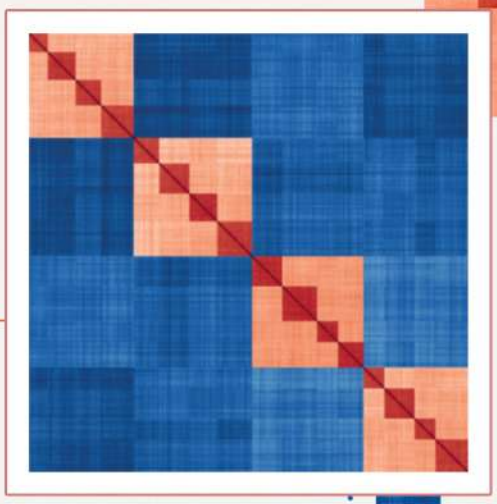
ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Учебное пособие



Уфа — 2026

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ИНСТИТУТ БИОХИМИИ И ГЕНЕТИКИ
УФИМСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИБГ УФИЦ РАН)

Кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Учебное пособие

Уфа — 2026

УДК 616-092:612.6.05
ББК 28.704 + 52.5
П 84

Р е ц е н з е н т ы :
Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ» *М.И. Чурносов*

Д.м.н., профессор, директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО КГМУ, *А.В. Полоников*

П 84 **Профилактика наследственной патологии:** учебное пособие / Я.Р. Тимашева, Р.Н. Мустафин, И.Р. Гилязова, М.А. Бермишева, С.Ш. Мурзабаева, Э.К. Хуснутдинова. — Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; ИБГ УФИЦ РАН, 2026. — 123 с.

ISBN 978-5-6056907-2-6

Учебное пособие подготовлено в соответствии ФГОС ВО 3++ по специальности 31.05.01 Лечебное дело (2020), ООП специальности 31.05.01 Лечебное дело (2026), учебным планом (2026), рабочей программой дисциплины «Медицинская генетика» (2026) для обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело и предназначено для освоения общепрофессиональных (ОПК-5), профессиональных (ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-11) компетенций в соответствии с ФГОС 3++.

В пособии излагаются основные принципы первичной, вторичной и третичной профилактики, освещены вопросы организации и проведения медико-генетического консультирования, описаны современные методы и программы профилактики наследственных заболеваний с иллюстрациями, таблицами и схемами для лучшего восприятия материала. Издание включает тестовые задания и ситуационные задачи с эталонами ответов.

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Ученым советом ИБГ УФИЦ РАН и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

УДК 616-092:612.6.05
ББК 28.704 + 52.5

© Тимашева Я.Р., Мустафин Р.Н.,
Гилязова И.Р., Бермишева М.А.,
Мурзабаева С.Ш., Хуснутдинова Э.К., 2026
© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2026
© ИБГ УФИЦ РАН, 2026
© ФГБУ РГБ, 2026

ISBN 978-5-6056907-2-6

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений 5
Введение 6
Профилактика наследственной патологии 8
Медико-генетическое консультирование 10
Периконцепционная профилактика
наследственных болезней 14
Преимплантационное генетическое тестирование 16
Пренатальная диагностика 19
Неинвазивные методы пренатальной диагностики 20
Неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) 25
Инвазивные методы пренатальной диагностики 28
Пренатальная диагностика хромосомных аномалий 32
Флуоресцентная гибридизация IN SITU (FISH) 35
Хромосомный микроматричный анализ 37
Методы секвенирования *ДНК* 39
Мониторинг врожденных пороков развития 45
Неонатальный скрининг 47
Получение материала для проведения
неонатального скрининга 51
Фенилкетонурия и другие гиперфениланинемии 52
Врожденный гипотиреоз 55
Муковисцидоз 58
Галактоземия 61
Адреногенитальный синдром 66
Недостаточность биотинидазы 71
Недостаточность синтетазы голокарбоксилаз 74
Тирозинемия 75
Лейциноз 77

Пропионовая ацидемия 79
Метилмалоновая ацидемия 83
Глутаровая ацидемия 87
Нарушения обмена жирных кислот 89
Гомоцистинурия 93
Нарушения цикла образования мочевины 95
Спинальные мышечные атрофии 100
Первичные иммунодефициты 103
Х-сцепленная адренолейкодистрофия 105
Контрольные вопросы 109
Тестовые задания 112
Ситуационные задачи 115
Эталон ответов 118
Список литературы 121

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП — альфа-фетопротеин

ВПР — врожденный порок развития

вфДНК — внеклеточная фетоплацентарная дезоксирибонуклеиновая кислота

Е3 — свободный (неконъюгированный) эстриол

НИПТ — неинвазивный пренатальный тест

МКБ-10 — международная классификация болезней 10-го пересмотра

ПГТ — преимплантационное генетическое тестирование

ПГТ-А — преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии

ПГТ-М — преимплантационное генетическое тестирование на моногенные заболевания

ПГТ-СР — преимплантационное генетическое тестирование на структурные перестройки

ПЦР — полимеразная цепная реакция

Т4 — тироксин

ТВП — толщина воротникового пространства

ТТГ — тиреотропный гормон

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХГЧ — хорионический гонадотропин человека

ХМА — хромосомный микроматричный анализ

aCGH — микроматричная сравнительная геномная гибридизация

FISH — флуоресцентная гибридизация in situ

NGS — (next generation sequencing) высокопроизводительное секвенирование

PAPP-A — ассоциированный с беременностью плазменный белок А

VUS — (variants of unknown significance) варианты с неясным значением

WES — (whole exome sequencing) полноэкзомное секвенирование

WGS — (whole genome sequencing) полногеномное секвенирование

ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие подготовлено в соответствии с ФГОС ВО 3++ по специальности 31.05.01 Лечебное дело (2020), ООП специальности 31.05.01 Лечебное дело (2026), учебным планом (2026), рабочей программой дисциплины «Медицинская генетика» (2026) для обучающихся по специальности 31.05.01 Лечебное дело и предназначено для освоения общепрофессиональных (ОПК-5), профессиональных (ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-11) компетенций в соответствии с ФГОС 3++.

Представлены новые данные о современных методах и программах профилактики наследственной патологии в кратком и наглядном изложении. Необходимость создания учебного пособия обусловлена недостаточно полным описанием в имеющейся учебно-методической литературе современных методов профилактики наследственной патологии, с которыми сталкиваются врачи всех специальностей. В учебном пособии подробно изложены основные принципы и программы профилактики наследственных заболеваний, в том числе медико-генетическое консультирование, преконцепционный скрининг, пренатальная диагностика и неонатальный скрининг. Материал представлен в удобной для восприятия форме с использованием таблиц и рисунков.

Учебное пособие содержит современную полезную информацию, дополняющую учебник, помогающую лучшему освоению учебного материала и формированию компетенций:

- ОПК-5 — способен оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач;
- ПК-5 — способен собрать и анализировать жалобы пациента, данные его анамнеза, результаты осмотра, лабораторные, инструментальные, патологоанатомические и иные исследования в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания;

- ПК-6 — способен определять у пациента основные патологические состояния, симптомы, синдромы заболеваний, нозологические формы в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра;
- ПК-8 — способен к определению тактики ведения пациентов с различными нозологическими формами;
- ПК-11 — способен участвовать в оказании скорой медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства.

ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Профилактика наследственных болезней представляет собой систему научно обоснованных и социально значимых мероприятий, направленных на предупреждение возникновения и прогрессирования наследственной и врождённой патологии. Она занимает важное место в современной медицине, поскольку позволяет не только снизить частоту тяжелых заболеваний, но и улучшить качество и продолжительность жизни населения. В зависимости от этапа вмешательства различают первичную, вторичную и третичную профилактику наследственных болезней.

Первичная профилактика направлена на предупреждение зачатия ребенка с наследственной патологией. Ключевое значение в данном контексте имеет ответственное планирование деторождения, основанное на учёте оптимального репродуктивного возраста родителей, внимательной оценке генетических рисков, связанных с близкородственными браками, а также на взвешенном решении о возможности зачатия в случаях повышенной вероятности наследственной или врождённой патологии. Существенным компонентом первичной профилактики является и улучшение среды обитания человека. Оно ориентировано прежде всего на предотвращение возникновения новых мутаций и достигается строгим контролем содержания мутагенных и тератогенных факторов в окружающей среде, включая химические, физические и биологические воздействия.

Вторичная профилактика наследственных болезней связана с выявлением патологии на ранних этапах внутриутробного развития. Она включает прерывание беременности в случаях высокой вероятности тяжелого наследственного заболевания у плода либо при установленном пренатальном диагнозе. Такое вмешательство возможно исключительно с информированного согласия женщины и в строго определённые законодательством сроки. Основанием для элиминации эмбриона или плода служит наличие наследственной болезни, несовместимой с жизнью или приводя-

щей к глубокому инвалидизирующему состоянию. В настоящее время прерывание беременности остается единственным эффективным решением при большинстве тяжелых и летальных генетических дефектов.

Третичная профилактика направлена на предотвращение развития заболевания у уже родившегося ребенка либо на снижение тяжести его клинических проявлений. Она основана на принципе так называемого нормокопирования, то есть максимально возможного приближения нарушенных функций организма к физиологической норме. Эти мероприятия нередко совпадают с лечебными и включают комплекс медицинских вмешательств, которые могут осуществляться как внутриутробно, так и после рождения. Третичная профилактика позволяет значительно улучшить прогноз, социальную адаптацию и качество жизни пациентов с наследственной патологией.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, популяционно-генетические скрининговые программы различаются по целям и срокам проведения. Преконцепционная диагностика ориентирована на снижение риска для будущего плода и обеспечение информированного выбора при планировании деторождения. Пренатальная диагностика направлена на формирование групп высокого риска рождения больного ребенка и диагностику пораженных плодов в сроки, когда возможно медицинское вмешательство, включая прерывание беременности, пренатальное или раннее неонатальное лечение. Неонатальный скрининг нацелен на раннее выявление новорожденных с наследственными заболеваниями для своевременного начала терапии и получение данных о распространенности заболеваний в популяции. Общепопуляционные программы направлены на выявление факторов риска и разработку мер профилактики, ранней диагностики и лечения распространенных заболеваний.

Организационные формы профилактики наследственных болезней представляют собой совокупность взаимосвязанных медицинских, санитарно-гигиенических и образовательных мероприятий, направленных на

снижение частоты и тяжести наследственной патологии в популяции. Центральное место в этой системе занимает медико-генетическое консультирование, дополняемое периконцепционной профилактикой, пренатальной и преклинической диагностикой, выявлением гетерозиготных состояний, диспансерным наблюдением семей с наследственными заболеваниями, а также контролем мутагенности факторов окружающей среды и их гигиенической регламентацией. Существенное значение имеет и распространение медико-генетических знаний среди медицинских работников и населения, что способствует формированию ответственного отношения к вопросам репродуктивного здоровья.

Профилактика наследственных болезней реализуется по нескольким направлениям, включающим учет нежелательности близкородственных браков, понимание биохимических механизмов развития заболеваний, контроль иммунологических факторов, в частности резус-принадлежности, строгий отказ от употребления алкоголя и наркотических веществ, а также поддержание экологической чистоты среды обитания. Важнейшими инструментами остаются медико-генетическое консультирование и дородовая диагностика наследственных заболеваний, позволяющие своевременно выявлять риски и принимать обоснованные решения.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Медико-генетическое консультирование в России начало формироваться в первой половине XX века. Первые специализированные консультации были организованы выдающимся отечественным генетиком Сергеем Николаевичем Давиденковым в 1920 году в Москве и в 1934 году в Ленинграде с целью профилактики наследственных заболеваний. Сегодня медико-генетическое консультирование рассматривается как комплексная медицинская и коммуникативная практика, требующая глубоких профессио-

нальных знаний и направленная на решение биологических, психологических, семейных и социальных вопросов, связанных с наличием или риском наследственных заболеваний в семье.

Основные задачи медико-генетического консультирования включают:

1) установление точного диагноза наследственного заболевания;

2) определение характера наследования в данной семье;

3) расчет риска повторения заболевания в семье;

4) определение наиболее эффективного метода профилактики в конкретной семье;

5) разъяснение обратившимся за консультацией смысла собранной и проанализированной информации в ходе консультирования, медико-генетического прогноза и наиболее подходящих профилактических мер в конкретной ситуации;

6) помощь семье в принятии решения относительно дальнейшего репродуктивного поведения и генетического тестирования.

Основными показаниями для обращения на медико-генетическое консультирование по поводу хромосомной патологии являются ситуации с повышенным риском генетических нарушений у потомства. К ним относятся поздний репродуктивный возраст родителей (матери старше 35 лет и/или отца старше 40 лет), отягощённый акушерский анамнез — привычное невынашивание беременности, повторные самопроизвольные аборты, мертворождения, которые могут быть связаны с хромосомными транслокациями, первичное бесплодие, наличие аналогичных проблем у кровных родственников, близкородственные браки, рождение предыдущего ребёнка с пороками развития, а также профессиональные вредности с доказанным тератогенным эффектом.

Процесс медико-генетического консультирования осуществляется поэтапно. На первом этапе проводится сбор подробного семейного и медицинского анамнеза, клиническое обследование и назначение необходи-

мых лабораторных исследований, включая кариотипирование и молекулярно-цитогенетические методы, такие как сравнительная геномная гибридизация на микроматрицах. На следующем этапе определяется генетический риск для семьи. Затем следует этап информированного общения с пациентом и его родственниками, на котором обсуждаются возможные репродуктивные и медицинские стратегии, а при необходимости осуществляется длительное наблюдение и психологическая поддержка.

Установление точного диагноза является ключевым элементом консультирования. Оно включает анализ родословной, клиническую оценку фенотипических признаков и результаты лабораторных исследований. Расчёт риска повторного возникновения заболевания предполагает количественную оценку вероятности, анализ тяжести и прогноза патологии и сопоставление с популяционными данными.

После установления диагноза врач-генетик предоставляет пациентам полную информацию, необходимую для принятия осознанного решения. Это охватывает возможности пренатальной диагностики, сроки и методы её проведения, ограничения и потенциальные риски. При показаниях обсуждаются вспомогательные репродуктивные технологии, включая донорство гамет и преимплантационную генетическую диагностику, особенно актуальные при формах бесплодия, таких как синдром Шерешевского-Тернера или синдром Клайнфельтера, либо для предотвращения передачи наследственных заболеваний. Эти вопросы требуют деликатного подхода, учитывающего личные, культурные и религиозные убеждения пациента. Независимо от личных взглядов специалиста, пациент имеет право на полную информацию обо всех законных и клинически обоснованных вариантах обследования и репродуктивного выбора.

Таким образом, генетическое консультирование направлено на поддержку пациентов и их семей в принятии осознанных решений с учётом всех доступных альтернатив. Современный пациент-ориентированный подход подчёркивает недирективность и отсутствие оценочных суждений

со стороны консультанта, даже если выбор пациента кажется ему нерациональным. Главная цель — содействие автономии семьи, позволяя им принимать решения, с которыми они смогут жить спокойно и без сожалений.

Медико-генетическое консультирование сочетает знания генетики, клинической медицины и психологии, что позволяет учитывать биологические, эмоциональные и социальные аспекты ситуации. Центральным понятием является генетический риск — вероятность возникновения наследственной патологии у пробанда или его родственников. В клинической практике выделяют низкий риск (<5%), средний (6–20%) и высокий (>20%).

Существует два вида консультирования: проспективное, проводимое до наступления беременности и ориентированное на прогноз потомства, и ретроспективное, проводимое после рождения ребёнка с наследственной или врождённой патологией для оценки рисков при планировании будущих детей. Такой дифференцированный подход позволяет индивидуализировать профилактические меры и повысить их эффективность.

Медико-генетическая служба имеет многоуровневую структуру: на районном уровне консультирование проводится врачами всех специальностей, на региональном — через специализированные медико-генетические консультации, на межрегиональном и федеральном уровнях — координацию осуществляют научно-практические центры. Основные организационные формы службы включают консультации общего профиля и специализированную медицинскую помощь.

Показания для направления на консультацию включают рождение ребёнка с врождёнными пороками, наличие установленного или предполагаемого наследственного заболевания, задержку физического или интеллектуального развития, повторные спонтанные аборты, выявление патологии при скрининговых обследованиях, близкородственные браки, возраст матери старше 35 лет, неблагоприятные воздействия внешних факторов в ранние сроки беременности и осложнённое течение гестации.

Основные задачи медико-генетической службы включают установление точного диагноза наследственного или врождённого заболевания, определение типа наследования, расчёт риска повторного возникновения, разъяснение медико-генетического прогноза, диспансерное наблюдение родственников с повышенным риском и распространение медико-генетических знаний среди медицинского персонала и населения.

ПЕРИКОНЦЕПЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Периконцепционная профилактика — комплекс мер, проводимых до зачатия и в ранний период эмбриогенеза для создания оптимальных условий созревания гамет, оплодотворения, имплантации и развития эмбриона.

Периконцепционная профилактика включает медицинскую подготовку, в том числе выявление и лечение хронических очагов инфекции и хронических соматических заболеваний, а также подбор оптимальных доз лекарственных препаратов с учётом их потенциального тератогенного или эмбриотоксического действия. У мужчин проводится оценка показателей спермограммы, позволяющая судить о качестве сперматогенеза и репродуктивном потенциале.

Периконцепционная профилактика предполагает планирование беременности и рациональное регулирование полового режима, что повышает вероятность зачатия в наиболее благоприятный период. Важную роль играет поддержание здорового образа жизни и исключение воздействия неблагоприятных факторов внешней среды (химических, физических и биологических), а также полноценное питание, обогащённое витаминами и микроэлементами, в том числе фолиевой кислотой, дефицит которой ассо-

циирован с повышенным риском врожденных пороков развития нервной трубки.

Особое значение периконцепционная профилактика приобретает при наличии факторов повышенного риска, к которым относят вероятность мультифакториальных врожденных пороков развития и наследственной патологии, отягощённый репродуктивный анамнез (спонтанные аборты, выкидыши или мертворождения), наличие у одного или обоих родителей хронических заболеваний, эндокринных или метаболических нарушений. Показаниями к углубленной профилактической подготовке служат также рождение детей с гипотрофией или врожденными пороками развития, неблагоприятное течение предыдущих беременностей, преждевременные роды, длительное применение лекарственных и гормональных контрацептивных средств, контакт с мутагенными или тератогенными факторами до зачатия, а также возраст будущих родителей старше 35 лет.

В рамках периконцепционной подготовки нередко возникает необходимость кариотипирования. Показаниями являются бесплодие в паре, особенно при наличии мужского фактора, привычное невынашивание беременности, выкидыши неясного генеза, случаи анэмбрионии, мертворождения или рождения ребенка с множественными врожденными пороками развития. Кариотипирование показано при первичной или вторичной аменорее, наличии хромосомных аномалий у родственников супругов, при планировании программ вспомогательных репродуктивных технологий, включая экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), а также при неудачных попытках ЭКО и необходимости прогноза здоровья будущего потомства. Кариотипирование может выполняться при помощи цитогенетических и молекулярно-генетических методов, в том числе хромосомного микроматричного анализа, позволяющего выявлять субмикроскопические хромосомные перестройки.

Периконцепционная профилактика тесно связана с медико-генетическим консультированием, включающим верификацию наслед-

ственных заболеваний, установление типа наследования, расчет генетического риска и определение наиболее эффективных профилактических мер. Расчёт генетического риска при мультифакториальных заболеваниях основан на эмпирических данных о частоте патологии в семьях. Эти сведения усреднённые, так как уровень риска варьирует в зависимости от индивидуальных и семейных факторов; они представлены в виде таблиц эмпирического риска в специализированной справочной литературе.

При хромосомной патологии оценка риска имеет свои особенности: для числовых хромосомных аберраций вероятность повторного случая обычно не превышает 1% при отсутствии хромосомных нарушений у родителей и дополнительных факторов риска, таких как возраст матери. При моногенных заболеваниях расчёт риска основан на теоретических закономерностях наследования, что позволяет достаточно точно прогнозировать вероятность патологии у потомства.

ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) применяется в программах ЭКО с целью отбора эмбрионов, не имеющих генетических нарушений, до переноса в полость матки (Рис. 1), что позволяет снизить риск имплантации эмбриона с хромосомной или генетической патологией и повысить вероятность наступления беременности и её благоприятного исхода.

В рамках ПГТ выделяют тестирование на структурные перестройки хромосом (ПГТ-СР), выявление моногенных заболеваний (ПГТ-М), а также скрининг на анеуплоидии (ПГТ-А). Несмотря на то, что технологические платформы, применяемые при ПГТ-А и ПГТ-СР, во многом совпадают, клинические показания к их использованию различаются. ПГТ-А преимущественно направлено на повышение эффективности лечения беспло-

дия у пар, проходящих программы ЭКО, тогда как ПГТ-М и ПГТ-СР ориентированы прежде всего на профилактику рождения детей с наследственной патологией у фертильных пар с высоким риском передачи генетических нарушений.

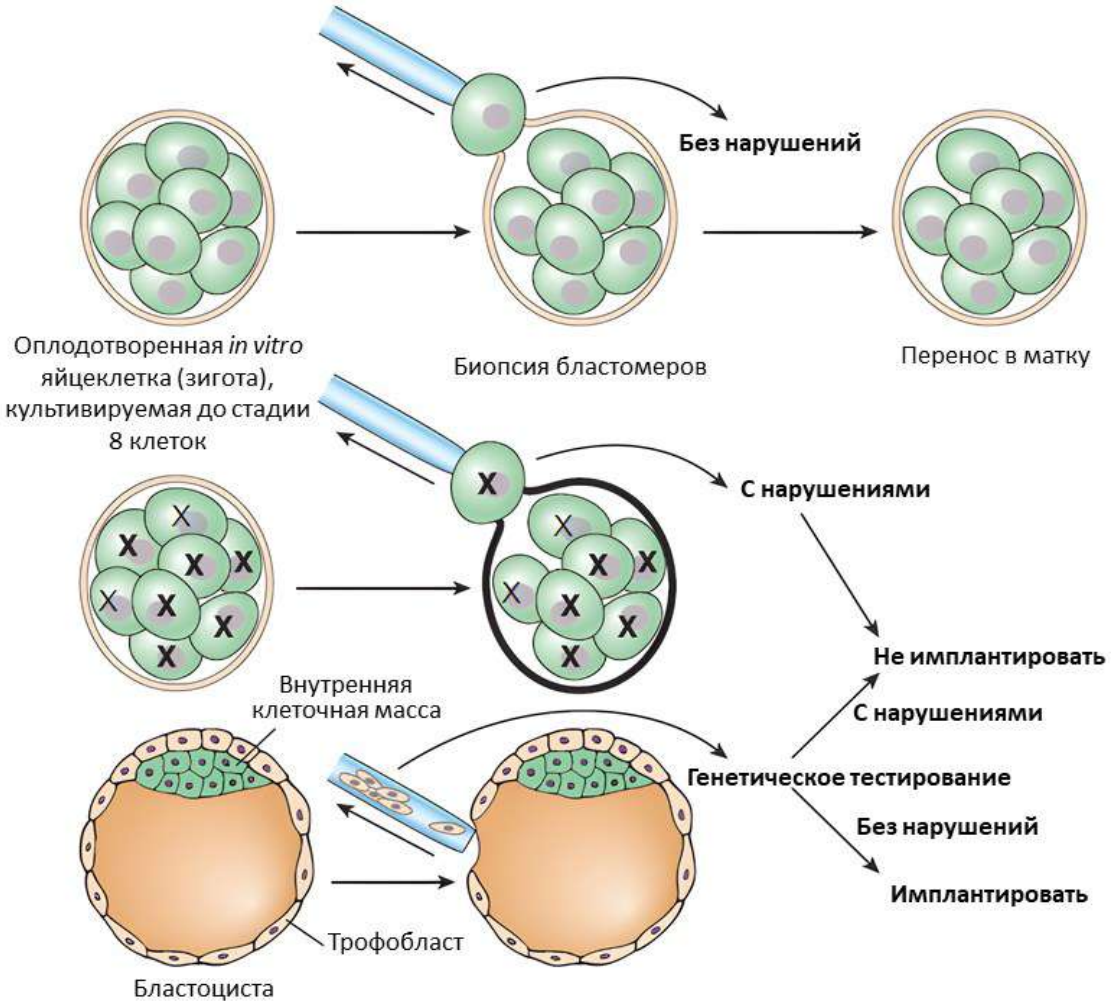


Рис. 1. Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ).

Метод, сочетающий подходы ПГТ-А и ПГТ-М, называется ***кариомэппинг*** (karyomapping) и используется для одновременного анализа хромосомных нарушений и косвенной диагностики моногенных заболеваний при преимплантационном генетическом тестировании. Он основан на анализе однонуклеотидных полиморфизмов (SNP — single nucleotide polymorphism) при помощи микроматриц (SNP array) и позволяет устанавливать родительское происхождение хромосом. Исследование включает генотипирование ДНК обоих родителей и эмбриона с последующим срав-

нением полученных данных. Кариомэппинг обеспечивает выявление анеуплоидий, структурных перестроек, триплоидий, однородительских дисомий, мозаицизма и позволяет установить происхождение хромосомного дисбаланса.

Материалом для ПГТ являются клетки эмбриона, получаемые путем биопсии бластомера на 3-й день или трофоэктодермы на 5–6-й день. При биопсии бластомера эмбрионы культивируют до стадии 8–16 клеток, затем извлекают одну клетку для анализа хромосомных нарушений. Биопсия трофоэктодермы проводится на стадии бластоцисты, удаляют несколько клеток плаценты для получения большего объема генетического материала.

Хромосомные аномалии выявляют методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или сравнительной геномной гибридизации на микроматрицах (aCGH). Эмбрионы без выявленных нарушений переносят в полость матки, эмбрионы с подтвержденной патологией исключают. Биопсия не снижает жизнеспособность эмбрионов и не влияет на их дальнейшее развитие.

ПГТ на стадии бластомера ограничена по точности и технически сложна. Частота ложноположительных результатов составляет около 6%, ложноотрицательных около 1%, что выше, чем при биопсии хориона или амниоцентезе. Биопсия бластоцисты позволяет анализировать большее число клеток и имеет более высокую точность, диагностические возможности продолжают изучаться.

Преимплантационное тестирование разрабатывалось как альтернатива пренатальной диагностике с последующим прерыванием беременности, чтобы избежать связанных с этим этических, религиозных и психологических проблем. Тем не менее, элиминация эмбрионов с выявленной патологией остается предметом дискуссий среди пациентов и специалистов.

ПГТ-А было рекомендовано женщинам старшего репродуктивного возраста, пациенткам с повторными неудачами ЭКО, привычным невына-

шиванием и тяжелыми формами мужского фактора бесплодия. В настоящее время ПГТ-А применяют также у более молодых женщин с благоприятным репродуктивным прогнозом, поскольку исследования показали, что у эмбрионов, полученных в этой группе, высока частота анеуплоидий.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Пренатальная диагностика – комплекс диагностических обследований, проводимых в период беременности с целью выявления наследственных и врожденных заболеваний плода. Это ключевое направление профилактики тяжелой перинатальной патологии. Основная цель пренатальной диагностики – своевременное выявление хромосомных нарушений, врожденных пороков развития и наследственных заболеваний у плода на ранних стадиях. Полученные в ходе пренатальной диагностики данные служат основой для оценки генетического риска, формирования медико-генетического прогноза и принятия информированных решений, как медицинских, так и репродуктивных.

Показаниями для пренатальной диагностики являются возраст матери старше 35 лет, выявление у одного из родителей структурных перестроек хромосом, в частности транслокаций, случаи рождения в семье детей с аутосомно-рецессивной патологией или врожденными пороками развития, привычные выкидыши, вызывающие подозрение на иммунологическую несовместимость матери и плода по эритроцитарным антигенам, а также наличие у родителей доминантных наследственных заболеваний или носительство рецессивных мутаций в гетерозиготном состоянии.

Методы пренатальной диагностики подразделяют на неинвазивные (просеивающие) и инвазивные, которые сочетаются с последующей лабораторной диагностикой. Такой подход обеспечивает формирование групп риска и верификацию диагноза у конкретных плода.

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Неинвазивные методы пренатальной диагностики включают обследование плода без оперативного вмешательства и являются основой массового скрининга. К ним относятся просеивающие ультразвуковые исследования, проводимые в сроки 10–13, 20–22 и 30–32 недели беременности, при этом трехмерное ультразвуковое исследование может применяться начиная с 12–13 недель. Важную роль играет биохимический скрининг, а в отдельных клинических ситуациях — методы магнитно-резонансной и компьютерной томографии. Дополнительные возможности предоставляет компьютерный анализ вероятности формирования синдромов множественных врожденных аномалий развития у плода, а также неинвазивное пренатальное тестирование, основанное на анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери.

Неинвазивные методы пренатального скрининга хромосомных аномалий предлагаются всем беременным женщинам и включают ультразвуковое исследование и биохимический анализ сыворотки крови. На сроках 11–14 и 19–21 недели гестации проводится комплексная оценка развития плода с целью выявления задержки внутриутробного роста, риска преждевременных родов, преэклампсии, хромосомных нарушений и врожденных пороков развития.

Ультразвуковое исследование используется для решения широкого круга акушерских задач, включая определение локализации плаценты, диагностику многоплодной беременности, оценку размеров плода и выявление структурных аномалий, таких как полидактилия или лицевые дефекты. Метод не представляет известного риска ни для матери, ни для плода. В первом триместре при ультразвуковом обследовании оцениваются толщина воротникового пространства (Рис. 2), состояние костей черепа и носовой кости, а также анатомия внутренних органов, в том числе наличие и симметрия камер сердца. Увеличение толщины воротникового простран-

ства до 3,5 мм и более может быть ассоциировано с трисомиями по 21, 18 и 13 хромосомам, а также с врожденными пороками сердца. Уже на ранних сроках беременности ультразвуковое исследование позволяет выявлять тяжелые дефекты нервной трубки и другие грубые аномалии развития.



Рис. 2. Измерение толщины воротникового пространства в первом триместре беременности.

Во втором триместре проводится детальное анатомическое обследование плода, включающее измерение его размеров, оценку структуры головного мозга, сердца, позвоночника, конечностей и внутренних органов. Дополнительно анализируются количество и характеристики околоплодных вод, состояние, локализация, толщина и структура плаценты, а также особенности кровотока в плаценте и пуповине.

Проведение повторного ультразвукового исследования показано при выявлении маркеров патологии или пороков развития в ходе первичного скрининга, при несоответствии размеров плода сроку беременности, а также в случаях, когда в анамнезе женщины имеется рождение ребенка с

врожденными пороками развития. Дополнительное наблюдение требуется при наличии у беременной хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, эпилепсия или алкогольная зависимость, которые повышают риск внутриутробной патологии. Основанием для углубленного ультразвукового контроля служит воздействие тератогенных факторов, включая радиацию, химические вещества или инфекции, в первые десять недель беременности, а также наличие врожденных пороков развития у одного из супругов.

Среди них особое значение имеет альфа-фетопротеин — белок, синтезируемый печенью плода, концентрация которого физиологически изменяется на протяжении беременности и нарушения содержания которого могут свидетельствовать о пороках развития. Широко используются также определение хорионического гонадотропина человека, уровня несвязанного эстриола и ассоциированного с беременностью плазменного белка А (PAPP-A), сочетанный анализ которых позволяет оценить риск хромосомных аномалий у плода.

Биохимический скрининг относится к числу просеивающих лабораторных методов пренатальной диагностики и основан на определении в сыворотке крови беременной так называемых материнских сывороточных маркеров. Биохимический скрининг является составной частью обследования в первом и втором триместрах беременности. В первом триместре обычно определяется уровень свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека и ассоциированного с беременностью плазменного белка А, что известно как двойной тест. Во втором триместре применяется тройной тест, включающий определение бета-ХГЧ, альфа-фетопротеина и неконъюгированного эстриола (Табл. 1). Для скрининга трисомии 21 также используется четверной тест, в который дополнительно входит ингибин А. Комбинированный тест позволяет оценить вероятность наличия у плода трисомий 21, 18 и 13 с учетом возраста матери, биохими-

ческих показателей и данных ультразвукового исследования, включая толщину воротникового пространства.

Таблица 1

Интерпретация параметров, измеренных в ходе скрининга в первом и втором триместрах беременности

Нарушение	Скрининг 1 триместра			Скрининг 2 триместра			
	ТВП	ХГЧ	PAPP-A	ХГЧ	АФП	Е3	Ингибин А
Трисомия 21	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↑
Трисомия 18	↑	↓	↓	↓	↓	↓	–
Трисомия 13	↑	↓	↓	↓	↓	↓	–
Дефекты нервной трубки	–	–	–	–	↑↑	–	–

Примечание: ТВП — толщина воротникового пространства; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; PAPP-A — ассоциированный с беременностью плазменный белок А; АФП — альфа-фетопротеин; Е3 — свободный (неконъюгированный эстриол).

Изменения концентраций биохимических маркеров имеют характерные закономерности. Уровень хорионического гонадотропина повышается после зачатия, достигая максимума к 9–12 неделям, затем снижается и стабилизируется примерно к 20-й неделе. Повышенные значения ХГЧ или его свободной бета-субъединицы в первом и втором триместрах характерны для трисомии 21, тогда как сниженные уровни чаще указывают на трисомии 18 и 13. Концентрация PAPP-A быстро увеличивается в начале беременности и продолжает постепенно расти до родов; ее низкие значения в первом триместре ассоциированы с синдромами Дауна, Эдвардса и Патау. Уровень альфа-фетопротеина низок в первом триместре и повышается до примерно 32 недель; его снижение во втором триместре характерно для трисомии 21. Неконъюгированный эстриол нарастает на протяжении всей беременности, достигая максимума к родам, а его снижение во втором триместре свидетельствует о повышенном риске трисомий 21, 18 и 13. Ингибин А повышается в первом триместре, стабилизируется во втором и вновь возрастает в третьем; его увеличение во втором триместре характерно для синдрома Дауна.

На основании совокупного анализа биохимических маркеров, данных ультразвукового исследования и возраста матери с использованием специализированных компьютерных программ рассчитывается индивидуальный риск рождения ребенка с хромосомными аномалиями, задержкой внутриутробного роста, преждевременными родами и преэклампсией. При выявлении высокого риска, равного или превышающего один случай на сто, беременная женщина направляется в медико-генетический центр для консультации. Там проводится уточнение диагноза, повторное ультразвуковое исследование и перерасчет индивидуального риска. При подтверждении высокого риска хромосомной патологии в первом триместре рекомендуется инвазивная диагностика, например биопсия хориона. Если высокий риск выявляется во втором триместре, применяются такие методы, как плацентоцентез, амниоцентез или кордоцентез.

По результатам обследования лечащий акушер-гинеколог предоставляет беременной женщине полную информацию о выявленных изменениях, включая наличие хромосомных аномалий и пороков развития, приводящих к стойкому нарушению функций организма и не имеющих эффективных методов лечения. В рамках информированного медицинского сопровождения также обсуждается возможность прерывания беременности по медицинским показаниям в соответствии с действующим законодательством.

Инвазивные методы пренатальной диагностики применяются для получения прямого биологического материала плода и позволяют с высокой точностью выявлять хромосомные и генетические нарушения.

Биохимические методы диагностики занимают важное место в системе выявления наследственных и врожденных заболеваний, поскольку позволяют оценивать метаболические и молекулярные нарушения на ранних этапах развития заболевания, нередко до формирования выраженной клинической картины. В клинической практике они применяются как в рамках массовых просеивающих программ, ориентированных на обследо-

вание широких групп населения, так и в составе селективных диагностических программ, направленных на пациентов с уже имеющимися клиническими признаками или повышенным риском наследственной патологии.

Показания для использования биохимических методов существенно различаются в зависимости от возраста пациента. У новорожденных настораживающими симптомами, требующими проведения углубленного биохимического обследования, являются судорожный синдром, коматозные состояния, повторная рвота, выраженная мышечная гипотония, затяжная или интенсивная желтуха, появление специфического запаха пота и мочи, а также остановка или резкое замедление роста. Эти проявления могут служить ранними маркерами врожденных нарушений обмена веществ и других наследственных заболеваний.

У детей более старшего возраста основанием для применения биохимических методов диагностики являются задержка умственного и физического развития, утрата ранее приобретенных навыков и функций, а также формирование клинической картины, характерной для конкретного наследственного заболевания. В таких случаях биохимическое исследование позволяет уточнить диагноз, определить патогенетические механизмы болезни и выбрать оптимальную тактику лечения и наблюдения.

НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ТЕСТ (НИПТ)

За последние десятилетия произошел значительный прогресс в области пренатальной диагностики хромосомных нарушений, ознаменовавшийся внедрением в клиническую практику неинвазивного пренатального теста (НИПТ). Этот метод позволяет оценивать циркулирующую внеклеточную ДНК (вкДНК) для определения риска анеуплоидий. В период беременности вкДНК в крови матери представляет собой смесь материнской вкДНК и вкДНК плаценты, образующейся в результате апоптоза цитотро-

фобласта. Анализ циркулирующей фетальной ДНК обеспечивает выявление качественных и количественных различий между материнским и плацентарным генетическим материалом (Рис. 3), а также позволяет определить пол ребенка.

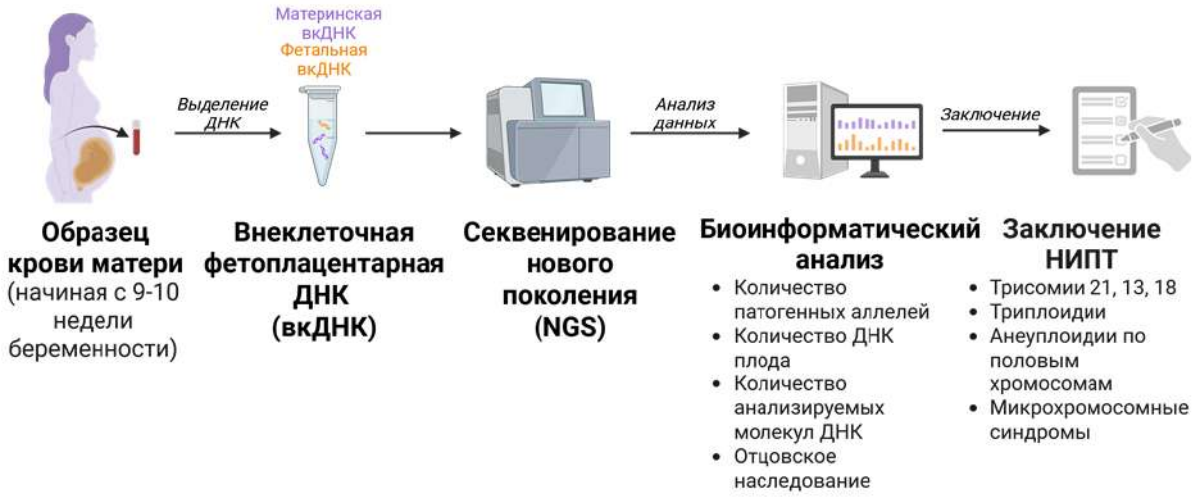


Рис. 3. Схема проведения неинвазивного пренатального теста.

Качественный анализ позволяет выявлять наследуемые от отца варианты, например определять резус-фактор при риске резус-конфликта, который возникает, если у матери резус-отрицательная кровь, у отца резус-положительная, а плод наследует резус-положительный вариант. Количественный анализ обеспечивает выявление трисомий или моносомий за счёт оценки изменений общего числа хромосом, например увеличение числа хромосом 21 при синдроме Дауна. Сравнение числа фрагментов исследуемых хромосом с контрольным образцом с нормальным числом хромосом позволяет рассчитать ожидаемую долю каждой хромосомы.

Преимущества НИПТ включают высокую чувствительность и специфичность пренатального скрининга, низкий уровень ложноположительных результатов (98–99% для трисомии 21, 44–91% для трисомии 13, 83–95% для трисомии 18, при этом доля ложноположительных результатов составляет 1–2%), безопасность метода (забор крови осуществляется только из вены, что исключает риск инфицирования или прерывания беременности), а также возможность раннего получения результатов (забор крови

возможен с 9–10-й недели беременности, результаты обычно готовы в течение 10–14 дней).

Ограничения метода связаны с минимальной долей фетальной ДНК, необходимой для анализа, что делает тест неприменимым на сроке до 9 недель беременности. Низкая доля фетальной ДНК может приводить к ложноотрицательным результатам, особенно у женщин с высоким индексом массы тела. Для достоверного НИПТ нормальным считается уровень фетальной ДНК выше 3,5–4%. При многоплодной беременности, если происходит остановка развития одного из плодов, фетальная ДНК замершего плода может циркулировать в крови матери до шести недель, искажая результаты анализа. При многоплодной беременности тремя и более плодами НИПТ обычно не информативен. Хромосомные аномалии матери, включая мозаицизм или вариации числа копий, а также перенесённые трансплантации костного мозга или других тканей и редко встречающиеся злокачественные новообразования, могут давать ложноположительные результаты. НИПТ позволяет выявлять анеуплоидии по хромосомам 13, 18, 21, X и Y, а также микроделеции по отдельным локусам: 22q11.2 (синдром ДиДжорджи или вело-кардио-фациальный синдром), 1p36, 15q11-13 (синдромы Ангельмана и Прадера-Вилли), 4p16.3 (синдром Вольфа-Хиршхорна), 5p15 (синдром «кошачьего крика»), но не выявляет редкие мозаичные или частичные трисомии. Важно отметить, что положительные результаты НИПТ требуют обязательного подтверждения инвазивными методами, такими как хорионбиопсия или амниоцентез.

В клинической практике применяются различные базовые подходы к использованию неинвазивного пренатального тестирования. Оно может рассматриваться как первичное исследование у беременных женщин, как уточняющий метод у пациенток со средним уровнем риска, а также как промежуточный этап у женщин группы высокого риска перед проведением рекомендованного инвазивного вмешательства. Такой дифференцированный подход позволяет снизить число необоснованных инвазивных процедур при сохранении высокой диагностической эффективности.

Алгоритм пренатальной диагностики основан на поэтапной оценке риска. На сроке около 11 недель беременности проводится ультразвуковое исследование с анализом маркеров хромосомной патологии, в частности толщины воротникового пространства. При значениях более 2,5 миллиметра и расчетном риске выше 1 к 100 показано углубленное обследование. Биохимический скрининг позволяет уточнить риск, и при его уровне в диапазоне от 1 к 100 до 1 к 1000 целесообразно проведение неинвазивного пренатального тестирования с последующим решением вопроса об инвазивной диагностике. При риске менее 1 к 1000 беременность, как правило, продолжается под стандартным динамическим наблюдением.

Несмотря на высокую информативность, неинвазивное пренатальное тестирование имеет ряд ограничений. Оно не рекомендуется при наличии ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий, выраженных пороков развития плода, а также при установленном носительстве хромосомных аномалий у одного из родителей. В подобных ситуациях предпочтение отдается инвазивным методам пренатальной диагностики, обеспечивающим прямой анализ генетического материала плода.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Инвазивные методы пренатальной диагностики включают биопсию хориона (хориоцентез), выполняемую на 6–9 неделе беременности, амниоцентез на 15–17 неделе, плацентоцентез на 11–18 неделе, кордоцентез на 18–22 неделе и фетоскопию, проводимую обычно на сроке 18–19 недель (Рис. 4). Выбор конкретного метода определяется сроком беременности, предполагаемой патологией и клинической ситуацией. Проведение инвазивных вмешательств сопряжено с риском развития осложнений. К числу наиболее частых относятся повышение тонуса миометрия, формирование хориальной гематомы, гематомы передней брюшной стенки, транзиторная

брадикардия плода и появление кровянистых выделений. Вероятность отдаленных осложнений варьирует в зависимости от метода и составляет около 2% после хорионбиопсии, 2–3% после плацентоцентеза, около 0,5% после амниоцентеза и 1–2% после кордоцентеза.

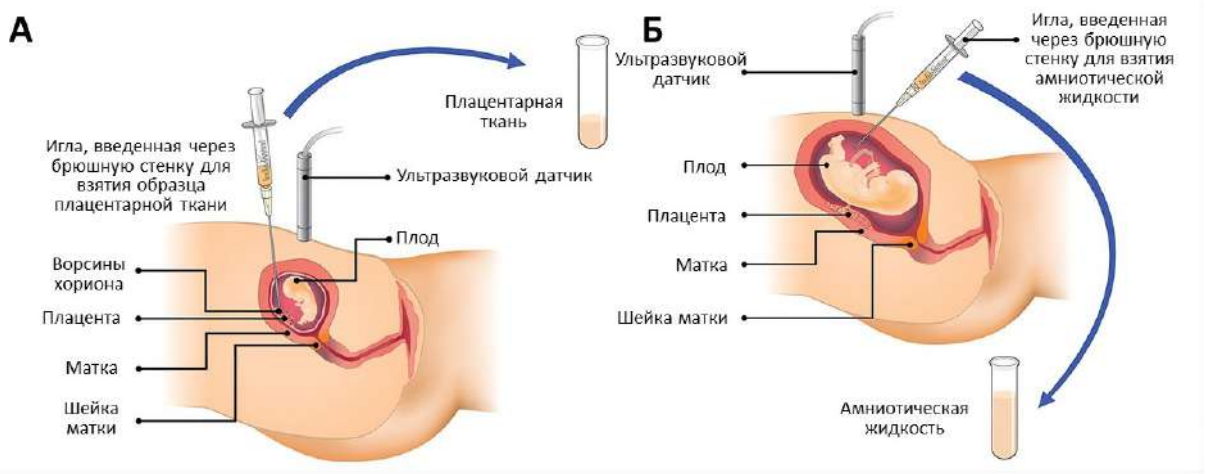


Рис. 4. Биопсия хориона (А) и амниоцентез (Б).

Биопсия хориона, или забор ворсин хориона (См. рис. 4А), предоставляет возможность проведения пренатальной диагностики уже в первом триместре беременности. Как правило, процедура выполняется на сроке 11–12 недель гестации и заключается в трансабдоминальной аспирации ткани ворсин хориона под ультразвуковым контролем. Получаемая ткань имеет плодное происхождение и формируется из трофобласта — наружного клеточного слоя бластоцисты, из которого в дальнейшем развивается плацента. В биопсийном материале нередко присутствуют элементы материнской децидуальной ткани, которые подлежат удалению перед анализом. После этого образец ворсин хориона культивируется с целью проведения хромосомного или молекулярно-генетического исследования, включая кариотипирование или сравнительную геномную гибридизацию на микроматрицах.

Основным преимуществом биопсии хориона является возможность получения диагностического результата на ранних сроках беременности, что сокращает период неопределённости для семьи и, при необходимости,

позволяет принять решение о прерывании беременности в первом триместре. Успешность хромосомного анализа при использовании данного метода превышает 99%. Вместе с тем примерно в 1% случаев результаты могут быть неоднозначными вследствие выявления хромосомного мозаицизма, истинного или псевдомозаицизма, что требует дополнительного подтверждения с помощью амниоцентеза.

В условиях специализированных центров пренатальной диагностики риск потери беременности, связанный с выполнением биопсии хориона, лишь незначительно превышает естественный фоновый риск самопроизвольного прерывания беременности на сроках от 7 до 12 недель, который составляет 2–5%, и оценивается приблизительно как один случай на 300–500 процедур.

Амниоцентез заключается во введении иглы в полость амниотического мешка с последующим забором 10–20 миллилитров околоплодных вод трансабдоминальным доступом под ультразвуковым контролем (См. рис. 4Б). Околоплодная жидкость содержит клетки плода, пригодные для культивирования и проведения диагностических исследований. Процедура обычно выполняется на сроках 16–20 недель беременности. Полученный материал центрифугируется для отделения клеток от надосадочной жидкости, после чего клеточный осадок культивируется с целью стимуляции клеточного роста. Примерно через две недели, как правило, удаётся получить достаточное количество клеток для хромосомного и ДНК-анализа.

Перед проведением амниоцентеза супружеская пара должна быть информирована о риске самопроизвольного прерывания беременности, который составляет 0,5–1%. В случае выявления патологических результатов может возникнуть необходимость прерывания беременности во втором триместре, что сопровождается индукцией родов. К редким осложнениям амниоцентеза относятся подтекание околоплодных вод, инфекционные осложнения и травматизация плода иглой. Ранний амниоцентез, выполнявшийся ранее на сроках 10–14 недель, в настоящее время не рекоменду-

ется ввиду повышенного риска осложнений и был заменен биопсией хориона.

Кордоцентез представляет собой метод получения образца крови плода и, как правило, проводится в условиях дневного стационара без применения анестезии на сроках 19–20 недель беременности. Процедура включает антисептическую обработку передней брюшной стенки беременной женщины, введение иглы в амниотическую полость под ультразвуковым контролем и пункцию пуповины с забором около одного миллилитра крови плода. Кордоцентез широко используется при ведении беременностей, осложнённых резус-изоиммунизацией, у женщин с отрицательным резус-фактором для определения резус-принадлежности плода. В случае если плод имеет отрицательный резус-фактор и у матери отсутствуют антирезусные антитела, после процедуры вводится антирезусный иммуноглобулин с целью профилактики сенсибилизации. Кроме того, кордоцентез применяется при неиммунной водянке плода при подозрении на гемоглобинопатии, а также в отдельных случаях для проведения хромосомного анализа с целью уточнения мозаицизма, выявленного при биопсии хориона или амниоцентезе.

Риск самопроизвольного прерывания беременности, связанный с выполнением кордоцентеза, составляет менее 0,8%.

Таким образом, биохимические и генетические методы диагностики, включая неинвазивные и инвазивные подходы, формируют единую, многоуровневую систему пренатального обследования, позволяющую оптимально сочетать информативность, безопасность и индивидуализацию медицинской помощи беременной женщине и будущему ребенку.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ

Пренатальное тестирование хромосомных аномалий является одним из ключевых направлений современной перинатальной медицины. История универсального пренатального скрининга начинается в начале 1970-х годов, когда была установлена связь между повышенным уровнем альфафетопротеина в сыворотке крови беременной женщины и дефектами нервной трубки у плода. Следующим важным этапом стало внедрение ультразвукового исследования, а в 1980-е годы были выявлены материнские сывороточные биохимические маркеры, ассоциированные с синдромом Дауна. В дальнейшем методы скрининга непрерывно совершенствовались, и в настоящее время в клиническую практику все шире внедряется неинвазивное пренатальное тестирование, основанное на анализе свободной ДНК плода, циркулирующей в крови матери.

Для анализа хромосомного набора (кариотипа) человека используются цитогенетические методы. Термин «кариотип» также относится к фотомикрографии хромосом индивидуума, расположенных в стандартизированном порядке (Рис. 5).

***Приготовление хромосомного препарата*:** 5 мл периферической венозной крови вносят в питательную среду, содержащую фитогемагглютинин, стимулирующий пролиферацию Т-лимфоцитов. Культивирование проводят в стерильных условиях при 37°C в течение приблизительно трёх суток. Затем в каждую культуру добавляют колхицин для остановки митоза на стадии метафазы за счёт ингибирования формирования веретена деления. В этот период хромосомы максимально конденсированы и хорошо визуализируются. После этого клетки подвергают гипотонической обработке, а затем фиксируют смесью метанола и ледяной уксусной кислоты. Полученную клеточную суспензию наносят на охлажденные влажные предметные стёкла методом капельной техники, в результате чего проис-

ходит распластывание хромосом на стекле. Затем препарат высушивают и окрашивают для последующего анализа (Рис. 5).

Дифференциальное окрашивание хромосом (бэндинг) используется для идентификации отдельных хромосом. Наиболее распространённым методом окрашивания является G-бэндинг по Романовскому–Гимзе. Препараты предварительно обрабатывают трипсином для частичной протеолитической денатурации белков, после чего после чего проводят окрашивание по Романовскому-Гимзе с использованием ДНК-связывающего красителя, представляющего собой смесь метиленового синего, эозина и азура B.. В результате формируется характерный чередующийся рисунок светлых и тёмных полос, специфичный для каждой хромосомы (Рис. 5).

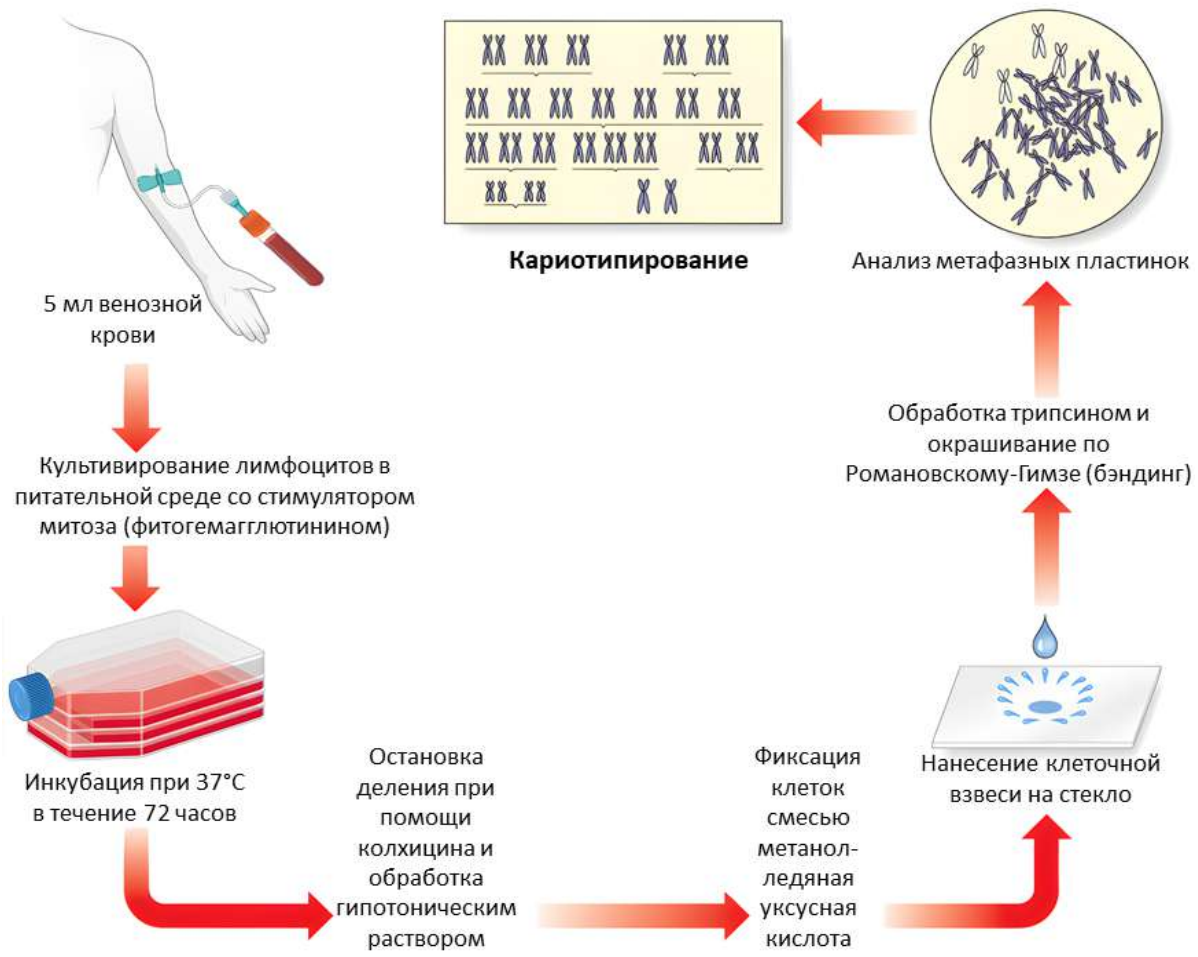


Рис. 5. Кариотипирование.

Анализ кариотипа с использованием дифференциального окрашивания позволяет выявлять изменения числа хромосом и внутрихромосомные перестройки, включая транслокации. В настоящее время кариотипирование автоматизировано: обнаружение и организация отдельных хромосом выполняется специализированными компьютерными программами (Рис. 6).

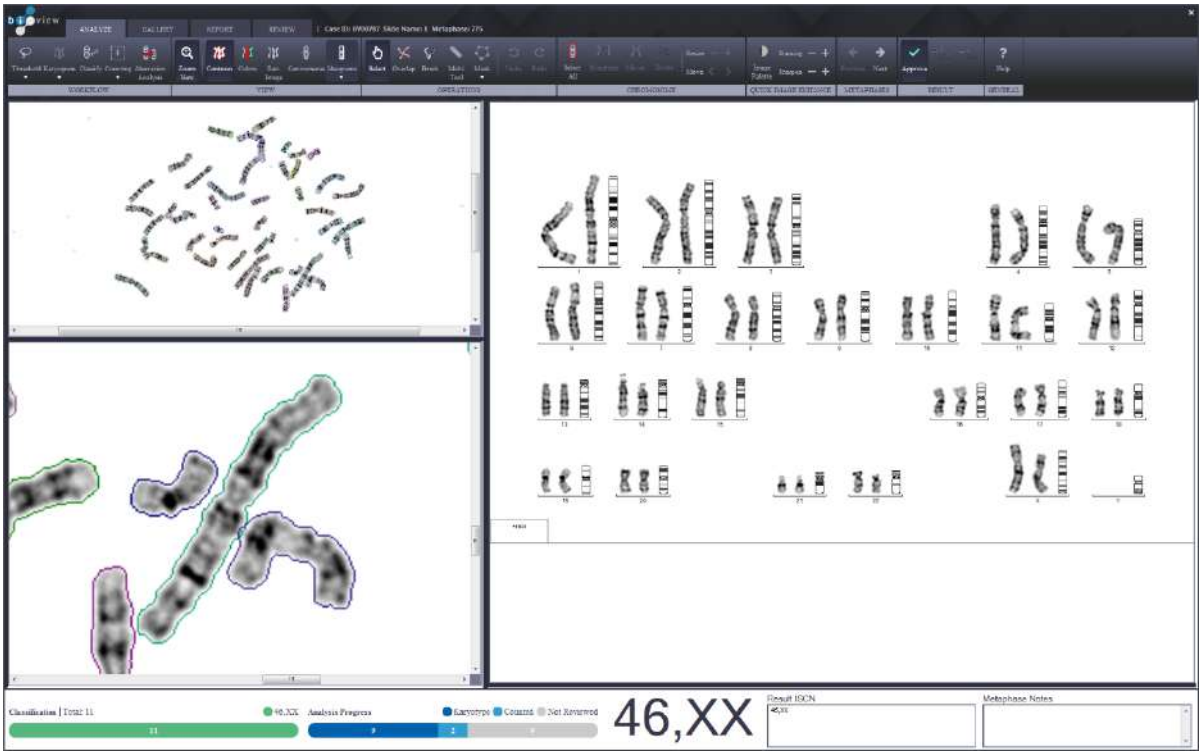


Рис. 6. Программное обеспечение для анализа кариотипа.

Кариотипирование характеризуется высокой специфичностью и возможностью оценки всего генома, что делает его «золотым стандартом» диагностики хромосомных нарушений. Вместе с тем метод имеет ряд ограничений.

Ограничения кариотипирования обусловлены необходимостью наличия в биоматериале живых клеток, способных к активному делению, которые требуется культивировать в течение 7–14 дней, в связи с чем процедура занимает значительное время, обычно 10–21 день. Метод характеризуется низким разрешением и позволяет выявлять лишь крупные струк-

турные нарушения, охватывающие не менее 5–10 миллионов пар оснований. Кариотипирование не позволяет обнаруживать микроделеции и микродупликации, тонкие перестройки субтеломерных областей, генные мутации, а также определить происхождение малых дополнительных маркерных хромосом. Метод может быть недостаточно чувствительным для выявления мозаицизма, если доля патологических клеток составляет менее 15%. При тканевом мозаицизме может потребоваться исследование тканей, отличных от крови, например фибробластов. Кроме того, сохраняется риск неудачи клеточной культуры и материнского загрязнения.

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ *IN SITU* (FISH)

Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) сочетает классическую цитогенетику с молекулярно-генетическими подходами и использует способность однонитевых ДНК-зондов комплементарно связываться с определёнными последовательностями на метафазных хромосомах, интерфазных ядрах или вытянутых хроматиновых волокнах. Зонды маркируются флуорохромом, что позволяет визуализировать гибридизированные участки с помощью флуоресцентного микроскопа (Рис. 7).

Исследование проводится с использованием флуоресцентного микроскопа. Выбор зондов определяется целью клинического исследования. Центромерные зонды, комплементарные к повторяющимся последовательностям ДНК в области центральной перетяжки конкретной хромосомы, применяются для быстрой диагностики распространённых анеуплоидий, таких как трисомии 13, 18 и 21, с использованием материала эмбриона, например ворсин хориона. Локус-специфические зонды нацелены на отдельные участки хромосом и используются для выявления субмикроскопических делеций и дупликаций, вызывающих микрохромосомные синдромы.

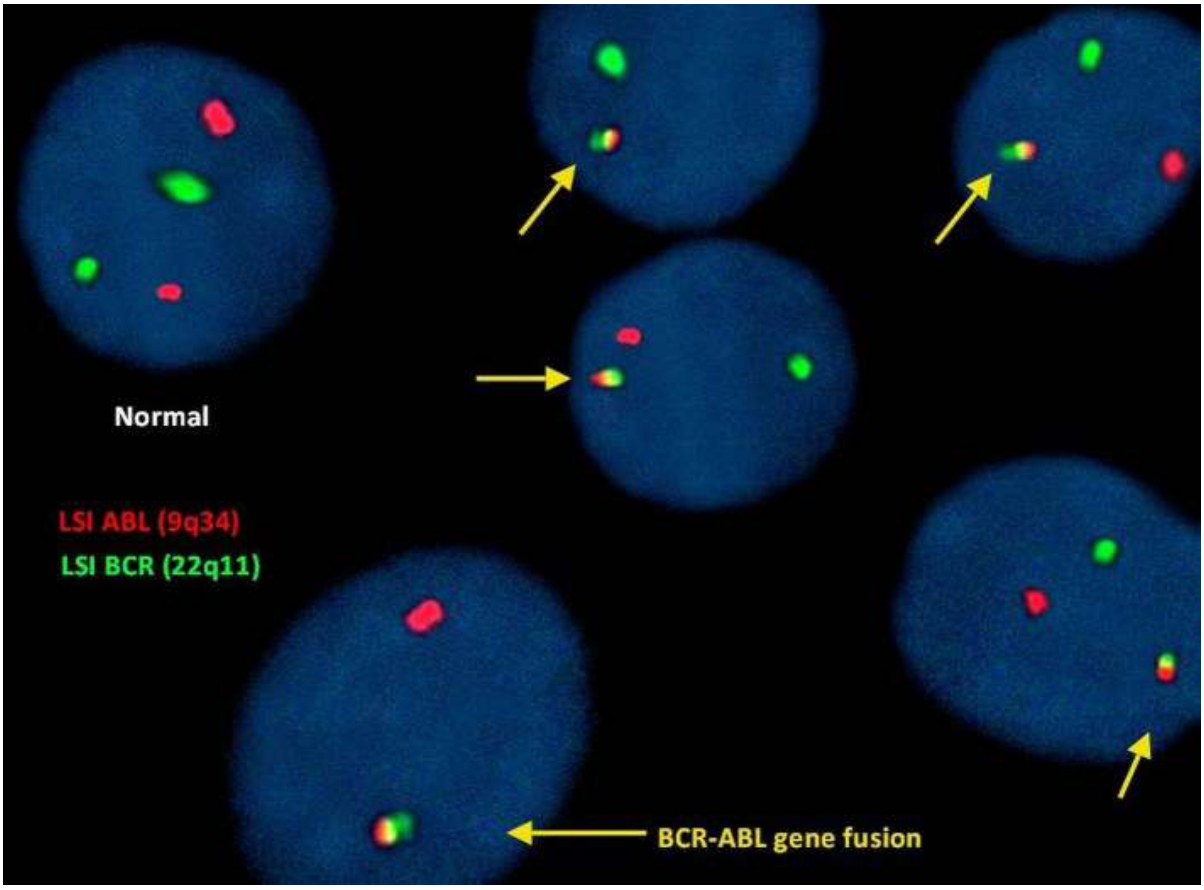


Рис. 7. Использование метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для выявления транслокации *BCR–ABL* у пациента с хроническим миелоидным лейкозом.

При ***спектральном кариотипировании*** используются зонды для визуализации всей хромосомы, представляющие комбинацию последовательностей в различных участках каждой хромосомы, позволяющие оценивать её структуру полностью. Это позволяет выявлять сложные перестройки, включая скрытые транслокации, а также определять происхождение дополнительного хромосомного материала, в том числе малых дополнительных или кольцевых хромосом.

Для анализа методом FISH обычно изучают не менее 20–25 метафазных клеток. При подозрении на мозаицизм или наличие мутаций число исследуемых клеток увеличивают до 100 и более. При использовании интерфазных клеток визуализируют обычно 50 клеток, однако для исключения мозаицизма обследуют не менее 500 интерфазных клеток.

Основные преимущества FISH включают высокую чувствительность и специфичность, возможность проведения анализа непосредственно на интерфазных клетках без предварительного культивирования, короткие сроки получения результатов (1–2 дня), а также выявление полиплоидий, моносомий и трисомий.

Ограничения метода связаны с тем, что он позволяет исследовать только заранее выбранные участки генома. Одновременно можно использовать ограниченное число зондов (обычно два-три цвета). Метод не позволяет выявлять аномалии за пределами сегментов, для которых предназначены зонды, и не обнаруживает структурные перестройки, не охватываемые применяемыми зондами.

ХРОМОСОМНЫЙ МИКРОМАТРИЧНЫЙ АНАЛИЗ

Метод хромосомного микроматричного анализа, или микроматричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH), основан на сравнительном анализе ДНК исследуемого образца и эталонной ДНК, что позволяет выявлять несбалансированные структурные перестройки хромосом и аномалии числа хромосом в клетках. На первом этапе проводится полногеномная амплификация ДНК, после чего продукты амплификации маркируются флуоресцентными метками и наносятся на микрочип, содержащий плотную матрицу олигонуклеотидов (Рис. 8). С помощью лазерного сканера и специализированного программного обеспечения измеряется интенсивность флуоресценции в каждой точке матрицы. Сравнение сигналов исследуемого и эталонного образцов позволяет выявлять крупные несбалансированные хромосомные нарушения.

Метод отличается высоким разрешением и позволяет обнаруживать изменения числа копий с точностью до 5–10 тысяч пар оснований. По чувствительности и скорости выполнения aCGH превосходит традиционный

анализ метафазных хромосом при выявлении несбалансированных перестроек, однако не позволяет выявлять сбалансированные транслокации или инверсии, поскольку они не сопровождаются изменением числа копий. Метод применяется в пренатальной диагностике при выявлении отклонений на ультразвуковом исследовании, а также в рамках преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ‑А).

Основные преимущества метода заключаются в возможности обнаружения хромосомных аномалий по всему геному и одновременного выявления анеуплоидий, делеций, дупликаций и амплификаций любых локусов, представленных на матрице. По сути, aCGH эквивалентен проведению тысяч экспериментов методом FISH, что значительно экономит время и лабораторные ресурсы. Кроме того, метод позволяет анализировать архивные образцы плаценты или тканей плода, фиксированные в формалине и заключённые в парафин, и обеспечивает получение результатов, как правило, в течение пяти дней.

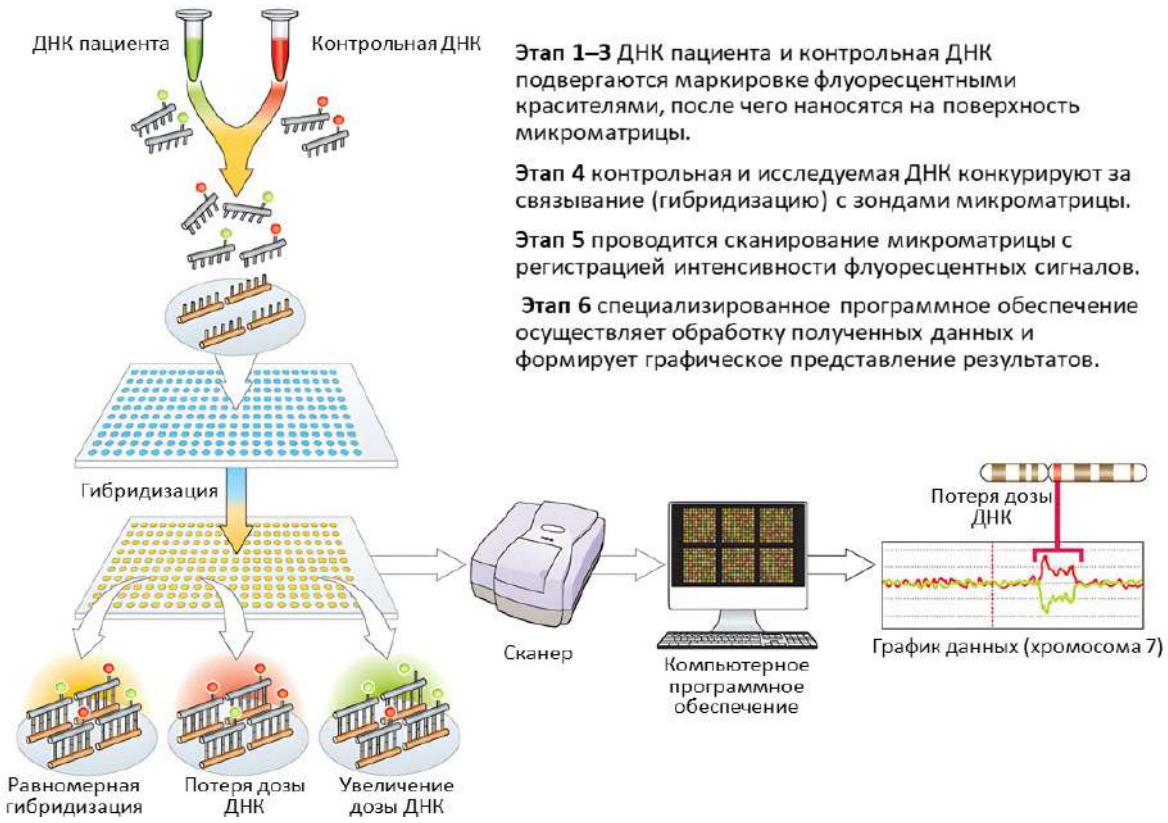


Рис. 8. Хромосомный микроматричный анализ.

Ограничения метода aCGH связаны с тем, что он позволяет выявлять только несбалансированные изменения числа копий ДНК, то есть диспропорциональное увеличение или уменьшение генетического материала. В связи с этим метод не позволяет обнаруживать инверсии и сбалансированные транслокации, при которых хромосомный материал не утрачен и не удвоен, а также определять статус плоидности, например триплоидию. Метод не выявляет ситуации, когда число копий ДНК сохраняется в норме, но обе хромосомы унаследованы от одного родителя (полная однородительская дисомия), либо когда часть хромосомы утрачена, но замещена дубликатом оставшейся гомологичной хромосомы (сегментарная однородительская дисомия, или нейтральная потеря гетерозиготности). Кроме того, метод не позволяет определить локализацию дупликаций, для чего требуется дополнительное исследование методом FISH. Метод также менее эффективен при выявлении мозаицизма с долей патологических клеток менее 30% и отличается высокой стоимостью проведения.

МЕТОДЫ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ДНК

Секвенирование (англ. sequence — последовательность) — метод определения порядка расположения нуклеотидов в анализируемом фрагменте ДНК. Одним из первых разработанных подходов стал метод ферментативного секвенирования, предложенный Фредериком Сэнгером в 1977 году. Он получил название метода терминирующих аналогов трифосфатов, или метода «обрыва цепи». Несмотря на развитие высокопроизводительных технологий, модифицированная и автоматизированная версия данного метода сохраняет актуальность и в настоящее время (Рис. 9).

Перед проведением реакции секвенирования, как правило, выполняется амплификация исследуемого участка ДНК (чаще методом ПЦР). Собственно реакция секвенирования основана на синтезе комплементарной цепи ДНК с использованием ДНК-полимеразы в присутствии флуорес-

центно меченных 2',3'-дидезоксинуклеозидтрифосфатов (ddATP, ddTTP, ddCTP, ddGTP). Эти аналоги способны включаться в растущую цепь, однако вследствие отсутствия 3'-гидроксильной группы прекращают её дальнейшее удлинение.

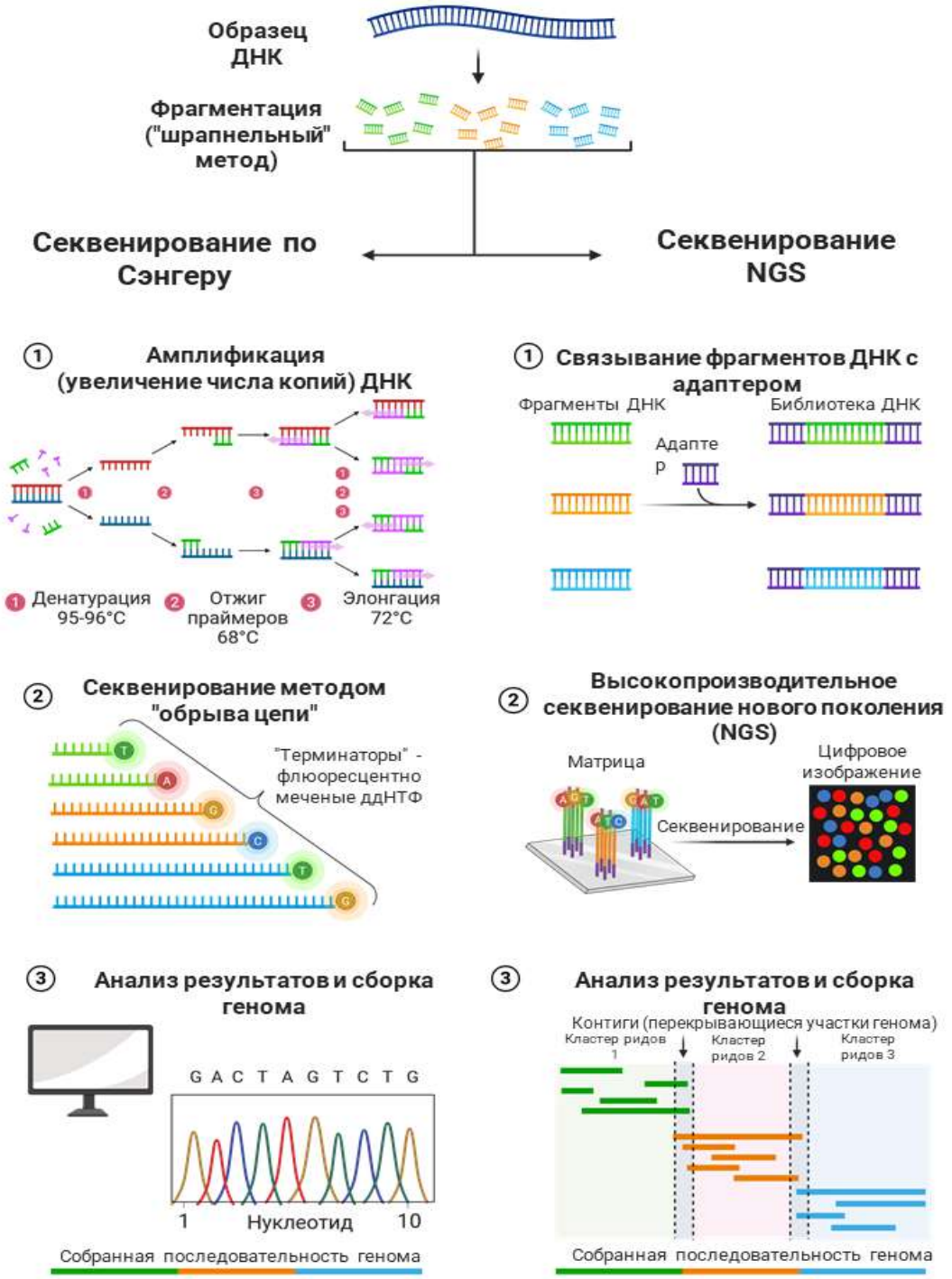


Рис. 9. Секвенирование ДНК.

В результате формируется набор фрагментов различной длины, каждый из которых маркирован определённым флуорофором. Полученные фрагменты разделяются методом капиллярного электрофореза, регистрируется спектр флуоресцентной эмиссии, после чего проводится компьютерный анализ и реконструкция нуклеотидной последовательности.NGS (секвенирование нового поколения) — это совокупность высокопроизводительных технологий, позволяющих одновременно определять нуклеотидную последовательность миллионов и миллиардов фрагментов ДНК. В отличие от метода Сэнгера, NGS обеспечивает параллельное массовое секвенирование, что значительно повышает скорость анализа и снижает стоимость исследования в расчёте на один нуклеотид.

Основные принципы NGS основаны на фрагментации исходной ДНК, создании библиотеки фрагментов с присоединёнными адаптерами, последующей амплификации и параллельном считывании последовательностей с использованием циклических реакций синтеза или лигирования.

Процесс включает несколько ключевых этапов (См. рис. 9). Сначала проводится выделение нуклеиновой кислоты и подготовка библиотеки: ДНК фрагментируют (механически или ферментативно), к концам фрагментов лигируют специальные адаптерные последовательности, необходимые для фиксации на платформе и последующей амплификации. При необходимости выполняется этап селекции целевых участков (таргетное обогащение), например, при экзомном или панельном секвенировании.

Далее осуществляется амплификация библиотеки — чаще всего с помощью мостиковой ПЦР (на проточных ячейках) или эмульсионной ПЦР (в микрокаплях), в результате чего формируются кластеры идентичных молекул ДНК.

Собственно секвенирование происходит циклически: в каждом цикле к синтезируемой цепи присоединяется один нуклеотид, что сопровождается регистрацией флуоресцентного сигнала. После считывания сигнала бло-

кирующая группа удаляется, и цикл повторяется. Таким образом формируется последовательность для каждого кластера.

Заключительный этап — биоинформатический анализ, включающий первичную обработку сигналов, выравнивание прочтений к референсной последовательности, выявление вариантов (однонуклеотидных замен, инсерций, делеций, структурных перестроек) и их клиническую интерпретацию.

В клинической практике применяются различные подходы NGS, включая полногеномное, полноэкзомное и таргетное секвенирование с использованием генных панелей (Рис. 10).



Рис. 10. Характеристика различных видов высокопроизводительного секвенирования нового поколения.

Полногеномное секвенирование (WGS) охватывает как кодирующие, так и некодирующие участки ДНК, обеспечивая наиболее полный анализ генетического материала по сравнению с экзомным исследованием. Этот метод отличается высокой диагностической информативностью и позволяет выявлять наследственные заболевания, которые могут оставаться нераспознанными при использовании стандартных методов, таких как кариотипирование или хромосомный микроматричный анализ, особенно при отсутствии специфических ультразвуковых признаков. Кроме того, полученные данные могут использоваться для оценки риска развития заболеваний, клинически не проявляющихся на момент обследования.

В то же время полногеномное секвенирование имеет ряд ограничений. К ним относятся высокая стоимость исследования, необходимость сложной биоинформатической обработки больших массивов данных и трудности интерпретации клинической значимости выявленных вариантов. Анализ, как правило, выявляет значительное число вариантов с неопределённым клиническим значением (Variants of Unknown Significance — VUS), что усложняет разграничение патогенных и нейтральных изменений. Обработка и хранение таких объёмов информации требуют специализированных вычислительных ресурсов и строгого соблюдения требований к защите персональных данных. Дополнительные сложности связаны с возможным выявлением генетической предрасположенности к заболеваниям, не связанным с текущим состоянием пациента, что порождает этические вопросы. Наконец, некоторые участки генома, в частности повторяющиеся последовательности, по-прежнему представляют трудности для точного секвенирования и сборки, а полученные результаты нередко требуют подтверждения альтернативными методами, в том числе секвенированием по Сэнгеру.

Полноэкзомное секвенирование (WES) направлено на анализ кодирующей части генома, составляющей примерно 1–2% всей ДНК, при этом именно в экзоме локализуется до 85% мутаций, ответственных за развитие

наследственных заболеваний. Метод обеспечивает высокую диагностическую эффективность при редких патологиях, поскольку охватывает практически все белок-кодирующие гены и позволяет выявлять изменения в генах, ранее не рассматривавшихся как кандидаты. Он особенно полезен в клинически сложных случаях, когда фенотип не указывает на конкретный ген. По сравнению с полногеномным секвенированием WES характеризуется более благоприятным соотношением стоимости и диагностической информативности, выявляя большинство клинически значимых вариантов при меньших затратах.

В то же время метод не охватывает некодирующие участки генома, включая интроны и регуляторные последовательности, где также могут находиться патогенные изменения. По сравнению с WGS он менее чувствителен к выявлению крупных структурных перестроек, инверсий и вариаций числа копий. Кроме того, как и при полногеномном анализе, при WES нередко обнаруживаются VUS, интерпретация которых представляет затруднения.

Таргетное секвенирование представляет собой подход NGS, при котором анализируются не все участки генома, а заранее определённый набор генов или локусов, ассоциированных с конкретными заболеваниями. Ограниченный объём исследуемой ДНК позволяет достичь высокой глубины прочтения, что особенно важно для выявления мутаций с низкой аллельной частотой, например в опухолевой ткани. Метод отличается более низкой стоимостью по сравнению с WES и WGS, меньшим объёмом генерируемых данных и более быстрой биоинформатической обработкой, что позволяет получить клинически значимые результаты в короткие сроки. Он демонстрирует высокую чувствительность к однонуклеотидным вариантам и небольшим инсерциям и делециям и широко применяется в диагностике наследственных заболеваний и подборе таргетной терапии в онкологии.

Основным ограничением является зависимость от состава панели: анализируются только заранее выбранные гены, поэтому мутации вне исследуемых участков останутся невыявленными. В отличие от полногеномного подхода, таргетное секвенирование не предназначено для поиска новых генетических причин заболеваний. Кроме того, чувствительность к вариациям числа копий и крупным структурным перестройкам может быть ограничена, а наличие мутаций в зонах связывания праймеров потенциально приводит к пропуску отдельных изменений.

МОНИТОРИНГ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Мониторинг врожденных пороков развития (ВПР) представляет собой систему эпидемиологического надзора, основанную на использовании популяционных регистров для анализа структуры и распространенности дефектов. Такая система позволяет получать достоверные данные о частоте и спектре врожденных аномалий в различных регионах и временных периодах. На основе этих сведений планируются объемы специализированной медицинской помощи детям, формируются программы пренатальной диагностики и разрабатываются профилактические меры, направленные на снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Кроме того, длительное наблюдение за динамикой показателей дает возможность выявлять территориальные особенности распространенности пороков и оценивать возможное влияние факторов окружающей среды и других популяционных рисков.

Регистрации подлежат все дети с изолированными ВПР, а также с множественными пороками развития. В перечень обязательного учета включены 20 тяжелых врожденных аномалий (Табл. 2).

Таблица 2

Перечень нозологических форм врожденных пороков развития, подлежащих мониторингу

№	Наименование	Частота (РФ)	Частота (EUROCAT)
1	Анэнцефалия	0,2	0,38
2	Спинномозговая грыжа	0,39	0,66
3	Энцефалоцеле	0,06	0,04
4	Гидроцефалия врожденная	0,44	0,3
5	Микротия или анотия	0,07	0,03
6	Расщелина неба	0,41	0,54
7	Расщелина губы с или без расщелины неба	0,67	0,81
8	Транспозиция крупных сосудов	0,18	0,29
9	Гипоплазия левых отделов сердца	0,11	0,15
10	Атрезия пищевода	0,19	0,21
11	Атрезия аноректального отдела	0,17	0,24
12	Агенезия или дисгенезия почек	0,05	0,04
13	Гипоспадия	1,21	1,53
14	Эписпадия	0,01	–
15	Экстрофия мочевого пузыря	0,02	0,04
16	Редукционное пороки конечностей	0,3	0,42
17	Диафрагмальная грыжа	0,19	0,21
18	Омфалоцеле	0,12	0,14
19	Гастрошизис	0,2	0,21
20	Синдром Дауна	1,12	0,98
21	Множественные врожденные пороки развития		

Частота врожденных аномалий рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{Частота ВПР} = \frac{\text{Число детей с ВПР}}{\text{Общее число живорожденных и мертворожденных}} \times 1000$$

Средний уровень выявляемых пороков может достигать 23 на 1000 рождений. Для анализа в Российской Федерации используются данные регистров отдельных регионов, где сбор информации осуществляется с применением специальной компьютерной программы «Мониторинг ВПР». Наиболее распространенными пороками развития на 1000 рождений как в Российской Федерации, так и в европейских странах согласно данным EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies — Европейская

система эпидемиологического надзора за врожденными аномалиями), являются гипоспадия, синдром Дауна, а также расщелины губы и неба. К редким порокам относятся эписпадия, микрофтальм или анофтальм, экстрофия мочевого пузыря, двусторонняя агенезия почек, микротия или анотия.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Скрининг (англ. *screen* — отбирать, просеивать) — это организованное первичное обследование клинически бессимптомных групп населения, направленное на раннее выявление заболеваний. В 1951 году Комиссия США по хроническим заболеваниям впервые официально определила скрининг как предварительное выявление скрытого заболевания или дефекта с помощью быстро применяемых тестов и обследований, позволяющее среди внешне здоровых людей выявлять лиц с вероятной патологией и направлять их к врачу для подтверждения диагноза и назначения лечения. Тогда к наиболее распространённым скрининговым методам относились определение уровня глюкозы в крови, серологическое обследование на сифилис, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и цитологическое исследование для раннего выявления злокачественных новообразований.

Началом эпохи массового скрининга принято считать 1968 год, когда Всемирная организация здравоохранения опубликовала бюллетень «Принципы и практика скрининга заболеваний». В этом документе М. Уилсон и Г. Юнгнер определили скрининг как метод предварительного выявления скрытых болезней или дефектов с помощью простых и быстрых процедур, позволяющих отличить внешне здоровых людей, вероятно имеющих патологию, от тех, у кого подобных нарушений нет. При этом было подчёркнуто, что скрининговые тесты не обладают самостоятельным диагностическим значением: лица с положительными или сомнительными результатами должны направляться к специалистам для уточнения диагноза и назна-

чения лечения. Тогда же были сформулированы ***принципы массового скрининга***, которые сохраняют актуальность и сегодня:

1. Заболевание, на которое проводится скрининг, должно представлять собой значимую угрозу для здоровья.

2. Должны существовать эффективные и приемлемые методы лечения пациентов с подтверждённым диагнозом.

3. Должны быть обеспечены средства для точной диагностики и терапии заболевания.

4. Заболевание должно иметь распознаваемую латентную или раннюю симптоматическую фазу.

5. Должны существовать валидные и адекватные тесты для выявления заболевания.

6. Скрининговые тесты должны быть удобными и приемлемыми для населения.

7. Следует хорошо представлять закономерности естественного течения болезни от латентной стадии до явных проявлений.

8. Должна быть согласованная политика определения лиц, нуждающихся в лечении.

9. Расходы на выявление и лечение больных должны быть экономически оправданными и соизмеримыми с общими затратами системы здравоохранения.

10. Процесс выявления заболеваний должен носить постоянный характер, а не проводиться как единичная акция.

Исходя из изложенного, под неонатальным скринингом следует понимать комплекс медико-организационных мероприятий, включающих совокупность диагностических процедур, направленных на выявление врождённых и наследственных заболеваний у новорождённых. Большинство применяемых при этом методов относятся к лабораторным исследованиям. Вместе с тем критические пороки сердца и врождённая тугоухость выявляются с помощью массового применения клинико-инструментальных методов — пульсоксиметрического и аудиологического скрининга.

История массового обследования новорождённых насчитывает более шестидесяти лет. D начале 1960-х годов в США был разработан и внедрен тест Гатри — исследование сухих пятен периферической крови для выявления фенилкетонурии. До появления этого метода диагноз фенилкетонурии устанавливался лишь после развития клинических признаков умственной отсталости. Введение неонатального тестирования позволило выявлять заболевание до манифестации симптомов и, благодаря раннему назначению лечебной диеты, предотвращать развитие интеллектуальных нарушений.

Успех скрининга фенилкетонурии послужил основой для создания и расширения программ неонатального скрининга, направленных на раннее выявление врождённых и наследственных заболеваний. В настоящее время перечень включаемых нозологий значительно различается в разных странах.

В России массовый неонатальный скрининг был развёрнут в начале 1990-х годов. Первоначально обследование новорождённых проводилось на два заболевания — фенилкетонурию и врождённый гипотиреоз. В 2006 году перечень обследуемых нозологий был расширен до пяти за счёт включения галактоземии, адреногенитального синдрома и муковисцидоза.

С 1 января 2023 года введён расширенный неонатальный скрининг на 36 нозологий (Табл. 3), который выполняется всем новорождённым независимо от гражданства. Это стало возможным благодаря внедрению тандемной масс-спектрометрии, ПЦР-диагностики мутаций в генах *SMN1/SMN2*, ассоциированных со спинальной мышечной атрофией, а также ПЦР-анализа копий ДНК TREC и KREC, позволяющего выявлять тяжелые комбинированные иммунодефициты. С 2026 года в программу дополнительно включены дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот и Х-сцепленная адренолейкодистрофия, а в 2027 году планируется расширение скрининга за счёт мышечной дистрофии Дюшенна-Беккера.

Таблица 3

Заболевания из программы расширенного неонатального скрининга

Код МКБ-10	Заболевание
E70.0	Классическая фенилкетонурия
E70.1	Другие виды гиперфенилаланинемии (дефицит синтеза или реактивации тетрагидробиоптерина)
E03.0	Врожденный гипотиреоз с диффузным зобом
E03.1	Врожденный гипотиреоз без зоба
E84.9	Кистозный фиброз неуточненный (муковисцидоз)
E74.2	Нарушения обмена галактозы (галактоземия)
E25.0.	Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов
E25.9	Адреногенитальное нарушение неуточненное (адреногенитальный синдром)
E53.8	Недостаточность других уточненных витаминов группы В: недостаточность биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз
E70.2	Нарушения обмена тирозина (тирозинемия)
E71.0	Болезнь «кленового сиропа» (лейциноз)
E71.1	Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью: пропионовая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, изовалериановая ацидемия, 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия, β-кетотиолазная недостаточность
E71.3	Нарушения обмена жирных кислот: первичная карнитиновая недостаточность, недостаточность среднецепочечной, длинноцепочечной и очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназ, недостаточность митохондриального трифункционального белка, карнитинпальмитоилтрансферазы I и II типов, а также карнитин/ацилкарнитинтранслоказы
E72.1	Нарушения обмена серосодержащих аминокислот (гомоцистинурия)
E72.2	Нарушения обмена цикла мочевины (цитруллинемия, тип I, аргиназная недостаточность)
E72.3	Нарушения обмена лизина и гидроксилизина (глутаровая ацидемия тип I и тип II (рибофлавин-чувствительная форма))
G12.0	Детская спинальная мышечная атрофия тип I (Верднига-Гоффмана)
G12.1	Другие наследственные спинальные мышечные атрофии
D80-D84	Первичные иммунодефициты

Главная задача любой скрининговой программы — раннее выявление заболеваний, повышение эффективности лечения, снижение смертности и улучшение качества жизни пациентов. Поэтому расширение неонатального скрининга зависит не только от технологических и финансовых ресурсов, но и от доступности орфанных препаратов и лечебного питания.

Новорождённые с отклонениями в первичных тестах направляются в специализированные центры для подтверждающих биохимических, молекулярно-генетических и цитогенетических исследований.После верификации диагноза ребёнок включается в группу диспансерного наблюдения, а сведения о нём передаются в медицинскую организацию по месту жительства с рекомендациями по дальнейшему ведению.

Вопросы лекарственного обеспечения пациентов курирует фонд «Круг добра», поддерживающий детей с тяжёлыми, жизнеугрожающими и хроническими, в том числе редкими, заболеваниями.За последнее десятилетие лечение орфанных заболеваний существенно продвинулось благодаря развитию генной терапии и РНК-технологий. В США уже зарегистрировано более 600 орфанных препаратов, в странах ЕС — более 200. При этом число заболеваний, для которых доступна таргетная терапия, сегодня значительно больше, чем перечень нозологий, включённых в массовые программы скрининга. Тем не менее до 40% пациентов с редкими заболеваниями по-прежнему годами остаются без точного диагноза.

ПОЛУЧЕНИЕ МАТЕРИАЛА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

Обследование новорождённого проводится только после получения письменного информированного согласия законного представителя. Перед забором крови семье заранее разъясняют цель исследования, возможный отказ и порядок повторного обращения, а сведения о согласии, времени и условиях взятия образца фиксируют в медицинской документации и информационной системе.

Кровь для стандартного и расширенного неонатального скрининга берут из пятки, как правило, после кормления: у доношенных детей — в возрасте 24–48 часов жизни, у недоношенных — на 7-е сутки. Образцы наносят на специальные тест-бланки из фильтровальной бумаги в виде сухих пятен (Рис. 11), соблюдая асептику и установленные правила забора.

При трансфузии или ЭКМО кровь по возможности берут до процедуры либо повторяют забор позже, чтобы избежать искажённых результатов.

После высушивания бланки маркируют, оформляют направление со штрих-кодом, проверяют идентификационные данные и направляют материалы в региональный референс-центр для лабораторного анализа.



Рис. 11. Тест-бланк для неонатального скрининга.

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ И ДРУГИЕ ГИПЕРФЕНИЛАНИНЕМИИ

Гиперфенилаланинемии представляют собой группу аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина, поступающей в организм с белковой пищей. В эту группу входят различные формы нарушений метаболизма фенилаланина, прежде всего фенилкетонурия, а также расстройства обмена тетрагидробиоптерина, связанные с дефектами его синтеза или реактивации.

Этиопатогенез гиперфенилаланинемий связан со снижением активности фермента фенилаланингидроксилазы вследствие мутаций в гене *PAH*. Это приводит к накоплению в организме фенилаланина и его токсических метаболитов. Помимо этого, развитие гиперфенилаланинемий может быть связано с мутациями в генах *PTS, QDPR, GCH1, PCBD* и *SPR,*

кодирующих ферменты, участвующие в синтезе и регенерации кофактора, необходимого для работы фенилаланингидроксилазы — тетрагидробиоптерина (BH_4), а также гене *DNAJC12*, который кодирует ко-шаперон, обеспечивающий стабильность фениланингидроксилазы.

В настоящее время развернутая клиническая картина встречается редко благодаря проведению неонатального скрининга и раннему началу терапии. Тем не менее в отдельных случаях пациенты могут оставаться недиагностированными вследствие ошибок при скрининге, отказа родителей от обследования либо несоблюдения диетотерапии. В связи с этим гиперфенилаланинемию следует исключать у детей с неясной умственной отсталостью, особенно при наличии характерных фенотипических признаков.

Классические **клинические проявления** включают общую задержку развития, рвоту, снижение интереса к окружающему, мышечный гипертонус, признаки атопического дерматита, микроцефалию, эпилепсию, гипопигментацию кожи и волос, а также голубой цвет глаз.

Диагностика основывается на определении концентраций фенилаланина и тирозина в плазме крови методом тандемной масс-спектрометрии с расчётом соотношения фенилаланин/тирозин. ***Основным диагностическим критерием фенилкетонурии*** служит повышение концентрации фенилаланина в крови выше 2,0 мг/дл (120 мкмоль/л) (Рис. 12). Проводится молекулярно-генетическое исследование гена *PAH*, включая поиск частых мутаций, делеций и дупликаций. При необходимости анализируются также гены *PTS, QDPR, GCH1, PCBD, SPR* и *DNAJC12*. Дополнительно исследуют содержание птеринов в моче.

Гиперфенилаланинемию следует исключать у пациентов любого возраста при наличии отягощённого семейного анамнеза, эпилепсии, задержки психического развития различной степени выраженности, поведенческих нарушений и расстройств аутистического спектра, экстрапирамидных симптомов (в том числе паркинсоноподобного синдрома у взрослых), характерного затхлого («мышиного») запаха тела, экземы и снижения пигментации кожи и волос.

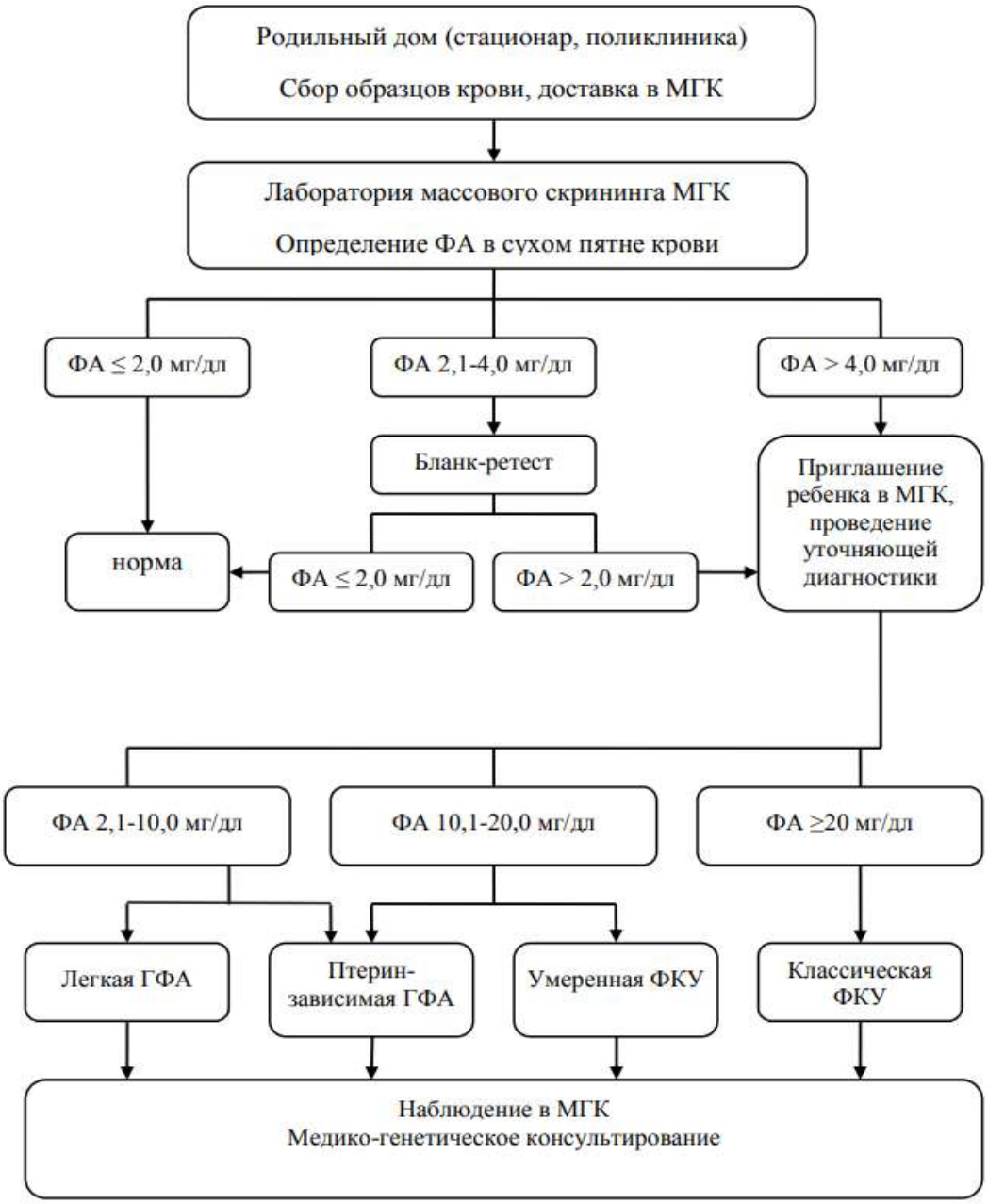


Рис. 12. Алгоритм диагностики гиперфенилаланинемий.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать транзиторную гиперфенилаланинемию у недоношенных, наследственную доброкачественную гиперфенилаланинемию, другие наследственные болезни обмена веществ, а также синдромы, сопровождающиеся гипопигментацией кожи и волос, такие как альбинизм, синдром Чедиака-Хигаси, синдром Ангельмана и другие.

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Врождённый гипотиреоз представляет собой гетерогенную группу заболеваний, манифестирующих с рождения и характеризующихся частичным либо полным нарушением функции щитовидной железы. По данным неонатального скрининга в Российской Федерации частота составляет в среднем 1 случай на 3600 новорождённых (с колебаниями от 1:2300 до 1:4750). У девочек заболевание диагностируется в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков.

Этиопатогенез чаще всего связан с морфофункциональной незрелостью или пороками развития щитовидной железы, реже — с патологией гипоталамо-гипофизарной системы (Табл. 4).

Таблица 4

Классификация врожденного гипотиреоза по уровню поражения

Причина	Частота
Первичный гипотиреоз	
1. Дисгенезия щитовидной железы:	
- Агенезия (атиреоз)	85-90
- Гипогенезия (гипоплазия)	1:4 000
- Дистопия	5-10
2. Дисгормоногенез:	1:30 000-1:50 000
- Дефект рецептора тиреотропного гормона	
- Дефект транспорта йода (мутация гена *NIS*)	
- Дефект пероксидазной системы (мутация генов *TPO*, *DUOX2*)	
- Дефект синтеза тиреоглобулина (мутация гена *TG*)	
- синдром Пендреда (мутация гена *SLC26A4*)	
Центральный гипотиреоз (вторичный, третичный)	3-4
- Сочетанный дефицит гипофизарных гормонов	1:75 000-1:100 000
- Изолированный дефицит тиреотропного гормона	
- Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам	
- Транзиторный гипотиреоз	

В 85–90% случаев выявляется первичный врождённый гипотиреоз. Среди его причин преобладает дисгенезия щитовидной железы: агенезия (атиреоз), эктопия и гипоплазия. В 5–10% случаев диагностируется цен-

тральный (вторичный или третичный) гипотиреоз, связанный с изолированным дефицитом ТТГ или гипопитуитаризмом. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к выраженным нарушениям процессов роста и дифференцировки тканей. Наиболее чувствительной к гормональной недостаточности является центральная нервная система; при отсутствии своевременной терапии формируются необратимые когнитивные нарушения.

Клиническая картина включает обменные и трофические нарушения. Для ***обменно-гипотермического синдрома*** характерны зябкость, пониженная температура тела, гиперлипопротеинемия с повышением уровня холестерина и триглицеридов, а также умеренная прибавка массы тела вследствие снижения липолиза и задержки жидкости. ***Микседематозные изменения*** проявляются плотным отёком лица и конечностей, утолщением губ и языка, огрубением черт лица. Кожа сухая, холодная, бледно-желтоватая, склонная к шелушению; волосы тусклые и ломкие, возможна их диффузная утрата, ногти истончены.

Со стороны ***нервной системы*** отмечаются заторможенность, сонливость, снижение памяти, гипомимия, замедление рефлексов и сенсорные нарушения. Поражение ***сердечно-сосудистой системы*** проявляется брадикардией, снижением сердечного выброса, артериальной гипотензией, возможным перикардиальным выпотом и признаками сердечной недостаточности. Для ***желудочно-кишечного тракта*** типичны запоры, снижение аппетита, дискинезия желчевыводящих путей; возможен аутоиммунный гастрит. Нередко развивается анемический синдром и нарушения функции тромбоцитов. Замедление костного ремоделирования приводит к задержке физического развития и миопатии. Со стороны ***репродуктивной системы*** возможна задержка полового созревания; у девочек — олиго- или аменорея, ановуляция и галакторея вследствие гиперпролактинемии, связанной с повышенной секрецией тиреотропин-рилизинг-гормона и снижением дофаминергического торможения.

Синдром Ван-Вика-Громбаха рассматривается как вариант преждевременного полового развития при декомпенсированном первичном гипо-

тиреозе и характеризуется несоответствием между признаками полового развития и уровнем половых стероидов.

Диагностика осуществляется в рамках неонатального скрининга (Рис. 13). В высушенном пятне крови определяется уровень тиреотропного гормона (ТТГ). При значении ТТГ выше 9 мкЕд/мл анализ повторяют; показатели свыше 40 мкЕд/мл позволяют заподозрить врождённый гипотиреоз, а более 100 мкЕд/мл с высокой вероятностью свидетельствуют о наличии заболевания. При сомнительных результатах и минимальных клинических проявлениях предпочтение отдаётся раннему назначению левотироксина с последующим динамическим контролем уровней ТТГ и свободного тироксина (T_4).

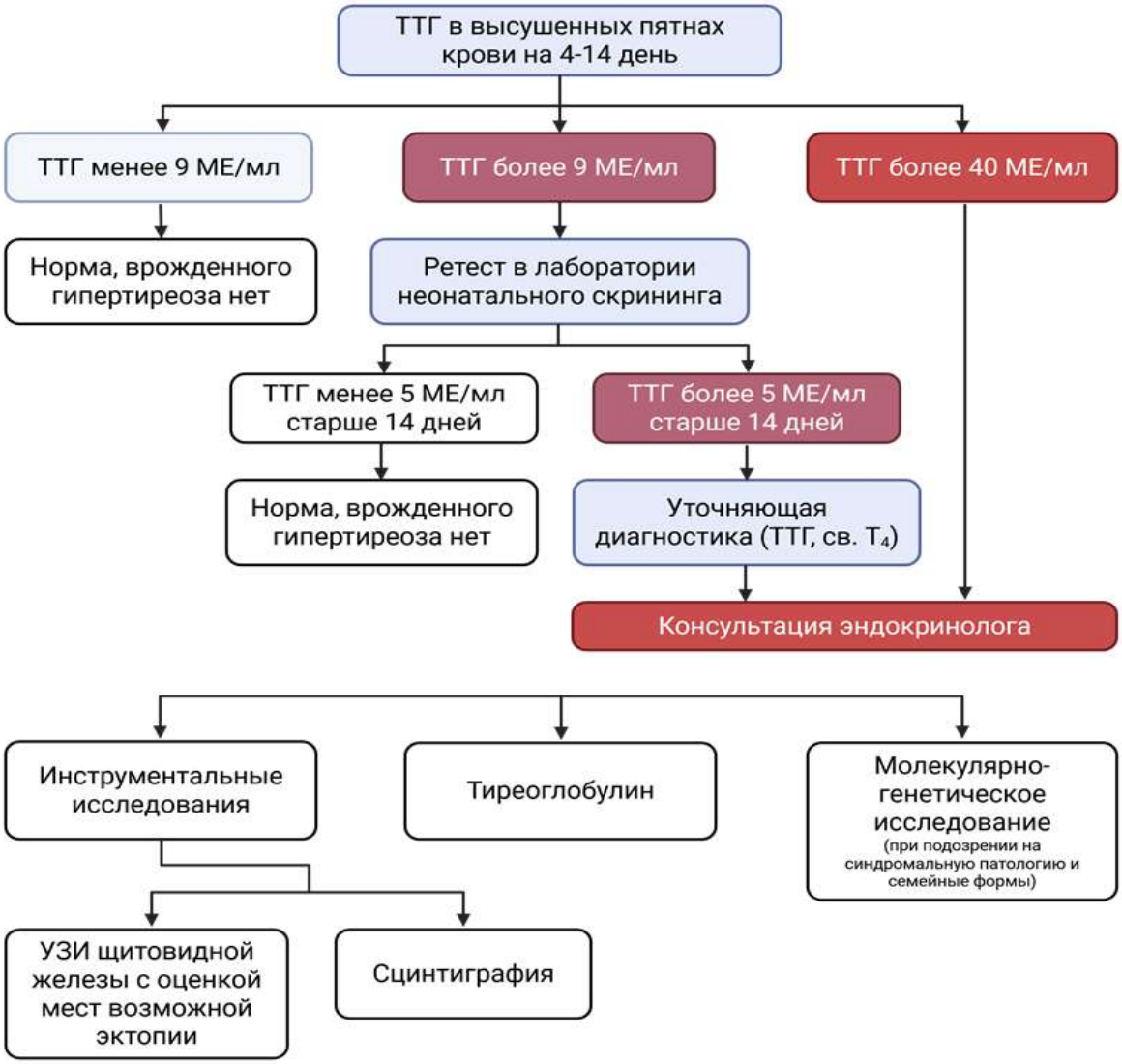


Рис. 13. Алгоритм неонатального скрининга при врожденном гипотиреозе.

После подтверждения диагноза ребёнок наблюдается в детской поликлинике под контролем эндокринолога. ***Заместительную терапию*** левотироксином натрия необходимо начинать не позднее первого месяца жизни. Лечение носит пожизненный характер и проводится под регулярным гормональным контролем.

МУКОВИСЦИДОЗ

Муковисцидоз — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся системным поражением экзокринных желёз и тяжёлыми нарушениями со стороны дыхательной и пищеварительной систем. Распространённость в мире варьирует от 1:600 до 1:17 000 новорождённых; в Российской Федерации составляет приблизительно 1:9000.

Этиопатогенез связан с мутациями в гене *CFTR*, кодирующем трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза — хлоридный канал эпителиальных клеток, регулирующий транспорт ионов хлора и воды. Нарушение его функции приводит к дегидратации секрета экзокринных желёз: слизь становится чрезмерно густой и вязкой, что вызывает обструкцию протоков поджелудочной железы, бронхиального дерева и других органов. На сегодняшний день описано около 2000 вариантов гена CFTR, ассоциированных с заболеванием. Наиболее распространённой является мутация F508del (примерно 52,8%), при которой происходит делеция фенилаланина в позиции 508 белка. Патологический процесс затрагивает лёгкие, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу и мочеполовую систему.

Клинические проявления со стороны ***дыхательной системы*** включают хроническую обструкцию дыхательных путей, частые респираторные инфекции, в том числе вызванные *Pseudomonas aeruginosa* и

Burkholderia cepacia, прогрессирующую дыхательную недостаточность, формирование бронхоэктазов (чаще в верхних долях обоих лёгких), развитие фиброза и кистозных изменений лёгочной ткани.

Поражение ***пищеварительной системы*** может проявляться мекониальным илеусом у новорождённых, обусловленным обтурацией просвета кишечника густой слизью, а также экзокринной недостаточностью поджелудочной железы у детей вследствие закупорки её протоков. Характерны хроническая диарея, задержка физического развития и дефицит массы тела.

К ***эндокринным осложнениям*** относится инсулиновая недостаточность и развитие сахарного диабета. У мальчиков часто выявляется врождённое двустороннее отсутствие семявыносящих протоков, приводящее к бесплодию. В большинстве случаев причиной летального исхода становится прогрессирование дыхательной и сердечной недостаточности.

Диагностика проводится при неонатальном скрининге путем определения уровня иммунореактивного трипсина в сухом пятне крови. При значении выше 99,5-го центиля на 21–28-й день выполняется повторное исследование. При повторно положительном результате проводится потовая проба. В случае пограничных значений применяются дополнительные методы обследования, включая молекулярно-генетическую диагностику и определение разности кишечных потенциалов.

Молекулярно-генетическая диагностика проводится поэтапно: вначале осуществляется поиск наиболее часто встречающихся в популяции патогенных вариантов гена *CFTR*, при отсутствии результата выполняется секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование NGS) с исследованием всех 27 экзонов гена, интронных участков, 5’- и 3’-некодирующих областей. Варианты нуклеотидной последовательности гена *CFTR* классифицируют в зависимости от их влияния на структуру и функцию белка: выделяют вариант с сохранённой функцией CFTR, а также мутации I–VI классов (Рис. 14). К I классу относят мутации, приводящие к нарушению синтеза белка, в результате чего функциональный белок не образуется. Мутации II класса приводят к дефекту фолдинга и внутриклеточ-

ного транспорта: белок синтезируется, но неправильно сворачивается, подвергается деградации и не достигает клеточной мембраны (типичный пример — F508del). При мутациях III класса белок экспрессируется на мембране, но нарушается регуляция воротного механизма ионного канала. Мутации IV класса связаны со снижением проводимости ионного канала при частично сохранной функциональности. Для мутаций V класса характерно уменьшение количества синтезируемого нормального белка. Мутации VI класса приводят к снижению стабильности CFTR на мембране и его ускоренной деградации. Наиболее тяжёлое клиническое течение заболевания, как правило, наблюдается при мутациях I–III классов.

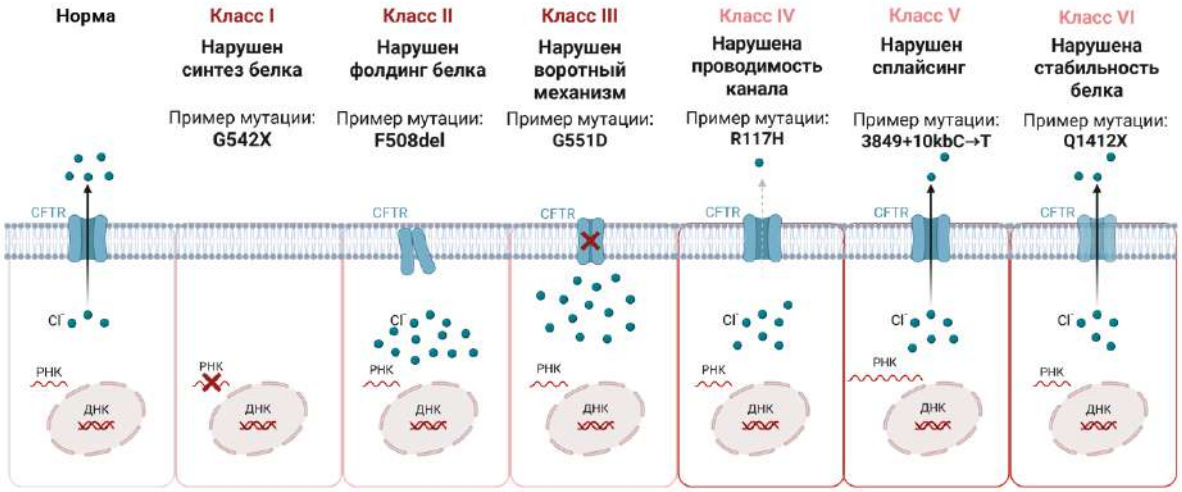


Рис. 14. Классы мутаций гена *CFTR* при муковисцидозе.

Лечение муковисцидоза включает применение ***таргетной терапии*** модуляторами *CFTR* — препаратами, направленными на восстановление функции белка. Выбор терапии определяется выявленным генотипом и чувствительностью конкретных мутаций к соответствующим средствам. Различают ***корректоры***, способствующие правильной укладке и транспорту мутантного белка к апикальной мембране клетки, и ***потенциаторы***, повышающие активность ионного канала. В клинической практике используются комбинации ивакафтора с лумакафтором, элексакафтором и тезакафтором, а также монотерапия ивакафтором или его сочетание с тезакафтором.

ГАЛАКТОЗЕМИЯ

Галактоземия представляет собой группу наследственных нарушений обмена углеводов, при которых в организме накапливаются галактоза и её метаболиты, что определяет клинические проявления заболевания и развитие отсроченных осложнений. Все формы наследуются по аутосомно-рецессивному типу. По данным неонатального скрининга в Российской Федерации частота составляет около 1:20 000 новорождённых, при этом показатель объединяет все формы заболевания, поскольку молекулярно-генетическая верификация проводится не во всех случаях.

Этиология: все формы галактоземии обусловлены мутациями в генах, кодирующих ферменты метаболизма галактозы (Рис. 15).

Галактоземия I типа связана с мутациями в гене *GALT*, локализованном в области 9p13.3, и сопровождается дефицитом галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Галактоземия II типа вызывается мутациями в гене *GALK1* (17q25.1), что приводит к недостаточности галактокиназы. Галактоземия III типа развивается вследствие мутаций в гене *GALE* (1p36.11), кодирующем уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразу. Недостаточность любого из указанных ферментов приводит к повышению концентрации галактозы в крови. В настоящее время описано более 300 патогенных вариантов в гене *GALT*, около 50 в гене GALK1 и 30 в гене *GALE*.

Патогенез связан повышением содержания в крови галактозы и накоплением галактозо-1-фосфата (при сниженной активности ГАЛТ или ГАЛЭ), что рассматривается как ключевой фактор формирования клинических симптомов и поздних осложнений. Избыток галактозы также может метаболизироваться с образованием галактитола, который накапливается в хрусталике, способствуя развитию катаракты.

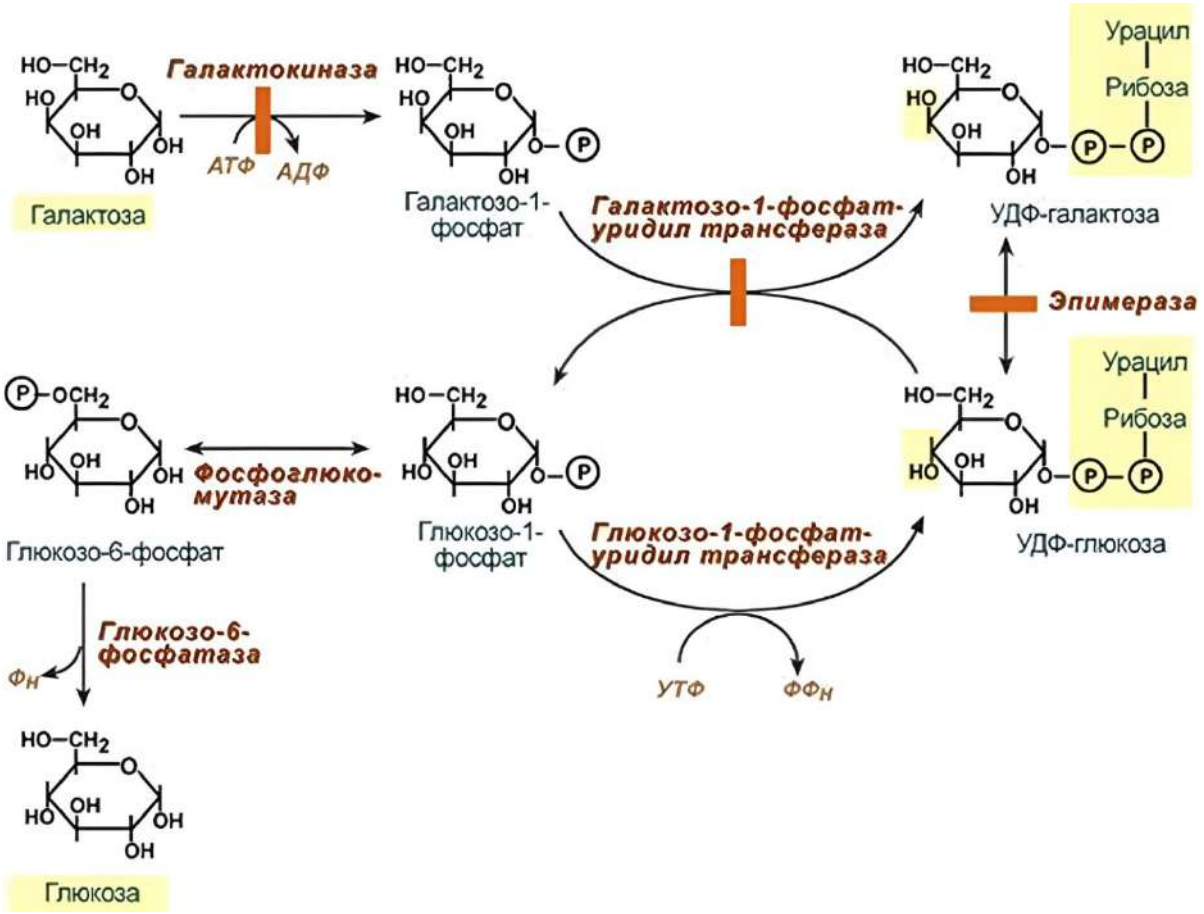


Рис. 15. Схема метаболизма галактозы.

Классификация галактоземии основана на характере ферментного дефекта. В зависимости от поражённого фермента выделяют галактоземию I типа (классическую, связанную с дефицитом галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы), II типа (дефицит галактокиназы) и III типа (дефицит уридиндифосфат-галактозо-4-эпимеразы).

Помимо классических форм, описаны генетические варианты, ассоциированные с аллелем Дуарте. При генотипе D/D полиморфный вариант находится в гомозиготном состоянии, тогда как при варианте G/D имеет место компаунд-гетерозиготность, при которой один аллель представлен патогенной мутацией гена GALT, а второй — вариантом Дуарте. Галактоземия-Дуарте (GD2) формируется при сочетании классического патогенного аллеля *GALT* (G) с аллелем p.N314D, известным как Duarte 2 (D2). Аллель D2 встречается приблизительно у 11% лиц европейского происхождения. Он представляет собой гаплотип, включающий пять нуклеотидных

изменений: три интронных варианта (c.378-27G>C, c.508-24G>A и c.507+62G>A), делецию четырёх пар нуклеотидов в промоторной области и замену c.940A>G (p.N314D). Наличие аллеля D2 приводит к снижению активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы примерно на 50%. При его сочетании в транс-положении с классическим патогенным аллелем активность фермента может составлять около 25% от нормального уровня.

Клинические проявления при ***классической галактоземии I типа*** манифестируют в неонатальном периоде после начала вскармливания молоком или смесями, содержащими лактозу. Развиваются рвота, диарея, мышечная гипотония, вялость, отсутствует прибавка массы тела, отмечаются нарушения сосания. Быстро нарастают признаки поражения печени с гепатомегалией или гепатоспленомегалией, желтухой, гипогликемией и повышенной кровоточивостью. Тяжёлым осложнением является сепсис, чаще вызванный грамотрицательными микроорганизмами, преимущественно *Escherichia coli*, и нередко имеющий фатальное течение. Заболевание проявляется в первые дни или недели жизни, прогрессирует стремительно и без лечения представляет угрозу для жизни. В раннем возрасте возможно формирование катаракты, у части пациентов наблюдаются признаки внутричерепной гипертензии. У детей с вариантом Дуарте, получающих грудное молоко или стандартные молочные смеси, клинические проявления, как правило, отсутствуют.

При ***галактоземии II типа*** клинические проявления чаще всего ограничиваются развитием катаракты. В ряде случаев отмечаются задержка роста и недостаточная прибавка массы тела, а также диспептические расстройства.

Галактоземия III типа встречается крайне редко и представлена двумя формами — доброкачественной (изолированной) и тяжёлой (генерализованной). При доброкачественном варианте симптомы могут отсутствовать, и заболевание нередко выявляется случайно при неонатальном скрининге по повышенному уровню галактозы в крови. В дальнейшем

возможны нарушения моторного и речевого развития. Тяжёлая форма по клинической картине сходна с классической галактоземией и проявляется желтухой, гепатомегалией, рвотой, мышечной гипотонией и задержкой физического и психомоторного развития, позже может присоединяться спленомегалия. Даже при ранней диагностике и своевременном назначении диеты через несколько лет у части пациентов выявляются выраженная задержка психомоторного развития и нейросенсорная тугоухость.

Алгоритм ***диагностики*** представлен на рис. 16.

В Российской Федерации проводится неонатальный скрининг, что позволяет выявлять заболевание на доклинической стадии. Диагноз устанавливается при повышении концентрации галактозы в крови, снижении активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы при I типе, а также при выявлении патогенных вариантов в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии в генах *GALT*, *GALK1* или *GALE* в зависимости от типа заболевания.

Лечение следует начинать незамедлительно при наличии клинических проявлений или положительного результата скрининга, не дожидаясь молекулярного подтверждения. Назначается диета с исключением галактозы и лактозы для предотвращения накопления токсичных метаболитов. После подтверждения диагноза рекомендована пожизненная элиминационная диета с исключением продуктов и лекарственных средств, содержащих галактозу и лактозу, пациентам с классической галактоземией I типа, галактоземией II типа и генерализованной формой III типа. Для профилактики дефицита витамина D назначают препараты кальция и холекальциферола. При развитии первичного гипергонадотропного гипогонадизма у женщин проводится заместительная терапия эстрогенами, при необходимости выполняется хирургическое лечение катаракты.

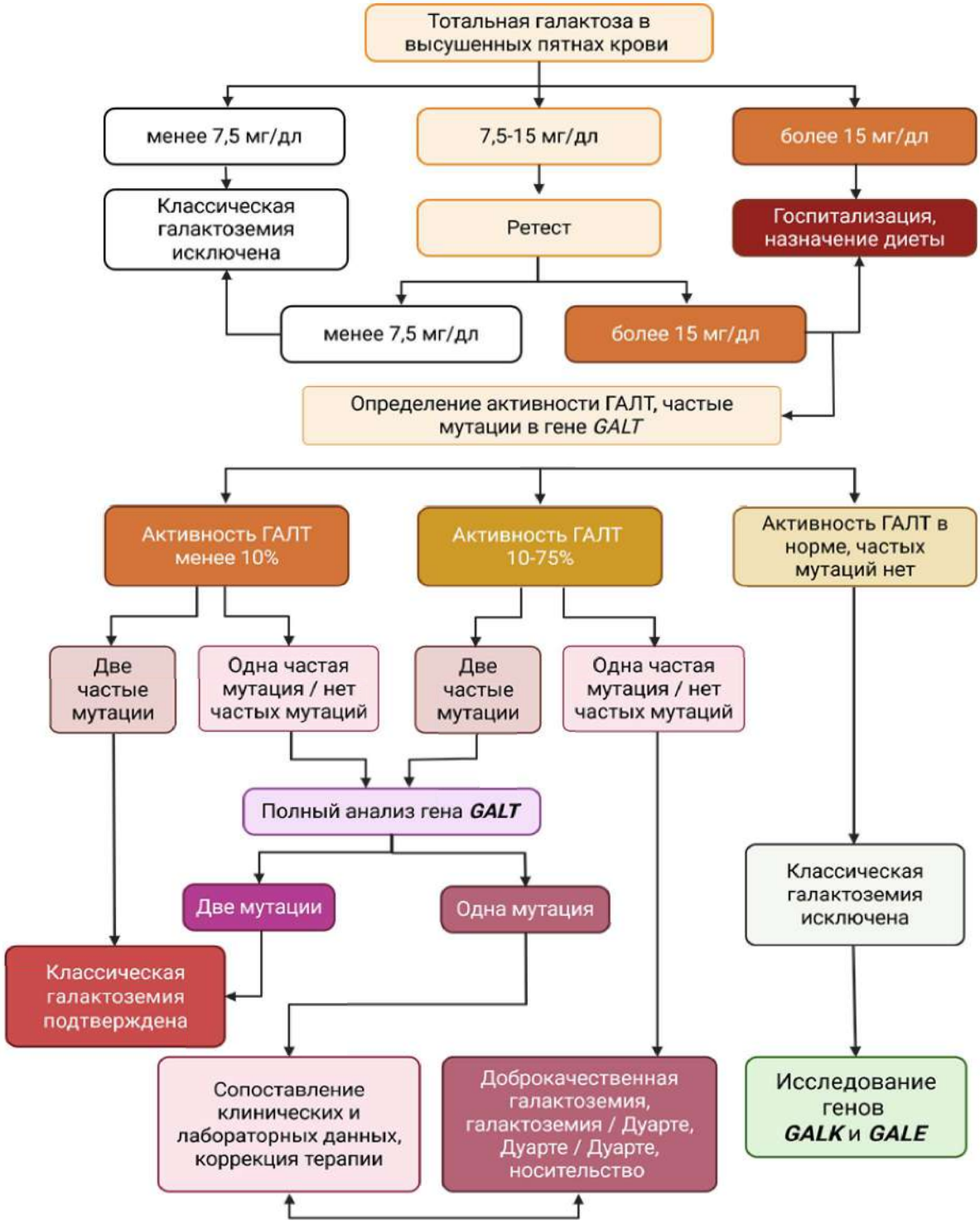


Рис. 16. Алгоритм диагностики галактоземии.

АДРЕНОГЕНИТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Адреногенитальный синдром, или врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Самой частой формой ВДКН, на которую приходится более 90% больных, является дефицит 21-гидроксилазы. Согласно данным неонатального скрининга распространенность дефицита 21-гидроксилазы в мире составляет 1 случай на 14000 новорожденных, в России — 1 случай на 9638 новорожденных. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Этиопатогенез: все формы ВДКН обусловлены патологическими вариантами в генах, отвечающих за синтез ферментов или коферментов стероидогенеза, либо в гене *StAR*, кодирующем стероидогенный острый регуляторный белок, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий. При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и гиперплазии надпочечников (Рис. 17).

Вследствие стимуляции надпочечников накапливаются стероидные гормоны, синтезируемые выше ферментативного блока, что приводит к развитию соответствующих клинических проявлений. На сегодняшний день известно 7 форм ВДКН (Табл. 5).

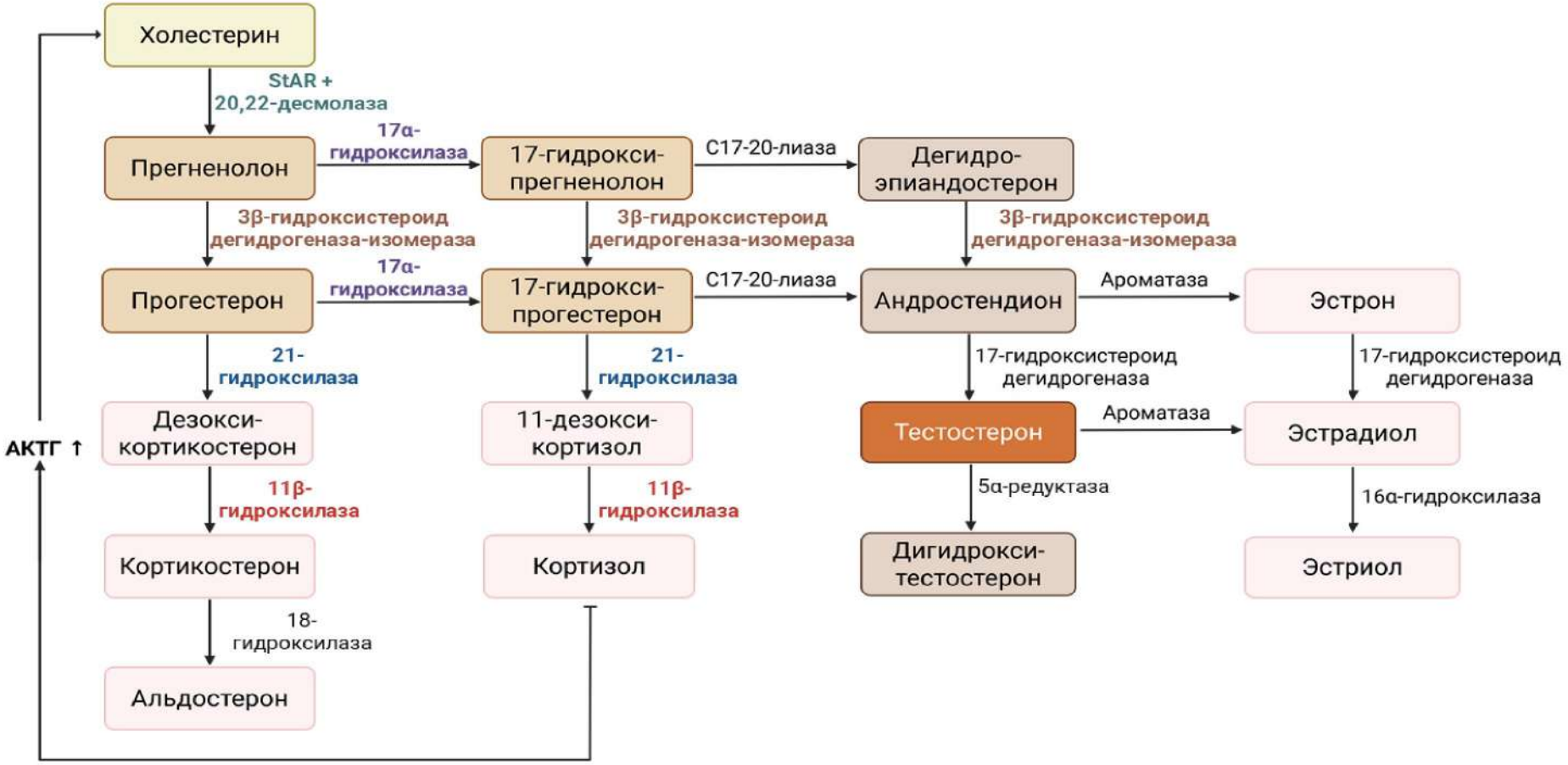


Рис. 17. Схема синтеза стероидных гормонов.

Таблица 5

Клинические формы врожденной дисфункции коры надпочечников

Форма	**Ген (хромосомная локализация)**	**Проявления**	**Строение гениталий / половое развитие**	**Гормональный маркер**
Дефект STAR белка (липоидная гиперплазия надпочечников)	*STAR* (8p11.2)	↓минералокортикоидов и половых стероидов, сольтеряющий синдром	46XY — женские / гипогонадизм; 46XX — N/ гипогонадизм	Нет
Дефицит 11α-гидроксилазы (дефицит 20,22-десмолазы)	*CYP11A1* (15q23-q24)	↓минералокортикоидов и половых стероидов, сольтеряющий синдром	46XY — женские / гипогонадизм; 46XX — N/ гипогонадизм	Нет
Дефект 17α-гидроксилазы / 17,20-лиазы	*CYP17* (10q24.3)	↑минералокортикоидов, ↓половых стероидов, артериальная гипертензия	46XY — промежуточные ближе к женским / гипогонадизм; 46XX — N/ гипогонадизм	Дезоксикортикостерон, кортикостерон
Дефект38-гидроксистероид- дегидрогеназы	*HSD3B2* (1p13.1)	↓минералокортикоидов и половых стероидов, сольтеряющий синдром	46XY — промежуточные с андрогенизацией в пубертате; 46XX — промежуточные ближе к женским	Прегненолон, 17ОН-прегненолон, дигидроэпиандростерон
Дефицит 21-гидроксилазы	*CYP21A2* (6p21.3)	↓/N минералокортикоидов, ↑ половых стероидов, сольтеряющий синдром/N	46XY — N; 46XX — промежуточные	17ОНР
Дефицит 11β-гидроксилазы	*CYP11B1* (8q21)	↑минералокортикоидов и половых стероидов, артериальная гипертензия	46XY — N; 46XX — промежуточные	11-дозоксикортизол, 11-дезоксикортикостерон
Дефицит оксидоредуктазы	*POR* (7q11.2)	↓/N минералокортикоидов, ↓ половых стероидов	46XY — промежуточные; 46XX — промежуточные	17ОНР, прогестерон, 17ОН-прегненолон

Все формы имеют классические и неклассические варианты, в зависимости от тяжести и сроков клинических проявлений, что обусловлено разной степенью снижения активности фермента в зависимости от конкретной мутации. При дефиците 21-гидроксилазы выделяют две классические формы — сольтеряющую и вирильную — и неклассическую форму заболевания. При нулевой активности фермента определяется тотальный дефицит глюко- и минералокортикоидов, что приводит к развитию ***сольтеряющей формы*** в период новорожденности и выраженной вирилизации наружных гениталий у девочек.

При остаточной активности фермента (1–10%) развивается ***вирильная форма*** заболевания без нарушения минералокортикоидной функции, но приводящая к внутриутробной вирилизации плода. При активности фермента более 10% вирилизация проявляется только после рождения в виде преждевременного адренархе в 4–5 лет, ускорения роста и костного возраста.

Клинические проявления: для всех форм ВДКН характерен дефицит кортизола, приводящий к гипогликемии (особенно у грудных детей и при стрессах), гиперпигментации кожи вследствие высокого уровня проопиомеланокортина и его производных.

В зависимости от уровня ферментативного блока все формы ВДКН можно разделить на 2 группы: при дефиците фермента на начальных этапах стероидогенеза (дефицит 11а-гидроксилазы, дефект STAR-протеина, дефицит 17а-гидроксилазы) имеется блок на пути синтеза андрогенов как в надпочечниках, так и в гонадах, что приводит к недостаточной маскулинизации наружных половых органов у плодов с кариотипом 46XY; при дефиците ферментов на более поздних этапах стероидогенеза, протекающих только в надпочечниках (дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11В-гидроксилазы), происходит накопление надпочечниковых андрогенов, что приводит к внутриутробной вирилизации плодов с кариотипом 46XX. При дефиците 30-гидроксистероиддегидрогеназы при рождении отмечается не-

правильное строение наружных половых органов как при кариотипе 46XX, так и при кариотипе 46XY, поскольку имеется блок на пути синтеза тестостерона, что приводит к недостаточной маскулинизации у мальчиков, но накапливаются в избытке слабые андрогены (ДГЭА), что вызывает небольшую вирилизацию у девочек. Также неправильное строение наружных гениталий как у мальчиков, так и у девочек может наблюдаться при дефиците оксидоредуктазы. При формах, сопровождающихся избытком надпочечниковых андрогенов, наблюдается ускорение роста, ускорение костного возраста и преждевременное адренархе. Наоборот, при формах ВДКН с нарушением синтеза половых стероидов в подростковом возрасте развивается гипергонадотропный гипогонадизм как у мальчиков, так и у девочек.

В отношении нарушения минералокортикоидной функции надпочечников все формы ВДКН также можно разделить на 2 группы: протекающие с дефицитом минералокортикоидов (дефицит 11а-гидроксилазы, дефект STAR-протеина, дефицит 38-гидроксистероид-дегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы) и протекающие с избытком минералокортикодов (дефицит 113-гидроксилазы, дефицит 17а-гидроксилазы). Дефицит минералокортикоидов проявляется развитием сольтеряющего синдрома: тошнота, неукротимая рвота, снижение артериального давления, потеря массы тела, жидкий стул и обезвоженность, гиперкалиемия, гипонатриемия, повышение уровня ренина в крови. Избыток минералокортикоидов приводит к стойкой артериальной гипертензии, сопровождающейся выраженной гипокалиемией с мышечной слабостью, полиурией и полидипсией, уровень ренина плазмы снижен.При наиболее часто встречающейся форме ВДКН дефиците 21-гидроксилазы до 75–80% случаев приходится на долю сольтеряющей формы, которая начинает проявляться клинически повторными срыгиваниями, переходящими в неукротимую рвоту, ребенок перестает набирать вес, и появляются признаки эксикоза, развивается гиперкалиемия и гипонатриемия, приводящие к нарушениям сердечного ритма вплоть до остановки сердца. При отсутствии терапии дети погибают в раннем возрасте от сольтеряющего криза.

При простой вирильной форме заболевания у ребенка наблюдается высокая скорость роста и чрезмерная прогрессия костного возраста, в 3–4 года появляется половое оволосение. Впоследствии избыток андрогенов приводит к раннему закрытию зон роста и низкорослости пациентов. У пациентов обоего пола развивается задержка истинного полового созревания вследствие подавления надпочечниковыми андрогенами секреции гонадотропинов в гипофизе (отсутствие увеличения молочных желез у девочек, допубертатный размер яичек у мальчиков при выраженном половом оволосении).

Диагностика: в России диагностика дефицита 21-гидроксилазы входит в программу неонатального скрининга с 2006 г. Определяется уровень 17-гтдроксипрогестерона в высушенном пятне крови. Для уточнения диагноза используется молекулярно-генетический анализ гена *CYP21A2*.

Патогенетическая терапия классических форм дефицита 21-гидроксилазы основана на назначении глюкокортикоидов (гидрокортизон) под контролем зон роста. При сольтеряющей форме (в том числе при субклиническом дефиците минералокортикоидов, проявляющемся повышением уровня ренина плазмы) назначается терапия минералокортикоидами (флудрокортизон). При неправильном строении наружных гениталий проводится хирургическая пластика.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ БИОТИНИДАЗЫ

Недостаточность биотинидазы является аутосомно-рецессивным заболеванием, обусловленным патогенными вариантами гена, кодирующего фермент биотинидазу. Частота составляет 1:40 000 новорожденных.

Этиопатогенез: ген биотинидазы *BTD* расположен на хромосоме 3p25. Наиболее распространенными патогенными вариантами являются G98d7i3 (делеция 7 пар оснований с одновременной вставкой 3 пар осно-

ваний в экзоне 2, что приводит к сдвигу рамки считывания) и R538C (замена аргинина на цистеин). Всего известно около 150 мутаций в гене *BTD*, приводящих к снижению или отсутствию активности фермента, в результате чего нарушается функция всех биотинзависимых карбоксилаз (Рис. 18).

Нарушение синтеза голокарбоксилаз приводит к накоплению их субстратов, оказывает токсическое действие на центральную нервную систему, вызывает метаболический ацидоз и вторичную гипераммониемию. Накопление органических кислот приводит к нейросенсорной тугоухости. Нарушение синтеза жирных кислот сопровождается алопецией и кожной сыпью.



Рис. 18. Цикл биотина.

Клинические проявления: в большинстве случаев Дебют заболевания наблюдается в возрасте 3–6 месяцев, реже в первую неделю жизни или в подростковом и взрослом возрасте. Клинические симптомы развиваются при глубокой недостаточности биотинидазы (менее 10% от нормы). Большинство больных имеют сочетанные неврологические проявления, вклю-

чая судороги, эпилепсию и мышечную гипотонию, и кожные проявления, включая себорею, атопический дерматит, алопецию и конъюнктивиты. В ряде случаев манифестирует задержкой психомоторного развития.

При позднем дебюте отмечаются мышечная слабость или спастические парезы и зрительные нарушения, включая снижение зрения, скотомы и атрофию зрительного нерва. У пациентов с частичной недостаточностью биотинидазы (10% — 30%) заболевание может протекать бессимптомно, однако в периоды интеркуррентных заболеваний, лихорадки или голодания развиваются симптомы, сходные с проявлениями глубокой недостаточности. У части взрослых с оптической и/или периферической нейропатией, часто ошибочно диагностируемой как рассеянный склероз, выявляется глубокая недостаточность биотинидазы. Возможность наличия поздней формы недостаточности биотинидазы следует учитывать у пациентов с миелопатией с потерей зрения или без неё, особенно при отсутствии эффекта от гормональной терапии.

Диагностика: заболевание включено в программу расширенного неонатального скрининга с определением активности биотинидазы в высушенных пятнах крови (нормой считается активность фермента более 65 Ед). Проводят анализ органических кислот мочи, определение активности биотинидазы в сыворотке крови и молекулярно-генетическое исследование гена BTD с целью выявления патогенных вариантов.

Дифференциальную диагностику проводят с менингитом, первичными иммунодефицитами, энтеропатическим акродерматитом, себорейным дерматитом, миелопатией, атрофией зрительного нерва, инфантильными спазмами и заболеваниями спектра оптиконейромиелита.

Патогенетическая терапия: назначается биотин в дозе 5–30 мг в сутки длительно и проводится симптоматическая терапия выявленных нарушений.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СИНТЕТАЗЫ ГОЛОКАРБОКСИЛАЗ

Недостаточность синтетазы голокарбоксилаз (биотин-чувствительная множественная карбоксилазная недостаточность) — редкое наследственное заболевание из группы органических ацидурий, возникающее в результате снижения активности фермента синтетазы голокарбоксилаз и характеризующееся метаболическим ацидозом, сонливостью, мышечной гипотонией, эпилептическими приступами и дерматитом. Частота заболевания составляет 1:200 000 живых новорожденных.

Этиопатогенез: заболевание развивается вследствие мутаций в гене митохондриального фермента синтетазы голокарбоксилаз *HLCS* (21q22.1). Синтетаза голокарбоксилаз ковалентно связывает биотин с неактивными апокарбоксилазами, приводя к их активации. В результате недостаточности синтетазы голокарбоксилаз отсутствует активация апокарбоксилаз, что приводит к накоплению нейротоксичных метаболитов и развитию метаболического ацидоза, гипогликемии, неврологических нарушений (См. рис. 18).

Клинические проявления: в отличие от недостаточности биотинидазы, характерна манифестация в период новорожденности (первые дни или недели после рождения), реже на первом году жизни или в детском возрасте. Отмечается отказ от еды, повторная рвота, повышенная сонливость или возбудимость, мышечная гипотония и эксфолиативный дерматит. При отсутствии лечения заболевание быстро прогрессирует, развиваются резистентные эпилептические приступы, отек мозга и угнетение сознания до комы. Часто наблюдается задержка психомоторного и физического развития.

Диагностика: в рамках неонатального скрининга в высушенном пятне крови определяют содержание изовалерилкарнитина (C5OH). Тест не является высокоспецифичным, так как изовалерилкарнитина может повышаться также при дефиците биотинидазы, 3-OH-3-метилглутарил-КоА-

лиазы, 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы. Подтверждающая диагностика включает анализ органических кислот, а также молекулярно-генетическое исследование гена HLCS. При помощи МРТ/КТ головного мозга выявляют кортикальную атрофию, задержку миелинизации.

Дифференциальная диагностика проводится с недостаточностью биотинидазы, пропионовой ацидурией, недостаточностью пируват карбоксилазы, 3-метилкрото- нил-КоА-карбоксилазы и другими ацидуриями, сопровождающимися кетоацидозом, а также нарушениями митохондриального В-окисления, лейцинозом, изовалериановой ацидурией, митохондриальными заболеваниями, дебютирующими с метаболического ацидоза, нарушениями цикла мочевины, сепсисом новорожденных.

Лечение: пациентам необходимо экстренное назначение биотина в дозе 10–40 мг/сут (при прогрессировании заболевания несмотря на начатое лечение дозу повышают до 60–80 мг/сут). Также назначается левокарнитин и проводится коррекция метаболического ацидоза, гипогликемии.

ТИРОЗИНЕМИЯ

Тирозинемия типа 1 представляет собой наследственное аутосомно-рецессивное заболевание обмена аминокислот, обусловленное недостаочностью фермента фумарилацетоацетатгидролазы. Частота заболевания составляет в среднем от 1:100 000 до 1:120 000 новорождённых, однако в отдельных регионах она значительно выше; например, в Чеченской Республике — около 1:16 020.

Этиопатогенез тирозинемии типа 1 связан с патогенными вариантами гена *FAH*, кодирующего фермент фумарилацетоацетатгидролазу, который участвует в метаболизме тирозина, катализируя расщепление 4-фумарилацетоацетата до фумарата и ацетоацетата. Дефицит фермента FAH приводит к накоплению токсичных и канцерогенных метаболитов, в

первую очередь сукцинилацетона, оказывающих повреждающее действие преимущественно на печень и почки.

Выделяют ***острую форму*** заболевания, которая манифестирует в первые 2–3 месяца жизни и характеризуется симптомами тяжёлой интоксикации и печёночной недостаточности, гепато- и спленомегалией, гастроинтестинальными расстройствами, коагулопатией, гипогликемией, тубулопатией, а также специфическим запахом мочи, напоминающим запах варёной капусты. Клиническая картина может маскироваться под сепсис, цитомегаловирусный или фетальный гепатит.

Хроническая форма обычно дебютирует после первого года жизни. Для неё характерны гепато- и спленомегалия, проксимальная тубулопатия, рахитоподобные изменения скелета, неврологические кризы, сходные с порфирическими, мышечная гипотония, гипертрофическая кардиомиопатия, гиперпигментация кожи, коагулопатия и тромбоцитопения; при этом выраженность цитолиза может быть минимальной.

Клинические проявления включают:

- *печёночные осложнения* — острую печёночную недостаточность, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному;
- *неврологические симптомы* — эпизоды периферической невропатии и выраженные вегетативные реакции, которые у детей раннего возраста могут ошибочно трактоваться как опистотонус, менингизм или тонические судороги;
- *почечные нарушения* — вторичный синдром Фанкони и гипофосфатемический рахит;
- *скелетные изменения* — патологические переломы, остеопению и рахитоподобные деформации.

Диагностика: в рамках неонатального скрининга выявляется повышение сукцинилацетона (более 2 мкмоль/л) в высушенном пятне крови. Подтверждение диагноза основано на выявлении повышенного уровня сукцинилацетона в моче и проведении молекулярно-генетического иссле-

дования. В крови также отмечается повышение уровня альфа-фетопротеина и тирозина.

Лечение включает назначение нитизинона, блокирующего образование токсичных метаболитов, в сочетании с низкобелковой диетой и специализированными аминокислотными смесями, не содержащими тирозин и фенилаланин. Раннее выявление заболевания и своевременное начало патогенетической терапии существенно снижают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и необходимости трансплантации печени.

ЛЕЙЦИНОЗ

Лейциноз или **болезнь «кленового сиропа»** — наследственное заболевание из группы аминоацидопатий, обусловленное дефицитом дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, приводящим к нарушению метаболизма аминокислот лейцина, изолейцина и валина. Частота среди новорожденных 1:185 000. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Этиопатогенез заболевания обусловлен мутациями генов, кодирующих субъединицы комплекса дегидрогеназы α-кетокислот с разветвлённой цепью: E1α (*BCKDHA*, 19q13.1–q13.2), E1β (*BCKDHB*, 6p22–p21), E2 (*DBT*, 1p31) и E3 (*DLD*, 7q31–q32). Дефект комплекса нарушает окислительное декарбоксилирование лейцина, изолейцина и валина, вызывая накопление этих аминокислот и соответствующих α-кетокислот. лючевую нейротоксичность обусловливает избыток лейцина, подавляющий транспорт тирозина, триптофана и других незаменимых аминокислот через гематоэнцефалический барьер, что ограничивает синтез катехоламинов, серотонина и белков в мозге. Метаболические нарушения сопровождаются кетоацидозом, гипонатриемией, отёком и атрофией мозга, вторичной гипераммониемией, нарушением глюконеогенеза с гипогликемией, а также дисфункцией митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования.

В зависимости от возраста манифестации, тяжести симптомов и чувствительности к лечению тиамином выделяют следующие формы:

Классическая форма (наиболее частая) дебютирует на первой неделе жизни генерализованными судорогами, гипервозбудимостью, отказом от еды, рвотой, мышечным гипертонусом и обезвоживанием, впоследствии сменяющимися вялостью, угнетением центральной нервной системы, комой. Появляются парадоксальное дыхание, слабый пульс, гипертонус мышц чередуется с гипотонией, характерны стереотипные движения («фехтование», «езда на велосипеде»). Течение тяжелое, нередко заканчивается летально в раннем детстве, чаще вследствие отека мозга. У выживших детей старше года отмечаются задержка психомоторного развития и интеллектуальная недостаточность, мышечная слабость, нарушения сознания и координации, атаксия, судороги, психиатрические симптомы, анорексия, рвота, боли в эпигастрии, эритематозные высыпания и частые инфекции; возможны гепатомегалия и печёночная недостаточность. Метаболические декомпенсации провоцируются лихорадкой, инфекциями, физической нагрузкой, травмой или хирургическими вмешательствами.

Интермиттирующая форма (вторая по частоте) отличается более легким течением. До 1–2 лет развитие обычно соответствует возрасту, метаболические кризы возникают при интеркуррентных заболеваниях или после высокобелковой диеты и проявляются нарушением сознания, атаксией и судорогами.

Промежуточная форма характеризуется трудностями вскармливания, задержкой физического и психомоторного развития, интеллектуальной недостаточностью, судорогами и другими неврологическими нарушениями.

Тиамин-зависимая форма обычно манифестирует в неонатальном периоде и клинически сходна с интермиттирующей; отличительная особенность — регресс симптомов при назначении высоких доз витамина B1 на фоне ограничения белка в рационе.

Диагностика: неонатальный скрининг основан на определении аминокислот в образце высушенной крови (клинически значимо повышение концентрации лейцина >380 мкМ/л). Подтверждение диагноза проводят определением аминокислот крови и органических кислот мочи. Молекулярно-генетическое подтверждение включает анализ кодирующих и прилегающих интронных областей генов *BCKDHA, BCKDHB, DBT* и *DLD* NGS методами.

Патогенетическое лечение: строгая диетотерапия с ограничением белка и компенсацией его дефицита специализированными смесями аминокислот без лейцина, изолейцина и валина. Медикаментозно применяют левокарнитин и тиамин (при тиамин-чувствительной форме). При метаболическом кризе показана экстренная госпитализация в отделение интенсивной терапии; лечение направлено на прекращение образования токсичных метаболитов и их выведение из организма.

ПРОПИОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ

Пропионовая ацидемия (ацидурия) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в генах *PCCA* или *PCCB*, которые приводят к дефициту пропионил-КоА-карбоксилазы и накоплению в организме токсичных продуктов обмена, вызывающих развитие метаболического ацидоза. Частота заболевания в Европе и Северной Америке составляет в среднем 1 случай на 300 000 новорожденных, на Ближнем Востоке и в Северной Африки — 1 случай на 24 000 новорожденных (наиболее высокая частота отмечается в Саудовской Аравии — около 1:12 000).

Этиопатогенез заболевания связан с мутациями в генах *PCCA* (13q32) и *PCCB* (3q21-q22), кодирующих соответственно α- и β-субъединицы пропионил-КоА-карбоксилазы — фермента, катализирующе-

го превращение пропионил-КоА в метилмалонил-КоА. Пропионил-КоА образуется в результате катаболизма валина, изолейцина, треонина, метионина, жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина, а также в процессе анаэробной ферментации углеводов кишечной микрофлорой (Рис. 19). Мутации в генах *PCCA* или *PCCB* приводят к снижению активности фермента, что вызывает накопление пропионил-КоА и его токсичных метаболитов (пропионовой кислоты, 3-гидроксипропионовой кислоты, пропионилкарнитина, пропионилглицина и 2-метиллимонной кислоты), которые оказывают повреждающее действие различные органы и ткани, в особенности ЦНС и печень.

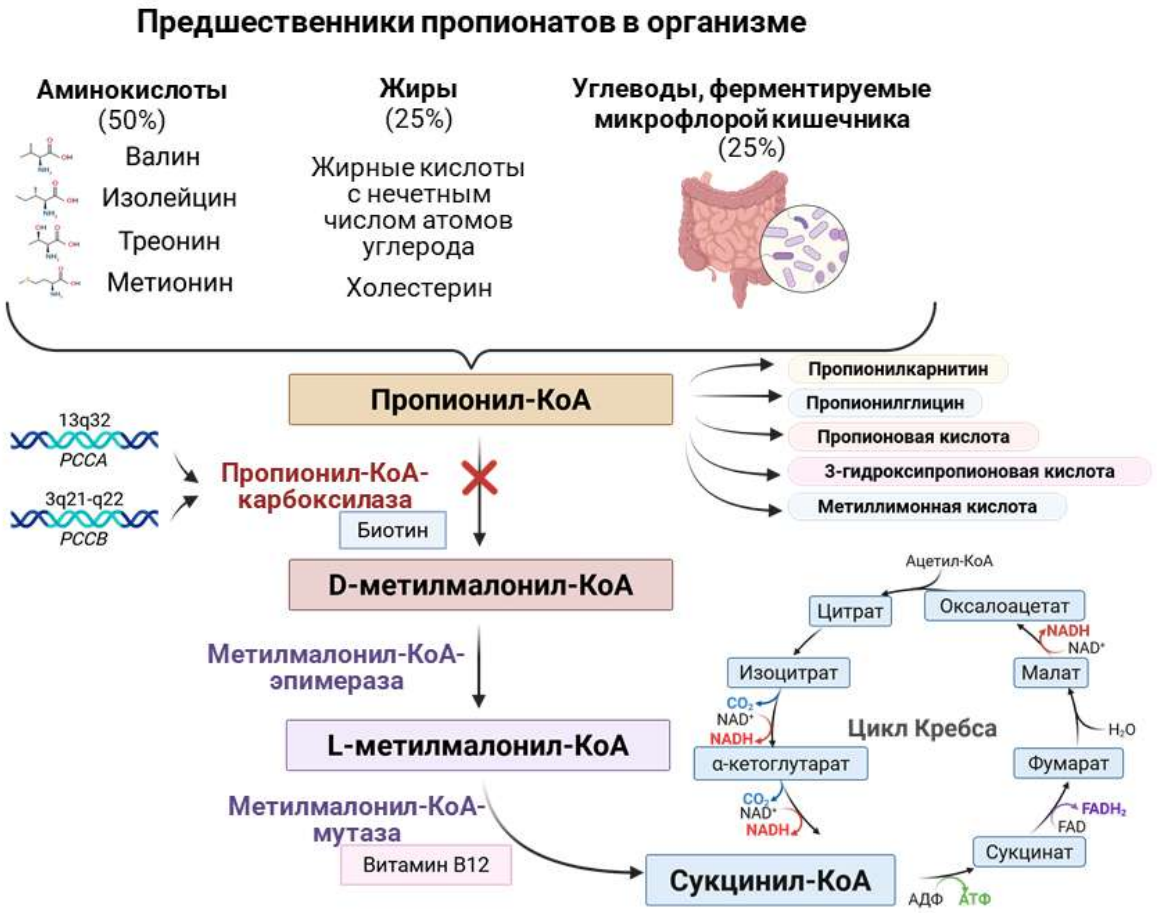


Рис. 19. Этиопатогенез пропионовой ацидемии.

Клинически заболевание может манифестировать в любом возрасте как в виде эпизодов острой метаболической декомпенсации, так и в форме

хронически прогрессирующего процесса. Развитию **метаболического криза** могут способствовать избыточное потребление белковой пищи, длительное голодание, инфекционные заболевания, оперативные вмешательства, физическая или эмоциональная перегрузка. Основными симптомами являются рвота, дегидратация, отказ от пищи, потеря массы тела, гипотермия, мышечная гипотония, угнетение сознания вплоть до коматозного состояния, судороги.

При отсутствии своевременной терапии развивается полиорганная недостаточность и стремительное ухудшение состояния пациента вплоть до летального исхода. Для хронической формы и случаев с поздней манифестацией характерны задержка психомоторного развития, кардиомиопатия, и, в отдельных случаях — нарушение функции почек (Рис. 20).



Рис. 20. Симптомы пропионовой ацидемии.

Диагностика заболевания основана на результатах неонатального скрининга: выявляется повышение концентрации пропионилкарнитина

(C3), снижение уровня свободного карнитина (C0), увеличение соотношений C3/C0 и C3/C2 в высушенном пятне крови. Для подтверждения диагноза определяют концентрации пропионовой, 3-гидроксипропионовой, метилмалоновой, 3-гидрокси-n-валериановой и метиллимонной кислот в моче. Окончательное подтверждение основывается на выявлении патогенных вариантов в генах *PCCA* и *PCCB*. Дополнительно проводят общий анализ крови (для выявления панцитопении), биохимические исследования с оценкой степени метаболического ацидоза (pH, уровень аммония, лактата, кетоновых тел). При необходимости выполняют МРТ головного мозга, электро- и эхокардиографию (для диагностики кардиомиопатии), электроэнцефалографию при судорожном синдроме, УЗИ почек, а также консультации офтальмолога и оториноларинголога с целью оценки поражения органов зрения и слуха.

Лечение направлено на снижение образования токсических метаболитов и профилактику поражения головного мозга и внутренних органов. Используют диетотерапию с ограничением белка и назначением специализированных смесей, не содержащих изолейцин, валин, треонин и метионин; также ограничивают поступление жирных кислот с нечётным числом атомов углерода и холестерина. Для повышения выведения токсических органических кислот и коррекции дефицита карнитина применяют препараты левокарнитина. Для подавления продуцирования пропионатов кишечной микробиотой используется антибактериальная терапия. При развитии метаболического криза проводится интенсивная терапия, направленная на выведение органических кислот, коррекцию ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, обеспечение энергетической поддержки и снижение катаболизма. Проводится также симптоматическая терапия, назначаются противоэпилептические препараты и витамины. При наличии показаний рекомендована трансплантация печени или почек.

МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия) — группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с нарушением обмена метилмалоновой кислоты и витамина B12 (кобаламина). Частота встречаемости составляет в среднем 1 случай на 48 000–61 000 новорождённых, в Российской Федерации, по данным неонатального скрининга — 1 случай на 95 000 новорожденных.

Этиопатогенез обусловлен мутациями в различных генах (Табл. 6), нарушающими превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, что приводит к накоплению метилмалоновой кислоты, метилцитратов и пропионилкарнитина.

Таблица 6

Формы метилмалоновой ацидемии и ассоциированные гены

Форма	Ген (локализация)	Белок	Особенности
Классическая	*MUT (*6p21)	Метилмалонил-КоА-мутаза	B12-резистентная
cblA	*MMAA* (4q31.1–q31.2)	Белок A, ассоциированный с метаболизмом кобаламина	B12-чувствительная
cblB	*MMAB* (12q24)	Белок B, ассоциированный с метаболизмом кобаламина	B12-чувствительная
Дефицит метилмалонил-КоА-эпимеразы	*MCEE* (2p13.3)	Метилмалонил-КоА-эпимераза	Нормальная концентрация витамина B12 в плазме
Дефицит рецептора транскобаламина	*CD320* (19p13.2)	Рецептор транскобаламина	Очень редкая форма; нарушено поступление B12 в клетку
cblF	*LMBRD1* (6q13)	Белок LMBRD1	Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией
cblD	*MMADHC* (2q23.2)	Белок D, ассоциированный с метаболизмом кобаламина	
cblC	*MMACHC* (1p34.1)	Белок C, ассоциированный с метаболизмом кобаламина	

Эти метаболиты оказывают токсическое воздействие на митохондрии и нарушают энергетический обмен в клетках, особенно нейронах, гепатоцитах и клетках проксимальных канальцев почек. Классическая форма заболевания связана с мутациями в гене, кодирующем метилмалонил-КоА-мутазу (Рис. 21); выделяют две разновидности данной формы: с полным (***mut0***) и частичным (***mut-***) отсутствием активности фермента. ***Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией*** включает несколько генетически обусловленных вариантов, среди которых различают формы cblF, cblD и cblC, обусловленные мутациями генов *LMBRD1*, *MMADHC* и *MMACHC* соответственно. Эти нарушения затрагивают внутриклеточный транспорт и метаболизм кобаламина, что приводит к сочетанному дефекту обмена метилмалоновой кислоты и гомоцистеина.

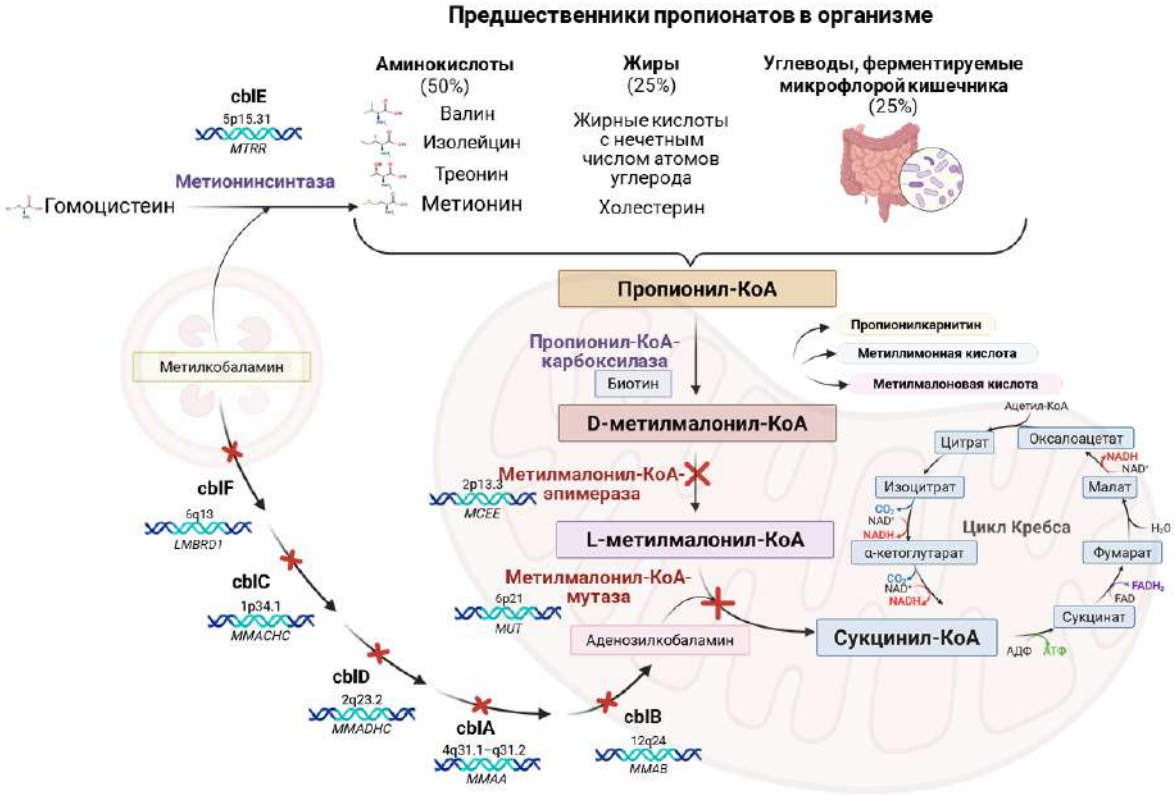


Рис. 21. Этиопатогенез различных форм метилмалоновой ацидемии.

Клинические проявления ***классической неонатальной формы*** включают дебют на первой неделе жизни с развитием тяжёлого метаболического ацидоза, рвоты, отказа от пищи, дегидратации, гипотонии, угнетения сознания и судорог (Рис. 22).

Младенческая (инфантильная) форма проявляется метаболическими кризами, которые провоцируются приемом большого количества белковой пищи, инфекциями, голоданием и другими факторами, активирующими катаболические процессы. Тяжесть состояния определяется преимущественно метаболическим кетоацидозом, гипераммониемией и гипогликемией. Выраженные неврологические расстройства и снижение IQ < 80 наблюдается у половины пациентов с ***mut0*** и у четверти пациентов с ***дефицитом cblA/cblB***.

Поздняя (подростковая и взрослая) форма характеризуется развитием микроцефалии, интеллектуальных нарушений, фармакорезистентной эпилепсии, спастического тетрапареза и других проявлений (Рис. 22).

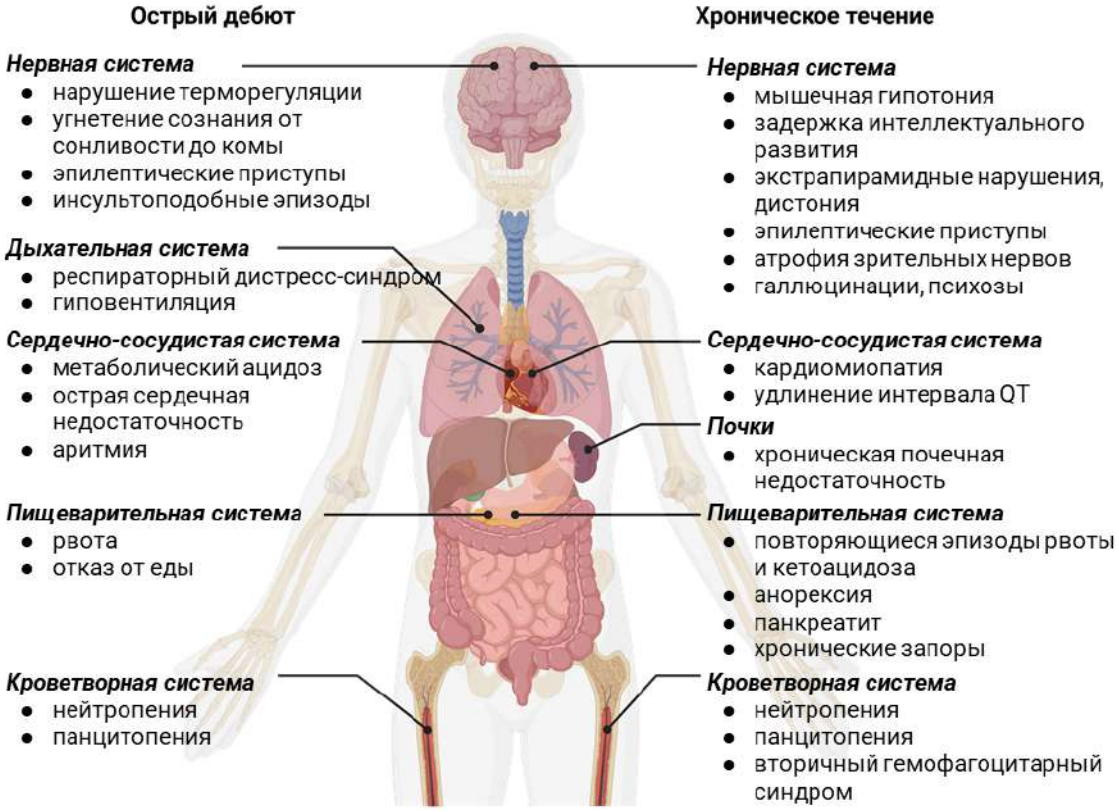


Рис. 22. Клинические проявления метилмалоновой ацидемии.

Диагностика основана на выявлении в рамках неонатального скрининга повышенного уровня пропионилкарнитина (С3), снижения содержания свободного карнитина (С0), а также увеличения соотношений С3/С0 и С3/С2 в высушенном пятне крови с последующим подтверждением диагноза путем определения повышенных концентраций метилмалоновой кислоты в моче, плазме и ликворе. Дополнительно определяют уровень гомоцистеина и витамина В12 в крови для дифференциальной диагностики кобаламин-зависимых форм. Окончательное подтверждение диагноза основано на молекулярно-генетическом анализе генов *MMUT, MMAA, MMAB, MCEE, CD320, LMBRD1, MMADHC, MMACHC*. Дополнительно проводят общий и биохимический анализ крови (для оценки метаболического ацидоза, гипераммониемии, уровня лактата), нейровизуализацию (МРТ головного мозга), электро- и эхокардиографию, УЗИ органов брюшной полости и почек.

Лечение основано на диетотерапии с ограничением белка и применении специализированных смесей, не содержащих метионин, валин, изолейцин и треонин. При витамин В12-чувствительных формах назначают гидроксокобаламин внутримышечною Назначают левокарнитин для выведения токсических метаболитов, а также метронидазол для снижения продукции пропионатов кишечной флорой. Интенсивная терапия при метаболических кризах направлена на коррекцию метаболического ацидоза, гипераммониемии и водно-электролитных нарушений, обеспечение адекватной калорийности питания и снижение катаболизма. В ряде случаев применяется трансплантация печени или комбинированная трансплантация печени и почек, что позволяет достичь частичной метаболической компенсации.

ГЛУТАРОВАЯ АЦИДЕМИЯ

Глутаровая ацидемия (ацидурия) типа I — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *GCDH*, кодирующем глутарил-КоА-дегидрогеназу, приводящими к накоплению токсичных метаболитов (глутаровой кислоты и 3-гидроксиглутаровой кислоты) и развитию метаболического ацидоза и энцефалопатии. Частота заболевания в общей популяции составляет 1 случай на 30 000–40 000 новорожденных, с значительно более высокой частотой в некоторых этнических группах (например, у амишей США — 1:300).

Этиопатогенез заболевания связан с мутациями в гене *GCDH* (19p13.2), кодирующем глутарил-КоА-дегидрогеназу — митохондриальный фермент, катализирующий превращение глутарил-КоА в кротонил-КоА в процессе метаболизма лизина и триптофана. Дефицит фермента приводит к накоплению глутарил-КоА, который превращается в глутаровую кислоту и 3-гидроксиглутаровую кислоту, оказывающих нейротоксическое действие. Глутаровая кислота накапливается в ЦНС, вызывая дисфункцию митохондрий, окислительный стресс, нарушение энергетического обмена и дегенерацию стриатума (полосатого тела).

Клиническая манифестация заболевания чаще всего происходит в возрасте 6–18 месяцев в период активного роста и катаболизма при остром метаболическом кризисе, провоцируемом инфекциями, вакцинацией, хирургическими вмешательствами или белковой перегрузкой. Основные симптомы включают острую энцефалопатию с рвотой, сонливостью, раздражительностью, дистонией, хореоатетозом, судорогами, ригидностью мышц и эпизодами острой двусторонней симметричной дегенерации базальных ганглиев (стриатума). В межкризисный период наблюдаются задержка психомоторного развития, макроцефалия, гипотония, дистония. При поздней диагностике развивается необратимая двигательная дисфункция (дистоническая/дискинетическая церебральная криза).

Диагностика основана на неонатальном скрининге с выявлением повышенного соотношения C5DC/C8 (глутарилкарнитин/октаноилкарнитин) и снижения свободного карнитина в высушенном пятне крови. Подтверждение диагноза включает газовую хроматографию-масс-спектрометрию мочи с определением глутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот, анализ активности GCDH в фибробластах/лимфоцитах и молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *GCDH*. Дополнительно проводят МРТ головного мозга (симметричное вовлечение стриатума при кризе), ЭЭГ, биохимию крови (аммоний, лактат, кетоацидурия).

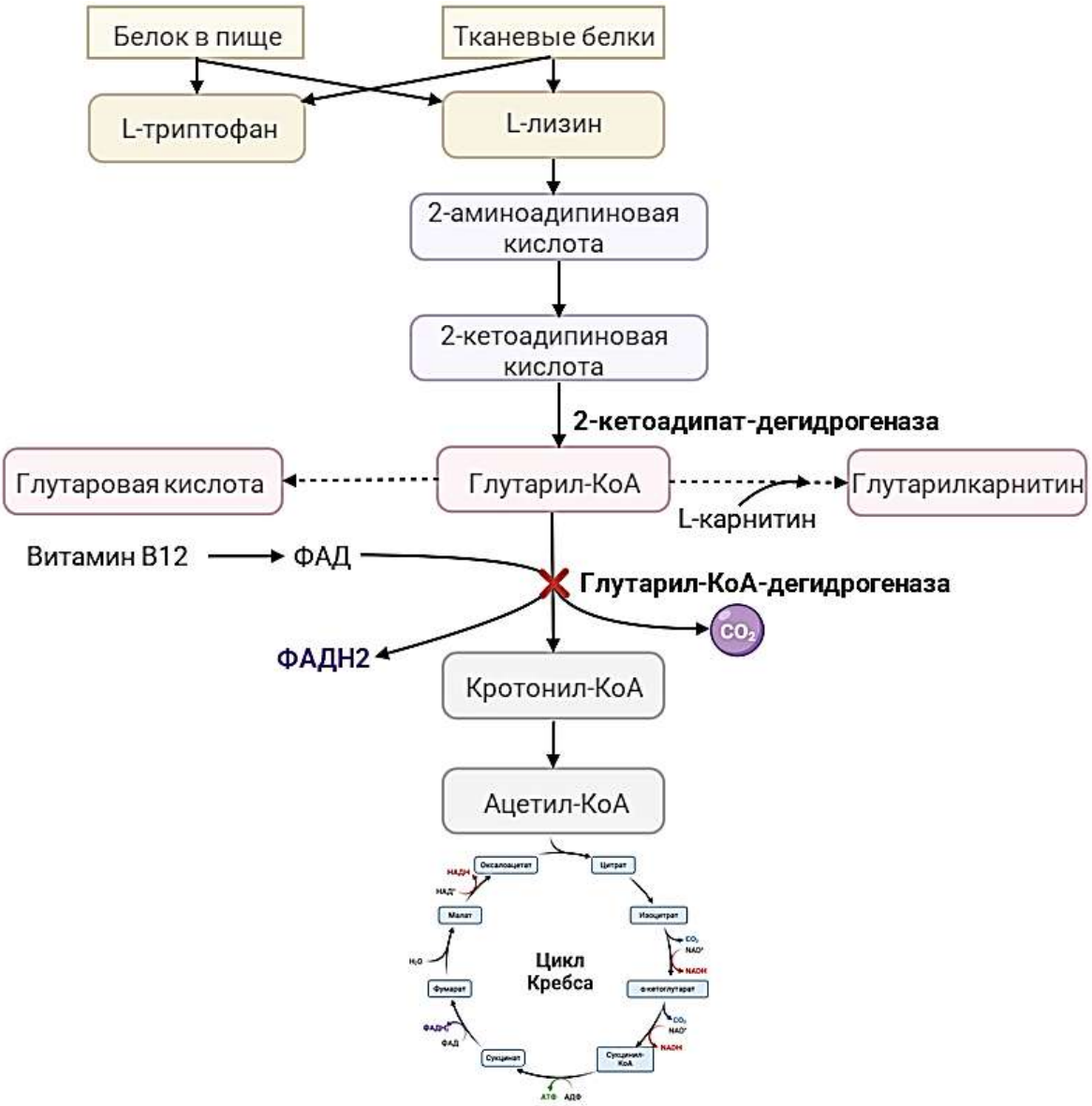


Рис. 23. Этиопатогенез глутаровой ацидемии типа I

Лечение включает пожизненную диетотерапию с исключением продуктов, содержащих лизин и триптофан (белков животного происхождения) и использованием специальных аминокислотных смесей. Назначается пожизненная патогенетическая терапия L-карнитином для детоксикации и восполнения вторичного дефицита карнитина. Профилактика метаболических кризов включает избегание длительного голодания, инфекций, интенсивных физических нагрузок. При развитии криза проводится интенсивная терапия (декстроза, L-карнитин, коррекция кислотно-щелочного состояния крови).

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Наследственные нарушения обмена жирных кислот — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных мутациями генов, кодирующих ферменты и транспортные белки митохондриального β-окисления жирных кислот. Эти дефекты приводят к снижению образования ацетил-КоА и кетоновых тел, что клинически проявляется развитием гипокетотической гипогликемии. Общая частота составляет около 1:9 000 новорожденных. Тип наследования — аутосомно -рецессивный.

Этиопатогенез связан с мутациями генов, кодирующих ферменты и транспортные белки митохондриального β-окисления жирных кислот (Рис. 24). Выделяют нарушения транспорта карнитина и жирных кислот, обусловленные мутациями в гене *SLC22A5*, кодирующем белок OCTN2 (натрий-зависимый транспортер карнитина), обеспечивающий транспорт карнитина внутрь клетки через цитоплазматическую мембрану; гене *CPT1A*, кодирующем карнитинпальмитоилтрансферазу 1А, катализирующую превращение длинноцепочечных ацил-КоА в ацилкарнитины (скорость-лимитирующий этап); гене *CACT*, кодирующем карнитин-ацилкарнитинтранслоказу, осуществляющую перенос ацилкарнитина через

внутреннюю мембрану митохондрий в обмен на свободный карнитин; и гене *CPT2*, кодирующем карнитинпальмитоилтрансферазу 2, которая обеспечивает превращение ацилкарнитин обратно в ацил-КоА с высвобождением карнитина для обратного транспорта.

Также выделяют нарушения β-окисления жирных кислот, связанные с мутациями в гене *ACADVL*, кодирующем ацил-КоА-дегидрогеназу жирных кислот с очень длинной цепью (VLCAD), окисляющую жирные кислоты с длиной цепи от 14 до 20 атомов углерода (C14–C20); гене *ACADM*, кодирующем ацил-КоА-дегидрогеназу жирных кислот средней длины цепи (MCAD, C6–C12); гене *ACADS*, кодирующем ацил-КоА-дегидрогеназу короткоцепочечных жирных кислот (SCAD, C4–C6); а также с мутациями в гене *HADHA,* кодирующем субъединицу митохондриального трифункционального белка, участвующего в окислении длинноцепочечных жирных кислот, и гене *ACAT1*, кодирующем β-кетотиолазу, катализирующую заключительный этап β-окисления с образованием ацетил-КоА.

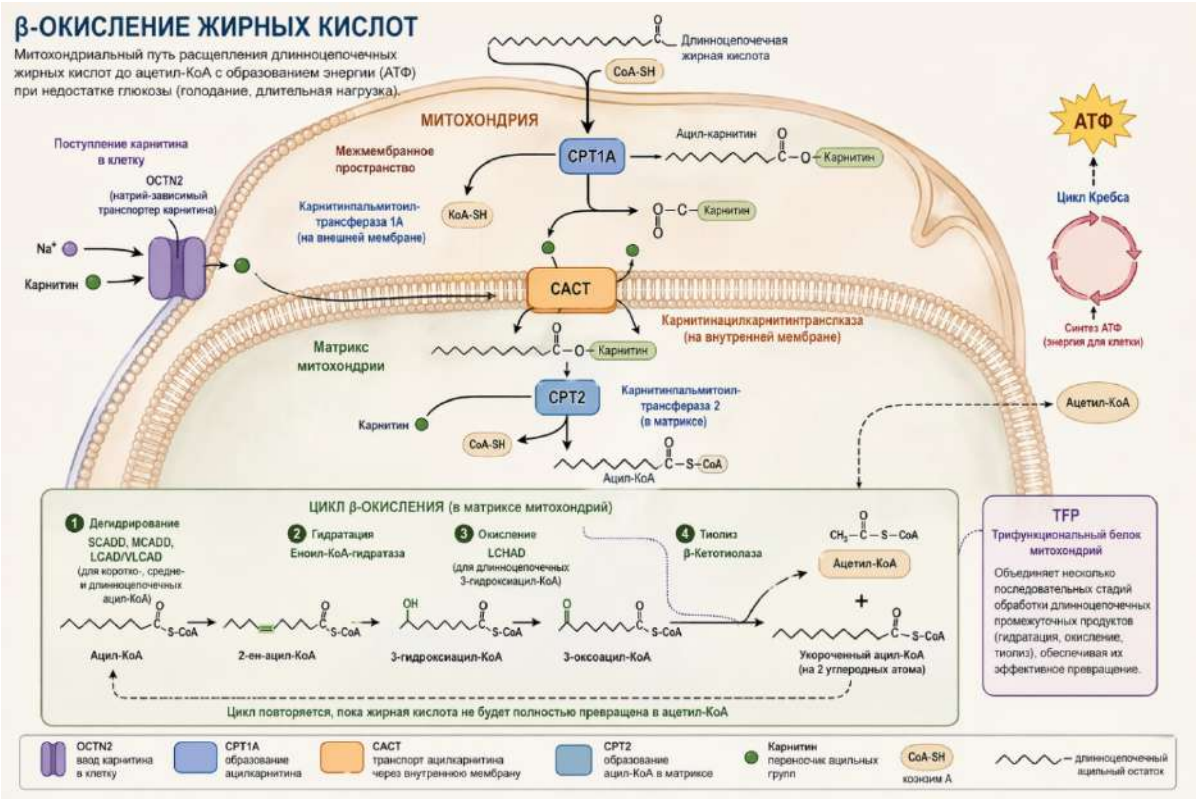


Рис. 24. Схема митохондриального β-окисления жирных кислот.

Мутации в генах *ETFA* и *ETFB,* кодирующих α- и β-субъединицы электрон-переносящего флавопротеина (ETF), а также в гене *ETFDH,* кодирующем ETF-убихинон-оксидоредуктазу, обеспечивающие перенос электронов в дыхательной цепи митохондрий, приводят к развитию глутаровой ацидемии II типа, также известной как множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназы (MADD) (Табл. 7).

Таблица 7

Классификация наследственных нарушений обмена жирных кислот

Заболевание	**Ген (локализация)**	**Частота**	**Ацилкарнитины**
Нарушения транспорта карнитина и жирных кислот			
Первичный дефицит карнитина	*SLC22A5* (5q31.1)	1:20 000-1:70 000	↓ C0 < 8 мкМ/л
Дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы 1А	*CPT1A* (11q13.1)	<1:100 000	C0 > 90 мкМ/л, C0/(C16+C18) > 100
Дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы	*SLC25A20* (3p21.31)	<1:1 млн	↓ C0, ↑ C16, C18:1 (C16+C18:1)/C2 > 0,7
Дефицит карнитинпальмитоил трансферазы 2	*CPT2* (1p32)	1-9:100 000	
Нарушения β-окисления жирных кислот			
Дефицит SCAD	*ACADS* (12q24.31)		↑ C4
Дефицит MCAD	*ACADM* (1p31)	1:8 300-1:15 000	↑C8 > 0,4 мкМ/л, +/– C6, C10, C10:1
Дефицит LCAD/VLCAD	*ACADVL* (17p13.1)	1:30 000-1:100 000	C14:1 > 0,32 мкМ/л
Дефицит LCHAD	*HADHA* (2p23)		C18OH > 0,14 мкМ/л +/– C16OH, C16:10H, C18:10H
Дефицит митохондриального трифункционального белка			
Недостаточность β-кетотиолазы	*ACAT1* (11q22.3-q23)		C5:1 > 0,15 мкМ/л
Глутаровая ацидемия II типа (MADD)	*ETFA* (15q23) *ETFB* (19q13) *ETFDH* (4q32)	1:300 000	↑C6-C12

Примечания: SCAD — ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с короткой цепью; MCAD — ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот со средней длиной цепи; LCAD — ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с длинной цепью; VLCAD — ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной цепью; LCHAD — длинноцепочечная 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот; MADD — множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ.

Клинические проявления всех форм развиваются или усугубляются при длительном голодании, физической нагрузке, стрессе. Для наследственных нарушений окисления жирных кислот характерна манифестация в разные сроки в зависимости от степени нарушения функции соответствующих белков, в связи с чем выделяют:

Неонатальные (ранние) формы, характеризующиеся тяжелым течением, вялостью, рвотой, угнетением сознания вплоть до комы, судорогами, гипогликемией без кетоза, гепатомегалией, кардиомиопатией, аритмиями. Заболевание может манифестировать по типу ***Рейе-подобного синдрома*** (сочетание токсической энцефалопатии и жировой дистрофии внутренних органов, преимущественно печени).

Инфантильные (детские) формы проявляются рецидивирующей гипогликемией при голодании или нагрузках, приступообразным течением с рвотой, вялостью, отказом от пищи, прогрессирующей гепатомегалией, кардиомиопатией, мышечной гипотонией.

Поздние формы характеризуются мышечной слабостью, миалгией, непереносимостью физических нагрузок с развитием рабдомиолиза и миоглобинурии.

Диагностика основана на выявлении при неонатальном скрининге характерных изменений содержания ацилкарнитинов и их соотношения с уровнем свободного карнитина (См. табл. 7).

Подтверждающая диагностика включает определение уровня ацилкарнитинов в крови и органических кислот в моче. Окончательный диагноз устанавливается на основании выявления мутаций в соответствующих генах. Также проводится биохимический анализ крови (уровень креатинфосфокиназы, трансаминаз печени, глюкозы, показатели кислотно-щелочное состояния), ЭКГ и ЭхоКГ для оценки состояния сердца, УЗИ для оценки функций печени и почек.

Лечение основано на профилактике голодания и предупреждении гипогликемии; предусматривает ограничение поступления жирных кислот

с пищей до минимально допустимого уровня, частое питание и высокоуглеводную диету с контролем калорийности. При первичном дефиците карнитина (мутации в гене *SLC22A5*) назначается L-карнитин. При метаболических кризах показано внутривенное введение декстрозы, коррекция метаболического ацидоза (введение щелочных растворов); при VLCAD и LCHAD полностью исключают потребление жиров (до 48 часов).

ГОМОЦИСТИНУРИЯ

Гомоцистинурия представляет собой гетерогенную группу наследственных метаболических заболеваний, обусловленных дефектами обмена серосодержащих аминокислот.

Классическая форма гомоцистинурии связана с биаллельными патогенными вариантами гена *CBS*, что приводит к дефициту печёночного фермента цистатион-β-синтазы. В результате нарушается метаболизм метионина и развивается выраженное повышение концентрации гомоцистеина и его метаболитов в крови и моче.

Клиническая картина характеризуется мультисистемным поражением. Наиболее типичны офтальмологические проявления, включая эктопию хрусталика и тяжёлую миопию. Со стороны опорно-двигательного аппарата отмечаются высокий рост, удлинённые конечности, деформации скелета и грудной клетки. Одним из наиболее серьёзных проявлений являются тромбоэмболические осложнения. Возможны задержка психического развития и психические расстройства. В биохимическом анализе крови определяется значительное повышение уровня общего гомоцистеина в плазме, как правило свыше 100 мкмоль/л у взрослых при норме менее 15 мкмоль/л.

Для диагностики классической гомоцистинурии принципиально важно определение как общей концентрации гомоцистеина, так и уровня метионина в плазме крови.

Тромбоэмболические осложнения являются основной причиной летальности. Возникновение тромбоэмболии в раннем или среднем взрослом возрасте должно служить основанием для исключения гомоцистинурии. При этом выраженность клинических проявлений может существенно варьировать; в отдельных случаях заболевание манифестирует исключительно тромбозами, например церебральными венозными тромбозами у младенцев или острым нарушением мозгового кровообращения в молодом возрасте.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с синдромом Марфана и сходными фенотипическими состояниями, а также с другими формами гомоцистинурии.

Пациентам следует избегать факторов, повышающих риск тромбоэмболических осложнений. В частности, у женщин применение оральных контрацептивов требует особой осторожности, а плановые хирургические вмешательства должны проводиться с учётом тромботических рисков.

Лечение может включать пиридоксин у пациентов с B6-чувствительной формой заболевания, диетотерапию с ограничением метионина, применение бетаина как альтернативного пути метаболизма избытка гомоцистеина, а также назначение фолиевой кислоты. Обязательным компонентом ведения является профилактика тромбоэмболических осложнений.

Определение чувствительности к пиридоксину является принципиально важным этапом подбора терапии.

При выявлении заболевания рекомендуется проведение каскадного семейного скрининга с целью выявления носителей и своевременной профилактики осложнений.

НАРУШЕНИЯ ЦИКЛА ОБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВИНЫ

Наследственные **нарушения цикла образования мочевины** (НЦМ) — группа заболеваний, характеризующихся нарушением синтеза мочевины вследствие дефекта ферментов или транспортных белков, что приводит к острой или хронической первичной гипераммониемии. Большинство НЦМ наследуются по аутосомно-рецессивному типу, за исключением дефицита орнитинтранскарбамилазы, для которого характерно Х-сцепленное наследование. Общая частота НЦМ составляет 1:8 000 новорожденных, частота отдельных форм варьирует (дефицит орнитинтранскарбамилазы 1:14 000, дефицит аргинин-сукцинатсинтетазы 1:57 000, дефицит карбамоилфосфатсинтетазы 1:62 000, дефицит аргининсукцинатлиазы 1:70 000, аргиназная недостаточность 1: 363 000).

Этиопатогенез: в норме образующийся в организме аммиак (Рис. 25) превращается в мочевину (в орнитиновом цикле) и выводится из организма. Мутации в генах ферментов, катализирующих стадии орнитинового цикла, и транспортных белков (Табл. 8) приводят к гипераммониемии, оказывающей нейротоксическое действие и вызывающей энцефалопатию.

Клинические проявления НЦМ могут быть острыми или хроническими. При острых формах симптомы развиваются в первые дни жизни и включают угнетение сознания (от сонливости до комы), судороги, нарушение мышечного тонуса и терморегуляции. При частичной утрате активности ферментов развиваются хронические формы с поздней манифестацией. Симптомы могут появляться в подростковом и взрослом возрасте и включают снижение аппетита, рвоту, вялость, головную боль, поведенческие расстройства, нарушения сна и психические нарушения (бред, галлюцинации, психозы).

Дефицит карбамоилфосфатсинтетазы (CPS1) проявляется в виде неонатальной (тяжелой), младенческой (мягкой) и юношеской форм. При неонатальной форме через 24–72 часа после рождения развивается отек

мозга и дыхательная недостаточность, приводящие к летальному исходу. При младенческой форме часто повторяющиеся метаболические кризы вызывают умственную недостаточность и задержку физического развития.

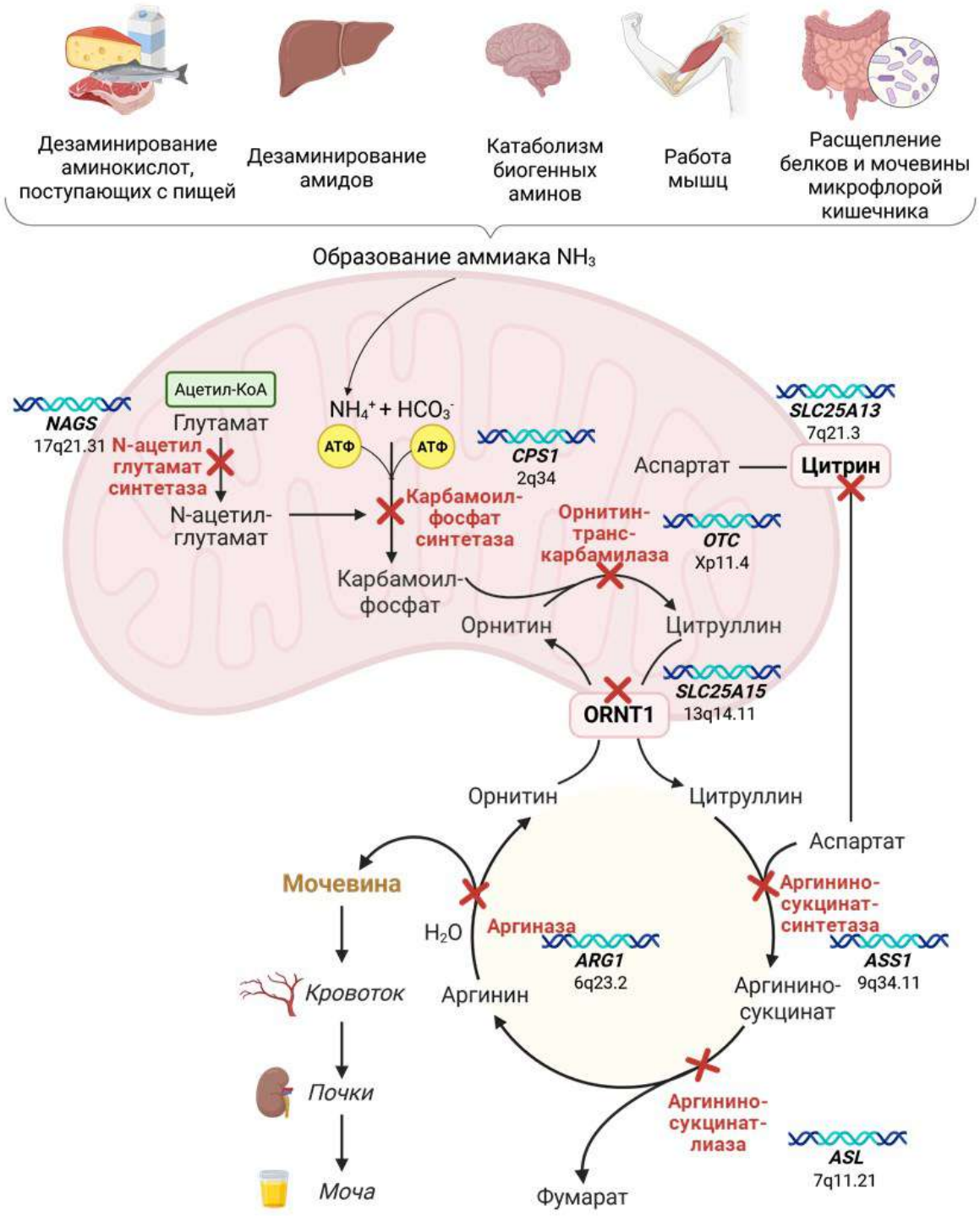


Рис. 25. Нарушения цикла образования мочевины и ассоциированные гены.

Дефицит орнитинтранскарбамилазы (OTC) наследуется по Х-сцепленному типу, но может проявляться у женщин (нарушения азотного обмена ~ у 66% гетерозигот, даже при отсутствии клинических симптомов; возможно развитие острой энцефалопатии во время беременности).

Дефицит аргининосукцинатлиазы (ASS) или ***цитруллинемия 1 типа*** протекает в виде неонатальной, инфантильной и поздней форм.

Таблица 8

Наследственные нарушения цикла образования мочевины, ассоциированные гены и характерные изменения биохимических показателей

Заболевание	Ген (локализация)	ТН	АК крови	Органические кислоты мочи/крови
Дефицит карбамоилфосфат синтетазы	*CPS1 (*2q34)	АР	↓/N Arg ↓/N Cit ↑ Gln ↑ Ala	↓/N оротовая кислота
Дефицит орнитин транскарбамилазы	*OTC* (Xp11.4)	Х	↓/N Arg ↓↓/N Cit	↑↑ оротовая кислота
Дефицит аргининсукцинат-синтетазы	*ASS1* (9q34.11)	АР	↑Arg ↑↑↑ Cit	N оротовая кислота
Дефицит аргинин-сукцинатлиазы (аргининоянтарная ацидурия)	*ASL* (7q11.21)	АР	↓/N Arg ↑ Cit ↑ Gln ↑ Ala	N/↑ оротовая кислота ↑↑ аргининянтарная кислота
Аргиназная недостаточность	*ARG1* (6q23.2)	АР	↑↑ Arg	N оротовая кислота
Дефицит N-ацетил-глутамат-синтетазы	*NAGS* (17q21.31)	АР	↓/N Arg	N оротовая кислота
HHH-синдром	*SLC25A15* (13q14.11)	АР	↑↑ Orn	↑/N оротовая кислота
Цитруллинемия 2 типа	*SLC25A13* (7q21.3)	АР	↑ Cit	N оротовая кислота

Примечания: ТН — тип наследования; АК — аминокислоты; АР — аутосомно-рецессивный; Х — Х-сцепленный; Arg — аргинин; Ala — аланин; Cit — цитруллин; Gln — глутамин; Orn — орнитин.

Аргиназная недостаточность (ARG1) может иметь интермиттирующее или хроническое течение. Клинические проявления, как правило, начинаются на первом году жизни и включают беспокойство, безутешный плач, отказ от пищи, рвоту, прогрессирующую задержку психомоторного развития. В дальнейшем развиваются эпилептические приступы, спастический тетрапарез, задержка роста, гипотрофия, прогрессирующая умственная отсталость и поведенческие расстройства.

Дефицит N-ацетилглутаматсинтетазы (NAGS) характеризуется ранним началом и летальным исходом в неонатальном периоде от дыхательных расстройств.

Синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинемии (HHH-синдром), обусловленный мутациями в гене *SLC25A15*, кодирующем митохондриальный белок-транспортер орнитина, при острой неонатальной форме проявляется рвотой, нарушениями кормления, нарушениями сознания вплоть до комы. Возможен летальный исход во время метаболического криза. Развивается непереносимость белка, неврологические проявления (атаксия, хореоататоз, спастичность или гипотония мышц, эпилептические приступы), гепатоспленомегалия, склонность к кровотечениям. При взрослой хронической форме в анамнезе — задержка психомоторного развития, интеллектуальная недостаточность, поведенческие расстройства, неприятие белковой пищи.

Дефицит цитрина обусловлен мутациями в гене *SLC25A13*, кодирующем митохондриальный белок цитрин (транспортер глутамата-аспартата). Выделяют следующие формы:

NICCD (неонатальный внутрипеченочный холестаз при дефиците цитрина) — в первые недели жизни: внитрипеченочный холестаз, гепатомегалия, жировая дистрофия печени, фиброз, нарушения свертываемости, гипогликемия, гипопротеинемия (транзиторны, купируются к концу первого года жизни).

FTTDCD (нарушение развития и дислипидемия при дефиците цитрина) — избегание высокоуглеводной пищи, предпочтение белковой/жировой, задержка роста, гипогликемия, панкреатит, утомляемость.

Цитруллинемия 2 типа (CTLN2) манифестирует после 20 лет: поведенческие нарушения (агрессивность, возбуждение), галлюцинации, бред, судороги и нарушения памяти; предпочтение белковой пищи, отвращение к углеводам.

Диагностика различных форм НЦМ основана на выявлении в ходе неонатального скрининга измененного содержания аминокислот в высушенном пятне крови (См. табл. 7). Подтверждающая диагностика включает выявление повышенной экскреции с мочой органических кислот (оротовой, аргининоянтарной) (См. табл. 7). При биохимическом анализе крови выявляются гипераммониемия, респираторный алкалоз, повышение печеночных трансаминаз, при нарушении белоксинтетической функции печени — снижение уровня альбумина, фибриногена, и т.д. Проводится УЗИ для выявления гепатомегалии; МРТ, электроэнцефалография и нейросонография с допплерометрией для оценки состояния ЦНС. Окончательный диагноз устанавливается на основании выявления мутаций в соответствующих генах.

Лечение: назначается низкобелковая диета с введением незаменимых аминокислот (необходимо учитывать, что незаменимыми являются L-цитруллин при CPS1, OTC, HHH, L-аргинин при CPS1, OTC, ASS, ASL и HHH). С целью связывания и выведения аммония назначается бензоат, фенилацетат или фенилбутират натрия, глицерол. При NAGS может применяться карглумовая кислота (аналог N-ацетилглутамата). При метаболических кризах рекомендована полная отмена белка (максимум на 48 часов), экстракорпоральные методы детоксикации. При отсутствии нормализации уровня аммония консервативными методами показана трансплантация печени.

СПИНАЛЬНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ АТРОФИИ

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА) — группа аутосомно-рецессивных нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим вялым параличом и мышечной атрофией вследствие дегенерации α-мотонейронов передних рогов спинного мозга. Частота заболевания составляет 1:6 000–10 000 новорождённых, частота носительства — около 1:36.

Этиология: Мутации гена *SMN1* (survival motor neuron, 5q13), кодирующего белок SMN, приводят к дефициту белка и гибели мотонейронов. В ~95 % случаев выявляется гомозиготная делеция экзона 7 либо экзонов 7–8. Около 5 % пациентов являются компаунд-гетерозиготами по делеции одной копии SMN1 и точковой мутации в другой; значительно реже встречаются компаунд-гетерозиготы по двум точковым мутациям. У гена *SMN1* есть центромерная копия — ген *SMN2*, который синтезирует лишь небольшое количество (до 10 %) функционального белка, поскольку из-за мутации в участке связывания репрессора сплайсинга основной транскрипт лишён экзона 7 и функционально неполноценен.

Клинические формы: выделяют несколько типов СМА в зависимости от возраста манифестации.

СМА 0 типа — наиболее тяжёлая и редкая форма с пренатальным или неонатальным дебютом. Характерны выраженная мышечная гипотония, арефлексия, тяжёлые контрактуры суставов и дыхательная недостаточность; большинство пациентов погибает в первые 6 месяцев жизни.

СМА I типа (инфантильная форма, болезнь Верднига–Гоффмана) составляет около 50 % случаев. При рождении отклонений обычно не наблюдается, однако в возрасте до 6 месяцев развиваются выраженная гипотония, задержка и регресс моторного развития (неспособность сидеть без поддержки, переворачиваться), нарушения кормления и слабость дыхательной мускулатуры, приводящая впоследствии к необходимости искус-

ственной вентиляции лёгких. Ожидаемая продолжительность жизни — до 2 лет.

СМА II типа (хроническая инфантильная форма, болезнь Дубовица) манифестирует в возрасте 6–18 месяцев. Пациенты способны самостоятельно сидеть, но не приобретают навык ходьбы. Средняя продолжительность жизни достигает около 25 лет.

СМА III типа (ювенильная форма, болезнь Кугельберга–Веландер) манифестирует после 18 месяцев. Сохраняется способность к самостоятельной ходьбе, однако отмечаются частые падения, трудности при беге, подъёме по лестнице и вставании из положения сидя. Продолжительность жизни после манифестации обычно составляет 10–40 лет.

СМА IV типа (взрослая форма) характеризуется медленно прогрессирующей слабостью проксимальных мышц, преимущественно нижних конечностей, при сохранённой способности к ходьбе. Интеллект не страдает, продолжительность жизни, как правило, не сокращается.

Диагностика: неонатальный скрининг проводится путем исследования методами ПЦР ДНК, выделенной из сухого пятна крови (Рис. 26). При выявлении гомозиготной делеции экзона 7 гена *SMN1* требуется подтверждение диагноза при помощи секвенирования по Сэнгеру.

Лечение: патогенетическая терапия, направленная на восполнение дефицита белка SMN, существенно изменила естественное течение заболевания особенно при начале на доклинических стадиях. ***Генозаместительная терапия*** основана на доставке функциональной копии гена *SMN1* путем однократного введения препарата онасемноген абепарвовек (Золгенсма). Трансген в ядре мотонейрона компенсирует утраченные функции и восстанавливает синтез белка SMN без интеграции в геном. ***Модификаторы сплайсинга*** гена *SMN2* повышают образование полноразмерного белка. Нусинерсен (Спинраза*)* — антисмысловой олигонуклеотид, связывающийся со специфической интронной последовательностью транскрипта *SMN2* и повышающий включение экзона 7, что увеличивает синтез полноразмер-

ного белка. Рисдиплам (Эврисди) корректирует сплайсинг предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты *SMN2*, смещая баланс от исключения к включению экзона 7 и обеспечивая образование стабильного функционального белка.

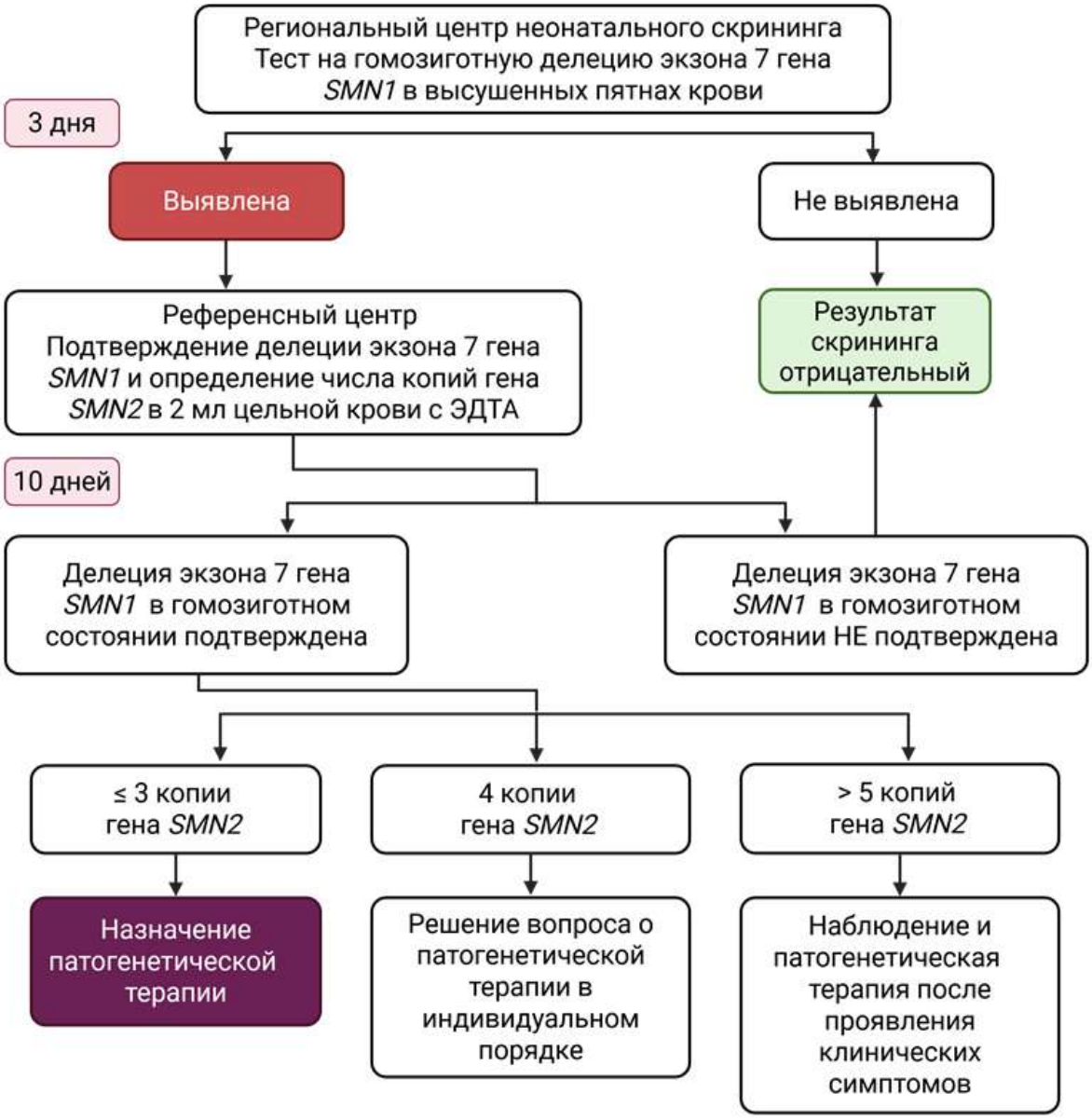


Рис. 26. Алгоритм неонатального скрининга проксимальной спинальной мышечной атрофии 5q.

ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Первичные иммунодефициты — группа более 450 наследственных заболеваний, обусловленных нарушением развития или функции клеточных и гуморальных звеньев иммунной системы.

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность обусловлена мутациями генов, обеспечивающих развитие и функцию Т- и В-лимфоцитов (Табл. 9). Формы классифицируют по наличию или отсутствию Т-лимфоцитов (Т–/Т+), В-лимфоцитов (В–/В+) и естественных киллеров (ЕК–/ЕК+). Суммарная частота составляет около 1:58 000 новорожденных.

Таблица 9

Формы тяжелой комбинированной иммунной недостаточности и ассоциированные гены

Форма	Ген (локализация)	ТН	Т/В/ЕК	Этиопатогенез
X-CID	*IL2RG* (Xq13.1)	X	Т–В+ЕК–	Нарушение сигнального пути γ-цепи рецепторов интерлейкинов → отсутствие Т-лимфоцитов и ЕК-клеток
Дефицит аденозин-дезаминазы	*ADA* (20q13.12)	АР	Т–В–ЕК–	Накопление дезоксиаденозина → токсическое действие на лимфоциты → отсутствие Т-, В- и ЕК-клеток
Дефицит RAG1	*RAG1* (11p12)	АР	Т–В–ЕК+	Нарушение V(D)J-рекомбинации → отсутствие Т- и В-лимфоцитов
Дефицит RAG2	*RAG2* (11p12)	АР	Т–В–ЕК+	
Дефицит JAK3	*JAK3* (19p13.11)	АР	Т–В+ЕК–	Нарушение передачи сигнала от γ-цепи рецепторов → отсутствие Т- и ЕК-клеток
Дефицит IL7Rα	*IL7R* (5p13.2)	АР	Т–В+ЕК+	Нарушение сигнала для созревания Т-лимфоцитов → отсутствие Т-клеток.
Дефицит CD45	*PTPRC* (1q31.3-q32.1)	АР	Т–В+ЕК+	Нарушение активации Т-клеточного рецептора

Продолжение табл. 9

Форма	**Ген (локализация)**	**ТН**	**Т/В/ЕК**	**Этиопатогенез**
Дефицит CD3γ	*CD3G* (11q23.3)	АР	Т–В+ЕК+	Нарушение структуры Т-клеточного рецепторного комплекса → отсутствие Т-лимфоцитов
Дефицит CD3ε	*CD3E* (11q23.3)	АР	Т–В+ЕК+	
Дефицит CD3ζ	*CD3Z* (1q24.2)	АР	Т–В+ЕК+	
Дефицит Coronin1A	*CORO1A* (16p11.2)	АР	Т–В+ЕК+	Нарушение выживания Т-клеток
Дефицит DOCK2	*DOCK2* (5q35.1)	АР	Т–В+ЕК+	Нарушение миграции и активации лимфоцитов
Дефицит DNA PKCs	*PRKDC* (8q11.21)	АР	Т–В–ЕК+	Нарушение репарации ДНК → блок развития Т- и В-лимфоцитов
Дефицит DCLRE1C (Artemis)	*DCLRE1C* (10p13)	АР	Т–В–ЕК+	
Дефицит Cernunnos	*NHEJ1* (2q35)	АР	Т–В–ЕК+	
Дефицит ДНК-лигазы IV	*LIG4* (13q33.3)	АР	Т–В–ЕК+	
Ретикулярная дисгенезия	*AK2* (1p35.1)		Т–В–ЕК–	Нарушение энергетического обмена в гемопоэтических клетках → отсутствие лимфоидных и миелоидных клеток

Клинические проявления включают ранее развитие диареи и синдрома мальабсорбции, дерматита, инфекций кожи и слизистых (кандидоз), а также инфекций дыхательных путей. Характерно развитие генерализованной БЦЖ-инфекции после вакцинации. Возможно развитие синдрома приживления материнских лимфоцитов, обусловленного пролиферацией и иммунной атакой материнских иммунокомпетентных клеток на ткани ребенка.

Диагностика основана на определении методом ПЦР внеклеточных кольцевых молекул ДНК, формирующихся в процессе дифференцировки Т-клеточного (TREC — T-cell receptor excision circle) и В-клеточного (KREC — Kappa-deleting recombination excision circle) рецепторов лимфоцитов. При неонатальном скрининге выявляются нулевые значения TREC

и нулевые или нормальные значения KREC в зависимости от формы заболевания (Табл. 8).

Лечение включает экстренную госпитализацию с изоляцией пациента в стерильных условиях, проведение интенсивной противоинфекционной терапии (антибактериальные препараты широкого спектра, бисептол, противогрибковые и противовирусные средства) и максимально раннее проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Синдром ДиДжорджи (синдром делеции 22-й хромосомы) — заболевание, обусловленное делецией участка длинного плеча 22-й хромосомы. Частота 1:4 000-1:6 000 новорожденных. Этиопатогенез иммунодефицита связан с гипоплазией или аплазией вилочковой железы.

Клинические проявления включают аномалии лицевого скелета (в том числе расщелину твердого неба), врожденные пороки сердца, гипокальциемию вследствие гипоплазии паращитовидных желез.

Диагностика: при скрининге выявляется различная выраженность нарушений иммунной системы: от нулевых значений TREC при нормальных значениях KREC до минимальных иммунологических изменений.

Лечение включает заместительную терапию иммуноглобулинами (внутривенно или подкожно) и проведение противоинфекционной терапии.

Х-СЦЕПЛЕННАЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ

Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД) — наследственное нарушение обмена веществ, обусловленное мутациями гена *ABCD1*, сопровождающееся поражением центральной и периферической нервной системы, а также надпочечников. Тип наследования — Х-сцепленный рецессивный. Частота — 1:17 000 среди новорождённых мальчиков.

Этиопатогенез: ген *ABCD1* (Xq28) кодирует белок ALDP, обеспечивающий транспорт очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК)

в пероксисомы. Мутации в гене *ABCD1* приводят к нарушению пероксисомальной деградации и накоплению насыщенных ОДЦЖК, поступающих с пищей и синтезируемых в организме.

С учётом клинических проявлений, возраста дебюта и скорости прогрессирования выделяют несколько форм Х-АЛД.

Детская церебральная форма манифестирует до 10 лет. Неврологические и психические нарушения (гиперактивное или аутистическое поведение, агрессивность, трудности обучения, снижение памяти, дефицит внимания, прогрессирующая деменция, нарушение походки) обычно предшествуют клиническим и лабораторным признакам надпочечниковой недостаточности. По мере прогрессирования формируются спастический тетрапарез, слепота, глухота и судороги, резистентные к противоэпилептической терапии. ***Юношеская церебральная форма*** (10–20 лет) по клинической картине сходна с детской: прогрессирующая деменция, спастический тетрапарез, снижение остроты зрения и слуха, судорожный синдром. ***Взрослая церебральная форма*** встречается редко (около 3%), дебютирует после 20 лет. Начальными проявлениями могут быть прогрессирующая деменция, шизофреноподобный синдром, дисфагия, нарушения зрения.

Адреномиелоневропатия – наиболее частая форма у взрослых (12–50 лет). Гиперпигментация кожи может отмечаться с детства; впоследствии развиваются надпочечниковая недостаточность, нижний парапарез или тетрапарез, постепенное снижение всех видов чувствительности, нарушения функции тазовых органов, эмоциональные и депрессивные расстройства, ранняя алопеция.

Изолированная надпочечниковая недостаточность выявляется примерно у 10% пациентов; характерны гиперрефлексия, снижение вибрационной чувствительности в нижних конечностях, интеллектуальные нарушения. ***Бессимптомная форма*** (около 10%) характеризуется наличием биохимического дефекта при отсутствии клинических проявлений.

Атипичная форма проявляется изолированной мозжечковой симптоматикой с признаками надпочечниковой недостаточности или без них.

У ***гетерозиготных носительниц*** клинические проявления возможны в возрасте 35–40 лет. При тяжёлом течении симптоматика сопоставима с церебральными формами, при умеренном — с адреномиелоневропатией.

Диагностика: с 2026 года проводится неонатальный скрининг на выявление повышенного уровня ОДЦЖК. Подтверждение диагноза основано на обнаружении в плазме крови, эритроцитах, лейкоцитах и культуре кожных фибробластов повышенной концентрации ОДЦЖК, прежде всего тетракозановой (C24:0) и гексакозановой (C26:0) кислот, а также увеличения соотношений C24:0/C22:0 и C26:0/C22:0. При электронейромиографии выявляется аксональная или сенсомоторная полинейропатия. МРТ головного мозга при классическом варианте демонстрирует симметричное повышение сигнала от белого вещества теменно-затылочных областей в режиме T2W при интактных подкорковых структурах (Рис. 28). ДНК-диагностика позволяет выявить мутации гена *ABCD1*.

Лечение: в настоящее время основной метод лечения — трансплантация гемопоэтических клеток. Диетотерапия с ограничением ОДЦЖК, а также применение смеси эруковой (C22:1) и олеиновой кислот в соотношении 1:4 («масло Лоренцо») для подавления эндогенного синтеза ОДЦЖК не продемонстрировали замедления прогрессирования неврологических и надпочечниковых нарушений у пациентов с манифестными формами заболевания.

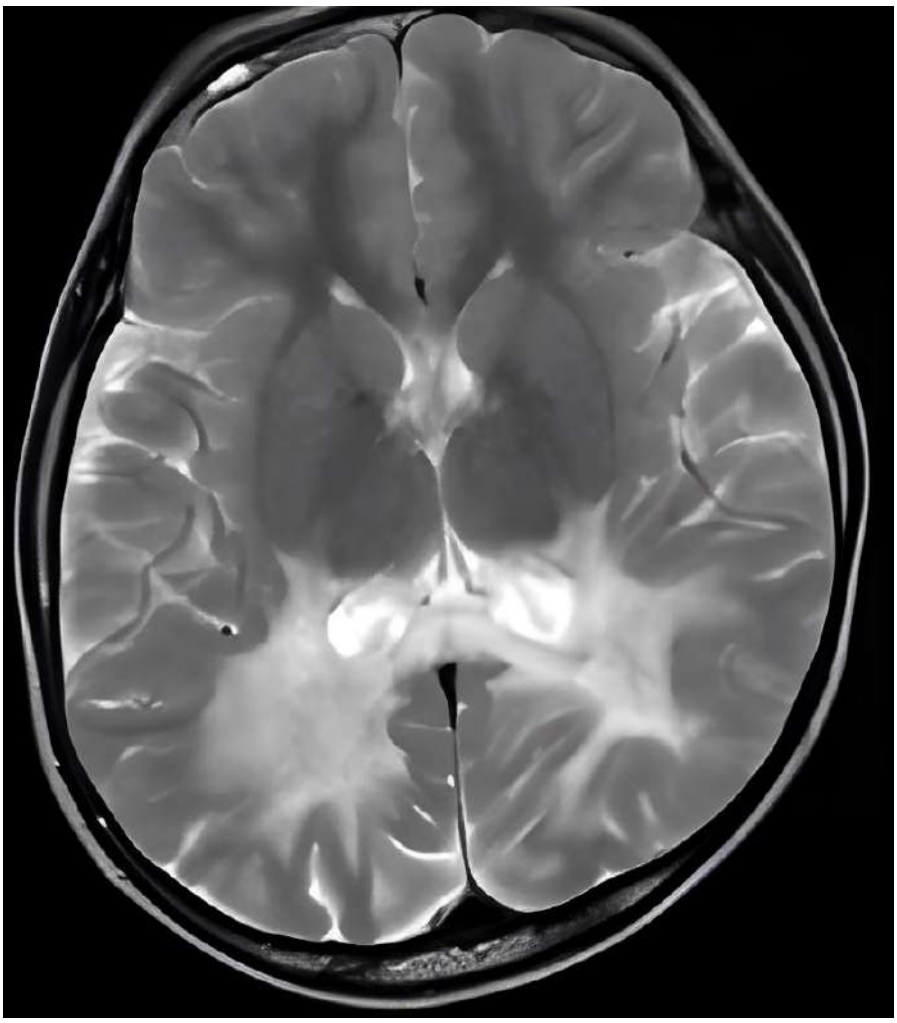


Рис. 27. Симметричное повышение сигнала от белого вещества теменно-затылочных регионов при Х-сцепленной адренолейкодистрофии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие основные направления профилактики наследственной патологии выделяют? (ОПК-5)

2. В чем заключаются первичная, вторичная и третичная профилактика наследственных заболеваний? (ОПК-5)

3. Каковы цели и задачи медико-генетического консультирования? (ОПК-5)

4. Какие этапы включает процесс медико-генетического консультирования? (ПК-5)

5. Как рассчитывается генетический риск и как он интерпретируется для семьи? (ПК-5)

6. Что включает периконцепционная профилактика наследственных заболеваний? (ОПК-5)

7. Какова роль фолатного статуса и других модифицируемых факторов в периконцепционной профилактике? (ПК-6)

8. В чем сущность преимплантационного генетического тестирования (ПГТ)? Какие виды ПГТ выделяют и в каких клинических ситуациях они применяются? (ПК-6)

9. Какие задачи решает пренатальная диагностика? Каковы показания к проведению пренатальной диагностики? (ПК-5)

10. Какие неинвазивные методы пренатальной диагностики используются в клинической практике? (ОПК-5)

11. В чем диагностические возможности и ограничения ультразвукового скрининга? (ПК-5)

12. Что представляет собой неинвазивный пренатальный тест (НИПТ)? Каковы его возможности и ограничения при выявлении хромосомных аномалий? (ПК-5)

13. Какие инвазивные методы пренатальной диагностики применяются и в чем их различия? (ПК-8)

14. Каковы риски осложнений при проведении инвазивных процедур (амниоцентез, биопсия хориона)? (ПК-11)

15. Какие хромосомные аномалии наиболее часто выявляются при пренатальной диагностике? (ОПК-5)

16. Каковы цитогенетические и молекулярные методы диагностики хромосомных нарушений? (ПК-5)

17. В чем принцип метода FISH и каковы его диагностические возможности? (ПК-5)

18. Когда предпочтительно использовать FISH по сравнению с другими методами? (ПК-5)

19. Что такое хромосомный микроматричный анализ (CMA) и какие изменения он позволяет выявить? (ПК-5)

20. Каковы преимущества и ограничения CMA по сравнению с классическим кариотипированием? (ПК-5)

21. Какие методы секвенирования ДНК используются в медицинской генетике и в чем различия между ними? (ОПК-5)

22. Как осуществляется мониторинг врожденных пороков развития на популяционном уровне? (ОПК-5)

23. Каковы цели и принципы неонатального скрининга? (ОПК-5)

24. Какие критерии определяют включение заболевания в программу неонатального скрининга? (ПК-5)

25. Как осуществляется забор и транспортировка материала для неонатального скрининга? (ОПК-5)

26. Каковы патогенез и клинические проявления фенилкетонурии? (ПК-6)

27. Какие формы гиперфенилаланинемии выделяют и как проводится их дифференциальная диагностика? (ПК-8)

28. Каковы причины и последствия врожденного гипотиреоза? (ПК-11)

29. В чем молекулярно-генетическая основа муковисцидоза? (ПК-6)

30. Каковы биохимические механизмы галактоземии и ее клинические проявления? (ПК-8)

31. В чем заключается патогенез адреногенитального синдрома? (ПК-6)

32. Как проявляется недостаточность биотинидазы и какие методы диагностики применяются? (ПК-8)

33. В чем различие между недостаточностью биотинидазы и недостаточностью синтетазы голокарбоксилаз? (ПК-6)

34. Каковы особенности тирозинемии и ее типов? (ПК-11)

35. Что представляет собой лейциноз (болезнь кленового сиропа) и каковы его метаболические последствия? (ПК-6)

36. Каковы патогенез и клиника пропионовой и метилмалоновой ацидемий? (ПК-11)

37. Какие нарушения лежат в основе глутаровой ацидемии? (ПК-8)

38. Какие типы нарушений обмена жирных кислот известны и как они проявляются? (ПК-11)

39. В чем заключается патогенез гомоцистинурии? (ПК-6)

40. Какие ферментные дефекты лежат в основе нарушений цикла мочевины? (ПК-6)

41. Какова генетическая основа спинальной мышечной атрофии? (ПК-8)

42. Какие формы первичных иммунодефицитов выявляются при неонатальном скрининге? (ПК-11)

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Тестовые задания закрытого типа

Выберите один правильный ответ.

1. ПРАВИЛЬНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬЮ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ПРИГОТОВЛЕНИИ ХРОМОСОМНОГО ПРЕПАРАТА ЯВЛЯЕТСЯ НАКОПЛЕНИЕ КЛЕТОК В СТАДИИ МЕТАФАЗЫ, ГИПОТОНИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЫ (ОПК-5)

а) фиксация клеток, дифференциальное окрашивание хромосомного препарата, распластывание хромосом на предметном стекле
б) фиксация клеток, распластывание хромосом на предметном стекле, дифференциальное окрашивание хромосомного препарата
в) распластывание хромосом на предметном стекле, фиксация клеток, дифференциальное окрашивание хромосомного препарата
г) распластывание хромосом на предметном стекле, дифференциальное окрашивание хромосомного препарата, фиксация клеток

2. ОГРАНИЧЕНИЕМ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ МАТРИЧНОЙ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ (aCGH) ЯВЛЯЕТСЯ (ПК-5)

а) низкий уровень разрешения
б) неспособность выявлять микродупликации хромосом
в) неспособность выявлять сбалансированные структурные перестройки хромосом
г) неспособность выявлять анеуплоидии

3. НИЖНЯЯ ГРАНИЦА УРОВНЯ РАЗРЕШЕНИЯ ПРИ КАРИОТИПИРОВАНИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ОКРАШЕННЫХ ХРОМОСОМНЫХ ПРЕПАРАТОВ СОСТАВЛЯЕТ (ПК-6)

а) 1 миллион пар оснований
б) 5 миллионов пар оснований
в) 500 тысяч пар оснований
г) 20 миллионов пар оснований

Установите соответствие между двумя группами.

4. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ И МЕТАБОЛИТАМИ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫМИ В ХОДЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА (ПК-8)

1) фенилкетонурия
2) галактоземия
3) врожденный гипотиреоз
4) адреногенитальный синдром
5) муковисцидоз

а) иммунореактивный трипсин
б) фенилаланин
в) фенилпируват
г) общая галактоза
д) тиреотропный гормон
е) 17-гидроксипрогестерон

Тестовые задания открытого типа

Дополните.

1. МЕТОД, СОВМЕЩАЮЩИЙ АНАЛИЗ ХРОМОСОМНЫХ И МОНОГЕННЫХ МУТАЦИЙ ПРИ ПРЕИМПЛАНТАЦИОННОМ ГЕНЕТИЧЕСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ, НАЗЫВАЕТСЯ _____ (ОПК-5)

2. МОЛЕКУЛЯРНО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА МИКРОДУПЛИКАЦИОННОГО СИНДРОМА ВОЗМОЖНА С ПОМОЩЬЮ _____ (ПК-8)

3. ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ В ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ С ДОБАВЛЕНИЕМ ФИТОГЕМАГГЛЮТИНИНА ПРОИСХОДИТ ПРОЛИФЕРАЦИЯ _____ (ПК-5)

4. ПРИ ДОБАВЛЕНИИ КОЛХИЦИНА ПРОИСХОДИТ ОСТАНОВКА МИТОЗА НА СТАДИИ _____ (ПК-6)

5. САМАЯ ЧАСТАЯ ФОРМА АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА, НА КОТОРУЮ ПРИХОДИТСЯ БОЛЕЕ 90% БОЛЬНЫХ, СВЯЗАНА С ДЕФИЦИТОМ _____ (ПК-11)

6. ХАРАКТЕРНЫМ ПРИЗНАКОМ ЛЕЙЦИНОЗА ЯВЛЯЕТСЯ _____ (ПК-8)

7. МЕКОНИАЛЬНЫЙ ИЛЕУС МОЖЕТ ЯВЛЯТЬСЯ ОСЛОЖНЕНИЕМ _____ (ПК-11)

8. РАЗВИТИЕ КАТАРАКТЫ У БОЛЬНЫХ ГАЛАКТОЗЕМИЕЙ СВЯЗАНО С ИЗБЫТОЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ В ХРУСТАЛИКЕ ГЛАЗА _____ (ПК-11)

9. ПРИ НАЛИЧИИ ЗАДЕРЖКИ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ СИМПТОМОВ, ХАРАКТЕРНОГО ЗАТХЛОГО («МЫШИНОГО») ЗАПАХА ТЕЛА, ЭКЗЕМЫ И СНИЖЕНИЯ ПИГМЕНТАЦИИ КОЖИ И ВОЛОС У ПАЦИЕНТА НЕОБХОДИМО ИСКЛЮЧАТЬ _____ (ПК-11)

Вставьте пропущенное слово.

10. НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НА ТИРОЗИНЕМИЮ I ТИПА ПРОВОДИТСЯ ПУТЕМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ _____ МЕТОДОМ ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ (ПК-6)

11. _____ РАССМАТРИВАЕТСЯ КАК ВАРИАНТ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ ПЕРВИЧНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ НЕСООТВЕТСТВИЕМ МЕЖДУ ПРИЗНАКАМИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ И УРОВНЕМ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ (ПК-6)

12. ВОЗМОЖНОСТЬ НАЛИЧИЯ ПОЗДНЕЙ ФОРМЫ _____ СЛЕДУЕТ УЧИТЫВАТЬ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПАТИЕЙ С ПОТЕРЕЙ ЗРЕНИЯ ИЛИ БЕЗ НЕЁ, ОСОБЕННО ПРИ ОТСУТСТВИИ ЭФФЕКТА ОТ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (ПК-8)

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ситуационная задача № 1.

При проведении пренатального скрининга по материнским сывороточным факторам у беременной женщины обнаружены следующие показатели: альфа-фетопротеин — ниже нормы, хорионический гонадотропин — выше нормы, неконьюгированный эстриол — ниже нормы.

Задание:

1. Какую патологию можно заподозрить у плода? (ПК-5)

2. Какие дополнительные обследования необходимо провести? (ПК-6)

3. Какие заболевания необходимо исключить? (ПК-8)

Ситуационная задача № 2.

Пациентка 27 лет обратилась с жалобами на отсутствие беременности и менструаций. Данные анамнеза: состоит в браке два года, за это время беременностей не было. Спонтанного менархе не отмечалось. В 16-летнем возрасте на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов наблюдались кровотечения отмены, после прекращения их приема вновь установилась аменорея. В дальнейшем к врачам не обращалась. По словам матери, в неонатальном периоде отмечались отеки стоп, которые впоследствии самостоятельно регрессировали. В детстве перенесла неоднократные эпизоды отита. Лабораторные показатели: фолликулостимулирующий гормон — 26 мМЕ/мл, лютеинизирующий гормон — 7 мМЕ/мл, тестостерон — 0,18 нг/дл. По данным ультразвукового исследования органов малого таза определяется уменьшенная в размерах гипоплазированная матка, расположенная кпереди, эндометрий истончен, яичники визуализируются в виде линейных тяжей.

Объективно: рост 147 см, масса тела и индекс массы тела соответствуют норме. Отмечаются широкая грудная клетка с широко расставлен-

ными сосками, множественные пигментные невусы, вальгусная деформация локтевых суставов. Артериальное давление на правой руке 138/78 мм рт. ст., на голени 112/70 мм рт. ст., частота пульса 74 в минуту. При аускультации выслушивается мягкий систолический шум слева от грудины.

Задание:

1. Каков наиболее вероятный диагноз? (ПК-5)

2. На основании каких клинических данных его можно предположить? (ПК-6)

3. Какие дополнительные методы обследования следует назначить? (ПК-6)

4. Каков прогноз в отношении репродуктивной функции данной пациентки? (ПК-8)

Ситуационная задача № 3.

Пациентка Л., 31 год, обратилась с жалобами на боли в верхних отделах живота, однократную рвоту. На ЭКГ — подъём сегмента ST в отведениях I, aVL, V4, V6. В семейном анамнезе: дедушка по материнской линии умер скоропостижно в 40 лет, причину не знает; мать перенесла инфаркт миокарда в 47 лет.

Задание:

1. Каков предполагаемый диагноз? (ПК-11)

2. Какие нужны дополнительные исследования? (ПК-5)

3. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз? (ПК-6)

4. Какое требуется лечение? (ПК-8)

Ситуационная задача № 4.

Пациентка А., 18 лет, обратилась к гинекологу для подбора пероральных контрацептивов. При сборе анамнеза выяснилось, что мать паци-

ентки в возрасте 40 лет перенесла тромбоз глубоких вен конечностей и умерла от тромбоэмолии легочной артерии в 55 лет.

Задание:

1. Показано ли генетическое тестирование в данной ситуации? (ПК-5)

2. Если да, как его результаты могут повлиять на подбор контрацептивов? (ПК-8)

Ситуационная задача № 5.

В медико-генетическую консультацию обратилась семейная пара с ребенком 5 лет, у которого недавно была диагностирована гипергликемия, проведено молекулярно-генетическое тестирование и выявлена мутация в гене глюкокиназы. При сборе семейного анамнеза выясняется, что у прадеда, деда и дяди мальчика по материнской линии сахарный диабет, развившийся в возрасте около 45 лет. Со стороны отца семейная отягощенность по диабету отсутствует, хотя у сестры отца был гестационный диабет во время недавней беременности.

Задание:

1. Правы ли родители, которые считают, что ребенок унаследовал диабет от матери? (ОПК-5)

2. Какое лечение показано в данной ситуации? (ПК-8)

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Эталон ответов на тестовые задания закрытого типа

1. б
2. в
3. б
4. 1 — б; 2 — г; 3 — д; 4 — е; 5 — а

Эталон ответов на тестовые задания открытого типа

1. Кариомэппинг.

2. Микроматричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH).

3. Лимфоцитов.

4. Метафазы.

5. 21-гидроксилазы.

6. Запах кленового сиропа мочи.

7. Муковисцидоза.

8. Галактитола.

9. Гиперфенилаланинемию.

10. Сукцинилацетона.

11. Синдром Ван-Вика-Громбаха.

12. Недостаточности биотинидазы.

Эталон ответов на ситуационные задачи

Ситуационная задача № 1.

Описанный профиль (снижение альфафетопротеина и неконьюгированного эстриола, повышение уровня хорионического гонадотропина) характерен для высокого риска трисомии 21 (синдрома Дауна) у плода. Такие результаты являются показанием для инвазивной диагностики (амниоцентез) с последующим кариотипированием. Необходимо исключать другие врожденные пороки, плацентарную недостаточность, задержку развития плода.

Ситуационная задача № 2.

Наиболее вероятный диагноз — синдром Шерешевского–Тернера. Первичная аменорея вследствие овариальной недостаточности, низкорос-

лость, вальгусная деформация локтевых суставов, широкая грудная клетка с гипертелоризмом сосков, аномалии сердца, а также указание на лимфатические отёки в неонатальном периоде представляют собой типичный фенотип данного синдрома. Необходимо проведение кариотипирования, желательно с исследованием расширенного числа метафазных пластинок и/или анализ клеток другой ткани для исключения мозаичной формы. Наличие мозаичного варианта кариотипа 45,X/46,XX могло бы объяснить слабые признаки эстрогеновой стимуляции на фоне приёма комбинированных оральных контрацептивов. Беременность возможна с применением вспомогательных репродуктивных технологий с донорскими ооцитами, спонтанная беременность встречается редко, однако не исключена, особенно при мозаичном варианте кариотипа.

Ситуационная задача № 3.

Наиболее распространенной причиной сердечно-сосудистых катастроф у молодых пациентов являются семейные гиперхолестеринемии. Необходим биохимический анализ крови (липидограмма): определение общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП, триглицеридов; коронарография; УЗИ брахиоцефальных сосудов и артерий нижних конечностей; ДНК-диагностика с определением мутаций в генах *LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1.* При выявлении высоких уровней общего холестерина (более 8 ммоль/л) и холестерина ЛПНП (более 5 ммоль/л) необходимо проводить дифференциальную диагностику со вторичными дислипидемиями (ожирение, сахарный диабет, хронический панкреатит, первичный билиарный цирроз, почечная недостаточность, нефротический синдром, гипо- либо гипертиреоз, прием лекарственных препаратов — бета-блокаторы, глюкокортикоиды и др.). Лечение комплексное: модификация образа жизни (отказ от курения, диета, умеренные физические нагрузки + липидоснижающая терапия (статины, ингибиторы PCSK9, секвестранты желчных кислот, эзетимиб).

Ситуационная задача № 4.

Определение мутаций rs6025 в гене *F5* (лейденская мутация) и rs1799963 в гене протромбина *F2* позволит оценить риск развития тромбоэмолических осложнений при использовании пероральных контрацептивов. Выявление гетерозиготного носительства мутаций в этих локусах будет свидетельствовать о повышении риска тромбофилии в 3–7 раз, гомозиготного — в 80 раз.

Ситуационная задача № 5.

Мутации в гене глюкокиназы часто сопровождаются развитием бессимптомной гипергликемии, которая выявляется случайно при диспансеризации. Гестационный диабет у сестры отца указывает на то, что мутация могла передаться ребенку по отцовской линии. Специального лечения в данной ситуации не требуется, так как достижение нормогликемии маловероятно, но развитие осложнений также не угрожает.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература.

1. Куцев, С. И. Неонатальный скрининг: национальное руководство / под. ред. С.И. Куцева. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 360 с.
2. Ellard S. Emery`s Elements of Medical Genetics. 2017 Jan 1 [cited 2024 Jan 29]; Available from: https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.ACF3E47A&lang=ru&site=eds-live
3. Детская эндокринология: учебник / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, О.А. Малиевский, Т.Ю. Ширяева. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 256 с. — ISBN 978-5-9704-5227-1. – Текст: электронный // ЭБС "Консультант студента": [сайт]. — Режим доступа: https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970452271.html
4. Описательная эпидемиология множественных врожденных пороков развития по данным мониторинга ВПР за 2011-2020 годы / Н. С. Демикова, А. Н. Путинцев // Медицинская генетика. — Том 22. — № 5 (2023 [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jan 29]; Available from: https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsbas&AN=edsbas.A7B3E972&lang=ru&site=eds-live
5. Сорокина Е. В. Генетика человека с основами медицинской генетики: Учебно-методическое пособие / Е. В. Сорокина, М. В. Останина. — Волгоград: ВолгГМУ, 2022. — 92 с. — ISBN 9785965207565. — ЭБС "Букап": [сайт]. — Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/book/genetika-cheloveka-s-osnovami-medicinskoj-genetiki-15853036/
6. Снигур Г. Л. Основы молекулярной генетики: Учебное пособие / Г. Л. Снигур, Э. Ю. Сахарова, Т. Н. Щербакова. — 2-е изд. — Волгоград: ВолгГМУ, 2022. — 96 с. — ISBN 9785965207145. — ЭБС "Букап": [сайт]. — Режим доступа: https://www.books-up.ru/ru/book/osnovy-molekulyarnoj-genetiki-15838564/

Дополнительная литература.

1. Ньюссбаум, Роберт Л. Медицинская генетика []: 397 наглядных иллюстраций, схем и таблиц, 43 клинических случая: переводное издание / Роберт Л. Ньюссбаум, Родерик Р. Мак-Иннес, Хантингтон Ф. Виллард; пер. с англ. А. Ш. Латыпова; под ред. Н. П. Бочкова. — Москва: Гэотар Медиа, 2010. — 620 с.
2. Гинтер, Е.К. Современное медико-генетическое консультирование / Е.К. Гинтер, С.И. Козлова. — Москва: Авторская академия, 2016. — 304 с.

Электронные ресурсы и базы данных.

1. www.omim.org — Online Mendelian Inheritance in Men — онлайн каталог генов и наследственных заболеваний человека.
2. https://www.books-up.ru/ — Медицинская онлайн-библиотека БУКАП
3. https://www.studentlibrary.ru/ — Электронная библиотечная система «Консультант студента»
4. www.elibrary.ru — национальная библиографическая база данных научного цитирования (профессиональная база данных)
5. www.scopus.com — крупнейшая в мире единая реферативная база данных (профессиональная база данных)
6. https://gnomad.broadinstitute.org — Genome Aggregation Database (gnomAD) — международная база данных геномного и экзомного севенирования.
7. https://www.ebi.ac.uk/gwas/ — GWAS Catalog — каталог полногеномных ассоциативных исследований человека.
8. https://www.orpha.net/ — Орфанет — международный портал о редких заболеваниях и орфанных лекарствах.

Тимашева Янина Римовна
Мустафин Рустам Наилевич
Гилязова Ирина Ришатовна
Бермишева Марина Алексеевна
Мурзабаева Салия Шарифьяновна
Хуснутдинова Эльза Камилевна

Профилактика наследственной патологии

Учебное пособие

Подписано к печати 05.08.2026 г.
Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного авторами.
Формат 60x84 $^{1}/_{16}$. Усл.-печ. л. 7,15.
Тираж 122 экз. Заказ № 49.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 222-84-15, e-mail: izdat@bashgmu.ru
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России