




# ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ






**Моногенные синдромы и болезни (МБ) или генные** (так их называют за рубежом) - заболевания подчиняются менделевскому наследованию, в их основе лежат единичные генные или точковые мутации.

# КЛАССИФИКАЦИЯ


В основу **классификации** моногенных болезней положено несколько принципов:

- \* **По ведущей системной патологии** - по органному и системному типу
- \* **По этиологии.** В этом случае выделяют 2 класса заболеваний: - болезни
  - с установленным первичным молекулярным (биохимическим) дефектом.
  - болезни с неустановленным первичным молекулярным (биохимическим) дефектом. На эти заболевания приходится около 90% всех МБ.
- \* **По типу наследования патологического признака:**
  - аутосомно-доминантные (Д),
  - аутосомно-рецессивные (Р),
  - сцепленные с половой хромосомой (X-сцепленный) доминантные и рецессивные
  - митохондриальные.



**По преимущественному поражению того или иного вида обмена.** Благодаря этому принципу многие МБ называются наследственными болезнями обмена веществ (НБО). Среди них выделено более 700 форм, в том числе 200 с установленным биохимическим дефектом. Среди НБО выделяют:

- \* **болезни аминокислотного обмена** (ФКУ, тирозиноз, алкаптонурия, лейциноз и др.);
- \* **болезни углеводного обмена** (галактоземия, гликогенозы, мукополисахаридозы);
- \* **болезни липидного обмена** (эссенциальные семейные липидозы, ганглиозидозы, сфинголипидозы, цереброзидозы и др.);
- \* **болезни биосинтеза кортикостероидов** (адреногенитальный синдром, гипоальдо- стеронизм и др.);
- \* **болезни пуринового и пирамидинового обмена** (оротовая ацидурия, подагра и др.);

- 
- \* **болезни порфиринового и билирубинового обмена** (синдромы Жильбера, Криглер-Найяра, порфирии и др.);
  - \* **болезни эритронов** (анемия Фанкони, гемолитические анемии, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.);
  - \* **болезни металлов** (болезни Вильсона-Коновалова, Менкеса, семейный периодический паралич и др.);
  - \* **болезни транспорта систем почек** (болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, витамин D-резистентный рахит, тубулопатии и др.);
  - \* **болезни лимфоцитов и лейкоцитов** (недостаточность аденозиндезаминазы, септический грануломатоз и др.).

# БОЛЕЗНИ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА

Характерным почти для всех заболеваний этой группы является тип наследования - **аутосомно-рецессивный**, т.е. **25% потомства двух клинически здоровых носителей (гетерозигот) оказывается пораженным.**

Общий биохимический признак - **ацидоз тканей и аминокацидурия** (согласно этому симптому называется вся группа заболеваний).

Неспецифические клинические признаки: **рвота, обезвоживание организма (интоксикационный синдром), неврологические нарушения - летаргическое состояние или возбуждение, судорожный синдром.**

С возрастом появляется задержка психомоторного развития, регрессия приобретенных ранее навыков, умственная отсталость (вплоть до идиотии) и задержка физического развития.

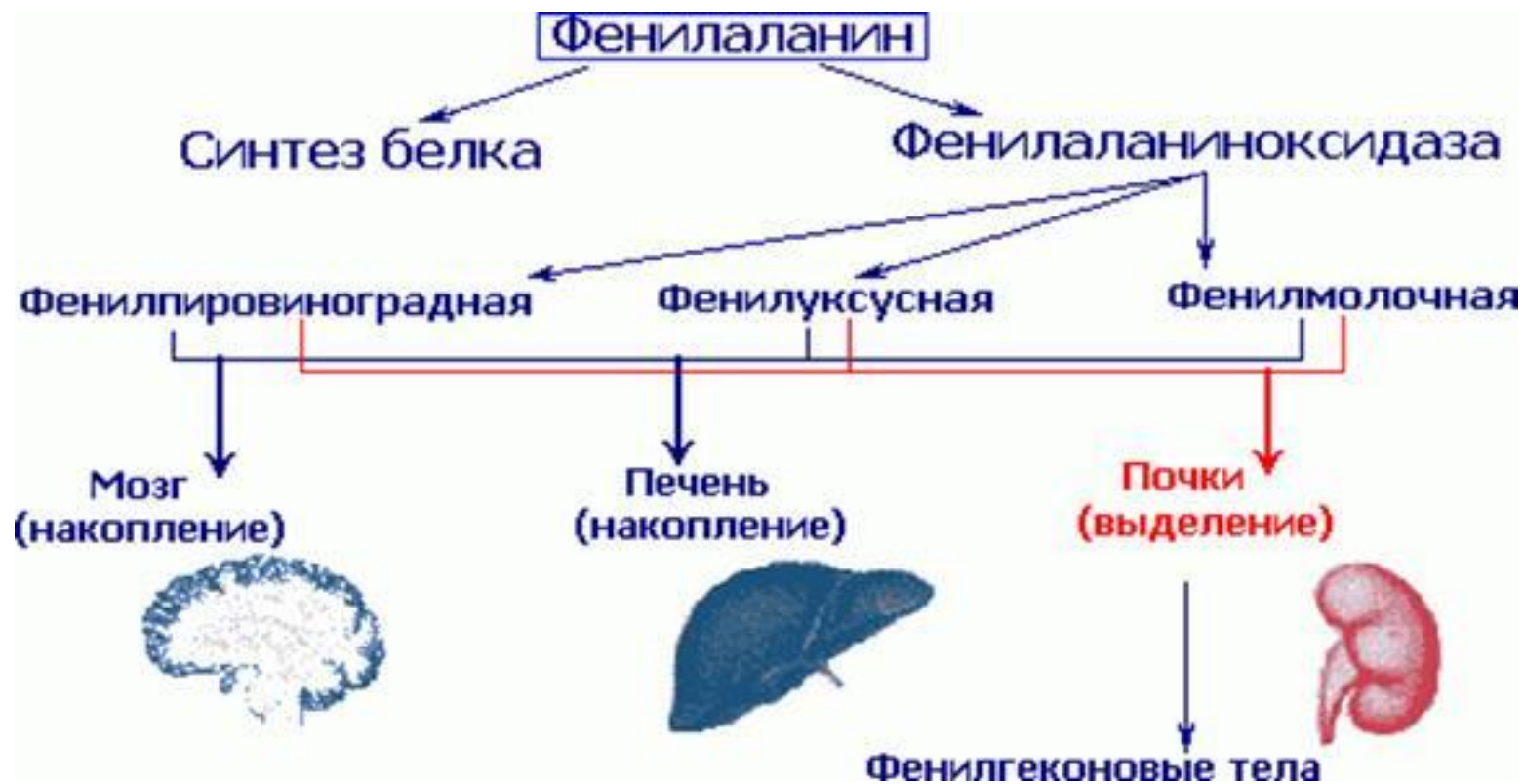
# ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ (ФКУ) (E70.1)

Частота 1:10 000. Ребенок рождается здоровым.

Фенотипические признаки - светлые волосы, светлая кожа, голубые глаза.

Клинические симптомы ФКУ (умственная отсталость, судорожный синдром, гиперкинезы, походка, поза “портного”, склонность к дерматитам) проявляются через 3-6 месяцев после рождения.

Основной биохимический маркер ФКУ - **увеличение плазменной концентрации фенилаланина** (гиперфенилаланинемия) - определяется через 3-4 дня после начала кормления.







# ПАТОГЕНЕЗ

**Недостаточность фермента фенилаланингидроксилазы приводит к:**

- 1) накоплению в крови, цереброспинальной жидкости и моче фенилаланина, и его метаболитов – фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот, токсически воздействующих на центральную нервную систему и др. органы;**
- 2) нарушению образования тирозина и синтезируемых из него адреналина, норадреналина и меланина. Этим объясняется недостаточность пигмента у больных фенилкетонурией и склонность к артериальной гипотонии;**
- 3) нарушению обмена триптофана и, следовательно синтеза серотонина, играющего важную роль в функционировании нервной системы.**

# КЛИНИКА

Заболевание начинает развиваться как только в организм ребёнка с молоком матери начинает поступать фенилаланин.

**Клинические признаки заболевания проявляются уже в период новорожденности или несколько позже, но в течение первого года.** Дети становятся вялыми, сонливыми, или беспокойными, повышено возбудимыми, отстают в общем развитии, плохо прибавляют в весе, возможна частая рвота.

**Во втором полугодии становится очевидной задержка нервно-психического развития,** дети не стремятся к активным действиям, лежат безучастно, не пытаются сесть или перевернуться на живот, их интересы ограничены, они не узнают родителей, не стремятся к общению с ними, не интересуются игрушками.

Кожные покровы нежные, чувствительные к повреждениям, **у 30% больных наблюдается экзема, дерматит, папулёзные высыпания,** связанные с выделением аномальных метаболитов кожными железами. **Характерный признак фенилкетонурии – запах плесени или «мышиный» запах** в помещении, где находится больной. Запах обусловлен наличием в моче фенилуксусной кислоты.

# КЛИНИКА

У 95% не леченных или поздно выявленных детей, интеллект резко снижен, вплоть до степени идиотии. Снижение интеллекта сочетается с отставанием в физическом развитии. Нарастание признаков психического недоразвития продолжается примерно до 4-летнего возраста, а затем остаётся стабильным.

**Диспластическое телосложение, микроцефалия**, в раннем возрасте выявляется мышечная гипотония, которая затем постепенно сменяется мышечной гипертонией, приводящей к своеобразной «позе портного» (поджатые ноги и согнутые руки); сухожильные рефлексy повышены.

Больные **значительно позже начинают сидеть, стоять, ходить**. Передвигаются не уверенно, маленькими шажками, спотыкаются, падают. Отмечаются также **гиперкинезы, тремор пальцев рук, атаксия, иногда центральные парезы**. Резко выражена **задержка речевых функций**, словарный запас ограничивается отдельными простыми словами. Многие дети так и не начинают говорить

В более старшем возрасте развивается **синдром гиперактивности**: дети постоянно находятся в движении, опрокидывают, ломают игрушки.

# ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Биохимические диагностические критерии:

- проба Феллинга (скрининг-тест): моча зеленого цвета; - индикаторные бумажные тесты с применением биофана Р;
- тест Гатри; - иммуно-ферментный метод на аппарате “Флюроскоп”.
- уровень фенилаланина в плазме выше 200 мг/л;
- нормальный уровень в плазме тирозина;
- повышенный уровень в моче метаболитов фенилаланина (фенилпировиноградная и гидроксифенилуксусная кислоты), мышиный запах мочи;
- снижение толерантности к полученному внутрь фенилаланину;
- нормальная толерантность кофактора тетрагидробиоптерина.

# ЛЕЧЕНИЕ

В основе лечения этой болезни – **специальная диета с ограничением фенилаланина**. Полное исключение фенилаланина может привести к отрицательным последствиям, так как эта аминокислота является незаменимой. Разработаны специальные белковые гидролизаты (цимогран, лофеналак, гипофенат, минафен), которые вводят в пищу ребёнка с добавлением фруктовых соков, овощных супов, пюре. Малые количества фенилаланина содержат: морковь, капуста, салат, помидоры, яблоки, виноград, апельсины, мёд, варенье.

**Правильное диетическое лечение, начатое до достижения ребёнком возраста четырёх недель, является высоко эффективным в уменьшении тяжести психических нарушений и нормальном физическом развитии ребёнка.** Если лечение начать в сроки от трёх месяцев до года, то эффективность лечения снижается до 26%, а эффективность лечения предпринятого от одного года до трёх лет составляет менее 15%. Лечение фенилкетонурии, назначенное ребёнку старше 8 месяцев, устраняет ряд клинических проявлений болезни, однако интеллект полностью не нормализуется, что, по-видимому, связано с развитием необратимых изменений в мозге, однако у половины больных детей наблюдается уменьшение неврологических симптомов.

**Лечение следует проводить под контролем уровня фенилаланина. После начала диетотерапии периодическое лабораторное определение уровня фенилаланина в крови помогает удостовериться, что диета обеспечивает ему требуемые низкие количества.**

Снижение его концентрации в крови **до 0,7-1,8 ммоль\л** можно считать достаточным, поскольку более значительное снижение отрицательно сказывается на развитии ребёнка.

**С возрастом проницаемость гематоэнцефалического барьера уменьшается и переносимость избытка фенилаланина увеличивается. Диета обычно отменяется к 6-10 летнему возрасту.**

# ЛЕЙЦИНОЗ (БОЛЕЗНЬ КЛЕНОВОГО СИРОПА)

Частота 1:90 000 - 120 000.

Клинически заболевание проявляется на первой неделе жизни рвотой, пронзительным криком и появлением характерного запаха мочи, напоминающего запах кленового сиропа или отвара овощей. При этом появляется неврологическая симптоматика: отсутствие сухожильных рефлексов, мышечная гипотония, генерализованные и очаговые судороги, нарушение ритма дыхания. Отмечается замедленное психо-моторное развитие, в дальнейшем - умственная отсталость. Возможно развитие коматозного состояния, ранний летальный исход.

В основе заболевания - **ферментный блок декарбоксилирования аминокислот с разветвленной цепью - лейцина, изолейцина, валина.**

Уровень этих АМК в крови и моче повышен. Повышена экскреция с мочой кетокислот.



# ЛЕЙЦИНОЗ E71.0

Болезнь кленового сиропа – наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью и нарушением метаболизма аминокислот лейцина, изолейцина, валина. Относится к классу редких (орфанных) заболеваний.

# ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез заболевания связан с нарушением обмена и накоплением разветвленно-цепочечных аминокислот, накоплением в биологических жидкостях их дериватов – 2-кетоизокапроновой, 2-кетто-3- метилвалериановой, 2-кеттоизовалериановой кислот.

Основной нейротоксический эффект обусловлен высоким уровнем лейцина и его метаболитов.

Большую роль в патогенезе играет кетоацидоз, гипонатриемия, отек и атрофия ткани мозга, вторичная гипераммониемия, недостаточность глюконеогенеза и гипогликемия, а также дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют следующие клинико-генетические формы болезни кленового сиропа:

Классическая, или неонатальная (наиболее частая)

Промежуточная

Интермиттирующая

Тиамин-зависимая

Обусловленная дефицитом E3-протеина и сопровождающаяся лактат-ацидозом (митохондриальное заболевание)

# КЛИНИКА

В большинстве случаев заболевание имеет приступообразное течение. Приступ провоцируется факторами, ведущими к усилению процессов катаболизма: интеркуррентные заболевания, хирургическое вмешательство, приемом больших количеств белка и др.

# КЛИНИКА

Первые симптомы классической формы появляются рано, на первой неделе жизни ребенка, иногда сразу после первого кормления.

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, сомноленцией, комой.

Периоды мышечного гипертонуса чередуются с выраженной гипотонией.

На коже появляются эритематозные высыпания, сухость.

Обращает внимание необычный ароматический запах мочи, описанный как запах кленового сиропа. Заболевание протекает очень тяжело и нередко приводит к летальному исходу, основной причиной смерти служит отек мозга.

# КЛИНИКА

Дети резко отстают в психомоторном развитии.

В неврологическом статусе определяется мышечная дистония, пирамидные нарушения, судорожный синдром.

В связи с развивающимся иммунодефицитом отмечается склонность к повторным инфекционным заболеваниям.

У отдельных пациентов описан панкреатит.

Магнитно-резонансное томографическое исследование головного мозга выявляет 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 капсулы.



# ДИАГНОСТИКА

Диагностика болезни кленового сиропа основана на:

1. анализе родословной, оценке данных анамнеза;
2. анализе клинических проявлений,
3. результатах анализа уровня аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови с подсчетом соотношения лейцин/аланин,
4. определении почечной экскреции органических кислот - 2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой кислот.
5. выявление мутаций в генах BCKDHA или BCKDHB или DBT
6. Основными методами подтверждения диагноза являются биохимические методы: тандемная масс-спектрометрия (МС/МС), аминокислотный анализ, газовая хроматография-масс-спектрометрия



# ЛЕЧЕНИЕ

Стратегия лечения больных заключается в снижении образования токсичных метаболитов, прежде всего, лейцина, а также изолейцина и валина, предупреждении развития кетоацидоза, поражения тканей головного мозга и внутренних органов с обеспечением процессов анаболизма, нормального роста и нутритивного статуса детей.

# ЛЕЧЕНИЕ

ограничение поступления лейцина, изолейцина и валина с пищей до максимально переносимого уровня;

обеспечение физиологической потребности в других аминокислотах и необходимых нутриентах для предупреждения их недостаточности и поддержания анаболизма;

кофакторная терапия тиамином;

назначение левокарнитина для усиления связывания накапливающихся органических кислот;

исключение голодания, предупреждение активации процессов катаболизма;

контролирование кислотно-основного состояния крови, предотвращение развития кетоацидоза;

поддержание водно-электролитного баланса с предотвращением отека мозга;

интенсивная терапия в период метаболического криза

**Терапия левокарнитином.** С целью усиления связывания метаболитов аминокислот с разветвленной цепью больным на длительный срок (напр., на 3-6 мес.) назначают карнитин из расчета 50-75 мг/кг/сут (в зависимости от возраста) за 2-3 приема

# АЛЬБИНИЗМ

## Альбинизм.

Распространенный наследственный дефект пигментации, часто обусловленный дефектом синтеза фермента тирозиназы, необходимой для нормального меланинообразования. В сочетании с поражением различных органов и систем формирует несколько наследственных синдромов (Ципрковского-Марголиса, Варденбурга-Клейна, Чедиака-Хигаси).

## Альбинизм тотальный (глазо-кожный)

Частота 1:39 000 Тотальная депигментация кожи, волос, глаз, причем окраска одинакова для всех расовых групп и не меняется с возрастом. Кожа не загорает, совершенно отсутствуют невусы, какие-либо пигментные пятна. Сильно выражены нистагм, светобоязнь, красный зрачковый рефлекс. Острота зрения значительно снижена и с возрастом не улучшается. Снижена резистентность к инфекциям. Возможны эпилепсия, бесплодие. Предрасположенность к раку кожи. Традиционные методы лечения альбинизма неэффективны. Рекомендуется использовать различные средства защиты от ультрафиолетовых лучей.

# ГЛАЗОКОЖНЫЙ АЛЬБИНИЗМ

Глазокожный альбинизм описывает группу наследственных нарушений биосинтеза меланина, которые характеризуются общим снижением пигментации волос, кожи и глаз и различными глазными нарушениями, в т.ч. нистагмом, снижением остроты зрения и светобоязнью.

# ГЛАЗОКОЖНЫЙ АЛЬБИНИЗМ 1

**Глазокожный альбинизм 1 ГКА** — это расстройство, которое появляется в результате мутации в гене тирозиназы, который находится на 11 хромосоме.

Мутация может привести к тому, что тирозиназа будет отсутствовать вовсе или будет производиться пониженный уровень тирозиназы. В первом случае это будет ГКА 1А, а во втором — ГКА 1В

Важная отличительная характеристика ГКА 1 — это наличие видимой гипопигментации при рождении. Большинство людей с ГКА 1 (особенно ГКА 1А) имеют белые волосы, молочно-белую кожу и голубые радужки при рождении. Радужка может быть голубой и очень светлой, она пропускает свет и в окружающем свете или при ярком освещении может приобретать розовый и красный оттенки. Однако, с возрастом радужка обычно становится более тёмной и её способность пропускать свет может снизиться

# ГЛАЗОКОЖНЫЙ АЛЬБИНИЗМ 1 А

**Глазокожный альбинизм 1 А** ГКА 1А (классический тирозиназо-отрицательный ГКА) — самая тяжёлая форма глазо-кожного альбинизма.

В результате мутации продуцируются абсолютно неактивный фермент тирозиназа, что ведёт к полному отсутствию производства пигмента меланина в течение всей жизни пациента.

Фенотип — это белые волосы и кожа, и голубая полупрозрачная радужка. На коже нет никаких пигментных изменений, однако могут быть беспигментные невусы. Из-за отсутствия пигментации кожа таких альбиносов не способна загорать. Повышен риск появления солнечных ожогов и рака кожи.

Острота зрения обычно снижена. В этом подтипе светобоязнь и нистагм наиболее выражены. Анализ волосяных луковиц на тирозиназу обычно отрицательный.

# ГЛАЗОКОЖНЫЙ АЛЬБИНИЗМ 1 В

Развивается в результате мутации гена тирозиназы, который приводит к снижению активности фермента тирозиназы.

Различия в пигментации могут варьировать от очень слабой кожной пигментации до почти нормальной.

У таких пациентов пигмент при рождении совершенно отсутствует, что может помешать отличить ГКА 1В от ГКА 1А.

Однако, поскольку некоторая тиразиная активность всё же присутствует, у некоторых людей пигментация волос, кожи и глаз с возрастом может увеличиться, а кожа может начать загорать на солнце.

# ГЛАЗОКОЖНЫЙ АЛЬБИНИЗМ 2

Это наиболее распространённый тип альбинизма во всех расах. Это заболевание также аутосомно-рецессивное, но локализуется на другой хромосоме.

При ГКА 1 мутация поражает ген, кодирующий фермент тирозиназу, в то время как при ГКА 2 поражается ген, кодирующий Р-белок, а синтез тирозиназы остаётся нормальным.



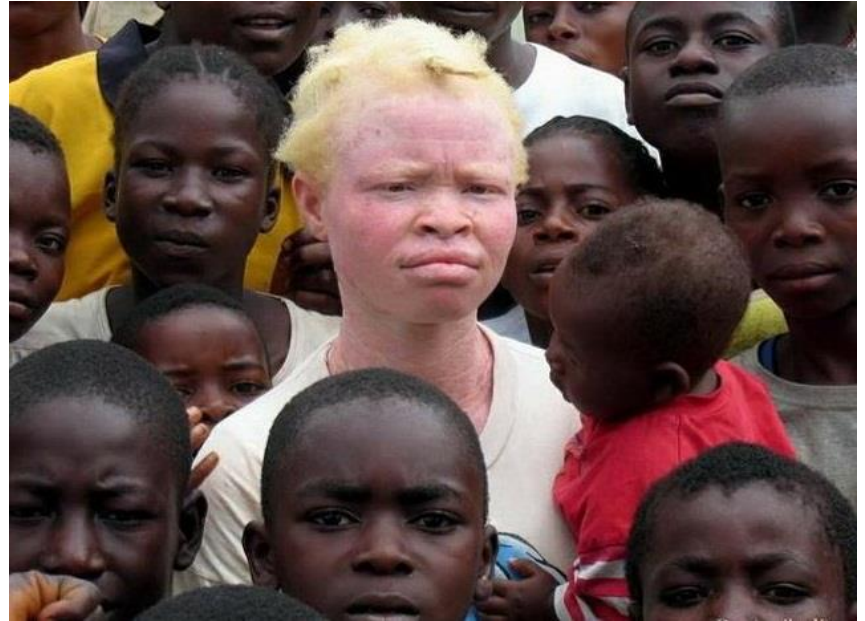
# ГЛАЗОКОЖНЫЙ АЛЬБИНИЗМ 3

Клинический фенотип у африканских пациентов — светло-коричневая или рыжевато-коричневая кожа и волосы, и коричнево-голубые радужки.

Зрительная система не полностью соответствует диагнозу ГКА, поскольку у некоторых пациентов отсутствуют прозрачность радужки, нистагм, косоглазие.

Нарушений в работе оптических нервов не замечено, означая одно из двух: либо это не настоящий вид альбинизма, либо гипопигментации недостаточно для последовательного изменения развития оптического нерва.





# ТИРОЗИНЕМИИ E 70.2

Основным дефектом является **дефицит оксидазы p-гидроксифенил-пировиноградной кислоты**, приводящей к **тирозинемии и тирозинурии**.

Основные симптомы:

- рецидивирующая лихорадка;
- неврологические нарушения от гипервозбудимости до летаргии;
- гепатоспленомегалия с увеличением объема живота, развитием цирроза;
- отставание в физическом развитии. В терминальной стадии наблюдаются анемия, желтуха, мелена, гематурия, диарея, экхимозы. При хронической форме течения заболевания наблюдаются проявления рахитоподобных заболеваний (остеопороз, остеомалация), далее развивается печеночная недостаточность.

Умственная отсталость и неврологические изменения - непостоянные признаки. Аминоацидурия. Продолжительность жизни около 10 лет.

# ТИРОЗИНЕМИЯ 1 ТИПА

В основе патогенеза лежит дефект фермента фумарилацетоацетазы. В результате генетического дефекта мутации белка, кодирующего FAN, распад тирозина осуществляется по альтернативному патологическому пути, с образованием высокотоксичных и канцерогенных **сукцинилацетона, малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата.**

Патогенез НТ1 типа заключается в интоксикации продуктами аномального распада тирозина - фумарилацетоацетатом и малеилацетоацетатом и их конечными метаболитами – сукцинилацетоном и сукцинилацетоацетатом, которые являются митохондриальными токсинами, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса

# ТИРОЗИНЕМИЯ 1 ТИПА

Накопление этих токсинов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием печеночной недостаточности, цирроза, тубулопатии с формированием ренальной тубулопатии, гипофосфатемического рахита, синдрома Фанкони. Острая тирозинемия сопровождается развитием гипертрофической кардиомиопатии

# ТИРОЗИНЕМИЯ 2 ТИПА

Клинические проявления включают повышенное содержание тирозина в плазме (4-5 мг/100 мл), характерные поражения глаз и кожи. Отмечались также случаи членовредительства, нарушения тонкой координации движений.

Тирозинемия типа II проявляется также судорожным синдромом, расстройством дыхания, недостаточной пигментацией кожи, иногда умеренной задержкой умственно-психического развития.

У больных отмечаются гиперкератозы ладоней и ступней в первые месяцы жизни, эрозия роговицы, ведущая к ее помутнению. Внутриклеточная кристаллизация тирозина инициирует воспалительные процессы.





# ДИАГНОСТИКА

При подозрении на тирозинемию рекомендовано определение содержания сукцинилацетона в моче и плазме крови

Определение содержания аминокислот (в первую очередь тирозина, фенилаланина, метионина) в сухом пятне крови методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) или в плазме крови хроматографическим методом.

Определение альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке (или плазме) крови

# ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения наследственной тирозинемии тип I рекомендована пожизненная патогенетическая терапия препаратом **НИТИЗИНОН** в сочетании с низкобелковой диетой и назначением специализированных продуктов на основе смесей аминокислот, не содержащих тирозин и фенилаланин

# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

**Болезни накопления** (тезауризмозы) - внутриклеточные липидозы, при которых наблюдается преимущественное поражение клеток мозга и вторично в процесс вовлекаются проводящие пути.

**Амавротические идиотии** - группа липидозов, характеризующихся наличием в разных возрастных периодах следующих общих признаков:

- прогрессирующее снижение зрения;
- развитие деменции; спастические параличи;
- симптом “вишневой косточки” - вишнево- красное пятно на сетчатке глаза.



Формы:

1. Врожденная форма Нормана-Вуда;
2. Раннедетская (инфантильная) форма Тея-Сакса;
3. Позднедетская форма Бильмовского-Янского;
4. Юношеская форма Баттена-Шпильмейера Фогта-Шегрена;
5. Поздняя форма Куфса.


# БОЛЕЗНЬ НИМАННА-ПИКА (СФИНГОМИЕЛИНОВЫЙ ЛИПИДОЗ)

Происходит накопление липида **сфингомиелина** и **вторично миелина** в клетках нервной ткани (преимущественно в головном мозге) и паренхиматозных органах (печени, селезенке).

Клиника:

- болезнь проявляется в 4-6 месяцев;
- гепатоспленомегалия;
- вторичная гипотрофия вследствие повторных рвот и отказа от приема пищи;
- кожа кофейно-желтой окраски;
- отставание в нервно-психическом развитии;
- глухота, слепота; - у 20-30% детей симптом “вишневой косточки”;
- снижение резистентности к инфекционным заболеваниям;
- летальный исход к 3 годам;

Наследование аутосомно-рецессивное.



Болезнь Ниманна-Пика – редкое наследственное нейровисцеральное заболевание, вызываемое мутациями в генах SMPD1, NPC1 и NPC2 с последующим нарушением внутриклеточного транспорта липидов и накоплению холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях.

Развитие вариантов А и В болезни Ниманна-Пика (БНП-А, БНП-В) связано с мутациями в гене сфингомиелинфосфодиэстеразы I (SMPD-I), который кодирует фермент – кислую сфингомиелиназу (ASM).

Развитие типа С болезни Ниманна-Пика – нарушение структуры трансмембранного белка, участвующего в переносе экзогенного холестерина и приводящими к нарушению структуры холестеринсвязывающего белка

# КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют клиническую классификации по типам БНП:

Болезнь Ниманна-Пика, тип А;

Болезнь Ниманна-Пика, тип В;

Болезнь Ниманна-Пика, тип С;

Болезнь Ниманна-Пика, тип Д

Клинико-генетические исследования позволили разработать современную классификацию БНП по генетическим маркерам:

Болезнь Ниманна-Пика, связанная с геном SMPD1, которая включает в себя типы А и В;

Болезнь Ниманна-Пика, тип С, который включает в себя типы С1 (ген NPC1) и С2 (ген NPC2, также обусловило развитие БНП, тип Д).

# БНП-А

первые признаки начинают появляться с 3-х месяцев, быстро прогрессирующее течение, летальный исход к 2-м годам.

соматические нарушения: анорексия; снижение массы тела; задержка физического развития, роста; гепатоспленомегалия; холестатическая желтуха новорождённых; инфильтраты в легких; анемия, восковидная кожа с жёлто-коричневым цветом на открытых частях тела.

неврологические нарушения: снижение остроты зрения, слуха до полной потери; задержка психического, речевого развития; центральные парезы, регресс двигательного развития; на глазном дне вишнёво-красные пятна.



# БНП-В

первые признаки начинают появляться в детском возрасте, медленно прогрессирующее течение, летальный исход во взрослом периоде.

соматические нарушения: холестатическая желтуха новорождённых; холестаза новорождённых со спонтанным разрешением; постепенное развитие цирроза печени; асцит, увеличение окружности живота; портальная гипертензия; печеночная недостаточность; задержка роста; нарушение функций легких; частые воспалительные заболевания легких.

# БНП-С (НЕОНАТАЛЬНАЯ ФОРМА)

Признаки начинают появляться до 3 месяцев, летальный исход на первом году жизни

соматические нарушения: водянка плода, пролонгированная желтуха, анорексия, спленогепатомегалия, легочные инфильтраты, печеночная и дыхательная недостаточность

неврологические нарушения: центральная мышечная гипотония, задержка моторного развития, надъядерный вертикальный офтальмопарез, дисфагия, диспноэ.

психиатрические нарушения: задержка психического развития

# БНП-С (ПОЗДНЯЯ МЛАДЕНЧЕСКАЯ ФОРМА)

Признаки начинают появляться от 2 лет до 6 лет, летальный исход до пубертатного периода

соматические нарушения: (гепато) спленомегалия, на поздних стадиях заболевания сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность

неврологические нарушения: неуклюжесть, атактический синдром, нарушение походки, дисметрия, диадохокинез, дизартрия, дисфагия, надъядерный офтальмопарез с нарушением вертикального взора, бульбарный, псевдобульбарный синдром, судороги, спастический парапарез, полиневропатия, катаплексия (геластическая)

психиатрические нарушения: задержка/регресс речевого развития, задержка психического развития.

# БНП-С (ЮНОШЕСКАЯ ФОРМА)

Признаки начинают появляться от 6 до 15 лет, летальный исход до 30 лет

соматические нарушения: (гепато)спленомегалия

неврологические нарушения: нарушение школьной успеваемости, регресс когнитивных функций, мозжечковая атаксия, нарушение походки, дисметрия, диадохокинез, дизартрия, надъядерный офтальмопарез с нарушением вертикального взора, судороги, дистонические и хореоформные гиперкинезы, дисфагия, децеребрационная ригидность.

психиатрические нарушения: личностные нарушения, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, нарушение поведения, расстройство экспрессивной речи, деменция, психозы, кататония, распад личности, резистентность к терапии.

# БНП-С (ВЗРОСЛАЯ ФОРМА)

Признаки начинают появляться в возрасте 30-40-70 лет.

соматические нарушения: спленомегалия.

неврологические нарушения: мозжечковая атаксия, дисметрия, диадохокинез, дизартрия, надъядерный офтальмопарез с нарушением вертикального взора, дистония, гиперкинезы.

психиатрические нарушения: расстройства торможения, планирования и организации, снижение критической самооценки, нарушение когнитивных функций, деменция, обсессивно-компульсивное расстройство, психозы со зрительной, слуховой галлюцинациями, бредовой симптоматикой, депрессия, резистентность к терапии.



FIG. 4. (a) Distended abdomen of child with NDD-1 (figure 4) showing distended abdomen. (b) Distended abdomen of child with NDD-1 (figure 4) showing distended abdomen.

# ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования:

ОАК (тромбоцитопения);

биохимический анализ крови (повышение активности АЛТ, АСТ; уменьшение холестерина ЛПНП и ЛПВП в плазме крови и повышение плазматических триглицеридов), снижение уровня ферментов в культуре фибробластов или лейкоцитах;

пределение активности фермента хитотриозидаза в плазме крови: значительное повышение активности при БНП в детском возрасте;

определение активности фермента сфингомиелиназы в лейкоцитах крови: при БНП-С нормальный или слегка повышенный уровень; при БНП-А и БНП-В – значительное снижение активности;

окраски филипином культуры фибробластов из биопсии кожи пациента, мазков красного костного мозга: флуоресцентное свечение перинуклеарных скоплений неэстерифицированного холестерина;

молекулярно-генетические исследования

# ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение:

режим дня;

диета с ограничением дисахаридов (для пациентов с БНП-С получающих СРТ) .

отказ от курения, приема алкогольных напитков;

систематические занятия лечебной физкультурой.

Медикаментозное лечение:

Для БНП – А, БНП-В применяют симптоматическое лечение. При необходимости, при БНП-В применяют трансплантацию костного мозга, печени (для пациентов без поражения нервной системы)

Для БНП – С для коррекции прогрессирующих неврологических нарушений разработана **субстрат – редуцирующая терапия Завеска**, а также применяют симптоматическую терапию

Антиконвульсанты, антидепрессанты, нейролептики

Миорелаксанты

Пробиотики и ферменты

Ноотропы и нейропротекторы




# БОЛЕЗНЬ ГОШЕ (ЦЕРЕБРОЗИДОЗ)

Накопление липида **глюкоцереброзида** в ретикуло-эндотелиальной системе. Клиника:

- гепатоспленомегалия;
- при цитологическом исследовании обнаружение клеток Гоше - ретикулярные клетки, гистиоциты;
- поражение нервной системы - судорожный синдром;
- изменения в крови (снижение количества лейкоцитов, тромбоцитов в костном мозге, обнаруживаются клетки Гоше);
- артриты;

Наследование - аутосомно-доминантный тип.



Болезнь Гоше (БГ) – лизосомная болезнь накопления, в основе которой лежит дефект гена GBA, кодирующего лизосомный фермент  $\beta$ -D-глюкозидазу (глюкоцеребброзидазу), ответственный за катаболизм липидов.

Присутствие двух мутантных аллелей гена GBA ассоциируется со значительным снижением каталитической активности глюкоцеребброзидазы, функция которой заключается в деградации гликофинголипидов до глюкозы и церамидов. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах макрофагов не утилизованных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше).

Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов.

# БГ 1 ТИП (В ЛЮБОМ ВОЗРАСТЕ)

гепатоспленомегалия,

геморрагический синдром,

костные боли (костные кризы),

нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом,

патологические переломы,

задержка физического и полового развития,

астенический синдром

# БГ 2 ТИП (НАЧИНАЯ С 6 МЕС)

гепатоспленомегалия;

нарушение глотания, поперхивание, часто осложняющиеся аспирационной пневмонией;

тризм, билатеральное фиксированное косоглазие, прогрессирующая спастичность с ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексy;

прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков;

тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии

# БГ 3 ТИП (6 – 15 ЛЕТ)

окуломоторные расстройства;

снижение интеллекта (от незначительных изменений до тяжелой деменции);

экстрапирамидная ригидность;

мозжечковые нарушения;

расстройства речи, письма;

поведенческие изменения, эпизоды психоза;

миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги.



# ДИАГНОСТИКА

тромбоцитопения, лейкопения и анемия, как проявления гиперспленизма

морфологическое исследование костного мозга

определение активности  $\beta$ -D-глюкозидазы в лейкоцитах периферической крови

молекулярно-генетического исследования:  
выявление мутаций в гене GBA методом секвенирования кодирующих и прилегающих интронных областей

оценка уровня сывороточного ферритина, ангиотензинпревращающего фермента, хемокина

# ЛЕЧЕНИЕ

1. Пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой
2. Соли кальция и фосфора



# ЛЕЙКОДИСТРОФИИ

*Лейкодистрофии* - группа заболеваний нервной системы, характеризующихся **прогрессирующей демиелинизацией белого вещества мозга** вследствие нарушения метаболизма липидов, участвующих в синтезе и обмене миелина

Клинические признаки: нарастающие пирамидные, мозжечковые, экстрапирамидные расстройства, бульбарные и псевдобульбарные симптомы; снижение зрения и слуха; эпилептические припадки; прогрессирующее слабоумие.

Заболевание чаще начинается в дошкольном возрасте, некоторые формы в первые месяцы и годы жизни.

## **Глобидноклеточная лейкодистрофия (болезнь Краббе), дефект галактозилцерамидазы)**

Заболевание проявляется в 4-6 месяцев, отмечается повышенная раздражительность, гиперрефлексия мышц нижних конечностей, во время крика - признаки децеребрационной ригидности.

К 6-8 месяцам появляется нистагм, возможно развитие слепоты за счет атрофии зрительного нерва. Позднее развивается мышечная гипотония, исчезают сухожильные рефлексy.

Летальный исход до 2 лет.

Тип наследования - аутосомно-рецессивный.



## **Метахроматическая лейкодистрофия (дефицит арилсульфатазы А)**

Инфантильная форма клинически проявляется в 12-16 месяцев, дети перестают ходить, сидеть - теряют приобретенные навыки, отмечается разболтанность суставов, дисфагия, нистагм.

При ювенильной форме ведущим симптомом является мозжечковая атаксия. У взрослых заболевание может протекать с поражением базальных ганглиев.

Тип наследования - аутосомно-рецессивный.



## **Лейкодистрофия Пелицеуса-Мерцбахера** (липофилин-протеолипидный белок миелина)

Заболевание проявляется с 4-6 месяцев развитием признаков мозжечковой атаксии, нистагма, спастических парезов и контрактур суставов нижних конечностей. Умственное развитие не страдает. Средняя продолжительность жизни - 16-25 лет. Тип наследования - X-сцепленный рецессивный.



# **ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИИ**

*Гиперлипопротеидемии* характеризуются ожирением, ранним развитием атеросклероза и сердечно-сосудистой патологией. Наиболее распространены гиперлипопротеидемии I, II, V типов.

Клинические проявления:

- развивается ксантоматоз с отложением липидов в тканях и органах (в области ахиллова сухожилия, локтевых и коленных суставов, кистей рук, на ягодицах);
- абдоминальная колика, лихорадочные состояния; - лейкоцитоз; - гепатоспленомегалия;
- липемия, повышение уровня холестерина, липидов, триглицеридов.



# **ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИИ**

Группы риска по развитию гиперлипопротеидемии: семьи, где:

- 1) Родственники с молодых лет страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями.
- 2) Встречается вегето-сосудистая дистония
- 3) Встречается кожный ксантоматоз (бугорки желто-охряного цвета, плоские, от булавочной головки до 1,5 --2 см в диаметре, сливаются).

Диагностика гиперлипопротеидемии:

1. Определение липидов (метод хроматографии);
2. Определение холестерина, триглицеридов, липопротеидов.
3. Метод ультрацентрифугирования.
4. Метод иммунохимический.

# **ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИИ**

**Семейная гиперхолестеринемия** Частота - 1 : 500.

Аутосомно-доминантный тип наследования.

Характеризуется ранним атеросклерозированием коронарных сосудов (на 3-4 году жизни), ксантомами на сухожилиях, роговице.

**Семейная гиперлипидемия** Частота - 1 : 100.

Аутосомно-доминантный тип наследования.

Характеризуется ожирением, сердечно-сосудистой патологией.

**Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля**

Характерны: ожирение (появляется на первом году жизни и с возрастом прогрессирует), пигментная дегенерация сетчатки с исходом в ночную слепоту и полную потерю зрения, умственная отсталость, полидактилия, гипогонадизм (чаще у мальчиков).

Возможно наличие патологии внутренних органов (чаще почек и сердца).

Тип наследования - аутосомно-рецессивный, но предполагается аутосомно-доминантное или мультифакториальное наследование.

Частота в популяции не известна.

# БОЛЕЗНЬ ЛОУРЕНСА-МУНА- БАРДЕ-БИДЛЯ

Минимальные диагностические признаки: ожирение, гипогонадизм, умственная отсталость, пигментная дегенерация сетчатки и полидактилия.

Наиболее частый признак – пигментная дегенерация сетчатки.

Ожирение отмечается у 91%, появляется на 1-м году и прогрессирует.

В 86% случаев выявляется умственная отсталость, которая иногда сочетается с судорогами, экстрапирамидными нарушениями.

У 75% синдактимия и брахидактилия.

Гипогенетализм в 66% случаев и чаще диагностируется у лиц мужского пола.

Из пороков внутренних органов характерна патология почек (дисплазия, кисты, нефросклероз, гидроуретер, гидронефроз, гломерулонефрит, пиелонефрит). Могут быть пороки сердца и мозга.

С-м Барде-Бидля



[geneticdisease2.wikispaces.com](http://geneticdisease2.wikispaces.com)



# БОЛЕЗНИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Гетерогенная группа наследственных болезней, обусловленных различными видами нарушения обмена углеводов. Выделяют несколько групп:

- нарушения обмена моно- и дисахаридов;
- болезни накопления - гликогенозы;
- патология соединительной ткани - мукополисахаридозы;
- другие.

# ГАЛАКТОЗЕМИЯ

Частота 1:35 000 - 50 000.

Нарушение процесса ферментативного превращения галактозы в глюкозу с накоплением галактозы и продуктов ее обмена в клетках, что оказывает повреждающее действие на функции печени, нервной системы и другие органы.

Клиника:

- желудочно-кишечные расстройства - понос и рвота с первых дней жизни ребенка. После чайно-водной паузы состояние улучшается, но введение молока обуславливает рецидив нарушений со стороны ЖКТ.
- проявления недостаточности печени: стойкая желтуха с преобладанием в крови прямого билирубина, увеличение печени, цирроз печени.
- помутнение хрусталика - катаракта (появляется позднее).
- задержка психофизического развития.
- поражение почек - протеинурия, гипераминоацидурия.

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

# ГАЛАКТОЗЕМИЯ

Диагностика:

1. Определение концентрации галактозо-1-фасфата в эритроцитах (повышена).
2. Исследование активности галактозо-1-фосфат - уридилтрансферазы в эритроцитах.
3. Повышение уровня галактозы в крови и моче (методом хроматографии).
4. Микробиологический тест Гатри

# ЛЕЧЕНИЕ

Рекомендуется элиминационная диетотерапия, предусматривающая пожизненное исключение из рациона продуктов, содержащих галактозу и лактозу.

Рекомендуется в качестве лечебного продукта использовать смеси на основе изолята соевого белка, в которых полностью отсутствуют растительные галактозиды

Не рекомендуется использовать безлактозные молочные смеси с преобладанием сывороточных белков



# ГЛИКОГЕНОЗЫ

Группа наследственных болезней обмена полисахаридов, развивающихся в результате нарушения синтеза или распада гликогена на простые сахара. При этом нормальный и аномальный гликоген одновременно накапливаются в клетках печени и других органах и тканях.

Известно 11 типов гликогенозов, в основном наследуемых по **аутосомно-рецессивному типу**, кроме IX (X-сцепленный рецессивный).

Клиническая картина гликогенозов характеризуется гипогликемией (рвота, судороги, потеря сознания, кома).

Течение болезни зависит от места депонирования гликогена: печень, почки, мышечная ткань.

Соответственно выделяют цирроз печени, почечную форму, мышечный синдром (включая сердечную форму). Преобладание у новорожденного ребенка симптомов гипогликемии может привести к синдрому внезапной смерти.

Прогноз зависит от типа болезни.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

I тип - болезнь Гирке (дефект глюкозо-6-фосфатазы), наиболее частая форма (37%).

II тип - болезнь Помпе. Дефицит лизосомального фермента альфа-1,4-глюкозидазы (у детей) или недостаточности кислой мальтазы (у взрослых). Протекает как младенческая, детская или взрослая форма. Занимает 10% всех гликогенозов.

III тип - болезнь Форбса (Кори). Снижена или вообще отсутствует активность фермента амило-1,6-глюкозидазы. 26% всех гликигенозов.

IV тип - болезнь Андерсен. Дефицит амило-1,4,1,6-трансглюкозидазы.

V тип - болезнь Мак-Ардла. Дефицит мышечной фосфорилазы.


VI тип - болезнь Герса. Дефицит фосфорилазы печени. Предполагается локализация патологического гена на 14 хромосоме.

VII тип - болезнь Таруи. Снижение активности фосфофруктокиназы.

Гликогенозы VIII- XI типов крайне редки. Лечение гликогенозов в основном симптоматическое.

# БОЛЕЗНЬ ГИРКЕ

Болезнь Гирке — это наследственное заболевание, обусловленное дефектами ферментной системы печени, превращающей глюкозо-6-фосфат в глюкозу.



Симптомы заболевания разнообразны и зависят от возраста ребенка.


Гипогликемия (снижение содержания глюкозы в крови) — основная клиническая проблема при данном заболевании, являющаяся одним из первых симптомов заболевания.

- Гипогликемия сопровождается судорогами, рвотой и падением кровяного давления с ухудшением кровоснабжения жизненно важных органов.
- Симптомы наблюдаются по утрам и при длительных перерывах между приемами пищи.

Одышка.

Температура тела  $38^{\circ}\text{C}$  без признаков инфекции, таких как головная боль, слабость, высыпания на коже.

Увеличение живота в результате значительного увеличения печени. Край печени может достигать уровня пупка или ниже его.



Увеличение почек. У большинства больных наблюдаются лишь незначительные изменения функций почек, например, появление следов белка в моче. Однако в тяжелых случаях изменения в почках могут приводить к хронической почечной недостаточности.

Повторные носовые кровотечения или кровоточивость после различных хирургических вмешательств, связанная с нарушением функции тромбоцитов (красные пластинки, осуществляющие функцию свертывания крови).

Ксантомы — отложение в коже жироподобных веществ (липидов) в результате нарушения липидного обмена. Чаще встречаются на локтях, коленях, ягодицах, бедрах.

Отставание в росте, нарушение пропорции тела (например, большая голова, короткие шея и ноги), широкое полное лицо, снижение тонуса мышц.

Задержка полового созревания

Нервно-психическое развитие удовлетворительное.



Выделяют следующие варианты течения заболевания.

**Острое течение** - возникает чаще в 1-й год жизни ребенка.

Проявляется:

- рвотой;
- судорогами в мышцах;
- нарушением дыхания по типу одышки (нарушение частоты и глубины дыхания, сопровождающееся чувством нехватки воздуха).

**Хроническое течение** - прогрессирует нарушение функции почек и печени, отставание в росте, задержка полового созревания.

# БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ

Болезнь Помпе - редкое наследственное заболевание, при котором в организме не хватает альфа глюкозидазы (синоним кислая мальтаза).

В результате мутации в гене GAA, который кодирует этот фермент, в клетках накапливается гликоген.

Без своевременно начатого лечения мышечная ткань изменяет структуру и не может выполнять свою функцию. Болезнь

Помпе относится к прогрессирующим нервно-мышечным заболеваниям. С течением времени симптомы болезни нарастают, присоединяется поражение новых групп мышц.

Многие пациенты перестают самостоятельно ходить и постепенно становятся зависимыми от аппаратов искусственной вентиляции легких, поскольку происходит поражение мышц ответственных за дыхание.



# МЛАДЕНЧЕСКАЯ ФОРМА

СЕРДЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ КАРДИОМЕГАЛИЯ/КАРДИОМИОПАТИЯ

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ

СИМПТОМОКОМПЛЕКС «ВЯЛОГО РЕБЕНКА»

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

ЧАСТЫЕ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛЕГКИХ

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ РАССТРОЙСТВА

НАРУШЕНИЯ ВСКАРМЛИВАНИЯ

ЗАДЕРЖКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

МАКРОГЛОССИЯ

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ КФК, АЛТ, АСТ В КРОВИ

# ДЕТСКАЯ И ПОЗДНЯЯ ФОРМА

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ СЛАБОСТЬ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ КОНЕЧНОСТЕЙ

НАРУШЕНИЯ ПОХОДКИ

БОЛИ В МЫШЦАХ

ТРУДНОСТИ ПОДЪЕМА ПО ЛЕСТНИЦЕ


ДЫХАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

ЧАСТЫЕ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ЛЕГКИХ

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

АПНОЭ/ДИСПНОЭ ВО СНЕ

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ КФК, АЛТ, АСТ В КРОВИ



Болезнь Помпе относится к числу «счастливи́чиков» среди наследственных болезней - для ее лечения разработана специальная ферментная заместительная терапия.

Смысл терапии заключается в том, что пациенту каждые две недели внутривенно вводят недостающий фермент (алглюкозидаза альфа)



# МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Мукополисахаридозы(МПС) - гетерогенная группа заболеваний, отнесенных к наследственным болезням обмена сложных сахаров. МПС сопровождаются избыточным накоплением в тканях и повышенной экскреции гликозаминогликанов (ГАГ) - кислых мукополисахаридов, соединенных с белком и состоящих из уроновых кислот, аминосахароз и нейтральных сахаров.

Указанные комплексы существуют в форме протеогликанов, являющихся важнейшими компонентами основного структурного белка волос ( $\alpha$ -кератин) и структурного белка соединительной ткани (коллаген).

Для большинства МПС характерен **аутосомно-рецессивный тип наследования**, кроме синдрома Хантера (X-сцепленный рецессивный).

# МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Клиническая картина: манифестация болезни, как правило, в возрасте до 7 лет, задержка роста (до карликовости), контрактуры суставов, кифоз/кифосколиоз/сколиоз, массивный череп с глубоким и удлинненным турецким седлом, короткая шея, деформация грудной клетки, веслообразные ребра, укорочение трубчатых костей, грубые черты лица, помутнение роговицы, гепатоспленомегалия, задержка психического развития, судороги, глухота, грыжи (пупочная, паховая, паховошоночная), врожденные пороки сердца, гликозаминогликанурия (100-200 мг в сутки).

*Характерные для МПС признаки дисморфизма получили название Гаргоилический фенотип (Гаргоилизм - синоним МПС).*

СРЕДИ МПС ВЫДЕЛЯЮТ РЯД ТИПОВ, КАЖДЫЙ ИЗ КОТОРЫХ ОБУСЛОВЛЕН ДЕФИЦИТОМ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЛИЗОСОМНОЙ ГИДРОЛАЗЫ, УЧАСТВУЮЩЕЙ В

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ РАСЩЕПЛЕНИИ ГАГ:

I тип - синдром Гурлер. Выделяют подтипы: Гурлер, Шейе, смешанный вариант. Для всех характерно снижение активности альфа-идуронидазы и накопление в тканях дерматан- и гепарансульфатов.

II тип - синдром Хантера (Гюнтера). Снижение активности L-гидуросульфат-сульфатазы и отложение в тканях дерматан- и гепарансульфатов. Клинические признаки менее выражены, продолжительность жизни больше, чем при других типах МПС.

III тип - Санфиллипо. В зависимости от природы первичного биохимического дефекта выделяют четыре типа: А, В, С, D. В клинической картине преобладают психические расстройства: деменция, агрессивность. Продолжительность жизни не превышает 20 лет.

IV тип - синдром Моркио. Выделяют подтипы А и В. В тканях откладывается кератансульфат. Преобладают поражения скелета и непропорционально низкий рост.

V тип - синдром Шейе (см. I тип).

VI тип - синдром Марото-Лами. Дефицит фермента арилсульфатазы В. В тканях накапливается дерматансульфат. Фенотипически напоминает МПС I типа, но интеллект не снижен.

VII тип - синдром Слая. Дефицит фермента  $\beta$ -глюкуронидазы. В тканях накапливаются дерматан-, гепаран- и хондроитин-сульфаты. Фенотипически напоминает МПС I типа, но имеет более доброкачественное течение.



Диагностика МПС основывается на совокупности данных генеалогического анализа, клинических проявлений, типичных рентгенологических данных, экскреции с мочой оксипролина (снижение), ГАГ и их фракций (превышение в 5-10 раз). Точная идентификация типов МПС возможна только с помощью определения активности лизосомных гидролаз в лимфоцитах и лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи, биоптатов печени, а также в моче.

Лечение больных МПС в основном симптоматическое, заключается в назначении терапии, способствующей нормализации или стабилизации патологического процесса в опорно-двигательном аппарате, сердечно-сосудистой и центральной нервной системе, паренхиматозных органах, органах зрения и слуха. Перспективным считается плазмаферез.



# СИНДРОМ МАРФАНА

Синдром Марфана (долихостеномелия) – наследственное заболевание соединительной ткани с вовлечением скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем и патологией глаз.

Клиника:

Опорно-двигательный аппарат: высокий рост, диспропорция в длине туловища и конечностей, арахнодактилия, плоскостопие, долихостеномелия, конечности (особенно дистальные отделы) длинные и тонкие, гиперподвижность суставов или контрактура суставов. Часто встречаются сколиоз (60%), грудной лордоз, гиперкифоз, воронкообразная или килевидная грудная клетка, характерны широкие промежутки между рёбрами. Долихоцефалия, узкое “птичье” лицо, высокое арковидное небо. Ушные раковины тонкие и малоэластичные. Общая гипотония и гипотрофия мышечной ткани. Недоразвитие вертлужной впадины.

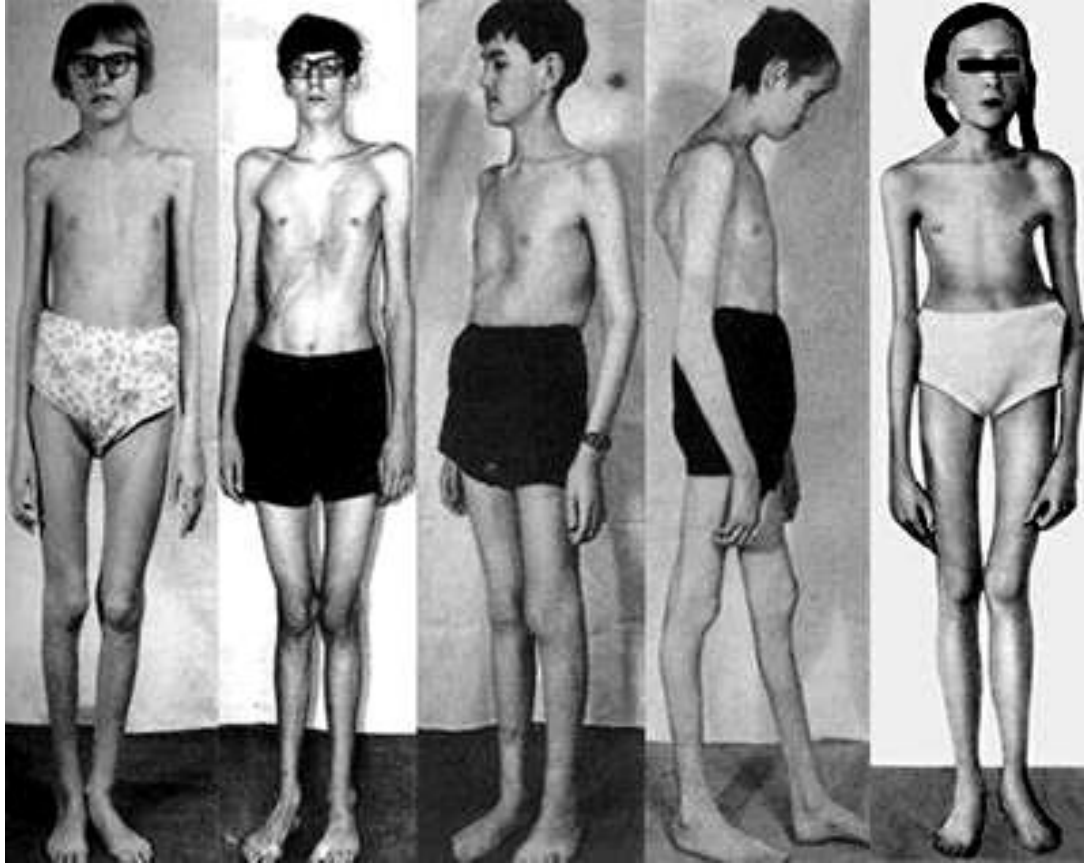
# СИНДРОМ МАРФАНА

Глаза: двусторонний подвывих хрусталика (75%), иридолиз (дрожание хрусталика), сферофакия (шаровидная форма хрусталика), микрофакия (уменьшение размеров хрусталика), миопия высокой степени, отслойка сетчатки, гетерохромия радужки, мегалокорнеа и голубые склеры.

Сердечно-сосудистая система: вегето-сосудистые расстройства. Изменены границы сердца, систолический и диастолический шум, аневризма лёгочного ствола, аортальная регургитация, расслоение аорты, застойные сердечные нарушения, кальцификация митрального отверстия, аритмия. Геморрагический синдром. У детей чаще митральная регургитация в результате пролапса митрального клапана

Наружный покров: паховые грыжи, атрофические стрии. Легочная система: спонтанный пневмоторакс.

ЦНС: эктазия твердой мозговой оболочки, включая пояснично-крестцовое менингоцеле, аномалии развития.



Диагностика: клиника, параклиника (гиперэкскреция с мочой гликозаминогликанов и оксипролина). Обзорные рентгенограммы позвоночного столба в период роста (сколиоз, остеопороз метафизов). Ежегодные скрининговые ЭКГ, начиная с пубертатного периода (бессимптомная дилатация аорты, дегенерации клапанов).

Тактика ведения: наблюдение у терапевта, кардиолога, офтальмолога, хирурга и ортопеда. Ограничение физической активности.

Хирургическое лечение: реконструктивная сердечно-сосудистая операция.

Лекарственная терапия: пропранолол (анаприлин) для предупреждения раннего расслоения аорты. Эстрогены в сочетании с прогестероном у девушек для пропорционального полового созревания.

Прогноз для жизни при адекватной коррекции благоприятный.

Дифференциальный диагноз: гомоцистинурия, арахнодактилия контрактурная врожденная, синдромы Стиклера, Билса, Элерса – Данло, врожденной гиперрастяжимой кожи с марфаноподобным фенотипом, расслоение стенки артерий с лентигинозом, трисомия 8 и др

# НЕЙРОФИБРОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ РЕКЛИГХАУЗЕНА)

Нейрофиброматоз – группа наследственных заболеваний, характеризующихся нейрофибромами, невриномами, гемангиомами и лимфангиомами.

Частота - 1 : 3 500 – 5 000.

Симптоматика нейрофиброматоза полиморфна, **диагноз можно поставить при наличии не менее двух из перечисленных ниже признаков, при условии, что они не являются симптомами другой болезни:**

# НЕЙРОФИБРОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ РЕКЛИГХАУЗЕНА)

Светло-коричневые пигментные пятна цвета “кофе с молоком”, в области туловища, шеи. У детей их должно быть не менее 5, а диаметр не менее 5 мм. У взрослых – не менее 6, а диаметр – не менее 15 мм.

Решающий признак – наличие 2-х нейрофибром любого типа и более или одной плексиформной нейрофибромы. Нейрофибромы возникают на любом участке тела, захватывая кожные нервы, по ходу нервных стволов, захватывая крупные нервы и нервные сплетения (плексиформные нейрофибромы).

Множественные пигментные пятна в подмышечной ямке, паховой области, в естественных складках кожи. Возникают в детстве, количественно оценить трудно.

# НЕЙРОФИБРОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ РЕКЛИГХАУЗЕНА)

Костные изменения (кифосколиоз, приподнятые лопатки, дисплазия крыла клиновидной кости, врожденное искривление, асимметрия или утончение трубчатых костей, частые переломы, ложные суставы, псевдоартрозы). Дисплазия глазницы сочетается с плексиформными нейрофибромами, которые могут распространяться на височные области.

Глиома зрительного нерва.


Узелки Лиша на радужной оболочке, не влияющие на зрение, появляются у всех больных после полового созревания. Для их обнаружения пользуются щелевой лампой.

Наличие нейрофиброматоза у родственников 1 степени родства.

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







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

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

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

Дифференциальный диагноз: туберозный склероз, другие факоматозы.

# АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Адреногенитальный синдром (врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников) – наследственное нарушение биосинтеза стероидных гормонов.

Частота 1:5000 новорожденных, поэтому адреногенитальный синдром подлежит просеивающей диагностике у новорожденных.

Патогенез: наследственный дефицит ферментов (холестеролдесмолаза, 21-гидроксилаза, 11-β-гидроксилаза, 17-α-гидроксилаза, 3-β-гидроксистероид-дегидрогеназа), обеспечивающих синтез стероидов.

Наиболее распространенная форма адреногенитального синдрома (90-95% всех случаев), обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы (цитохром P450c21), катализирующего превращение прогестерона в дезоксикортикостерон и 17-гидроксипрогестерона в 11- дезоксикортизол.

Минимальные диагностические признаки: прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенная экскреция гормонов коры надпочечников.

# КЛИНИКА

1. Сольтеряющая форма – нарушение солевого обмена (дефицит минералокортикоидов), в патологический процесс вовлечена ренин-альдостероновая система. Манифестация признаков – в первые дни внеутробной жизни: срыгивания, рвота, нарушение микроциркуляции, сонливость, потеря массы тела. Обезвоживание вызывает повышенную жажду, что проявляется в виде активного сосания.
2. Простая вирильная форма – прогрессирующая вирилизация, ускоренное соматическое развитие, повышенная экскреция гормонов коры надпочечников. У новорожденных девочек при кариотипе 46, XX отмечается различная степень маскулинизации (от умеренной гипертрофии клитора – до полного срастания губно-мошоночных складок с формированием мошонки и пениса). Внутренние половые органы сформированы правильно по женскому типу. У мальчиков вирильная форма адреногенитального синдрома не распознается (гениталии нормальные). Диагноз ставиться на 5-7 году жизни при появлении признаков преждевременного полового развития.
3. Поздняя форма (неклассический вирилизующий вариант) проявляется в подростковом возрасте. У девочек наблюдается умеренное увеличение клитора, раннее развитие молочных желез, ускорение костного возраста, нарушение менструального цикла, гирсутизм. Симптомами избытка андрогенов у мальчиков могут быть лишь ускоренный костный возраст и преждевременное лобковое оволосение.
4. Латентная форма не имеет клинических проявлений, но в сыворотке крови отмечается умеренное повышение уровня предшественников кортизола.

Диагноз: повышение в сыворотке крови 17-гидроксипрогестерона (выше 12 нМоль/л) при дефиците 21-гидроксилазы, повышение 11-дезоксикортизола (выше 35 нМоль/л) при дефиците 11-гидроксилазы. Биохимическое исследование выявляет гиперкалиемию, гипонатриемию, ацидоз, гипохлоремию, гипогликемию, изменения на ЭКГ (гиперкалийгистия) при сольтеряющей форме. Гипернатриурия (выше 4 мМоль/сут), гиперхлоридурия (выше 30 мМоль/сут). Повышенная экскреция с мочой 17-КС, 17-ОКС. опережение “костного” возраста. При аномальном строении гениталий необходимо определить генетический пол ребенка (половой хроматин, кариотип).

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

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

Дифференциальный диагноз: в периоде новорожденности от пилоростеноза, сепсиса, кишечной инфекции, наследственных ферментопатий. В старшем возрасте - от андрогенпродуцирующей опухоли надпочечников, яичек или яичников, других форм недостаточности гормонов коры надпочечников.

# X – СЦЕПЛЕННЫЕ- РЕЦЕССИВНЫЕ ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

- дальтонизм
- несахарный диабет
- гипохромная анемия
- **гемофилия** - несколько видов- ангидрозная эктодермальная дисплазия (отсутствие потовых желёз)
- ангиокератома
- **мышечная дистрофия Дюшенна**
- болезнь Хантера (МПС-III)- мукополисахаридоз
- **синдром Мартина – Белл** (Синдром ломкой X-хромосомы, перетяжка хромосомы)

# СИНДРОМ МАРТИНА – БЕЛЛ

Мальчики рождаются с большой массой тела — от 3,5 до 4 кг. Первым признаком, который заставляет заподозрить заболевание, является макроорхизм (увеличение размеров яичек) при отсутствии эндокринной патологии.

Также есть определённые фенотипические признаки: большая голова с высоким и широким лбом, длинное лицо с увеличенным подбородком, несколько уплощённая средняя часть лица, тупой, слегка клювовидно загнутый кончик носа. Уши большие, иногда оттопыренные, низко расположенные. Кисти и стопы широкие, дистальные фаланги пальцев также широкие, суставы имеют повышенную подвижность. Кожа нередко гиперэластична. Часто встречаются светлоокрашенные радужные оболочки, светлые волосы. Не обязательно встречаются все признаки — могут быть один или несколько.

Неврологическая симптоматика неспецифична, определяется как и у всех детей с умственной отсталостью. Наблюдается некоторая мышечная гипотония, дискоординация движений. Также могут быть глазодвигательные, пирамидные и экстрапирамидные нарушения.

**Главным симптомом синдрома является интеллектуальное недоразвитие и своеобразная речь.** Такие больные говорят быстро, сбивчиво, имеются выраженные эхолалии и персеверации (бормочущая речь). Степень умственной отсталости при синдроме Мартина — Белл колеблется между средней и легкой умственной отсталостью. Также могут быть нарушения поведения в виде агрессивности, двигательной расторможенности. В качестве одной из частых психопатологических особенностей отмечена симптоматика, напоминающая аутистическую: стереотипии, эхолалия, мутизм, самоповреждения, трудно устанавливаемый зрительный контакт и непереносимость прикосновений.

Однако в отличие от аутистов, эти дети стремятся к общению. Встречаются также подпрыгивания, похлопывания руками, повороты вокруг своей оси, встряхивание кистями, «манежный» бег, разнообразные гримасы, монотонное хныканье.

# ДИАГНОСТИКА

Синдром хрупкой X-хромосомы диагностируется путём определения количества ЦГГ-повторов и их статуса метилирования с помощью эндонуклеазной рестрикции и саузерн-блоттинга.

Это заболевание относится к болезням экспансии (экспансия — резкое увеличение числа копий повторяющихся участков молекулы ДНК (повторы) у индивидов в последующих поколениях родословной). Феномен экспансии числа тринуклеотидных повторов (ЦГГ) был впервые обнаружен как раз при молекулярно-генетическом исследовании этого синдрома.

Ранее диагноз синдрома Мартина-Белл основывался на данных клинико-генеалогического анализа и результатах цитогенетического исследования клеток больного, выращенных на специальной среде с дефицитом фолиевой кислоты. В случае обнаружения поломок X-хромосомы в локусе Xq27.3 диагноз синдрома не вызывает сомнений.



# ЛЕЧЕНИЕ

Лечения для синдрома ломкой X-хромосомы не существует. В настоящее время симптомы можно облегчить с помощью когнитивно-поведенческой терапии, специфического обучения, медикаментов и, при необходимости, лечения физических аномалий.

Лица, имеющие случаи синдрома ломкой X-хромосомы в семье, должны получить генетическое консультирование при планировании беременности.

**Поскольку в эксперименте обнаружение ломкости удалось обнаружить в среде, бедной фолатами, было предложено лечить таких детей фолиевой кислотой.**

Эффект от лечения у детей выражен больше, чем у взрослых: пропадает агрессия, повышается внимание, улучшается моторика и речь.

Также пробуют лечить таких больных психостимуляторами.)

# ГЕМОФИЛИЯ

**Гемофи́лия** — редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением коагуляции. При этом заболевании возникают кровоизлияния в суставы, мышцы и внутренние органы, как спонтанные, так и в результате травмы или хирургического вмешательства.

При гемофилии резко возрастает опасность гибели пациента от кровоизлияния в мозг и другие жизненно важные органы, даже при незначительной травме. Больные с тяжёлой формой гемофилии подвергаются инвалидизации вследствие частых кровоизлияний в суставы (гемартрозы) и мышечные ткани (гематомы).

Гемофилия относится к геморрагическим диатезам, обусловленным нарушением плазменного звена гемостаза (коагулопатия).

Гемофилия появляется из-за изменения одного гена в хромосоме X. Различают три типа гемофилии (A, B, C).

# ГЕМОФИЛИЯ

Гемофилия А (рецессивная мутация в X-хромосоме) вызывает недостаточность в крови фактора VIII (антигемофильного глобулина). Такая гемофилия считается классической, она встречается наиболее часто, у 80—85 % больных гемофилией. Тяжёлые кровотечения при травмах и операциях наблюдаются при уровне VIII фактора — 5—20 %.

Гемофилия В (рецессивная мутация в X-хромосоме) — недостаточность фактора плазмы IX (Кристмаса). Нарушено образование вторичной коагуляционной пробки.

Ведущими симптомами гемофилии А и В являются повышенная кровоточивость с первых месяцев жизни; подкожные, межмышечные, субфасциальные, забрюшинные гематомы, обусловленные ушибами, порезами, различными хирургическими вмешательствами; гематурия; обильные посттравматические кровотечения; гемартрозы крупных суставов, с вторичными воспалительными изменениями, которые приводят к формированию контрактур и анкилозов.

Обычно болезнью страдают мужчины (наследование, сцепленное с полом), женщины же обычно выступают как носительницы гемофилии и могут родить больных сыновей или дочерей-носительниц.

## Диагностика

Для диагностики гемофилии применяется: коагулограмма, определение времени свёртываемости, добавление образцов плазмы с отсутствием одного из факторов свёртывания.

## Лечение

На настоящий момент для лечения используются концентраты факторов свертывания как полученные из донорской крови, так и рекомбинантные (выращенные искусственным путём у животных).

Группе генетиков удалось вылечить лабораторных мышей от гемофилии при применении генотерапии. Учёные для лечения использовали аденоассоциированные вирусы (AAV).

Принцип лечения заключается в вырезании мутированной последовательности ДНК с помощью фермента, носителем которого является AAV, и последующей вставке в это место здорового гена уже вторым вирусом AAV. Фактор свёртывания IX кодируется геном F9. Если исправить последовательность F9, то фактор свёртывания начнёт вырабатываться в печени, как у здоровой особи.

После генотерапии у мышей уровень фактора в крови вырос до нормы. За 8 месяцев не было выявлено никаких побочных эффектов.

Лечение проводится во время кровотечения:

гемофилия А — переливание свежей плазмы, антигемофилийная плазма, криопреципитат;

гемофилия В — свежзамороженная донорская плазма, концентрат фактора свёртывания;

гемофилия С — свежзамороженная сухая плазма.

Далее проводится симптоматическое лечение.)

# МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕНА.

Мышечная дистрофия Дюшенна и мышечная дистрофия Беккера являются X-сцепленными рецессивными расстройствами, характеризующимися прогрессирующей слабостью проксимальных мышц, вызванной дегенерацией мышечных волокон. Дистрофия Беккера имеет позднее начало и вызывает более легкие симптомы. Диагноз предполагают клинически и подтверждают анализом белкового продукта (дистрофина) мутантного гена. Лечение направлено на поддержание функции при помощи физической терапии, использования ортопедических скоб и ортопедических аппаратов; преднизон или дефлазакорт назначают некоторым пациентам с тяжелыми функциональными нарушениями.

Дистрофия Дюшенна и дистрофия Беккера обусловлены мутациями гена *dystrophin*, крупнейшего человеческого гена, известного науке, расположенного в локусе Xp21.2. При дистрофии Дюшенна эта мутация приводит к тяжелому отсутствию (<5%) дистрофина, белка мембраны мышечных клеток. При дистрофии Беккера мутация приводит к образованию аномального дистрофина или его недостаточности.

## Дистрофия Дюшенна

Это расстройство обычно проявляется в возрасте 2–3 лет. Слабость затрагивает проксимальные мышцы, как правило, сперва нижних конечностей. Дети часто ходят на пальцах, имеют походку вразвалку и лордоз. Таким детям сложно бегать, прыгать, подниматься по ступенькам и вставать с пола. Они часто падают и получают переломы рук или ног (примерно у 20% больных). Наблюдается стабильное прогрессирование слабости, и почти у всех детей развиваются сгибательные контрактуры конечностей и сколиоз. Развивается достоверная псевдогипертрофия (замена отдельных увеличенных групп мышц жировой или фиброзной тканью, особенно на лодыжках). Большинство детей оказываются прикованы к инвалидной коляске в возрасте до 12 лет и умирают от респираторных осложнений к 20 годам.

Последствия вовлечения сердечной мышцы включают в себя дилатационную кардиомиопатию, нарушения проводимости и аритмии. Такие осложнения встречаются примерно у трети пациентов к 14 годам и у всех пациентов в возрасте старше 18 лет; однако, поскольку эти пациенты не в состоянии осуществлять физическую активность, поражение сердца, как правило, протекает бессимптомно до поздней стадии заболевания. Около одной трети из них имеет легкое непрогрессирующее слабоумие, которое затрагивает вербальные способности сильнее, чем производительность.



## **Дистрофия Беккера**

Это расстройство обычно проявляется симптоматически намного позже и легче. Способность передвигаться обычно сохраняется по крайней мере до 15 лет, и многие дети остаются подвижными до взрослого возраста. Большинство пострадавших доживает до 30 и 40 лет.






## Диагностика

Мышечная биопсия с иммунным окрашиванием дистрофина

Анализ ДНК на наличие мутаций

Диагноз подозревают в зависимости от характерных клинических признаков, возраста начала заболевания и семейного анамнеза, предполагающего X-связанный рецессивный тип наследования. Миопатические изменения видны на электромиографии (потенциалы моторных единиц быстро возрастают, имеют небольшую продолжительность и низкую амплитуду) и при биопсии мышц (некроз и заметное изменение размера мышечных волокон, не отделенных от моторных единиц). Уровни креатинкиназы превышены в 100 раз от нормы.



Диагноз подтверждают анализом дистрофина с иммунным окрашиванием биоптатов. Дистрофин у пациентов с дистрофией Дюшенна не обнаруживается. У пациентов с дистрофией Беккера дистрофин, как правило, ненормальный (низкий молекулярный вес) или присутствует в низкой концентрации. Анализ мутаций ДНК в лейкоцитах периферической крови также может подтвердить диагноз путем выявления нарушений в гене дистрофина *dystrophin* (делеции имеют 70% пациентов с дистрофией Дюшенна и 85% – с дистрофией Беккера, а дупликации наблюдаются у около 10% в обеих группах).

Пациенты с дистрофией Дюшенна должны подвергаться оценке исходного состояния сердечной функции при помощи ЭКГ и ЭхоКГ на момент постановки диагноза или до 6-летнего возраста.

Выявление носительства и пренатальная диагностика возможны с помощью обычных исследований (например, анализа родословной, определения креатинкиназы, пола плода) в сочетании с анализом рекомбинантной ДНК и иммуноокрашиванием дистрофина в мышечной ткани.

# ЛЕЧЕНИЕ

Поддерживающие меры

Иногда назначают преднизон или дефлазакорт

Иногда при кардиомиопатии используют ингибиторы АПФ и/или бета-блокаторы

Иногда корректирующая хирургия

Не существует никакого специфического лечения. Легкие (т.е. субмаксимальные) активные упражнения рекомендуется выполнять как можно дольше во избежание дисфункциональной атрофии или осложнений от гиподинамии. Пассивные упражнения могут продлить период способности к передвижению. Ортопедические вмешательства должны быть направлены на поддержание функции и предотвращение контрактур. Ортез голеностопного сустава, одетый на время сна, может помочь предотвратить сгибательные контрактуры. Ортопедические аппараты на ногах могут временно помочь сохранить способность стоять и передвигаться. Иногда необходима корректирующая хирургия, в частности при сколиозе. Следует избегать ожирения; потребности в калориях, как правило, будут ниже, чем обычно, из-за снижения физической активности.

Дыхательную недостаточность иногда можно лечить с помощью применения неинвазивной респираторной поддержки. Элективная трахеотомия получает все большее признание, что позволяет детям с дистрофией Дюшенна доживать до возраста старше 20 лет. У детей с дилатационной кардиомиопатией ингибиторы АПФ и/или бета-блокаторы могут помочь предотвратить или замедлить прогрессирование патологии.

При дистрофии Дюшенна пациентам > 5 лет, которые больше не приобретают или теряют двигательные навыки, ежедневно назначается преднизон или дефлазакорт. Эти препараты начинают работать через 10 дней после начала терапии; пик эффективности приходится на 3-й месяц и сохраняется в течение 6-ти месяцев. Долгосрочное использование продлевает способность передвигаться на 3-4 года, улучшает результаты функционального теста на время (определение того, как быстро ребенок выполняет функциональные задачи, такие как ходьба или вставание с пола), поддерживает функцию легких, снижает ортопедические осложнения и стабилизирует сердечную функцию. Назначение преднизона через день неэффективно. Увеличение веса и кушингоидное лицо являются самыми распространенными побочными эффектами во временном интервале от 6 до 18 месяцев после начала приема. Риск компрессионного перелома позвоночника и переломов длинных костей также увеличивается. Использование преднизона или дефлазакорта при дистрофии Беккера еще не были должным образом изучены.

# X- СЦЕПЛЕННЫЕ ДОМИНАНТНЫЕ БОЛЕЗНИ

Витамин Д – резистентный рахит (Гипофосфатемический рахит)

- Цилиндроматоз (шишки-опухоли на голове)

- Гипоплазия эмали

- Фавизм (примахиновая анемия)

- Синдром Штейна - Левенталя

Витамин Д – резистентный рахит (Гипофосфатемический рахит)

# ВИТАМИН Д – РЕЗИСТЕНТНЫЙ РАХИТ (ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ)

Тип наследования: Х-сцепленный доминантный, Х-сцепленный рецессивный, аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, соответственно.

Эпидемиология: относятся к редким наследственным заболеваниям. Х-сцепленный доминантный гипофосфатемический рахит встречается с частотой 1:20 000 живых новорожденных. Частота остальных форм неизвестна

# ПАТОГЕНЕЗ

За счет поломки генов нарушается реабсорбция фосфора в проксимальных почечных канальцах, что приводит к потере фосфора из организма. Недостаток фосфора является причиной нарушения минерализации костей скелета и зубов, что приводит к развитию рахита.

При данном заболевании снижается активность 1-альфа-гидроксилазы (CYP27b1) в почках, поэтому нарушается образование из холекальциферола кальцитриола (1,25(OH)<sub>2</sub>D), в связи с чем назначение препаратов нативного витамина Д (холекальциферол, рыбий жир, аквадетрим, вигантол) является неэффективным.

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

# КЛИНИКА

**Клинические проявления:** как правило манифестация заболевания отмечается на 1-2 году жизни ребенка, при некоторых формах начало клинических проявлений отмечается в более позднем возрасте (5-6 лет). Корреляции между генотипом и фенотипом не отмечено. В одной семье тяжесть клинических проявлений между пострадавшими родственниками может быть различной. Основными клиническими признаками ГФР являются:

рахитические деформации грудной клетки, гипертрофия лобных бугров на первом году жизни;

прогрессирующие деформации ног с момента начала ходьбы;


«переваливающаяся» походка;

мышечная слабость;

задержка роста;


боль в костях;

позднее прорезывание зубов или частый кариес и абсцессы.



На первом году жизни у ребенка могут отмечаться характерные признаки рахита: гипотония, гипертрофия лобных бугров, рахитические «браслетки» на лучезапястных суставах, «четки» на ребрах, с началом самостоятельной опоры на ноги или самостоятельной ходьбы появляется варусная (или О-образная) деформация ног. Дети начинают ходить широко расставив ноги, походка переваливающаяся (по типу «утиной»), при этом быстро устают. В последующем может сформироваться вальгусная (или Х-образная) деформация ног. У некоторых пациентов в раннем детском возрасте может сформироваться краниостеноз. Прорезывание зубов у детей запаздывает, со 2-3 года жизни отмечается истончение эмали, частый кариес, часто - спонтанные абсцессы зубов по причине формирования прикорневых кист.





На 2-3 году отмечается замедление динамики роста, дети отстают от сверстников в физическом развитии, в последующем отставание в росте нарастает, что может быть связано с прогрессирующими деформациями ног. Деформации ног ведут к диспропорциональному телосложению за счет укорочения нижнего сегмента.

На фоне назначения препаратов нативной формы витамина Д (холекальциферол, рыбий жир, вигантол, аквадетрим) даже в очень высоких дозах эффекта не наблюдается. Проведение коррегирующих остеотомий на костях ног в допубертатном периоде (до 13-14 лет), как правило, практически в 100% случаев характеризуется рецидивом деформаций или усугублением искривлений ног.

В взрослом возрасте у пациентов имеется значительно выраженный болевой синдром в области коленных суставов и их тугоподвижность (артроз), нефрокальциноз, кальцификация связок. При минимальных травмах возможны переломы костей ног, рук на фоне остеопороза. После 18 лет отмечаются частые абсцессы зубов, возможно до полного отсутствия собственных зубов. Кроме того по причине кальцификации связок в среднем у пациентов может отмечаться снижение слуха.

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

На первом году жизни у ребенка с ГФР уровень фосфора крови может быть низконормальным, поэтому обязательно необходимо производить определение тубулярной реабсорбции фосфатов в моче. Важно, сравнивать получаемые показатели фосфора крови пациента с референсными значениями с учетом возраста и пола, в раннем детском возрасте (до 3 лет) уровень фосфора в крови значительно выше, чем в подростковом.

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

В более взрослом возрасте при проведении обзорного рентгенологического снимка челюстей возможно обнаружить наличие кистозных полостей в области корней зубов.

# ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время в мире используются препараты фосфорного буфера в сочетании с активными формами витамина Д (альфакальцидолом или кальцитриолом). Данная схема терапии применяется у пациентов в период активного роста (до 18 лет). Следует помнить, что при данном заболевании прием препаратов фосфора должен быть распределен на 5-6 раз в сутки по причине быстрого выведения фосфора из организма. Дозы подбираются в зависимости от веса пациента и переносимости препарата. Эффективность лечения оценивается по отсутствию прогрессии деформаций ног, улучшению физической активности (уменьшению мышечной слабости), улучшению динамики роста. Нормализация уровня фосфора в крови не является целью лечения и, наоборот, достижение нормального показателя фосфора крови говорит о передозировке препаратами. На фоне проводимой терапии необходимо регулярное наблюдение лечащего доктора, проводить контроль уровня паратгормона крови, экскреции кальция в моче и УЗИ почек, с целью избежать побочных эффектов от терапии.

Возможные побочные эффекты: ранние- жидкий стул, тошнота; поздние- торичный гиперпаратиреоз, гиперкальциурия, нефрокальциноз.

Пациентам, достигшим конечного роста (после 18 лет), рекомендуется назначать препараты фосфора по следующим показаниям:

1. Выраженная мышечная слабость и боли в костях, которые ограничивают активные движения.
2. При проведении оперативных вмешательств на костях (корректирующие остеотомии) с целью улучшения регенерации костной ткани.
3. При выраженном остеопорозе.

Проведение корректирующих остеотомий возможно при достижении 15-16 лет на закрытых зонах роста. При выраженных деформациях в раннем детском возрасте применяется методика временного эпифизиодеза (блокирование зон роста) с использованием 8-образных пластин.

У некоторых пациентов с выраженным отставанием в росте возможно применение рекомбинантного гормона роста (рГР) с целью улучшения ростового прогноза.

Всем пациентам показано каждые 2-3 месяца проводить курсы лечебно-профилактической физкультуры, лечебного массажа. С целью укрепления мышц и предотвращения артрозов крупных суставов (локтевых, коленных) рекомендуются ежедневные физические упражнения (утренняя или вечерняя зарядка), заниматься плаванием, ездой на велосипеде.

При выраженном болевом синдроме в костях- симптоматическая терапия (анальгетики, НПВС).

При сформировавшихся артрозов суставов- проведение пластики суставов.

С целью предотвращения полной потери зубов полость рта должна осматриваться стоматологом не реже чем раз в 3 месяца. В детском возрасте возможно проведение фторирования зубов или покрытие специальным гелем. При посещении стоматолога следует уведомить врача о возможно быстром повреждении эмали при проведении каких-либо процедур.