания восходящей части завитка ушной раковины

**Прогения** - чрезмерное развитие нижней челюсти

**Прогерия** - преждевременное старение организма

**Прогнатия** (верхняя прогнатия) - чрезмерное выступание верхней челюсти с сильным наклоном вперед передних зубов

Прогнатия нижняя (истинная прогения; макрогнатия) - чрезмерное развитие нижней челюсти

**Прозэнцефалия** - недостаточное разделение переднего мозгового пузыря на большие полушария

**Промотор** - основной регулятор работы гена

**Птериgium** - крыловидные складки кожи

**Расщелина верхней губы** («заячья» губа; хейлосхиз) - щель в мягких тканях губы, проходящая сбоку от фильтрума

**Расщелина нёба** («волчья пасть»; палатосхиз) - полная или частичная щель в твердом и/или мягком нёбе

**Рестриктаза** - фермент, разрезающий на фрагменты двунитиевую молекулу ДНК

**Рибонуклеиновая кислота** (РНК) - молекула, состоящая из рибозы, фосфорной кислоты и четырех пар азотистых оснований (аденин, урацил, гуанин и цитозин)

- РНК матричная (мРНК) - молекулы РНК, состоящие из последовательностей комплементарных экзонам генов

**РНК-полимераза** - фермент, осуществляющий транскрипцию ДНК

**Сайт** - определенное место в молекуле ДНК  
**Секвенирование** - определение нуклеотидной последовательности молекулы ДНК

**Синдактилия** - полное и частичное сращение соседних пальцев кисти или стопы вследствие неполной редукции межпальцевых перегородок

**Синофриз** - сросшиеся брови

**Скафоцефалия** - удлиненный череп с выступающим гребнем на месте преждевременно заросшего сагиттального шва

**Сплайсинг** - процесс вырезания последовательностей, комплементарных нитронам, из молекул первичной РНК

**Страбизм** - косоглазие

**Сферофакция** - шаровидная форма хрусталика

**Тандемные повторы** - последовательности ДНК в виде множественных копий, следующих одна за другой

**Телекант** - смещение внутренних углов глазных щелей латерально при нормально расположенных орбитах

**Тератоген** - субстанция, которая может вызывать пороки развития

**Транскрипция** - процесс синтеза РНК на ДНК-матрице

**Транслокация** - перестройка, при которой часть хромосомы отрывается, а затем присоединяется к другой хромосоме

**Трансляция** - процесс синтеза полипептидной цепи по молекуле мРНК

**Тригоноцефалия** - расширение черепа в затылочной и сужение в лобной части

**Фактор транскрипции** - белок, который, связываясь с ДНК, регулирует транскрипцию

**Фенотип** - совокупность внешних признаков организма; образуется в результате взаимодействия генотипа и среды

**Фильтр** - расстояние от нижненокосовой точки до красной каймы верхней губы

**Фокомелия** - полное или частичное отсутствие проксимальных частей конечностей

**Хромосомы** - структуры ядра, содержащие скрученные молекулы ДНК

• половые - X- и Y-хромосомы (у женщин XX-набор, у мужчин XY-набор)

• аутосомы - неполовые хромосомы

**Экзон** - кодирующий участок гена

**Экспрессия** - активное состояние гена, то есть способность к транскрипции и трансляции

**Экзофтальм** - смещение глазного яблока вперед

**Эктопия хрусталика** (подвывих и вывих) - смещение хрусталика из стекловидной ямки

**Эктропион века** - выворот края века

**Эпibuльбарный дермоид** - липодермоидные разрастания на поверхности глазного яблока

**Эпикантус** - вертикальная кожная складка у внутреннего угла глазной щели

#### Адреса в Интернете по клинической генетике

1) MIM (Mendelian Inheritance in Man.V.A.McKusick) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) - Менделирующая наследственность человека (в интернет-версии OMIM)

2) OMD (Oxford Medical Database - Оксфордская медицинская база данных) <http://dhmhd.mdx.ac.uk/LDDB/lddb.html>

3) <http://www.geneclinics.org> - обзоры по наследственным болезням

4) <http://www.nchpeg.org> - национальное объединение обучения медицинских работников

5) <http://medgen.genetics.utah.edu> - вопросы по курсу медицинской генетики и ответы на них

**ORGYN<sup>®</sup>**

Информационный Центр по репродукции человека

**Московский государственный  
медико-стоматологический университет**

**Кафедра акушерства и гинекологии  
лечебного факультета**

д.м.н., профессор А.Л.Тихомиров,  
к.м.н. Ч.Г.Олейник, к.м.н. Д.М. Лубнин

# Тактика лечения больных миомой матки

Методическое  
пособие для врачей  
акушеров-гинекологов

МОСКВА 2007

Московский государственный  
медико-стоматологический университет

Кафедра акушерства и гинекологии  
лечебного факультета

д.м.н., профессор А.Л.Тихомиров,  
к.м.н. Ч.Г.Олейник, к.м.н. Д.М. Лубнин

# Тактика лечения больных миомой матки

Методическое пособие для врачей  
акушеров-гинекологов

**Москва 2007**

Несмотря на длительную историю изучения, проблема лечения больных миомой матки продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей. Это одна из проблем в гинекологии, где особо остро обнаруживается отсутствие единого, общепризнанного мнения. Оставаясь "любимой патологией" гинекологов, склонных к хирургической деятельности, миома матки практически никогда не рассматривалась как заболевание, которое можно вылечить консервативно.

Практически вся история вопроса комплексного консервативного лечения миомы матки состоит из разработки различных методов такого решения проблемы. При этом история радикализма в лечении миомы матки до сих пор не окончена. Приверженцев ампутации матки по поводу и без повода ещё достаточно. Основная причина столь длительного господства лечебного радикализма в лечении миомы матки заключается в том, что долгие годы миома матки представлялась хоть и доброкачественным, но опухолевым процессом, а опухоль, по канонам хирургии, должна быть удалена.

И тут возникают вопросы: почему удаление матки до сих пор рассматривается как допустимый акт с точки зрения дальнейшей жизни женщины; почему считается, что реализовав свою репродуктивную функцию, женщина совершенно безболезненно может расставаться с маткой? Совершенно очевидно, что в организме нет лишних органов, и матка, помимо репродуктивной функции, также несёт и другие функции, большая часть которых до сих пор неизвестна. Будучи интегрированной в целостный организм, матка поддерживает естественное физиологическое равновесие, а её удаление приводит к дезинтеграции в организме.

Довольно часто приходится сталкиваться с желанием женщины любой ценой сохранить матку. В целом все женщины сходятся на том, что наличие матки является подсознательным элементом их женственности. Наличие матки даёт женщине постоянную внутреннюю уверенность в том, что она может родить ребёнка (даже если она точно не желает больше иметь детей). Ещё одной причиной, по которой женщина не хочет лишиться матки, является боязнь впоследствии столкнуться с проблемами в интимной жизни. Хорошо известно, что у части женщин в процессе оргазма происходит сокращение матки, что усиливает остроту переживаемых ощущений. Очевидно, что удаление матки может изменить спектр сексуальных ощущений, что также очень пугает женщину.

В целом можно долго продолжать приводить доводы в пользу сохранения женщине матки. Всё это ещё раз подчёркивает, что радикализм в лечении миомы матки в настоящее время неуместен.

В последние годы развитие эндокринологии, новые теоретические концепции о причинах возникновения миомы матки, отказ от существовавшей ранее установки на онкологическую настороженность ввиду доказанной несостоятельности термина «малигнизация лейомиомы матки» и крайне низкой частоты лейомиосаркомы матки, развивающейся *de novo*, совершенствование гормональных методов исследования определили консервативное направление в лечении миомы матки и наметили пути профилактики этого довольно часто встречающегося заболевания.

Современные исследования в области этиологии и патогенеза данного заболевания утверждают, что при условии ранней диагностики патогенетическая терапия может полностью заменить хирургическое вмешательство или значительно уменьшить его объём. В настоящий мо-

мент в подавляющем числе случаев лечение миомы матки возможно осуществлять без полной потери органа. Всё это позволило поставить «комплексное консервативное ведение» на первое место в лечении миомы матки, сократив число пациенток, подвергшихся радикальным оперативным вмешательствам по поводу данного заболевания. Консервативная терапия больных миомой матки имеет большое практическое значение, так как является органосохраняющей. Она предусматривает воздействие на различные звенья патогенеза миомы матки с целью торможения роста и усиления процессов атрофии в узлах миомы, а также уменьшения тяжести клинических симптомов. В результате консервативного лечения у многих больных наблюдаются стабилизация и уменьшение размеров миоматозных узлов, менструальной кровопотери и болевого синдрома.

Выбор метода лечения миомы матки должен определяться: размерами узлов, локализацией, возрастом, наличием симптомов, репродуктивными планами, наличием сопутствующих заболеваний, благосостоянием пациентки, предпочтением того или иного вида лечения.

Одним из наиболее значимых критериев выбора метода лечения миомы матки является размер миоматозных узлов. В своём развитии миома матки проходит критическую точку, после которой сформированные автономные механизмы (локальная продукция эстрогенов и фиброз) делают узел менее управляемым гормональными стимулами. Существование двух периодов жизни миоматозного узла - "доавтономного" и "автономного" - определяют обоснованность и эффективность использования тех или иных медикаментозных средств.

Локализация миоматозных узлов также вносит вклад в выбор тактики лечения больных миомой матки. Совершенно очевидно, что клиническая значимость субмукозного узла и узла, расположенного субсерозно, просто несопоставима. Так, трёхсантиметровый узел в полости матки будет требовать оперативного решения вопроса, в то время как миоматозный узел субсерозного расположения в области дна матки таких же размеров, особенно у женщины в пременопаузе, может не требовать лечения.

Обязательно необходимо учитывать и возраст пациентки. Известно, что миома матки подвергается обратному развитию в период менопаузы. Поэтому в зависимости от предполагаемого срока наступления менопаузы возможности использования тех или иных лечебных подходов может существенным образом изменяться. Например, при наличии у пациентки в пременопаузе миомы матки больших размеров и отсутствии клинических симптомов заболевания, возможно ограничиться простым наблюдением, что в более молодом возрасте было бы недопустимым. Однако вполне очевидно, что не возраст, а предполагаемое время, оставшееся до менопаузы, является определяющим критерием в выборе метода лечения больных миомой матки.

Приблизительно у 50% обладательниц миомы матки не наблюдается никаких клинических симптомов. Однако у части этих женщин отсутствие клинических проявлений этого заболевания носит лишь временный характер. Таким образом, случайное обнаружение миомы матки при отсутствии жалоб у пациентки не означает, что такая женщина должна быть оставлена без лечения. Не наличие или отсутствие клинических проявлений миомы матки является одним из решающих моментов в лечении этого заболевания, а характер симптомов.

Значение имеют и репродуктивные планы. Поэтому большое значение в лечении миомы матки имеет желание женщины в полном объеме сохранить свою репродуктивную функцию.



Очевидно, что это полностью исключает использование таких радикальных подходов, как ампутация матки. Лечение женщин с миомой матки, планирующих в будущем беременность, должно быть максимально органосохраняющим. Это не означает, что во всех остальных случаях можно пожертвовать органом во имя выздоровления. На самом же деле отсутствие репродуктивных планов позволяет применять несколько отличную лечебную тактику в отношении одних и тех же миоматозных узлов, которая при этом не будет менее эффективной.

Говоря о влиянии сопутствующих заболеваний на выбор метода лечения миомы матки, целесообразнее всего было бы их разделить на гинекологические и негинекологические. Негинекологические сопутствующие заболевания могут вносить коррективы в выбор лекарственного препарата или метода хирургического лечения за счёт того, что те или иные медикаментозные средства или вмешательства могут ухудшить течение этих параллельно текущих заболеваний. Сопутствующие гинекологические заболевания в большинстве случаев должны лечиться, независимо от наличия или отсутствия у больной миомы матки. Миома матки не оказывает никакого влияния на течение других гинекологических заболеваний и не может расцениваться как осложняющий фактор. Одним исключением из всего вышесказанного является бесплодие, где миома матки может играть определенную роль.

Достаточно часто основным критерием при выборе метода лечения больных миомой матки является благосостояние пациентки. Большинство современных методов лечения миомы матки имеют высокую стоимость. Единственной бесплатной альтернативой остаётся удаление матки. А если пациентка пытается узнать у врача о существовании альтернативных методов лечения ей, как правило, объясняется, что медикаментозная терапия слишком дорога и неэффективна, а матка ей вообще больше не нужна.

Исторический опыт показывает, что с периодичностью раз в 10-15 лет появляется новая волна в обсуждении и переоценке проблем консервативного лечения больных миомой матки. Чаще всего это возникает либо в связи с появлением новых взглядов на этиологию и патогенез данного заболевания, либо в связи с разработкой новых, а также усовершенствованием уже имеющихся средств консервативной терапии миомы матки. В настоящее время чётко определена возможность использования различных методов консервативно-медикаментозного лечения миомы матки.

Базовыми препаратами, применяемыми в качестве консервативной терапии миомы матки до настоящего времени, являются: агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) и антигонотропины. Агонисты ГнРГ могут наполовину уменьшать размер миомы матки и купировать такие симптомы, как меноррагия и боли в области малого таза. Кроме того, они угнетают маточный кровоток и повышают уровень гемоглобина и гематокрит. Следует отметить, что после лечения агонистами ГнРГ количество эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в миоматозных узлах не изменяется, препараты не влияют на апоптоз в миоме матки, то есть уменьшение размеров миомы матки при лечении этими препаратами обусловлено снижением циркуляции половых гормонов, а не изменениями в стероидных рецепторах. Базовые препараты (агонисты ГнРГ и антигонотропины) используются в качестве консервативной терапии миомы матки в течение 6 месяцев. Приём их более 6 месяцев нецелесообразен в связи с появлением побочных действий. Но доказано, что если женщина находится в репродуктивном периоде, то через 3-12 месяцев после окончания курса этой терапии возобновляется увеличение размеров мио-

мы матки. Возникает проблема - что делать для того, чтобы стабилизировать достигнутый эффект, как исключить рецидивы увеличения размеров миомы матки и как проводить профилактику этих рецидивов? Поэтому мы считаем, что консервативная терапия базовыми препаратами является только первым этапом лечения миомы матки, за которым должен последовать второй этап, включающий препараты, направленные на стабилизацию достигнутого эффекта и профилактику рецидива роста размеров миомы матки.

С этой целью, основываясь на последних данных литературы о возможном протективном эффекте комбинированных оральных контрацептивов (КОК) относительно риска развития миомы матки и их влиянии на блокаду прогестероновых рецепторов в матке (12), целесообразно разработать тактику второго поддерживающего этапа комплексного консервативного лечения миомы матки, включая применение микродозированных КОК.

В литературе можно встретить лишь отрывочные сведения о влиянии ОК на риск развития миомы матки, хотя эта тема чрезвычайно актуальна с точки зрения общественного здоровья и профилактической медицины. По данным Королевского Колледжа Врачей Общей Практики, относительный риск миомы матки у женщин, принимающих ОК, значительно ниже ( $OR=0,4$ ), чем у пациенток, никогда не использовавших этот метод контрацепции. У женщин, ранее применявших ОК, риск развития миомы оказался таким же, как и у женщин, никогда их не использовавших. Оксфордское исследование Ассоциации Планирования Семьи с участием 535 женщин с миомой матки показало, что у женщин, использующих ОК, риск развития миомы матки ниже, а с увеличением продолжительности приёма контрацептивов риск ещё больше снижается.

Однако в исследовании, проведенном в Уолнат-Крик (1981) с участием 505 женщин с миомой матки,  $OR$  развития миомы матки у пациенток, когда-либо использовавших ОК, составил 1,5, а с увеличением продолжительности приёма риск возрастал.

Эти противоречивые данные были рассмотрены с точки зрения случайных систематических ошибок, ошибок диагностики и отбора пациенток. С другой стороны, пациентки, принимающие КОК, чаще наблюдаются у врачей, что повышает вероятность выявления миомы.

Кроме всего, в большинстве ранних исследований по факторам риска миомы матки изучали влияние высокодозированных, а не низкодозированных ОК. Исследование проводили с 1986 года по 1997 год, то есть за этот период могли назначить как высокодозированные, так и низкодозированные препараты. До 1991 года  $OR$  миомы матки составил 0,4 (95% доверительный интервал (ДИ) - 0,1-1,8), а после 1992 года - 0,3 (95% ДИ - 0,2-0,7).

Механизм, посредством которого КОК препятствуют развитию миомы матки, вероятнее всего связан с гестагенным компонентом.

Вид и количество гестагенного компонента ОК также имеет значение в комплексном влиянии на риск развития миомы матки. Иммуногистохимические исследования одного из представителей третьего поколения гестагенов - дезогестрела - выявили его способность оказывать блокирующее действие на рецепторы прогестерона. Дезогестрел имеет выраженный аффинитет к рецепторам прогестерона и способен конкурентно ингибировать рецепторы прогестерона в матке. Связываясь с рецепторами прогестерона, он не даёт эндогенному прогестерону реализовать свои эффекты на ткань. Сам же дезогестрел, связавшись с рецептором, не вызывает в полной мере весь спектр эффектов прогестерона и не вызывает выраженных пролифера-

тивных процессов в миометрии. Всё это и объясняет механизм, посредством которого ОК (в частности содержащие дезогестрел) оказывают профилактический эффект, поскольку прогестерон является основным гормоном, стимулирующим рост миомы матки.

Приём ОК оказывает не только профилактическое действие. При наличии у женщины миомы матки ОК способны стабилизировать размеры миоматозных узлов. Однако стабилизирующий эффект ОК распространяется на миоматозные узлы размерами до 2 см в диаметре. Назначение ОК при больших размерах узлов даёт неоднозначный эффект: иногда размер узла стабилизируется, а в ряде случаев наблюдается рост миомы. Судя по всему, это связано с тем, что в небольших миоматозных узлах ещё не сформированы до конца основные автономные механизмы (локальная продукция эстрогенов, фиброз), в связи с чем рост такого узла управляем экзогенным воздействием гестагена ОК, более "слабого" по сравнению с другими препаратами, использующимися при медикаментозном лечении миомы матки.

При правильном использовании ОК женщина гарантированно не будет сталкиваться с таким явлением, как аборт. Значит, снимается ещё один патогенетический фактор развития и роста миомы матки. Однако приём ОК не в 100% случаев позволяет избежать развития миомы матки. Это можно объяснить тем, что женщины, решая проблему нежелательной беременности, использующие ОК и не применяющие средства защиты во время полового акта, могут быть заражены инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). Таким образом, приём ОК не решает проблему до конца, поскольку не может нивелировать эффекты, обусловленные воспалительными заболеваниями женских половых органов. Часто приходится наблюдать, как длительное время стабилизированные приёмом оральных контрацептивов миоматозные узлы начинают расти на фоне развития у женщины воспалительных заболеваний половых органов. И что интересно, после антибактериальной терапии размеры узлов возвращаются к исходным.

Кроме того, при использовании КОК у подавляющего большинства больных удаётся нормализовать клинические проявления осложнённого течения миомы матки (удаётся нормализовать менструальный цикл, снизить объём кровопотери, проводить профилактику гиперпластических процессов эндометрия, снять синдром предменструального напряжения, освободить от неприятных и болевых ощущений во время менструации). Часть женщин климактерического и пременопаузального возрастов при приёме КОК удаётся довести до менопаузы, а у более молодых женщин - снизить или полностью снять тягостные симптомы заболевания на сравнительно длительное время.

В последнее время в литературе появились публикации о положительном влиянии на течение различных гинекологических заболеваний (в частности миома матки) ОК с продлённым циклом приёма препаратов (Wegratz I, Kuhl H., 2004).

Целью обычной схемы приёма ОК служит моделирование естественных циклов путём индукции периодических кровотечений отмены, которых можно избежать, пропуская интервалы отмены гормонов, продолжающиеся 7 дней. Поэтому применение схем с продлённым циклом, предусматривающих приём ОК в течение 3 месяцев с последующим интервалом отмены гормонов продолжительностью 7 дней, позволяет уменьшить частоту развития менструаций и жалоб, связанных с менструальным циклом. Отсрочка кровотечения отмены может снизить или устранить клинические проявления, связанные с менструацией, например гиперменорею и

дисменорею, и оказывает благоприятное влияние на фоне различных гинекологических заболеваний, в частности миомы матки. Непрерывный приём ОК предотвращает циклические колебания уровня этинилэстрадиола и прогестерона в сыворотке и, тем самым, циклические изменения метаболических показателей сыворотки.

Было предположено, что применение ОК может маскировать наличие миомы матки, уменьшая выраженность их клинических проявлений, например меноррагии. При миоме матки лечение ОК не оказывает статистически значимого влияния на размер или объём полости матки, но снижает продолжительность менструальных кровотечений и повышает показатель гематокрита (5).

Можно предположить, что непрерывный приём ОК может усиливать положительное влияние, наблюдаемое при обычных схемах лечения женщин, страдающих миомой матки.

Необходимо отметить, что в настоящий момент уже созданы другие различные препараты: высокоселективные блокаторы ароматазы, блокаторы рецепторов прогестерона, селективный блокатор циклооксигеназы-П, антифибротики, интерферон  $\alpha$  и  $\beta$ , антагонисты ГнРГ (пока проходят клинические испытания), способные воздействовать на звенья патогенеза, при этом некоторые из них не относятся к стероидным веществам, что значительно снижает количество побочных эффектов и повышает эффективность за счёт узконаправленного действия. Вероятно, именно они станут в ближайшем будущем основой консервативной терапии, расширив показания к её применению. Поэтому такая перспектива обязывает нас создать рациональный алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки, если, не для полного излечения в ряде случаев, то, по крайней мере, для обеспечения стабилизирующего эффекта у носительниц небольших миом.

В лечении больных миомой матки должна существовать главная заповедь, которой необходимо строго придерживаться: каков бы ни был размер обнаруженной миомы матки, необходимо принять меры, то есть не должно быть выжидательной тактики. Из этого следует, что даже маленькие миоматозные узлы, случайно выявленные во время ультразвукового исследования, должны рассматриваться в качестве терапевтической мишени. Лечить заболевание на его ранней стадии гораздо легче, чем в запущенных случаях, поэтому необходимо рассматривать вопрос лечения миомы матки с маленьких узлов.

В целом хорошо известно, что за исключением миоматозных узлов подслизистой локализации, миоматозные узлы размером до 2 см, как правило, не имеют никаких клинических проявлений, не нарушают репродуктивную функцию и поэтому не имеют клинического значения. Беря во внимание отсутствие клинической значимости у миоматозных узлов, размер которых меньше 2 см, можно условно считать, что любой миоматозный узел, имеющий больший размер, должен быть либо уменьшен до этого размера, либо ликвидирован вовсе, а любой миоматозный узел, размер которого меньше 2 см, должен быть стабилизирован в своём размере. Поэтому миоматозные узлы до 2 см в диаметре не должны оставаться без внимания, ждать пока они вырастут и дадут клиническую картину. Основная задача - стабилизировать размер этих узлов на максимально длительный срок.

Таким образом, комплексное консервативное лечение миомы матки можно разделить на 2 этапа. На I этапе применяются препараты с мощным потенциалом относительно уменьшения размеров узлов и купирования основных симптомов. В эту группу можно включить: аго-

нисты ГнРГ и антигонадотропины. II этап рассчитан на применение препаратов, направленных на поддержание достигнутых результатов по окончании I этапа путём стабилизации размеров узлов миомы. В эту группу можно включить низкодозированные ОК с продлённым циклом приёма (в частности марвелон). Их можно применять (в зависимости от планов женщины) либо до планируемой беременности, либо для профилактики миомы матки и контрацепции вплоть до менопаузы, учитывая их положительный неконтрацептивный эффект на различные системы организма.

Как же предотвратить рецидивирование роста миоматозных узлов после проведённой консервативной миомэктомии? После удаления всех видимых невооруженным глазом миоматозных узлов в матке всё равно остаются зачатки роста или крошечные узелки, увеличение в размерах которых может активизироваться вследствие операционной травмы. Учитывая тот факт, что эффективность агонистов ГнРГ тем выше, чем меньше размер миом, с целью подавления оставшихся зачатков роста и предотвращения развития новых миоматозных узлов пациенткам, перенесшим консервативную миомэктомию, необходим 6-месячный курс терапии агонистами ГнРГ. По окончании курса лечения агонистами тем женщинам, которые не планируют в ближайшее время беременность, необходим приём монофазных низкодозированных ОК в пролонгированном режиме (в частности марвелон) либо до беременности, либо до периода менопаузы. Те же, которые планируют беременность, после окончания курса лечения агонистами ГнРГ могут приступить к реализации репродуктивных планов.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 62 больных миомой матки репродуктивного возраста, в возрасте от 20 до 53 лет, с единичными или множественными миоматозными узлами, межмышечной, межмышечно-подбрюшинной или подбрюшинной локализации, размерами от 1 до 15 см в диаметре, составляющих основную группу. Всем пациенткам основной группы после исключения противопоказаний проведено комплексное консервативное лечение миомы матки, учитывая возраст больной, сопутствующие заболевания, размеры миоматозных узлов, репродуктивные планы.

Основная группа содержала 3 подгруппы: IA, IB, 1C.

В подгруппу IA входили 25 пациенток с межмышечной или межмышечно-подбрюшинной локализацией узлов миомы, с максимальными размерами узлов от 1,6 см до 5,9 см в диаметре. Данная группа пациенток принимала в качестве I этапа лечения препарат неместран (гестрилон) по 2,5 мг 2 раза в неделю с 1 дня менструального цикла на протяжении 24 нед, с последующим II поддерживающим этапом - приёмом микродозированного КОК марвелон в вышеописанном режиме продлённого цикла.

В подгруппу IB входили 25 пациенток с межмышечной локализацией узлов миомы, с максимальными размерами узлов от 1,3 см до 3,4 см в диаметре, которые не нуждались в I этапе комплексного консервативного лечения (включающий приём неместрана), и приступали непосредственно к II поддерживающему этапу (с использованием марвелона) по той же схеме.

В подгруппу 1C входили 12 пациенток с подбрюшинной или межмышечно-подбрюшинной локализацией узлов миомы, с размерами узлов от 3,0 см в диаметре и отсутствием абсолютных показаний для проведения радикальной операции. Этим пациенткам проводилась консервативная миомэктомия с последующим обязательным применением I этапа (приём неместрана в течение 6 месяцев) и II поддерживающего этапа (приём марвелона в пролонгированном

режиме, в зависимости от дальнейших репродуктивных планов - до планируемой беременности или вплоть до менопаузы).

Контрольную группу составили 50 больных миомой матки, которым проводился раньше либо только I этап консервативного лечения (включающий агонисты ГнРГ или антагонисты гонадотропинов), либо консервативная миомэктомия в сочетании с I этапом без последующего II поддерживающего этапа.

Для решения поставленных задач в комплексе были применены клинический, биохимический, бактериологический, ультразвуковой, гормональный, морфологический, иммуногистохимический и статистический методы исследования.

Сравнительный статистический анализ данных анамнеза, клинических признаков заболевания и результатов обследования до проведения комплексной консервативной терапии не выявил достоверных различий между группами обследованных женщин, кроме исходных размеров миомы матки.

При обследовании установлена высокая степень отягощенности соматического и гинекологического анамнеза у больных миомой матки в исследуемых нами группах.

При анализе основных клинических симптомов миомы матки нами было установлено, что ведущим признаком заболевания являлось нарушение менструального цикла у 20 (32,3%) больных. Обильные у 22 (35,4%), болезненные у 17 (27,4%), длительные менструации, со сгустками у 22 (35,4%) пациенток сопровождались анемизацией у 22 (35,4%) и появлением у 20 (32,3%) пациенток слабости, утомляемости, снижения трудоспособности. Нарушение функции соседних органов отмечено у 3 (4,8%) больных. Не предъявляли жалоб лишь 4 (6,4%) пациенток.

Продолжительность заболевания миомой матки с момента обнаружения варьировала от 1 нед до 9 лет и составляла: до 1 года - у 18 больных, от 1 до 5 лет - у 24 больных и свыше 5 лет - у 20 больных.

Размеры матки до начала лечения у большинства больных 38 (61,2%) не превышали 6-недельный срок беременности, у 15 (24,1%) матка была увеличена до 8 недель, у 4 (6,4%) - до 10 недель, у 2 (3,2%) миома матки достигала 12 недель беременности и более.

Максимальные размеры узлов миомы матки до начала лечения у 31 (50%) больных не превышали 2 см в диаметре, у 22 (35,4%) не превышали 3 см, у 6 (9,6%) не превышали 5 см, а у 4 (6,4%) достигали 5 см и более в диаметре.

Всем пациенткам основной группы проведено комплексное консервативное лечение миомы матки.

Установлено, что наибольшую эффективность I этап лечения, включающий приём неместрана, даёт в диапазоне начальных значений узлов до 3,1 см. При выходе за этот диапазон результаты сильно подвержены случайностям, и закономерный прогноз сформулировать затруднительно.

Оптимальные результаты удалось получить при 6-месячном курсе лечения препаратом.

После проведения лечения неместраном мы провели II поддерживающий этап консервативного лечения, включающий приём микродозированного КОК марвелон в продлённом режиме.

**Графики регрессионной зависимости конечных и начальных размеров узлов в ходе I и II этапов лечения с доверительным интервалом**

(На рис. 1 -4 Var 10, Newwar 12, Newwar 14, Newwar 16 - это оси изменения начальных значений узлов хер; а Newwar, Newwar 13, Newwar 15, Newwar 17 - оси изменения величины уср.)

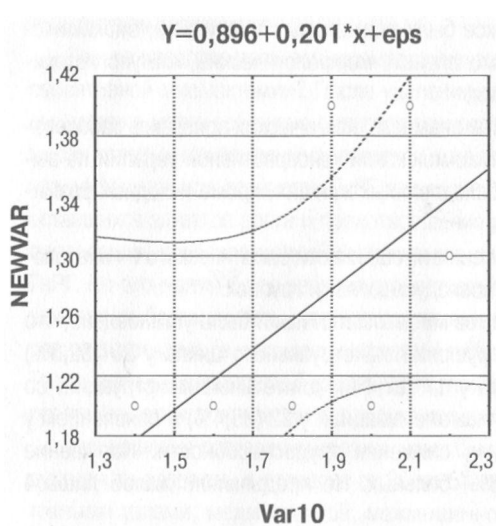


Рис.1

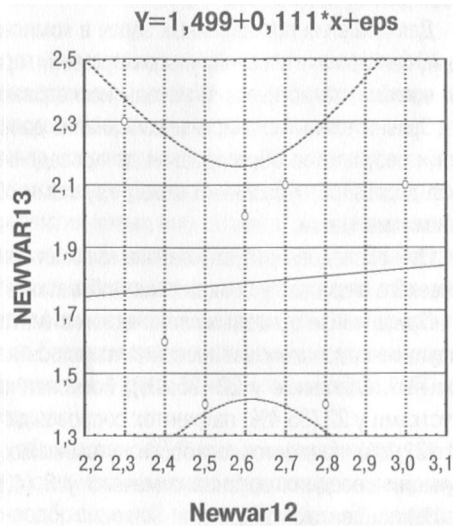


Рис.2

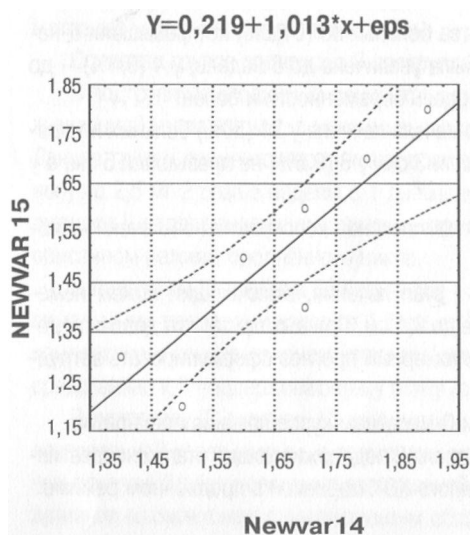


Рис.3

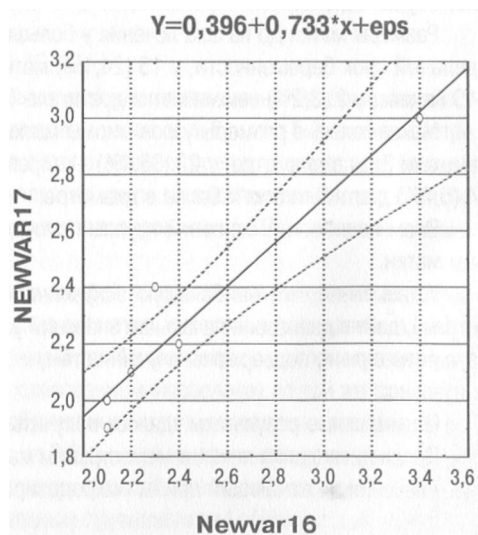


Рис.4

При построении регрессионных зависимостей удалось установить, что эффективность II этапа лечения обеспечивается при начальных размерах узлов не более 2,0 см в диаметре. При больших начальных значениях спрогнозировать динамику размеров узлов миомы матки с помощью регрессии в пределах относительно небольшой погрешности не представляется возможным.

Построенные регрессионные зависимости, связывающие начальный и конечный размеры миоматозных узлов в ходе проведения II поддерживающего этапа лечения, подтверждают, что введённый II этап с использованием марвелона в пролонгированном режиме стабилизирует размеры узлов миомы.

После проведения консервативной миомэктомии всем пациенткам данной подгруппы с целью профилактики рецидива миомы матки проводился I (обязательно) и II (в зависимости от репродуктивных планов) этапы лечения.

При поддерживающей терапии во всех трёх подгруппах удалось устранить или уменьшить клинические проявления осложнённого течения миомы матки. Так, при использовании монофазного микродозированного КОК марвелон в пролонгированном режиме у 20 (32,3%) пациенток удалось нормализовать менструальный цикл, у 15 (24,1%) - уменьшить объём кровопотери, у 17 (27,4%) - купировать дисменорею, у 17 (27,4%) - ослабить проявления синдрома предменструального напряжения, всем пациенткам удалось проводить профилактику гиперпластических процессов эндометрия.

Анализ результатов показал, что в ходе II поддерживающего этапа комплексного консервативного лечения во всех трёх подгруппах исследуемые биохимические и гемостазиологические параметры у подавляющего количества пациенток (86%) находились в пределах допустимого диапазона.

Контроль эффективности проводимого комплексного консервативного лечения осуществляли при динамическом обследовании пациенток через каждые 3 мес.

Одним из важных показателей эффективности проведения комплексного консервативного лечения является частота возникновения рецидивов заболевания.

Динамические ультразвуковые исследования позволили выявить отсутствие рецидива роста узлов миомы матки на фоне поддерживающей терапии у большинства пациенток во всех трёх подгруппах. На протяжении 12 мес наблюдения на фоне поддерживающей терапии мы отмечали рецидив роста узлов миомы матки (через 4 мес) на 1,5 см только у 2 (3,2%) пациенток. У данных пациенток обнаружена вновь приобретённая контаминация возбудителями ИППП, которые также могут служить триггерным фактором рецидива роста узлов миомы матки. У всех остальных 60 (96,7%) пациенток максимальные размеры узлов соответствовали тем размерам, которые были достигнуты после окончания I этапа лечения (с использованием неместрана) или до начала II поддерживающего этапа (включающий приём марвелона в пролонгированном режиме). Необходимо отметить, что у пациенток с окончательными размерами узлов миомы матки более 2 см начальные значения размеров узлов выходили за пределы рекомендуемых нами диапазонов, когда результаты сильно подвержены случайностям и закономерный прогноз сформулировать затруднительно.

Пациентки, размеры узлов которых изначально на фоне поддерживающей терапии были больше 2 см, имели возраст старше 45 лет. Учитывая такой возраст пациенток, отсутствие ре-



цидива роста узлов и клинических проявлений осложнённого течения миомы матки у данного контингента больных, мы рекомендовали продолжить приём поддерживающей терапии вплоть до менопаузы под динамическим наблюдением за размерами узлов миомы матки и контролем липидо- и коагулограммы.

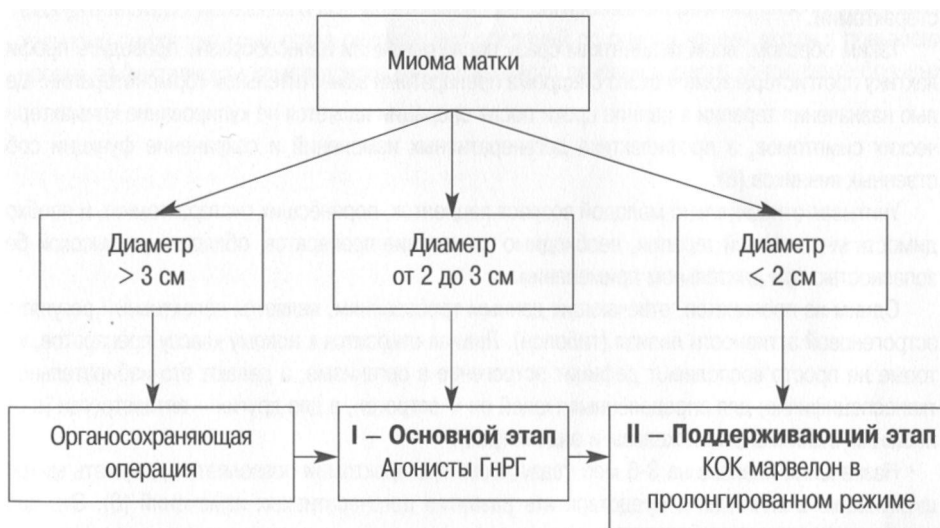
У пациенток контрольной группы, которым проводили только I этап либо сочетание консервативной миомэктомии и I этапа без последующего II поддерживающего этапа лечения, через 6 мес после окончания лечения у 6 (9,2%) отмечалось быстрое увеличение размеров матки и узлов миомы до первоначальных размеров, через 12 мес - у 22 (35,4%). У 22 (35,4%) пациенток через 12 мес отмечались проявления осложнённого течения миомы матки.

Полученные в ходе проведённых исследований результаты являются предпосылкой для создания современного алгоритма комплексного консервативного лечения больных миомой матки. Алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки с межмышечным, межмышечно-подбрюшинным или подбрюшинным расположением узлов миомы матки может быть представлен следующим образом.

- Если максимальные размеры узлов миомы матки колеблются от 2,0 см до 3,0 см, то на I этапе больные принимают агонисты ГнРГ либо антигонадотропины (по схеме) в течение 6 мес (регрессионные зависимости показывают, что при таких изначальных размерах (при отсутствии других триггерных факторов) в результате 6 мес лечения максимальные размеры узлов становятся  $< 2$  см). После окончания I этапа, при достижении максимальных размеров узлов  $< 2$  см, следует перейти к II поддерживающему этапу лечения, включающего КОК с продлённым циклом приёма (в частности марвелон), по схеме, под регулярным контролем каждые 3 мес данных липидо- и коагулограммы, общего состояния пациентов и при отсутствии рецидива роста узлов миомы матки. Учитывая общее протективное действие КОК, их минимальное системное влияние, для длительной профилактики рецидива роста узлов миомы матки их можно применять (в зависимости от репродуктивных планов) либо до планируемой беременности, либо до менопаузы.
- Если изначально максимальные размеры узлов миомы матки  $< 2$  см, а также отсутствуют клинические симптомы миомы матки, то можно сразу приступить к II поддерживающему этапу лечения по тому же принципу.
- Если изначально максимальные размеры узлов  $> 3,0$  см, имеется нарушение функции смежных органов, привычное невынашивание беременности, то после полного клинического обследования (с учётом противопоказаний) этим пациенткам рекомендуется преимущественно органосохраняющее оперативное лечение с возможной минимизацией хирургической травмы, поддержанное современной антибактериальной терапией. Основной задачей проведения данной операции является восстановление нормальной анатомии матки с целью сохранения и/или восстановления менструальной и детородной функции у женщин. После проведения консервативной миомэктомии в обязательном порядке с целью профилактики рецидива миомы матки все пациентки, начиная с раннего послеоперационного периода, должны подвергаться дальнейшему комплексному консервативному лечению, включающему I (обязательно) и II (в зависимости от репродуктивных планов) этапы лечения.

Учитывая, что миома матки может формироваться в ответ на повреждение миометрия воспалительными, экзоплантными, механическими и другими факторами, которые вызывают усиленное функционирование клеток специализированной ткани вокруг участков повреждения (для компенсации функции органа) и последующую фенотипическую трансформацию гладкомышечных клеток с сократительного фенотипа в синтетический, и что применение КОК с продлённым циклом приёма является основным моментом в профилактике всех вышеперечисленных этиологических «пусковых» факторов (воспалительные заболевания органов малого таза, аденомиоз, предупреждение нежелательной беременности), использование КОК, кроме эффективности во II этапе лечения, приобретает дополнительную ценность. В результате их профилактического применения предотвращаются повреждение миометрия и все сложные процессы трансформации гладкомышечных клеток, приводящие к развитию миомы матки.

### Схема алгоритма комплексного консервативного лечения больных миомой матки



Ну а если все-таки матка была удалена? Удаление матки достаточно тяжело сказывается на всём организме женщины. После гистерэктомии у женщины появляются невроvegetативные симптомы, признаки метаболического синдрома, косметические проблемы, то есть формируются клинические проявления эстрогенного дефицита, или так называемый постгистерэктомиический синдром. При этом не имеет значения, были ли удалены придатки или нет. Это связано с тем, что яичник получает своё кровоснабжение из 2 основных источников: яичниковой ар-

терии и яичниковой ветви маточной артерии. В ходе гистерэктомии происходит пересечение яичниковой ветви маточной артерии, что вызывает острую ишемию значительной части ткани яичника.

С другой стороны, по данным P.Janson (3), перевязка яичниковой ветви маточной артерии может повысить давление в яичниковой артерии и в ткани яичника, что также повреждает микроваскулярное снабжение яичника и может привести к некрозу его ткани.

Операционная травма и отёк тканей вызывают редукцию яичникового кровотока, что в итоге приводит к падению уровня концентрации половых гормонов в периферической крови и к тому, что вскоре после операции женщины отмечают такие клинические симптомы, как повышенную утомляемость, изменчивость настроения со склонностью к депрессии, чрезмерную раздражительность, нарушение сна, снижение либидо и сексуальной активности, а со временем развивается картина метаболического синдрома.

У трети женщин репродуктивного возраста после операции выявляется увеличение уровней фолликулостимулирующего гормона и уменьшение эстрадиола, то есть отмечаются изменения, соответствующие менопаузе. Причём, по данным профессора Доброхотовой Ю.Э., выраженное снижение уровней эстрадиола и прогестерона в крови отмечается уже на второй день после гистерэктомии.

Таким образом, всем пациенткам сразу после операции целесообразно проводить профилактику постгистерэктомического синдрома препаратами заместительной гормонотерапии. Целью назначения терапии в ранние сроки после операции является не купирование климактерических симптомов, а профилактика дегенеративных изменений и сохранение функции собственных яичников (8).

Учитывая относительно молодой возраст пациенток, перенёсших гистерэктомию, и необходимость многолетней терапии, необходимо назначение препаратов, обладающих высокой безопасностью при длительном применении.

Одним из препаратов, отвечающих данным требованиям, является селективный регулятор эстрогеновой активности ливиал (тиболол). Ливиал относится к новому классу препаратов, которые не просто восполняют дефицит эстрогенов в организме, а делают это избирательно и тканеспецифично; для определённых тканей он - эстроген, а для других - антиэстроген (в отношении ткани молочной железы и эндометрия).

Назначение ливиала на 3-6 мес сразу после гистерэктомии позволяет поддерживать микроциркуляцию в яичниках и предотвратить развитие дегенеративных изменений (6). Это даёт возможность женщине сохранить собственный стероидогенез и предупредить развитие преждевременной менопаузы.

У женщин с сохранёнными придатками лечение ливиалом начинают на 2-3 день после операции. Длительность терапии составляет не менее 6 мес. Целью такого лечения является предупреждение преждевременного наступления климактерического периода, полноценная гормональная реабилитация женщины на фоне послеоперационного угнетения функции яичников, а также коррекция тревожно-депрессивных и сексуальных нарушений. Уже к 6 мес лечения отмечается достоверное улучшение кровоснабжения и трофики яичников. А если лечение было начато с опозданием, необходимо пролонгировать терапию на 12 мес и более.

Ещё одним важным аспектом, обсуждаемым при выборе препарата для терапии климактерических расстройств, является его способность повышать риск венозных тромбозов. В этом аспекте ливиал не только не увеличивает параметры свёртывания крови, но и обладает положительным влиянием на фибринолиз.

Таким образом, в настоящее время вовремя назначенный ливиал - это надёжный спасатель женщин после перенесённой гистерэктомии, зная, насколько проявления постгистерэктомического синдрома могут усугубить психологическую травму по поводу утраты детородного органа.

Но даже при наличии в арсенале ливиала всё вышеописанное ещё раз подчёркивает, что удаление матки по поводу миомы не решает окончательно проблему, а только усугубляет ситуацию. Поэтому предпочтение нужно отдавать преимущественно комплексному консервативному лечению данного контингента гинекологических больных.

Таким образом, результаты нашего исследования с учётом взглядов на этиологию и патогенез миомы матки позволяют не согласиться с утверждением о неэффективности консервативной терапии миомы матки. А представленный алгоритм комплексного консервативного лечения больных миомой матки с использованием в качестве поддерживающей терапии монофазного низкодозированного КОК марвелон в пролонгированном режиме способствует значительному снижению количества радикальных операций по поводу миомы матки и повышению уровня эффективности комплексного консервативного лечения данного контингента больных.

### Список литературы

1. Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, профилактики и лечения миомы матки. Дисс. докт. мед. наук. М. 1998, с.203.
2. Barbieri R.L. Reduction in the size of a uterine leiomyoma following discontinuation of an estrogen-progestin contraceptive. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1997; 43(4): 276-7.
3. Brannstrom M., Johansson B.M. et al. Characterization of an in vitro perfused rat ovary model: ovulation rate, oocyte maturation, steroidogenesis and influence of PMSG priming. *Acta Physiol. Scand.* 1987, 130(1):107-114.
4. Cramer S.F., Pttel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; 94:435-8.
5. Friedman A., Thomas P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet. Gynecol.* 1995; 85: 631-5.
6. Garnero P., Jamin C. et al. Effects of tibolone and combined 17 beta-estradiol and norethisterone acetate on serum C-reactive protein in healthy post-menopausal women: a randomized trial. *Hum. Reprod.* 2002; 17(10): 2748-53.
7. Marshall L.M., Spiegelman D., Goldman M.B., Manson J.E., Colditz G.A. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil.Steril.* 1998; 70(3): 432-9.
8. Morris E., Rymer J. Menopausal symptoms. *Clin. Evid.* 2004;(11 ):2459-73.
9. Nowak R.A. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. *Bailliere's Best.Pract.Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 1999; 13(2): 223-38.
10. Parrazzini F., Negri E., La-Vecchia C., Fedele L., Rabaiotti M. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79(3): 430-3.
11. Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P., Bull D., Yeates D., Casagrande J.T. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br. Med.J. (Clin. Res. Ed.)*. 1986; 9, 293:359-62.
12. Ugocsai G., Rozsa M., Csabai L. Progesterone receptor (PR) down-regulation and pinopodium formation in rec FSH induced cycles as compared to oral contraceptive (OC) users (Novynette, Gedeon Richter). *Eur.J. Contracep. Reprod. Health Care. Ljubljana.* 2000; 5(1): 41.