

usma.ru

Институт фундаментальной медицины

Медицинская генетика

Учебное пособие

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Уральский государственный медицинский университет

Медицинская генетика

Учебное пособие

Под общей редакцией доктора медицинских наук,
доцента Е. В. Кудрявцевой

Рекомендовано ЦМС УГМУ для студентов вуза,
обучающихся по направлениям подготовки
31.05.02 — Педиатрия, 31.02.01 — Лечебное дело

Екатеринбург
УГМУ
2025

УДК 575:61(075.8)

ББК 52.54я73

М42

Авторы:

О. П. Ковтун (3, 4), Е. В. Кудрявцева (1, 2, 4, 5), О. В. Овсова (3, 6, 7),
К. С. Невмержицкая (6), О. В. Корякина (7), Т. Б. Третьякова (2)

Рецензенты:

И. В. Канивец — кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской генетики Российской академии непрерывного профессионального образования, руководитель отдела генетики медико-генетического центра «Геномед» (Москва, Россия);

Н. В. Никитина — кандидат медицинских наук, врач-генетик ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр охраны здоровья матери и ребенка» (Екатеринбург, Россия)

Медицинская генетика : учебное пособие / О. П. Ковтун, Е. В. Кудрявцева, О. В. Овсова [и др.] ; [под общ. ред. Е. В. Кудрявцевой] ; М-во здравоохранения РФ, Урал. гос. мед. ун-т. — Екатеринбург : УГМУ, 2025. — 192 с. — ISBN 978-5-00168-087-1. — Текст. Изображения : непосредственные.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с типовой программой дисциплины «Генетика». Издание содержит основные разделы медицинской генетики. В пособии представлены тестовые задания и ситуационные задачи с эталонами ответов. Предназначено для подготовки студентов медицинских вузов.

УДК 575:61(075.8)

ББК 52.54я73

Содержание

Список сокращений.....	4
Введение	9
Введение в медицинскую генетику	11
Цитогенетика	27
Клиническая тератология	62
Диагностика и лечение наследственных болезней	82
Профилактика врожденной и наследственной патологии	95
Неонатальный скрининг	117
Болезни внутриклеточных органелл	149
Заключение	175
Приложения	176
Ответы на тестовые вопросы	179
Список литературы	181

Список сокращений

АА — аминокислотопатии.

АВХ (БВХ) — аспирация (биопсия) ворсин хориона.

АКТГ — адренокортикотропный гормон.

АЛД — адренолейкодистрофии.

АТФ — аденозинтрифосфорная кислота.

АФП — альфа-фетопротеин.

ВГ — врожденный гипотиреоз.

ВГКН (ВДКН) — врожденная гиперплазия (дисфункция) коры надпочечников.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

ВПР — врожденные пороки развития.

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии.

ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография.

ГАЛ — галактоземия.

ГСД — гестационный сахарный диабет.

ГФА — гиперфенилаланинемия.

ГХ — газовая хроматография.

ДЗН — диск зрительного нерва.

ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки.

ДМПП — дефект межпредсердной перегородки.

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

ДФ — диабетическая фетопатия.

ДЦП — детский церебральный паралич.

ЕЭС — Европейское экономическое сообщество.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

- ЗПМР — задержка психомоторного развития.
- ИКСИ — инъекция сперматозоида в яйцеклетку (ICSI — Intra Cytoplasmic Sperm Injection).
- ИПД — инвазивная пренатальная диагностика.
- ИРТ — иммунореактивный трипсин.
- КДЦ ОЗМР — Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка».
- КПД — комплекс пренатальной диагностики.
- КТ — компьютерная томография.
- КФК — креатинфосфокиназа.
- МАР — малая аномалия развития.
- МБ — митохондриальные болезни.
- МВ — муковисцидоз.
- МВПР — множественные врожденные пороки развития.
- МГК — медико-генетическое консультирование.
- МГНЦ — Медико-генетический научный центр им. Академика Н. П. Бочкова.
- МГС — медико-генетическая служба.
- МЗ РФ — Министерство здравоохранения Российской Федерации.
- МКБ — международная классификация болезней.
- МРТ — магнитно-резонансная томография.
- МТХ — митохондрия.
- МХА — маркеры хромосомных аномалий.
- НБО — наследственные болезни обмена.
- НИПС — неинвазивный пренатальный скрининг.
- НИПТ — неинвазивный пренатальный тест.
- НОНЛ — наследственная оптическая нейропатия Лебера.
- НС — неонатальный скрининг.
- ОА — органические ацидурии.
- ОАП — открытый артериальный проток.
- ОГТТ — оральный глюкозотолерантный тест.
- ОДКБ — Областная детская клиническая больница.
- ОДЦЖК — очень длинноцепочечные жирные кислоты.
- ОМС — обязательное медицинское страхование.

- ПА — пропионовая ацидемия.
ПГТ — предимплантационное генетическое тестирование.
ПИД — первичные иммунодефициты.
ПЦР — полимеразная цепная реакция.
ПЭ — перенос эмбриона.
РНК — рибонуклеиновая кислота.
тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота.
РНС — расширенный неонатальный скрининг.
СА — синдромологический анализ.
СМА — спинальная мышечная атрофия.
СЦ — синдром Целлевегера.
ТВП — толщина воротникового пространства.
ТКИН — тяжелая комбинированная иммунная недостаточность.
ТМС — тандемная масс-спектрометрия.
ТТГ — тиреотропный гормон.
УЗИ — ультразвуковое исследование.
УО — умственная отсталость.
ФА — фенилаланин.
ФАГ — фенилаланингидроксилаза.
ФАС — фетальный алкогольный синдром.
ФВС — фетальный вальпровый синдром.
ФКУ — фенилкетонурия.
ХА — хромосомные аномалии.
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека.
ХМА — хромосомный микроматричный анализ.
ХПН — хроническая почечная недостаточность.
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.
ЦНС — центральная нервная система.
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота.
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.
ЭНМГ — электронейромиография.
ЭЭГ — электроэнцефалография.
OEIS — Outpatient Endovascular and Interventional Society (Амбулаторное эндоваскулярное и интервенционное общество).

PAPP-A — pregnancy associated plasma protein (плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью).

TESE — testicular sperm extraction (извлечение спермы из яичка).

ACOG — American College of Obstetricians and Gynecologists (Американская коллегия акушеров-гинекологов).

Aut Rec — autosomal recessive inheritance (аутосомно-рецессивный тип наследования).

CGH — comparative genomic hybridization (сравнительная геномная гибридизация).

CNV — copy number variation (вариации числа копий).

EMA — European Medicines Agency (Европейское агентство лекарственных средств).

EUROCAT — European Registration of Congenital Abnormalities and Twins (Европейская сеть надзора за ВПР).

FAOD — fatty acid oxidation disorders (нарушения окисления жирных кислот).

FDA — Food and Drug Administration (Управление по надзору качества пищевых продуктов).

FISH — Fluorescent in situ hybridization (Флуоресцентная гибридизация in situ).

HPO — Human Phenotype Ontology (Онтология фенотипа человека).

ICBDSR — International Clearinghouse Birth Defects Monitoring System. (Международная информационная система мониторинга врожденных дефектов).

ISCN — International System for Human Cytogenomic Nomenclature (Международная система цитогеномной номенклатуры человека).

KREC — K-deleting recombination excision circle (каппа-делеционное рекомбинационное эксцизионное кольцо).

MCAD — medium-chain acyl-coa-dehydrogenase deficiency (среднецепочечная ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность).

MELAS — mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (митохондриальная энцефаломиопатия, лактацидоз, инсультоподобные эпизоды).

MLPA — multiplex ligase chain reaction (мультиплексная лигазная цепная реакция).

NARP — neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa (невропатия, атаксия, пигментный ретинит).

NGS — next generation sequencing (секвенирование нового поколения).

OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man (Онлайн-менделевское наследование у человека).

RRF — ragged red fibres («рваные» красные волокна).

TREC — T-cell receptor excision circle (Т-рецепторное эксцизионное кольцо).

Введение

Медицинская генетика — наука, которая изучает роль генетических факторов в этиологии и патогенезе различных заболеваний человека. Она играет важную роль в современной медицине, поскольку позволяет выявлять наследственные заболевания, проводить их профилактику и лечение.

Учебное пособие по медицинской генетике предназначено для студентов, обучающихся на медицинских специальностях. Оно содержит информацию о теоретических основах наследственности и изменчивости, основных группах наследственных патологий, принципах медико-генетического консультирования и других аспектах медицинской генетики.

Целью данного учебного пособия является углубление и закрепление знаний студентов об основах наследственности и изменчивости, основных группах наследственных патологий, принципах медико-генетического консультирования.

В учебном пособии представлены следующие разделы:

- 1) введение в медицинскую генетику. Организация медико-генетической службы. Классификация наследственных заболеваний, типы наследования;
- 2) цитогенетика;
- 3) клиническая тератология;

- 4) диагностика и лечение наследственных болезней. Методы исследования в генетике. Подходы к терапии наследственных заболеваний;
- 5) профилактики врожденной и наследственной патологии;
- 6) неонатальный скрининг;
- 7) болезни внутриклеточных органелл.

Каждый раздел содержит теоретический материал, практические задания для самостоятельной работы, а также контрольные вопросы для проверки усвоенного материала.

Введение в медицинскую генетику

Основные понятия

Генетика — это наука о закономерностях наследственности и изменчивости организмов.

Наследственность — это свойство организма повторять в ряду поколений сходные фенотипические признаки, особенности индивидуального развития, типы обмена веществ.

Изменчивость — это противоположное свойство, отражающее индивидуальные различия между особями одного вида.

Медицинская генетика изучает роль наследственных факторов в возникновении патологических симптомов и признаков в организме человека, закономерности передачи наследственных болезней, методы их диагностики, профилактики и лечения, а также заболевания с наследственной предрасположенностью [60].

Генетический груз (рис. 1.1) — это совокупность всех патологий в популяции, обусловленных наследственными факторами. По сути, генетический груз — это часть наследственной изменчивости популяции, которая определяет появление менее приспособленных особей и естественный отбор [54].

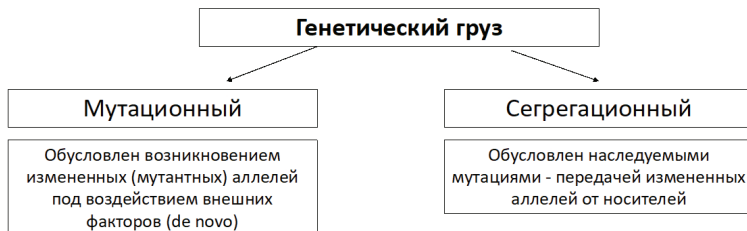


Рис. 1.1. Виды генетического груза¹

Ген — это структурная единица генетической информации, содержащейся в определенном участке молекулы ДНК [56].

Ген можно представить как сегмент ДНК, содержащей код для аминокислотной последовательности полипептидной цепи. Лишь некоторые гены существуют как непрерывная кодовая последовательность. В большинстве генов кодирующие сегменты (*экзоны*) перемежаются с некодирующими последовательностями (*интронами*).

Аллели — альтернативные вариации одного и того же гена [10].

Гомозигота — присутствие двух одинаковых аллелей одного гена.

Гетерозигота — два разных аллеля одного гена.

Совокупность всех генов человека называется *геном*.

Совокупность аллелей определенного индивида — *генотип* [52].

ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) — это длинная молекула, которая несет генетическую информацию [10]. Репликация ДНК обуславливает наследование признаков.

РНК (рибонуклеиновая кислота) синтезируется на основе одной из цепей ДНК и содержит информацию о структуре белка. Процесс перевода генетической информации из ДНК в РНК называется *транскрипция*.

Процесс синтеза белка с помощью информации с матричной РНК — *трансляция* [10].

На сегодняшний день описано около 20 000 кодирующих генов и порядка 10 000 наследственных заболеваний [99].

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

История генетики

Объяснить передачу наследственных признаков пытались еще древнегреческие философы. Гиппократ писал о «носителях наследственности», которые могут нести здоровье или болезни. Аристотель предполагал, что генеративная сила мужского семени находится в «жизненном центре» и он обеспечивает появление потомства, сходного с родителями.

Переход с философского на биологический уровень в изучении наследственности и изменчивости произошел благодаря Чарльзу Дарвину. Им было показано непостоянство видов и их происхождение от других видов, отличающихся от ныне живущих [10].

В настоящее время выделяют несколько этапов в истории генетики как науки.

1. Ранняя генетика

В 1865 г. Грегором Менделем было совершено открытие дискретности наследственных факторов. Он разработал гибридологический метод изучения наследственности, то есть правил скрещивания организмов и учета признаков у потомства [99]. Как выразился в своих лекциях Н. В. Тимофеев-Ресовский, «далее мы с вами увидим, сколь замечательна, даже гениальна была для того времени эта наглая гипотеза» [66]. Однако значение открытий Менделя было оценено позже. В 1900 г. три ботаника: Г. де Фриз (Голландия), К. Корренс (Германия) и Э. Чермак (Австрия), — независимо друг от друга натолкнулись на забытую работу Г. Менделя и подтвердили его выводы собственными экспериментами, что привело к широкому признанию его открытий [56].

2. Цитогенетика

В 1902–1907 гг. была установлена взаимосвязь между менделевскими законами наследования и распределением хромосом. Было доказано, что гены расположены на хромосомах, а независимое наследование признаков связано со случайным распределением хромосом в гаметы.

В 1910–1911 гг. Т. Морган установил, что гены расположены на хромосомах в линейном порядке и образуют группы сцепления. В частности, было открыто сцепление некоторых заболеваний с полом [99].

В 1956 г. две независимые пары исследователей (Д. Х. Тчио и А. Леван, Ч. Форд и Д. Хамертон) доказали наличие в соматических клетках человека 46 хромосом. Установление точного числа (46) позволило ученым перейти к более детальному изучению структуры и функций хромосом.

3. Молекулярная медицина

Уточнено понятие «ген». Открыта молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

В 1953 г. получена рентгеновская фотография кристаллической структуры ДНК (рис. 1.2, а) и создана структурная модель ДНК (рис. 1.2, б) (Р. Франклин, Д. Уотсон, Ф. Крик), состоящая из двух цепей дезоксирибофосфата, соединенных парами азотистых оснований (аденин — тимин, гуанин — цитозин).

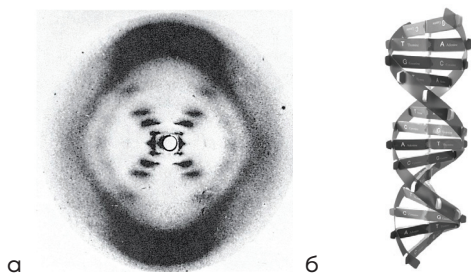


Рис. 1.2. Структура ДНК:

а — фотография кристаллической структуры ДНК, сделанная Р. Франклином¹; б — структурная модель ДНК²

Во второй половине XX века расшифровали генетический код, механизм его действия в процессе синтеза белка в клетке. Обнаружили, что генетическая информация закодирована в триплеттах нуклеотидов ДНК, которых кодируют триплеты нуклеотидов транспортной РНК (тРНК) — кодоны.

¹ URL: <https://snob.ru/selected/entry/120910/>.

² Рисунок Кудрявцевой Е. В.

Каждый кодон в свою очередь кодируют определенную аминокислоту [10].

И была сформулирована «Центральная догма медицинской генетики» (транскрипция — трансляция — белок).

4. XIX век

В 1990 г. группа ученых из разных стран начала международный научно-исследовательский проект «Геном человека», главной целью которого было определить последовательность всех нуклеотидов ДНК человека и идентифицировать все гены в человеческом геноме [10, 99].

В 2003 г. была опубликована полная последовательность ДНК (порядка 3 млрд. нуклеотидов) [10]. Кроме очевидной фундаментальной значимости, определение структуры человеческих генов является важным шагом для разработки новых медикаментов и развития других аспектов здравоохранения.

Разработана и внедрена в клиническую практику методика секвенирования нового поколения (NGS — next generation sequencing). Методика секвенирования нового поколения (NGS) была разработана и внедрена в клиническую практику благодаря ряду технологических достижений. Основы технологии были заложены профессорами Шанкаром Баласубраманианом и Дэвидом Кленерманом из Кембриджского университета в 1994 г. Их работа привела к созданию платформ Illumina, которые стали основой для большинства современных NGS-методов. Первая коммерческая платформа NGS, основанная на пиросеквенировании, появилась в 2005 г. В клинической практике NGS начал активно применяться с 2012 г.

Особенности нашего времени

1. Бурное развитие пренатальной диагностики и неонатального скрининга.
2. Уточнение понятия «наследственной предрасположенности».
3. Возможность создания генетического паспорта.
4. Появление молекулярной медицины и генной терапии [90].

Задачи медицинской генетики

1. Изучение роли генетических и негенетических (средовых) факторов в развитии наследственной патологии.
2. Анализ характера наследования заболеваний и прогноз для потомства в семье.
3. Изучение характера наследственной патологии на молекулярном, клеточном, тканевом, организменном и популяционном уровне.
4. Разработка и внедрение методов диагностики наследственных заболеваний.
5. Профилактика наследственной патологии и снижение уровня генетического груза популяции.
6. Оценка распространенности врожденных и наследственных заболеваний, в том числе врожденных пороков развития (ВПР).
7. Выявление тератогенных и мутагенных факторов внешней среды.
8. Разработка методов лечения генетических заболеваний (в том числе генотерапии).
9. Развитие методов пренатальной диагностики и неонатального скрининга.
10. Широкое внедрение медико-генетического консультирования (МГК), пропаганда медико-генетических знаний [31, 60].

Организация медико-генетической службы

Современная медико-генетическая служба в России организована Приказом Министерства здравоохранения РФ № 316 от 30.12.1993 «О дальнейшем развитии Медико-генетической службы».

Медико-генетическая служба (МГС) является специализированным видом медицинской помощи населению. Цель МГС — проведение мероприятий по выявлению, профилактике и лечению наследственных и врожденных заболеваний, по снижению обусловленной ими смертности и инвалидности.

Основной вид деятельности МГС — профилактика, которая включает такие подходы, как:

- 1) индивидуальная и семейная профилактика — медико-генетическое консультирование (МГК);
- 2) популяционная профилактика — МГК, неонатальный скрининг, пренатальная диагностика, мониторинг врожденных пороков развития [31].

МГС функционирует как составная часть системы лечебно-профилактических учреждений, осуществляя свои мероприятия в координации с педиатрической, акушерской и другими службами.

В Свердловской области ведущим медицинским учреждением, проводящим медико-генетическое консультирование, является ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка» (КДЦ ОЗМР). Основной задачей центра является оказание доступной, качественной, первичной специализированной медицинской помощи.

Основные направления в деятельности центра:

- 1) пренатальная диагностика;
- 2) неонатальный скрининг;
- 3) диагностика и лечение супружеских пар с бесплодием и невынашиванием беременности;
- 4) медико-генетическое консультирование;
- 5) мониторинг врожденных пороков развития в Свердловской области.

При необходимости, по направлению врача-генетика, пациенты направляются в Медико-генетический научный центр им. Академика Н. П. Бочкова (МГНЦ), которое является ведущим научным центром в области медицинской генетики в России. МГНЦ проводит широкий перечень исследований для диа-

гностики наследственных заболеваний. В этом центре постоянно разрабатываются и внедряются в практику новые методы диагностики и лечения наследственных болезней. В ряде случаев пациент может пройти обследование и получить терапию в рамках проведения научных исследований.

Показания для медико-генетического консультирования

1. Наличие установленного наследственного заболевания или подозреваемая наследственная патология в семье.
2. Рождение ребенка с врожденными пороками развития.
3. Задержка физического и умственного развития у ребенка.
4. Выявление патологии при проведении пренатальной диагностики или неонатального скрининга.
5. Повторные спонтанные аборт, выкидыши, мертворождения (привычный выкидыш).
6. Кровнородственные браки.
7. Воздействие известных или возможных тератогенов в I триместре беременности.
8. Бесплодие в браке (после исключения наиболее вероятных причин и/или при неэффективности лечения).
9. Консультация перед проведением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в случае неудач ВРТ в анамнезе.

Классификация наследственных заболеваний

Классификация наследственных болезней схематично представлена на рис. 1.3.

Рис. 1.3. Классификация наследственных болезней¹

Хромосомные болезни могут сопровождаться либо изменением количества, либо изменением структуры хромосом. Подробнее о них будет рассказано в разделе «Цитогенетика».

Моногенные заболевания могут быть обусловлены мутациями в ядерной ДНК (заболевания с менделевскими типами наследования), либо изменениями митохондриальной ДНК (митохондриальным заболеваниям посвящен раздел «Митохондриальные болезни».

Чаще всего встречаются мультифакториальные заболевания. Практически любые известные хронические заболевания обусловлены частично генетической предрасположенностью (особенностями генотипа — неблагоприятным сочетанием нескольких аллелей разных генов), а частично факторами окружающей среды.

Наследственные заболевания не всегда являются врожденными. Они могут проявиться в детстве после периода нормального развития или во взрослом возрасте [60]. В то же время врожденные заболевания (имеющиеся с момента рождения) не всегда обусловлены наследственными факторами (например, может родиться ребенок с врожденными пороками развития, обусловленными инфекционным заболеванием).

Особенности клинических проявлений наследственной патологии:

- 1) для большинства наследственных заболеваний (около 75%) характерна ранняя манифестация или врожденный характер;

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

- 2) семейный характер: повторные случаи сходной патологии у членов семьи;
- 3) хронизация и прогрессирующее течение;
- 4) множественность патологических изменений;
- 5) резистентность к терапии [99].

Наличие перечисленных особенностей свидетельствует в пользу наследственного заболевания, однако ни одна из перечисленных особенностей не является обязательной.

Типы наследования

Наследование нескольких тысяч заболеваний происходит в соответствии с законами Менделя [56].

Основные типы наследования представлены на рис. 1.4.



Рис. 1.4. Типы наследования¹

Наиболее часто встречается аутосомно-рецессивный тип наследования (*Aut Rec*). Такой тип наследования имеют большинство наследственных болезней обмена веществ (НБО).

Если заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, гетерозиготные носители не имеют клинических проявле-

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

ний заболевания и, как правило, не знают о своем статусе носителя. Однако если оба родителя имеют мутацию в одном и том же гене с рецессивным типом наследования, риск рождения ребенка с заболеванием составляет 25 %.

В случае аутосомно-доминантного типа наследования все гетерозиготные носители мутантного аллеля будут иметь признаки заболевания. Гомозиготное носительство мутаций с доминантным типом наследования практически не встречается. Риск передачи заболевания для потомства — 50 % (независимо от пола). Встречаются аутосомно-доминантные заболевания с тяжелым течением и смертностью в раннем детском возрасте. Такие болезни чаще всего возникают из-за возникновения мутации *de novo* (то есть ни один из родителей не является носителем мутации), например, вследствие возрастных изменений генома гамет или мутационных воздействий на половые клетки. В этом случае риск повторного рождения больного ребенка в семье незначительно превышает общепопуляционный.

При X-сцепленном рецессивном типе наследования носительницей мутации обычно является здоровая женщина. Поскольку в геноме женщины имеется две X-хромосомы, в генотипе присутствует по крайней мере один нормальный аллель. Однако у мужчин имеется лишь одна X-хромосома, поэтому при наличии мутантного аллеля проявляется заболевание. Таким образом, все дочери женщины-носительницы будут здоровы, но половина из них будут носительницами мутации (и могут передать ее своим детям) [52]. Среди сыновей 50 % будут больны (унаследовавшие X-хромосому с мутантным аллелем), а 50 % — здоровы. Если у больного мужчины с X-сцепленным заболеванием появится потомство, то все его сыновья будут здоровы (он им передаст нормальную Y-хромосому). Все дочери также будут здоровы, но все они будут носительницами мутации [99].

Намного реже встречается X-сцепленный доминантный тип наследования. В этом случае, если носительница мутации женщина, то 50 % ее детей будут больны, а 50 % здоровы (независимо от пола). У больного мужчины с X-сцепленным доминантным

заболеванием все сыновья будут здоровы, все дочери больны. В некоторых случаях X-сцепленные доминантные мутации бывают летальными для потомства мужского пола, и подобные заболевания встречаются только у девочек и всегда возникают *de novo*. В качестве примера можно привести синдром Ретта (тяжелая эпилептическая энцефалопатия с рождения) [26].

Реже всего встречается Y-сцепленный тип наследования. Заболевания с этим типом наследования встречаются только у мужчин (поскольку у женщин нет Y-хромосомы). Все дочери мужчины с подобным заболеванием будут здоровы, все сыновья — больны. Встречаются некоторые формы мужского бесплодия с таким типом наследования. В некоторых случаях мужчинам удастся получить потомство с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), однако необходимо понимать, что все потомки мужского пола унаследуют аналогичную мутацию Y-хромосомы и, следовательно, аналогичные проблемы со здоровьем [99].

Моногенные наследственные заболевания не всегда подчиняются законам Менделя. Кроме того, клиника заболевания может несколько различаться у разных членов семьи. Это можно объяснить, в частности, различной пенетрантностью и экспрессивностью генов.

Экспрессивность — это степень фенотипической выраженности (проявления) генетически детерминируемого признака.

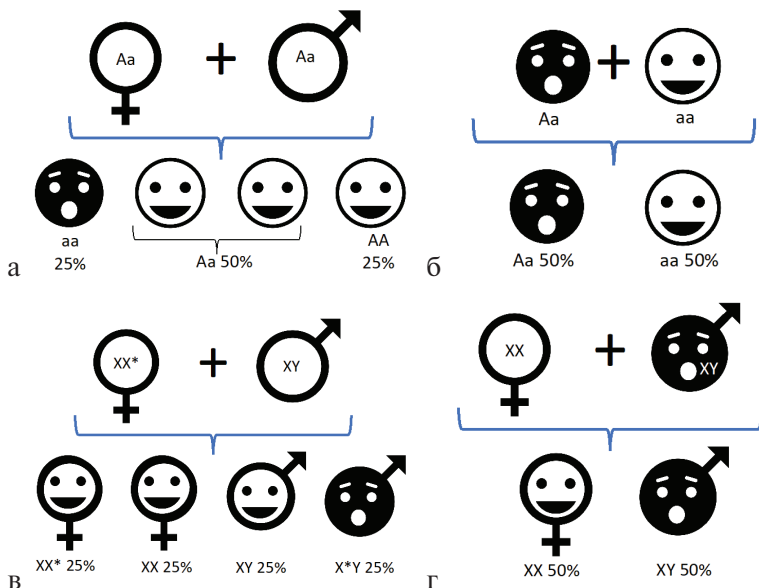
Пенетрантность — это частота проявления признака (в том числе наличия заболевания), детерминируемого доминантным аллелем (реже — рецессивным аллелем в гомозиготном состоянии) [60].

Контрольные задания

1. Дайте определение терминам: транскрипция, трансляция, геном, пенетрантность, экспрессивность.

2. Сопоставьте каждую схему с типом наследования:

- 1) X-сцепленный рецессивный,
- 2) Y-сцепленный,
- 3) Aut Dom,
- 4) Aut Rec.



3. Женщина страдает наследственным синдромом дисплазии соединительной ткани: имеет высокий рост, гипермобильность суставов, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Аналогичное заболевание есть у ее отца, мать здорова. У консультируемой есть два здоровых брата. У одного из них здоровая дочь.

Определите тип наследования заболевания и риск для потомства консультируемой. Нарисуйте родословную.

4. Пробанд — мальчик 6 лет. Есть признаки миопатии. Родители здоровы, однако у матери брат, инвалид детства, с диагнозом миопатия, передвигается на инвалидной коляске. Определите тип наследования заболевания и риск для братьев и сестер пробанда. Нарисуйте родословную.

5. Женщина обратилась с целью определения прогноза для потомства. В семье консультируемой и ее супруга больных наследственными заболеваниями не было. В анамнезе одна беременность, завершившаяся на сроке 21–22 недели прерыванием по медицинским показаниям — множественные врожденные пороки развития у плода: деформация черепа, деформация грудной клетки, переломы костей конечностей. По желанию консультируемой было проведено генетическое исследование материала плода. Выявлена гетерозиготная мутация в гене *FGFR3*, ассоциированная с танатофорной дисплазией. Определите тип наследования и риск для потомства.

Тестовые вопросы

1. Чем обусловлен сегрегационный генетический груз?

1. Возникновением мутаций в половых клетках под воздействием мутагенов.
2. Действием тератогенных факторов при беременности.
3. Передачей измененных аллелей из поколения в поколение.
4. Все ответы правильные.

2. Что такое аллель?

1. Альтернативный вариант гена.

2. Мутантный вариант гена, приводящий к генетическому заболеванию.
3. Совокупность всех генов человека.
4. Ген, расположенный на половой хромосоме.

3. Какое количество генов имеется у человека?

1. Около 10 000.
2. Около 20 000.
3. Около 2 млн.
4. Количество генов не поддается подсчету.

4. Каким ученым впервые были описаны группы сцепления генов?

1. Чарльз Дарвин.
2. Грегор Мендель.
3. Томас Хант Морган.
4. Гуго де Фриз.

5. Для какой группы наследственных болезней характерен менделевский тип наследования?

1. Хромосомные.
2. Генные.
3. Митохондриальные.
4. Для всех наследственных заболеваний.

6. Какой тип наследования встречается чаще всего?

1. Аутосомно-доминантный.
2. Аутосомно-рецессивный.
3. X-сцепленный рецессивный.
4. X-сцепленный доминантный.

7. При каком типе наследования заболевания, имеющегося у пробанда, имеется наиболее высокий риск передачи заболевания потомству?

1. Аутосомно-доминантный.
2. Аутосомно-рецессивный.

3. Х-сцепленный рецессивный.
4. Х-сцепленный доминантный.

8. Кодон, кодирующий определенную аминокислоту — это триплет нуклеотидов:

1. ДНК.
2. РНК.
3. Митохондрий.
4. Белков.

9. Ведущим медицинским учреждением, проводящим медико-генетическое консультирование в Свердловской области является:

1. КДЦ ОЗМР.
2. Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества.
3. МГНЦ.
4. Екатеринбургский клинический перинатальный центр.

10. Что из перечисленного не является показанием для медико-генетического консультирования?

1. Кровнородственные браки.
2. Воздействие известных или возможных тератогенов в I триместре беременности.
3. Привычный выкидыш.
4. Трубно-перитонеальное бесплодие.

Цитогенетика

Хромосома — это нуклеотидная структура в ядре клетки, в которой сосредоточена наследственная информация. Термин «Хромосома» был предложен в 1888 г. В. Вальдейером.

Согласно современным представлениям, хромосома — это уровень организации наследственного материала клетки в виде нуклеопротеидного (хроматинового) комплекса.

Хроматин является интерфазной формой существования хромосом клетки (рис. 2.1) [28].

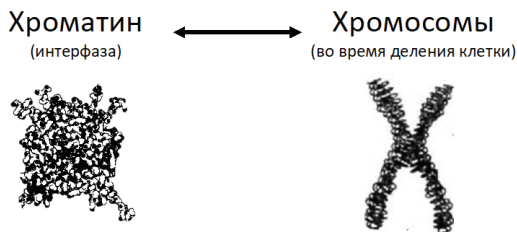


Рис. 2.1. Хроматин и хромосома¹

Основу хроматина составляет нуклеопротеиновый комплекс — ДНК и белки. Все хромосомные белки разделяются на 2 группы: гистоновые и негистоновые. Гистоны — положительно заряженные основные белки, представленные 5 фракциями: Н1, Н2А, Н2В,

¹ Рисунок Третьяковой Т. Б.

Н3 и Н4. В хроматине все фракции гистонов обнаруживаются приблизительно в равных количествах, за исключением Н1, которого примерно в 2 раза меньше, чем других фракций. Негистоновые белки представлены более 100 фракциями. Они выполняют структурную и регуляторную роль. В состав хроматина также входят РНК, липиды, полисахариды, ионы некоторых металлов [9, 52]. Структура хроматина крайне важна для регуляции экспрессии генов [9, 28, 52].

Виды хромосом и их строение представлены на рис. 2.2, а–в.

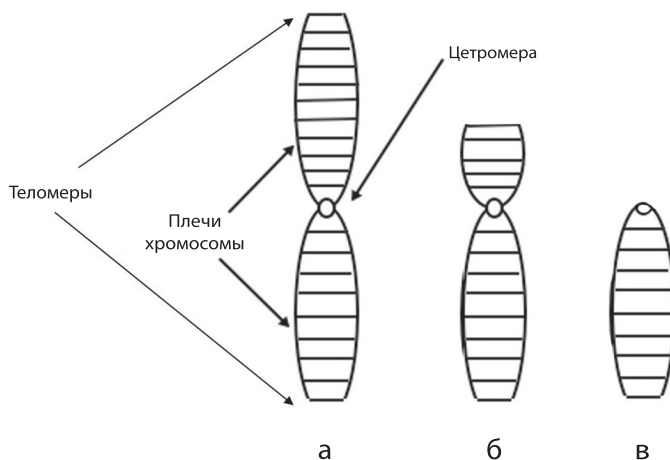


Рис. 2.2. Строение хромосом¹:

- а — метацентрическая хромосома;
- б — субметацентрическая хромосома;
- в — акроцентрическая хромосома

В хромосоме выделяют *первичную перетяжку*, в области которой расположена *центромера*, играющая важную роль в расхождении хроматид (хромосом) во время деления клетки. По обе стороны от центромеры находятся плечи хромосом, которые заканчиваются концевыми участками — *теломерами* [9, 52].

Форма хромосом определяется положением первичной перетяжки. Если она делит хромосому на 2 примерно равных плеча

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

хромосома называется *метацентрическая*, если одно плечо существенно больше другого — *субметацентрическая*, если центромера расположена близко к краю хромосомы — *acroцентрическая* [9, 52].

Клеточный цикл.

Типы деления клеток: митоз, мейоз

Клеточный цикл — это период жизнедеятельности клетки от момента ее образования до нового деления или гибели клетки [10, 28, 52].

Митотический цикл — это период, включающий подготовку клетки к делению (*интерфазу*) и само деление (*митоз*) [10, 28].

В зависимости от типа клеток и их способности к делению соотношение клеточного и митотического цикла может быть разным.

Интерфаза занимает не менее 90 % времени от всего митотического цикла. В ней выделяют несколько периодов.

1. Пресинтетический период G1

Клетка быстро растет, производит и накапливает различные соединения. Гены хромосом активно экспрессируются. Хромосомы находятся в деконденсированном, деспирализованном состоянии (хроматин). Количество генетического материала в этот период $2n2c$, где n — это количество хромосом гаплоидного набора (у человека — 23), а c — это количество ДНК (одной молекулы).

2. Синтетический период S

Происходит репликация (удвоение) молекул ДНК. Количество генетического материала $2n4c$, т. е. хромосом остается прежнее количество (46), а количество ДНК удваивается (каждая хромосома состоит из 2 хроматид) [52].

3. Постсинтетический (премитотический) период G2

Завершается подготовка клетки к делению, синтезируются белки веретена деления и вещества, необходимые для удвоения центриолой. Количество генетического материала $2n4c$ [6, 11, 67].

После интерфазы начинается деление клетки (митоз). *Митоз* — прямое деление клетки, сопровождающееся спирализацией хромосом. В митозе выделяют несколько стадий, постепенно переходящих друг в друга: профазу, метафазу, анафазу и телофазу [6].

Профаза — первая фаза митоза. Начинается процесс конденсации и спирализации хроматина и превращение его в компактные тельца (*хромосомы*), состоящие из 2 хроматид, соединенных в области центромеры. Начинает формироваться веретено деления, растворяется ядрышко, ядерная оболочка распадается на фрагменты [52].

Метафаза — вторая фаза митоза. Заканчивается формирование веретена деления клетки. Хромосомы располагаются в плоскости экватора веретена деления, образуя метафазную (экваториальную) пластинку. Начинается разделение центромер, при котором у каждой хроматиды появляется своя перетяжка [6, 28].

Анафаза — самая короткая стадия митоза. Трубочки веретена деления сокращаются и хроматиды расходятся к противоположным полюсам клетки [6].

Телофаза — начинается с момента прекращения движения хроматид у полюсов клетки. У каждого полюса находятся по 46 «дочерних» хроматид (хромосом). Хромосомы деконденсируются, деспирализуются, образуя хроматин. Разрушается веретено деления, образуется ядерная оболочка и формируется ядрышко [10, 25, 28].

Заканчивается телофаза *цитокинезом* — разделением цитоплазмы на две равные части путем мембранной перетяжки в области экватора, что обеспечивает полное разделение двух дочерних клеток [6].

Таким образом, при митозе происходит равномерное распределение генетической информации между дочерними клетками, при этом набор генетического материала в каждой дочерней клетке $2n2c$, как и в материнской в начале цикла.

Второй вид деления клетки — мейоз. *Мейоз* — тип деления клетки, в результате которого образуются половые клетки (*гаме-*

ты), т.е. происходит переход клетки из диплоидного состояния в гаплоидное [6, 25].

Мейоз состоит из двух последовательных делений: редукционного, эквационного (уравнительного).

Первому делению мейоза предшествует интерфаза, такая же, как и перед митозом. Между 1 и 2 делениями мейоза нет интерфазы с репликацией хромосом, а есть короткий подготовительный период — *интеркинез* [6, 67].

В *редукционном делении* мейоза выделяют последовательные фазы: профазу 1, метафазу 1, анафазу 1 и телофазу 1.

Профаза 1 длительна по времени и состоит из последовательных фаз: лептотены, зиготены, пахитены, диплотены и диакинеза.

Лептотена — хроматин начинает спирализоваться и конденсироваться, образуя тонкие нити — хромосомы.

Зиготена — продолжается спирализация хромосом. Происходит сближение и конъюгация гомологов. Две конъюгированные гомологичные хромосомы образуют бивалент. Число бивалентов равно n (23).

Пахитена — продолжается спирализация хромосом. Каждая хромосома состоит из $2 = x$ хроматид, образуя тетрады. Происходит *кроссинговер* — обмен аллельными генами между гомологичными хромосомами.

Диплотена — начинается отталкивание гомологичных хромосом, начиная с области центромеры, ближе к концам хромосом образуются перекресты-хиазмы

Диакинез — уменьшается число хиазм, заканчивается кроссинговер. Хромосомы максимально спирализованы. Начинает формироваться веретено деления, исчезает ядерная оболочка [6, 9].

Метафаза 1 — в экваториальной плоскости выстраиваются пары гомологичных хромосом (*биваленты*). Гомологи различного происхождения (отцовского и материнского) ориентированы к разным полюсам клетки. Заканчивается формирование веретена деления. Нити веретена деления прикрепляются к центромере каждого гомолога [52].

Анафаза 1 — к полюсам клетки расходятся гомологичные хромосомы, каждая из которых состоит из 2 хроматид.

Телофаза 1 — происходит частичная деспирализация хромосом у полюсов клетки. Формирование ядра, деление цитоплазмы. В результате образуются 2 дочерние клетки, имеющие гаплоидный набор хромосом, но еще удвоенное количество ДНК ($n, 2c$) [6, 67].

После первого деления мейоза, перед вторым следует короткий подготовительный период, репликации (удвоения) ДНК не происходит.

Эквационное деление мейоза не отличается по механизму от митоза и называется эквационным или уравнительным. Состоит из 4 последовательных стадий: профазы 2, метафазы 2, анафазы 2, телофазы 2 [10, 67].

Профаза 2 — хромосомы спирализуются, формируется веретено деления, распадается ядерная оболочка.

Метафаза 2 — по экватору веретена деления выстраиваются хромосомы, состоящие из двух хроматид. Центромера делится, в результате чего каждая хроматида получает собственную центромеру.

Анафаза 2 — микротрубочки веретена деления растягивают к противоположным полюсам хроматиды каждой хромосомы. На каждом полюсе концентрируется гаплоидное число хроматид (хромосом, состоящих из одной хроматиды).

Телофаза 2 — из каждой клетки образуется две дочерние клетки с гаплоидным набором хромосом (n, c) [6, 10, 28].

Значение мейоза

1. Поддержание постоянства числа хромосом в ряду поколений за счет уменьшения их количества вдвое (до гаплоидного) в гаметах и восстановления до нормального диплоидного в процессе оплодотворения.

2. Обеспечение внутривидового разнообразия (комбинативная изменчивость) за счет кроссинговера и случайного расхождения хромосом [6, 25].

Нормальный и патологический кариотип

Впервые термин *кариотип* применил Г. А. Левицкий в 1924 г. для обозначения ядерных особенностей организма.

Кариотип — совокупность морфологических особенностей полного хромосомного набора, свойственного клеткам одного организма данного вида. Видоспецифичность кариотипа определяется общим числом хромосом, их морфологическими особенностями (размером и формой), а также их структурно-функциональной организацией, выявляемой с помощью методов дифференциальной окраски [6, 67].

В норме кариотип человека содержит 46 хромосом — 23 пары. Такое диплоидное (удвоенное) число возникает в результате объединения родительских гамет, каждая из которых содержит половинное (гаплоидное) число хромосом равное 23 [99].

Таким образом, в кариотипе человека имеются 23 пары хромосом: 22 неполовых (*аутосом*) и 1 пара половых (*гоносом*) — X и Y. Половые хромосомы представлены у женщин двумя гомологичными хромосомами, обозначаемыми как XX, а у мужчин — двумя гетерологичными, обозначаемыми как XY [59, 99].

Характер набора половых хромосом следует указывать в формуле кариотипа вторым пунктом, после общего числа хромосом, после запятой. Подряд перечисляются все X хромосомы, затем все Y [57, 69]. Таким образом, нормальный женский кариотип записывается как 46, XX, а мужской 46, XY.

Запись формулы кариотипа осуществляется с помощью международной системы цитогеномной номенклатуры хромосом человека (ISCN — International System for Human Cytogenomic Nomenclature — Международная система цитогеномной номенклатуры человека) [57, 69] (прил. 1).

Патологическим считается кариотип, содержащий числовые и/или структурные аномалии хромосом. Такие нарушения могут отмечаться во всех клетках организма (*регулярные*) перестройки

или только в части их (*хромосомный мозаицизм*). При числовых аномалиях обязателен хромосомный дисбаланс, тогда как структурные перестройки могут быть сбалансированными или несбалансированными [90, 99].

Виды числовых аномалий хромосом представлены на рис. 2.3.



Рис. 2.3. Числовые аномалии хромосом¹

Анеуплоидия — это числовая аномалия, при которой число хромосом не кратко гаплоидному. Хромосомный набор меняется на одну или большее число хромосом [90]. Если в какой-то паре хромосом отсутствует одна хромосома, это называется *моносомия*. Если имеется три хромосомы одного вида вместо двух, то *трисомия*. *Полиплоидия* — это наличие добавочного гаплоидного набора хромосом, то есть происходит увеличение хромосомного набора кратное числу хромосом в гаплоидном наборе (триплоидия — 69 хромосом, тетраплоидия — 96 хромосом) [90].

Большинство числовых аномалий аутосом являются летальными. При таком хромосомном наборе либо вообще не происходит имплантация зародыша (и в этом случае они клинически не проявляются), либо происходит невынашивание беременности в раннем сроке.

Все моносомии аутосом являются летальными. Если одна из не половых хромосом утеряна, чаще всего происходят предимплантационные потери (гибель зародыша до имплантации). Большинство трисомий хромосом также летальны. Лишь ряд трисомий аутосом совместимы с живорождением:

¹ Рисунок Третьякова Т. Б.

Трисомия	Клинический синдром
Трисомия 8	Синдром Варкани
Трисомия 9	Синдром трисомии 9
Трисомия 13	Синдром Патау
Трисомия 18	Синдром Эдвардса
Трисомия 21	Синдром Дауна
Трисомия 22	Синдром «Кошачьего глаза»

При всех трисомиях аутосом наблюдаются особенности фенотипа (множественные микроаномалии развития), пороки развития и выраженная умственная отсталость (УО). Наиболее благоприятный прогноз из них при трисомии 21 хромосомы — синдроме Дауна [99].

Числовые аномалии половых хромосом имеют гораздо более благоприятный прогноз. Некоторые из них имеют достаточно выраженную клиническую картину (например, синдром Тернера), при других бесплодие может быть единственным симптомом [30, 99].

Еще один интересный феномен, который может определяться при цитогенетическом исследовании — наличие маркерной хромосомы. *Маркерная хромосома* — это хромосома, которую невозможно отнести ни к одной паре. Для уточнения клинической значимости наличия маркерной хромосомы необходимо проведение дополнительных методов исследования, в некоторых случаях полезно обследование родителей для определения наличия подобной хромосомной аномалии у них [58].

При структурных перестройках общее количество хромосом остается неизменным, однако имеет место нарушение структуры отдельных хромосом. Структурные аномалии хромосом можно разделить на несбалансированные и сбалансированные. При *несбалансированных перестройках* происходит нарушение числа копий (CNV — copy number variation), недостаток (*делеция*) или избыток (*дупликация*) генетического материала. Делеции и дупликации достаточно больших размеров (более 5–10 млн пар нуклеотидов), которые можно выявить при стандартном кариотипировании, всегда имеют клиническую картину: микроаномалии

развития, умственную отсталость различной степени выраженности и достаточно часто сопровождаются пороками внутренних органов. Более мелкие CNV, которые определяются только при молекулярном кариотипировании (хромосомном микроматричном анализе — ХМА) бывают и клинически не значимы [27, 55].

Сбалансированные структурные перестройки, как правило, клинически не проявляются, но при их наличии высоко вероятны репродуктивные нарушения в паре: невынашивание беременности, либо бесплодие [30, 36]. Общее количество генетического материала при этом неизменно, но имеются определенные внутри- и межхромосомные перестройки. К сбалансированным структурным аномалиям относятся транслокации (реципрокные и робертсоновские) и инсерции. Прогноз для восстановления репродуктивной функции и здоровья будущих детей в значительной степени зависит от вида перестройки, ее размера и от того, какие именно хромосомы вовлечены [99].

Виды структурных перестроек хромосом представлены на рис. 2.4.

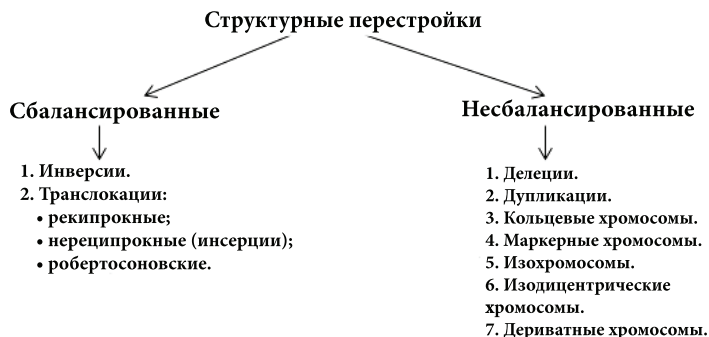


Рис. 2.4. Структурные перестройки хромосом¹

Последствиями носительства сбалансированной перестройки быть рождение ребенка с несбалансированными хромосомными перестройками родительского происхождения, анеуплоидиями хромосом, не включенными в перестройку, а также не хромо-

¹ Рисунок Третьяковой Т. Б.

сомными множественными врожденными пороками развития (МВПР) [4].

Реципрокная транслокация — это такая перестройка, при которой концевой участок одной хромосомы перемещается на другую [99]. Частота реципрокных транслокаций составляет 1 : 700—1 : 1300. Схематически реципрокная транслокация изображена на рис. 2.5.

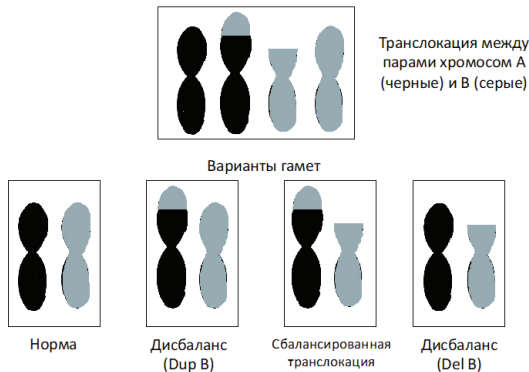


Рис. 2.5. Формирование гамет при сбалансированной реципрокной транслокации¹

Общее количество генетического материала, как уже говорилось выше, остается неизменным, поэтому никаких клинических симптомов у носителя нет, но вот с реализацией репродуктивной функции могут возникнуть проблемы. В норме в мейозе (процессе образования половых клеток) в каждую гамету попадает по одной хромосоме из каждой пары. При сбалансированной же транслокации возможны различные варианты (см. рис. 2.5). Есть вероятность, что в гамету попадут 2 неизменные хромосомы из каждой пары, и по 2 таких же хромосомы будут получены от второго родителя, в этом случае образуется нормальный зародыш и впоследствии родится совершенно здоровый ребенок. При другом, также относительно благоприятном варианте развития событий, в гамету попадут 2 хромосомы, вовлеченные в пере-

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

стройку, и сформируется плод с аналогичной сбалансированной транслокацией, как у родителя. Во всех остальных случаях в гаметы попадает 1 неизменная хромосома, и одна из хромосом, вовлеченных в транслокацию, то есть транслокация становится уже не сбалансированной. Наиболее вероятны в этом случае предимплантационные потери, которые клинически проявляются бесплодием неясного генеза и точное количество которых определить невозможно, либо выкидыши в ранние сроки и неразвивающиеся беременности. Возможно рождение живого ребенка, у которого будут пороки развития и умственная отсталость [99].

Эмпирический риск невынашивания беременности и рождения ребенка с ВПР и УО намного ниже расчетного, потому что у гамет со сбалансированным хромосомным набором больше шансов вступить в оплодотворение. Реальный риск рождения больного ребенка при сбалансированной транслокации составляет 14–18 %. Риск спонтанного аборта составляет 29–31 % (в ряде исследований до 68 %) [90].

Несбалансированные транслокации, в том числе субмикроскопических размеров, могут быть определены с помощью хромосомного микроматричного анализа (ХМА) [27, 77, 78, 81].

При выявлении сбалансированной транслокации у одного из супругов, следует объяснить консультируемым, какие варианты реализации репродуктивного потенциала возможны в этом случае. Первый вариант — это пытаться продолжать попытки забеременеть естественным путем. В случае, если наступает спонтанная беременность в супружеской паре, где один из супругов является носителем сбалансированной транслокации, необходима инвазивная пренатальная диагностика. Второй вариант — это проведение ЭКО с предимплантационным генетическим тестированием (ПГТ) эмбриона. Этот вариант дает возможность супругам с высокой долей вероятности родить здорового ребенка [4]. Третий вариант — это вспомогательные репродуктивные технологии с использованием донорских гамет. Недостаток этого варианта заключается в том, что носитель транслокации не будет биологическим родителем ребенка. Для многих супругов это

не приемлемо. Врач обязан помочь индивидуально подобрать пациентам оптимальную тактику ведения, но при этом учитывать личное мнение, этические и религиозные принципы супругов.

Следующая сбалансированная хромосомная аномалия — это *робертсоновская транслокация*. Это такая перестройка, при которой 2 акроцентрические хромосомы объединяются в одну. В такую перестройку могут вступать хромосомы 13, 14, 15, 21 и 22 [90].

Формирование гамет при робертсоновской транслокации представлено на рис. 2.6. Возможно рождение ребенка с нормальным кариотипом, либо со сбалансированной перестройкой, как у родителя. Но существует высокий риск, что в гамету попадет неизменная хромосома из одной пары, а вместо хромосомы из другой пары «сдвоенная» хромосома, то есть фактически 2 хромосомы (после соединения с нормальной гаметой при оплодотворении формируется зародыш с трисомией). Если одна из хромосом в гамете отсутствует (*нулисомия*), то зародыш не жизнеспособен.

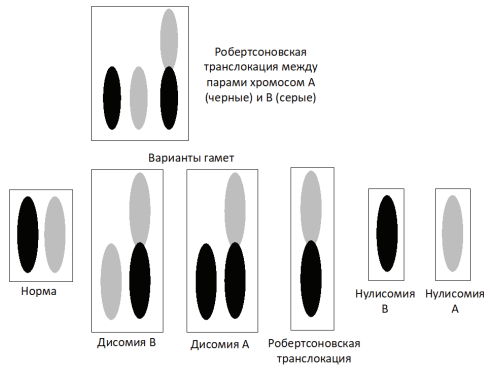


Рис. 2.6. Формирование гамет при робертсоновской транслокации¹

Как обычно, эмпирический риск отличается от расчетного. При робертсоновской транслокации, в которую вовлечена 21-я хромосома, риск рождения ребенка с синдромом Дауна составляет 7–10%, за счет элиминации аномальных гамет или гибели зародыша в раннем сроке беременности.

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

Клинически транслокационный синдром Дауна (когда имеется 2 отдельные 21-е хромосомы, а третья вовлечена в робертсоновскую транслокацию) ничем не отличается от регулярной трисомии (когда в кариотипе просто присутствует три 21-е хромосомы вместо двух). Однако, если регулярная трисомия это, как правило, случайность, и повторный риск рождения больного ребенка в семье очень низкий, то транслокационный синдром Дауна может быть следствием наличия робертсоновской транслокации у одного из родителей, и с высокой вероятностью может повториться вновь. Поэтому если у ребенка клинически диагностируется синдром Дауна, обязательно проводится цитогенетическое исследование, даже если диагноз не вызывает сомнений [99].

Если в робертсоновскую транслокацию вовлечена 13-я хромосома, существует риск рождения ребенка с синдромом Патау, но в данном случае элиминируется еще больше аномальных гамет, чем при синдроме Дауна, и итоговый риск живорождения ребенка с синдромом Патау составляет всего 2–2,5 %.

У фертильных пациентов с робертсоновской транслокацией при беременности требуется проведение ультразвукового мониторинга экспертного класса и решается вопрос о проведении инвазивной пренатальной диагностики. Если же в супружеской паре, в которой один из супругов имеет робертсоновскую транслокацию, реализация репродуктивной функции затруднена, и супруги страдают либо бесплодием, либо привычным невынашиванием беременности, то требуется проведение ВРТ с ПГТ, либо с использованием донорских гамет.

Инсерция (нереципрокная транслокация) — это вид транслокации, при которой фрагмент одной хромосомы встраивается в другую. Частота инсерции аналогичная реципрокным транслокациям — 1 : 700–1 : 1 300. В данном случае возможно рождение ребенка с нормальным кариотипом или со сбалансированной перестройкой, но высок риск у потомства наличия делеции или дупликации по той хромосоме, которая передала часть своего генетического материала другой.

Последняя сбалансированная перестройка — это инверсия. В данном случае в перестройку вовлечена только одна хромосома. *Инверсия* — это поворот участка хромосомы на 180 градусов. Если брать расчетный риск, то данная перестройка вообще не должна влиять на репродукцию — в гамету попадает либо одна нормальная хромосома из пары, либо хромосома с инверсией, у которой общее количество генетического материала неизменно. Однако, в реальности при наличии инверсии риск рождения больного ребенка составляет около 10 %, а риск бесплодия или невынашивания около 13 %. Это объясняется тем, что в мейозе происходит такой процесс как *кроссинговер* — обмен генетическим материалом между гомологичными хромосомами (две хромосомы из одной пары обмениваются фрагментами, расположенными на одном и том же месте в хромосоме). Если кроссинговер произойдет на инвертированном участке, возможно возникновение в гамете делеции одного и дупликации другого фрагмента. Формально, хромосома будет целая, но каких-то генетических последовательностей будет недоставать, а другие будут представлены в избытке.

Таким образом, риск невынашивания беременности очень высок при всех сбалансированных хромосомных перестройках. Тактика ведения супружеской пары определяется в зависимости от характера перестройки, а также от репродуктивного анамнеза и возраста супругов. При отягощенном репродуктивном анамнезе оптимальный метод реализации генеративной функции — проведение ЭКО с ПГТ. Данный метод снижает риск несбалансированной транслокации родительского происхождения, а также анеуплоидий, совместимых с живорождением и сокращает время, затраченное на достижение успешной беременности, что особенно важно у супружеских пар старшего репродуктивного возраста [4]. В течение беременности необходим экспертный ультразвуковой мониторинг.

Помимо описанных выше хромосомных аномалий, существует такое явление, как *нормальный полиморфизм (гетероморфизм) хромосом*. Он заключается в различиях гомологичных хромосом по отдельным сегментам и районам. На хромосоме присутствуют до-

полнительные структуры (гетерохроматиновый блок, спутник или спутничная нить), которые не содержат кодирующих последовательностей ДНК и поэтому являются клинически не значимыми. Такие особенности кариотипа могут передаваться от родителей к детям, не оказывая влияния на фенотип. Частота нормального полиморфизма хромосом составляет около 1 % [58, 67].

Методы анализа хромосомной патологии

Основным методом анализа кариотипа является *цитогенетическое исследование (кариотипирование)* — определение числа и анализ структуры митотических хромосом, позволяющий идентифицировать все хромосомы. Результатом анализа является описание кариотипа в виде формулы, с указанием числа хромосом, набора половых хромосом и хромосомных aberrаций (если они выявлены).

Методика кариотипирования представлена на рис. 2.7.

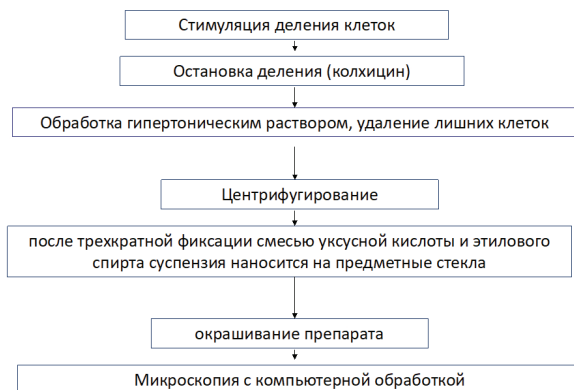


Рис. 2.7. Методика кариотипирования¹

¹ Рисунок Третьяковой Т. Б.

Изображение хромосом на метафазной пластинке, полученное при микроскопии после дифференциальной окраски, и кариограмма, сформированная после компьютерной обработки представлены на рис. 2.8, а, б.

Результат кариотипирования может быть получен через 10–14 дней (по стандартам: время выдачи результата при постнатальном кариотипировании — до 28 дней). Кариотип не может меняться в течение жизни, поэтому анализ не имеет срока давности, нет необходимости в повторном исследовании.

Изображение хромосом на метафазной пластинке, полученное при микроскопии после дифференциальной окраски, и кариограмма, сформированная после компьютерной обработки представлены на рис. 2.8, а, б.

Результат кариотипирования может быть получен через 10–14 дней (по стандартам: время выдачи результата при постнатальном кариотипировании — до 28 дней). Кариотип не может меняться в течение жизни, поэтому анализ не имеет срока давности, нет необходимости в повторном исследовании.

В заключении дается словесное описание формулы кариоти-па. В случае патологического кариотипа — диагноз хромосомного заболевания или синдрома.



а

Рис. 2.8. Изображение хромосом на метафазной пластинке:

а — метафазная пластинка человека;

б — кариограмма человека (нормальный мужской кариотип)¹
(начало, окончание на с. 44)

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

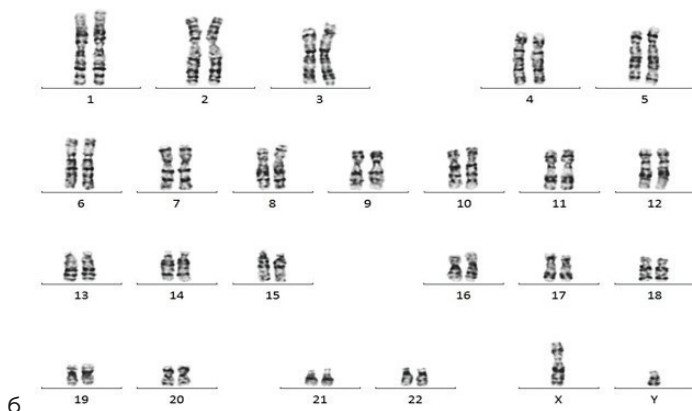


Рис. 2.8. Изображение хромосом на метафазной пластинке:

а — метафазная пластинка человека;

б — кариограмма человека (нормальный мужской кариотип)¹
(окончание, начало на с. 43)

Высокоточный метод исследования — это FISH-диагностика (fluorescent in situ hybridization — флуоресцентная гибридизация in situ). При проведении FISH диагностики используются зонды, комплементарные определенным хромосомам. Недостатком FISH-метода является то, что диагностируются аномалии каких-то конкретных хромосом, поэтому метод применяется, если врач подозревает у пациента какой-то конкретный синдром. Чаще всего метод используется для диагностики микроделеционных синдромов, таких как синдромы Вильямса, Прадера — Вилли или Ангельмана, Вольфа — Хиршхорна и др. Также метод может применяться при подозрении на наличие транслокации между двумя какими-то конкретными хромосомами. Например, если в абортивном материале при самопроизвольном выкидыше выявлена делеция 7-й хромосомы и дупликация 22-й хромосомы, то у родителей проводится FISH-диагностика для исключения сбалансированной транслокации между этими хромосомами [9, 52, 58].

Один из современных методов исследования, который во многих случаях является методом выбора, это хромосомный микро-

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

матричный анализ (ХМА). При проведении ХМА используется достаточно сложная технология, включающая выделение ДНК, ее амплификацию и дальнейшую энзиматическую рестрикцию.

С помощью ХМА могут быть определены числовые аномалии аутосом и половых хромосом, делеции и дупликации (даже матрица с самым низким разрешением может определять поломки в 10–20 раз меньшие, чем это возможно при стандартном кариотипировании), триплоидии, тетраплоидии (при наборе половых хромосом XXXY). Методика ХМА такова, что он определяет так называемые вариации числа копий, то есть избыток или недостаток генетического материала, поэтому сбалансированные перестройки (транслокации, инверсии, инсерции) с помощью этого метода не могут быть выявлены. ХМА не дает информацию о структуре хромосом и конкретной локализации генетического дисбаланса. Например, при увеличении интенсивности сигнала от 21-й хромосомы, с помощью ХМА нельзя дифференцировать регулярную трисомию данной хромосомы (то есть наличие в кариотипе трех самостоятельных 21-х хромосом) от несбалансированной Робертсоновской транслокации (когда лишняя 21-я хромосома сцеплена с гомологичной хромосомой или с какой-то другой акроцентрической хромосомой). Также у ХМА низкая чувствительность в отношении тетраплоидии — одна клетка с хромосомным набором 92, XXXX или 92, XXYY определяется как 2 клетки с нормальным диплоидным набором и выдается нормальный результат [27, 81].

Еще один современный метод анализа вариации числа копий — это сравнительная геномная гибридизация (CGH). Возможности CGH аналогичны таковым у ХМА, за исключением детекции полиплоидий — этот метод их не выявляет. CGH может применяться в программах ЭКО с целью ПГТ, при этом исключаются трисомии и моносомии по всем хромосомам (в отличие от FISH-диагностики), а также делеции и дупликации и эмбриона [72].

Показания для исследования хромосомного набора и оптимальный метод исследования в конкретной ситуации:

Показание	Метод выбора
Бесплодие неясного генеза, подготовка к ЭКО	Кариотип (обоих супругов)
Первичная аменорея, нарушения менструального цикла без установленной причины	Кариотип
Нарушение половой дифференцировки или пубертатного развития	Кариотип
Грубые нарушения в анализе спермограммы у мужчины	Кариотип
Привычное невынашивание беременности в анамнезе	Кариотип (обоих супругов)
Анализ абортивного материала при невынашивании беременности	ХМА
Множественные врожденные пороки развития	ХМА (FISH-диагностика при подозрении на конкретный синдром)
УО или задержка психомоторного развития	ХМА
Рождение ребенка с МВПР в анамнезе (при невозможности получения биологического материала от ребенка)	Кариотип (обоих супругов)
Инвазивная пренатальная диагностика (при наличии показаний)	ХМА

Таким образом, когда требуется прежде всего исключить сбалансированную хромосомную перестройку (например, у соматически здоровых лиц с бесплодием и невынашиванием беременности), рекомендуется исследование кариотипа. При диагностике числовых аномалий в системе половых хромосом мы также считаем методом выбора кариотип, поскольку такие аномалии с помощью цитогенетического исследования хорошо выявляются, и нет особого смысла использовать более дорогостоящие методы исследования.

В тех случаях, когда имеются грубые клинические проявления (МВПР, умственная отсталость или гибель организма на стадии развития зародыша или плода), и мы ожидаем обнаружить несбалансированную перестройку (в том числе микроделецию или микродупликацию), рекомендовано использование ХМА.

Наиболее часто встречающиеся хромосомные синдромы

Для числовых аномалий аутосом характерны следующие признаки:

- 1) множественность поражения;
- 2) наличие черепно-лицевых аномалий;
- 3) врожденные пороки развития внутренних органов;
- 4) задержка психического и физического развития, умственная отсталость [58].

Синдром Дауна (трисомия 21-й хромосомы)

Первое клиническое описание этого синдрома произошло в 1866 г. и принадлежит английскому врачу Лангдону Дауну, это наиболее изученная хромосомная болезнь. Частота синдрома Дауна в популяции примерно — 1:700. Причиной заболевания является наличие добавочной 21-й хромосомы. Чаще всего при синдроме Дауна определяется кариотип 47, XX + 21 (или 47, XY, + 21). В 2–3 % случаев встречается мозаичная форма. В 3–4 % случаев — транслокационная форма [13, 52].

Клинический диагноз заболевания прост, так как люди с синдромом Дауна имеют характерный фенотип. К основным признакам относятся: монголоидный разрез глаз, эпикант, короткий нос с широкой переносицей, уплощенный затылок, плоский профиль лица, круглое лицо, низкий рост, деформированные ушные раковины, макрогlossия и открытый рот, узкое и короткое небо, мелкие зубы, мезобрахидактилия, клинодактилия мизинцев, помутнение хрусталика, сандалевидная борозда на стопах, выраженная диффузная мышечная гипотония, поперечная четырехпальцевая складка на одной или двух ладонях [13].

Частым симптомов синдрома Дауна является наличие пятен Брашфильда на радужной оболочке — пестрые кольцевидные

очажки, расположенные на границе наружной и средней трети радиуса радужки [26]. Для больных характерен вторичный иммунодефицит, олигофрения разной степени выраженности. Среди врожденных пороков внутренних органов чаще встречаются пороки сердечно-сосудистой системы (дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), ДМЖП, тетрада Фалло), пороки ЖКТ (атрезия ануса, двенадцатиперстной кишки и др.), мочевой системы (гипоплазия или дисплазия почек, гидроуретер, гидронефроз) [33]. В связи с измененным иммунитетом у больных частые респираторные инфекции, повышен риск лейкозов.

Лечебная помощь детям с синдромом Дауна неспецифична. Постоянно проводится общеукрепляющее лечение. Должно быть полноценное питание.

Врожденные пороки сердца устраняют оперативно. Если нет тяжелых пороков развития внутренних органов, то продолжительность жизни значительно больше, чем при других аутосомных трисомиях (до 50 лет и более). В настоящее время успешно разрабатываются принципы коррекции таких детей, позволяющие социально адаптировать их к жизни [99].

Синдром Эдвардса (трисомия 18-й хромосомы)

Почти во всех случаях синдром Эдвардса обусловлен простой трисомией 18-й хромосомы, реже встречаются мозаичные формы, транслокационные формы крайне редки. Частота — 1 : 6000—1 : 8000 новорожденных [13, 33, 99].

К характерным признакам синдром Эдвардса относятся: пренатальная гипоплазия (масса при рождении не более 2200 г), микроцефалия, «птичье лицо», «стопа-качалка», долихоцефалия, флексорное положение кистей, нижняя челюсть и отверстие рта маленькие, глазные щели узкие и короткие, деформированные и низко расположенные ушные раковины, тонкая переносица, эпикант, короткая шея и грудина, синдактилия. Среди поро-

ков внутренних органов чаще всего встречаются пороки сердца и крупных сосудов (ДМЖП, ДМПП), пороки ЦНС (спинномозговая грыжа, гипоплазия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка), пороки ЖКТ (дивертикул Меккеля, атрезия пищевода), пороки мочевой системы (удвоение почек и мочеточников, кисты, гидро- и мегалоуретер) и др. Нарушение развития головного мозга наблюдают во всех случаях. У детей отмечается тяжелая задержка психомоторного и физического развития, затруднения при глотании, проблемы с кормлением. Большинство больных погибают до 1 года. [13, 33, 99].

Синдром Патау (трисомия 13-й хромосомы)

Синдром впервые был описан в 1960 г. Частота — 1:7000 новорожденных. Выделяют три цитогенетические формы: простую трисомию — 47, XX, +13 (либо 47, XY, +13), транслокационные варианты (20 %) и мозаичные формы (5 %). Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией, беременность у женщин часто осложняется многоводием. Фенотипически выделяют триаду признаков: микрофтальмия (реже анофтальмия или циклопия), расщелина губы и неба, полидактилия [26]. Из других внешних признаков отмечаются микроцефалия, тригоноцефалия, широкий плоский нос, флексорное сгибание кистей, дефекты скальпа.

При синдроме Патау центральная нервная система поражена во всех случаях: аринэнцефалия, аплазия мозолистого тела, голопрозэнцефалия, гипоплазия червя мозжечка. Встречаются пороки костной, сердечно-сосудистой системы (ДМПП, ДМЖП, коарктация аорты), поликистоз почек, гидронефроз, незавершенный поворот кишечника, омфалоцеле, крипторхизм. В ряде случаев наблюдаются грубые пороки лица. У детей отмечается глубокая задержка умственного и физического развития.

Продолжительность жизни больных резко снижена, обычно дети погибают в первые дни или недели жизни [13, 33, 99].

Синдромы, обусловленные структурными перестройками хромосом

Синдром Лежена («кошачьего крика») (делеция короткого плеча 5-й хромосомы)

Впервые клинические проявления синдрома описал Лежен в 1963 г. Причиной заболевания является частичная моносомия (делеция) короткого плеча 5-й хромосомы.

Кариотип: 46, XX, del (5 p) (либо 46, XY, del (5 p)). Частота — 1 : 45 000–50 000 новорожденных [33].

Дети, как правило, рождаются после нормально протекавшей беременности. В неонатальном периоде состояние резко ухудшается: приступы цианоза, инспираторный стридор, снижение двигательной активности, угнетение сосательного рефлекса, рвота. Наиболее характерным является специфический крик новорожденного, напоминающий кошачье мяуканье, отсюда и название синдрома. Это связано с недоразвитием гортани, надгортанника, изменением хрящевой ткани, ларингомалией [99].

У больных детей отмечается пренатальная гипотрофия, микроцефалия, мышечная гипотония, лунообразное лицо, широкая переносица, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, высокое небо, микрогения, эпикант, низко расположенные деформированные ушные раковины, короткий фильтр. Аномалии скелета: клинодактилия V пальцев, синдактилия, плоскостопие, сколиоз.

Пороки внутренних органов негрубые, часто наблюдаются врожденные пороки сердца, почек, крипторхизм [33, 99]. Данный синдром характеризуется выраженной УО — даже при рано начатом обучении удастся развить интеллект лишь до уровня 5–6-летнего ребенка [26].

Витальный прогноз относительно благоприятный, описаны случаи продолжительности жизни до 40 лет. Высокий генетический риск синдрома отмечается при носительстве реципрокной перестройки 5-й хромосомы у родителей.

Синдром Вольфа-Хиршхорна (моносомия короткого плеча 4-й хромосомы)

Причиной синдрома является делеция (частичная моносомия) короткого плеча 4-й хромосомы (4 p-). Популяционная частота — 1 : 100 000 [33].

Для этого синдрома характерны микроцефалия, гипертелоризм, широкое межбровное пространство, эпикант, экзофтальм, выступающие надбровные дуги, крупный нос, иногда клювовидный. Лицо в виде «маски греческого воина», рот с опущенными углами, короткий фильтр. Ушные раковины крупные, оттопыренные, низко расположенные. Шея короткая тонкая. Пальцы длинные, с заостренными концевыми фалангами, ногти выпуклые.

Из пороков внутренних органов чаще отмечаются пороки сердца, почек, ЖКТ. Характерным признаком синдрома является наличие неправильной формы углубления в области крестца (sinus sacralis). У детей наблюдается резкая задержка психомоторного развития, частые судороги [33]. Только 40 % детей с этим синдромом могут ходить, базовыми навыками самообслуживания обладают лишь 20 % [26].

Синдром Ди Джорджи

Синдром Ди Джорджи (VELO-кардиофасциальный синдром) ассоциирован с делецией 22-й хромосомы [26]. Это самый распространенный из микроделеционных синдромов, частота составляет 1 : 3 000–1 : 6 000 [15].

Психомоторное развитие при этом синдроме может быть нормальным или замедленным, у 10 % больных имеются психические расстройства (развиваются чаще всего в возрасте 10–20 лет).

В 85 % случаев имеются врожденные пороки сердца (ДМЖП, тетрада Фалло, правосторонняя дуга аорты и др.) [26]. Пренатально по УЗИ может быть определена гипоплазия тимуса, вследствие которой постнатально развивается выраженный иммунодефицит [15].

Часто встречается расщелина верхней губы и твердого неба, включая скрытый подслизистый дефект [15, 33].

Делеция 22-й хромосомы может носить наследственный характер. Так как возможна широкая вариабельность клинической картины, родители детей с синдромом Ди Джорджи обязательно обследуются на наличие делеции 22-й хромосомы [26].

Числовые аномалии половых хромосом

Эта группа аномалий не сопровождается значительным снижением интеллекта, носители могут не иметь ВПР (либо у них могут быть пороки развития, совместимые с нормальной жизнью в постнатальном периоде), не всегда имеются явные внешние проявления патологии [99].

Заподозрить, что у пациента есть изменения в системе половых хромосом можно по ряду признаков:

- 1) девиации роста (при некоторых синдромах рост бывает выше среднего, при некоторых ниже);
- 2) изменения телосложения (телосложение может иметь черты противоположного пола, либо иметь какие-то другие особенности, например, нарушение пропорций);
- 3) задержка полового и физического развития;
- 4) аномалии наружных и внутренних половых органов (черты противоположного пола, либо половой инфантилизм, либо пороки развития);
- 5) у женщин может быть нарушение менструального цикла, особенно высока вероятность выявления анеуплоидий гоносом при первичной аменорее;
- 6) нарушения в спермограмме у мужчин (особенно, аспермия);
- 7) бесплодие (может быть единственным симптомом аномалий в системе половых хромосом) [30].

Если у пациента имеются какие-либо из вышеперечисленных признаков, требуется направить его на цитогенетическое исследование.

Остановимся на основных синдромах, к которым могут приводить аномалии в системе половых хромосом.

Синдром Тернера

Синдром Тернера (в отечественной литературе известный как синдром Шерешевского — Тернера) развивается, если у женщины вместо двух X-хромосом имеется только одна — кариотип 45, X. В некоторых случаях может отсутствовать часть X-хромосомы (то есть имеет место ее частичная делеция) [13].

Частота данной аномалии 1:2000–1:2500 новорожденных девочек. Нередко встречаются мозаичные формы синдрома Тернера (кариотип 45, X/46, XX) [13, 99]. Клиническая картина при этом зависит от того, какой клон клеток преобладает. При низком уровне мозаицизма может вообще не быть никаких явных клинических симптомов. В 10–15 % случаев у женщин с мозаичным вариантом синдрома Тернера в части клеток обнаруживается Y-хромосома, что может быть причиной возникновения злокачественных опухолей гонад [99].

Фенотип при синдроме Тернера достаточно характерный: низкий рост (при чистой форме средний рост 140–147 см), широкая грудная клетка и увеличенное расстояние между сосков (гипертелоризм сосков), короткая шея с низким ростом волос на затылке, вертикальные крыловидные складки шеи.

Нередко встречаются пороки развития внутренних органов: в 30 % случаев — пороки сердца, в 40–60 % случаев — пороки мочевыводящей системы. Другие симптомы — это скелетные аномалии, проявляющиеся в виде вальгусной деформации локтевых суставов, укорочении конечностей и пястных костей. У некоторых больных с 3–4 лет появляются множественные пигментные невусы, либо витилиго.

У женщин с синдромом Тернера может быть нарушение слуха, развивающееся во взрослом возрасте. Иногда встречаются аномалии прикуса. В период новорожденности у девочек может быть лимфатический отек кистей и стоп, который к 2–3 годам проходит [99].

При УЗИ внутренних половых органов, как правило, определяется инфантильная матка, могут визуализироваться гонады в виде тяжелой соединительной ткани. В период полового созревания при синдроме Тернера будет задержка полового развития и первичная аменорея.

В детском и подростковом возрасте цели лечения синдрома Тернера — это оперативная коррекция ВПР (при наличии показаний), увеличение роста, формирование вторичных половых признаков. Кроме этого, учитывая гипоестрогению, важно проводить своевременную профилактику остеопороза. У больных детородного возраста одной из основных целей лечения является реализация репродуктивной функции.

Для увеличения роста используются препараты гормона роста («Нордитропин», «Хуматроп», «Растан»). Лечение стоит начинать в раннем детском возрасте и продолжать до достижения костного возраста 15 лет. Доза определяется эндокринологом. В среднем такая терапия дает + 1 см к росту на каждый год лечения, то есть если применять гормон роста 7 лет, то итоговый рост будет примерно на 7 см выше. Для девушки с ростом 140–145 см это достаточно существенно. В препубертатный период начинается терапия половыми гормонами.

Для профилактики остеопороза рекомендуется прием препаратов кальция в дозе 1 000–1 200 мг/сут. Терапия гормонов роста и эстрогенами также имеет большое значение для нормального формирования скелета.

Еще одна проблема женщин с синдромом Тернера — склонность к ожирению. Девочек стоит с раннего возраста приучать к правильному питанию и дозированным физическим нагрузкам. Учитывая риск развития сахарного диабета 2-го типа, стоит регулярно проводить контроль уровня сахара (хотя бы 2 раза

в год), по показаниям — оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Синдром Тернера сопровождаются нарушениями функции щитовидной железы: чаще гипотиреоз, но встречается и гипертиреоз.

Пациентки с синдромом Тернера страдают абсолютным бесплодием — реализация репродуктивной функции возможна только путем проведения ЭКО с донорской яйцеклеткой. При направлении на ВРТ важно оценить наличие противопоказаний к беременности, в первую очередь, кардиальные риски. Не рекомендуется включать в программу ЭКО пациенток с патологией аорты из-за повышенного риска материнской смертности [16].

У пациенток с мозаицизмом могут быть самостоятельные спонтанные менструации и даже овуляция, но при наступлении беременности существенно повышен риск невынашивания беременности.

Синдром полисомии X-хромосомы

У некоторых женщин в клетках присутствует три X-хромосомы — кариотип 47, XXX. А в редких случаях даже 4 или 5 (кариотип 48, XXXX или 49, XXXXX) [33].

Частота трисомии X-хромосомы точно неизвестна из-за скудной клиники, предполагается, что примерно 1:1000 новорожденных девочек. Фенотип при данной аномалии нормальный женский. У пациенток нормальный рост, правильные черты лица, пропорциональное женственное телосложение. Интеллект, как правило, нормальный (выраженное снижение интеллекта наблюдается при тетра- или пентасомии X-хромосомы) [99].

Период пубертата обычно протекает нормально, но далее возможно нарушение менструального цикла и вторичная аменорея. Фертильность может быть сохранена, но с возрастом риск бесплодия возрастает. Возможно развитие преждевременной недостаточности яичников [52].

Данная хромосомная аномалия может передаваться по наследству. Риск полисомии X для дочери носительницы — 50 %. Кроме того, у 50 % сыновей будет синдром Клайнфельтера (кариотип 47, XXY).

Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера развивается, если в кариотипе у мужчины имеется две X-хромосомы и одна Y-хромосома — кариотип 47, XXY. Частота встречаемости около 1:1 000 новорожденных мальчиков. Реже встречаются кариотипы 48, XXXY или 49, XXXXY, но в этом случае более выражены проблемы со здоровьем и наблюдаются интеллектуальные нарушения [13, 99].

Фенотип при этом синдроме мужской, как правило, отмечается высокий рост, евнухоидное телосложение с длинными конечностями. Вдобавок, лишняя X-хромосома добавляет такие черты, как горизонтальный рост волос на лобке и гинекомастия (увеличение молочных желез). Половые органы развиты по мужскому типу, но размер яичек резко уменьшен [13].

Такие мужчины страдают абсолютным бесплодием, связанным с атрофией семенных канальцев. При сдаче спермограммы выявляется аспермия. Основной путь реализации репродуктивной функции в семье — использование донорской спермы. Однако с помощью вспомогательных репродуктивных технологий есть возможность рождения ребенка от биологического отца с синдромом Клайнфельтера. Из половых желез выделяются сперматозоиды (технология TESE — testicular sperm extraction), далее проводится ЭКО + ИКСИ (инъекция сперматозоида в яйцеклетку) и перенос эмбриона в организме супруге.

Чаще всего синдром Клайнфельтера выявляется в подростковом возрасте, когда у мальчика отмечается задержка полового созревания. Родители обращают внимание на отсутствие или скудность полового оволосения, бывает ожирение по женскому типу. Иногда на «женственные» особенности фенотипа обращает

внимание врач-педиатр и направляет мальчика к эндокринологу. Несмотря на это, около 25 % случаев диагностируется только у взрослых [31, 60, 99].

Синдром полиигрик (синдром Якобса)

Эти пациенты имеют лишнюю Y-хромосому (кариотип 47, XYY). Данный синдром не имеет никаких типичных внешних проявлений, наличие пороков развития для него не характерно.

Среди пациентов с бесплодием носители лишней Y-хромосомы встречаются чаще, чем в общей популяции, но не все из них бесплодны. В XX веке существовало мнение о склонности носителей лишней Y-хромосомы к асоциальному поведению, но крупные исследования с адекватным дизайном такой взаимосвязи не выявили [99].

Контрольные задания

1. Составьте правильную последовательность фаз митоза:

- 1) профаза,
- 2) метафаза,
- 3) анафаза,
- 4) телофаза.

2. Отметьте на кариогamme какие пары хромосом являются метацентрическими, какие субметацентрическими, а какие акроцентрическими (рис. 2.9).

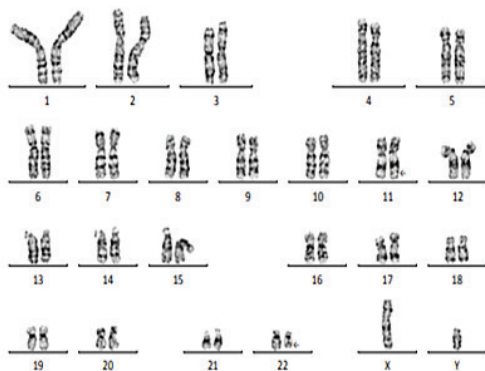


Рис. 2.9. Кариогamme для контрольного задания¹

3. Выберите, какие из перечисленных хромосомных аномалий совместимы с живорождением:

- 1) трисомия 21-й,
- 2) микроделеция 1-й хромосомы,
- 3) трисомия 16-й,
- 4) моносомия 13-й,
- 5) тетрасомия X,
- 6) дисомия Y,

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

- 7) трисомия 2-й,
- 8) дупликация участка 18-й хромосомы,
- 9) наличие маркерной хромосомы.

4. Объясните, чем отличаются сбалансированные и не сбалансированные хромосомные перестройки, перечислите основные виды хромосомных аномалий.

5. Используя рис. 2.5 и 2.6 определите варианты кариотипа зародыша после оплодотворения. Нарисуйте схему инсерции и формирования гамет при инсерции.

Тестовые вопросы

1. Какой из перечисленных синдромов не может быть выявлен при проведении стандартного кариотипирования?

- 1. Синдром Патау.
- 2. Синдром Тернера.
- 3. Синдром ДиДжорджи.
- 4. Триплоидия.

2. Среди всех числовых аномалий аутосом наиболее благоприятный прогноз характерен при синдроме:

- 1. Эдвардса.
- 2. Дауна.
- 3. Патау.
- 4. Трисомии 22-й хромосомы.

3. Укажите синдром, ассоциированный с аномалиями в системе половых хромосом:

- 1. Синдром Лежена.
- 2. Синдром Якобса.

3. Синдром Патау.
4. Синдром Вольфа-Хиршхорна.

4. Как называются концевые участки хромосом?

1. Теломеры.
2. Центромеры.
3. Плечи Хромосом.
4. Гистоны.

5. Тип деления клетки, в результате которого образуются половые клетки, называется:

1. Мейоз.
2. Митоз.
3. Интерфаза.
4. Цитокинез.

6. В какую фазы деления клетки цитогенетик с помощью микроскопии может оценить хромосомы?

1. Интерфаза.
2. Профаза.
3. Метафаза.
4. Телофаза.

7. Сколько хромосом в норме находится в сперматозоиде?

1. 23.
2. 22.
3. 46.
4. 69.

8. Хромосомная перестройка, для которой характерен разворот участка хромосомы на 180° называется:

1. Робертсоновская транслокация.
2. Ануеплоидия.
3. Инсерция.
4. Инверсия.

9. Триада симптомов: врожденные пороки сердца, иммунодефицит, умственная отсталость легкой степени характерна для синдрома:

1. Кошачьего крика.
2. Тернера.
3. ДиДжорджи.
4. Эдвардса.

10. Какой синдром встречается только у индивидумов мужского пола?

1. Тернера.
2. Клайнфельтера.
3. Патау.
4. Ди Джорджи.

11. При наличии сбалансированной робертсоновской транслокации 13:14 у одного из супругов повышен риск рождения ребенка с синдромом:

1. Патау.
2. Эдвардса.
3. Дауна.
4. ДиДжорджи.

Клиническая тератология

Раздел клинической генетики, изучающий этиологию, патогенез, клинические проявления, методы диагностики, лечения, профилактики врожденных пороков развития получил название *тератология* (от греч. *teratos* — урод, чудовище).

Основоположником экспериментальных исследований в области изучения нарушения развития считается французский ученый Э.Ж. Сент-Илер. Термин «тератология» был предложен его сыном в 1882 г. И.Ж. Сент-Илером — французским зоологом. Своими исследованиями он расширил, обобщил и систематизировал весь имеющийся к тому времени материал о врожденных пороках [8, 31, 89, 90].

Врожденные пороки развития

Врожденный порок развития (ВПР) или большая аномалия развития — это стойкое морфологическое изменение органа, части органа или большого участка тела, возникающее чаще внутриутробно, выходящее за пределы нормальных вариаций строения и нарушающее его функцию [8, 30, 88, 90].

По данным ВОЗ примерно у 1 из 33 новорожденных детей наблюдаются пороки развития, то есть ежегодно рождается при-

мерно 3,2 миллиона детей с ВПР. Частота встречаемости ВПР в популяции составляет в среднем от 3–6 %.

ВПР являются одной из основных причин детской инвалидности и смертности. По данным международных регистров, наиболее часто встречаются ВПР сердечно-сосудистой, мочеполовой, центральной нервной систем и конечностей. По данным EUROCAT (Европейская сеть надзора за ВПР) распространенность врожденных аномалий за период с 2005 по 2022 гг. на 10 000 рождений составила 259,24 (258,34–260,13) случаев. Диапазон распространенности ВПР по данным регионов России — 4,3–55 на 1 000 [31, 34, 88, 90]. Средний многолетний показатель популяционной частоты ВПР в Свердловской области составил 40,32 на 1 000 новорожденных (по данным мониторинга и регистра ВПР на базе КДЦ ОЗМР).

В научной литературе широко используются термины *врожденная аномалия* (congenital anomaly) или *врожденный дефект* (birth defect), под которыми в международной классификации болезней (МКБ) подразумеваются структурные, биохимические, функциональные нарушения, присутствующие у новорожденного, независимо от того, обнаруживаются ли они в это время или нет; вызванные унаследованным состоянием, либо средовым событием, предшествующим рождению [34, 88].

Существует несколько классификаций ВПР. Этиопатогенетическая классификация представлена на рис. 3.1.

Мальформация	Дизрупция	Деформация	Дисплазия
Структурный дефект органа или части органа в результате нарушения процессов развития под действием внутренних причин (часто наследственных), при этом зачаток органа изначально аномален	Морфологический дефект органа или части органа в результате внешнего препятствия на изначально нормальный процесс развития (амниотические тяжи, инфекции, травмы, нарушение кровообращения), уничтожение незаменимой нормальной ткани плода	Нарушение формы, размера или положения части тела, обусловленное механическими воздействиями на нормально развитие органы или части тела плода (маловодие, пороки или опухоли матки)	Нарушенная организация клеток в тканях и ее морфологический результат
<i>Примеры:</i> дефекты нервной трубки, ВПС, расщелина губы и неба	<i>Примеры:</i> ампутации конечностей плода амниотическими тяжами	<i>Примеры:</i> позиционная косолапость, асимметрия черепа	<i>Примеры:</i> дисплазия соединительной ткани

Рис. 3.1. Этиопатогенетическая классификация ВПР¹

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

По времени возникновения ВПР делят на гамето-, бласто-, эмбрио- и фетопатии (рис. 3.2).

Гаметопатии	Бластопатии	Эмбриопатии	Фетопатии
Мутации возникают в половых клетках (яйцеклетке или сперматозоиде)	Поражение бластоцисты (первые 15 дней после оплодотворения)	Повреждение эмбриона в период от 16-го до 8-й недели развития	Повреждение плода от 9-й недели развития до родов
<i>Примеры:</i> МВПР, ассоциированные с хромосомными аномалиями	<i>Примеры:</i> Сиамские близнецы	<i>Примеры:</i> ВПС, дефекты нервной трубки	<i>Примеры:</i> диабетическая фетопатия

Рис. 3.2. Классификация ВПР по времени возникновения¹

Также ВПР классифицируются по степени тяжести:

- 1) летальные — приводят к гибели, чаще сразу после рождения;
- 2) тяжелые (грубые) — требуют срочного медицинского вмешательства после рождения и/или значительно нарушающие качество жизни в дальнейшем;
- 3) умеренно тяжелые — требующие лечения, но не угрожающие жизни, незначительно нарушающие качество жизни;
- 4) малые аномалии развития — небольшие нарушения в строении органа, не сопровождающиеся нарушением его функции [53, 90, 99].

В медицинской практике также широко используется классификация аномалий развития, которая основана на органно-системном (анатомо-физиологическом) принципе.

К распространенным видам пороков в практике врача любой специальности относятся следующие:

- 1) агенезия — полное врожденное отсутствие органа;
- 2) аплазия — врожденное отсутствие органа с сохранением его сосудистой ножки;
- 3) атрезия и стеноз — соответственно полное отсутствие или сужение канала (отверстия);
- 4) врожденная гипоплазия — недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы (отношение

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

- абсолютной массы органа к абсолютной массе тела плода или ребенка, выраженное в процентах) или размеров органа, превышающее отклонение от средних показателей в две сигмы (средняя ошибка) для данного возраста: простая (без нарушения структуры) и диспластическая (с нарушением структуры);
- 5) врожденная гипотрофия — уменьшенная масса тела плода или новорожденного;
 - 6) врожденная гипертрофия (гиперплазия) — увеличенная относительная масса (размеров) органа за счет увеличения объема (гипертрофия) или количества (гиперплазия) клеток;
 - 7) гетероплазия — нарушение дифференцировки отдельных типов тканей, например, клетки плоского эпителия пищевода в дивертикуле Меккеля;
 - 8) гетеротопия — наличие клеток, тканей или участка органа в другом органе или в тех зонах органа, где в норме их не должно быть;
 - 9) эктопия — смещение органа в нетипичное для него место;
 - 10) дизрафия или арафия — незаращение эмбриональной щели (расщелина губы или неба, позвоночника);
 - 11) дисхрония — нарушение темпов развития (ускоренное или замедленное);
 - 12) макросомия (гигантизм) — увеличенная длина тела;
 - 13) неразделение (слияние) — может быть органа или монозиготных близнецов (краниопаги, торокопаги, сросшиеся черепами или грудными клетками близнецы);
 - 14) персистирование — сохранение эмбриональных структур, в норме исчезающих к определенному периоду онтогенеза, например, незаращение баталлова протока или овального окна у ребенка в возрасте старше трех месяцев;
 - 15) нарушение лобуляции — дополнительная доля легкого, печени;
 - 16) инверсия — зеркальное расположение органов;
 - 17) образование водянок — гидроцефалия, гидронефроз [4, 7, 8].

Для объяснения этиологических и патогенетических связей между разными типами аномалий развития предложены следующие понятия: следствие, синдром, ассоциация.

Синдром — комплекс множественных пороков и аномалий развития, патогенетически и этиологически связанных между собой; это устойчивое сочетание двух и более не индуцированных друг другом пороков развития в разных системах организма [52].

Следствие (аномалад, секвенция, вторичный порок) — комплекс пороков развития, возникающий вследствие действия одного ВПР или физического фактора, который вызывает каскад вторичных нарушений (связь между пороками патогенетическая). Например, спорадический аномалад Пьера-Робена, при котором первичным пороком является микрогения, а его следствием будут уменьшение ротовой полости, глоссоптоз, расщелина неба, отмечается затруднение дыхания, глотания [31, 52].

Ассоциация — неслучайное сочетание нескольких пороков и аномалий развития, наблюдающееся у 2 и более пациентов, не известных как синдром или следствие. Например, ассоциация OEIS — омфалоцеле, экстрофия мочевого пузыря, атрезия заднего прохода, дефекты позвоночника; ассоциация VACTERL — атрезия пищевода и заднего прохода, трахео-эзофагальные фистулы, пороки почек, сердца, дефекты позвоночника, радиальные дисплазии [31, 52, 90].

Этиология и патогенез ВПР

Врожденные пороки развития представляют обширную полиэтиологическую группу нарушений раннего и позднего онтогенеза. В большинстве случаев удастся установить мультифакторную природу врожденных аномалий. В происхождении пороков развития схематично можно выделить две группы факторов (Лазюк Г. И., 1982 г.) [88].

Эндогенные причины:

- 1) изменения наследственных структур (хромосомные аномалии, генные мутации);
- 2) эндокринные заболевания и метаболические дефекты у матери (сахарный диабет, гипотиреоз, фенилкетонурия и другие);
- 3) возраст родителей.

Экзогенные причины:

- 1) физические факторы: ионизирующая радиация, механические факторы, электромагнитное излучение, гипертермия и другие;
- 2) химические факторы: лекарственные препараты (ряд антиконвульсантов, противоопухолевые средства, талидомид, ретиноевая кислота, тетрациклин, стрептомицин, кокаин и другие), химические вещества, применяемые в промышленности и в быту, гипоксия, алкоголь и другие;
- 3) биологические факторы: вирус герпеса, цитомегаловирус, вирус краснухи, токсоплазмоз, сифилис и другие [30].

Процесс формирования аномалий и уродств у растений, животных, человека в результате нарушений процесса эмбрионального развития, обусловленных генетическими, экзогенными и эндогенными факторами, получил название *тератогенез*. Агенты, повреждающие зародыш, развивавшийся до этого воздействия нормально — *тератогены*. Тератогенный фактор не обязательно вызывает ВПР, но он обладает тератогенным потенциалом. Эффект тератогенного воздействия обычно наступает при пороговом значении дозы [88, 90].

К факторам, определяющим тератогенную активность, то есть частоту ВПР, их характер и тяжесть фенотипических проявлений относятся:

- 1) стадии эмбриогенеза (срок беременности), когда реализуется повреждение;
- 2) специфичность повреждающего агента и дозы;
- 3) длительность воздействия (краткосрочное или в течение всей беременности);

- 4) маршрут тератогена (насколько легко проникает через плацентарный барьер);
- 5) генотипические особенности матери (медленные метаболитаторы) и плода (гены предрасположенности) [31, 88, 90].

Результатом действия тератогенов могут быть не только ВПР плода, но также бесплодие, выкидыши (гибель зародыша), пренатальный дефицит роста, нарушения морфогенеза, нарушения развития и функции ЦНС, канцерогенез [31, 88].

Процесс индивидуального развития организма, начинающийся с момента оплодотворения, имеет ряд *критических периодов*, под которыми понимают время в эмбриогенезе, когда зародыш отличается повышенной чувствительностью к действию неблагоприятных факторов внешней среды.

Первый критический период совпадает с концом 1-й и началом 2-й недели эмбрионального развития (деление зиготы, имплантация). Зародыш обычно погибает при действии неблагоприятных факторов.

Второй период приходится на 3–8-ю неделю развития эмбриона, при этом действие тератогенного фактора часто индуцирует порок развития. В формировании любого органа также имеется предельный срок, в течение которого повреждающий фактор может вызвать повреждение в виде порока развития. Этот промежуток времени называется *тератогенным терминационным периодом* (например, для центральной нервной системы — это 3–6-я неделя для сердечно-сосудистой системы — 3–6-я неделя, для органов зрения — 4–8-я неделя гестации). Характер врожденного дефекта зависит от того, на каком этапе онтогенеза произошло нарушение [8, 31, 88, 89].

Реально зарегистрировано около 50 тератогенных факторов (половина из них лекарства). Вероятность проявления действия каждого из них составляет 1–18 % (в среднем 1–3 %). К критериям тератогенности факторов относятся:

- 1) доказана связь между действием фактора и формированием порока развития;
- 2) эпидемиологические данные подтверждают эту связь;

- 3) действие повреждающего фактора совпадает с критическими периодами внутриутробного развития;
- 4) при редком воздействии повреждающего фактора характерные пороки развития формируются редко [31, 88, 89].

Основные примеры доказанных тератогенов (наиболее частые и с характерными синдромами):

- 1) лекарства: андрогены, варфарин, дикумарол, дифенилгидантоин, триметадон, вальпроевая кислота, аминоптерин, изотретиноин, акутан, витамин А, ретиноиды, стрептомицин, тетрациклин, талидомид, диэтилсильбестрол, лизергиновая кислота;
- 2) инфекционные агенты: вирусы — краснуха, цитомегаловирус, простой герпес, парвовирус, варицелла; бактерии — сифилис; простейшие — токсоплазма;
- 3) физические факторы: ионизирующая радиация, гипертермия;
- 4) производственные факторы: органические растворители, метилртуть, полихлорбифенилы, газолин;
- 5) материнские факторы: диабет, алкоголь, курение, эндокринопатии, неполноценное питание [12, 31].

Основные фетопатии

Фетальный вальпроевый синдром

Фетальный вальпроевый синдром (ФВС) обусловлен приемом во время беременности противосудорожных препаратов вальпроевой кислоты.

Дети рождаются с дефицитом массы и длины тела. Типичны аномалии лица: небольшие орбиты, гипоплазия средней части лица, короткий вздернутый нос, длинный уплощенный фильтр, широкая переносица, эпикант, телекант, микрогнатия, малень-

кий рот, расщелина губы, расщелина неба, микропия, анотия. Также для синдрома характерны аномалии черепа: тригоноцефалия, узкий бифронтальный диаметр, синостоз швов.

К другим проявлениям синдрома относятся полидактилия, камптодактилия, тонкие длинные пальцы рук и ног, дефекты нервной трубки (спинномозговая грыжа), пороки сердца (ДМЖП, открытый артериальный проток (ОАП), коарктация аорты, стеноз аортального клапана, атрезия легочного ствола), гипоспадия, ВПР ЖКТ.

Реже у детей с ФВС описаны атрофия головного мозга, киста прозрачной перегородки, септооптическая дисплазия, косоглазие, нистагм, микрофтальм, катаракта, тугоухость и др. Возможно снижение интеллекта, аутизм, отставание в статико-моторном развитии [33].

Вальпроевая кислота является антагонистом фолиевой кислоты, поэтому при ее употреблении в течение беременности повышается риск дефектов нервной трубки у плода. При необходимости приема антиконсультантов в течение беременности рекомендуется прием высоких доз фолиевой кислоты (4–5 мг/сут) [102].

Фетальный синдром краснухи (синдром Грега)

Впервые синдром описан в 1941 г. офтальмологом Н. Грегом, который высказал предположение о связи между рождением детей с врожденной катарактой и прошедшей в то время эпидемией краснухи в Австралии.

Риск ВПР для плода у серопозитивных женщин (имеющих IgM) составляет 40–90 %.

Инфицирование плода вирусом краснухи может вызвать спонтанный аборт, преждевременные роды.

Типичны поражения сердца, органов зрения и слуха. Среди ВПР глаз отмечаются катаракта, микрофтальмия, пигментная ретинопатия, глаукома, миопия, страбизм, колобома. Постоянный

признак — нейросенсорная тугоухость (одно- или двусторонняя). Из ВПС встречаются ОАП, стеноз легочной артерии, ДМЖП. Характерно выделение вируса из различных тканей, выявление специфических антител в сыворотке плода.

У больных детей наблюдается умственная отсталость, дефицит роста, микроцефалия, гидроцефалия, пренатальная гипоплазия, иммунологический дефицит, персистенция вируса во многих органах, аномалии зубов, гемолитическая анемия [33].

Основным видом профилактики является иммунизация женщин до 25 лет не болевших краснухой и не вакцинированных. При планировании беременности рекомендуется определение антител (IgG и IgM) к вирусу краснухи для определения необходимости вакцинации [102].

Фетальный цитомегаловирусный синдром

Высокий риск развития данного синдрома связан с первичной цитомегаловирусной инфекцией в первой половине беременности.

У 10 % плодов имеются тяжелые ВПР. Характерны внутриутробная задержка роста, гепатоспленомегалия, желтуха, инфицирование плода цитомегаловирусом. Дети рождаются недоношенными, с низкой массой тела.

Нередко отмечаются микроцефалия, перивентрикулярные кальцификаты (энцефалит), гидроцефалия, умственная отсталость, гипотония, судороги.

Возможно поражение глаз: страбизм, хореоретинит, микрофтальмия, катаракта, кальцификаты в сетчатке. Часто у детей выявляется тромбоцитопения, гемолитическая анемия, петехии.

Профилактика: избегать контактов с детьми дошкольного возраста, пренатальная диагностика (УЗИ) — вентрикуломегалия, кальцификаты в головном мозге [33, 88].

Фетальный алкогольный синдром (алкогольная эмбриофетопатия)

В 1968 г. французский врач Поль Лемуан и его команда впервые научно описали детей, пораженных злоупотреблением алкоголя беременными.

Алкоголь признан самым часто употребляемым беременными тератогеном. Частота фетального алкогольного синдрома (ФАС) в США — от 0,2 до 2 на 1 000. При хроническом алкоголизме матери риск развития ФАС составляет 25–45 %. Токсические эффекты алкоголя зависят от момента и длительности его употребления (дозозависимый эффект).

Последствия ФАС:

- 1) пре- и постнатальная задержка роста;
- 2) изменения со стороны ЦНС (легкая или умеренная УО);
- 3) черепно-лицевые дисморфии (эпикант, маленькие глазные щели, птоз, микрогения);
- 4) ВПР внутренних органов и скелета (воронкообразная грудная клетка, пороки сердца, крипторхизм и гипоплазия мошонки) [33, 88].

Профилактикой ФАС является полный отказ от употребления алкоголя в период беременности.

Диабетическая фетопатия

Диабетическая фетопатия (ДФ) может развиваться у плодов и новорожденных, матери которых страдают сахарным диабетом или гестационным сахарным диабетом (ГСД).

Впервые симптомокомплекс, включающий большую массу тела новорожденного, характерные фенотипические проявления и другие патологические состояния периода новорожденности, был описан Р. Клоос в 1951 г. как «диабетическая эмбриопатия», а в 1955 г. Ворм описал его как «диабетическую фетопатию» [46].

ДФ характеризуется полисистемным поражением, метаболическими и эндокринными дисфункциями. Ведущим симптомом ДФ является макросомия (рождение ребенка с массой выше 4 кг) [49]. При этом у плода отмечается увеличение массы тела за счет избыточного отложения жира при отсутствии дополнительного роста костей.

Новорожденные с ДФ имеют «кушингоидный» внешний вид: «лунообразное» лицо, короткую шею, избыточное отложение жира на туловище и грудной клетке с относительно короткими и тонкими конечностями и маленькой головой, ярко-красные кожные покровы с периферическим отеком кистей и стоп, гипертрихоз [49]. Иногда ДФ сопровождается тромбогеморрагическим синдромом.

Профилактикой ДФ является контроль уровня глюкозы в течение беременности (норма для беременных $< 5,1$ ммоль/л) [29]. При выявлении гипергликемии беременных рекомендуется назначение диеты № 9 и ежедневный контроль гликемии. При выявлении начальных признаков ДФ у плода (по УЗИ) беременная направляется к эндокринологу для решения вопроса о назначении инсулина [29, 46, 49].

Малые аномалии развития

Малая аномалия развития (МАР) — это стойкое морфологическое нарушение органа, участка тела, не выходящее за пределы вариаций или находящееся у крайних границ вариаций строения и не сопровождающееся нарушением его функции. Известно около 200 МАР. Малые аномалии развития с разной частотой распространены в популяции в рамках нормальной вариабельности. Например, сросшиеся брови, поперечная складка ладони, гипертелоризм, деформация ушных раковин, клинодактилия мизанца, гипертрихоз и др.

Малые аномалии развития (МАР) не имеют серьезного медицинского или косметического значения, но нередко выступают как важные симптомы наследственной патологии. Выявление данных изменений фенотипа ребенка требует динамического на-

блюдения за ним и проведения цитогенетического и ультразвукового исследований.

В диагностических целях следует учитывать 3 важных параметра МАР: количество МАР, сочетание и качество. При наличии 3—5 и более микропризнаков часто выявляются большие аномалии развития или нарушения интеллекта. В качестве маркеров некоторых наследственных заболеваний и синдромов могут рассматриваться комплексы из 4—5 и более МАР. Например, полидактилия, гипертелоризм глаз и сосков, дополнительные соски предполагают высокую вероятность наличия у пациента пороков мочевого пузыря и мочевыводящей системы.

Большое значение имеет сочетание МАР. Например, для синдрома Дауна характерно наличие монголоидного разреза глаз, эпиканта, брахидактилии, клинодактилии мизинцев, сандалевидной щели на стопах, поперечной ладонной складки. Наибольшее диагностическое значение имеет характер МАР, т. е. выделение таких признаков, которые среди здоровых пациентов почти не встречаются: крыловидные складки шеи (синдром Тернера, синдром Нунан), постаксиальная полидактилия (синдром Барде-Бидля), вертикальные насечки на мочке уха (синдром Беквита-Видемана).

Наибольшей значимостью обладают такие микропризнаки, которые встречаются редко среди больных с наследственной и врожденной патологией и в популяции здоровых людей. Например, диастема (частота в популяции 15 %) и гиподонтия (очень редко встречающийся признак) несут разную диагностическую нагрузку. Отдельные микропризнаки встречаются чаще у недоношенных и маловесных детей. МАР могут быть этническими особенностями, например, эпикант является нормой у монголоидной расы [31].

Мониторинг ВПР

Среди профилактических программ здравоохранения одно из ведущих мест занимает мониторинг врожденных пороков развития. Основная цель мониторинга — контроль над частотой

ВПР и предупреждение их появления в популяции. Для выполнения этой цели программы мониторинга направлены на решение следующих задач:

- 1) определение частот ВПР в популяции;
- 2) изучение динамики частот ВПР;
- 3) проведение эпидемиологических исследований ВПР;
- 4) изучение этиологии ВПР;
- 5) выявление и контроль новых тератогенных факторов среды;
- 6) оценка влияний на популяционные показатели частот ВПР программ пренатальной диагностики и первичной профилактики [20, 34].

С 1 января 1999 г. учет врожденных аномалий в нашей стране осуществляется в режиме общероссийской программы мониторинга ВПР (приказ МЗ России № 268 от 10.09.98 г. «О мониторинге врожденных пороков развития у детей»). Мониторинг ВПР в Свердловской области проводится на базе КДЦ ОЗМР с 1992 г. в рамках регионального регистра (компьютеризированная программа «Пробанд»). С 2012 года все сведения о пороках вносятся в единый общероссийский регистр — компьютерная программа «Мониторинг врожденных пороков развития». Данная программа позволяет достигнуть единого подхода к слежению за частотой ВПР, их структурой и динамикой в отдельных территориях РФ и России в целом, обеспечивает эпидемиологические исследования с целью изучения характера, структуры, уровней, динамики и тенденций распространенности ВПР в территориях субъектов РФ.

Для того чтобы регистр содержал максимально полную, детальную и качественную информацию обо всех случаях и типах ВПР, в него должны включаться:

- 1) данные по врожденным аномалиям у живорожденных детей и у мертворожденных детей (весом более 500 г при сроке беременности более 22 недель);
- 2) данные по индуцированным абортam, проведенным по медицинским показаниям после пренатальной диагностики (в случае выявления ВПР), после патологоанатомической верификации.

Для полноты сбора данных используются различные источники информации, что дает возможность получить сведения о врожденных пороках не только среди новорожденных, но и среди детей различных возрастов и взрослых:

- 1) стандартные извещения о ВПР — форма № 025—11/у-98;
- 2) амбулаторные карты беременных — форма № 096у;
- 3) генетические карты, истории болезни детей — № 112;
- 4) сведения из прозектур — форма № 013/у.

При проведении мониторинга используется когортный метод сбора информации, являющийся наиболее подходящим для быстрого популяционного мониторинга. При этом подходе для всей выборки новорожденных с ВПР регистрируется несколько основных показателей: срок родов, пол ребенка и масса тела при рождении, возраст матери, место проживания и другие. Данные параметры выбраны в связи с тем, что они существенны для интерпретации частот ВПР, и могут быть легко получены из медицинской документации.

Большое значение имеет выделение и определение тех состояний, которые должны регистрироваться. В идеальной ситуации регистр должен содержать детальную информацию обо всех случаях ВПР.

Сейчас в большинстве систем мониторинга в обязательном порядке синдром Дауна, все случаи МВПР, а также следующие изолированные пороки развития:

- 1) анэнцефалия;
- 2) спинномозговая грыжа;
- 3) энцефалоцеле;
- 4) врожденная гидроцефалия;
- 5) микротия, аотия;
- 6) расщелина нёба;
- 7) расщелина губы и/или нёба;
- 8) транспозиция крупных сосудов;
- 9) гипоплазия левых отделов сердца;
- 10) атрезия пищевода;
- 11) атрезия ануса;

- 12) агенезия или дисгенезия почек;
- 13) гипоспадия;
- 14) эписпадия;
- 15) экстрофия мочевого пузыря;
- 16) редукционные пороки конечностей;
- 17) диафрагмальная грыжа;
- 18) омфалоцеле;
- 19) гастрошизис.

На международном уровне мониторинговые регистры ВПР возникли еще в 60-е годы прошлого века, к началу 90-х годов сформулированы базовые принципы их организации. В настоящее время мониторинг ВПР осуществляется в большинстве стран Европы и Америки. Эффективность систем мониторинга увеличивается, если они объединены в международную базу данных. Поэтому еще в 70-е годы XX века образовались две международные организации, которые тесно сотрудничают между собой: EUROCAT (European Registration of Congenital Abnormalities and Twins — Европейская регистрация врожденных аномалий и близнецов) и ICBDSR (International Clearinghouse Birth Defects Monitoring System — Международная система мониторинга врожденных дефектов).

Международная система мониторинга ВПР ICBDSR была учреждена в 1974 г. в г. Хельсинки. Она представлена 47 региональными программами из 31 страны Европы, Азии, Америки и Африки. С 2004 г. носит название International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR).

В 1978 г. была официально создана при поддержке Европейского Экономического Сообщества (ЕЭС) международная организация по совместной деятельности в исследованиях врожденных аномалий и многоплодных беременностей — EUROCAT. Данная система мониторинга состоит из 35 регистров из 21 страны Европы [19, 21].

Контрольные задания

1. Сопоставьте перечисленные аномалии с типом ВПР:

Врожденная косолапость	МАЛЬФОРМАЦИЯ
Полидактилия	
Микроцефалия при ФАС	ДЕФОРМАЦИЯ
Мышечная кривошея	ДИЗРУПЦИЯ
Аплазия лучевой кости при талидамидной эмбриопатии	ДИСПЛАЗИЯ
Изменение структуры соединительной ткани при синдроме Марфана	

2. Перечислите цель и задачи мониторинга ВПР.

3. В чем заключается первичная и вторичная профилактика ВПР?

4. Напишите эссе на тему: «ВПР у плода. Есть ли показания для прерывания беременности?».

5. Семья обратилась на консультацию генетика в связи с желанием усыновить мальчика трех лет из детского дома. На осмотре у ребенка выявлены МАР: узкие глазные щели, веки слегка опущены, микрогения. Рост 85 см, вес 10,6 кг. Речь скудная, говорит короткими фразами, но вопросы отвечает односложно, обращенную речь понимает, на осмотр реагирует спокойно. Из анамнеза известно, что ребенок родился в доношенном сроке с весом 2750 г, длиной 47 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов, раннее развитие с небольшой задержкой (держит голову с 3 месяцев, сидит с 8 месяцев, ходит без поддержки с 18 месяцев). Данных

о течении беременности и о наследственности нет. Дайте ваше заключение о состоянии здоровья ребенка.

6. На прием генетика обратилась пациентка 29 лет с эпилепсией. Первые приступ возник в возрасте 15 лет на фоне высокой температуры, через 2 недели приступ повторился при полном выздоровлении, была госпитализирована, после обследования поставлен диагноз эпилепсия. В настоящее время достигнута медикаментозная ремиссия, в течение 4 лет приступов не было. Принимает 500 мг «Депакин Хроно» 2 раза в сутки. Какие рекомендации необходимо дать пациентке для снижения риска развития ВПР у плода в течение беременности?

7. Составьте мини-гlossарий из следующих терминов: микрогения, анэцефалия, полидактилия, гастрошизис, омфалоцеле, крипторхизм, микротия, гипоспадия, гипертелоризм, эпикант, колобома, диастема.

Тестовые вопросы

1. Подберите термин для следующего определения: «Морфологический дефект органа, части тела в результате нарушения процесса развития под действием внутренних причин».

1. Мальформация.
2. Дизрупция.
3. Деформация.
4. Дисплазия.

2. Подберите наиболее точный термин для следующего определения: «Морфологический дефект ткани в результате нарушений тканевого морфогенеза».

1. Мальформация.
2. Дизрупция.

3. Деформация.
4. Дисплазия.

3. ВПР чаще всего формируются на следующем этапе онтогенеза:

1. Эмбриональном.
2. Плодном.
3. Постнатальном.
4. Преимплантационном.

4. Какая часть тела наиболее информативно в отношении МАР?

1. Кисть.
2. Стопа.
3. Туловище.
4. Лицо.

5. Комплекс изменений в виде косолапости нижних конечностей и нарушения функции органов малого таза у ребенка со спинномозговой грыжей следует расценить, как:

1. Ассоциацию.
2. Синдром.
3. Секвенцию (последовательность или следствие).
4. Малые аномалии развития.

6. Наиболее частой причиной врожденных деформаций являются:

1. Механические причины.
2. Врожденные пороки развития.
3. Функциональные нарушения.
4. Хромосомные аномалии.

7. При воздействии тератогена в каком сроке беременности наиболее вероятно формирование ВПР у плода:

1. Первые 2 недели после оплодотворения.
2. 3–8 неделя развития эмбриона.
3. 10–12 недель беременности.
4. После 20 недель беременности.

8. Следствием какой инфекции является развития синдрома Грегга у плода?

1. Ветряная оспа.
2. Краснуха.
3. Коронавирусная инфекция.
4. Токсоплазмоз.

9. Симптомом какой фетопатии чаще всего является макросомия?

1. Цитомегаловирусной.
2. Диабетической.
3. Вальпроевой.
4. Алкогольной.

10. Какой витамин в больших дозах является тератогеном?

1. Фолиевая кислота.
2. Токоферол.
3. Ацетилсалициловая кислота.
4. Ретинол.

Диагностика и лечение наследственных болезней

Методы исследования в генетике

Основные методы, которые используются для диагностики наследственных заболеваний:

- 1) сбор анамнеза и составление родословных, клиническая диагностика;
- 2) биохимические методы диагностики;
- 3) анализ хромосом (анализ кариотипа, ХМА, FISH);
- 4) поиск мутаций в генах (MPLA, ПЦР, секвенирование).

При осмотре пациента в генетике используется *синдромологический анализ (СА)*. СА — это обобщенный анализ всех фенотипических признаков с целью выявления самостоятельной нозологической единицы [99]. Для облегчения верификации диагноза врач-генетик в своей работе нередко использует различные базы данных и компьютерные диагностические программы, например базу OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man — онлайн-база заболеваний с менделевским типом наследования у человека, omim.org) или приложение FaceToGene. Для унификации терминов в обозначении были разработаны стандарты терминологии, объединенные в международном ресурсе HPO — Human Phenotype Ontology (Онтология фенотипа человека).

Одной из особенностей наследственных заболеваний является семейный характер. Анализ родословной позволяет выделить спорадические и семейные случаи заболевания и помогает определить тип наследования заболевания [99]. Символы родословных представлены в прил. 2. Пример родословной показан на рис. 4.1.

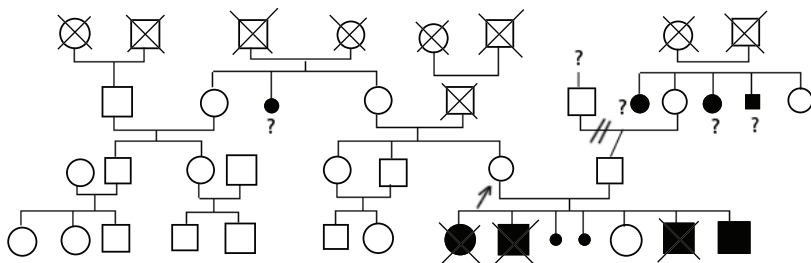


Рис. 4.1. Пример родословной¹

При составлении родословной важно соблюдать следующие правила:

- 1) составление родословной начинают с пробанда: братья, сестры располагаются в порядке рождения слева направо, начиная со старшего;
- 2) все члены родословной располагаются строго по поколениям в один ряд;
- 3) поколения обозначаются римскими цифрами слева от родословной сверху вниз;
- 4) арабскими цифрами нумеруется слева направо (в один ряд) потомство одного поколения;
- 5) мужчины изображаются в виде квадратов, женщины в виде окружностей [31].

Биохимические показатели при наследственных болезнях можно разделить на метаболиты, ферменты, прочие белки, не являющиеся ферментами [99].

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

В последние годы появились высокопроизводительные технологии, позволяющие в одном анализе определить маркеры одновременно множества заболеваний [100]. Одна из них — *тандемная масс-спектрометрия (ТМС)*. Это метод, позволяющий с большой точностью в микроколичествах биоматериала определить концентрации сотен различных соединений, при этом возможно одновременное проведение большого количества исследований [100]. ТМС широко используется при проведении неонатального скрининга.

Для количественного анализа метаболитов также используются такие методы, как газовая хроматография и высокоэффективная жидкостная хроматография [99]. *Газовая хроматография (ГХ)* — разделение смесей между подвижной (газ-носитель) и неподвижной фазами хроматографической колонки. Ограничением применения этого метода является термонеустойчивость соединений. С помощью этого метода выявляют органические ацидурии, пероксисомные болезни, митохондриальные болезни, болезни холестерина обмена.

При высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) подвижной фазой здесь является жидкость. *ВЭЖХ* — классический метод диагностики аминокислотопатий. Кроме того, метод эффективен для выявления нарушения обмена углеводов, эндокринопатий, нарушений цикла мочевины и пр.

Более полную информацию о содержащихся метаболитах в биологических жидкостях (сколько компонентов составляет биологическую жидкость, качественные характеристики этих компонентов и каково содержание каждого компонента смеси) дает прибор, основанный на комбинации газовой хроматографии или ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором (хромато-масс-спектрометрия) [31].

Для определения активности ферментов применяют флуориметрические, спектрофотометрические и масс-спектрометрические методы. Для анализа прочих белков используется иммуноферментный анализ, а также методы масс-спектрометрии [99]. Измерение активности продуктов дефектного гена проводится

в клеточных культурах, поэтому материалом для исследования являются лимфоциты периферической крови, эритроциты, культура кожных фибробластов, мышечные биоптаты и т. д. Наиболее часто определяют активность ферментов с использованием естественных или искусственных субстратов, которые эти ферменты в норме метаболизируют. Как правило, субстрат имеет хромогенную, флуорогенную или радиоактивную метку и в случае, если фермент с нормальной активностью расщепляет его, исход реакции регистрируется специальными методами. Спектрофотометрические и флуориметрические методы используют в диагностике лизосомных болезней накопления, дефектов дыхательной цепи митохондрий. Радиоактивно-меченые субстраты применяются в диагностике органических ацидурий, нарушения обмена углеводов, гликопротеидов [31].

Методы анализа хромосом подробно описаны в разделе «Цитогенетика».

Для поиска конкретных мутаций отдельных генов чаще всего используются методы ПЦР и MLPA. *Полимеразная цепная реакция (ПЦР)* — это лабораторный метод копирования ДНК, с помощью которого создается множество копий определенного участка ДНК. *MLPA* — это мультиплексная лигазная цепная реакция (multiplex ligation-dependent probe amplification). Это быстрый высокоспецифичный метод. ПЦР и MLPA могут использоваться для поиска точковых однонуклеотидных замен или анализа делеций и дупликаций в генах.

Мощный прорыв в генетике был совершен после внедрения технологии секвенирования генов. *Технология секвенирования* может определять порядок нуклеотидов в ДНК [10]. В отличие от MPLA и ПЦР, метод секвенирования позволяет исследовать всю кодирующую последовательность гена, то есть определить в нем любые мутации, а не только проанализировать конкретные известные точки.

Эта технология значительно упростила диагностику генетически-гетерогенных состояний, заболеваний с общими клиническими проявлениями, а также редких болезней.

В настоящее время с помощью метода NGS (секвенирование нового поколения) можно провести различные по объему исследования:

- 1) секвенирование конкретного гена;
- 2) панель генов — некоторый набор генов, ассоциированных с заболеваниями со сходным фенотипом (например, предлагаются панели «Наследственные эпилепсии», «Заболевания соединительной ткани», «Наследственные заболевания сердца», «Наследственный рак» и др.);
- 3) секвенирование экзона — анализ всех кодирующих последовательностей (экзонов) всех описанных генов;
- 4) полное секвенирование генома — анализ как кодирующих областей (экзонов), так и не кодирующих (интронов), а также анализ митохондриального генома.

Особенностью метода секвенирования (NGS) является то, что мы не знаем заранее, какие мутации и в каких генах будут выявлены. Из-за анализа большого количества генов будет получен колоссальный объем информации, для правильной интерпретации которой требуется специальная биоинформатическая обработка [61].

Могут быть выявлены какие-то генетические варианты с неуточненным клиническим значением, для уточнения значимости которых требуется дополнительное обследование и медико-генетическое консультирование [40].

Даже если при проведении секвенирования не выявлено патогенных мутаций, невозможно полностью исключить генетическую природу заболевания у пробанда, так как:

- 1) в гене может быть мутация, не детектируемая данным методом;
- 2) мутация может локализоваться в другом гене, секвенирование которого не проводилось;
- 3) мутация, ответственная за заболевание, на сегодняшний день не изучена и не описана, как патогенная [99].

Ни один метод исследования не позволяет полностью исключить наследственный характер патологии.

Подходы к терапии наследственных заболеваний

Попытки лечения больных с наследственной патологией предпринимались всегда, несмотря на существование ошибочной теории об абсолютной неизлечимости этих заболеваний и вырождения семей с наследственными болезнями. Благодаря существенному прогрессу теоретической и практической медицины, а также всех разделов генетики многие наследственные заболевания успешно лечатся.

При лечении наследственных заболеваний и болезней с наследственной предрасположенностью используются те же подходы, что и при заболеваниях любой другой этиологии (симптоматические, патогенетические и этиологические) [30].

Симптоматическое лечение

В настоящее время симптоматическое лечение для большинства наследственных форм является единственным возможным. Классическим примером такого вида лечения являются некоторые методы лечения муковисцидоза. При наличии симптоматики со стороны поджелудочной железы назначаются ферментные препараты, при изменении функции печени — гепатопротекторы. Нарушения дыхательной функции наиболее сложно поддаются коррекции. Для этого применяются бронхоспазмолитические и муколитические препараты. Для борьбы с инфекционными осложнениями используется широкий спектр противовоспалительной терапии. При лечении муковисцидоза широко применяются физиотерапевтические процедуры, массаж, ингаляции, лечебная гимнастика. Необходимо подчеркнуть, что симптоматическая терапия будет использоваться и в дальнейшем, наряду с самыми современными методами патогенетического и этиологического лечения.

Хирургическое лечение также можно отнести к симптоматическому. Этот вид лечения занимает существенное место в помощи больным с наследственной патологией, в частности с врожденными аномалиями развития. Зачастую необходимость в хирургической коррекции возникает непосредственно сразу после рождения ребенка (стенозы и атрезии пищевода, атрезии ануса и др.) [30].

Некоторые пациенты с наследственными заболеваниями нуждаются в постоянном уходе и наблюдении медицинских работников. Важно, чтобы при этом была оказана психологическая поддержка здоровым родственникам.

Работа с родственниками и обучение их навыкам ухода за больным в паллиативном состоянии — это важнейшая часть ухода за пациентами с наследственной патологией [60]. В Свердловской области на базе ОДКБ № 1 функционирует областной центр паллиативной помощи детям «Детский хоспис», в задачи которого входит:

- 1) выявление пациентов с хроническими неизлечимыми прогрессирующими заболеваниями или состояниями, нуждающихся в оказании паллиативной медицинской помощи;
- 2) обеспечение преемственности в оказании первичной и специализированной паллиативной медицинской помощи детям в амбулаторных и стационарных условиях;
- 3) оказание комплексной помощи, включающей медицинские вмешательства, психологические и социальные мероприятия и уход, осуществляемые в целях улучшения качества жизни и направленные на облегчение боли, других тяжелых проявлений заболевания;
- 4) консультирование родителей или законных представителей, иных родственников детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи, и обучение их навыкам ухода за тяжелобольными детьми;
- 5) предоставление медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека.

Патогенетическое лечение

Благодаря знаниям молекулярной и биохимической генетики появляются новые возможности изучения патогенеза каждого заболевания, а соответственно и разработки новых методов патогенетической терапии. При патогенетических подходах к лечению наследственной патологии исходят из того, что у больных либо образуется аномальный белок (фермент), либо нормального белка вырабатывается недостаточно. За этим следует изменение цепи превращения субстрата или его продукта. Лечение болезни можно проводить на различных этапах развития патологического процесса. Выделяют фермент-заместительную и фермент-индуцирующую терапию (стабилизация белков при их взаимодействии с определенными веществами).

В целом патогенетические подходы к лечению наследственной патологии можно представить следующим образом:

- 1) если ген не работает, то необходимо возместить его продукт;
- 2) если ген производит то, что нужно, и образуются токсические продукты, то необходимо удаление таких продуктов и возмещение основной функции;
- 3) если ген производит много продукта, то избыток последнего удаляют.

Важным методом лечения наследственных болезней обмена веществ является диетотерапия.

Трансплантация органов и тканей как метод лечения наследственных болезней в настоящее время находит широкое применение в медицинской практике [31].

К патогенетической терапии можно отнести также использование стволовых клеток. Стволовые клетки — это недифференцированные клетки, которые могут дифференцироваться и образовать определенный тип клеток. Использование стволовых клеток направлено на создание специализированных органов из любой клетки, либо на регенерацию тканей и восстановление их функций [10].

Этиологическое лечение

Этот вид лечения наиболее перспективен, т.к. полностью устраняет причину заболевания, а соответственно и полностью излечивает его. Сложности этиологического лечения наследственных болезней очевидны, хотя уже имеются определенные возможности для их решения.

В настоящее время лечение наследственных болезней представляет собой очень сложную задачу. К сожалению, далеко не всегда удается добиться хорошего эффекта. Но следует отметить, что за последнее десятилетие определенный прогресс в лечении наследственной патологии достигнут. Это находит свое отражение в увеличении продолжительности жизни больных, в улучшении репродуктивной способности, в нормализации соматического развития при некоторых заболеваниях. Проводимое лечение при некоторых заболеваниях (например, фенилкетонурии) позволяет детям получать образование, а в дальнейшем и работу, т.е. больные становятся полностью социально адаптированными [31].

В технологиях генной терапии в клетках «вставляют» генетический материал, чтобы исправить мутацию, приводящую к генетическому заболеванию. Ученые разработали инновационные молекулярные инструменты (инженерные нуклеазы), которые разрезают ДНК в специфическом участке и позволяет внедрить новый фрагмент ДНК в определенное место, чтобы заменить мутацию на нормальную последовательность ДНК [10]. В большинстве случаев в генной терапии используют вектор (агент, который доставляет правильный фрагмент ДНК в необходимое место) для переноса исправленного гена в клетку-мишень. Самыми эффективными векторами являются вирусы — они достаточно устойчивы и способны встраиваться в геном хозяина [10]. На сегодняшний день наблюдается прогресс в генной терапии гемофилии В, наследственной дистрофии сетчатки и рака.

Примером генотерапевтического препарата является онасемноген абепарвовек («Золгенсма»), использующийся в терапии

спинальной мышечной атрофии (СМА). Препарат представляет собой функциональную копию гена SMN1, доставляемую в клетки с помощью аденоассоциированного вируса серотипа 9 (AAV9). Препарат вводится однократно через внутривенную инфузию. Эффективность и безопасность препарата были подтверждены на основе результатов нескольких клинических исследований [39, 43]. В РФ препарат «Золгенсма» был зарегистрирован в 2021 г. Было проведено исследование для оценки безопасности и эффективности онасемноген абепарвовета у детей со СМА. Из 10 пациентов со СМА, получивших инъекцию препарата, 7 (70%) в течение полугода продемонстрировали положительную динамику моторного развития [50].

Революционной является технология редактирования генома. Новейшая технология высокоточного редактирования генома носит название CRISPR-Cas9 (CRISPR — короткие однонуклеотидные повторы, регулярно расположенными группами). В технологии CRISPR-Cas9 используют короткие РНК-последовательности, чтобы точно направить нуклеазу к специфической последовательности ДНК. После того, как геномная последовательность разорвана, специфические ферменты могут заменить последовательность ДНК в самом месте разрыва или рядом [10]. Уже сегодня быстро развивающиеся технологии редактирования генома из научно-исследовательских лабораторий переходят в клиническую практику. Разработаны принципиально новые методы изменения генома человеческих эмбрионов на ранних стадиях развития. Буквально в ближайшие несколько лет ожидается появление персонализированной геномной медицины нового уровня. В этой связи крайне важно развитие этической и нормативно-правовой баз, касающихся технологий геномного редактирования [59].

Контрольные задания

1. Охарактеризуйте родословную, изображенную на рис. 4.1. Предположите, какой тип наследования изображен на этой родословной.

2. Выберите наиболее подходящий вариант исследования в каждой ситуации, объясните свой выбор:

Подозрение на конкретное наследственное заболевание, для которого описаны известные мутации в конкретном гене

Анализ кариотипа

Подозрение на хромосомную патологию (числовые аномалии хромосом, крупные структурные перестройки)

Хромосомный микроматричный анализ

Множественные микроаномалии развития у пациента, однако синдром с нарушением количества хромосом мало вероятен

Поиск частых мутаций методом ПЦР или MLPA

Не исключается наследственное заболевание, есть случаи аналогичного заболевания в семье, однако заподозрить какой-то конкретный синдром затруднительно

NGS: анализ панели генов или полное секвенирование экзона

Вероятно наличие наследственного заболевания, однако кариотип в норме, при анализе панели генов патогенных мутаций не выявлено

Полное секвенирование генома

3. Подготовьте сообщение о симптоматическом, патогенетическом и этиотропном лечении муковисцидоза и СМА.

Тестовые вопросы

1. Газовая хроматография не используется для диагностики:

1. Пероксисомных болезней.
2. Митохондриальных заболеваний.

2. Хромосомных болезней.
3. Болезней холестерина обмена.

2. Для проведения неонатального скрининга используется:

1. Кариотип.
2. TMC.
3. XMA.
4. NGS.

3. Проанализировать всю кодирующую последовательность генов позволяет метод:

1. Кариотип.
2. TMC.
3. XMA.
4. NGS.

4. Исследование, которое включает в себя анализ всех кодирующих последовательностей всех генов называется:

1. Хромосомный микроматричный анализ.
2. Полное секвенирование интрона.
3. Полное секвенирование экзона.
4. Полное секвенирование генома.

5. Приложение FaceToGene может использоваться при:

1. Проведении синдромологического анализа.
2. Составлении родословной.
3. Интерпретации данных NGS.
4. Общении со слабослышащими пациентами.

6. Стандарты терминологии, которую необходимо использовать при описании фенотипа пациента содержит ресурс:

1. OMIM.
2. Gene Reviews.
3. HPO.
4. ISCN.

7. К какому виду лечения относится диетотерапия:

1. Симптоматическое.
2. Патогенетическое.
3. Этиотропная.
4. Паллиативная помощь.

8. Недифференцированные клетки, которые могут дифференцироваться и образовать определенный тип клеток носят название:

1. Блестомеры.
2. Стволовые клетки.
3. Экзоны.
4. Трансгенные клетки.

9. Технология высокоточного редактирования генома носит название:

1. CRISPR-Cas9.
2. NGS.
3. MLPA.
4. OMIM.

10. В настоящее время разработан генотерапевтический препарат для лечения:

1. Синдрома Дауна.
2. Коронавирусной инфекции.
3. Спинальной мышечной атрофии.
4. Генная терапия в настоящее время не используется в реальной клинической практике.

Профилактика врожденной и наследственной патологии

Существует 3 уровня профилактики врожденной и наследственной патологии (рис. 5.1).

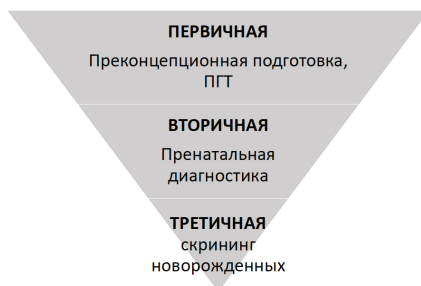


Рис. 5.1. Три уровня профилактики¹

Преимплантационная подготовка

Преимплантационная подготовка — это комплекс профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, направленных на оценку факторов риска, устранение или уменьшение их влияния, подготовку пары к зачатию и рождению здорового ребенка [102].

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

При преконцепционной подготовке будущие родители информируются о факторах риска, которые увеличивают риск неблагоприятного исхода беременности и/или рождения ребенка с наследственными заболеваниями или ВПР.

Возраст женщины — это доказанный немодифицируемый фактор риска невынашивания беременности и хромосомных аномалий у плода. Женщины должны быть информированы, что наименьший риск и наибольшие шансы благоприятного исхода беременности имеются в возрасте 20–35 лет. Особенно существенно и с максимальной скоростью риск возрастает после 40 лет.

Курение имеет отрицательное влияние на возможность живорождения и должно быть прекращено при планировании беременности (обоими супругами). Употребление алкоголя — это доказанный фактор фетального алкогольного синдрома, поэтому при преконцепционной подготовке употребление алкоголя следует ограничить, при беременности прекратить [70].

По показаниям проводится анализ кариотипа супругов. При наличии в семье моногенной патологии проводится анализ гена, ассоциированного с имеющейся патологией для определения наличия мутаций у супругов и определения риска для потомства.

Известно, что генетический риск зависит в значительной степени от генеалогического анамнеза и этнической принадлежности индивидуума [75, 83, 86, 87]. Более высокая частота рождения детей с наследственными с рецессивным типом наследования может наблюдаться в популяциях, где распространен имбридинг [17]. В то же время дети с генетическими заболеваниями могут рождаться и в семьях без отягощенной наследственности. При этом ни одно генетическое заболевание не изолировано в строго определенных популяциях [41, 83].

По желанию пациентов, планирующих деторождение, может быть проведен анализ на носительство широкого спектра мутаций, ассоциированных с наследственными заболеваниями. Каждый человек является носителем от 3 до 10 мутаций, которые могут приводить к наследственным заболеваниям у потомства.

Высокий риск устанавливается в случае, если оба супруга оказываются носителями мутации в одном и том же гене [41].

Особенно высок риск того, что оба супруга окажутся носителями одинаковых мутаций, при близкородственных браках [56]. В рекомендациях Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG) указывается, что информация о возможности проведения скрининга на носительство наследственных заболеваний должна быть предоставлена каждой беременной, а в идеале всем парам, планирующим зачатие [79].

Существуют различные варианты скрининга на носительство наследственных заболеваний: базовый (анализ наиболее частых мутаций для ограниченного спектра наследственных заболеваний), расширенный (анализ генов, ассоциированных с рецессивными заболеваниями, носительство мутаций в которых встречается более, чем у 1 % населения), экспертный (анализ всех генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями).

ACOG, также как другие международные профессиональные сообщества, рекомендует скрининг на носительство мутаций в гене CFTR, ассоциированным с муковисцидозом (кистозным фиброзом), а также тестирование на носительство мутаций, ассоциированных со спинальной мышечной атрофией (СМА) [73, 76].

При рассмотрении вопроса о планировании беременности в паре, где один из супругов имеет еврейское, франко-канадское или каджунское происхождение (субэтническая группа французов), следует предложить проведение скрининга на носительство мутаций в гене HEXA, ассоциированных с болезнью Тея-Сакса [79].

В перечисленных популяциях носительство этих мутаций встречается как минимум в 10 раз чаще, чем в других [41, 83]. В отношении прочих заболеваний ACOG предлагает включать в скрининг анализ на носительство патогенных мутаций, которые встречаются более, чем у 1 % населения ($\geq 1:100$) [7, 74, 92].

В России на сегодняшний день эти анализы не входят в программы обязательного медицинского страхования (ОМС), могут

быть выполнены за счет собственных средств граждан или при проведении научных исследований [41].

При выявлении у одного (обоих) супругов аномалии кариотипа, а также при выявлении высокого риска моногенной патологии, супруги направляются к генетику, где им в доступной форме объясняют уровень риска и предоставляются различные варианты репродуктивных решений:

- 1) инвазивная пренатальная диагностика в I триместре беременности;
- 2) проведение ЭКО с предимплантационным генетическим тестированием эмбрионов;
- 3) использование донорских гамет;
- 4) отказ от деторождения.

Важным компонентом преконцепционной подготовки является дотация витаминов и микроэлементов. Единственным витамином, прием которого на этапе планирования беременности и в I триместра достоверно снижает частоту ВПР (прежде всего дефектов нервной трубки) является витамин B9 (фолиевая кислота) [82]. Рекомендуется начать прием фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сут за 2–3 месяца до планируемой беременности и продолжать по крайней мере в течение первых 12 недель беременности.

Важным микроэлементом, прием которого рекомендован всем беременным (при отсутствии противопоказаний) является йод. В течение всей беременности рекомендуется прием калия йодида 200 мкг/сут (в виде монопрепарата или в составе мультивитаминных комплексов) [29]. Дефицит йода при беременности повышает риск умственной отсталости и кретинизма у детей. ВОЗ считает дефицит йода ведущей (после голодания) предотвратимой причиной умственной отсталости и детского церебрального паралича (ДЦП) [82].

Прием поливитаминовых комплексов при преконцепционной подготовке и в течение беременности рекомендуется при высоком риске гиповитаминоза. В группе высокого риска гипо- и авитаминоза их назначение снижает риск перинатальных осложнений и благоприятно влияет на здоровье новорожденного [29, 82].

Предимплантационное генетическое тестирование

Предимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) — это исследование, позволяющее определить генетические особенности эмбриона до его переноса в матку и имплантации [71, 80].

ПГТ используется с 90-х годов XX века, но с тех пор технологии ПГТ претерпели значительные изменения [1]. В настоящее время ПГТ чаще всего проводится с помощью метода NGS, который позволяет определить числовые и несбалансированные структурные аномалии всех 24 хромосом.

Выполнение предимплантационного генетического скрининга не только снижает риск рождения ребенка с хромосомной патологией, но и повышает эффективность ЭКО, т. к. значительная часть неудач обусловлена с хромосомными аномалиями у эмбриона [1, 84, 85].

В настоящее время существует несколько видов ПГТ, показанных для которых представлены на рис. 5.2.

ПГТ-А – тестирование на хромосомные анеуплоидии	ПГТ-СП – тестирование на структурные перестройки хромосом	ПГТ-М – тестирование эмбриона на моногенные заболевания
<i>Показания:</i> возраст женщины старше 35 лет, неудачные попытки ЭКО в анамнезе, тяжелые нарушения сперматогенеза у мужчины	<i>Показания:</i> выявление сбалансированных хромосомных перестроек у супругов	<i>Показания:</i> определение высокого риска моногенного заболевания для потомства (обязательно должны быть идентифицированы конкретные мутации)

Рис. 5.2. Виды ПГТ¹

В настоящее время ПГТ проводится, когда эмбрион достигает стадии развития бластоцисты (на 5 сутки). Для анализа производится биопсия нескольких клеток эмбриона. Далее производится криоконсервация эмбриона. После получения результата ПГТ решается вопрос о возможности переноса эмбрионов (ПЭ), либо их утилизации [71].

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

Проблему при проведении ПГТ составляет такое явление, как предимплантационный мозаицизм эмбрионов, вследствие которого возможны как ложно-положительные, так и ложно-отрицательные результаты.

Пrenатальная диагностика

В настоящее время пренатальная диагностика является бурно развивающейся областью медицинской науки. Современные особенности пренатальной диагностики — это акцент на I триместр беременности, трехуровневая система оказания медицинской помощи и появление новых генетических тестов [53].

В России проведение пренатального скрининга регламентируется приказом МЗ РФ № 1130 н от 20.10.2020 г. «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» [99].

Задачи пренатальной диагностики:

1. Предоставление родителям исчерпывающей информации о степени риска рождения ребенка с врожденным или наследственным заболеванием.
2. Обеспечение ранней диагностики внутриутробной патологии и оптимальной тактики ведения беременности.
3. При подтверждении наличия у ребенка генетического заболевания с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья — предоставление информации о возможности прерывания беременности (см. приказ № 736 Минздрава России «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности») [103].
4. Определение прогноза здоровья для будущих детей в семье [53].

В случае выявления у плода хромосомной аномалии или врожденного порока развития (ВПР) с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья, перинатальным консилиумом может быть вынесено решение о наличии медицинских показаний для прерывания беременности. При наличии хромосомных аномалий, подтвержденных кариотипированием плода, других генетических заболеваний или ВПР с неблагоприятным прогнозом для жизни плода, прерывание беременности может осуществляться до 22 недель. Приказ 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для прерывания беременности» Минздрава России допускает и прерывание в сроке после 22 недель в индивидуальном порядке по решению консилиума врачей, однако в этом случае возникнет много вопросов этического и юридического характера, т. к. рождение ребенка в сроке более 22 недель соответствует критериям живорождения. Окончательное решение о прерывании или пролонгировании беременности всегда остается за супругами [3, 53, 103].

Составляющие пренатальной диагностики

1. Сбор анамнеза и предтестовое консультирование.
2. Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода.
3. Лабораторные методы исследования (анализ биохимических маркеров в крови беременной женщины).
4. Получение и исследование плодного материала (по показаниям).
5. Интерпретация полученных данных и консультирование после тестов [3, 53].

Методы пренатальной диагностики

1. Прямые (когда исследуется непосредственно сам плод или материал плода).

2. Непрямые (когда выводы о состоянии плода делаются по результатам исследований матери).

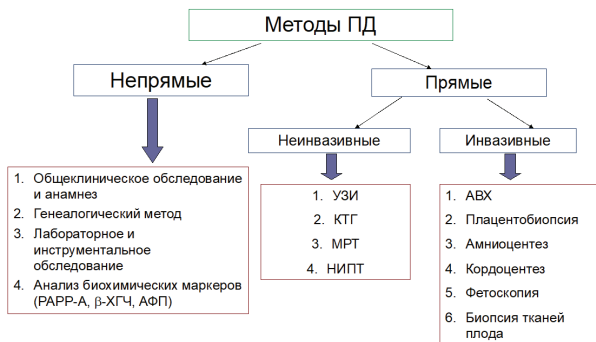


Рис. 5.3. Методы пренатальной диагностики¹

Любая пренатальная диагностика начинается со сбора анамнеза матери, и уже на этом этапе можно сделать какие-то предварительные выводы. Классический пример — определение риска синдрома Дауна для плода в зависимости от возраста матери [3, 53].

Генеалогический метод подразумевает анализ данных о наследственности в семье будущего ребенка и составление родословной. С помощью этого метода можно, например, оценить риск моногенной патологии [99].

Лабораторное и инструментальное обследование матери тоже являются частью пренатальной диагностики. Оно отражает состояние здоровья матери, от которого напрямую зависит здоровье будущего ребенка [53].

Анализ эмбриоспецифических белков (РАРР-А, β-ХГЧ, альфа-фетопротеин (АФП)) — важная часть пренатального скрининга. Метод относится к непрямым, т.к. несмотря на то, что выработка данных белков происходит при беременности, в некоторых случаях они могут образовываться и вне беременности. Например, при некоторых онкологических заболеваниях. Выводы об уровне риска, основанные на анализе эмбриоспецифических белков, являются лишь приблизительными.

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

Комплекс пренатальной диагностики I и II триместра

В сроке беременности 11–14 недель беременная женщина направляется в кабинет антенатальной охраны плода, где ей проводится экспертное УЗИ и взятие крови для анализа биохимических маркеров риска.

УЗИ-скрининг I триместра проводится в 11–14 недель беременности. Во время него уточняется срок беременности на основании КТР (копчиково-теменного размера) и проводится оценка анатомии плода. Маркерами риска хромосомных аномалий (МХА) являются толщина воротникового пространства (ТВП) и визуализация носовой кости. При хромосомных аномалиях плода характерно увеличение ТВП более 3 мм и отсутствие визуализации носовой кости.

Помимо этого, многие крупные пороки развития могут быть выявлены уже в I триместре, например, экзэнцефалию (головной мозг выходит за пределы костей черепа), некоторые пороки сердца, отсутствие конечностей и другие [53].

Частью комплекса пренатальной диагностики (КПД) I триместра является анализ показателей PAPP-A (плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью — pregnancy associated plasma protein) и β -ХГЧ (бета субъединица хорионического гонадотропина человека). PAPP-A, как правило, при наличии ХА снижается. β -ХГЧ при синдроме Дауна у плода повышен, при синдромах Эдвардса и Патау значительно снижен [3, 53]. Однако в некоторых случаях данные показатели могут быть изменены и при нормальном кариотипе плода, поэтому, основываясь на их оценке, можно сделать лишь предварительные выводы.

Образцы крови в Свердловской области доставляют в ГАУЗ СО «КДЦ ОЗМР», где обобщаются с данными анамнеза и результатами УЗИ в компьютерной программе «Астрайя» («Astraya»). Данная программа рассчитывает риск основных хромосомных синдромов у плода — синдрома Дауна (трисомия 21-й хромосомы), синдрома Эдвардса (трисомия 18-й хромосомы), синдрома

Патау (трисомия 13-й хромосомы). При выявлении высокого риска хромосомных аномалий (выше 1 : 100) рекомендовано проведение инвазивной пренатальной диагностики.

В заключении по пренатальному скринингу I триместра указываются данные анамнеза, результаты УЗИ, уровень биохимических маркеров. В конце указывается «ожидаемый риск» ХА. Ожидаемый риск складывается из базового и индивидуального риска. Базовый риск — это возрастной критерий, поэтому он одинаков у всех женщин одного возраста. Например, у всех женщин в возрасте 37 лет риск трисомии 21 (синдрома Дауна) составляет 1 : 227. Индивидуальный риск — это риск, подсчитанный с учетом не только возраста, но и других анамнестических данных, результатов УЗИ и уровня биохимических маркеров.

На основании результатов КПД I триместра решается вопрос, необходимо ли направить беременную на инвазивную пренатальную диагностику (ИПД). Инвазивная диагностика показана при уровне индивидуального риска $\geq 1 : 100$, либо при наличии пороков развития плода по результатам УЗИ. При соблюдении всей методологии скрининга он является достаточно эффективным, тем не менее возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

В случае ложно-отрицательного результата может быть пропущена хромосомная аномалия у плода. При ложно-положительных результатах повышается количество не обоснованных инвазивных вмешательств [53].

В 16–18 недель дополнительно может быть определен биохимический маркер АФП. При синдроме Дауна данный показатель может снижаться, при ВПР нервной трубки повышаться. Однако в настоящее время определение АФП не входит в стандарт обследования беременных и используется крайне редко, ввиду его низкой чувствительности и специфичности.

УЗИ-скрининг II триместра проводится в сроке беременности 18–21-й неделя. Важно, чтобы при наличии показаний к инвазивной диагностике (пороков развития) эти показания были выявлены вовремя, чтобы до 22 недель успеть провести инвазивную

диагностику, получить результат и принять решение о наличии медицинских показаний со стороны плода для прерывания беременности [45, 46]. На сегодняшний день рекомендуется стремиться определить показания для ИПД и провести ее в I триместре, однако в ряде по результатам КПД I триместра может быть определен низкий риск, а на УЗИ во II триместре выявляются маркеры хромосомных аномалий плода.

УЗИ-скрининг III триместра проводится в сроке беременности 30–34 недели беременности. Основной задачей скрининга III триместра является оценка акушерской ситуации и диагностика акушерских осложнений, однако в редких случаях в III триместре выявляются пороки развития плода, которые по каким-то причинам не были обнаружены ранее. В этом случае важно направить беременную на родоразрешение в учреждение 3 уровня, где новорожденному сразу после рождения может быть оказана медицинская помощь в полном объеме, включая проведения хирургической коррекции ВПР.

При выявлении по результатам УЗИ врожденных пороков развития (ВПР), беременная направляется на перинатальный консилиум на базе ГАУЗ СО КДЦ «ОЗМР». Перинатальный консилиум предоставляет беременной женщине всестороннюю медицинскую информацию о результатах ее обследования и характере выявленных аномалий развития у ее плода.

На основании современных медицинских данных предоставляются сведения о прогнозе для жизни и здоровья плода как до, так и после рождения, о возможных методах лечения и связанных с ними рисках, возможных медицинских пренатальных и постнатальных вмешательствах, их ближайших и отдаленных исходах [46].

При установлении пренатальным консилиумом наличия ВПР плода, несовместимых с жизнью, или наличия сочетанных аномалий развития плода с неблагоприятным прогнозом для его жизни и здоровья, беременной женщине предоставляется информация о возможности искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям, и она информируется о медицинской организации, в которой таковое может быть проведено. Резуль-

татом проведения перинатального консилиума является протокол перинатального консилиума, содержащий окончательный диагноз и заключение [53].

Неинвазивный пренатальный скрининг (НИПС)

Международные клинические исследования показали высокую клиническую эффективность неинвазивных пренатальных тестов (НИПТ), основанных на выделении внеклеточной ДНК [64].

Термин «Неинвазивный пренатальный скрининг» (НИПС), подразумевает выделение фрагментов материнской и плацентарной ДНК (которую традиционно называют «фетальной» ДНК) из материнской плазмы с целью идентификации основных анеуплоидий плода (трисомий 13, 18 и 21 хромосом) [62–64]. НИПС имеет ряд преимуществ перед стандартным комбинированным пренатальным скринингом.

Достоинством НИПС является возможность его применения в более раннем сроке, чем стандартный пренатальный скрининг I триместра с 10 недель беременности. Это может использоваться, в частности, для решения вопроса о целесообразности проведения сохраняющей терапии в случае угрожающего выкидыша [63]. После 10 недель беременности НИПС при необходимости может быть проведен на любом сроке беременности, вплоть до родов. У НИПС лучше показатели чувствительности и специфичности, чем у стандартного пренатального скрининга, следовательно эффективность такого скрининга будет выше [37, 38]. НИПС может использоваться в качестве дополнительного теста при уровне риска (по результатам КПД I триместра) 1 : 101–1 : 1 000.

НИПС может быть проведен при беременности, наступившей естественным путем, либо в результате ЭКО, как при одно-, так и при двуплодной беременности.

С помощью НИПС возможно определение пола плода, но желание пациентки узнать пол плода должно быть отражено в на-

правлении. НИПС не рекомендован в случае, если единственной целью его проведения является определение пола плода.

Отсутствие у плода нарушений по данным НИПС не гарантирует отсутствия анеуплоидий (числовых аномалий хромосом) и структурных аномалий как по исследованным, так и по другим хромосомам, поэтому результаты теста оцениваются лишь в совокупности с другими клиническими данными, в частности результатами УЗИ. Кроме того, не все наследственные заболевания в принципе связаны с изменением числа хромосом. Многие пороки развития не сопровождаются изменениями в геноме плода, поэтому нормальный результат НИПС не заменяет экспертное УЗИ [53].

Недопустимо принимать решение о наличии медицинских показаний для прерывания беременности лишь на основании НИПС, не используя ИПД для подтверждения диагноза, т. к. метод является скрининговым, и не исключаются ложно-положительные результаты [64]. В случае, если пациентка отказывается от подтверждающей диагностики после НИПС, нельзя прервать беременность, даже если пациентка на этом настаивает (за исключением случаев, когда срок беременности менее 12 недель, и пациентка может принять решение о завершении беременности по своему желанию).

Инвазивная пренатальная диагностика

Инвазивная диагностика и забор плодного материала — это наиболее точный метод для определения генетических заболеваний плода. Однако, как и любая инвазивная манипуляция, инвазивная диагностики сопряжена с определенным риском осложнений. Частота осложнений существенно различается в разных странах и в разных медицинских центрах и зависит прежде всего от количества выполняемых процедур и опыта врача. В России общее количество осложнений после инвазивной диагностики в среднем составляет 1–2 % и зависит от метода забора плодного материала [53].

Основные методы инвазивной пренатальной диагностики:

- 1) аспирация (биопсия) ворсин хориона (АВХ) — получение образца ткани хориона с целью выявления хромосомных аномалий, а также (по показаниям) моногенных болезней (сроки проведения 10–15 недель);
- 2) амниоцентез — инвазивная процедура, заключающаяся в пункции амниотической оболочки с целью получения околоплодных вод для последующего лабораторного исследования (после 15–16 недель беременности);
- 3) кордоцентез — инвазивная процедура, в ходе которой производят пункцию сосудов пуповины с целью получения пуповинной крови для лабораторных исследований (проводится с 18 недель гестации).

На полученном плодном материале может быть проведена различная лабораторная диагностика — цитогенетическое исследование (анализ кариотипа), ХМА, NGS, молекулярно-генетическое исследование (поиск мутаций в конкретных генах — диагностика моногенной патологии) [53, 65].

Контрольные задания

1. За консультацией обратился молодой человек, семья которого, основываясь на национальных традициях настаивает, чтобы он женился на одной из девушек из уважаемой семьи, с которой возможно наличие родства. Консультируемый наслышан о том, что в России считается, что при наличии родства между супругами повышен риск рождения больных детей. Поэтому он настоял на том, чтобы три кандидатки на брак с ним провели обследование на носительство частых наследственных заболеваний. Сам он тоже сдал анализ. На основании результатов генетического обследования выберите, с какой из женщин генетический риск для потомства будет самым низким. Можно ли гарантировать рождение ребенка без генетического заболевания, если консультируемый прислушается к вашему совету?

Консультируемый:

Исследуемый вариант	Ген	Результат
Врожденная непереносимость фруктозы		
chr9:104189856C>G (rs1800546)	ALDOB	не обнаружен
Болезнь Вильсона		
chr13:52518281G>T (rs76151636)	ATP7B	не обнаружен
Муковисцидоз		
chr7:117170953G>A,T (rs121908751)	CFTR	не обнаружен
chr7:117199645TCGTT>TT (rs113993960)	CFTR	не обнаружен
chr7:117199666AATATAG>AATAG (rs121908776)	CFTR	не обнаружен
chr7:117232231ATTAA>ATA (rs121908812)	CFTR	не обнаружен
chr7:117280015C>T (rs75039782)	CFTR	не обнаружен
chr7:117282620G>A (rs77010898)	CFTR	не обнаружен
chr7:117292931C>G (rs80034486)	CFTR	не обнаружен
Лейкоэнцефалопатия с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением концентрации лактата		
chr1:173800770T>C (rs142433332)	DARS2	не обнаружен
Синдром Смита-Лемли-Опица		
chr11:71152447C>T (rs11555217)	DHCR7	не обнаружен
Галактоземия		
chr9:34648167A>G (rs75391579)	GALT	не обнаружен
chr9:34649029G>T (rs111033773)	GALT	не обнаружен
Тугоухость		
chr13:20763452A>G (rs80338945)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763485AGGGC>AGGC (rs80338943)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763553CA>C (rs80338942)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763612C>T (rs72474224)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763685ACCCCCCA>ACCCCA,ACCCCCC (rs80338939)	GJB2	обнаружено носительство
chr13:20766921C>T (rs80338940)	GJB2	не обнаружен

Болезнь Тея-Сакса		
chr15:72642859C>G,T (rs121907954)	HEXA	не обнаружен
Мукополисахаридоз, тип I		
chr4:981646C>T (rs121965020)	IDUA	не обнаружен
Фенилкетонурия		
chr12:103234271G>A (rs5030858)	PAH	не обнаружен
chr12:103234285G>A (rs5030857)	PAH	не обнаружен
Синдром множественных врожденных аномалий, гипотонии и судорог, тип I		
chr18:59774218C>T,G (rs376355678)	PIGN	обнаружено носительство
Поликистоз почек с поликистозом печени или без него, тип 4		
chr6:51889738G>A (rs200391019)	PKHD1	не обнаружен
chr6:51947999G>A (rs137852944)	PKHD1	не обнаружен

Женщина А:

Исследуемый вариант	Ген	Результат
Врожденная непереносимость фруктозы		
chr9:104189856C>G (rs1800546)	ALDOB	не обнаружен
Болезнь Вильсона		
chr13:52518281G>T (rs76151636)	ATP7B	не обнаружен
Муковисцидоз		
chr7:117170953G>A,T (rs121908751)	CFTR	не обнаружен
chr7:117199645TCTTT>TT (rs133993960)	CFTR	не обнаружен
chr7:117199666AATATAG>AATAG (rs121908776)	CFTR	не обнаружен
chr7:117323231ATTAT>ATA (rs121908812)	CFTR	не обнаружен
chr7:117280015C>T (rs75039782)	CFTR	не обнаружен
chr7:117282620G>A (rs77010898)	CFTR	не обнаружен
chr7:117292931C>G (rs80034486)	CFTR	не обнаружен
Лейкоэнцефалопатия с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением концентрации лактата		
chr1:173800770T>C (rs142433332)	DARS2	не обнаружен
Синдром Смита-Лемли-Опица		
chr11:71152447C>T (rs11555217)	DHCR7	не обнаружен
Галактоземия		
chr9:34648167A>G (rs75391579)	GALT	не обнаружен
chr9:34649029G>T (rs111033773)	GALT	не обнаружен
Тугоухость		
chr13:20763452A>G (rs80338945)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763485AGGGC>AGGC (rs80338943)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763553CA>C (rs80338942)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763612C>T (rs72474224)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763685ACCCCCA>ACCCCCA,ACCCCCC (rs80338939)	GJB2	обнаружено носительство
chr13:20766921C>T (rs80338940)	GJB2	не обнаружен
Болезнь Тея-Сакса		
chr15:72642859C>G,T (rs121907954)	HEXA	не обнаружен
Мукополисахаридоз, тип I		
chr4:981646C>T (rs121965020)	IDUA	не обнаружен
Фенилкетонурия		
chr12:103234271G>A (rs5030858)	PAH	не обнаружен
chr12:103234285G>A (rs5030857)	PAH	не обнаружен
Синдром множественных врожденных аномалий, гипотонии и судорог, тип I		
chr18:59774218C>T,G (rs376355678)	PIGN	не обнаружен
Поликистоз почек с поликистозом печени или без него, тип 4		
chr6:51889738G>A (rs200391019)	PKHD1	не обнаружен
chr6:51947999G>A (rs137852944)	PKHD1	не обнаружен

Женщина Б:

Исследуемый вариант	Ген	Результат
Врожденная непереносимость фруктозы		
chr9:104189856C>G (rs1800546)	ALDO8	не обнаружен
Болезнь Вильсона		
chr13:52518281G>T (rs76151636)	ATP7B	не обнаружен
Муковисцидоз		
chr7:117170953G>A,T (rs121908751)	CFTR	не обнаружен
chr7:117199645TCTTT>TT (rs113993960)	CFTR	не обнаружен
chr7:117199666AATATAG>AATAG (rs121908776)	CFTR	не обнаружен
chr7:117232231ATTA>ATA (rs121908812)	CFTR	не обнаружен
chr7:117280015C>T (rs75039782)	CFTR	не обнаружен
chr7:117282620G>A (rs77010898)	CFTR	не обнаружен
chr7:117292931C>G (rs80034486)	CFTR	не обнаружен
Лейкоэнцефалопатия с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением концентрации лактата		
chr1:173800770T>C (rs142433332)	DARS2	не обнаружен
Синдром Смита-Лемли-Опица		
chr11:71152447C>T (rs11555217)	DHCR7	не обнаружен
Галактоземия		
chr9:34648167A>G (rs75391579)	GALT	не обнаружен
chr9:34649029G>T (rs111033773)	GALT	не обнаружен
Тугоухость		
chr13:20763452A>G (rs80338945)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763485AGGGC>AGGC (rs80338943)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763553CA>C (rs80338942)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763612C>T (rs72474224)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763685ACCCCCA>ACCCCCA,ACCCCCC (rs80338939)	GJB2	не обнаружен
chr13:20766921C>T (rs80338940)	GJB2	не обнаружен
Болезнь Тея-Сакса		
chr15:72642859C>G,T (rs121907954)	HEXA	не обнаружен
Мукополисахаридоз, тип I		
chr4:981646C>T (rs121965020)	IDUA	не обнаружен
Фенилкетонурия		
chr12:103234271G>A (rs5030858)	PAH	не обнаружен
chr12:103234285G>A (rs5030857)	PAH	не обнаружен
Синдром множественных врожденных аномалий, гипотонии и судорог, тип I		
chr18:59774218C>T,G (rs376355678)	PIGN	обнаружено носительство
Поликистоз почек с поликистозом печени или без него, тип 4		
chr6:51889738G>A (rs200391019)	PKHD1	не обнаружен
chr6:51947999G>A (rs137852944)	PKHD1	не обнаружен

Женщина В:

Исследуемый вариант	Ген	Результат
Врожденная непереносимость фруктозы		
chr9:104189856C>G (rs1800546)	ALDO8	обнаружено носительство
Болезнь Вильсона		
chr13:52518281G>T (rs76151636)	ATP7B	не обнаружен
Муковисцидоз		
chr7:117170953G>A,T (rs121908751)	CFTR	не обнаружен
chr7:117199645TCTTT>TT (rs113993960)	CFTR	не обнаружен
chr7:117199666AATATAG>AATAG (rs121908776)	CFTR	не обнаружен
chr7:117232231ATTA>ATA (rs121908812)	CFTR	не обнаружен

chr7:117280015C>T (rs75039782)	CFTR	не обнаружен
chr7:117282620G>A (rs77010898)	CFTR	не обнаружен
chr7:117292931C>G (rs80034486)	CFTR	не обнаружен
Лейкоэнцефалопатия с вовлечением ствола головного мозга и спинного мозга и повышением концентрации лактата		
chr1:173800770T>C (rs142433332)	DARS2	не обнаружен
Синдром Смита-Лемли-Опица		
chr11:71152447C>T (rs11555217)	DHCR7	не обнаружен
Галактоземия		
chr9:34648167A>G (rs75391579)	GALT	не обнаружен
chr9:34649029G>T (rs111033773)	GALT	не обнаружен
Тугоухость		
chr13:20763452A>G (rs80338945)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763485AGGC>AGGC (rs80338943)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763553CA>C (rs80338942)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763612C>T (rs72474224)	GJB2	не обнаружен
chr13:20763685ACCCCA>ACCCCA,ACCCCA (rs80338939)	GJB2	не обнаружен
chr13:20766921C>T (rs80338940)	GJB2	не обнаружен
Болезнь Тея-Сакса		
chr15:72642859C>G,T (rs121907954)	HEXA	не обнаружен
Мукополисахаридоз, тип I		
chr4:981646C>T (rs121965020)	IDUA	не обнаружен
Фенилкетонурия		
chr12:103234271G>A (rs5030858)	PAH	не обнаружен
chr12:103234285G>A (rs5030857)	PAH	не обнаружен
Синдром множественных врожденных аномалий, гипотонии и судорог, тип I		
chr18:59774218C>T,G (rs376355678)	PIGN	не обнаружен
Поликистоз почек с поликистозом печени или без него, тип 4		
chr6:51889738G>A (rs200391019)	PKHD1	не обнаружен
chr6:51947999G>A (rs137852944)	PKHD1	не обнаружен

4. Оцените результаты скрининга I триместра, кого из пациентов необходимо направить на ИПД.

Пациент 1:



GAUZ SO "КДЦ "Охрана здоровья матери и ребенка"
г.Екатеринбург, ул. Флотская, 52

Комплекс пренатальной диагностики I триместра

Дата рождения 29.04.1984 Возраст 37

Анамнез
 Этническая группа: Белая (Европа, средний Восток, север Африки, латиноамериканские страны).
 Количество родов: 2. Вес матери: 71,9 кг; Рост: 170,0 см.
 Курение при настоящей беременности: нет; Сахарный диабет: нет.
 Зачатие: естественное;
 Последние месячные 04.06.2021

Экспертное УЗИ в I тр. Дата 03.09.2021, КДЦ ОЗМР
 УЗ сканер: Voluson E8, визуализация: ограничена подкожно-жировой клетчаткой.
 Срок беременности (СБ) - по ДПМ 13 нед. + 0 дней - по КТР 13 нед. + 0 дней
 Обнаруживается: обычная маточная беременность

Сердечная деятельность плода определяется, ритмичное ЧСС плода 153 уд./мин
 Копчико-теменной размер (КТР) 68,7 мм
 Толщина воротничкового пространства (ТВП) 2,30 мм
 Венозный проток PI 0,81

Маркеры хромосомной патологии плода:

Кость носа: отсутствие / гипоплазия; Допплерометрия трикуспидального клапана: норма.

Примечания: передней стенке матки интерстициальный узел d 11 мм, d 12 мм.

Биохимия материнской сыворотки Лабораторный № 18074639 КДЦ ОЗМР

взята: 03.09.2021 исследована: 03.09.2021 Сафонова Н.А.

Свободная бета-субъединица ХГЧ	26,23 МЕ/л	PerkinElmer DELFIAExpress	эквивалентно 0,777 MoM
PAPP-A	1,616 МЕ/л	PerkinElmer DELFIAExpress	эквивалентно 0,567 MoM
PIGF	27,105 pg/ml	PerkinElmer DELFIAExpress	эквивалентно 1,103 MoM
Маточные артерии PI:	1,645		эквивалентно 1,071 MoM
Среднее артериальное давление:	89,500 мм рт. ст.		эквивалентно 1,0481 MoM
Длина цервикального канала:	34,0 мм		

Расчет рисков

FMF Оператор: Daria Nikitiuk, FMF ID: 213232

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный (скорректированный) риск
Трисомия 21	1 из 161	1 из 49
Трисомия 18	1 из 403	1 из 425
Трисомия 13	1 из 1262	1 из 3930

Преэклампсия до 37 недель беременности 1 из 1255

Задержка роста плода до 37 нед. 1 из 640

Самопроизвольные роды до 34 недель 1 из 646

Базовый риск хромосомных болезней (анеуплоидий) у плода основан на следующих факторах: возраст матери (37 лет); Индивидуальный (скорректированный) риск - это риск на момент проведения скрининга, рассчитанный на основе базового риска, ультразвуковых маркеров (толщина воротникового пространства плода, кости носа плода, ЧСС плода) и биохимических маркеров материнской сыворотки (PAPP-A (ассоциированный с беременностью белок A), free beta-hCG (свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина), PIGF (плацентарный фактор роста)).

Расчет рисков преэклампсии и задержки роста плода основан на учете следующих факторов: данные акушерского и соматического анамнеза матери, среднее артериальное давление, доплерометрия маточных артерий, PIGF в сыворотке крови и PAPP-A в сыворотке крови. Риск спонтанных родов до 34 недель рассчитывается на основе следующих параметров акушерский анамнез матери и длина шейки матки. Биофизические и биохимические медианы маркеров, использованные для расчета MoM, скорректированы с учетом ряда материнских характеристик, включая этническую принадлежность, вес, рост, курение, метод зачатия и паритет.

Расчет риска выполняется с использованием программного обеспечения FMF-2018 (версия 4.0) и основан на данных, полученных в крупных многоцентровых исследованиях, координируемых Фондом Медицины Плода (Fetal Medicine Foundation, UK Registered Charity 1037166). Расчет риска может считаться действительным только в случае, если ультразвуковое исследование выполнено специалистом, имеющим действующую лицензию FMF и одновременно проходящим процедуру аудита (контроля качества) результатов измерений (см. список специалистов на сайте: www.fetalmedicine.org).

Консультант КДЦ ОЗМР

Королева Юлия Валерьевна

Пациент 2:



ГАЗ СО "КДЦ "Охрана здоровья матери и ребенка"
г. Екатеринбург, ул. Флотская, 52

Комплекс пренатальной диагностики I триместра

Дата рождения 05.12.1988 Возраст 35

Анамнез

Этническая группа: Белая (Европа, средний Восток, север Африки, латиноамериканские страны).

Количество родов: 0. Вес матери: 69,2 кг; Рост: 165,0 см.

Курение при настоящей беременности: нет; Сахарный диабет: нет; Хроническая гипертензия: нет.

Зачатие: естественное;

Последние месячные 09.03.2024

Экспертное УЗИ в I тр. Дата 07.06.2024, КДЦ ОЗМР

УЗ сканер: Voluson E8, визуализация: неудовлетворительная.

Срок беременности (СБ) - по ДГМ 12 нед. + 6 дней - по КТР 12 нед. + 3 дней

Обнаруживается обычная маточная беременность

Сердечная деятельность плода

определяется, ритмичное

ЧСС плода 150 уд./мин

Копчиково-теменной размер (КТР)	61,4 мм		
Толщина воротникового пространства (ТВП)	2,11 мм		
Венозный проток PI	0,92		
Маркеры хромосомной патологии плода:			
Кость носа: определяется; Допплерометрия трикуспидального клапана: норма.			
Биохимия материнской сыворотки		Лабораторный № 18111291	КДЦ ОЗМР
взята: 07.06.2024 исследована: 07.06.2024 Вербицкая Н.А.			
Свободная бета-субъединица ХГЧ	16,11 ME/l	PerkinElmer DELFIAExpress	эквивалентно 0,396 MoM
PAPP-A	2,841 ME/l	PerkinElmer DELFIAExpress	эквивалентно 1,176 MoM
Маточные артерии PI:		1,755	эквивалентно 1,080 MoM
Среднее артериальное давление:		82,417 мм рт. ст.	эквивалентно 0,9513 MoM
Длина цервикального канала:		45,0 мм	
Расчет рисков			
FMF Оператор: Ekaterina Kucheva, FMF id: 106825			
Состояние	Базовый риск	Индивидуальный (скорректированный) риск	
Трисомия 21	1 из 244	1 из 4889	
Трисомия 18	1 из 590	1 из 11800	
Трисомия 13	1 из 1853	<1 из 20000	
Преэклампсия до 37 недель беременности		1 из 454	
Задержка роста плода до 37 нед.		1 из 531	
Самопроизвольные роды до 34 недель		1 из 2000	
Базовый риск хромосомных болезней (анеуплоидий) у плода основан на следующих факторах: возраст матери (35 лет). Индивидуальный (скорректированный) риск - это риск на момент проведения скрининга, рассчитанный на основе базового риска, ультразвуковых маркеров (толщина воротникового пространства плода, кости носа плода, ЧСС плода) и биохимических маркеров материнской сыворотки (PAPP-A (ассоциированный с беременностью белок A), free beta-hCG (свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина)).			
Расчет рисков преэклампсии и задержка роста плода основан на учете следующих факторов: данные акушерского и соматического анамнеза матери, среднее артериальное давление, доплерометрия маточных артерий и PAPP-A в сыворотке крови. Риск спонтанных родов до 34 недель рассчитывается на основе следующих параметров акушерский анамнез матери и длина шейки матки.			
Биофизические и биохимические маркеры, использованные для расчета MoM, скорректированы с учетом ряда материнских характеристик, включая этническую принадлежность, вес, рост, курение, метод зачатия и паритет.			
Расчет риска выполняется с использованием программного обеспечения FMF-2018 (version 4.0) и основан на данных, полученных в крупных многоцентровых исследованиях, координируемых Фондом Медицины Плода (Fetal Medicine Foundation, UK Registered Charity 1037166). Расчет риска может считаться действительным только в случае, если ультразвуковое исследование выполнено специалистом, имеющим действующую лицензию FMF и своевременно проходящим процедуру аудита (контроля качества) результатов измерений (см. список специалистов на сайте: www.fetalmedicine.org).			
Консультант	КДЦ ОЗМР	Жолондзиовская Оксана Здуардовна	

5. Напишите эссе на тему «Прерывание беременности при наличии синдрома Дауна у плода: за и против».

Тестовые вопросы

1. Стандартный комплекс пренатальной диагностики I триместра проводится в сроке беременности:

1. 7–8 недель.
2. 9–12 недель.
3. 11–14 недель.
4. 16–18 недель.

2. При проведении НИПС возможно определить высокий риск для плода:

1. Синдрома Дауна.
2. Спинальной мышечной атрофии.
3. Любой хромосомной патологии.
4. Врожденных пороков нервной трубки.

3. Рекомендуемая доза фолиевой кислоты при прекоцепционной подготовке и в I триместре беременности составляет:

1. 200 мкг.
2. 400 мкг.
3. 1 000 мкг.
4. 4–5 мг.

4. Обследование на носительство наследственных заболеваний у супругов рекомендуется:

1. При планировании беременности.
2. При наступлении беременности.
3. В сроке беременности 11–14 недель.
4. При выявлении у плода врожденных пороков развития.

5. Медицинским показанием для прерывания беременности является:

1. Наличие МХА у плода по результатам УЗИ в 11–14 недель (увеличение ТВП, отсутствие визуализации носовой кости).
2. Изменение уровней биохимических маркеров (снижение РАРР-А, повышение β -ХГЧ).
3. Высокий риск синдрома Дауна по результатам НИПС.
4. Все ответы правильные.
5. Все ответы неправильные.

6. В каком случае проведение НИПС не рекомендуется?

1. Беременность тройней.
2. Срок беременности 10–12 недель.

3. Нормальные результаты УЗИ в 11–14 недель.
4. Беременность в результате ЭКО.

7. В семье родился ребенок со спинальной мышечной атрофией (СМА). Диагноз подтвержден с помощью генетического исследования. Супруги в будущем планируют деторождение с помощью ЭКО для снижения риска рождения ребенка со СМА. Какой метод ПГТ оптимально провести в этой ситуации?

1. ПГТ-А.
2. ПГТ-СП.
3. ПГТ-М.
4. Проведение ПГТ для данного заболевания невозможно.

8. У консультируемой в анамнезе преждевременные роды. Родился ребенок с ДЦП. Супруги планируют далее деторождение с помощью ЭКО для снижения риска рождения ребенка с ДЦП. Какой метод ПГТ оптимально провести в этой ситуации?

1. ПГТ-А.
2. ПГТ-СП.
3. ПГТ-М.
4. Проведение ПГТ для данного заболевания невозможно.

9. Метод инвазивной диагностики, при котором производится забор пуповинной крови, называется:

1. АВХ.
2. Амниоцентез.
3. Кордоцентез.
4. Плацентобиопсия.

10. При каком уровне риска по результатам КПД I триместра рекомендуется направление на ИПД?

1. $\geq 1:10$.
2. $\geq 1:50$.
3. $\geq 1:100$.
4. $\geq 1:250$.

Неонатальный скрининг

Внедрение в медицинскую практику скрининговых программ является выдающимся достижением мирового здравоохранения. *Неонатальный скрининг (НС)* — это массовое обследование новорожденных детей, комплекс мероприятий, включающий формирование группы риска по определенным наследственным нозологиям, выявление наиболее распространенных наследственных заболеваний в досимптоматической стадии и оказания своевременной медицинской помощи [100].

Цель неонатального скрининга (НС) — диагностика заболевания в его доклинический период и организация как можно более раннего начала лечения. Количество определяемых заболеваний в различных странах мира колеблется, достигает до 50 нозологических форм.

Первые НС был внедрен в начале 1960-х гг. в США Робертом Маккриди и Робертом Гатри в диагностической лаборатории в отделе здравоохранения штата Массачусетс. Они организовали сбор бланков из фильтровальной бумаги с сухими пятнами крови (dry spots) от каждого новорожденного с дальнейшим тестированием их на фенилкетонурию (ФКУ), с использованием разработанного Гатри бактериального метода исследования фенилаланина (ФА).

Впервые был применен такой биологический материал, как пятна капиллярной крови новорожденных, высушенные на хроматографической бумаге и пересылаемые по почте для лабораторного исследования в централизованной лаборатории. Этот метод получил широкое распространение, его используют во всех программах массового скрининга на наследственные болезни обмена (НБО). В 1963 г. в Массачусетсе был принят закон об обязательном тестировании новорожденных на ФКУ, вскоре такие же законы появились в остальных штатах. В конце 1960-х гг. рутинное тестирование на ФКУ было распространено и на некоторые страны Европы.

В рамках многих программ появился скрининг и на другие наследственные дефекты: галактоземия, болезнь с запахом кленового сиропа, гомоцистинурия. С 1973 г. осуществляется скрининг на врожденный гипотиреоз. В 1990-х гг., благодаря тандемной масс-спектрометрии перечень исследуемых заболеваний значительно расширился.

Термин *скрининг* («просеивание») был введен в 1968 г. Д. Уилсон и Г. Юнгнер. Он означает предположительное выявление не диагностированной ранее болезни или дефекта с помощью тестов, обследований или других процедур, дающих быстрый ответ [47, 100].

В соответствии с международными рекомендациями в РФ массовое обследование новорожденных на ФКУ проводят с 1985 г. (в Свердловской области с 1991 г.). С 1993 г. стали внедрять скрининг на врожденный гипотиреоз.

Начало проведения скрининга в РФ на федеральном уровне (ФКУ и врожденный гипотиреоз) положила программа «Дети России». В рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» (приказ Минздравсоцразвития России от 22.03.2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания») с 2006 г. в неонатальный скрининг внедрена диагностика таких заболеваний, как адреногенитальный синдром, галактоземия и муковисцидоз.

В 2021–2022 гг. в ряде регионов России, включая Свердловскую область в рамках пилотного проекта стал осуществляться скрининг на спинальную мышечную атрофию и первичные

иммунодефициты. С 01.01.2023 г. в России внедрен неонатальный скрининг на 36 заболеваний [31, 100].

Основные свойства программы скрининга:

- 1) слепой (безотборный) подход к обследованию;
- 2) массовый характер обследования;
- 3) профилактическая направленность;
- 4) двухэтапный подход к диагностике.

Первый этап скрининга — это определение людей с положительными результатами теста, формирование группы риска по скринируемому заболеванию.

Второй этап — подтверждающая диагностика и исключение людей с ложноположительными результатами. Структура просеивающих программ варьирует в зависимости от их целей и возможностей организаторов [100].

В настоящее время сформулировано несколько международных критериев для организации программ скрининга.

1. Заболевание, на которое нацелена программа скрининга, должно быть важной медико-социальной проблемой из-за повышенной смертности, страданий больного, экономических и социальных издержек.

2. Естественное течение болезни должно быть хорошо изучено, у заболевания должен быть начальный скрытый период или должны быть определены факторы риска, которые можно было бы выявить с использованием диагностических тестов. Тесты должны быть высокочувствительными и специфичными по отношению к данному заболеванию, а также приемлемыми для обследуемого индивидуума.

3. Обязательным условием скрининга является возможность адекватного лечения или иного вмешательства. Адекватность лечения определяется доказанной клинической эффективностью, этической и правовой приемлемостью.

4. Скрининг с последующим проведением медицинского вмешательства на ранней стадии болезни должен обеспечивать лучший прогноз для больного, чем его лечение при проведении симптомов болезни [48, 100].

Этапы проведения программы скрининга новорожденных на наследственные болезни изображены на рис. 6.1.



Рис. 6.1. Этапы неонатального скрининга¹

Забор крови у новорожденных из пятки осуществляется в родовспомогательных учреждениях (тест-бланк на фильтровальную бумагу Whatman № 903 или аналогичный PerkinElmer 226). Должна быть доступная и простая система транспортировки высушенных образцов крови, которая позволит провести анализ и начать лечение в короткие сроки. Далее следует быстрое проведение первичного скрининга по определению соответствующих лабораторных показателей.

Такой анализ делается в лабораториях медико-генетических консультаций, имеющих соответствующее оборудование. После этого для всех случаев с положительными результатами выполняется диагностика.

Лечение выявленных больных осуществляют врачи-генетики, неонатологи, педиатры и эндокринологи. Завершающим этапом НС должно быть медико-генетическое консультирование семьи [48, 100].

Участники неонатального скрининга:

- 1) родовспомогательные учреждения и поликлиники по месту жительства (забор крови и транспортировка в лабораторию);

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

- 2) медико-генетические центры и консультации (проведение 1-го и 2-го этапов скрининга, контроль за лечением, медико-генетическое консультирование семьи);
- 3) референс-центры (подтверждающая диагностика, лабораторный контроль качества, контроль качества лечения);
- 4) международная сеть программ скрининга (внешний контроль качества).

Неонатальный скрининг проводится на следующие заболевания: классическая фенилкетонурия, муковисцидоз (кистозный фиброз) галактоземия, врожденные адреногенитальные нарушения, врожденный гипотиреоз.

Расширенный неонатальный скрининг (РНС) на врожденные или наследственные заболевания осуществляется медицинскими организациями, определенными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 апреля 2022 г. № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями». Приказ № 247н подразделяет обследование новорожденных на два вида: неонатальный скрининг и расширенный неонатальный скрининг [31, 100].

Расширенный неонатальный скрининг проводится на следующие заболевания:

- 1) аминокислотопатии: фенилкетонурия, лейциноз, тирозинемия (I тип), цитруллинемия, гомоцистинурия, аргининемия, неклеточическая гиперглицинемия, гиперметионинемия, недостаточность орнитинтранскарбамилазы, недостаточность карбамоилфосфат синтетазы;
- 2) органические ацидурии: пропионовая ацидемия, метилмалоновая ацидурия, метилмалоновая ацидемия, изо-валериановая ацидемия, глутаровая ацидемия, тип I, множественная карбоксилазная недостаточность, недостаточность биотинидазы;
- 3) нарушения обмена жирных кислот: первичная карнитиновая недостаточность; среднецепочечная ацил-КоА де-

гидрогеназная недостаточность (MCAD); очень длинноцепочечная ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность (дефицит очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (VLCAD)); длинноцепочечная 3-ОН ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность (дефицит длинноцепочечной 3-ОН ацил-КоА-дегидрогеназы (LCHAD)); недостаточность митохондриального трифункционального белка; недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы, тип I; недостаточность карнитин пальмитоилтрансферазы, тип II; недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы; глутаровая ацидемия, тип II;

4) спинальная мышечная атрофия (СМА);

5) первичные иммунодефициты [100].

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» (г. Москва) выполняет функции референсного центра, проводящего подтверждающую диагностику при РНС во всех регионах РФ.

Взятие образцов крови осуществляется на два тест-бланка, которые выдаются медико-генетической консультацией (центром).

Тест-бланк с 5 пятнами крови используется для лабораторного исследования образцов крови новорожденных в рамках НС на врожденные или наследственные заболевания. Тест-бланк с 3 пятнами крови используется для лабораторного исследования образцов крови новорожденных в рамках РНС на врожденные или наследственные заболевания.

Забор образцов крови берут из пятки новорожденного через 3 ч. после кормления в возрасте 24–48 ч. жизни (на 2 сутки) у доношенного и на 7-е сутки (144–168 ч.) жизни у недоношенного ребенка. Тест-бланки ежедневно собираются и проверяются на качество взятия крови и правильность их заполнения ответственным медицинским работником, назначенным руководителем медицинской организации [100].

Далее представлена информация об основных нозологиях, включенных в программы РНС.

Органические ацидурии, ацидемии и аминокислотопатии

Органические ацидурии (ОА), органические ацидемии и аминокислотопатии (АА) — это группа наследственных болезней обмена (НБО), характеризующаяся нарушением обмена аминокислот, органических кислот и их метаболитов, оказывающих токсическое действие на различные органы и ткани, особенно ЦНС. Являются ферментопатиями, с аутосомно-рецессивным типом наследования. Это самые частые заболевания из группы НБО, известно более 65 заболеваний этой группы. Частота органических ацидурий составляет 1 : 10 000—1 : 35 000 новорожденных, суммарная частота — около 1 : 3 000 в общей популяции.

Органические ацидурии (ОА) обусловлены дефектами биохимических каскадов окисления углеводов, аминок- и жирных кислот, ведущими к накоплению органических кислот в тканях и экскреции их с мочой. *Аминокислотопатии (АА)* обусловлены недостаточностью фермента или транспортного белка, участвующего в обмене аминокислот.

Органические ацидурии (ОА) — это жизнеугрожающие, мультисистемные заболевания, для которых характерен клинический полиморфизм, любой возраст манифестации. Условно выделяют 2 формы: острая неонатальная и хроническая с поздним дебютом.

Классические ОА — это мультисистемные заболевания, для которых типично поражение ЦНС, почек, поджелудочной железы, печени, раннее начало, приступы метаболической декомпенсации (пропионовая, метилмалоновая ацидурии).

Клинические проявления «классических» ОА:

- 1) острое начало;
- 2) манифестация обычно во младенческом возрасте (с 1 недели до 1 года жизни);
- 3) эпизоды острой интоксикации (рвота, мышечная гипотония, угнетение сознания до комы, судороги);

- 4) плохая прибавка массы тела, проблемы кормления, рвота, икота;
- 5) ЗПМР (задержка психомоторного развития) и умственная отсталость;
- 6) особый запах тела/мочи;
- 7) поражение кожи и алопеция;
- 8) гепатомегалия;
- 9) кардиомиопатия;
- 10) ХПН;
- 11) острый панкреатит;
- 12 атрофия диска зрительного нерва (ДЗН);
- 13) черепно-лицевые дизморфии.

Церебральные ОА отличаются поражением исключительно ЦНС, манифестацией в позднем детстве, подростковом и взрослом возрасте (глутаровая ацидурия 1, болезнь Канаван) [31, 48, 100].

Метаболический криз при ОА сопровождается гипераммониемией, которая носит вторичный характер.

Лабораторные тесты для диагностики ОА, АА:

- 1) определение ацилкарнитинов и аминокислот методом ТМС;
- 2) определение органических кислот в моче методом ГХ/МС;
- 3) определение активности фермента.

Молекулярно-генетическая диагностика ОА и АА включает:

- 1) обнаружение частых мутаций в определенном гене;
- 2) полный анализ гена (секвенирование по Сенгеру);
- 3) панели генов (NGS);
- 4) полное экзомное/геномное секвенирование [31].

Патогенетическая терапия включает назначение низкобелковой диеты, применение специализированных продуктов (смеси аномального маточного кровотечения без патогенетически значимых аминокислот). Основные принципы диеты при ОА: частые дробные кормления, избегать голодания и катаболизма.

Диета назначается пожизненно. Показано усиление выведения токсичных промежуточных продуктов, например, назначение карнитина при ПА, ММА, глицина — при ИВА, кофакторов — В12, биотин и др.

При развитии метаболического криза необходима интенсивная терапия. Показано незамедлительно прекратить энтеральное питание источниками натурального белка, максимально быстро наладить внутривенное (ЦВК) обеспечение глюкозой, провести коррекцию кислотно-щелочного состояния (растворы солей, бикарбоната натрия) [2, 47, 100].

Фенилкетонурия

Гиперфенилаланинемии (ГФА) — группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина (ФА), поступающей в организм человека с белковой пищей.

Гиперфенилаланинемии объединяют несколько генетически гетерогенных форм нарушений обмена ФА, сходных по клиническим признакам: фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидробиоптерина.

Фенилкетонурия (ФКУ, фенилпировиноградная олигофрения) — ГФА, обусловленная недостаточностью активности фермента печени фенилаланингидроксилазы (ФАГ). В результате метаболического блока в организме происходит значительное накопление фенилаланина, а также других его производных: фенилпировата, фенилацетата, фениллактата, что приводит к поражению ЦНС.

Нарушения обмена тетрагидробиоптерина (ВН-дефицитная ГФА) — гетерогенная группа ГФА-состояний, вызванных дефицитом одного из ферментов, участвующих в цепи биохимических превращений тетрагидробиоптерина (ВН) [2, 47, 93, 100].

Частота ГФА (гиперфенилаланинемии) среди населения планеты значительно варьирует в зависимости от популяции: от 1 : 4 370 в Турции до 1 : 80 500 в Японии. Наибольшая распространенность заболевание отмечена среди европеоидной расы. В России по данным неонатального скрининга частота ГФА составляет 1 : 7 000 и колеблется в различных регионах, ежегодно в РФ в рамках НС выявляется 250—300 новых случаев (по данным фонда «Круг добра»).

ФКУ ассоциирована с геном РАН

Найдено более 400 мутаций в этом гене, наиболее распространенная из которых R408W. От вида мутации также зависит уровень ФА и толерантность к нему у различных пациентов [93, 100].

Примерно 98 % случаев при ФКУ наблюдается отсутствие или снижение активности фермента ФАГ, преобразующего ФА в тирозин, ведущее к повышению ФА в организме. ФА метаболизируется в фенилкетоны: фенилацетат, фенилпируват и фенилэтанол, которые и выделяются с мочой. При этом наблюдается дефицит тирозина, который необходим для биосинтеза нейротрансмиттеров дофамина, гормонов щитовидной железы, а также пигмента меланина.

В настоящее время известно несколько генетически гетерогенных форм ВН–дефицитных ГФА (устаревшее название «атипичная ФКУ»):

- 1) ВН4-дефицитная ГФА (тип А), обусловлена недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптеринсинтазы (PTPS) (ген PTS);
- 2) ВН4-дефицитная ГФА (тип В) обусловлена недостаточностью гуанозин-3-фосфатциклогидролазы 1 (GTPCH) (ген GCHI);
- 3) ВН4-дефицитная ГФА (тип С), обусловлена дефицитом дигидроптеридинредуктазы (DHPR) (ген QDPR);
- 4) ВН4-дефицитная ГФА (тип D) обусловлена дефицитом птерин-4-α-карбиноламиндегидратазы (PCD) (ген PCBD);
- 5) ДОФА-зависимая дистония, обусловлена дефицитом сепиаптеринредуктазы (SPR), условно входит в группу ГФА (ген SPR);
- 6) ГФА без дефицита тетрагидробиоптерина (гены DNAJC12, DNAJC12).

Особенностью данных форм является тяжелое течение заболевания, связанное с тем, что тетрагидроптерин играет важную роль в синтезе таких нейромедиаторов, как серотонин и дофамин.

Клинические проявления ФКУ зависят от сроков начала терапии, вида мутации, степени снижения активности фермента ФАГ. Без эффективной терапии у большинства пациентов с тяжелым дефицитом ФАГ, известным как классическая ФКУ, развивается тяжелое поражение нервной системы, при своевременном начале терапии есть возможность избежать выраженных клинических проявлений болезни. При рождении и в первые недели жизни дети с ФКУ не отличаются от здоровых новорожденных, но после 2 месяцев жизни возможно появление первых симптомов, таких как вялость, повышение мышечного тонуса, гиперрефлексия, рвота, судороги. На втором полугодии жизни диагностируется отставание психомоторного развития, возможна утрата ранее приобретенных навыков. Развивается умственная отсталость (IQ редко более 20). Характерны изменения настроения и поведения в виде синдрома дефицита внимания и гиперактивности. В четверти случаев развивается симптоматическая эпилепсия в виде пароксизмов по типу инфантильных спазмов, могут наблюдаться абсансы. Приступы тяжело поддаются антиконвульсантной терапии. При осмотре выявляется микроцефалия за счет замедления роста головного мозга. Нарушение физического развития, как правило, отсутствует. У более старших детей снижена пигментация кожных покровов, могут быть экземопоподобные изменения, волосы светлые, глаза голубые. Из-за мышечной гипертонии дети принимают особую сидячую позу, поджав под себя ноги — «поза портного». Возможна атактическая походка. Отмечается специфический «мышинный», «затхлый» запах из-за выделения с мочой большого количества дериватов фенилаланина [47, 93, 100].

При ВН—дефицитных ГФА (атипичных формах) преобладают тяжелая умственная отсталость, спастический тетрапарез, тонико-клонические приступы, гипервозбудимость, экстрапирамидные симптомы (хореоформные гиперкинезы), нарушение походки, тремор, атаксия, расстройства глотания, гиперсаливация, нарушения терморегуляции, псевдобульбарные расстройства, окулогирные кризы. Степень тяжести клинических проявлений

у детей и взрослых варьирует. Течение болезни прогрессирующее [2, 47, 93, 100].

Главным критерием диагностики ГФА является повышенное содержание фенилаланина в крови выше 2 мг % (120 мкмоль/л), который определяется в первую очередь при неонатальном скрининге. Общепринятые референсные значения ФА крови 0–120 мкмоль/л (0–2 мг %).

В зависимости от тяжести и максимальной концентрации ФА в крови выделяют легкую, умеренную или тяжелую формы ГФА, от чего зависит тактика ведения пациента (рис. 6.2).

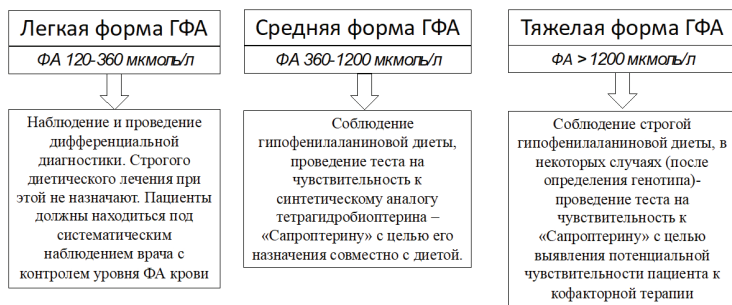


Рис. 6.2. Формы (степени тяжести) ГФА¹

После получения положительных результатов неонатального скрининга с повышенным уровнем ФА, новорожденного необходимо незамедлительно направить к специалисту (генетику, педиатру) для назначения патогенетической терапии, проведения подтверждающей диагностики, обучения и консультирования семьи, организации дальнейшего наблюдения. Новорожденным детям с повышенным уровнем ФА по результатам первичного теста для подтверждения ГФА и ФКУ проводятся повторное определение (ретест) содержания ФА в крови и молекулярное тестирование на частые мутации в гене РАН. Подтверждающая ГФА или ФКУ включает молекулярно-генетические исследования, определение концентрации ФА в плазме крови, определение биоптерина и неоптерина в моче.

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

Лечение новорожденных с ФКУ следует начинать до достижения возраста 10 дней. Задержка начала лечения на каждые 4 недели приводит к снижению показателя IQ примерно на 4 балла. Рекомендуется всем пациентам начинать лечение, когда концентрация ФА в крови ≥ 360 мкмоль/л, чтобы избежать отрицательного воздействия повышенного содержания ФА и его метаболитов на нервную систему. Ведение пациентов с ГФА предполагает мультидисциплинарный подход. При подтверждении диагноза новорожденный переводится на специальное искусственное питание со сниженным содержанием ФА. Контроль уровня фенилаланина в крови у детей до 3 месяцев проводится 1 раз в неделю, далее 1 раз в 10 дней, с 1 года жизни до 6 лет — не реже 1–2 раз в месяц, с 7 лет и старше — не реже 1 раза в 3 месяца [2, 47, 93, 100].

Так как ФА является составной частью всех пищевых белков, из питания исключаются продукты с высоким содержанием белков: мясо, рыба, молочные, яйцо. Чтобы не возник дефицит необходимых аминокислот, с пищей употребляется их смесь: белковые гидролизаты (Нюфелан (Польша), Апонти (США), Лофенолак (США) и смеси L-аминокислот (Фенил-Фри (США), Тетрафен (Россия)).

Низкобелковые и безбелковые специализированные продукты зарегистрированы на территории РФ, пациенты обеспечиваются данными продуктами питания согласно Постановлению Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшения обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».

Для пациентов с подтвержденным диагнозом ГФА с дефицитом тетрагидробиоптерина патогенетическим лечением является терапия с применением синтетического его аналога — сапропте-рина дигидрохлорида [93, 100].

На данный момент рекомендуется продолжение терапии всю последующую жизнь, так как возможно возникновение нарушений концентрации, поведения, изменений на ЭЭГ.

Первое средство фермент-замещающей терапии, воздействующее на основную причину ФКУ, независимо от остаточной активности фермента — пэгвалиаза — пегилированный фермент фенилаланин-аммоний-лиаза (PAL), замещает дефицитарную фенилаланингидроксилазу (ФАГ) и метаболизирует Phe в крови; воздействует независимо от активности ФАГ и может быть активна у всех взрослых пациентов с ФКУ начиная с 16 лет. Имеет регистрацию ЕМА (май 2019 г.) и FDA (май 2018 г.), планируется к регистрации в РФ (по данным фонда «Круг добра»).

При раннем начале лечения и адекватно проводимой патогенетической терапии прогноз при ФКУ благоприятный.

Наследственные нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот (FAOD/Fatty acid oxidation disorders)

Наследственные нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот (FAOD/Fatty acid oxidation disorders) — это группа моногенных заболеваний, связанных с нарушением митохондриального β -окисления и транспорта карнитина и жирных кислот в митохондриях.

Известны 11 основных форм FAOD. Чаще встречаются формы с аутосомно-рецессивным типом наследования. Характерен неонатальный дебют. Суммарная частота составляет 1:9000 новорожденных [31].

Для всех FAOD характерно нарушение продукции энергии. Клинические симптомы развиваются или усиливаются на фоне инфекции, голодания. Наиболее часто затрагиваются — сердце, скелетные мышцы, почки [2, 47, 100].

Основные клинико-лабораторные проявления при нарушениях β -окисления жирных кислот (ЖК):

- 1) вялость, сонливость;
- 2) метаболические кризы (рвота, диарея);

- 3) Рейе-подобный синдром;
- 4) полиневропатия;
- 5) ретинопатия;
- 6) непереносимость длительных голодных промежутков;
- 7) непереносимость физической нагрузки;
- 8) аритмии;
- 9) кардиомиопатия/дыхательные расстройства;
- 10) мышечная гипотония;
- 11) миопатия/кramпи/рабдомиолиз;
- 12) гепатомегалия;
- 13) некетогическая гипогликемия;
- 14) повышение в крови уровня лактата, трансаминаз, креатинфосфокиназа (КФК);
- 15) миоглобинурия — изменение цвета мочи (красновато-бурая моча);
- 16) повышение соответствующих ацил-карнитинов в крови (ТМС).

Диагностика нарушений β -окисления жирных кислот включает:

- 1) определение ацилкарнитинов (карнитин + жирные кислоты) в крови (ТМС);
- 2) определение свободного карнитина в плазме;
- 3) определение органических кислот в моче;
- 4) КФК и миоглобин (в момент криза);
- 5) определение активности ферментов в крови;
- 6) ДНК-диагностика на частые мутации;
- 7) ДНК-диагностика (полный анализ гена, панели генов) [47, 94, 100].

Показана коррекция метаболических нарушений посредством диеты. Основные принципы диетотерапии: низкое содержание жиров, высокое содержание белков и углеводов, применение полимеров глюкозы (мальтодекстрин, крахмал), МСТ-жиры (среднецепочечные триглицерид), специализированное питание «Моноген», «Ликвиджен». Пациентам необходимо избегать продолжительного голодания (интервалы между кормлениями не более 3—4 ч. для доношенных детей) [94, 100].

Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных различными нарушениями функционирования как самой щитовидной железы, так и гипоталамо-гипофизарной системы в целом.

Частота ВГ в мире составляет от 1:2000 до 1:4000 новорожденных в Европе и Северной Америке, до 1:6000–7000 новорожденных в Японии. Распространенность ВГ в Российской Федерации по результатам неонатального скрининга составляет 1 случай на 3600 новорожденных. Женский пол поражается в 2–2,5 раза чаще, чем мужской.

Осложненный гипотиреоз (как правило, не распознанные вовремя, запущенные случаи заболевания) без своевременно назначенной и правильно подобранной заместительной медикаментозной терапии может привести к развитию гипотиреоидной (микседематозной) комы.

До 90 % случаев заболевания развивается в результате дисгенезии щитовидной железы (агенезия, гипоплазия, дистопия). Одна из возможных причин дисгенезии щитовидной железы: мутации гена TSHR, который детерминирует образование тироксин-продуцирующих клеток щитовидной железы. Большинство же случаев возникает под действием эпигенетических факторов и, возможно, обусловлено постзиготическими соматическими мутациями. Некоторые авторы не исключают действие материнских аутоантител на ткани щитовидной железы плода.

Различают также врожденный гипотиреоз, обусловленный резистентностью к тиреотропному гормону; обусловленный дефицитом тиреолиберина; обусловленный дефицитом тироглобулина; обусловленный дефицитом тиреоидпероксидазы и др. Многие наследственные синдромы включают в себя врожденный гипотиреоз [95, 100].

К ранним признакам врожденного гипертиреоза относятся переносенная беременность, незрелость новорожденного при доношенной по сроку беременности, большая масса тела при ро-

ждении, отеки лица, век, тыльных поверхностей кистей и стоп, грубый голос, макроглоссия. Отмечается позднее отхождение мекония, нарушенная эпителизация пупочной ранки, длительная желтуха. В более старшем возрасте наблюдаются задержка психомоторного и физического развития, сухость и бледность кожных покровов, ломкость волос, общая мышечная гипотония, пупочная грыжа, брадикардия, артериальная гипотония, снижение аппетита, метеоризм, задержка стула. Типична лицевая дисморфия в виде гипертелоризма глаз, широкой запавшей переносицы. Отмечается позднее закрытие большого родничка, нарушаются сроки прорезывания и смены зубов, нарушение последовательности появления ядер окостенения, диспропорциональный нанизм [95, 100].

При неонатальном скрининге определяется уровень тиреотропного гормона (ТТГ) методом иммуноферментного анализа, соответственно при его повышении необходимо дальнейшее обследование. Норма ТТГ в капиллярной крови менее 9 мЕД/мл у доношенного ребенка.

ТТГ выше 9 мЕД/л (при двойном определении в одном образце) у доношенного позволяет его отнести к группе риска по ВГ, проводится срочное уведомление лечебно-профилактического учреждения для проведения ретестирования. При показателях ТТГ крови более 40 мЕД/л в первом образце ребенку незамедлительно назначается терапия. Уточняющая диагностика ВГ включает определение уровней ТТГ и свободного Т4 в венозной крови.

Динамическое наблюдение за детьми с ВГ, выявленными по НС, ведется врачами-эндокринологами. При подозрении на синдромальную патологию показано молекулярно-генетическое исследование.

Лечение заключается в назначении заместительной терапии L-тироксин (левотироксин натрия) под контролем уровня Т4 и тиреотропного гормона в крови. Рекомендуемая стартовая доза 10–15 мкг/кг в сутки.

Прогноз зависит от выраженности тяжести гипотиреоза. В большинстве случаев терапия обеспечивает нормальное психическое

и физическое развитие детей, дифференцировку скелета. При тиреоидной агенезии, с очень низким Т₄, снижение интеллекта может приводить к умеренным нарушениям способности к учебе и моторной активности, несмотря на рано начатое лечение [95, 100].

Муковисцидоз

Муковисцидоз (лат. mucus «слизь» и viscidus «вязкий») или кистозный фиброз (англ. cystic fibrosis — CF) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене CFTR, ответственного за синтез, сохранение и функции белка трансмембранного регулятора проводимости ионов хлора, в результате этого происходит сгущение секрета экзокринных желез.

В среднем частота муковисцидоза (МВ) колеблется среди представителей европеоидной расы от 1:600 до 1:12000 новорожденных. Причем в разных регионах в зависимости от этнической принадлежности и географической зоны отмечаются значительные колебания частоты и гетерогенность по наиболее распространенным мутациям гена CFTR. В России частота заболевания составляет по данным неонатального скрининга 1:4900 [68].

Причиной муковисцидоза (МВ) являются мутации гена CFTR. Данный ген контролирует секреторные механизмы и функционирует как цАМФ-зависимый хлорный канал. Вследствие поражения развивается снижение проникновения ионов хлора через апикальные мембраны эпителиальных клеток легких, поджелудочной железы, кишечника и потовых желез. Вторично нарушается транспорт ионов натрия и гидратация слизистых оболочек. Утолщение слизистой оболочки ведет к прогрессирующей патологии легких, дисфункции поджелудочной железы и других органов и систем [5, 96, 100].

Формы МВ представлены на рис. 6.3.

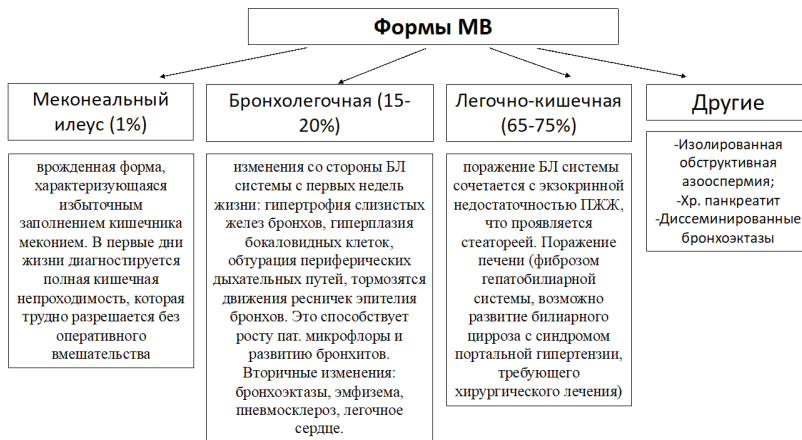


Рис. 6.3. Формы муковисцидоза¹

Протокол скрининга на МВ включает следующие этапы: определение уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) в крови, ретест ИРТ, потовый тест и ДНК-диагностику. Ретест ИРТ проводится на 21–28 день. Если показатель ИРТ выше порогового уровня, то используется потовая проба и ДНК-диагностика.

Золотым стандартом считается определение хлоридов пота по Гибсону-Куку. В РФ применяются две системы для анализа проводимости пота. Система для сбора и анализа пота Macroduct в комплексе с потовым анализатором Sweat-Chek позволяет проводить пробу вне лаборатории, время сбора пота — 30 минут; применяется для детей первых месяцев жизни. Также разработан анализатор Nanoduct для обследования новорожденных, объединяющий систему для стимуляции потоотделения путем электрофореза 0,1 % пилокарпина и анализатора проводимости пота.

Положительными в отношении МВ являются результаты: уровень хлоридов выше 60 ммоль/л и проводимость пота > 80 ммоль/л. При данных показателях, а также при обнаружении мутации гена CFTR ребенку ставится диагноз муковисцидоза.

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

При отрицательном результате потовой пробы — менее 60 ммоль/л, ребенок наблюдается по месту жительства с диагнозом неонатальная гипертрипсиногенемия для исключения случаев гиподиагностики.

В случае сомнения могут помочь дополнительные методы обследования: анализ кала на панкреатическую эластазу 1, микроскопическое копрологическое исследование, компьютерная томография или рентгенография органов грудной клетки, посев мазка из зева [35].

Лечение ребенка, больного МВ нужно начинать сразу после постановки диагноза. Применяется комплексная медикаментозная терапия: муколитические (дорназа альфа) и антимикробные препараты, ферменты поджелудочной железы, жирорастворимые витамины, противовоспалительные препараты (глюкокортикоиды и нестероидные препараты), диета, физиотерапия, игляционная терапия, лечение осложнений. Диета должна содержать много белков, калораж — 120–150 % от рекомендованного здоровым детям. С каждым приемом пищи дополнительно даются панкреатические ферменты. Раз в три месяца необходимо проводить микробиологический анализ мокроты и подбирать антибактериальную терапию. В кинезитерапии применяются перкуссия и вибрация грудной клетки, активный цикл дыхания и аутогенный дренаж. При данном заболевании проводятся активные попытки генной терапии. Возможна трансплантация легких.

Таргетная терапия — терапия, направленная на определенное звено патогенеза (*англ.* target — «мишень»), имеет решающее значение в терапии МВ. В настоящее время удалось добиться успеха при разработке препаратов, направленных на коррекцию последствий определенного вида мутаций, потенциаторов и корректоров.

Мишенью *потенциаторов* являются молекулы измененного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране, их действие направлено на восстановление функции ионного канала. Первый препарат — ивакафтор («Калидеко»), зарегистрирован

в ЕС/США в 2012 г., в настоящее время препарат одобрен для лечения детей с МВ, старше 4 месяцев и взрослых, имеющих одну из 97 мутаций.

Корректоры — препараты, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного контроля качества и занять правильное расположение на апикальной мембране (мутации II класса). Для терапии разработан комбинированный препарат ивакафтор + лумакафтор (Оркамби®). Показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 6 лет и старше, гомозиготных по мутации F508del в гене CFTR. Первое зарегистрированное патогенетическое лечение в РФ № ЛП-006652 от 02.12.2020. Комбинация ивакафтора (VX-770) и нового корректора — тезакафтора (VX-661) — модулятор первого поколения (симдеко) предназначен для пациентов в возрасте 6 лет и старше с мутацией F508del и другой мутацией с остаточной функцией CFTR (154 мутации). В 2019 г. зарегистрирован препарат — модулятор CFTR элексакафтор/ивакафтор/тезакафтор (трикафта). Показан для лечения муковисцидоза у пациентов в возрасте 12 лет и старше, гомозиготных и гетерозиготных по мутации F508del в гене CFTR и список 178 патогенных вариантов с минимальной функцией.

Средняя продолжительность жизни пациентов с МВ в РФ 22,5 лет (по данным Фонда «Круг добра»), в Европе 35–40 лет, зависит от проводимого лечения [96, 100].

Галактоземия

Галактоземия (ГАЛ) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена веществ на пути преобразования галактозы в глюкозу, в результате возникают поражения головного мозга, печени и органа зрения.

Частота ГАЛ (галактоземии) варьирует в разных популяциях, составляет от 1:16476 до 1:48000 новорожденных. В России частота ГАЛ достигает 1:20000.

Классическая галактоземия развивается вследствие мутации гена GALT, кодирующего фермент галактозо-1-фосфатуридил-трансфераза, который преобразует галактозу в глюкозу [97, 100]. При дефиците ферментов в клетках больного организма возникает эндогенная интоксикация вследствие высоких концентраций токсических продуктов обмена галактозы, с поражением головного мозга, хрусталика глаза, печени, желудочно-кишечного тракта, почек.

Первые симптомы галактоземии появляются в первые 2–4 дня жизни ребенка: нарушение печеночной функции, иктеричность кожных покровов, нарушение коагуляционной функции с кровоточивостью из мест уколов, рвота, диарея, гипотрофия, позже двусторонняя катаракта. Нарастает неврологическая симптоматика: судорожный синдром, гипотония.

Летальный исход возможен вследствие печеночной или почечной недостаточности, развивается асцит. У 10 % детей возможно развитие сепсиса. Характерно прогрессирование заболевания при приеме молока и смесей. При отсутствии лечения развиваются необратимые изменения: задержка нервно-психического развития, атаксия, тремор, дисфункция гонад, нарушение пубертатного развития.

При неонатальном скрининге определяются уровень общей галактозы в сухом пятне крови (норма — до 7 мг/дл). При положительном результате проводится ретест, а также определение активности фермента ГАЛТ и поиск частых мутаций в гене GALT.

Основное лечение — диетотерапия с устранением из пищи лактозы. В течение всей жизни назначается безлактозная диета. Запрещены молочные продукты, бобовые, соя и соевое молоко, молодой картофель, какао, шоколад, печень. Разрешены мясо, рыба, птица, яйцо, различные крупы и овощи, соки, сахар, джем, мед.

При риске рождения больного ребенка во время беременности ограничивается употребление молочных продуктов матерью, т. к. ферменты метаболизма галактозы в норме функционируют в печени плода с 10-й недели гестации [100].

Примеры безлактозных, низколактозных смесей: «Мамекс безлактозный», «Нутрилон низколактозный», «АЛ-110», «Бебелак-ФЛ», «Портаген», «Нутримилк низколактозный», «Хумана ЛП» [97].

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Врожденная дисфункция коры надпочечников (врожденная гиперплазия коры надпочечников, аденогенитальный синдром) — группа аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных генетически детерминированными дефектами одного из ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола в коре надпочечников.

Самой частой формой врожденная гиперплазия (дисфункция) коры надпочечников (ВДКН) является дефицит 21-гидроксилазы. Распространенность данной формы в мире, по данным НС составляет 1 : 14 000 новорожденных. В России, по данным скрининга частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет 1 : 9 638 живых новорожденных.

В зависимости от типа мутации и ферментативного блока выделяют 7 типов ВДКН. В более чем 90 % случаев определяется недостаточность 21-гидроксилазы, ассоциированная с гомозиготной мутацией гена стероидной 21-гидроксилазы-CYP21 A2 [98, 100].

Для всех типов характерны схожие проявления, т.к. гормоны коры надпочечников снижены, по механизму отрицательной обратной связи гипоталамо-гипофизарная система выделяет аденокортикотропный гормон (АКТГ) для увеличения продукции кортизола. Это ведет к гиперплазии коры надпочечников и каскаду синтеза гормонов коры надпочечников до имеющегося ферментного блока. Происходит увеличение образования стероидов, которые не переходят ни в кортизол, ни в альдостерон, а переходят по альтернативным путям до андрогенных гормонов. В результате возникает вирилизация. Нарушение синтеза альдостерона вызы-

вает недостаточное действие минералокортикоидов, и, соответственно, к синдрому потери солей (натрий) [98, 100].

Формы ВДКН представлены на рис. 6.4.

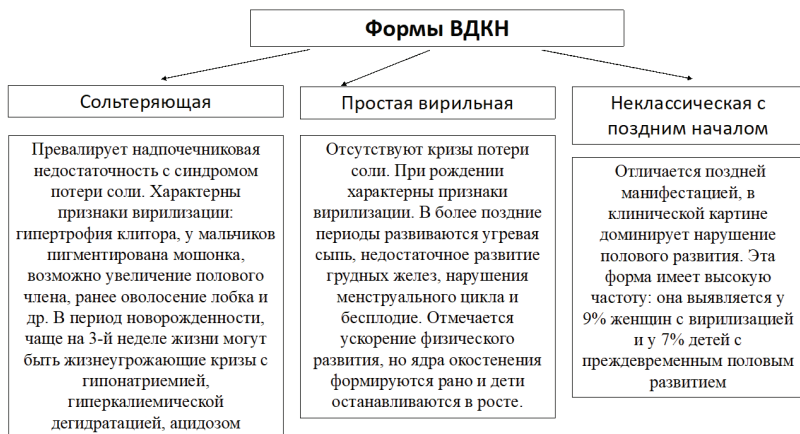


Рис. 6.4. Формы ВДКН¹

Неонатальный скрининг основывается на определении повышения уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-Прг) с помощью иммуноферментного анализа. На втором этапе скрининга осуществляется также определение концентрации электролитов крови (натрий, калий), андрогенов и их метаболитов. У больных ВДКН увеличено содержание АКТГ в крови. Идентификация мутаций CYP21 A2 молекулярно-генетическими методами исследования может быть использована на 2-м этапе скрининга [97, 99].

Для лечения ВДКН в зависимости от формы применяются глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые гормоны. Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления избыточной секреции АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20 мг/м². У детей старше года суточная доза гидрокортизона в среднем составляет 10–15 мг/м². При сольтеряющей форме в рацион питания детей дополнительно вводят

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

хлористый натрий (1–3 г/сут). При необходимости осуществляется хирургическая коррекция наружных половых органов.

При адекватно подобранной терапии осложнения отсутствуют, наблюдается нормальное половое развитие, репродуктивная функция не нарушена [98, 100].

Проксимальная спинальная мышечная атрофия

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (CMA5q) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание нервной системы, характеризующиеся денервацией на уровне моторных клеток передних рогов спинного мозга (α -МН) или в сочетании с их аналогами, двигательными ядрами черепных нервов.

Мотонейроны — нервные клетки спинного мозга, приводящие в движение мышцы, необходимые при выполнении двигательных функций организма человека.

СМА — одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний, приводящих к младенческой смертности. К развитию заболевания приводит гомозиготная делеция гена SMN1. По данным ФГБНУ МГНЦ частота гетерозиготного носительства делеций SMN1 в России составляет 1 на 36 человек (2,8%). Частота встречаемости заболевания, согласно литературным данным — от 1:6000 до 1:12000 новорожденных [18, 40].

Ген-SMN1 (Survival Motor Neurons) — «выживания моторного нейрона» состоит из 9 экзонов (1, 2a, 2b, 3–8). 95% пациентов СМА имеют делецию экзонов 7 и/или 8 гена SMN1 в гомозиготном состоянии. 5% пациентов СМА являются компаунд-гетерозиготными: делеция в одной хромосоме; другой вид мутации во второй хромосоме (точечная мутация в гене SMN1; сплайсинговые мутации, миссенс-мутации). Ген SMN2 является источником синтеза измененной, нестабильной и быстро разрушающейся изоформы белка SMN, неспособного компенсировать последствий делеций в SMN1. Если ген SMN1 не функционален

или отсутствует, степень тяжести СМА зависит от количества копий SMN2 [18, 22, 39, 101].

Заболевание может начинаться в различном возрасте и представляет широкий спектр разных по степени тяжести симптомов (рис. 6.5).

СМА 0 <u>Возраст дебюта:</u> внутриутробно <u>Клиника:</u> сниженная двигательная активность еще до рождения, выраженная слабость, дыхательная недостаточность, симптомокомплекс «вялого» ребенка Ожидаемая продолжительность жизни: <1 месяца	СМА 1 (60%) болезнь Верднига — Гоффмана <u>Возраст дебюта:</u> до 6 месяцев <u>Клиника:</u> плохое удержание головы, слабость мышц плеч и бедер, нарушение дыхания и трудности кормления - риск аспирации пищи, сидит только с поддержкой Ожидаемая продолжительность жизни: <6 месяцев	СМА II болезнь Дубовица <u>Возраст дебюта:</u> 7-18 месяцев <u>Клиника:</u> подергивания мышц плеч и бедер, слабость нижней челюсти, может самостоятельно сидеть, но не способен ходить Ожидаемая продолжительность жизни: >2 лет
СМА III (болезнь Кугельберга — Веландера) <u>Возраст дебюта:</u> после 1,5 лет <u>Клиника:</u> нарастающая слабость мышц бедер, ходит самостоятельно, но со временем может утратить эту способность, риск развития ожирения и остеопороза	СМА IV Взрослая форма <u>Возраст дебюта:</u> после 30 лет <u>Клиника:</u> слабость мышц плеч и бедер, самостоятельная ходьба, но впоследствии могут появиться трудности с передвижением	

Рис. 6.5. Типы СМА¹

Неонатальный скрининг СМА проводится путем молекулярно-генетического исследования ДНК, выделенной из сухого пятна крови, методом ПЦР (полимеразная цепная реакция). При позитивном результате, выявлении гомозиготной делеции экзона 7SMN1, проводится консультация генетика, повторный анализ, подтверждение референсным методом (анализ числа копий генов SMN1, SMN2 методом MLPA). Следует помнить, что около 2—4 % больных, чье заболевание обусловлено точковыми мутациями в гене, не будут диагностированы при НС [22, 40].

В последние годы был осуществлен прорыв в лечении СМА. На сегодняшний день существует несколько генотерапевтиче-

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

ских препаратов, влияющих непосредственно на причину заболевания. Эффективность терапии напрямую зависит от возраста постановки диагноза СМА, и наилучшие результаты достигаются, если лечение начато до появления первых симптомов [39, 101].

Нусинерсен (спинраза) зарегистрирован для всех типов СМА в США в декабре 2016 г., одобрен для применения в Европе в мае 2017 г., в РФ зарегистрирован 16 августа 2019 г. Нусинерсен увеличивает количество транскриптов гена SMN2, содержащих экзон 7. Он увеличивает продукцию полноразмерных транскриптов мРНК и белка SMN у пациентов со СМА. Назначение нусинерсена показано пациентам со СМА при наличии 2х и более копий гена SMN2.

Спинраза вводится интратекально, рекомендуемая дозировка составляет 12 мг (5 мл) на одно введение. Начальное лечение с 4 насыщающих доз; первые 3 насыщающие дозы вводятся с интервалом 14 дней; 4-я насыщающая доза вводится через 30 дней после 3-й дозы; далее вводятся поддерживающие дозы по одной каждые 4 месяца [39, 43].

Рисдиплам (Эврисди) был зарегистрирован в США в августе 2020 г., в России 26 ноября 2020 г. Представляет модификатор сплайсинга предшественника рибонуклеиновой кислоты гена SMN2, корректирует сплайсинг SMN2, приводит к устойчивому и длительному увеличению количества белка. Препарат применяется внутрь 1 раз в сутки, рекомендуемая суточная доза от 2 месяцев до < 2 лет — 0,20 мг/кг, ≥ 2 лет (масса тела менее 20 кг) — 0,25 мг/кг, ≥ 2 лет (масса тела более 20 кг) — 5 мг.

Онасемноген абепарвовек («Золгенсма») был зарегистрирован в США в мае 2019 г., в Европе в мае 2019 г., в РФ — 9 декабря 2021 г., является препаратом генной терапии, разработанным для лечения больных проксимальной спинальной мышечной атрофией, вызванной нарушением в гене SMN1. Онасемноген абепарвовек доставляет синтетическую функциональную копию гена SMN1 в клетки двигательных нейронов, используя адено-ассоциированный вирус-вектор 9-го серотипа (scAAV9). Препарат вводится внутривенно, капельно и однократно [50, 101].

Внедрение в клиническую практику патогенетической терапии привело к выживанию самых тяжелых пациентов, появлению новых фенотипов болезни, отдаленный прогноз пока не известен.

Первичные иммунодефициты (ПИД)

Первичные иммунодефициты (ПИД) — генетически-детерминированные заболевания (наследственные или врожденные), в основе которых лежат молекулярно-генетические дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток, характеризующиеся тяжелыми инфекционными процессами, аутоиммунными заболеваниями, аутовоспалительными заболеваниями и повышенной склонностью к развитию злокачественных новообразований.

Характерна генетическая гетерогенность ПИД. Известно более 300 нозологий, около 400 генов с различными типами наследования. Выделяют различные формы ПИД: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), дефекты антител, дефекты фагоцитов, дефекты врожденного иммунитета, дефекты системы комплемента, с синдромальными проявлениями и другие [91, 100].

Для больных ПИД клиническая картина заболевания полиморфна и может проявляться: рецидивирующими синопульмональными инфекциями, торпидными к стандартным схемам терапии, рецидивирующими гнойными отитами, стойким диарейным синдром (в том числе с развитием синдрома мальабсорбции), инфекционными артритам, эпизодами тяжелых системных инфекций (менингит, сепсис), симптомами патологической лимфопролиферации (стойкая лимфоаденопатия нескольких групп лимфоузлов, спленомегалия, лимфоцитарная инфильтрация легких и других органов, нодулярная гиперплазия слизистой ЖКТ и др.), аутоиммунными проявлениями (цитопении), грану-

лематозным воспалением в органах (саркоидоподобные изменения в легких), выявление бронхоэктазов, особенно у молодых, злокачественные образования лимфоидной ткани.

При неонатальном скрининге на наиболее тяжелые первичные иммунодефициты методом ПЦР в реальном времени в высушенных пятнах крови основными маркерами являются TREC и KREC.

TREC-T-cell receptor excision circle (Т-рецепторное эксцизионное кольцо) и *KREC-k-deleting recombination excision circle* (каппа-делеционное рекомбинационное эксцизионное кольцо) — суррогатные маркеры наивных Т и В-лимфоцитов, они являются кольцевыми ДНК-структурами и образуются как побочный продукт формирования специфических рецепторов Т- и В-лимфоцитов.

Пороговые значения TREC и KREC в настоящее время в РФ определены как 100 копий:10⁵. При снижении уровня TREC и/или KREC ниже пороговых значений проводится повторное тестирование из другого пятна той же карты. При повторном получении значений показателей ниже пороговых, ребенок экстренно вызывается на консультацию врача-иммунолога и/или врача-генетика для оценки клинического состояния ребенка. Подтверждающая диагностика должна осуществляться в кратчайшие сроки (до 2 дней), требует забора крови с ЭДТА для проведения иммунофенотипирования лимфоцитов методом проточной цитометрии в референсной лаборатории.

Основными направлениями в лечении больных ПИД являются:

- 1) заместительная терапия донорскими иммуноглобулинами (иммуноглобулин человека нормальный);
- 2) профилактика и/или терапия инфекционных проявлений (антибиотикотерапия);
- 3) терапия проявлений иммунной дисрегуляции;
- 4) трансплантация гематopoэтических стволовых клеток/ТГСК (при некоторых формах ПИД) [91, 100].

Контрольные задания

1. Перечислите методы диагностики, применяемые в рамках неонатального скрининга.

2. Гарантирует ли проведение неонатального скрининга отсутствие генетических заболеваний, включенных в РНС, у ребенка? Объясните почему.

3. Подготовьте эссе на тему: «Расширение программ неонатального скрининга. За и против».

4. При планировании беременности супруги провели расширенный скрининг на носительство наследственных заболеваний, поэтому решили, что проведение неонатального скрининга ребенку не целесообразно, подписали отказ от проведения данного исследования. Как вы можете им объяснить, почему все же стоит провести ребенку забор крови из пяточки и неонатальный скрининг?

5. У ребенка выявлена спинальная мышечная атрофия, подтверждающая диагностика проведена, выявлена гомозиготная делеция 7 экзона SMN1. При обследовании родителей у матери ребенка выявлена 1 копия гена SMN1 (гетерозиготное носительство делеции), у отца выявлено 2 копии SMN1 (носительство делеции SMN1 не выявлено). Чем можно объяснить данную ситуацию?

6. Соедините гены и ассоциированные заболевания. Какой тип наследования характерен для всех этих заболеваний?

Фенилкетонурия	CYP21A2
Муковисцидоз	GALT
Спинальная мышечная атрофия	CFTR
Галактоземия	SMN1
ВДКН	PAH

Тестовые вопросы

1. Для выявления каких наследственных заболеваний, включенных в РНС, используются молекулярно-генетические методы диагностики:

1. Фенилкетонурия.
2. Муковисцидоз.
3. СМА.
4. Органические ацидурии.

2. Какой из препаратов, применяемых для лечения СМА, относится к генотерапевтическим препаратам?

1. Спинраза.
2. Золгенсма.
3. Рисдиплам.
4. Эврисди.

3. Основными маркерами каких заболеваний являются TREC и KREC?

1. Первичные иммунодефициты.
2. Органические ацидурии.
3. ВДКН.
4. СМА.

4. Для какого заболевания впервые был внедрен неонатальный скрининг?

1. Муковисцидоз.
2. Врожденный гипотиреоз.
3. Синдром Дауна.
4. Фенилкетонурия.

5. Какое количество заболеваний включает программа расширенного неонатального скрининга?

1. 5.
2. 16.

3. 36.

4. 58.

6. На какие сутки жизни рекомендуется проведение неонатального скрининга у доношенных новорожденных?

1. 2.

2. 4.

3. 7.

4. 10.

7. Какова частота врожденного гипотиреоза в РФ?

1. 1 : 1 200.

2. 1 : 3 600.

3. 1 : 8 500.

4. 1 : 10 000.

8. Маркером какого заболевания является повышенный уровень ИРТ?

1. ФКУ.

2. Галактоземия.

3. Муковисцидоз.

4. ВГКН.

9. На определении уровня какого гормона основан неонатальный скрининг ВДКН?

1. 17-ОН-прогестерон.

2. Кортизол.

3. АКТГ.

4. Тестостерон.

10. Какое заболевание не входит в программу неонатального скрининга?

1. ФКУ.

2. Синдром Дауна.

3. Муковисцидоз.

4. Гипотиреоз.

Болезни внутриклеточных органелл

Митохондриальные болезни

Митохондриальные болезни (МБ) — это гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий и нарушением тканевого дыхания. Они могут быть детерминированы мутациями ядерной ДНК, мутациями собственно митохондриальной ДНК и нарушением взаимодействия между митохондриальным и ядерным геномами (межгеномные дефекты) [23].

Впервые в 1962 г. П. Люфт с коллегами указал на возможную взаимосвязь дефекта митохондрий и развития ряда патологических состояний. Авторы описали двух сестер с нетиреоидным гиперметаболизмом и нарушением процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях мышечной ткани больных (болезнь Люфта). В последующие годы было описано большое количество нозологических форм. Для них характерна высокая популяционная частота, исключительная генетическая гетерогенность, клинический полиморфизм. Митохондриальные болезни являются предметом изучения врачей разных специальностей [14, 24, 31, 47].

Суммарная частота митохондриальных болезней составляет от 1:5000–1:10000. Митохондриальные болезни (МБ) — это самые частые нервно-мышечные заболевания у взрослых [24].

Митохондрия (МТХ) — это внутриклеточная органелла, длиной — 1,5 мкм, диаметром — 0,5 мкм, содержащая уникальный геном, и обеспечивающая 2 главных процесса энергетического обмена — аэробное окисление и окислительное фосфорилирование, сопряженное с образованием АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты). Электромикроскопически представляет собой короткий изогнутый цилиндр, система двух замкнутых мембран (7 нм) — наружная и внутренняя (кristы). Внешняя мембрана проницаема для веществ с низкой молекулярной массой. Внутренняя мембрана — энергопреобразующая структура, которая содержит комплексы ферментов (перенос электронов, окислительное фосфорилирование). МТХ содержатся в цитоплазме всех аэробных эукариотических клеток, в клетке человека обычно содержится около 2000 МТХ [2, 47]. Строение митохондрии схематично изображено на рисунке 7.1.

В функционировании МТХ задействовано около 1500 различных белков, из них 15% вовлечены в образование АТФ, 20–25% регулируют работу митохондриального генома, остальные связаны с различными клеточными сигнальными путями и вовлечены в процессы деления и слияния мембран.

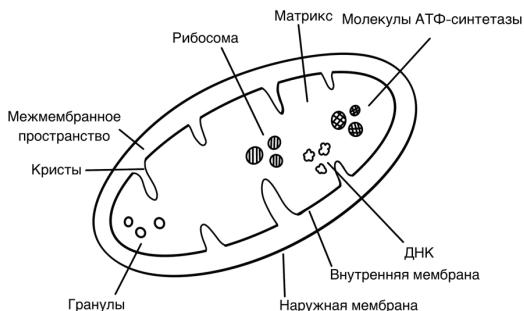


Рис. 7.1. Строение митохондрии¹

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

Митохондриальная ДНК (мтДНК) — автономная по отношению к ядру двухцепочечная кольцевая молекула, содержащая 16569 пар оснований. Структура мтДНК полностью расшифрована — она содержит 37 генов, которые кодируют 2 рРНК, 22 тРНК, 13 белков, входящих в состав I, III, IV, V комплексов дыхательной цепи митохондрий. Митохондриальный геном наследуется по материнской линии, через цитоплазму яйцеклетки. В одной МТХ содержится 2–10 копий молекул мтДНК.

Для митохондриального генома характерен ряд особенностей.

1. Феномен гетероплазмии — одновременное присутствие в клетках как мутантной, так и нормальной мтДНК в различных соотношениях (если мутаций присутствует во всех копиях мтДНК, то это называется «гомоплазмия»).

2. Геном непрерывен, не содержит интронов.

3. Значительно выше скорость накопления мутаций в мтДНК в фило- и онтогенезе, высокая частота мутаций *de novo*.

4. Пороговый эффект — для проявления мутаций в энергозависимых тканях необходима доля мутантных ДНК выше 60–70 %, в менее энергозависимых — выше 90 %.

Первичные МБ — это генетически обусловленные (патогенными генетическими вариантами в ядерном или митохондриальном геномах) моногенные заболевания, характеризующиеся нарушением структуры или функции окислительного фосфорилирования, включая электрон-транспортную сеть [23].

Для болезней из этой группы, связанных с дефектами ядерной ДНК, описаны все типы наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный. Для болезней, связанных с дефектами митохондриальной ДНК характерен особый материнский тип наследования (митохондриальная цитоплазматическая наследственность).

Критерии митохондриальной наследственности:

- 1) болезнь передается только от матери;
- 2) болеть могут и девочки, и мальчики;
- 3) больные отцы не передают мутацию ни дочерям, ни сыновьям.

Сроки манифестации МБ могут быть в любом возрасте: с первых дней жизни до взрослого периода, для большинства нозологий характерны определенные сроки дебюта. Течение митохондриальных заболеваний прогрессирующее, полное проявление специфического симптомокомплекса развивается через определенное время после дебюта, что приводит к затруднению ранней диагностики; редко встречаются формы с благоприятным течением.

Типичен клинический полиморфизм: от отсутствия фенотипических проявлений до фатального развернутого прогрессирующего заболевания, трансформация одной клинической формы в другую, что обусловлено феноменом гетероплазмии и присущим дефектам МТ-ДНК. Характерна полиорганная симптоматика. Наиболее часто поражаются нервная, мышечная, эндокринная системы, что отражает закономерность в потребности тканей в энергии.

Основные клинические синдромы по системам представлены ниже.

Миопатический синдром:

- 1) слабость и атрофии мышц;
- 2) снижение мышечного тонуса;
- 3) миалгии, крампи;
- 4) непереносимость физической нагрузки (усиление мышечной слабости и боли, рвота, головная боль).

Поражение нервной системы:

- 1) респираторный и нейро-дистресс синдромы;
- 2) нарушение психического и статико-моторного развития;
- 3) регресс приобретенных навыков;
- 4) судороги (ГТКП, миоклонии);
- 5) атаксия;
- 6) спастичность;
- 7) птоз, наружная офтальмоплегия;
- 8) инсультоподобные эпизоды, головные боли, головокружение, гемипарез, периферическая нейропатия (в старшем возрасте).

Поражение сердца:

- 1) гипертрофическая или/и дилатационная кардиомиопатия;
- 2) блокады проводящей системы сердца.

ЛОР-патология:

- 1) снижение слуха сенсоневрального происхождения.

Нарушения органов зрения:

- 1) атрофия зрительных нервов;
- 2) пигментная дегенерация сетчатки;
- 3) катаракта.

Поражение желудочно-кишечного тракта:

- 1) прогрессирующее увеличение печени;
- 2) печеночная недостаточность;
- 3) синдром циклической рвоты, диарея;
- 4) экзокринная недостаточность поджелудочной железы;
- 5) анорексия, дисфагия.

Поражение почек:

- 1) дисфункция почечных канальцев — тубулопатии (по типу синдрома Фанкони);
- 2) фосфатурия;
- 3) глюкозурия;
- 4) аминокацидурия.

Нарушения эндокринной системы:

- 1) задержка роста и костного возраста;
- 2) нарушение полового развития;
- 3) гипогликемия;
- 4) сахарный диабет;
- 5) несахарный диабет;
- 6) гипоталамо-гипофизарная недостаточность;
- 7) дефицит гормона роста;
- 8) гипотиреоз, гипопаратиреоз;
- 9) гиперальдостеронизм.

Основные биохимические проявления при митохондриальных заболеваниях включают:

- 1) изменение pH-ацидоз (N 7,35 до 7,45);

- 2) повышение уровня молочной кислоты — лактата (N 1,0—1,7 ммоль/л);
- 3) повышение уровня лактата и пирувата в ликворе;
- 4) повышение соотношения лактат/пируват в крови > 15 ;
- 5) повышение уровня кетоновых тел в крови и моче;
- 6) повышение соотношения 3-гидроксимасяной и ацетоксусной кислот в крови;
- 7) гипогликемия;
- 8) повышение содержания аммиака в крови;
- 9) повышение уровня аминокислот в крови и в моче (аланина, глутамина, глутаминовой к-ты, лейцина, валина, изолейцина);
- 10) повышение жирных кислот с различной длиной углеродной цепи в крови;
- 11) повышение экскреции с мочой органических кислот;
- 12) снижение уровня общего карнитина в крови;
- 13) повышение содержания миоглобина в биологических жидкостях;
- 14) снижение активности **ОФ**, отдельных энзимов в митохондриях миоцитов и фибробластов [2, 14, 47].

Основные патоморфологические проявления митохондриальных заболеваний

Одним из важных маркеров, обнаруживаемых при митохондриальной патологии, являются морфологические изменения — наличие рваных (шероховатых) красных волокон — RRF (ragged red fibres) в мышечных биоптатах.

Материалом для исследования является ткань скелетной мышцы: четырехглавая мышца бедра, полученная путем биопсии, волокнам свойственна специфическая структура, определяемая при световой микроскопии с окраской по Гомори. Впервые RRF описаны в 1963 г. В. К. Энгель, Г. Дж. Канингем. При электрон-

ной микроскопии было показано, что патогенез RRF связан с компенсаторным разрастанием пула генетически аномальных митохондрий при энергетической недостаточности (гигантских митохондрий с дезорганизованными кристами и митохондрий с аномальными паракристаллическими или осмиофильными включениями). Присутствие RRF в мышечном биоптате больного с миопатией или мультисистемной патологией служит показателем митохондриальной природы заболевания. Развитие феномена RRF может быть как врожденным, так и приобретенным, и является показателем митохондриального дистресса [2].

Основные патоморфологические проявления в мышечных биоптатах при электронной микроскопии:

- 1) пролиферация митохондрий;
- 2) полиморфизм митохондрий с нарушением формы и размера, дезорганизацией крист;
- 3) скопление аномальных митохондрий под сарколеммой;
- 4) наличие в митохондриях паракристаллических включений;
- 5) наличие митохондриально-липидных комплексов [14, 24, 47].

Митохондриальные болезни, обусловленные мутациями мтДНК

Синдром Кернса — Сейера, KSS (MIM:530000)

Впервые Т. П. Кернс и Дж. П. Сейр в 1958 г. описали пациентов, имеющих наружную офтальмоплегию, пигментную дегенерацию сетчатки и кардиомиопатию. В 1989 г. Мораис с соавторами выявили делеции мтДНК в мышечной ткани у пациентов с этим синдромом.

KSS в 90–95 % случаев обусловлен крупными делециями мтДНК. Чаще всего выявляется обширная делеция мтДНК, которая затрагивает гены комплекса ДЦ I, IV.

Подавляющее число случаев — спорадические. Характерны феномен гетероплазмии, прогрессирующее течение. Типична клиническая триада:

- 1) дебют до 20 лет;
- 2) прогрессирующая офтальмоплегия (одним из первых клинических признаков является птоз век);
- 3) пигментный ретинит.

К основной триаде при данном синдроме присоединяются часто один или более из следующих симптомов:

- 1) атрио-вентрикулярная блокада сердца;
- 2) мозжечковый синдром;
- 3) повышенный уровень белка в ликворе (> 1 г/л);
- 4) миопатический синдром;
- 5) утомляемость при физической нагрузке;
- 6) при поражении мышц гортани — изменение тембра голоса, поперхивание при еде;
- 7) деменция;
- 8) нейросенсорная тугоухость;
- 9) эндокринопатии (сахарный диабет, гипогонадизм, гинекомастия, гипопаратиреоз).

ДНК-диагностика KSS проводится на базе лаборатории селективного скрининга ФГБНУ МГНЦ — поиск крупных делеций мтДНК методом ПЦР очень длинных фрагментов (жидкая кровь с ЭДТА, моча) [23, 47].

Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера, наследственная оптическая нейропатия Лебера, LHON (MIM:535000)

Впервые это заболевание описал Т. Лебер в 1871 г. В большинстве случаев причиной наследственной оптической нейропатии Лебера (НОНЛ) является точковая мутация в одном из трех митохондриальных генов — MT-ND1, MT-ND4 или MT-ND6.

Заболевание характеризуется острой или подострой потерей зрения, обусловленной двусторонней атрофией зрительного нерва. Возраст дебюта заболевания 6–62 года (чаще 11–30 лет).

Начальные проявления: снижение остроты зрения одного глаза (чаще центральные скотомы), болевые ощущения в области глазного яблока, через 7–8 недель вовлекается второй глаз. Зрение может полностью восстанавливаться.

В некоторых случаях сочетается с поражением нервной системы: полиневропатия, тремор, атаксия, парезы, умственная отсталость. Могут быть нарушения сердечной проводимости, сахарный диабет. На глазном дне: расширение и телеангиэктазии сосудов, отек сетчатки и ДЗН, билатеральная атрофия зрительного нерва [23, 47].

Для данного заболевания характерна неполная пенетрантность. В течение жизни заболевание развивается у 50–60 % мужчин и 8–32 % женщин с патогенными генетическими вариантами, ассоциированными с НОНЛ [23].

Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды (MIM:540000))

Впервые синдром был описан Ю. Шапира в 1975 г., выделен в самостоятельную нозологическую форму в 1984 г. Частота точно не установлена. В основе синдрома обычно лежат точковые мутации mt-ДНК, могут быть делеции. У большинства пациентов MELAS обусловлен точковой заменой A3243G в гене тРНК лейцина (MT-TL1). Средний возраст дебюта составляет 6–10 лет (диапазон 2–40 лет). До начала болезни характерно нормальное развитие. При раннем дебюте отмечается более злокачественное течение.

Начальные проявления неспецифичны: судороги, головные боли по типу мигрени, рвота, анорексия, слабость мышц, низ-

корослость, миалгии. Характерный симптом: инсультоподобные эпизоды (метаболические инсульты), за счет лактат-ацидоза, чаще в молодом возрасте 5–15 лет. Локализация очага: височная, теменная или затылочная область.

На КТ и МРТ головного мозга определяются зоны инфарктов, преимущественно в области больших полушарий, реже мозжечка, базальных ганглиев, кальцификаты. На церебральной ангиографии: отмечается увеличения калибра сосудов (артерий, вен, капилляров). В большинстве случаев сопровождается гемипарезами, гемианопсией. Часто возникают эпилептические приступы (фокальные, вторично генерализованные), мозжечковые расстройства, мышечная дистония, гиперкинезы, корковая агнозия [23, 24, 47].

Синдром MERRF, миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнам (MIM: 545000)

Впервые данный синдром описал Н. Фукухура в 1980 г. Частота точно не установлена. Синдром обусловлен точковыми мутациями, дефектом митохондриального гена транспортной РНК, нарушениями на уровне комплекса IV дыхательной цепи. Точковая замена А8344G в гене тРНК лизина (МТ-ТК) встречается у большинства больных. Дебют от 3 до 65 лет, характерно прогрессирующее течение.

Ранние признаки MERRF-синдрома: энцефаломиопатия, снижение памяти, внимания [23, 47]. Характерен симптомокомплекс миоклонус-эпилепсии, в 85 % случаев — резистентность к противосудорожной терапии, фоточувствительность, атаксия, деменция [32]. На ЭЭГ — спайк-волны с частотой 2–5 Гц в секунду, полиспайк-волны. Частыми симптомами являются нейросенсорная тугоухость, полиневропатия, снижение интеллекта, атрофия зрительных нервов, параличи, липомы, задержка физического развития [23, 47].

Синдром NARP — невропатия, атаксия, пигментный ретинит (MIM:551500)

Редкое наследственное заболевание, обусловленное точковой мутацией mtДНК, нарушением активности АТФ-азы, приводящей к дефекту окислительного фосфорилирования. Чаще мутации T8993C T8993G в гене АТФ-азы 6 mtДНК (MT-АТР6).

Дебют вариабелен, но, как правило, происходит в детском возрасте. Ведущими клиническими симптомами являются нейрогенная мышечная слабость, атаксия, пигментный ретинит (по типу «соль с перцем»), макулодистрофия, ЗПМР (часто деменция), судороги, наличие RRF в биоптате мышц. При ЭНМГ регистрируются признаки сенсорной или сенсорномоторной полиневропатии. При электроретинографии — дисфункция палочек сетчатки [23, 47].

Митохондриальные болезни, обусловленные мутациями ядерной ДНК

Синдром Ли, подострая некротизирующая энцефаломиопатия Ли (MIM 256000)

Впервые описан Д. Ли в 1951 г. Это генетически гетерогенное заболевание, которое манифестирует чаще в раннем детском возрасте, характеризуется прогрессирующими неврологическими расстройствами. Описаны X-сцепленный рецессивный, материнский тип наследования. Чаще всего выявляются мутации в генах SURF1, SCO2, PDFA1, но могут быть задействованы и другие гены (выявлено около 80 генов, мутации в которых могут приводить к синдрому Ли). Также могут быть точковые замены mtДНК.

Синдром Ли — одно из наиболее часто встречающихся митохондриальных заболеваний, его частота составляет 1:40 000 новорожденных [23].

Дебют болезни обычно развивается после 6 месяцев жизни (от 2—4 недель жизни до 7 лет). Характерно хроническое или подострое медленно прогрессирующее течение, летальный исход в возрасте 4—5 лет.

Начальные проявления — ЗПМР, снижение аппетита, рвоты, потеря массы тела. Поражение ЦНС отмечается на 1-м году жизни: гипотония, может сменяться мышечным гипертонусом, генерализованные тонико-клонические приступы, миоклонии, тремор, атаксия, сонливость, бульбарный синдром, дегенерация сетчатки, нистагм, рвоты, потеря навыков, нарушения вскармливания.

На 2-м году жизни возникают мозжечковые расстройства, дизартрия, апноэ или гиперпноэ.

В подростковом возрасте — экстрапирамидные и мозжечковые расстройства, судороги, пирамидные нарушения. На ЭНМГ наблюдается снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам (демиелинизация). Развивается гипертрофическая кардиомиопатия. На МРТ головного мозга — симметричное изменение МР-сигнала в подкорковых образованиях головного мозга [23, 24, 32, 47].

Основные критерии диагностики синдрома Ли представлены на рис. 7.2.

1. Прогрессирующий характер заболевания	2. Нейрорадиологические изменения	3. Метаболические нарушения
Прогрессирующее течение со ступенчатой декомпенсацией	На МРТ ГМ: симметричные изменения в области таламуса, моста, продолговатого мозга, базальных ганглиев	Повышения уровня лактата в крови и ликворе, в плазме может повышаться уровень аланина

Рис. 7.2. Критерии диагностики синдрома Ли¹

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

Заболевания, связанные с патогенными вариантами в гене POLG

POLG кодирует основной белок, участвующий в репликации мтДНК — митохондриальную полимеразу гамма. Патогенные варианты в этом гене приводят к широкому спектру клинических фенотипов с манифестацией в любом возрасте (основные представлены на рис. 7.3).

MCHS (синдром миоцереброгепатопатии) Возраст дебюта: младенчество Клиника: миопатия, гипотония, задержка развития энцефалопатия, печеночная недостаточность	AHS (синдром Альперса) Возраст дебюта: младенчество-подростковый период Клиника: энцефалопатия, регресс развития, эпилепсия, печеночная недостаточность	MNGIE (с-м мтх-й нейрогастроинтестинальной энцефалопатии) Возраст дебюта: от детского до периода зрелости Клиника: нарушения моторики ЖКТ, птоз, периферическая нейропатия
MEMSA (миоклонус-эпилепсия, миопатия, сенсорная атаксия) Возраст дебюта: подростковый – зрелый период	SANDO (сенсорная атаксия, нейропатия, дизартрия, офтальмопарез) Возраст дебюта: подростковый – зрелый период	

Рис. 7.3. Синдромы, ассоциированные с геном POLG¹

Ген POLG — это один из генов, ассоциированный с синдромом истощения мтДНК.

Синдромы истощения мтДНК — это МБ, обусловленные нарушением взаимодействия между ядерным и митохондриальным геномами (мутации ядерных генов, приводящие к нарушению стабильности мтДНК). Чаще всего заболевания из этой группы обусловлены мутациями генов ядерной ДНК, кодирующих синтез белков, участвующих в репликации мтДНК, связаны с дефектами межгеномной коммуникации [23]. Описаны заболевания с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типом наследования.

Характерно тяжелое прогрессирующее течение, дебют в любом возрасте (чаще в раннем), мультиорганность поражения.

¹ Рисунок Кудрявцевой Е. В.

Диагностика митохондриальных заболеваний

1. Определение окислительно-восстановительного статуса клетки: концентрации лактата, пирувата и кетоновых тел в крови до и после пищевой нагрузки (или нагрузки глюкозой), концентрации лактата в ликворе.

2. Определение активности ферментов. При некоторых формах МБ активность ферментов может иметь пограничные значения. Активность фермента может быть снижена только в определенных тканях. Крайне дорогостоящие методы, требуют большого количества биологического материала (ККФ, мышечная ткань).

3. Молекулярно-генетическая диагностика: анализ ядерных генов, ассоциированных с МБ (NGS), определение точковых мутаций мтДНК, поиск делеций мтДНК [23, 24].

Основные принципы лечения митохондриальных заболеваний

При обосновании тактики лечения МБ учитывается полисистемный характер патологии, что требует назначения терапии, направленной на коррекцию нарушения витальных функций. Для выведения больных из острых состояний применяют методы интенсивной терапии и реанимации.

С 1980-х гг. пациентам назначают препараты, активирующие транспорт митохондриальных субстратов и снижающие лактат. Применяют кофакторы энзимных реакций энергетического обмена: никотинамид, рибофлавин (витамин В2), тиамин (витамин В1), биотин L-карнитин, α -липоевая кислота и др. Кроме того, используются средства, уменьшающие лактат-ацидоз: дихлор ацетат, димефосфон — 30 мг/кг/сут [23, 24]. При этом, ни одно из выше перечисленных средств не имеет надежных доказательств их эффективности при митохондриальной патологии.

Пациентам с МБ рекомендуется консультация врача-диетолога. При некоторых формах назначается кетогенная диета, которая включает замену большей части углеводов на жиры, что приводит организм в метаболическое состояние кетоза и может уменьшать частоту эпилептических приступов [23, 32]. В ряде случаев рекомендуется диета с низким содержанием клетчатки (при МБ, сочетающихся с нарушением функции ЖКТ).

Кроме этого, рекомендуются физические нагрузки и лечебная физкультура. Аэробные упражнения стимулируют митохондриальный биогенез. Силовые тренировки увеличивают мышечную силу. Ни в одном исследовании не сообщалось об отрицательном влиянии физической нагрузки на мышцы при МБ.

Необходимо учитывать отрицательное влияние на функцию МТХ ряда лекарственных препаратов. Пациентам с патогенными вариантами в гене POLG противопоказана вальпроевая кислота. Во время общей анестезии или хирургического вмешательства при наличии МБ может возникнуть метаболический криз [23].

Репродуктивные возможности при митохондриальных заболеваниях

Для носителей мутаций ядерной ДНК рекомендуется рассмотреть такие варианты, как ЭКО с предимплантационным генетическим тестированием (ПГТ-М) и пренатальную диагностику.

Однако для носительниц мутаций мтДНК вследствие феномена гетероплазмии, уровень которой может быть различен в разных клетках и тканях, результаты ПГТ-М и пренатальной диагностики не всегда однозначны и не могут гарантировать рождение здорового ребенка. Критическим уровнем гетероплазии считается 18 %, но для разных мутаций этот порог может быть различным. Один из вариантов прекращения передачи мутаций по материнской линии — использование донорских ооцитов. В некоторых странах Европы, первой из которых стала Великобритания, применяется технология митохондриального донорства, т. е. перенос

ядерной ДНК биологического родителя в здоровый донорский ооцит, содержащий нормальные митохондрии (ядерная ДНК донора при этом удаляется). В России в настоящее время данная технология недоступна [23].

Пероксисомные болезни

Пероксисомные болезни — группа заболеваний, обусловленных нарушением структуры и функции внутриклеточных органелл (пероксисом), присутствующих в каждой клетке организма за исключением зрелых эритроцитов [14].

Пероксисомы представляют собой мембранные сферические или удлинённые пузырьки диаметром 0,05–1,5 мкм с умеренно плотным однородным или мелкозернистым содержимым (матриксом), в котором выявляется более плотная сердцевина (нуклеоид). Мелкие пероксисомы диаметром 0,05–0,25 мкм встречаются во всех клетках, крупные диаметром 0,3–1,5 мкм — в гепатоцитах, макрофагах, клетках проксимальных почечных канальцев. Матрикс пероксисом содержит до 15 ферментов, состав которых может варьировать. Наиболее важные из них — пероксидаза, каталаза (на нее приходится до 40 % общего белка органеллы), оксидаза D-аминокислот и уратоксидаза.

Основной функцией пероксисом является утилизация кислорода в клетке. В результате окисления аминокислот, углеводов и других соединений в клетках образуется сильный окислитель — перекись водорода (H_2O_2), которая из-за каталазы пероксисом распадается с выделением кислорода и воды. Пероксисомы защищают клетку от действия перекиси водорода, оказывающей сильный повреждающий эффект.

Крупные пероксисомы печени и почек играют важную роль в обезвреживании ряда веществ. Например, в них окисляется около 50 % поглощенного этилового спирта. Помимо реакций

детоксикации, ферменты пероксисом катализируют расщепление жирных кислот, участвуют в ряде катаболических и анаболических реакций, в частности, в обмене аминокислот, оксалата и полиаминов. Некоторые из этих реакций протекают исключительно в пероксисомах, отчего их повреждение может привести к серьезным обменным нарушениям. Кроме того, в пероксисомах происходят начальные этапы биосинтеза плазмалогенов, входящих в структуру миелина и составляющих от 5 % до 20 % фосфолипидов клеточных мембран.

Популяционная частота наследственных пероксисомных заболеваний составляет 1 : 25 000 — 1 : 50 000 новорожденных, но эти данные не совсем достоверны, так как диагностика этой патологии достаточно сложная, и поэтому не всегда пероксисомные болезни распознаются. Среди наиболее распространенных заболеваний выделяют цереброгепаторенальный синдром Целльвегера, адренолейкодистрофия, ризомелическая точечная хондродисплазия, болезнь Рефсума.

Пероксисомная патология в основном отличается тяжестью поражения нервной системы, задержкой развития, судорогами, мышечной гипотонией, черепно-лицевым дизморфизмом, увеличением печени. Некоторым формам свойственна диспропорция скелета с укорочением проксимальных отделов конечностей. Характерно снижение зрения (катаракта, пигментный ретинит) и слуха. Среди биохимических изменений обращает внимание органическая ацидурия в виде повышенной экскреции жирных кислот с большим числом атомов углерода, гипохолестеринемия, повышенная экскреция пипеколовой кислоты, а также дефицит синтеза плазмалогенов, нарушение обмена фитановой кислоты, увеличение в сыворотке уровня промежуточных метаболитов желчных кислот [2, 14, 47].

Возникновение пероксисомных болезней обусловлено нарушением сложных ферментативных реакций внутри органелл, процессов транспорта белков через мембраны органелл и функции их рецепторов. Белки, вовлеченные в биогенез пероксисом, называют *пероксинами*. В настоящее время определены функции

более 20 пероксинов, для 9 из которых установлена хромосомная локализация кодирующих генов, обозначаемых PEX.

В большинстве случаев патогенетические механизмы пероксисомных болезней связаны с нарушением четырех основных биохимических процессов: синтеза плазмалогенов, очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК), фитановой кислоты и деградации пипеколиновой кислоты. Особенностью пероксисомных болезней является возникновение нескольких заболеваний при мутациях в одном и том же гене, или появление одного клинического фенотипа, при наличии мутаций в разных генах пероксинов.

Цереброгепаторенальный синдром (синдром Целлвегера)

Синдром Целлвегера (СЦ) возникает в результате мутаций в генах пероксинов (PEX) PEX1, PEX2, PEX3, PEX5, PEX6 и PEX12, которые кодируют пероксисомы. Все варианты СЦ наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Частота встречаемости варьирует от 1 : 25 000 до 1 : 10 000 новорожденных.

Отличительные признаки СЦ — это мышечная гипотония, высокий лоб, плоское лицо, гепатомегалия [26].

Первые симптомы отмечаются с рождения. Для больных характерна внутриутробная гипотрофия (вес при рождении не превышает 2 500 г), дизморфизм в строении лица и черепа: увеличение размеров лба, монголоидный разрез глаз, периорбитальная полнота тканей, короткий вздернутый нос, микрогнатия.

Среди наиболее типичных признаков: выраженная мышечная гипотония, нарушение моторики, арефлексия, кардиомиопатия, судороги, фиброз печени и поликистоз почек.

У всех больных отмечаются пороки развития головного мозга. Часто диагностируется полимикрогирия, лисэнцефалия, агенезия мозолистого тела, гидроцефалия. В ряде случаев выявляется патология глаз в виде врожденной катаракты и глаукомы, а также пороки сердца и наружных половых органов.

Для заболевания характерна длительная желтуха и симптомы надпочечниковой недостаточности в первые месяцы жизни. У всех детей отмечается грубая задержка раннего психомоторного развития и снижение продолжительности жизни.

При морфологическом изучении биоптатов печени больных является характерный морфологический признак — резкое снижение или полное отсутствие пероксисом в печени. Биохимический анализ демонстрирует значительное снижение активности основных групп ферментов, участвующих в синтезе плазмалогенов, метаболизме фитановой кислоты, окислении жирных кислот, деградации пипеколиновой кислоты. Повышение концентрации очень длинноцепочечных жирных кислот в плазме крови — важный диагностический признак СЦ, выявляемый при лабораторном обследовании.

Окончательный диагноз пероксисомных биогенных нарушений в спектре синдрома Целлвегера на современном этапе устанавливается методом генетического тестирования, с помощью методов секвенирования нового поколения для генов PEX.

Большинство больных умирают на первом году жизни. Выжившие имеют тяжелую умственную отсталость и эпилепсию [2, 14, 26, 47].

Х-сцепленная адренолейкодистрофия

Причиной Х-сцепленной адренолейкодистрофии (АЛД) является мутация в гене ABCD1, который кодирует белок-транспортер ALDP, локализованный в мембранах пероксисом. В результате мутации развивается мультифокальный демиелинизирующий процесс нервных волокон.

Тип наследования Х-сцепленный рецессивный, заболевание развивается у мальчиков. Частота встречаемости в популяции составляет 1 : 20 000—1 : 40 000 новорожденных мальчиков.

На основании клинических проявлений, возраста дебюта, скорости прогрессирования неврологических симптомов, заболевание подразделяют на несколько основных форм:

- 1) церебральные формы (детская, юношеская и взрослая);
- 2) адреномиелонейропатия;

- 3) изолированная надпочечниковая недостаточность;
- 4) X-АЛД у гетерозиготных носительниц.

Первые симптомы заболевания возникают чаще всего в возрасте от 5 до 12 лет. Дебютирующими признаками болезни является нарушение поведения, возбудимость, недостаток внимания, плохая память, неуспеваемость в школе.

В последующем отмечается прогрессирующее слабоумие, снижение и потеря зрения. Развиваются двигательные расстройства в виде спастических парезов. Клиническую картину дополняют дисфагия, дизартрия, сенсорная глухота. У многих пациентов выявляются признаки адреналовой недостаточности: астения, желудочно-кишечные расстройства, потеря массы тела, гиперпигментация кожи, гипогликемические состояния. Прогноз X-сцепленной АЛД неблагоприятный, больные умирают, как правило, от кризов адреналовой недостаточности.

При проведении методов нейровизуализации (МРТ, КТ головного мозга) выявляются симметрично расположенные очаги демиелинизации с четкими контурами, которые локализуются преимущественно в затылочных и теменных областях.

Диагностика X-АЛД включает:

- 1) исследование цереброспинальной жидкости. При церебральных формах X-АЛД часто повышено содержание белка в ликворе;
- 2) стволовые вызванные потенциалы. При исследовании зрительных, слуховых ВП — снижение скорости проведения нервного импульса;
- 3) ЭНМГ. При адреномиелонейропатии отмечаются изменения, сходные с аксональной сенсомоторной полиневропатией;
- 4) исследование гормонального профиля и электролитов крови. Вне криза надпочечниковой недостаточности уровень электролитов крови и кортизол остается в пределах нормы, АКТГ может быть повышен;
- 5) биохимическая диагностика. Методы биохимического подтверждения диагноза X-АЛД в плазме крови, эри-

троцитах, лейкоцитах, культуре клеток кожных фибробластов — повышение уровня ОДЦЖК, особенно тетракозановой (C24:0), гексакозановой (C26:0) кислот, их соотношений C24:0/C22:0 и C26:0/C22:0.

Молекулярно-генетическая диагностика проводится методом прямого секвенирования (NGS), в результате обнаруживаются мутации гена ABCD1 [31, 42, 51].

В настоящее время разработано несколько подходов к лечению АД в зависимости от клинической формы заболевания:

- 1) низкожировая диетотерапия (ограничение растительных жиров) в сочетании с применением масла Лоренцо;
- 2) медикаментозная коррекция надпочечниковой недостаточности: стероидная терапия под контролем уровня гормонов (АКТГ, кортизол) и электролитов и глюкозы в крови;
- 3) симптоматическая терапия неврологических расстройств при церебральных формах и адреномиелонейропатии;
- 4) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при церебральных формах заболевания (основной метод лечения на доклинической и ранних стадиях детской и юношеской церебральных форм Х-АД);
- 5) генотерапия (использование самоактивирующегося лентивирусного вектора, несущего функциональный ген ABCD1) [31, 51].

Болезнь Рефсума

Редкое заболевание, обусловленное дисметаболизмом фитановой кислоты с ее накоплением в различных тканях. Заболевание обусловлено мутациями в одном из генов PEX, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [26].

Выделяют два типа заболевания: взрослый и инфантильный.

Взрослый тип болезни Рефсума чаще всего развивается в подростковом возрасте и проявляется сенсомоторной полиневропатией и появлением чувством онемения кистей и стоп, парестезиями,

снижением болевого восприятия и глубокой (проприоцептивной, вибрационной) чувствительности. Двигательные нарушения начинаются преимущественно с пареза мышц-разгибателей стоп. В дальнейшем вялые парезы распространяются на дистальные отделы конечностей, сопровождаются гипотрофиями мышц стоп, голеней, кистей и предплечий.

Также наблюдаются симптомы мозжечковой недостаточности: атаксия, изменение почерка. Нарушения со стороны зрения в виде снижения остроты, гемералопии (ночная слепота), сужения зрительных полей, в ряде случаев развивается катаракта. Нередко отмечаются деформации стопы («полая» стопа), изменения кожи по типу ихтиоза, кардиомиопатии [14, 31].

При инфантильном типе болезни Рефсума кроме дефекта метаболизма фитановой кислоты, нарушена деградация желчных кислот. Манифестация болезни отмечается в возрасте от 2,5 до 10 лет. В отличие от взрослой формы в клинической картине преобладают признаки черепно-лицевого дизморфизма (эпикантус, плоская спинка носа, низко расположенные уши), характерны выраженная мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, судороги.

Диагноз болезни Рефсума устанавливается на основании определения в крови методом хромато-масс-спектрометрии повышения содержания фитановой и пипеколовой кислот, а также ОДЦЖК. Существуют более точные методы диагностики — это определение активности специфического фермента (фитаноил-КоА-гидроксилазы) или мутационный анализ [2, 14, 48].

Диагностика пероксисомных заболеваний

Пероксисомная патология в основном отличается тяжестью поражения нервной системы, задержкой развития, судорогами, мышечной гипотонией, черепно-лицевой дизморфией и увеличением печени. Некоторым формам свойственна диспропорция скелета с укорочением проксимальных отделов конечностей. Характерно снижение зрения (катаракта, пигментный ретинит)

и слуха. Также происходят биохимические изменения: повышение ОДЦЖК в крови и моче, гипохолестеринемия, повышение уровня фитановой и пипеколовой кислот в крови, а также дефицит синтеза плазмалогенов, увеличение в сыворотке уровня промежуточных метаболитов желчных кислот.

Кроме того, при подозрении на группу пероксисомных заболеваний показано морфологическое исследование клеток печени, скелетных мышц и лимфоцитов крови с использованием электронно-оптических и гистохимических методов оценки активности ферментов пероксисом.

Важным этапом диагностики является молекулярно-генетическое исследование. Чаще всего наличие мутации подтверждается с помощью исследования панели генов методами NGS [42].

Лечение

В настоящее время способы лечения пероксисомных болезней не отработаны. Однако накопление сведений об их патогенезе привело к сдвигам в этом вопросе. Отмечены положительные результаты диетотерапии с ограничением жиров и дополнительным введением эфиров липидов, эруковой и олеиновой кислот при X-сцепленной адренолейкодистрофии, ограничение поступления с продуктами питания фитановой кислоты при болезни Рефсума. В ряде случаев улучшению состояния больных способствует использование плазмафереза.

Обнадеживающие результаты получены с помощью фармакологической генотерапии с использованием веществ, усиливающих экспрессию функционально родственных генов, которые компенсируют пораженную функцию. Недавно полученные данные о применении ловастатина и 4-фенилбутирата как агентов, восстанавливающих β -окисление ОДЦЖК в пределах пероксисом, дают возможность надеяться на разработку эффективного лечения описываемой группы заболеваний [2, 14, 51].

Контрольные задания

1. Перечислите строение и функции митохондрий.
2. Назовите особенности митохондриального генома.
3. Какие клинические симптомы наиболее характерны для митохондриальных заболеваний?
4. Что такое пероксисомы? Перечислите основные ферменты и функции пероксисом.
5. Назовите основные патогенетические механизмы пероксисомных заболеваний.
6. Укажите подходы в лечении больных с пероксисомными заболеваниями.

Тестовые вопросы

1. Назовите группу наследственных заболеваний, при которых снижается или отсутствует активность ферментов каталазы и пероксидазы:

1. Пероксисомные заболевания.
2. Лизосомные болезни.
3. Митохондриальные заболевания.
4. Аминоацидопатии.
5. Гликогенозы.

2. Укажите заболевание, которое относится к группе пероксисомных болезней:

1. Галактоземия.

2. Х-сцепленная адренолейкодистрофия.
3. Фенилкетонурия.
4. Болезнь Гоше.
5. Нейрональный цереоидный липофусциноз.

3. Тип наследования цереброгепаторенального синдрома (синдрома Целльвегера:

1. Аутосомно-доминантный.
2. Х-сцепленный доминантный.
3. Аутосомно-рецессивный.
4. Х-сцепленный рецессивный.
5. Y-сцепленный.

4. Для какого пероксисомного заболевания характерны признаки адреноловой недостаточности:

1. Болезнь Рефсума.
2. Синдром Целльвегера.
3. Ризомелическая точечная хондродисплазия.
4. Х-сцепленная адренолейкодистрофия.
5. Нейрональный цереоидный липофусциноз.

5. Какой из биохимических показателей крови повышается при болезни Рефсума:

1. Глюкоза.
2. Холестерин.
3. Белок.
4. Мочевая кислота.
5. Фитановая кислота.

6. Укажите признак, характерный для митохондриального типа наследования:

1. Болезнь передается только от матери.
2. Заболевание чаще встречается у мужчин.
3. Больные женщины передают заболевание половине детей.
4. У пораженных отцов 50 % детей больные.
5. Болезнь передается только от отца.

7. Основным патоморфологическим маркером митохондриальной патологии является:

1. Наличие дистрофин-негативных волокон в биоптате мышц.
2. Отсутствие белка-дисферлина в мышечных волокнах.
3. Скопление палочковидных миогранул.
4. Уплотненная структура вдоль мышечного волокна.
5. Наличие «рваных» красных волокон (RRF).

8. Особенности митохондриального генома:

1. Отсутствие некодирующих областей.
2. Наследуется через цитоплазму яйцеклетки.
3. Высокая скорость мутаций.
4. Все ответы правильные.
5. Все ответы не правильные.

9. Митохондриальный геном представляет собой:

1. Линейную молекулу ДНК, гены которой кодируют часть белков дыхательной цепи.
2. Кольцевую молекулу ДНК, гены которой кодируют часть белков дыхательной цепи.
3. Молекулу РНК.
4. Комплекс РНК+белок.
5. Кольцевую хромосому.

10. Сколько всего генов содержится в митохондриальном геноме

1. 6.
2. 37.
3. Около 100.
4. Около 1 000.
5. Более 2 000.

Заключение

Завершая изучение курса медицинской генетики, важно отметить, что эта область науки продолжает стремительно развиваться, открывая новые горизонты для понимания природы заболеваний и разработки инновационных методов их диагностики и лечения. Современная медицина уже активно использует достижения генетики для улучшения качества жизни пациентов, и этот процесс будет продолжаться в будущем.

Для студентов, изучающих медицинскую генетику, полученные знания станут основой для дальнейшей профессиональной деятельности. Они помогут понимать механизмы развития болезней, интерпретировать результаты генетических тестов и принимать обоснованные решения при выборе тактики лечения. Изучение медицинской генетики является важным шагом на пути к становлению квалифицированным специалистом в области здравоохранения. Эти знания полезны не только в практической работе, но и в научных исследованиях, направленных на улучшение качества жизни людей.

Приложения

Правила записи формулы кариотипа

Используемые обозначения

del — делеция.

der — дериватная (измененная) хромосома.

dup — дупликация.

ins — инсерция.

inv — инверсия.

mar — маркерная хромосома.

p — короткое плечо хромосомы.

q — длинное плечо хромосомы.

rob — робертсоновская транслокация.

t — реципрокная транслокация.

Запятая (,) — разделяет блоки информации: число хромосом, половые хромосомы, аномалии неполовых хромосом (47, XX, 13 + или 46, XY).

Точка с запятой (;) — разделяет информацию о разных хромосомах внутри одного блока (rob13;14, ins18;2 — знак «;» разделяет 2 хромосомы, вовлеченные в указанную перестройку).

Точка (.) — разделяет обозначение сегмента и субсегмента (7q21.2—21 сегмент, 2 субсегмент длинного плеча 7 хромосомы).

Слеш (/) — разделяет кариотипы разных клонов при мозаицизме (45, X/46, XX — мозаичный вариант синдрома Тернера).

Квадратные скобки ([]) — заключают число просмотренных клеток, обычно используются при мозаицизме (45, X [16]/46, XY [2] — из числа просмотренных клеток 16 с кариотипом 45, X и 2 с кариотипом 46, XY).

Круглые скобки () — заключают обозначения хромосом, вовлеченных в перестройку, и мест разрыва (46, XX, t (2;12) или 46, XY, del (4 p)).

Плюс (+) — увеличение количества хромосом в паре, либо наличие какого-то дополнительного материала хромосом (47, XX, +21 — лишняя 21 хромосома, либо 46, XY, 16, qh+ — наличие дополнительного гетерохроматина на длинном плече 16 хромосомы).

Минус (-) — нехватка количества хромосом, либо какого-то участка хромосомы (46, XX, 5q- — нехватка длинного плеча 5 хромосомы).

Порядок записи кариотипа при мозаицизме

Если имеется клон с нормальным кариотипом, то нормальный кариотип всегда записывается последним, независимо от его доли. Например, 45, X [13]/46, XX [20].

Клоны с патологическим кариотипом записываются по убыванию числа клеток с данным кариотипом. Например, 47, XXX [18]/45X [10]/46X, +21 [3].

Символы родословной

-  — здоровая женщина.
-  — здоровый мужчина.
-  — женщина с наследственным или врожденным заболеванием.
-  — мужчина с наследственным или врожденным заболеванием.
-  — пол не известен (не уточнен).
-  — прерывание беременности (аборт).
-  — самопроизвольный выкидыш/неразвивающаяся беременность.
-  — брак.
-  — умершие.
-  — брат и сестра.

Ответы на тестовые вопросы

Занятие 1

Вопрос	Ответ
1	3
2	1
3	2
4	3
5	2
6	2
7	1
8	2
9	1
10	4

Занятие 2

Вопрос	Ответ
1	3
2	2
3	1
4	1
5	1
6	3
7	1
8	4
9	3
10	2
11	1

Занятие 3

Вопрос	Ответ
1	1
2	4
3	1
4	4
5	3
6	1
7	2
8	2
9	2
10	4

Занятие 4

Вопрос	Ответ
1	3
2	2
3	4
4	3
5	1
6	3
7	2
8	2
9	1
10	3

Занятие 5

Вопрос	Ответ
1	3
2	1
3	2
4	1
5	5
6	1
7	3
8	4
9	3
10	3

Занятие 6

Вопрос	Ответ
1	3
2	2
3	1
4	4
5	3
6	1
7	2
8	3
9	1
10	2

Занятие 7

Вопрос	Ответ
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	1
7	5
8	1, 2, 4
9	2
10	1

Список литературы

1. Преимплантационное генетическое тестирование в гинекологии — быть или не быть? / Л. В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. 2023. № 3(29). С. 16.
2. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей / Ж. Айкарди ; под ред. А. А. Скоромец. М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 568 с.
3. Айламазян Э. К., Баранов В. С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. М. : МЕДпресс, 2007. 416 с.
4. Андропова Н. В. Снижение репродуктивных рисков у носителей сбалансированных хромосомных перестроек: дисс. ... канд. мед. наук / Н. В. Андропова. М.: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова, 2015. 142 с.
5. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России / А. А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. 2014. № 6(11). С. 16—23.
6. Баранов В. С., Кузнецова Т. В. Цитогенетика эмбрионального развития: научно-практические аспекты СПб. : Левша, 2007. 654 с.
7. Рекомендации по генетическому тестированию взрослых здоровых лиц, депонирующих свои образцы и информацию в биоресурсные коллекции и биобанки / Е. Е. Баранова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. № 8(20). С. 135—148.
8. Барашнев Ю. И., Бахарев В. А., Новиков П. В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей: путеводитель по клинической генетике. М. : «Триада-Х», 2004. 560 с.

9. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Лабораторная генетика человека М. : ГЭОТАР-Мед, 2011. 592 с.
10. Вайцман Д., Вайцман М. Генетика за 30 секунд. М. : РИПОЛ Классик, 2018. 160 с.
11. Валькович Э. И. Общая и медицинская эмбриология. СПб. : Феникс, 2003. 320 с.
12. Вальман Л. К., Мельник Е. Г. Тератогенные факторы и беременность // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. (11–4). С. 642–644.
13. Вахарловский В. Г., Романенко О. П., Горбунова В. Н. Генетика в практике педиатра. СПб. : Феникс, 2009. 288 с.
14. Вельтищев Ю. Е., Темин П. А. Наследственные болезни нервной системы: руководство для врачей. М. : Медицина, 1998. 495 с.
15. Винокурова Е. А., Скрябин Е. Г., Белов В. П. Возможности современной пренатальной диагностики микроделеционного синдрома 22q11.2 (синдрома Ди Джорджи) // Российский вестник акушера-гинеколога. 2022. № 4(22). С. 39.
16. Волеводз Н. Н. Федеральные клинические рекомендации «Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ): клиника, диагностика, лечение» // Проблемы эндокринологии. 2014. № 4(60). С. 65–76.
17. Гараева С. З. Влияние инбредных браков на заболеваемость детей // Медицинская генетика. 2020. № 7(19). С. 23–24.
18. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q / В. И. Гузева [и др.]. СПб. : СПбГПМУ, 2021. 20 с.
19. Демикова Н. С., Кобринский Б. А. Европейский регистр врожденных аномалий развития // Российский медицинский журнал. 2001. № 6. С. 8–12.
20. Демикова Н. С., Кобринский Б. А. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации. М. : Пресс-Арт, 2011. 236 с.
21. Жученко Л. А. Профилактика врожденных пороков развития у плода и новорожденного. М. : МОНИИАГ, 2001. 33 с.
22. Забненкова В. В., Дадали Е. Л., Поляков А. В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности мо-

лекулярно-генетической диагностики // Нервно-мышечные болезни. 2013. № 3. С. 27–31.

23. Митохондриальные заболевания: руководство для врачей / Е. Ю. Захарова [и др.] // Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. С. 1–232.

24. Иллариошкин С. Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий // Нервные болезни. 2007. № 3. С. 23–27.

25. Кабонина О. И., Третьякова Т. Б., Кодолова Г. И. Цитология : учебно-методическое пособие. Екатеринбург : УГМА, 2005.

26. Кеннет Л. Д. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. М. : Практика, 2011. 1924 с.

27. Киевская Ю. К. Применение хромосомного микроматричного анализа в клинической практике / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии // 2020. № 3(19). С. 117–123.

28. Клаг У. С., Каммингс М. Р. Основы генетики. Москва : Техносфера, 2009. 896 с.

29. Нормальная беременность : клинические рекомендации М-ва здравоохранения России / Российское общество акушеров-гинекологов. 2023. URL: <https://clck.ru/3LEsej> (дата обращения: 09.04.2025)

30. Ковалев В. В., Кудрявцева Е. В., Третьякова Т. Б. Цитогенетическая феноменология бесплодия неясного генеза // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 1(14). С. 19–21.

31. Основы медицинской генетики : учебное пособие / О. П. Ковтун [и др.]. Екатеринбург : УГМА, 2012. 165 с.

32. Эпилепсия: этиология, патогенез, клиника, диагностика, принципы терапии : учебно-методическое пособие / О. П. Ковтун [и др.]. Екатеринбург : УГМУ, 2023. 156 с.

33. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. М. : Практика, 2007. 448 с.

34. Козлова С. И., Демикова Н. С., Прытков А. Н. Мониторинг врожденных пороков развития. М. : РМАПО, 2000. 34 с.

35. Риск наследственной патологии при ЭКО: клинический случай рождения ребенка с муковисцидозом / Е. А. Копылова. [и др.] // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 27–39.

36. Кудрявцева Е. В., Ковтун О. П., Ковалев В. В. Клиническое значение моногенных мутаций в геноме эуплоидного эмбриона, ассоциированных с невынашиванием беременности // Вестник Российской академии медицинских наук. 2024. Т. 79, № 2. С. 123–130.

37. Неинвазивный пренатальный скрининг: первый опыт Свердловской области / Е. В. Кудрявцева [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2019. № 15(183). С. 78–81.

38. Free-DNA плода: опыт популяционного скрининга хромосомной патологии в России / Е. В. Кудрявцева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. № 3(18). С. 46–51.

39. Кудрявцева Е. В. [и др.]. Эволюция терапии спинальной мышечной атрофии 5q // Вестник УГМУ. 2023. (3). С. 44–60.

40. Молекулярно-генетическое исследование ассоциированных со спинальной мышечной атрофией генов SMN1 и SMN2 у лиц с бесплодием, направленных на проведение экстракорпорального оплодотворения / Е. В. Кудрявцева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. 2023. № 6(17). С. 707–717.

41. Перспективы скрининга на носительство наследственных заболеваний в программах преконцепционной подготовки / Е. В. Кудрявцева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. 2024. № 1(24). С. 31.

42. Кудрявцева Е. В., Шарков А. А., Калугина Е. А. Трудности диагностики X-сцепленной адренолейкодистрофии с поздним началом // Неврологический журнал. 2019. № 2(24). С. 40–46.

43. Современные тенденции в диагностике, скрининге и лечении спинальной мышечной атрофии / М. А. Маретина [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. 2022. № 2(77). С. 87–96.

44. Правовые ограничения при проведении процедуры пренатального генетического скрининга в России и зарубежных странах / М. В. Медведев [и др.] // Здоровоохранение Российской Федерации. 2019. № 5(63). С. 264–270.

45. Медведев М. В., Новикова И. В. Врожденные пороки сердца. Пренатальная диагностика и патоморфология. М. : Реал Тайм, 2022. С 271–279.

46. Фенотип новорожденного с диабетической фетопатией / Е. В. Мирошник [и др.] // Неонатология: новости, мнение, обучение. 2020. № 4(8). С. 28–32.
47. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Петрухин А. С. Нейро-метаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. Москва : Литтерра, 2015. 352 с.
48. Михайлова С. В., Зыкова Т. А. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 8(123). С. 26–31.
49. Диабетическая фетопатия — патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О. И. Мищенко [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. 2020. № 1(80). С. 4–9.
50. Невмержицкая К. С., Сапего Е. Ю., Морозова Д. А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарволека у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование // Вопросы современной педиатрии. 2021. № 56(20). С. 589–594.
51. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению X-сцепленной аденолейкодистрофии / П. В. Новиков, С. В. Михайлова, Е. Ю. Захарова, В. Ю. Воинова, 2013. URL: <https://clck.ru/3LEsz> (дата обращения: 09.04.2025).
52. Ньюсбаум Р. С., Мак-Иннес Р. Р., Вилард Х. Ф. Медицинская генетика. М. : ГЭОТАР-Мед, 2010. 624 с.
53. Обоскалова Т. А., Кудрявцева Е. В., Коваль М. В. Пренатальная и неонатальная диагностика врожденной и наследственной патологии : учебное пособие. Екатеринбург : Знак качества, 2022. 72 с.
54. Павлов Г. В., Ковтун О. П., Никитина Н. В. Введение в медицинскую генетику. Екатеринбург : УГМА, 2004. 288 с.
55. Хромосомный микроматричный анализ абортивного материала / Е. Г. Панченко [и др.] // Медицинская генетика. 2020. № 3(212)(19). С. 64–65.
56. Пассарг Э. Наглядная генетика. 2-е изд. М. : Лаборатория, 2021. 508 с.
57. Петруничев А. Ю. Использование международной номенклатуры хромосом человека при кариотипировании (на основе ISCN 2008) / СПб. : СПбМАПО, 2012. 35 с.

58. Петруничев А. Ю., Прозорова М. В. Хромосомы человека в норме и патологии. СПб : СПбМАПО, 2007. 77 с.

59. Ребриков Д. В. Редактирование генома человека // Вестник Российского Государственного Медицинского Университета. 2016. № 3. С. 4–15.

60. Рубан Э. Д. Генетика человека с основами медицинской генетики : учебник. Ростов-на-Дону : Феникс, 2022. 319 с.

61. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) / О. П. Рыжкова [и др.] // Медицинская генетика. 2020. № 2(18). С. 3–23.

62. Новые подходы к проведению пренатального скрининга хромосомной патологии: ДНК-скрининг по крови матери / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. 2016. № 8. С. 72–78.

63. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. 2016. № 6. С. 129–157.

64. Проведение неинвазивного пренатального ДНК-скрининга анеуплоидий плода по крови матери (НИПС) методом высокопроизводительного секвенирования / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. 2024. № 3. С. 4–24.

65. Применение высокопроизводительного секвенирования и молекулярного кариотипирования на микроматрицах в пренатальный период / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. 2024. № S3. С. 25–43.

66. Тимофеев-Ресовский Н. В. Генетика, эволюция, значение методологии в естествознании. Екатеринбург : Токмас, 2009. 240 с.

67. Генетические исследования в практике акушера-гинеколога (Цитогенетика) : учебно-методическое пособие / Т. Б. Третьякова [и др.] // Екатеринбург : УГМУ, 2022.

68. Роль неонатального скрининга в оптимизации медицинской помощи больным муковисцидозом в РФ / В. Д. Шерман [и др.] // Медицинская генетика. 2013. № 11(137)(12). С. 24–28.

69. Международная система цитогеномной номенклатуры человека (ISCN 2020): дополнения и изменения записи результатов стандартного цитогенетического исследования при конститутивных нарушениях / Н. В. Шилова [и др.] // Медицинская генетика. 2023. № 4(22). С. 3–10.

70. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss / R. Bender Atik [et al.] // Human reproduction open. 2018. № 2 (2018). P. hoy004.

71. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT† / F. Carvalho [et al.] // Human Reproduction Open. 2020. № 3. P. 1–12.

72. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: Scientific data and technical evaluation / E. Fragouli [et al.] // Human Reproduction. 2011. № 2(26). P. 480–490.

73. Gates A., Terry S. F., Bonhomme N. Expanded Carrier Screening and Its Implications on Genetic Testing Protocols // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2016. № 11(20). P. 643–644.

74. Gregg A. R., Edwards J. G. Prenatal genetic carrier screening in the genomic age. // Seminars in perinatology. 2018. № 5(42). P. 303–306.

75. King J. R., Klugman S. Ethnicity-Based Carrier Screening. // Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2018. № 1(45). P. 83–101.

76. Leonard S. J. Reproductive genetic screening for information: Evolving paradigms? // Journal of Perinatal Medicine. 2021. № 8(49). P. 998–1002.

77. Levy B., Burnside R. D. Are all chromosome microarrays the same? What clinicians need to know // Prenatal Diagnosis. 2019. № 3(39). P. 157–164.

78. Levy B., Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis // Fertility and Sterility. 2018. № 2(109). P. 201–212.

79. Committee Opinion No. 691 Summary / S. Romero [et al.] // Obstetrics & Gynecology. 2017. № 3(129). P. 597–599.

80. Rycke M. De, Berckmoes V. Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders // Genes. 2020. № 8(11). P. 871.

81. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges / T. Sahoo [et al.] // Genetics in Medicine. 2017. № 1(19). P. 83–89.

82. Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review / S. Santander Ballestín [et al.] // *Nutrients*. 2021. № 9(13). P. 3134.

83. Sparks T.N. Expanded carrier screening: counseling and considerations // *Human Genetics*. 2020. № 9(139). P. 1131–1139.

84. Takeuchi K. Pre-implantation genetic testing: Past, present, future // *Reproductive Medicine and Biology*. 2021. № 1(20). P. 27–40.

85. Pre-implantation genetic testing in ART: who will benefit and what is the evidence? / A. Vaiarelli [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016. № 10(33). P. 1273–1278.

86. Zeevi D.A. [et al.]. Recommendation of premarital genetic screening in the Syrian Jewish community based on mutation carrier frequencies within Syrian Jewish cohorts. // *Molecular genetics & genomic medicine*. 2021. № 8(9). P. e1756.

87. Zhao S. [et al.]. Pilot study of expanded carrier screening for 11 recessive diseases in China: results from 10,476 ethnically diverse couples. // *European journal of human genetics: EJHG*. 2019. № 2(27). P. 254–262.

88. Терапология человека. Руководство для врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. / под ред. Г. И. Лазюк. Москва : Медицина, 1991. 480 с.

89. Аномалии развития / под ред. В. В. Красильников. СПб : Фолиант, 2007. 336 с.

90. Бочков Н. П., Гинтер Е. К., Пузырев В. П. Наследственные болезни. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 936 с.

91. Первичный иммунодефицит у детей : клинические рекомендации М-ва здравоохранения России / Национальное общество детских гематологов и онкологов ; Национальное общество экспертов по первичным иммунодефицитам. 2016 г. URL: <https://clck.ru/3LEt9G> (дата обращения: 10.04.2025).

92. Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. // *Obstetrics and gynecology*. 2017. № 3(129). P. e35–e40.

93. Классическая фенилкетонурия и другие виды гиперфенилаланинемии : клинические рекомендации М-ва здравоохранения России / Ассоциация медицинских генетиков ; «Инициатива специалистов педиатрии и неонатологии в развитии клиничес-

ких практик» ; Союз педиатров России. 2020 г. URL: <https://clck.ru/3LEtK3> (дата обращения: 10.04.2025).

94. Нарушение митохондриального β -окисления жирных кислот : клинические рекомендации М-ва здравоохранения России / Ассоциация медицинских генетиков ; Союз педиатров РФ ; Российское общество неонатологов. 2021. URL: <https://clck.ru/3LEtVa> (дата обращения: 10.04.2025).

95. Врожденный гипотиреоз у детей : клинические рекомендации М-ва здравоохранения России / Российская ассоциация эндокринологов. 2021 г. URL: <https://clck.ru/3LEtgh> (дата обращения: 10.04.2025).

96. Кистозный фиброз (муковисцидоз) : клинические рекомендации М-ва здравоохранения России / Союз педиатров России ; Ассоциация медицинских генетиков ; Российское респираторное общество ; Российское трансплантологическое общество ; Ассоциация детских врачей Московской области. 2021 г. URL: <https://clck.ru/3LEto4> (дата обращения: 10.04.2025).

97. Нарушение обмена галактозы (галактоземия) : клинические рекомендации М-ва здравоохранения России / Ассоциация медицинских генетиков ; Союз педиатров РФ ; Российское общество неонатологов. 2021 г. URL: <https://clck.ru/3LEtso> (дата обращения: 10.04.2025).

98. Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром) : клинические рекомендации М-ва здравоохранения России / Российская ассоциация эндокринологов ; Российское общество акушеров-гинекологов. 2021 г. URL: <https://clck.ru/3LEtxP> (дата обращения: 10.04.2025).

99. Медицинская генетика / под ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. 896 с.

100. Неонатальный скрининг / под ред. С. И. Куцев. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023. 360 с.

101. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q : клинические рекомендации М-ва здравоохранения России / Ассоциация медицинских генетиков ; Российская Ассоциация педиатрических центров ; Всероссийское общество неврологов ;

Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи. 2023 г. URL: <https://clck.ru/3LEu4s> (дата обращения: 10.04.2025).

102. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Прегра-
видарная подготовка: версия 3. 1. М. : StatusPraesens, 2024. 124 с.

103. Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности (с изменениями и до-
полнениями): приказ Министерства здравоохранения и социаль-
ного развития РФ от 3 декабря 2007 г. N 736. Доступ из справ.-
правовой системы «Гарант».

Учебное издание

Ковтун Ольга Петровна
Кудрявцева Елена Владимировна
Овсова Ольга Викторовна и др.

Медицинская генетика

Учебное пособие

Редактор О. Ю. Булаева
Верстка К. С. Савиловой

Подписано в печать 11.06.2025. Формат 60×84 1/16.
Усл. печ. л. 11,16. Уч.-изд. л. 8,00.
Гарнитура Newton. Тираж 100 экз.

Уральский государственный медицинский университет
Редакционно-издательский отдел УГМУ
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3
rio@usmu.ru

Отпечатано в типографии «Строки» (ИП Копыльцов П. И.)
394086, Воронеж, ул. Любы Шевцовой, 34
+7 (995) 49-48-47-7
www.strokivrn.ru
strokivrn@mail.ru



9 785001 680871