

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по УВР и МП
д.м.н., доцент
И.А. Соловьёва
29" июня 2022

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

по дисциплине

Генетика

для подготовки обучающихся по основной профессиональной
образовательной программе высшего образования - программе подготовки
кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности
31.08.30 Генетика

Красноярск

2022

Практическое занятие № 1

Тема: Введение в медицинскую генетику. Организация медико-генетической службы.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Медицинская генетика изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью. Установлено, что половина спонтанных абортов обусловлена генетическими причинами. Не менее 30-40% перинатальной и неонатальной смертности обусловлено врожденными пороками развития и наследственными болезнями с другими проявлениями. Не менее 25% всех больничных коек занято пациентами страдающих болезнями с наследственной предрасположенностью. Большая доля социальных расходов в развитых странах идет на обеспечение инвалидов с детства. Значение основ медицинской генетики позволяет врачу понимать механизмы индивидуального течения болезни и выбирать соответствующие методы лечения. Медико-генетические знания лежат в основе диагностики наследственных болезней, а также направления пациентов и членов их семей на медико-генетическое консультирование для первичной и вторичной профилактики наследственной патологии. Медико-генетические знания способствуют формированию четких ориентиров в восприятии новых медико-биологических открытий, что в полной мере необходимо врачу, поскольку прогресс науки быстро и глубоко изменяет клиническую практику.

Медико-генетическое консультирование – отрасль профилактической медицины, главной целью которой является предупреждение рождения детей с наследственной патологией. Большинство наследственных заболеваний передаются из поколения в поколение, протекают тяжело и прогрессивно, практически не излечимы. Единственная возможность уменьшить медицинский и социальный «груз» этой патологии – проведение профилактических мероприятий посредством медико-генетического консультирования (МГК). В результате МГК больные и/или их родственники с риском наследственного заболевания получают сведения о его последствиях, вероятности развития или наследования, а также способах его предупреждения и лечения.

Формируемые компетенции: УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-7, ПК-9, ПК-12.

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 , комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	20.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	15.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	60.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	120.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1500.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	155.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	20.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1890	

Аннотация (краткое содержание темы):

Генетика - наука о наследственности и изменчивости организмов; изучает механизмы и закономерности наследственности и изменчивости организмов, методы управления этими процессами.

Медицинская генетика изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и

профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью. Образование по медицинской генетике включает основы общей генетики (менделизм, учение о хромосомах, химические основы наследственности), основные положения генетики человека (человек как объект генетического исследования) и клиническую генетику.

Клиническая генетика Прикладной раздел медицинской генетики, т.е. применение ее достижений к клиническим проблемам у пациентов или в их семьях: какая болезнь у пациента (разработка и реализация различных способов диагностики), как ему помочь (лечение), как предупредить рождение больного потомства (прогноз и профилактика).

В настоящее время клиническая генетика основывается на геномике, цитогенетике, биохимической генетике, иммуногенетике, формальной генетике, включая популяционную и эпидемиологическую, генетике соматических клеток и молекулярной генетике.

Задачи медицинской генетики

- какие наследственные механизмы поддерживают гомеостаз организма и определяют здоровье индивида;
- каково значение наследственных факторов (мутации или сочетание определенных аллелей) в этиологии болезней;
- каково соотношение наследственных и средовых факторов в патогенезе болезней;
- какова роль наследственных факторов в определении клинической картины болезней (и наследственных, и ненаследственных);
- влияет ли (и если влияет, то как) наследственная конституция на процесс выздоровления человека и исход болезни;
- как наследственность определяет специфику фармакологического и других видов лечения.

Генетические технологии в медицине и здравоохранении

Теоретические:

- углубление классификации болезней по нозологическому принципу;
- расшифровка патогенеза болезней;
- причины клинического полиморфизма;
- причины хронического течения болезней;
- фармакогенетика.

Клинические:

- диагностика наследственных и инфекционных болезней;
- патогенетическое лечение наследственных болезней;
- генотерапия наследственных, вирусных и онкологических заболеваний;

- производство лекарств на основе генной инженерии;
- все виды профилактики наследственных болезней.

Профилактические:

- генетико-гигиеническое бнормирование факторов окружающей среды;
- предупреждение мутагенных, тератогенных и канцерогенных эффектов;
- разработка вакцин.

Аксиомы медицинской генетики

1. Наследственные болезни являются частью общей наследственной изменчивости человека. Нет резкой границы между наследственной изменчивостью, ведущей к вариациям нормальных признаков, и изменчивостью, результатом которой являются наследственные болезни.

2. В развитии наследственных признаков или болезней принимают участие наследственная конституция (генотип) и внешняя среда. При различных условиях среды могут быть разная степень экспрессии гена и, следовательно, разная выраженность фенотипа.

3. Человечество отягощено огромным грузом разнообразных мутаций, которые накапливались в процессе длительной эволюции. Постоянный мутационный процесс поставляет новые мутации в генофонд человечества, а естественный отбор либо сохраняет и умножает их число, либо приводит к исчезновению.

4. Наследственная отягощенность современного человечества состоит из двух компонентов. Один - это накопленные в процессе эволюции и истории человечества патологические мутации, другой - вновь возникающие наследственные изменения в половых клетках. Количественный объем вновь возникающих мутаций может увеличиваться под влиянием мутагенных факторов среды (ионизирующая радиация, химические вещества и другие факторы).

5. Среда обитания человека в широком смысле слова, границы браков, планирование семьи принципиально изменились и продолжают изменяться. Человек постоянно сталкивается с новыми факторами среды, ранее никогда не встречавшимися на протяжении всей его эволюции, а также испытывает большие социальные и экологические нагрузки. Это приводит к появлению новых видов наследственной патологии - экогенетическим болезням.

6. Прогресс медицины и общества приводит к увеличению продолжительности жизни больных с наследственными болезнями, восстановлению у них репродуктивной функции и, следовательно, к увеличению их числа в популяциях. Больной или носитель патологического

здатка является полноправным членом общества и имеет равные права со здоровыми людьми.

Фенотип совокупность всех внешних и внутренних признаков организма, которая является результатом взаимодействия генотипа и условий среды, в которых развивается организм. Фенотип никогда не бывает отображением всего генотипа, а всегда характеризует лишь ту часть его, которая реализуется при данных условиях.

Фенотипические признаки делятся на 4 класса.

- 1.морфологический (вес, рост);
- 2.функциональные (давление);
- 3.иммунологические (разные группы крови);
4. биохимические (те реакции и ферменты, которые лежат в основе обмена веществ у вида. Первые три класса реализуются в фенотипе через 4 класс.

Генотип совокупность наследственных зачатков (генов), заключенная в диплоидном наборе хромосом. Генотип любого организма формируется в момент оплодотворения в результате объединения в зиготе генома отца и матери. В зиготе наследственные зачатки всегда парные. Генотип записывают по зиготе. Зиготы делят на гомо и гетерозиготы.

Гомозигота Диплоидный организм или клетка, несущий идентичные аллели гена в гомологичных хромосомах.

Гетерозигота Диплоидная клетка или организм, у которого гомологичные (парные) хромосомы несут разные формы (аллели) того или иного гена.

Генофонд понятие из популяционной генетики, описывающее совокупность всех генных вариаций (аллелей) определённой популяции. Популяция располагает всеми своими аллелями для оптимального приспособления к окружающей среде. Можно также говорить о едином генофонде вида, так как между разными популяциями вида происходит обмен генами.

Медико-генетическая служба (МГС) является специализированным видом медицинской помощи населению Российской Федерации. Она создается Минздравом России и территориальными органами здравоохранения в целях проведения мероприятий по выявлению, профилактике и лечению наследственных и врожденных заболеваний, по снижению обусловленных ими детской заболеваемости, смертности и инвалидизации.

Основным видом деятельности учреждений МГС является профилактика врожденной и наследственной патологии путем организации и проведения ретро- и проспективного медико-генетического консультирования, пренатальной диагностики, прееклинической диагностики у новорожденных наследственных болезней, направление больных на лечение и диспансерное наблюдение семей с наследственной патологией.

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

1.3. Принцип инфраструктуры МГС - территориальный, основанный на создании и развитии материальных, кадровых и финансовых ресурсов здравоохранения для обеспечения гарантируемых видов медико-генетической помощи семьям, отягощенным наследственной и врожденной патологией: медико-генетическое консультирование, пренатальная диагностика, скрининг новорожденных на поддающиеся коррекции наследственные болезни (НБ), социально-медицинская реабилитация наследственных больных.

1.4. МГС охватывает районный, городской, региональный (областной, краевой, республиканский) и федеральный уровни, обеспечивая максимальное приближение к месту жительства обслуживаемых контингентов населения оказание специализированной помощи.

Структура и задачи медико-генетической службы

2.1. В задачи районного (городского) уровня входит выявление семей, отягощенных наследственной и другой патологией, их учет и направление в региональное медико-генетическое учреждение, диспансерное наблюдение за лицами с выявленной патологией, распространение медико-генетических знаний среди врачей, среднего медперсонала и населения района.

Эти задачи осуществляются путем возложения (по совместительству) функциональных обязанностей на врача, прошедшего специализацию по медицинской генетике, или введения в штат ЦРБ, ГБ врача-генетика (при наличии объема работы).

2.2. Региональный уровень.

В областном, краевом, республиканском центре или городах областного, краевого, республиканского подчинения организуется как самостоятельное учреждение или в составе ЛПУ медико-генетическая консультация (МГК), объединяющая на административной или функциональной основе всех специалистов-генетиков других учреждений.

Региональная МГК обеспечивает на территории следующие виды медико-генетической помощи:

2.2.1. Медико-генетическое консультирование семей и больных с наследственной и врожденной патологией, используя при уточнении диагноза генеалогический анализ, синдромологический метод, цитогенетические методы исследования.

2.2.2. Пренатальный скрининг беременных на распространенные хромосомные болезни и врожденные пороки развития ЦНС на основе ультразвукового исследования и оценки материнских сывороточных маркеров (АФП, ХГЧ), а также пренатально-цитогенетическую диагностику хромосомных болезней в группах риска.

2.2.3. Пренатальную диагностику распространенных наследственных и врожденных болезней на основе 2-этапного ультразвукового скрининга (I этап - общакушерский, II этап - подтверждающее УЗИ в МГК), а также пренатально-цитогенетическую диагностику хромосомных болезней в возрастной группе риска (женщины 39 лет и старше).

2.2.4. Селективный скрининг семей и больных на наследственные болезни обмена.

2.2.5. Организационное обеспечение массового скрининга новорожденных на фенилкетонурию (ФКУ) и врожденный гипотиреоз (ВГ) совместно с акушерской и педиатрической службами территории.

2.2.6. Направление семей и больных со сложными случаями патологии в региональную МГК или федеральный МГЦ для уточнения диагноза и генетического консультирования.

2.2.7. Ведение территориального регистра семей и больных с наследственной и врожденной патологией и их диспансерное наблюдение.

2.2.8. Пропаганду медико-генетических знаний среди населения.

Региональная МГК в своем составе имеет: отделение медико-генетического консультирования, лабораторию цитогенетической диагностики, лабораторию неонатального и биохимического селективного скрининга на наследственные болезни обмена (НБО), лабораторию пренатальной диагностики.

2.3. Межрегиональный уровень.

На базе НИИ или областной МГК с целью расширения видов медико-генетической помощи, эффективного использования диагностической базы создается межрегиональная медико-генетическая консультация (МР МКГ). Кроме функций региональной МГК, на базе которой она организована, МР МКГ осуществляет дополнительно: массовый скрининг новорожденных на ФКУ и ВГ и подтверждающую диагностику в предположительно

выявленных случаях патологии, консультирование и диагностику при сложных случаях патологии по направлениям областных МГК, обеспечивает организацию необходимого лечения выявленных случаев больных с ФКУ и ВГ.

МР МГК организует и проводит контроль качества всех исследований, проводимых медико-генетическими учреждениями на территории региона.

МР МГК включает следующие структурные подразделения: отделение медико-генетического консультирования, лабораторию цитогенетической диагностики, лабораторию биохимического селективного скрининга НБО, лабораторию массового скрининга на ФКУ и ВГ, лабораторию пренатальной диагностики.

2.4. Федеральный уровень.

На базе ведущих НИИ и клиник создаются медико-генетические центры (МГЦ), в т.ч. специализированные, в задачу которых входит: консультирование сложных случаев патологии, подтверждающая цитогенетическая, биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика сложных и редких случаев НБ; разработка, апробация и внедрение новых методов диагностики, лечения и реабилитации, подготовка и повышение квалификации специалистов медико-генетических учреждений путем организации стажировки на рабочем месте, осуществление контроля качества работы медико-генетических учреждений, организация в специализированных отделениях лечения детей с выявленными НБО, ведение регионального регистра семей и больных с редкой наследственной патологией, разработка научно-практических программ по заказам Минздрава или отдельных территорий.

Порядок развертывания и принципы функционирования

3.1. Формирование службы и развертывание ее учреждений - поэтапное, обусловленное необходимостью подготовки специалистов по разным направлениям работы подразделений службы, модернизации материально-технической базы функционирующих учреждений и создания диагностической базы во вновь организуемых подразделениях.

3.2. Региональные МГК создаются на основании приказов соответствующих территориальных органов управления здравоохранением.

3.3. Штаты учреждений МГС рассчитываются соответственно численности населения, рождаемости и потребностям в разных видах медико-генетической помощи для каждой территории с учетом нормативных объемов работы, определяемых "Регламентацией работы учреждений и специалистов медико-генетической службы".

3.4. Региональные МГК отчитываются о своей работе перед органами управления здравоохранением территории, разрабатывают и представляют предложения по улучшению материально-технической базы, обеспечению кадрами, штатной структуре, исходя из задач своей деятельности и объемов требуемой медико-генетической помощи.

3.5. МР МГК организуются Минздравом Российской Федерации при согласовании с территориальными органами управления здравоохранением. Они отчитываются в своей работе перед Минздравом Российской Федерации и территориальным органом управления здравоохранением. Под руководством Минздрава Российской Федерации и органа управления здравоохранением МР МГК осуществляет дальнейшее развитие материально-технической базы с учетом объемов и видов оказываемой помощи населению, решают вопросы штатной структуры и финансового обеспечения работы МГК.

3.6. Федеральные МГЦ организуются Минздравом Российской Федерации на базе головных научно-исследовательских институтов и клиник. Федеральные МГЦ отчитываются в своей работе перед Минздравом России, согласовывают с ним свою штатную структуру и финансирование в соответствии с задачами и планируемым объемом проводимых работ.

3.7. Минздрав Российской Федерации осуществляет программу целевого финансирования МГС для обеспечения основной диагностической базы (оборудование, средства диагностики), специфической профилактики и лечения; организует подготовку специалистов; поддерживает федеральными ресурсами подразделения, входящие в МГС и работающие в соответствии с данным Положением.

В последние десятилетия, как известно, широко развернулись дискуссии, связанные с перспективами применения к человеку методов генетики. Этот, казалось бы, сугубо научный интерес неожиданно высветил и широкие мировоззренческие, социальные и этические вопросы, с ним сопряженные. Специфика этических проблем медицинской генетики состоит также в том, что предметом генетической практики является забота о еще не родившемся ребенке.

Когда речь идет об опасности или безопасности генетически модифицированного мира, то самые распространенные точки зрения основываются преимущественно на "общих соображениях и здравом смысле". Например:

в природе и так все разумно устроено, любое вмешательство в нее только все ухудшит;

поскольку сами ученые не могут со 100% гарантией предсказать все, особенно, отдаленные, последствия выпуска в природу трансгенных организмов, не надо этого делать вообще;

за миллиарды лет эволюции Природа перепробовала все возможные варианты создания живых организмов, и ничего плохого не произошло, почему это должно получиться у человека?

в Природе и так постоянно происходит перенос генов между разными организмами (в особенности, между микробами и вирусами), так что ничего принципиально нового трансгенные организмы в Природу не добавляют.

Генетическая инженерия способна, с одной стороны, привести к избавлению человечества от многих бед, в частности от наследственных болезней, а с другой стороны, в результате экспериментов и манипуляций с генами привести к результатам, представляющим угрозу человеку и человечеству. Этическая оценка уже достигнутого отличается многообразием точек зрения. Оптимисты видят огромные перспективы, открывающиеся в области генетической терапии и биотехнологии. Оптимистическое отношение более свойственно ученым - непосредственным участникам работ, молекулярным биологам, генетикам. Другая точка зрения более распространена среди юристов и философов. Те, кто ее придерживается, весьма озабочены возможностью генетических изменений, которые, однажды начавшись, могут "изменить генетический портрет человечества настолько, что в соотнесении с последствиями этой "революции" могут показаться ничтожными последствия существовавших войн и катастроф". Понятно, что представители как первой, так и второй точек зрения заинтересованы в формировании законодательной базы, благоприятствующей их интересам. Эти позиции чрезвычайно трудно поддаются сравнению, поскольку в основе первой лежит прагматический аргумент и фактологически подтвержденная база. Однако само присутствие в качестве философской основы принципа прагматизма не делает эту точку зрения предпочтительной *a priori*. Аргументы второй группы, более связаны с вероятностью, нежели с конкретным фактом, но именно отсутствие утилитарной этики, когда речь идет о человеке (согласно Канту человек не может рассматриваться как средство для осуществления любой, даже самой благой цели) позволяет прислушиваться к ней. Дискуссии вокруг геной инженерии свидетельствуют о том, что этические ценности могут и должны определять направление исследований в этой, да и в других сферах познания.

Основной этической проблемой современной медицинской генетики считается вопрос конфиденциальности генетической информации, произвольность проведения генетического тестирования, доступность

медицинской генетической помощи и т.д. Манипулирование с генетическим материалом и клетками человека сопряжено с взятием образцов биоматериала у индивидов для диагностики или экстракорпоральных изменений в интересах данного лица или его родственников. В этом случае наибольшую опасность может представлять дискриминация отдельных лиц или групп на основе полученной о них генетической информации, что может навредить не только пациенту, но и родственникам. Это может обусловить потерю работы, нарушение брачного контракта и т.д.

Известно, что успешно излечивается только очень малый процент наследственных заболеваний [16]. Медицина, в основном, ограничивается профилактикой и методами диагностики. Тогда возникает другой вопрос. Если информация касается вероятности тяжелого психического или соматического заболевания, обязан ли врач-генетик предоставить полную информацию родственникам во избежание возможного несчастья? И захочет ли человек знать собственную судьбу, если он не сможет избежать ее? В этом случае генетический диагноз может оказаться тяжким бременем для пациента и его семьи и стать основой для их социальной дискриминации.

Кроме того, введение в организм человека генетического материала аутологического или чужеродного происхождения для коррекции работы его генома или иные способы генотерапии затрагивают интересы как непосредственно обследуемых или проходящих лечение лиц, так и их родственников и потомков: их здоровье, семейное положение, страхование, трудоустройство, собственность и др.

Известно, что главные опасности генной терапии связаны с вирусной природой носителя трансгена. Такой вирус не должен заражать других людей и не должен инфицировать половые клетки пациента, чтобы не передать трансген потомству и сделать его трансгенным. Однако считается, что в настоящее время технологии генной терапии, при их разумном выборе, не несут пациентам опасности, выходящей за рамки обычных медицинских процедур.

В настоящее время генная инженерия технически несовершенна, так как она не в состоянии управлять процессом встраивания нового гена. Поэтому невозможно предвидеть место встраивания и эффекты добавленного гена. Даже в том случае, если местоположение гена окажется возможным установить после его встраивания в геном, имеющиеся сведения о ДНК очень неполны для того, чтобы предсказать результаты.

Возможность клонирования вызвала большой ажиотаж в области религии, этики, защиты прав человека.

Практически все религиозные учения настаивают, что появление человека на свет - в «руках» высших сил, что зачатие и рождение должно происходить естественным путем. Клонирование посягает на божественную сущность происхождения человека, что является грехом. Клонирование может привести не только к разрушению уз брака, но и привести к распространению неведомых болезней. Ученые же говорят как раз об "исправлении" тех генетических дефектов, которые и возникли-то благодаря божьему промыслу.

С этической стороны клонирование человека также вызывает большие опасения. Во-первых, становление человека как личности, базируется не только на биологической наследственности, оно определяется также семейной, социальной и культурной средой. А, следовательно, никаким образом нельзя добиться полного соответствия копии с прототипом (донором).

Клон вырастает из взрослой клетки, в генетической структуре которой на протяжении многих лет происходили так называемые соматические мутации. При естественном оплодотворении мутировавшие гены одного родителя компенсируются нормальными аналогами другого родителя. При клонировании такой компенсации не происходит, что чревато для клона риском заболеваний, вызываемых соматическими мутациями: рака, артрита, иммунодефицитов.

Клонированный организм будет нести на себе груз генетических мутаций донорской клетки, а значит, ее болезни, признаки старения и т.п. Следовательно, онтогенез клонов не идентичен онтогенезу их родителей: клоны проходят другой, сокращенный и насыщенный болезнями жизненный путь. Знаменитая овца Долли, появившаяся на свет в результате клонирования в 1997 г., стала стареть с невероятной скоростью. Через два календарных года, в 1999 г. выяснилось, что ее биологический возраст составил целых шесть лет! Донором клетки, с которой была скопирована Долли, была в свое время как раз шестилетняя овца, - получается, что новорожденная быстро наверстала заложенные в ее геноме данные о возрасте. Можно утверждать, что клонирование не несет омоложения, возврата молодости, бессмертия. Таким образом, метод клонирования нельзя считать абсолютно безопасным для человека.

Результатом клонирования может стать обеднение генофонда. При бесполом размножении запрограммированность генотипа определяет меньшее разнообразие взаимодействий развивающегося организма с изменяющимися условиями среды.

Что касается методического аспекта проблемы, то нетрудно представить, что из-за недостаточного совершенства самой технологии клонирования в ходе, увы, неизбежных неудач, сотнями обречённых на страшные патологии будут страдать невинные дети. Неумолимая статистика показывает, что, если сейчас кто-то решится попытаться воспроизвести точную копию человека, у него есть только один шанс из трёхсот возможных (коэффициент выхода живых особей 0,36%, процент гибели развивающихся реконструированных яйцеклеток в плодный период развития 62%). Следовательно, при клонировании человека каждая "неудачная копия" окажется физически или умственно неполноценной, но при этом полноправным человеком и за него ответственность будет нести фактически все человечество.

Следовательно, для клонирования человека очень важно свести к минимуму риск, который, тем не менее, в определенной степени все равно останется, риск дефектного развития реконструированной яйцеклетки, главной причиной которого может быть неполное репрограммирование генома донорского ядра.

Возникает также вопрос: может ли женщина - донор яйцеклетки выдвигать свои права на появившегося в результате ребенка, в клетках которого нет ни одной ее хромосомы, но зато присутствует ее личная - митохондриальная - ДНК? Молекулы ДНК, наследственный материал, содержатся не только в ядре клетки, но и в цитоплазме, в митохондриях - органеллах, ответственных за энергетику клетки. В отличие от ядерной, митохондриальная ДНК попадает в следующее поколение только через материнскую яйцеклетку. Отцы никогда не передают свои митохондрии детям. Как участвует эта митохондриальная ДНК в наследственности, пока никто точно сказать не может. Но как-то наверняка участвует, если передается от матери всем ее детям, а потом от дочерей к их детям и т.д. Иными словами, все мы содержим в своих клетках митохондриальную ДНК общей для всех нас праматери Евы. Если так, то и все разговоры о клонировании организмов - пока пустые мечтания. Пересаживают-то только ядерные гены, а митохондриальные гены у клонированного организма будут от той клетки, куда пересадили ядерные гены, т.е. чужие. Ребенок, в свою очередь, может сказать, что у него имеются две генетические матери - по хромосомной и по митохондриальной ДНК. А значит вполне возможно, что юристам со временем придется рассмотреть и вопрос о праве собственности на свою ДНК - ведь клетки могут быть взяты без согласия человека. Юридическая сторона проблемы должно затрагивать также вопрос клеток умершего человека. Встает вопрос, кто имеет право распоряжаться

генетическим материалом умершего для последующего его клонирования? Может ли индивид, чьи клетки были клонированы после смерти, считаться отцом (матерью)? Кроме того, возникает необходимость в создании правовой базы, на основании которой можно избежать злоупотребления клонированием. Например, существует причина полагать, что предрасположенность к жестокости и убийству генетически предопределяются. Поэтому клонирование осужденных убийц и других жестоких преступников необходимо запретить.

Следует признать, что говорить о клонировании человека можно лишь сугубо теоретически. Очевидно, что сегодня вероятность отрицательных последствий этой процедуры значительно перевешивает ее выгоды, поэтому, по мнению многих ученых и философов, работы по клонированию человека, как в настоящее время, так и в ближайшем будущем проводить нецелесообразно.

Этические проблемы, относящиеся к стволовым клеткам, отличаются рядом особенностей. В обычной клинической практике этические коллизии возникают и решаются, как правило, между двумя участниками - пациентом и врачом. В случае же применения стволовых клеток к этому прибавляется третья сторона - донор стволовых клеток. Проблема получения стволовых клеток, их культивирование и трансплантация составляют самостоятельный поток сложных этических проблем.

Центральный вопрос, вокруг которого строятся дебаты по эмбриональным стволовым клеткам, - это нравственный и юридический статус эмбриона. Получение колонии стволовых клеток из раннего эмбриона означает гибель этого эмбриона, отказ ему в возможности развиваться в полноценный организм. Если эмбрион - это человеческое существо, личность, то с ним непозволительно делать ничего, что недопустимо делать с человеком (умышленно умерщвлять, увечить, причинять боль и т.д.). Если эмбрион на ранней стадии развития - это лишь горстка клеток, то ни этические нормы, ни закон не могут запретить использование его для самых разных общественно полезных целей. Если это промежуточная форма жизни, то использование его в принципе возможно, но с определенными оговорками.

Тема статуса эмбриона сопрягается с вопросом о законности произвольных абортов. Но при этом в случае стволовых клеток проблема статуса эмбриона приобретает новое измерение. Это связано с мотивацией данного рода научных исследований, а именно поиск новых, более эффективных способов лечения тяжелых заболеваний, для которых объективно не существует противоядия в современной медицине. Поэтому,

по мнению многих, традиционные аргументы против аборта или репродуктивного клонирования не могут быть полностью применимы к исследованиям стволовых клеток.

Вопрос правового и нравственного статуса эмбриона - это вопрос не столько естественнонаучный, сколько биоэтический и религиозный. Здесь сталкиваются две идеологические установки, за каждой из которых стоит глубоко прочувствованное нравственное обоснование. С одной стороны, это установка на благоговение перед человеческой жизнью, исходным пунктом которой, как бы это ни оспаривалось, все же является оплодотворение. С другой стороны, это стремление избавить больных людей от страданий.

Хотя для большинства людей вопрос об использовании эмбриональных стволовых клеток является очень сложным и выбор того или иного решения не однозначен, в различных религиозных течениях уже сложилось вполне определенное мнение по данному вопросу.

Римско-католическая и православная церковь, а также многие протестанты говорят о том, что жизнь человеческой личности начинается в момент оплодотворения яйцеклетки. Эмбрион - это уже индивид, только на ранней стадии развития. В этом случае уничтожение эмбриона равноценно убийству человека. При таком видении использование человеческого эмбриона вне зависимости от целей представляется аморальным.

Противоположная позиция принадлежит широкому спектру либеральных протестантских традиций и состоит в том, что становление человека не привязано к определенному моменту во времени, а зависит от опыта общения с окружающим миром, от способности воспринимать то, что придает жизни смысл и ценность. Появление личности здесь рассматривается именно как становление, как постепенный процесс, растянутый во времени, протекающий уже после рождения человека на свет. В таком понимании ранний эмбрион не является человеком, и нет ничего плохого в использовании его в благородных медицинских целях.

Еще более либерален в отношении этой проблемы современный иудаизм. В талмудической традиции оплодотворение яйцеклетки вообще не рассматривается как начало жизни человеческой личности. Человеческий статус приобретается на более поздней стадии развития эмбриона. Кроме того, за пределами женской утробы у эмбриона вообще нет никакого правового статуса, а значит эмбрион, полученный *in vitro* и не предназначенный для имплантации, может без каких-либо оговорок использоваться в медицинских исследованиях, что соответствует другой важнейшей для иудаизма концепции - сохранения жизни и здоровья человека как первоочередной нравственной задачи.

По представлениям мусульман, эмбрион наделяется душой лишь на 40-й или 120-й день после оплодотворения (в зависимости от конкретной трактовки Корана), что снимает какие бы то ни было ограничения и оговорки, так как стволовые клетки культивируются из 5-6-дневного эмбриона.

Наличие колоссальных идеологических расхождений по биоэтике стволовых клеток вызывает осознанную необходимость серьезного государственного регулирования. Проблематика статуса эмбриона и в частности стволовых клеток является общечеловеческой дилеммой, которая получает то или иное звучание в любом обществе. Во всем мире на национальном, региональном и международном уровне наблюдаются попытки, с одной стороны, подвести проблематику стволовых клеток под существующую нормативно-правовую базу, и с другой стороны, выработать новый пласт законодательства и ведомственную базу специально для регулирования исследований со стволовыми клетками.

Евгеника является наиболее яркой областью использования генетики, вызывающей наибольшее количество вопросов. Одним из наиболее сложных вопросов является определение способа выделения элиты, чей генофонд является ценностью и должен быть сохранен и воспроизведен в последующих поколениях. Известно, что спартанцы сформировали тип непобедимого воина, выиграли Пелопонесскую войну у Афин, но при этом Спарта не знала великих полководцев. Бесполезность отбраковки "вредных" генов показали и эксперименты нацистов: в свое время в фашистской Германии были практически уничтожены психические больные, и сначала действительно рождалось меньше детей с отклонениями. Но прошло 40-50 лет, и сейчас процент психических больных в Германии такой же, какой был раньше.

Другой камень преткновения является то, что евгеника пытается контролировать сложные поведенческие признаки людей, интеллект и одаренность, которые определяются большим числом генов. Характер их наследования очень сложен. К тому же в развитии таланта и интеллекта большую роль играют культура, язык, условия воспитания, образование и, конечно, момент удачи, хотя с этим можно и не согласиться. Все это передается ребенку не через гены, а с помощью общения с близкими людьми и учителями. Не стоит забывать и о том, что талант - это не присутствие каких-то особых генов, а, как правило, их уникальное, удивительное сочетание, которое не повторяется в поколениях. Кроме того, известно, что многие гении страдали тем или иным заболеванием, которое делало их с евгенической точки зрения «вредным материалом». Н.К.Кольцов в статье

«Улучшение человеческой породы» отмечал, что «эпилепсия или помешательство (сочетаются) с высоким талантом и даже с гениальностью». Здесь мы приближаемся к давнему и неразрешимому вопросу о соотношении нормы и аномалии. Патология и норма находятся в диалектической взаимосвязи, каждая патология дает более ясное представление о норме.

В свое время ученые (в основном генетики, антропологи и психиатры) принимали самое активное участие в научном обосновании необходимости проведения политически направленной программы для спасения генетического здоровья нации. Точное число жертв этой евгенической программы трудно установить. Так в январе 1940 года в психиатрических клиниках впервые был применен отравляющий газ диоксид углерода для эвтаназии больных. Многие психиатрические больные попадали в статистику естественной смерти, поскольку были попросту заморены голодом или умерли после умышленного заражения тяжелым инфекционным заболеванием.

Ещё одной проблемой является изменение половой структуры общества, как например, в Юго-Восточной Азии широко практикуют диагностику пола плода и часто абортируют девочек. Тем самым нарушается естественное соотношение мальчиков и девочек.

С точки зрения евгеники, опасность “вырождения” особенно актуальна для индустриально развитых стран. Ухудшение экологической обстановки на планете (озоновые дыры, повышение уровня радиации, экологические яды, мутагены и канцерогены в окружающей среде) приводит к накоплению в генах людей вредных и ненужных изменений - мутаций. Такое накопление мутаций получило название генетического груза. Мутации приводят к ухудшению здоровья, различным психическим отклонениям, патологиям. Одной из причин роста генетического груза является развитие медицины, которое позволяет дойти до репродуктивного возраста лицам, имеющим значительные врожденные генетические аномалии или заболевания. Эти заболевания ранее были препятствием к передаче дефектного генетического материала следующим поколениям. Евгенические методы направлены на то, чтобы остановить генетическое вырождение населения.

В настоящее время евгенические принципы частично реализуются в рекомендациях по желательной/нежелательной беременности - пока что такие оценки проводятся на основании опроса и/или биотестирования лишь небольшой категории лиц, входящих в так называемую «группу риска».

Социальной компенсацией для лиц, не имеющих шансов на рождение собственного здорового потомства, являются методы искусственного оплодотворения, а также институт усыновления. В ряде стран уже доступна

дородовая диагностика эмбриона, развившегося в результате искусственного оплодотворения (при числе клеток около 10). Определяется наличие маркеров около 6000 наследственных заболеваний, после чего решается вопрос о целесообразности имплантации эмбриона в матку. Это позволяет иметь собственного ребёнка парам, ранее не рискующим из-за высокого риска наследственных заболеваний. С другой стороны, некоторые специалисты считают, что практика вмешательства в природное разнообразие генов несёт в себе определённые скрытые риски. Тем не менее, эти методы разработаны не для улучшения генофонда человека, а для помощи отдельным парам в осуществлении их желания иметь ребёнка.

Первые правовые документы, касающиеся вопросов генетики человека, были сформированы на основе заключений конференции 1975 года, проходившей в Азиломаре, участниками которой являлись крупнейшие специалисты в области молекулярной генетики. Впервые на этой конференции был выработан принцип классификации степеней опасности, составлен список запрещённых экспериментов, а также указана необходимость законодательной регламентации и наблюдения в отношении генноинженерной деятельности. Наиболее важными юридическими документами в настоящее время являются:

«Всеобщая декларация о геноме человека и о правах человека», принятая на Генеральной ассамблее ЮНЕСКО в 1997г.;

«Конвенция Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с приложениями биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине», принятая в 1996 году странами - участниками Евросовета и впоследствии дополнительная протоколом, запрещающим клонирование человека;

Рекомендация №P(92)3 Комитета Министров Совета Европы по проблемам диагностики и массового генетического обследования населения, проводимого в целях охраны здоровья;

Руководство ВОЗ «Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services», посвященное этическим проблемам медицинской генетики. (1997 год).

Заявление ВОЗ в отношении клонирования человека («Declaration sur le clonage», Rapp. №756-CR/97) (1997 год).

Ценностная ориентация субъекта, сопровождая процесс познания, пронизывая его, определяет важность для науки той или иной идеи, способна определять стратегию исследований в науке. В то же время неверные оценки чреватые серьёзными последствиями для науки. Квалификация идеи как незначимой, особенно до выявления того, истинна она или ложна, способна

ошибочно представить ее как ложную и тем самым нанести большой вред познанию природы. Новые знания, получаемые человеком - это естественный фактор его собственной эволюции. Самопознание, научное исследование не несут в себе ни добра, ни зла. Главное - в чьих руках они находятся.

Среди биологических наук, возможно, наибольшее значение для гуманитарных проблем имеет генетика. Ее значимость, прежде всего - в философских и исторических приложениях: откуда произошло человечество, что с ним может быть дальше, каково его место в системе природы. Ее значимость - и в непосредственно практических проблемах: физическое и психическое здоровье, восприимчивость к обучению и воспитанию, податливость к давлению материальной и социоэкономической среды, формирующим личность. Более того, теоретические и практические приложения не относятся к непересекающимся сферам, они взаимозависимы.

Перед генетикой стоят очень серьезные для человека проблемы. Исследования в этой области очень важны для решения многих медицинских вопросов, связанных прежде всего с различными наследственными болезнями. В наше время медико-биологические науки и технологии достигли такого уровня, что на их основе можно не только описывать в терминах молекулярных структур и процессов тонкое строение отдельных частей тела и их согласованную работу, но и создавать принципиально новые методы диагностики, лечения и профилактики многих заболеваний. Достижения в области генетики позволяют оценивать способности и возможности каждого человека, выявлять различие между популяциями, оценивать степень приспособленности конкретного человека к той или иной экологической обстановке. По последовательностям ДНК можно устанавливать степень родства людей. Метод «генетической дактилоскопии» с успехом применяется в криминалистике. Сходные подходы можно использовать в антропологии, палеонтологии, этнографии, археологии.

Медицинская демография. Современные медико-демографические процессы и их оценка.

Демография - это наука о население (народонаселении). Медицинская демография - это наука, которая изучает влияние социально-медицинских факторов на процессы механического и естественного движения населения и разрабатывается рекомендации по улучшению показателей здоровья населения.

Демография изучает население по двум основным направлениям - это изучение статистики населения и изучение динамики населения.

Статика населения - численность и состав населения на определенный территории на какой-то момент. Состав населения изучается по ряду признаков: пол, возраст, социальные группы, профессии, уровень образования, семейное положение и т.д.)

Динамика населения изучает изменение численности населения за какой-то период времени. Включает в себя два вида движения населения:

Механическое движение - происходит под влиянием миграционных процессов.

Естественное движение происходит в результате естественных биологических процессов - рождаемости и смертности.

Основным способом изучения статистики населения является перепись.

Требования к проведению переписи:

Всеобщность

Поименная (при дальнейшей обработке данные обезличиваются)

Непосредственное получение сведений от респондента (паспорт не требуется). Должна соблюдаться строгая тайна переписи.

Численности населения в России в настоящее время составляет около 148 млн. человек (53% женщины, 47% мужчины).

Разность в численности мужчин и женщин происходит в основном за счет старших возрастных групп. В возрасте 60 лет и старше на одного мужчину приходится три женщины. При рождении численность мальчиков превышает численность девочек: на 105 мальчиков рождается 100 девочек.

К 30-м годам число мужчин сравнивается с числом женщин. Есть условия для повышения уровня брачности и рождаемости. Для практического здравоохранения важен возрастной состав населения, так как он тоже влияет на показатели воспроизводства населения.

Смертность населения.

Взаимодействие между процессами рождаемости и смертности обеспечивают процессы воспроизводства населения. Общую характеристику смертности дает коэффициент общей смертности. Это число умерших за год на 1000 населения. Этот коэффициент зависит от возрастного состава населения. Более точными являются показатели смертности по отдельным группам: по полу и по возрасту (возрастно-половые показатели смертности).

Уровень смертности обусловлен сложным взаимодействием факторов, среди которых доминирующее место занимают социально-экономические условия: уровень благосостояния, образования, питания, жилищные условия, экологические факторы и т.д.)

Динамика смертности по отдельным причинам: увеличение смертности от несчастных случаев отравлений и травм, от болезней органов дыхания, пищеварения, туберкулеза; врожденных аномалий, новообразований. Имеют значение такие инфекционные заболевания, как дифтерия, дизентерия и корь. Увеличение смертности на 2/3 обусловлено ростом смертности лиц трудоспособного возраста. 29% всех умерших - это люди трудоспособного возраста. Основная причина смерти лиц трудоспособного возраста - несчастные случаи, отравления и травмы. У мужчин они являются причиной смерти каждого 2-го умершего, у женщин - каждой 3 умершей. В трудоспособном возрасте смертность мужчин в 4 раза превышает смертность женщин. По всем причинам мужчины умирают чаще. От болезней органов дыхания в 6 раз чаще, от несчастных случаев, отравлений и травм в 5 раз чаще, от сердечно-сосудистых заболеваний в 4 раза.

Показатель смертности населения трудоспособного возраста в нашей стране превышает соответствующий показатель в развитых странах примерно в 2.5 - 4 раза, а общий показатель смертности примерно одинаков.

Младенческая смертность.

Это число детей умерших до года на 1000 родившихся живыми. Существует 2 способа расчета младенческой смертности (см. практические занятия). Динамика младенческой смертности: в 1913 году в России 240.7 промилле. В 1994 году 18.6 промилле, в СПб (1994) - 15.8 промилле, в 1995 - 14.1 промилле.

Самый низкий уровень младенческой смертности в Японии (5 промилле), в скандинавских странах 6-7 промилле, в США - 10 промилле. В Дагестане, Красноярском крае, Иркутской, Амурской областях уровень младенческой смертности значительно выше среднереспубликанского уровня.

Факторы влияющие на младенческую смертность:

Пол ребенка: мальчики умирают чаще чем девочки. Младенческая смертность у недоношенных детей выше.

Возраст матери: самая низкая младенческая смертность у детей родившихся у матерей возраста 20-30 лет. Наибольшая смертность детей наблюдается у первенцев и после 6-7 ребенка. Самый здоровый 4 ребенок.

Социально-этнические факторы (в странах с высокой рождаемостью высокая младенческая смертность).

Здоровье женщины (аборты).

В России 3.5 млн. из 5 млн. беременных в год. Аборт не является средством планирования семьи.

Структура причин младенческой смертности в России:

Болезни перинатального периода (гипоксия, асфиксия, родовая травма, внутриутробная инфекция).

-Врожденные аномалии развития

-Болезни органов дыхания

-Инфекционные заболевания

Врожденные и наследственные заболевания и синдромы, приводящие к частичному, нарушению жизнедеятельности и социальной дезадаптации, дают право на установление ребенку инвалидности сроком на 5 лет, а олигофрения или слабоумие различного генеза, соответствующие степени идиотии или имбецильности, — на срок до достижения 16-летнего возраста.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Этиология наследственных болезней.
2. Патогенез наследственных болезней.
3. Детерминирующее и модифицирующее влияние генетической конституции на формирование болезни.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Алферова, Г. А. Генетика : учебник для вузов / Г. А. Алферова, Г. П. Подгорнова, Т. И. Кондаурова ; ред. Г. А. Алферова. - 3-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2020. - 200 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-451733#page/1>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>

2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man (<https://omim.org/>)
5. AAN. Neurologist Genetics (<https://ng.neurology.org/>)

Практическое занятие №2

Тема: История генетики человека

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Немногие области науки и медицины развиваются такими высокими темпами, какие мы наблюдаем в развитии генетики. Поэтому так важно понимать роль генетики в медицине. История медицинской генетики начала зарождаться более сто лет назад.

С развитием клеточной и молекулярной биологии, область медицинской генетики выросла из небольшой клинической специализации, связанной с несколькими редкими наследственными заболеваниями, до признанной медицинской специальности, концепции и подходы которой являются важными компонентами диагностики и лечения многих заболеваний, как общих, так и редких заболеваний.

В начале двадцать первого века проект “Геном человека” предоставил практически полную последовательность человеческой ДНК, которая теперь служит основой по каталогизации всех человеческих генов, пониманию их структуры и регуляции, определению степени вариативности этих генов в разных странах и популяциях. Помогает раскрыть, как генетические вариации способствуют развитию болезней. Человеческий геном любого индивидуума теперь можно изучать целиком, а не по одному гену за раз. Эти разработки делают возможной область геномной медицины, которая стремится применить крупномасштабный анализ генома человека и его продуктов, включая контроль экспрессии генов, вариации генов человека и взаимодействия между генами и окружающей средой, в медицинской помощи.

Формируемые компетенции: УК-1, ПК-1.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и	10.00	Озвучивание преподавателем

	целей		темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Медицинская генетика-довольно необычная отрасль клинической медицины; более того, она может быть почти уникальной в том, что она возникла из фундаментальной науки. Большинство специальностей начинались как ремесла (или из-за технического прогресса, например, рентгенография) и только впоследствии приобретали фундаментальные научные основы.

Исторически интерес медицины к генетике формировался первоначально в связи с наблюдениями за наследуемыми патологическими (болезненными) признаками. Во второй половине 19-го века английский биолог Ф.Гальтон выделил как самостоятельный предмет исследования «наследственность человека». Он же предложил ряд специальных методов генетического анализа: генеалогический, близнецовый, статистический. Изучение закономерностей наследования нормальных и патологических признаков и сейчас занимает ведущее место в генетике человека.

Медицинская генетика изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения к поколению наследственных болезней, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, включая болезни с наследственной предрасположенностью.

К задачам медицинской генетики относится: изучение наследственных болезней, закономерностей их наследования, особенностей патогенеза, лечения и профилактики; изучение наследственной предрасположенности и резистентности к наследственным болезням; изучение патологической наследственности; исследование теоретических медико-биологических проблем (биосинтез видоспецифических белков, синтез иммунных антител, генетические механизмы канцерогенеза); изучение вопросов генной инженерии, разрабатывающей методы лечения наследственных болезней путем переноса генов нормального метаболизма в ДНК больного.

Аксиомы медицинской генетики:

1. Наследственные болезни являются частью общей наследственной изменчивости человека. Нет резкой границы между наследственной изменчивостью, ведущей к вариациям нормальных признаков, и изменчивостью, результатом которой являются наследственные болезни.
2. В развитии наследственных признаков или болезней принимают участие наследственная конституция (генотип) и внешняя среда. При различных условиях среды могут быть разная степень экспрессии гена и, следовательно, разная выраженность фенотипа.
3. Человечество отягощено огромным грузом разнообразных мутаций, которые накапливались в процессе длительной эволюции. Постоянный мутационный процесс поставляет новые мутации в генофонд человечества, а естественный отбор либо сохраняет и умножает их число, либо приводит к исчезновению.
4. Наследственная отягощенность современного человечества состоит из двух компонентов. Один - это накопленные в процессе эволюции и истории человечества патологические мутации, другой - вновь возникающие наследственные изменения в половых клетках. Количественный объем вновь возникающих мутаций может увеличиваться под влиянием мутагенных факторов среды (ионизирующая радиация, химические вещества и другие факторы).
5. Среда обитания человека в широком смысле слова, границы браков, планирование семьи принципиально изменились и продолжают изменяться. Человек постоянно сталкивается с новыми факторами среды, ранее никогда не встречавшимися на протяжении всей его эволюции, а также испытывает большие социальные и экологические нагрузки. Это приводит к появлению новых видов наследственной патологии - экогенетическим болезням.
6. Прогресс медицины и общества приводит к увеличению продолжительности жизни больных с наследственными болезнями, восстановлению у них репродуктивной функции и, следовательно, к

увеличению их числа в популяциях. Больной или носитель патологического задатка является полноправным членом общества и имеет равные права со здоровыми людьми.

Генетика, как фундаментальная наука, которая развивалась до 1956 года и служила основой для разработок последних 50 лет, включала менделизм, цитогенетику, биохимическую генетику, иммуногенетику, а также статистическую, формальную и популяционную генетику.

История генетики человека всегда представляла особый интерес, поскольку, в отличие от многих других естественных наук, концепции генетики человека часто влияли на социальные и политические события, так же, как и политические события оказывали влияние на развитие медицинской генетики. Это заявление генетиков Friedrich Vogel и Arno Motulsky характеризовало взаимодействие генетики человека и общества.

«До менделевский» период

Ещё в древние времена были сделаны первые заметки о наследственных особенностях человека. Первые представления о передаче патологических наследственных признаков отражены в Талмуде (собрание догматических, религиозно-этических и правовых положений иудаизма, сложившихся в IV в. до н. э. — V в. н. э.), в котором указана опасность обрезания крайней плоти у новорожденных мальчиков, старшие братья которых или дяди по материнской линии страдали кровотечениями. Платон писал в своих государственных утопиях насколько тщательно следует выбирать партнера для продолжения рода. Также в эпикурейской философии были обнаружены наследственные концепции (К. Япиджиакис).

Затем долгое время вопрос о наследственности не представлял интереса, пока в 1605 году Луис Меркадо не опубликовал «De Morbis Hereditariis».

Более двухсот лет спустя Джозеф Адамс опубликовал свою влиятельную книгу «Трактат о предполагаемых наследственных свойствах болезней, основанных на клинических наблюдениях» (1814).

Мендель и его открытия

В середине девятнадцатого века были выпущены две важные публикации: основоположник биометрии Фрэнсис Гальтон опубликовал «Наследственный талант и характер» (1866) и монах Грегор Мендель опубликовал «Опыты над растительными гибридами» (1865).

Научный этап развития генетики начинается с работы Грегора Менделя. Суть этой работы заключается не в установлении правил расщепления признаков в потомстве от скрещивания гибридов у гороха, часть которых была выявлена предшественниками Менделя, а в том, что в результате количественного анализа расщепления по отдельным четким качественным признакам у

потомства ученый предположил существование элементарных единиц наследственности, не смешивающихся с другими такими же единицами и свободно комбинирующимися при образовании половых клеток.

До открытий Менделя признавалась теория так называемой слитной наследственности. Суть этой теории состояла в том, что при оплодотворении мужское и женское «начало» перемешивались, «как краски в стакане воды», давая начало новому организму.

Термины «доминантный» и «рецессивный» также принадлежали ему. Задержка с признанием его работы объясняется различными факторами, но, скорее всего, неудачным временем; в 1865 году, когда Мендель сообщил о своих открытиях и выводах, хромосомы еще не были обнаружены. Поскольку его физическая основа, мейоз, еще не была описана, менделизм не имел правдоподобных оснований, чтобы квалифицировать его по сравнению с другими возможными механизмами наследования, такими как смешанное наследование, которое поддерживал Фрэнсис Гальтон оппонент в научных взглядах и современник Менделя.

В 1900 году менделизм был открыт заново независимо. Хьюго де Фриза в Амстердаме, Нидерланды, Карл Ф. Дж. Э. Корренс в Тюбингене, Германия и Эрх фон Чермак в Вене, Австрия.

Хромосомная теория менделизма был выдвинута в 1903 года аспирантом Уолтером С. Саттоном, под руководством Э. Б. Уилсона (6,7) и Теодора Бовери из Вюрцбурга, Германия, ведущий цитолог, которому Уилсон посвятил свою знаменательную книгу (1896 г.). Саттон, мальчик с фермы из Канзаса, изучал мейоз. на кузнечике в Канзасском университете под руководством К. Э. Мак Кланг.

В течение 50 лет после того, как Флемминг впервые изобразил человеческие хромосомы в 1882 году, было предпринято несколько попыток определить число хромосом у человека и определить конституцию половых хромосом человека.

Открытия Томаса Моргана. Хромосомная теория.

Одними из важных трудов в генетики были работы Томаса Моргана и его учеников А. Стертеванта, К. Бриджеса и Г. Меллера, выполненные на дрозофиле.

Еще в 1888 г. Х. Вильгельм Г. Фон Вальдейер-Гарц (1836–1921) ввел термин «хромосома». В начале двадцатого века об этом было опубликовано много статей, хотя число хромосом человека было установлено только в 1956 году.

Работы Моргана заложили основы хромосомной теории наследственности, они показали, что ограничения в свободной комбинаторике некоторых генов

обусловлены расположением этих генов в одной хромосоме и их физическим сцеплением.

Морганом было установлено, что сцепление генов, расположенных в одной хромосоме, не является абсолютным. Во время мейоза хромосомы одной пары могут обмениваться гомологичными участками между собой с помощью процесса, который называется кроссинговером. Чем дальше друг от друга расположены гены в хромосоме, тем чаще они разделяются кроссинговером. На основе этого феномена была предложена мера силы сцепления генов — процент кроссинговера — и построены первые генетические карты хромосом для разных видов дрозофилы. Такое совмещение цитологического и генетического изучения хромосом и создало особый раздел генетики, который называется цитогенетикой. Чтобы стало ясным, насколько важным для генетики всех высших организмов является установление точного расположения генов в хромосомах, можно указать, что в Проекте «Геном человека» создание точных генетических карт было и даже остается одним из основных направлений исследований. Впервые предположение о том, что хромосомы являются носителями наследственной информации в клетке, было высказано еще в 1902 г. Т. Бовери, В. Сэттоном и К. Корренсом, но оно основывалось на цитологических доказательствах поведения хромосом во время деления клеток.

В 1927 году Герман Мюллер (1890-1967) доказал методом эксперимента, что рентгеновское облучение приводит к увеличению частоты мутаций у дрозофил. За эту работу он получил Нобелевскую премию в 1946 года.

После признания наследственности характеристик и качеств были предприняты первые попытки диагностировать предрасположенности и болезни как генетические. Это было сделано с использованием родословных (П. Уилсон) и семейных историй (Т. Питерс).

До середины двадцатого века медицинская генетика развивалась на основе конвергенции менделизма, цитогенетики, биохимической генетики, иммуногенетики и статистической, формальной и популяционной генетики. С 1956 года медицинская генетика, стала опираться на три специальности это “хромосомология” (начало около 1956 года), генетика соматических клеток (начало около 1966 года) и молекулярная генетика (начало около 1976 года).

Расшифровка структуры ДНК. Открытие генетического кода

Расшифровка структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты Фрэнсисом Х. К. Криком (1916–2014) и Джеймсом Д. Уотсоном (р.1928) стало отправной точкой для концепции генома.

Тайна генов скрывается не в белках, а в ДНК. Через несколько месяцев, совместного сотрудничества собрав воедино свои и ранее полученные другими, но не обработанные данные, два ученых подошли вплотную к величайшему открытию во всей истории человечества — расшифровке структуры ДНК.

Все оказалось чрезвычайно просто: ДНК содержит в себе код, записанный вдоль всей ее молекулы — элегантно вытянутой двойной спирали, которая может быть сколь угодно длинной. Код копируется благодаря химическому сродству между составляющими химическими соединениями — буквами кода. Комбинации букв представляют собой текст прописи молекулы белка, записанный пока неизвестным кодом. Ошеломляющей была простота и изящность структуры ДНК. Позже Ричард Докинз (Richard Dawkins) писал: «Что действительно было революционным в эре молекулярной биологии, наступившей после открытия Уотсона и Крика, — это то, что код жизни был записан в цифровой форме, до невероятного похожей на код компьютерной программы».

Через месяц после того как была опубликована структура ДНК Уотсона и Крика, в один день британская экспедиция покорила Эверест и на трон взошла новая королева Англии. Если не считать небольшой заметки в News Chronicle, журналисты оставили незамеченным открытие двойной спирали ДНК. Но сегодня ученые рассматривают это событие как величайшее открытие столетия, если не тысячелетия.

Открытию ДНК предшествовали долгие годы разочарований и поражений. Код генов, с помощью которого записывается информация о наследственности, упрямо не сдавался. Но теперь Уотсон и Крик утверждали, что открытие сделано поразительно легко, — немного рабочих версий, хорошее знание физики и научное вдохновение. Взлом кода прошел блестяще. Стало очевидным, что код генов — это комбинация четырех букв А, С, G и Т. Комбинации этих букв переводятся в текст другого алфавита, состоящего из 20 букв — аминокислот, являющихся составными субъединицами белков.

Однако, время теорий стремительно уходило. На смену им шел эксперимент. В 1961 году Маршалл Ниренберг (Marshall Nirenberg) и Иоганн Маттеи (Johann Matthaei) расшифровали одно «слово» генетического кода. Для этого они просто синтезировали молекулу РНК, состоящую только из буквы U (урацил — эквивалент тимина (буквы Т) в молекуле ДНК). Затем синтезированные молекулы были помещены в суспензию рибосом и активированных аминокислот. Система заработала, выдав нагора белковый полимер, состоящий из одной аминокислоты — фенилаланина. Первое слово

кода было взломано: UUU означает фенилаланин. Это открытие похоронило лишённый знаков препинания код Крика. Если бы Крик был прав, генетикам никогда не пришлось бы столкнуться с мутацией «сдвига рамки считывания», когда потеря одного нуклеотида в середине гена превращает в мусор весь последующий код. Впрочем, версия кода, которую предпочла Природа, хотя и не столь элегантна, но более устойчива к мутациям замены одного нуклеотида на другой, поскольку одна и та же аминокислота может кодироваться несколькими кодонами.

По крайней мере до середины 60-х годов XX в. человек как объект исследования не очень привлекает генетиков. Основные усилия, связанные с попытками изучить механизм действия генов, реализуются на других объектах, прежде всего бактериофагах (вирусы бактерий) и *E. Coli*. Даже дрозофила отходит на второй план. В 1962 г. в результате экспериментов с индуцированными профлавином мутациями в фаге T4 Френсис Крик и Сидней Бреннер расшифровывают генетический код. Подтверждение правильности этой расшифровки примерно в то же время получают на бесклеточной системе биохимии — Маршалл Ниренберг и Генрих Маттеи.

Расшифровка генетического кода стала блестящим завоеванием генетики, она объяснила, каким образом язык ДНК переводится на язык молекул белка.

Открытие генетического кода, общего для всех живых организмов на Земле, явилось завершающим этапом развития теории гена как элементарной основы наследственности. Были получены данные о химической природе гена, механизме передачи наследственной информации, которая содержится в гене в виде последовательности нуклеотидов, наконец, о механизме реализации генетической информации, в которой закодирована структура всех белков любого организма и которая расшифровывается с помощью генетического кода.

К 1965 году уже весь код был известен, и началась эра современной генетики. Вершины, которые с таким трудом покоряли генетики 1960-х, в 1990-х годах стали рутинной.

Стремительное развитие генетики в последние два десятилетия называют не иначе как революцией. Начиная с 1990-х годов, когда в практику вошли принципиально новые методы исследований ДНК, каждый год приносит больше открытий, чем было сделано за все предыдущие годы.

Проект «Геном человека»

В конце XX века генетика вплотную подошла к решению одного из фундаментальных вопросов биологической науки - вопроса о полной расшифровке наследственной информации о человеке.

В реализации грандиозного проекта по расшифровке генетического кода ДНК, получившего название HUGO (Human Genome Organization) приняли участие 220 ученых из разных стран, в том числе и пять советских биологов. В нашей стране была создана собственная программа «Геном человека», руководителем которой стал академик Александр Александрович Баев. Впервые идея организации подобной программы была выдвинута в 1986 году. Тогда идея показалась неприемлемой: геном человека, то есть совокупность всех его генов содержит около трех миллиардов нуклеотидов, а в конце 80-х годов затраты на определение одного нуклеотида составляли около 5 долларов США. Кроме того, технологии 80-х позволяли одному человеку определять не более 100 000 нуклеотидов в год и тогда считали, что расшифровать все гены человека удастся лишь за век. Тем не менее, уже в 1988 году Конгресс США одобрил создание американского проекта исследований в этой области, руководитель программы Дж. Уотсон так определил ее перспективы: «Я вижу исключительную возможность для улучшения человечества в ближайшем будущем». Осуществление российской программы началось в 1989 году.

Однако через 10 лет "прочли" уже 3 млрд наших генов и определили новый оптимистический срок - 2003 год. Все мы были поставлены 12 февраля 2001г. перед неповторимым фактом в мире научных достижений – две большие, независимые друг от друга группы ученых сделали заявление о полной расшифровке генома человека. Заявление о полной расшифровке структуры генома сделали лидеры шести стран - Великобритании, Германии, Китая, США, Франции, Японии

В геноме человека сошлись две научно-технические революции-биологическая и информационная. Информация-это сила. Риски могут сопровождать как политические, так и научные изменения. Соответственно, этические, правовые и социальные последствия инициативы "Геном человека" изучаются во многих частях мира.

Заключение

Развитие медицинской генетики происходит очень быстрыми шагами, несмотря на то, что данная наука всего пол века назад стала обособленной, её история уходит далеко в прошлое. Можно с полным основанием утверждать, что генетика в целом в значительной мере базировалась на проблемах наследственности человека и наследственных заболеваний, и исследования этого вопроса начались задолго до принятия менделизма в XX веке.

С каждым годом мы становимся чуть ближе к тому, чтобы предотвращать развитие наследственных болезней на этапе развития плода. Основной инструмент, способный на такое волшебство, — это генное редактирование

при помощи технологии CRISPR. Именно она позволяет буквально влезать в ДНК, удалять или преобразовывать нужные гены.

По прогнозам генетиков, уже к концу второго десятилетия XXI века на смену привычным прививкам придут генетические вакцины. Ученые прогнозируют, что в 2050 году будут попытки по усовершенствованию человеческого вида.

Но в то же время, сейчас существование полной эталонной генной карты и последовательности ДНК вплоть до последнего нуклеотида может привести к ошибочному представлению о том, что мы знаем о себе все, всеобщей связи генетического детерминизма. Наши фенотипы не “привязаны” к нашим генотипам. Цифры риска, которые определяют вероятность данного общего расстройства у индивида на основе геномного скрининга, являются вероятностями, а не определенностью.

Можно долго дискутировать о этических вопросах медицинской генетики, но неоспоримо то, что методы диагностики и лечения для пациентов с генетическими заболеваниями, которые раньше считались неизлечимыми, на данный момент могут иметь шанс на положительный результат и улучшение качества жизни пациента.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Развитие медицинской генетики.
2. Аксиомы медицинской генетики.
3. Современные методы диагностики и лечения заболеваний

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>

2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man (<https://omim.org/>)
5. AAN. Neurologist Genetics (<https://ng.neurology.org/>)

Практическое занятие №3

Тема: Молекулярные основы наследственности

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Информация о признаках и свойствах организма закодирована в генах, которые являются участками более сложных образований – хромосом. Хромосома представляет собой сложное надмолекулярное образование, в состав которого входит молекула ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), белки, липиды и катионы двухвалентных металлов. Основным компонентом хромосом является молекула ДНК, в которой и записана вся наследственная информация об организме, т.е. ДНК является основным материальным носителем наследственной информации.

Формируемые компетенции: УК-1 ПК-1

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи

7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Геном Полный состав ДНК клетки, т.е. – совокупность всех генов и межгенных участков, полный набор инструкций для формирования и функционирования индивида.

ДНК – уровень

Первичная структура ДНК

С химической точки зрения ДНК - это длинная полимерная молекула, состоящая из повторяющихся блоков — нуклеотидов. Каждый нуклеотид состоит из азотистого основания, сахара (дезоксирибозы) и фосфатной группы. Связи между нуклеотидами в цепи образуются за счёт дезоксирибозы и фосфатной группы (фосфодиэфирные связи).

В ДНК встречается четыре вида азотистых оснований (аденин, гуанин, тимин и цитозин). Азотистые основания одной из цепей соединены с азотистыми основаниями другой цепи водородными связями согласно принципу комплементарности: аденин соединяется только с тимином, гуанин — только с цитозином.

Вторичная структура ДНК

Наиболее распространённой формой вторичной структуры ДНК является двойная спираль. Эта структура образуется из двух взаимно комплементарных антипараллельных полидезоксирибонуклеотидных цепей, закрученных относительно друг друга и общей оси в правую спираль. При этом азотистые основания обращены внутрь двойной спирали, а сахарофосфатный остов — наружу.

В формировании вторичной структуры ДНК участвуют следующие типы взаимодействий:

- водородные связи между комплементарными основаниями (две между аденином и тимином, три — между гуанином и цитозином);
- стэкинг-взаимодействия;
- электростатические взаимодействия;
- Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия (дисперсионные, ориентационные и индукционные взаимодействия.).

Третичная структура ДНК выражена в многократной суперспирализации молекулы в форме комплексов ДНК с гистоновыми и

негистоновыми белками. Такие дезоксиноклеопротеины называются хроматином.

Выделяют следующие уровни упаковки хроматина:

1. Нуклеосомный. Четыре гистона H2A, H2B, H3 и H4 (по 2 каждого типа) образуют октамерный белковый комплекс, который называют нуклеосомным кором. Молекула ДНК накручивается на поверхность этого кора, совершая 1,75 оборота (около 146 пар нуклеотидов). Такой комплекс гистоновых белков с ДНК является основной структурной единицей хроматина и называется нуклеосомой. ДНК, соединяющую нуклеосомные частицы, называют линкерной ДНК. С нею связываются молекулы гистона H1, защищая эти участки от действия нуклеаз. Последовательность нуклеосом, соединенная гистоновым белком H1, формирует нуклеофиламент (nucleofilament), или иначе нуклеосомную нить.

2. Соленоидный. Нуклеосомная нить скручивается в более толстые фибриллы – соленоиды. Их также называют хроматиновыми фибриллами.

Четвертичная структура – это укладка нуклеосом в хроматин, так что молекула ДНК длиной в несколько см складывается до 5 нм. Хроматин в химическом плане состоит на 2/3 из простых белков (гистонов – 55%, и негистоновых белков – альбуминов, глобулинов и ферментов – 45%) и 1/3 из ДНК. Хроматин содержит также 10% РНК.

Уровни упаковки:

1. Петлевой. Соленоидная фибрилла образует петли и дополнительно упаковывается.

2. Метафазная хромосома. Петельные домены дополнительно конденсируются и спирализуются, приобретают четкие формы.

Общее количество ДНК в соматической клетке составляет $6,4 \cdot 10^9$ пар оснований, следовательно, гаплоидный набор состоит из $3,2 \cdot 10^9$ пар нуклеотидов. Основное количество ДНК локализовано в хромосомах (99,5%). Внехромосомная часть генома человека – это ДНК митохондрий (0,5%). Совсем небольшое количество составляют отдельные кольцевые молекулы ДНК в ядре и цитоплазме.

Ядерная ДНК В ядерной или хромосомной ДНК 25-30% составляют гены и их регуляторные участки. 10% генной ДНК является кодирующей. 2,5-3% всей ядерной ДНК связана с синтезом белка.

Митохондриальная ДНК Митохондрии содержат кольцевую двухцепочечную ДНК, «25 хромосому человека». ДНК митохондрий

реплицируется полуавтономно от ядерной ДНК. Составляет 0,5% от общего количества ДНК в организме.

Геном митохондрий человека был полностью секвенирован еще в 1981 г. Он содержит 16 569 пар оснований и кодирует 2 рибосомные РНК (12S и 16S), 22 транспортные РНК и 13 полипептидов. Полипептиды являются субъединицами ферментативных комплексов окислительного фосфорилирования. Другие 66 субъединиц дыхательной цепи кодируются в ядре.

Митохондриальный геном отличается от ядерного генома несколькими признаками:

- мтДНК наследуется по материнскому типу.
- Комбинативная изменчивость мтДНК (мейоз) отсутствует. Нуклеотидная последовательность меняется в поколениях только в результате мутаций.

- Митохондриальный геном непрерывен, т.е. не содержит интронов.
- В мтДНК нет защитных гистонов и системы репарации ДНК, что определяет скорость мутирования в 10 раз большую по сравнению с ядерной ДНК.

- Внутри одной клетки могут функционировать митохондрии с разными типами мтДНК. Это состояние называют гетероплазмией. Присутствие в клетках митохондрий с одним типом мтДНК называется гомоплазмией.

- В мтДНК транскрибируются или транслируются обе цепи. Код мтДНК лишь частично отличается от универсального (UGA кодирует триптофан, AUA кодирует метионин, AGA и AGG являются стоп-кодонами).

Генный уровень

Ген - структурная и функциональная единица наследственности живых организмов. Ген представляет собой участок ДНК, задающий последовательность определённого полипептида либо функциональной РНК.

Функции генов:

- ферменты
- модуляторы белковой функции
- рецепторы
- транскрипционные факторы
- белки внутриклеточного матрикса
- белки вне клеточного матрикса
- трансмембранные переносчики
- структуры ионных каналов
- молекулы клеточных сигналов

- гормоны
- экстраклеточные переносчики
- иммуноглобулины

Аллели - различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках (локусах) гомологичных хромосом и определяющие альтернативные варианты развития одного и того же признака. В диплоидном организме может быть два одинаковых аллеля одного гена, в этом случае организм называется гомозиготным, или два разных, что приводит к гетерозиготному организму.

Ген- кандидат. Ген, измененный продукт которого с известной функцией может быть причиной определенного наследственного заболевания.

Ген- кандидат по положению. Гены, расположенные в районе хромосомы, для которого установлено сцепление с наследственным заболеванием или иным менделирующим признаком.

Ген- модификатор. Ген, способный изменять экспрессию другого гена.

Генетическая гетерогенность. Это обусловленность определенного признака или заболевания разными мутантными аллелями одного гена (аллельная гетерогенность), мутациями в разных генах (локусная гетерогенность).

Геномная нестабильность. Патологические состояния, при которых наблюдается возрастание частоты мутаций различного типа в геноме (например, при дефектах системы репарации ДНК).

Генетический код - это определенные сочетания нуклеотидов и последовательность их расположения в молекуле ДНК. Это свойственный всем живым организмам способ кодирования аминокислотной последовательности белков при помощи последовательности нуклеотидов.

Свойства генетического кода:

1. Триплетность - значащей единицей кода является сочетание трех нуклеотидов (триплет, или кодон).
2. Непрерывность - между триплетами нет знаков препинания, то есть информация считывается непрерывно.
3. Дискретность - один и тот же нуклеотид не может входить одновременно в состав двух или более триплетов.
4. Специфичность - определенный кодон соответствует только одной аминокислоте.
5. Вырожденность (избыточность) - одной и той же аминокислоте может соответствовать несколько кодонов.

б. Универсальность - генетический код работает одинаково в организмах разного уровня сложности - от вирусов до человека. (на этом основаны методы генной инженерии)

Полиморфизм. Любые изменения в структуре ДНК (в хромосомах или митохондриях) ведут к генетическому полиморфизму. Под полиморфизмом понимают такие варианты последовательностей ДНК, которые распространены в общей популяции с частотой не менее 1%. Эти изменения могут быть качественными, когда они обусловлены заменой или потерей нуклеотидов, или количественными, когда в определенном локусе варьирует число нуклеотидных повторов различной протяженности. И те и другие варианты генетического полиморфизма встречаются как в смысловых (внутриэкзонных), так и в несмысловых (внегенных или интронных) последовательностях молекулы ДНК.

Главной формой генетического полиморфизма является однонуклеотидный полиморфизм (ОНП). Под этим термином понимают варианты последовательностей ДНК у разных людей с вовлечением одной пары оснований.

Хромосомный уровень

Хромосомы - нуклеопротеидные структуры в ядре эукариотической клетки, в которых сосредоточена большая часть наследственной информации и которые предназначены для её хранения, реализации и передачи.

Индивидуальные хромосомы различают по локализации первичной перетяжки, т. е. места расположения центромеры (во время митоза и мейоза к этому месту прикрепляются нити веретена, подтягивая ее при этом к полюсу). Первичная перетяжка делит хромосомы на 2 плеча. В зависимости от расположения первичной перетяжки хромосомы подразделяют на метацентрические (оба плеча равной или почти равной длины), субметацентрические (плечи неравной длины) и акроцентрические (центромера смещена на конец хромосомы). Помимо первичной, в хромосомах могут встречаться менее выраженные вторичные перетяжки. Небольшой концевой участок хромосом, отделенный вторичной перетяжкой, называют спутником.

В зрелых половых клетках, яйцеклетках и сперматозоидах содержится одиночный, или гаплоидный, набор хромосом (n), составляющий половину диплоидного набора ($2n$), присущего хромосомам всех остальных клеток организма. В диплоидном наборе каждая хромосома представлена парой гомологов, один из которых материнского, а другой отцовского происхождения.

Совокупность двойного, или диплоидного, набора хромосом обозначают как кариотип. Нормальный хромосомный набор человека состоит из 22 пар аутосом и одной пары половых хромосом. У человека и других млекопитающих женский пол определяется наличием двух X-хромосом, а мужской — одной X-и одной Y-хромосомы. В женских клетках одна из X-хромосом генетически неактивна и обнаруживается в интерфазном ядре в виде полового хроматина.

Варианты взаимодействия аллельных генов:

1. Полное доминирование. Проявляется в тех случаях, когда один аллель

гена (доминантный) полностью скрывает присутствие другого (рецессивного)

аллеля.

2. Неполное доминирование - форма взаимодействия, при которой у гетерозиготного организма (Aa) доминантный ген (A) не полностью подавляет рецессивный ген (a), вследствие чего проявляется промежуточный между родительскими признак.

3. При кодоминировании в гетерозиготных организмах каждый из аллельных генов вызывает формирование зависимого от него продукта, то есть оказываются продукты обеих аллелей. Классическим примером такого проявления является система групп крови, в частности система ABO, когда эритроциты человека несут на поверхности антигены, контролируемые обеими аллелями.

4.Сверхдоминирование - когда доминантный ген в гетерозиготном состоянии проявляется сильнее, чем в гомозиготном.

Множественный аллелизм. У каждого организма есть только по два аллельных гена. Вместе с тем нередко в природе количество аллелей может быть более двух, если какой то локус может находиться в разных состояниях. Множественные аллели обозначаются одной буквой с разными индексами, например: A, A1, A3. Поскольку в кариотипе всегда присутствуют по две гомологичных хромосомы, то и при множественных аллелях каждый организм может иметь одновременно лишь по два одинаковых или различных аллели. Для множественных аллелей характерное влияние всех аллелей на один и тот же признак. Отличие между ними заключается лишь в степени развития признака.

Взаимодействие неаллельных генов

Комплементарность это такой тип взаимодействия неаллельных генов, когда один доминантный ген дополняет действие другого неаллельного доминантного гена, и они вместе определяют новый признак, который отсутствует у родителей. Причем соответственный признак развивается только в присутствии обоих неаллельных генов. Примером комплементарного взаимодействия генов у человека может быть синтез защитного белка - интерферона. Его образование в организме связано с комплементарным взаимодействием двух неаллельных генов, расположенных в разных хромосомах.

Эпистаз - это такое взаимодействие неаллельных генов, при котором один ген подавляет действие другого неаллельного гена. Подавляющий ген получил название ингибитора или супрессора. Ген, эффект которого подавляется, получил название гипостатического. Если ген-супрессор рецессивный, то возникает криптомерия. У человека таким примером может быть "Бомбейский феномен". В этом случае редкий рецессивный аллель "х" в гомозиготном состоянии (хх) подавляет активность гена j^B (определяющий В (III) группу крови системы АВО). Поэтому женщина с генотипом j^b хх, фенотипично имеет I группу крови - 0 (I).

Полимерия. Большинство количественных признаков организмов определяется несколькими неаллельными генами (полигенами). Взаимодействие таких генов в процессе формирования признака называется полимерным. В этом случае две или более доминантных аллели в равной степени влияют на развитие одной и того же признака.

Плейотропное действие генов - это зависимость нескольких признаков от одного гена, то есть множественное действие одного гена.

Пенетрантность - это частота проявления гена, явление появления или отсутствия признака у организмов, одинаковых по генотипу.

Экспрессивность - это изменение количественного проявления признака в разных особей-носителей соответствующего аллелей.

Генетический импринтинг Эпигенетический процесс, дифференциально маркирующий локусы хромосом одного из родителей, что приводит к выключению экспрессии генов, в них расположенных.

Экспрессия генов - это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт - РНК или белок. Экспрессия генов может регулироваться на всех стадиях процесса: и во время транскрипции, и во время трансляции, и на стадии посттрансляционных модификаций белков.

Регуляция экспрессии генов позволяет клеткам контролировать собственную структуру и функцию и является основой дифференцировки клеток, морфогенеза и адаптации.

Первый этап - транскрипция: образование в клеточном ядре на соответствующем гене (локализуемом в одной из хромосом) специального посредника — матричной РНК (м-РНК). Непосредственный продукт транскрипции гена правильнее называть предшественником м-РНК (пре-м-РНК). Дело в том, что новообразованная м-РНК подвергается, тут же (в ядре) созреванию, или процессингу (сплайсинг и КЕПирование). При этом она претерпевает существенную модификацию.

И лишь после того зрелая м-РНК (видимо, в комплексе со специальными белками) поступает из ядра в цитоплазму.

Второй этап - трансляция: синтез белка на рибосомах по программе, диктуемой м-РНК. Суть этой программы - определение очередности, в которой аминокислоты должны включаться в строящуюся пептидную цепь. Причем в процессе участвуют не свободные, а активированные аминокислоты: каждая из них связана с т. н. транспортной РНК (т-РНК), т. е. находится в виде аминоацил-т РНК (aa-т РНК).

После окончания трансляции новый белок обычно не работает. Он должен приобрести рабочую (третичную или четвертичную) структуру. Этот процесс называется фолдинг.

Деление клеток

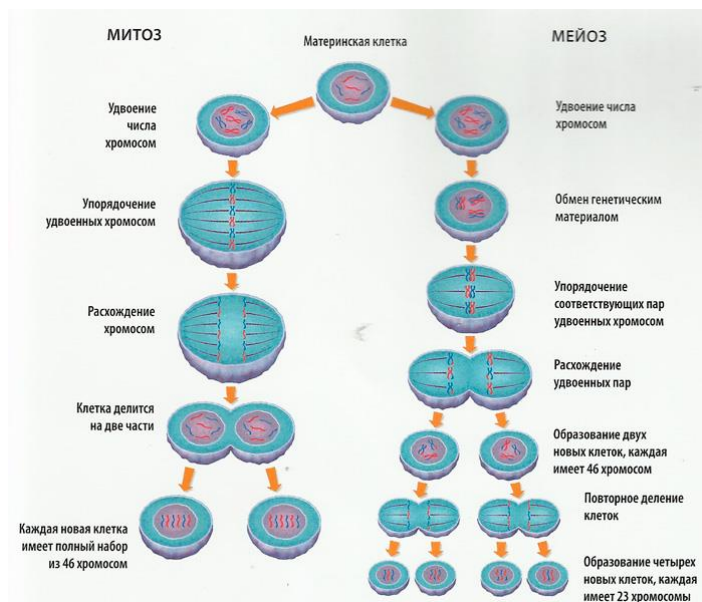
Митоз - непрямоe деление клетки, наиболее распространенный способ репродукции эукариотических клеток. Биологическое значение митоза состоит в строго одинаковом распределении хромосом между дочерними ядрами, что обеспечивает образование генетически идентичных дочерних клеток и сохраняет преемственность в ряду клеточных поколений. Фазы митоза: профазы, метафаза, анафаза, телофаза.

Мейоз или редукционное деление клетки - деление ядра эукариотической клетки с уменьшением числа хромосом в два раза. Происходит в два этапа (редукционный и эквационный этапы мейоза).

В результате из одной диплоидной клетки образуется четыре гаплоидных клетки. В тех случаях, когда мейоз сопряжен с гаметогенезом (например, у многоклеточных животных), при развитии яйцеклеток первое и второе деления мейоза резко неравномерны. В результате формируется одна гаплоидная яйцеклетка и три так называемых редукционных тельца (абортивные дериваты первого и второго делений).

Гаметогенез

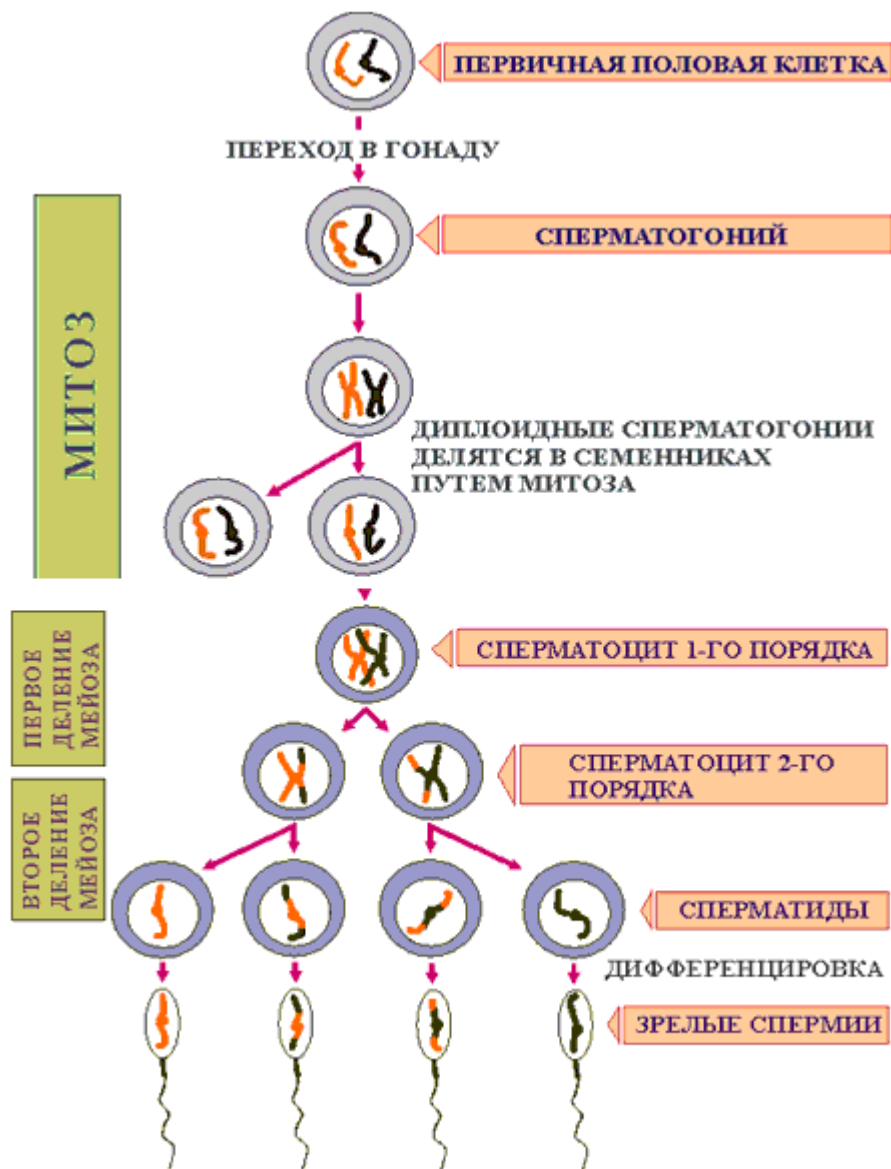
Оогенез	Сперматогенез
1 фаза начинается у 2-3 мес. и заканчивается к 7-9 мес. внутриутробной жизни, 2 фаза начинается после оплодотворения.	Начинается в 14-16 лет и продолжается до 55-60 лет.
Течет асинхронно, прерывисто.	Течет непрерывно.
Яйцеклетки не обновляются.	Каждые 70 дней сперматозоиды обновляются.
Мутации накапливаются.	Мутации, как правило, не накапливаются.
Из одной оогонии образуется 1 яйцеклетка.	Из одной сперматогонии образуется 4 сперматозоида.



Оогенез

<p>I. Митотические деления оогоний</p>	<p>3-й — 4-й месяцы внутриутробного развития</p>	<p>ПРОООГОНИИ (2n, 2c) ↓ ООГОНИИ (2n, 2c) ↓ x 2ⁿ ~ 5 млн ООГОНИЙ (2n, 2c) ↓ (гибель многих клеток) ~ 400.000 ООГОНИЙ (2n, 2c)</p>
<p>II. Начало профазы мейоза</p>	<p>Незадолго до рождения и некоторое время после рождения</p>	<p>РАННИЕ ООЦИТЫ I (2n, 2c) ↓ прелептотена, лептотена, зиготена, пахитена, начало диплотены ↓ ООЦИТЫ I на стадии диплотены (4n, 2c) (в составе примордиального фолликула): хромосомы удвоены, попарно конъюгированы и образуют хизмы</p>
<p>III. Период покоя</p>	<p>До периода половозрелости и начала созревания данного фолликула</p>	<p>ООЦИТЫ I на стадии диплотены (4n, 2c)</p>
<p>IV. Период большого роста</p>	<p>В первую половину одного из менструальных циклов</p>	<p>↑ рост ооцита; завершение профазы; мета-, ана-, телофаза 1-го деления мейоза ↓ ООЦИТ II (2n, 1c) Редукционное тельце (2n, 1c) (в составе графова пузырька)</p>
<p>V. Овуляция</p>	<p>В середине менструального цикла</p>	<p>ООЦИТ II (2n, 1c) Редукционное тельце (2n, 1c) (в просвете маточной трубы)</p>
<p>VI. Завершение мейоза</p>	<p>После проникновения в ооцит II сперматозоида</p>	<p>↓ мета-, ана-, телофаза 2-го деления мейоза "ЯЙЦЕКЛЕТКА" (1n, 1c) Редукционное тельце (1n, 1c)</p>

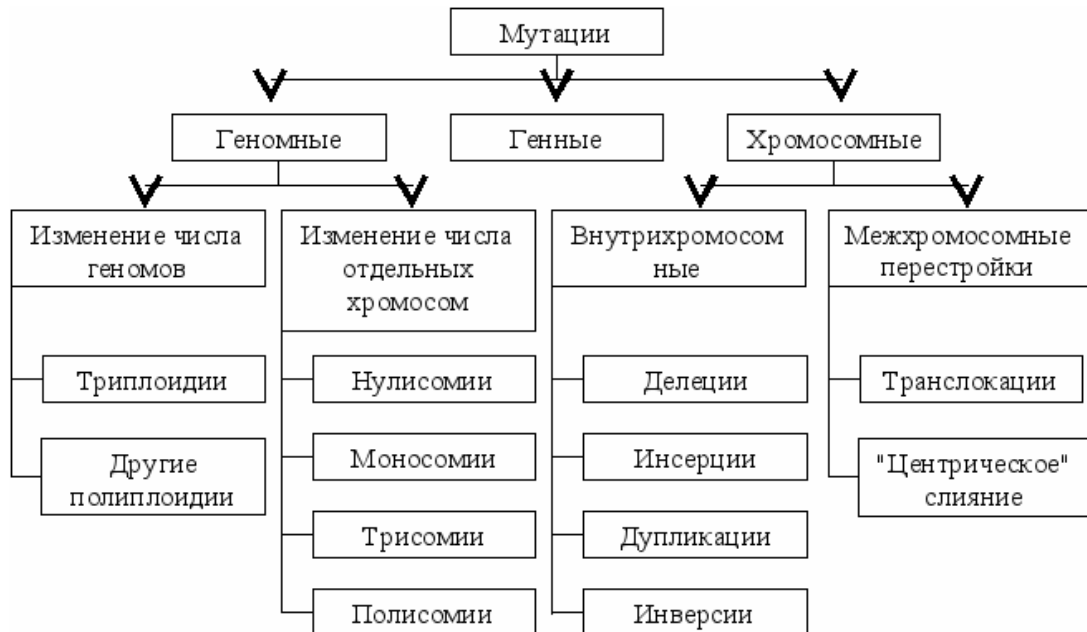
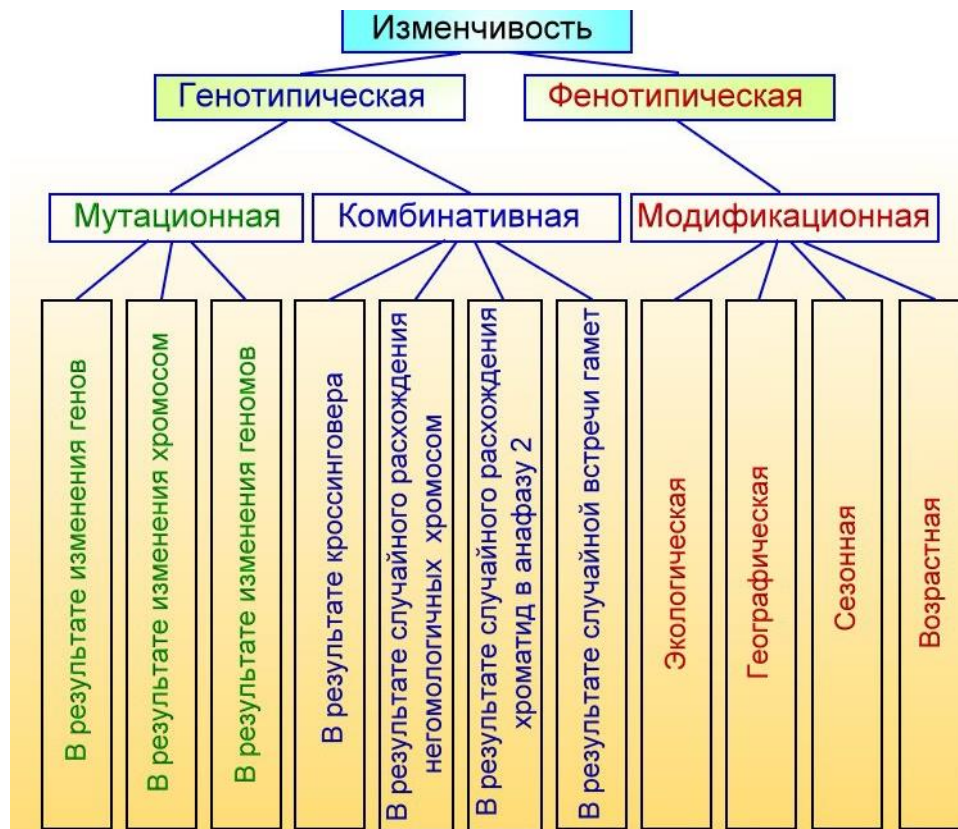
Сперматогенез



Изменчивость - разнообразие признаков среди представителей данного вида, а также свойство приобретать новые признаки.

Различают несколько типов изменчивости:

- Наследственную (генотипическую) и ненаследственную (фенотипическую, модификационную).
- Индивидуальную (различие между отдельными особями) и групповую (между группами особей, например, различными популяциями данного вида). Групповая изменчивость является производной от индивидуальной.
- Качественную и количественную.
- Направленную и ненаправленную



Точечная мутация, или единственная замена оснований, — тип мутации в ДНК или РНК, для которой характерна замена одного азотистого основания другим. Термин также применяется и в отношении парных замен нуклеотидов. Термин точечная мутация включает так же инсерции и делеции одного или нескольких нуклеотидов. Выделяют несколько типов точечных мутаций.

Точечные мутации замены оснований. Поскольку в состав ДНК входят азотистые основания только двух типов — пурины и пиримидины, все

точечные мутации с заменой оснований разделяют на два класса: транзиции и трансверсии.

- Транзиция — это мутация замены оснований, когда одно пуриновое основание замещается на другое пуриновое основание (аденин на гуанин или наоборот), либо пиримидиновое основание на другое пиримидиновое основание (тимин на цитозин или наоборот).

- Трансверсия — это мутация замены оснований, когда одно пуриновое основание замещается на пиримидиновое основание или наоборот). Транзиции происходят чаще, чем трансверсии.

Точечные мутации сдвига рамки чтения. Они делятся на делеции и инсерции.

- Делеции — это мутация сдвига рамки чтения, когда в молекуле ДНК выпадает один или несколько нуклеотидов.

- Инсерция — это мутация сдвига рамки чтения, когда в молекулу ДНК встраивается один или несколько нуклеотидов.

Возможны четыре генетических последствия точечных мутаций:

1) сохранение смысла кодона из-за вырожденности генетического кода (синонимическая замена нуклеотида, саммиссенс-мутация),

2) изменение смысла кодона, приводящее к замене аминокислоты в соответствующем месте полипептидной цепи (миссенс-мутация),

3) образование бессмысленного кодона с преждевременной терминацией (нонсенс-мутация). В генетическом коде имеются три бессмысленных кодона: амбер — UAG, охр — UAA и опал — UGA (в соответствии с этим получают название и мутации, приводящие к образованию бессмысленных триплетов — например амбер-мутация),

4) обратная замена (замена стоп-кодона на смысловой кодон).

Признаки аутосомно-доминантного типа наследования

- заболевание регулярно передается из поколения в поколение, т.е. прослеживается в родословной по вертикали и отмечается поражение многих поколений (кроме случаев мутации *de novo*);

- заболевание с одинаковой частотой и тяжестью встречается как у мужчин, так и у женщин;

- передача патологии от больных родителей к детям;

- доля больных детей составляет 50%, если болен один из родителей;

- здоровые члены семьи, как правило, имеют здоровых потомков;

- отец и мать одинаково передают мутантный ген дочерям и сыновьям;

- возможна передача болезни от отца к сыну.
- средний возраст отцов в спорадических случаях (мутации de novo) повышен;
- чем больше репродуктивная приспособленность пораженного лица, тем меньше вероятность данного случая быть результатом новой мутации.

В среднем половина детей будут иметь генотип, в котором будет присутствовать один доминантный ген, то есть вероятность аутосомно-доминантного заболевания у потомства будет составлять 50%.

Аутосомно-доминантные фенотипы часто:

- ассоциируются с врожденными пороками развития или малыми аномалиями развития;
- являются плеiotропными (т.е. один ген кодирует несколько признаков);
- клинически вариабельны;
- имеют менее тяжелое течение, чем заболевания с рецессивным типом наследования;
- имеют возраст-зависимый дебют.

Аутосомные гены обозначаются латинскими буквами (А, В, С и т.д.), при этом доминантный ген обозначается заглавной буквой, рецессивный - прописной.

При доминантном наследовании признак (болезнь) проявляется, как в гомозиготном (АА), так и в гетерозиготном состоянии (Аа).

Примеры заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования: врожденная врожденная миотония 1 типа (миотония Томсена), дистрофическая миотония 1 типа (миотония Куршмана-Баттена-Россолимо), ахондроплазия, несовершенный остеогенез, идиопатическая миоклонус-эпилепсия (синдром Герпина-Янца), нейрофиброматоз 1 типа (болезнь Реклингхаузена), туберозный склероз (болезнь Бурневилля-Прингла), болезнь Хантингтона.

При тяжёлых наследственных заболеваниях с аутосомно-доминантным типом наследования, когда у больных ограничены возможности иметь потомство (сниженная фертильность), родословные не являются типичными, так же как и в тех случаях, когда мутация возникает впервые в зародышевых клетках (спорадические случаи).

Признаки аутосомно-рецессивного типа наследования:

- родители пробанда здоровы, но аналогичное заболевание может обнаруживаться у родных, двоюродных или троюродных сибсов пробанда; горизонтальный характер распределения в родословной - поражение родственника на боковой веточке генеалогического дерева;
- заболевание отсутствует у детей, имеющих одного общего родителя;
- оба пола поражаются с одинаковой частотой и тяжестью;
- наследование от обоих фенотипически здоровых родителей, каждый из них носитель мутантного аллеля (аллель - одна из пары или серии альтернативных форм гена, имеющая одинаковую локализацию в хромосоме; здоровый носитель рецессивного гена - гетерозигота);
- потомки родителей, носителей мутантного аллеля, в 25% здоровы (гомозиготы по доминантному гену), в 50% - здоровые носители мутантного аллеля (гетерозиготы) и в 25% - больны (гомозиготы по рецессивному гену); таким образом, $\frac{2}{3}$ всех клинически нормальных потомков являются носителями патологического аллеля.
- при наличии у родителей пробанда кровнородственного брака отмечается увеличение числа больных в родословной;
- для данного типа наследования характерно проявление заболевания только в гомозиготном состоянии.

Для проявления признака (болезни) организм должен быть гомозиготой по рецессивному признаку (aa). Гетерозиготы (Aa) и гомозиготы по доминантному признаку (AA) – здоровы.

Браки, в которых оба родителя гетерозиготны по аутосомно-рецессивному заболеванию (признаку), встречаются наиболее часто. Сегрегация потомства соответствует менделевскому соотношению 1 (здоровый): 2 (гетерозиготы): 1 (больной). Риск рождения больного ребёнка в таком браке составляет 25%.

Аутосомно-рецессивные фенотипы часто:

- ассоциируются с дефицитом или активностью ферментов и поэтому называются врожденными ошибками метаболизма или наследственными болезнями обмена веществ;
- клинически заболевания протекают более тяжело, чем доминантные заболевания;
- фенотипически менее вариабельны, чем доминантные заболевания;
- в настоящее время распознаются легче, чем доминантные состояния;

- в меньшей степени, чем доминантные состояния, зависят от возраста.

Примеры заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования: спинальные амиотрофии Верднига-Гоффмана и Кугельберга-Веландер, гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), фенилкетонурия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, галактоземия, некоторые формы несовершенного остеогенеза, мукополисахаридозы, болезнь Гоше и др.

Малодетность современных семей затрудняет установление аутосомно-рецессивного типа наследования болезни, но этому способствуют два обстоятельства:

- рождение ребёнка в кровнородственном браке,
- выявление биохимического дефекта у обоих родителей, если при заболевании известен первичный биохимический дефект.

Браки, когда оба родителя гомозиготны, очень редки. Естественно, что все дети в этих семьях будут гомозиготами, а потому больными. В тех семьях, в которых у больных родителей (например, альбиносов) рождались здоровые дети, такое несоответствие объясняется мутациями в разных генах, и такие дети являются двойными гетерозиготами, их называют компаунд-гетерозиготами

Браки гетерозигот (здоровых) с гомозиготами (больными) встречаются, в основном, среди кровнородственных браков.

Признаки X-сцепленного доминантного типа наследования

- болеют как мужчины, так и женщины, однако больных женщин в два раза больше, чем больных мужчин;
- заболевание прослеживается в каждом поколении;
- если болен отец, то все его дочери будут больными, а все сыновья здоровыми;
- если больна мать, то вероятность рождения больного ребенка равна 50% независимо от пола;
- больными дети будут только в случае, если болен один из родителей;
- у мужчин заболевание протекает более тяжело, чем у женщин.

Особенности наследования этих болезней обусловлены тем, что у женщин две X-хромосомы, а у мужчин одна. Женщина, унаследовав от одного из родителей патологический аллель, является гетерозиготой, а мужчина — гемизиготой.

Гены, локализованные на половых хромосомах (то есть сцепленные с ними), обозначаются как символ (точка, штрих) или буква в виде верхнего

(надстрочечного) знака (X/ или XA). При X-сцепленном, доминантном типе наследования вне зависимости от пола, достаточно гетерозиготного состояния.

В семьях, где больна мать, девочки и мальчики будут болеть с равной частотой, как при аутосомно-доминантном типе наследования. В семье, где болен отец, все девочки больны (они получили от отца единственную X-хромосому с патологическим геном), а мальчики здоровы (от отца они наследуют Y-хромосому).

В среднем, женщины (они гетерозиготны) болеют менее тяжело, чем мужчины (они гемизиготны). Болезнь более вариабельна по клиническим проявлениям у гетерозиготных женщин. Если болезнь тяжёлая и детальна у гемизигот (синдром недержания пигмента, рото-лице-пальцевой синдром, синдром Гольтца—Горлина), то все мальчики умирают. Больными бывают только девочки.

Примеры заболеваний с доминантным X-сцепленным типом наследования: гипофасфатемический рахит (резистентный к витамину D), синдром «недержания пигмента», очаговая гиперплазия кожи, орофациодигитальный синдром и гипераммониемия, вызываемые дефицитом орнитинтранскабамилазы, синдром Ретта.

Признаки X-сцепленного рецессивного типа наследования

- заболевание чаще встречается у лиц мужского пола;
- девочки болеют редко (в случае, если мать гетерозиготна, а отец болен);
- от здоровых родителей могут родиться больные дети (если мать гетерозиготна);
- больные мужчины не передают заболевание своим сыновьям, но их дочери становятся гетерозиготными носителями болезни;
- дети больных мужчин и здоровых женщин обычно здоровы, но у дочерей могут быть больные сыновья.

При этом типе наследования следует учитывать, что X и Y хромосомы не гомологичны. Поэтому женщины могут быть как гетерозиготами, так и гомозиготами. При редко встречающихся болезнях с этим типом наследования женщины практически всегда гетерозиготны, то есть они фенотипически нормальны (здоровы) и являются носительницами. Больными бывают только мужчины. В унаследованных случаях у больных мальчиков могут быть больные братья и дяди по матери. Новые мутации являются спорадическими или изолированными случаями. Сестры больных братьев при унаследованных случаях имеют 50% вероятность быть тоже носительницами патологического аллеля.

Сестры-носительницы передают ген 50% сыновей (они больные) и 50% дочерей (они носительницы). Здоровые мужчины не передают болезни. Если репродукция при данной болезни не нарушена (гемофилия, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), то доля унаследованных случаев более 2/3.

Больные мужчины передают патологический аллель всем своим дочерям и никому из сыновей. Все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами. В браке женщины-носительницы с больным мужчиной 50% дочерей больны, 50% носители, 50% сыновей больны, 50% здоровые. Иногда гетерозиготные женщины могут быть больными в связи с гетерохроматинизацией хромосомы с нормальным аллелем случайно во всех или почти во всех клетках.

Примеры заболеваний с рецессивным X-сцепленным типом наследования: мышечная дистрофия Дюшена, многие формы гемофилии, синдром Семановой (микроцефалия, спастическая диплегия), болезнь Фабри и др.

Признаки Y-сцепленного (голандрического) типа наследования

- болеют только мужчины;
- больные отцы передают признак всем своим сыновьям;
- дочери больных отцов здоровы и имеют здоровое потомство

Длительное время ученые полагали, что Y-хромосома содержит только гетерохроматиновые участки (без генов). Новейшие исследования позволили обнаружить и локализовать в Y-хромосоме ряд генов, детерминирующих развитие семенников, отвечающих за сперматогенез (фактор азооспермии), контролирующих интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяющих оволосение ушной раковины.

В отличие от остальных хромосом Y-хромосома передается только по мужской линии - от отца к сыну, и, так как имеется в геноме мужчин в единственной копии, ни с чем не рекомбинирует (за исключением небольших участков на концах хромосомы, что не влияет на анализ нерекombинирующей части). Все изменения генетического текста Y-хромосомы связаны с накоплением мутаций из поколения в поколение. Отсутствие рекомбинации приводит к тому, что, раз появившись, мутации сохраняются на протяжении тысяч поколений, маркируя тем самым Y-хромосому всех потомков того индивида, в ДНК которого эта мутация появилась. Современные мужчины, имеющие одинаковые мутации в Y-хромосоме, восходят к общему предку по мужской линии. Очевидно, что родные братья получают от отца тексты Y-хромосомы с одинаковыми мутациями, то есть они относятся к одной линии Y-хромосом.

При оценке признака (заболевания) с Y-сцепленным типом наследования важно учитывать, что Y-хромосома имеется только у мужчин. Следовательно, женщины признак наследовать не могут, так как не имеют Y-хромосомы.

Примеры заболеваний с Y-сцепленным (голандрическим) типом наследования: в последние годы в Y-хромосоме обнаружены гены, отвечающие за развитие семенников, сперматогенез, контролирующие рост тела, конечностей и зубов, контролирующие оволосение ушной раковины, некоторые формы синдактилии.

Признаки митохондриального типа наследования:

- гены, содержащиеся в митохондриальной хромосоме, наследуются только по женской линии;
- страдают как мальчики, так и девочки;
- больные отцы не передают признак своим детям.

При митохондриальной наследственности передача признака осуществляется по материнской линии через цитоплазматические факторы - митохондрии. Все дети получают митохондриальную (mtДНК) только от матери (особенности оогенеза и сперматогенеза). Повреждение митохондриальной ДНК сопровождается патологией практически у всех потомков пораженной матери (рис. 16).

В митохондриальной ДНК обнаружены гены, отвечающие за формирование мочеполовой системы, описаны мутации, ведущие к атрофии зрительных нервов (атрофия Лебера), митохондриальным миопатиям, дистрофической миотонии.

Митохондриальные энцефало- и миопатии могут быть связаны, по меньшей мере, с 50 точковыми мутациями и другими разнообразными перестройками митохондриальной ДНК. Подобные заболевания нередко имеют причиной недостаток цитохром-С-оксидазы (фермента, осуществляющего перенос электронов на кислород) и убихинона - универсального переносчика электронов.

Митохондрии находятся во всех соматических клетках (как женщин, так и мужчин). Однако в связи с особенностями сперматогенеза и оогенеза, митохондрии (а соответственно и митохондриальная ДНК) попадают только в женские гаметы. Следовательно, передавать признак могут только матери, но передают они его всем своим детям.

Примеры заболеваний с митохондриальным типом наследования: наследственная атрофия дисков зрительных нервов Лебера, синдромы NARP (невропатия, атаксия, пигментный ретинит), MERRF (миоклонус-эпилепсия,

"рваные" красные волокна), MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды)

Кроме типа наследования при оценке риска моногенного заболевания учитывается экспрессивность гена (степень выраженности фенотипического проявления) и его пенетрантность (частота фенотипического проявления гена; отношение числа особей, имеющих признак к числу особей, имеющих данный ген). При низкой пенетрантности и вариабельной экспрессивности гена может создаваться ложное впечатление о спорадическом случае, либо о другом типе наследования.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Приведите общую схему строения гена у эукариот; охарактеризуйте функции.
2. Что такое библиотека генов.
3. История развития молекулярной генетики.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Кадиев, А. К. Генетика. Наследственность и изменчивость и закономерности их реализации : учебное пособие / А. К. Кадиев. - 2-е изд., испр. - Санкт-Петербург : Лань, 2020. - 332 с. - Текст : электронный. - URL: <https://reader.lanbook.com/book/130187#1>
2. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №4

Тема: Наследственность и патология. Методы изучения медицинской генетики.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Современная генетика рассматривает наследственность как коренное, неотделимое от понятия жизни свойство всех организмов повторять в ряду последовательных поколений сходные типы биосинтеза и обмена веществ в целом. Это обеспечивает структурную и функциональную преемственность живых существ - от их внутриклеточного аппарата до морфо-физиологической организации на всех стадиях индивидуального развития. Наследственность – свойство организмов обеспечивать материальную и функциональную преемственность между поколениями, а также повторять определенный тип индивидуального развития. Обеспечивается эта преемственность воспроизведением материальных единиц наследственности – генов, локализованных в специфических структурах ядра клетки (хромосомах) и цитоплазмы.

Наследственная патология — это патология, обусловленная нарушениями (патологическими мутациями) наследственного аппарата (хромосом, генов) половых клеток родителей и передающаяся через них следующим поколениям. Возникновение любого патологического признака есть результат сложного взаимодействия наследственного предрасположения и внешне средовых влияний.

Задачи практической медицины потребовали от ученых и врачей разработки комплекса методов, применяемых в медицинской генетике. Основными из них являются клинико – генеалогический, цитогенетический, молекулярно – биохимический, популяционно – статистический, близнецовый, дерматоглифика и экспериментальный (моделирование наследственных болезней на лабораторных животных).

Формируемые компетенции: ПК-6 ПК-7

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия

3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Наследственность – свойство организмов обеспечивать материальную и функциональную преемственность между поколениями, а также повторять определенный тип индивидуального развития. Обеспечивается эта преемственность воспроизведением материальных единиц наследственности – генов, локализованных в специфических структурах ядра клетки (хромосомах) и цитоплазмы. Единицы наследственной информации, которую мы получаем от своих предков, как и той информации, которую мы передаем своим потомкам, переносятся специальными структурами - хромосомами; хромосомы есть в ядрах всех клеток организма. Каждая хромосома содержит множество единиц наследственности, называемых генами. Гены – это участки ДНК, несущие информацию о наследственности. Генетика человека – это врожденные особенности человека, передаваемые через гены. Генотип – это набор генов организма, фенотип – это внешние проявления этих генов, набор признаков организма. Фенотип – это все то, что можно увидеть, посчитать, измерить, описать, просто глядя на человека (голубые глаза, светлые волосы, низкий рост, темперамент и так далее). У мужчин более изменчив генотип, у женщин – фенотип. Генотип конкретного человека содержит два экземпляра каждого гена, формы которых могут быть разными, а могут быть и одинаковыми. Но всегда один ген унаследован от отца, а другой - от матери. Для каждого человеческого организма сочетание форм всех генов уникально. Эта уникальность лежит в основе генетически обусловленных различий между людьми. От генотипа зависит, как ребенок будет развиваться в определенных условиях среды. В некоторых случаях генотип задает "пределы" выраженности признака. Активная работа гена

выражается в том, что он синтезирует свой тип белка. В геноме человека выявлено около 1500 «генов болезней» (т. е. генов, мутации в которых ведут к заболеванию). Пока, в основном, изучен механизм тех заболеваний, которые затрагивают белок-кодирующую часть гена, т. е. при наследовании которых в организме появляются дефектные белки. Возможно не меньшее количество мутаций, вызывающих болезни, будет найдено и в участках регуляции и фанскрипции, сплайсинга и стабильности РНК.

Изменчивость - разнообразие признаков среди представителей данного вида, а также свойство приобретать новые признаки.

Различают несколько типов изменчивости:

- Наследственную (генотипическую) и ненаследственную (фенотипическую, модификационную).
- Индивидуальную (различие между отдельными особями) и групповую (между группами особей, например, различными популяциями данного вида). Групповая изменчивость является производной от индивидуальной.
- Качественную и количественную.
- Направленную и ненаправленную

Точечная мутация, или единственная замена оснований, — тип мутации в ДНК или РНК, для которой характерна замена одного азотистого основания другим. Термин также применяется и в отношении парных замен нуклеотидов. Термин точечная мутация включает так же инсерции и делеции одного или нескольких нуклеотидов. Выделяют несколько типов точечных мутаций.

Точечные мутации замены оснований. Поскольку в состав ДНК входят азотистые основания только двух типов — пурины и пиримидины, все точечные мутации с заменой оснований разделяют на два класса: транзиции и трансверсии.

- Транзиция — это мутация замены оснований, когда одно пуриновое основание замещается на другое пуриновое основание (аденин на гуанин или наоборот), либо пиримидиновое основание на другое пиримидиновое основание (тимин на цитозин или наоборот).

- Трансверсия — это мутация замены оснований, когда одно пуриновое основание замещается на пиримидиновое основание или наоборот). Транзиции происходят чаще, чем трансверсии.

Точечные мутации сдвига рамки чтения. Они делятся на делеции и инсерции.

- Делеции — это мутация сдвига рамки чтения, когда в молекуле ДНК выпадает один или несколько нуклеотидов.

- Инсерция — это мутация сдвига рамки чтения, когда в молекулу ДНК встраивается один или несколько нуклеотидов.

Возможны четыре генетических последствия точечных мутаций:

1) сохранение смысла кодона из-за вырожденности генетического кода (синонимическая замена нуклеотида, саммиссенс-мутация),

2) изменение смысла кодона, приводящее к замене аминокислоты в соответствующем месте полипептидной цепи (миссенс-мутация),

3) образование бессмысленного кодона с преждевременной терминацией (нонсенс-мутация). В генетическом коде имеются три бессмысленных кодона: амбер — UAG, охр — UAA и опал — UGA (в соответствии с этим получают название и мутации, приводящие к образованию бессмысленных триплетов — например амбер-мутация),

4) обратная замена (замена стоп-кодона на смысловой кодон).

Клинико-генеалогический метод – это способ анализа родословных, позволяющий проследить характер передачи какого-либо признака или болезни в семье с учетом типа родственных связей между членами родословной.

В медицинской генетике этот метод называется клинико-генеалогическим, поскольку речь идет о наблюдении патологических признаков с помощью приемов клинического обследования родственников.

Данный метод применяется, преимущественно, для анализа признаков или заболеваний, определяемых одним геном (при моногенных заболеваниях).

Наряду с признаками, определяемыми одним геном, семейное накопление которых обычно соответствует одному из шести вышеуказанных типов наследования, существуют наследственно обусловленные признаки, имеющие непрерывное количественное распределение. Такое наследование является результатом взаимодействия нескольких генов, и поэтому получило название мультифакториального. Мультифакториальное наследование представляет собой не особый вид наследования, а способ взаимодействия отдельных генов и внешних факторов, определяющих конечный фенотип (фенотип - совокупность всех признаков и свойств человека, формирующихся в процессе взаимодействия генотипа и внешней среды).

Области применения клинико-генеалогического метода:

- установление наследственного характера признака,
- определение типа наследования,
- анализ сцепления генов и картирование хромосом,
- изучение интенсивности мутационного процесса,
- расшифровка механизмов взаимодействия генов,
- медико-генетическое консультирование.

Этапы клинико-генеалогического метода:

- сбор сведений о членах семьи пробанда,

- графическое изображение родословной,
- анализ имеющихся данных и выдача соответствующего заключения.

Сбор сведений о членах семьи пробанда

Сбор и анализ родословной является важным этапом в обследовании больного, позволяющим установить наследственный характер заболевания в практике врачей всех специальностей.

Сбор сведений о семье начинается с человека, называемого пробандом. Для сбора сведений используют разные формы анкетирования в сочетании с обследованием членов семьи. Основными трудностями при сборе материала является некоторая субъективность получаемой информации, недостаточность ее объема, а также возможные искажения. Трудности такого рода связаны с недостаточной информированностью о здоровье близких и дальних родственников. Чем больше родственников будет опрошено, тем достовернее и полнее будут полученные сведения.

Метод анкетирования может быть использован самостоятельно или дополнять метод беседы. Иногда используются выписки из истории болезни, справки лечебных учреждений, результаты анализов, заключение консультантов и т.д.

Порядок получения сведений при опросе: обычно пробанд и его родственники могут дать сведения о трех поколениях - родители, дети, внуки. Желательно получить сведения о максимальном количестве родственников, как по «горизонтали», так и по «вертикали». Начинают опрос обычно с родственников по материнской линии: бабушка и дедушка по матери, их дети по порядку рождения, с указанием внуков, детей каждого ребенка бабушки и дедушки. При анкетировании следует уточнять сведения о выкидышах, абортах, мертворожденных, бесплодных браках и т.д. Затем, в такой же последовательности, собираются сведения о родственниках отца пробанда.

При анкетировании уточняются следующие сведения:

- фамилия, имя, отчество членов родословной (для женщин указывают девичью фамилию),
- возраст (для живых членов семьи на момент составления родословной уточняется год рождения, а для умерших — возраст, в котором наступила смерть, иногда указывают дату рождения и дату смерти),
- национальность;
- место жительства семьи (для учета возможных эндемичных факторов);
- место жительства предков;

- профессия;
- наличие хронических заболеваний у родственников (для умерших родственников указывается причина смерти, в том числе и насильственная)
- адреса родственников с подробными паспортными данными.

Объем обследования, количество родственников и регистрация полученного материала зависят от цели составления родословной. Например, целесообразно указывать девичьи фамилии женщин и место жительства предков. Это обусловлено тем, что проживание семей родителей пробанда в географически изолированной местности, в близко расположенных районах, выявление супругов, имеющих одинаковые фамилии, позволяет предположить существование общих предков и наличие родственных браков в родословной. Сведения об этническом происхождении семьи также имеют большое клиническое значение, так как лица различных этнических групп (например, евреи, узбеки, финны и др.) имеют повышенную склонность к определенным наследственным заболеваниям.

Правильно и точно собранные данные позволяют получить необходимую информацию для построения генеалогического дерева и часто служат основой диагностики наследственных заболеваний.

Полезно записывать адреса членов семьи – это оказывает неоценимую помощь в сборе дополнительной информации, а также при последующих контактах с родственниками (при медико-генетическом консультировании членов родословной).

При сборе анамнеза следует учитывать характер профессиональной деятельности, вредные воздействия у женщин (до беременности или во время вынашивания беременности), прием тератогенных лекарственных препаратов в первый триместр беременности, заболевания в этот период, курение, прием алкоголя и т.п. Особое внимание необходимо обращать на родителей, имеющих детей с врожденными пороками развития.

При сборе семейного анамнеза желательно наиболее полно составлять родословную по восходящему, нисходящему и боковым направлениям и получить информацию о максимальном числе родственников не менее чем в трех-четыре поколениях.

Врач должен собрать сведения не только о конкретном заболевании в семье, но и обо всех болезнях членов семьи. Важно установить (лучше при личном осмотре) существование у родственников признаков искомого заболевания, которые проявляются не в полном спектре (клинический полиморфизм).

Сбор сведений о членах семьи (родословная) - это первый важный раздел метода генеалогии. Однозначность и стабильность записи является

необходимым фактором возможности генетического анализа в каждой конкретной семье.

По результатам анкетирования членов родословной строится генеалогическая карта (легенда), в которой отражаются все собранные и обработанные сведения о родных братьях и сестрах (сибсах) пробанда, детях пробанда и его сибсов, а также членов родословной по вертикали и горизонтали. По завершении сбора сведений и оформлении легенды приступают к графическому изображению родословной. Для этой цели разработана система условных обозначений.

Построение графической части родословной

Графическое отображение генеалогического анамнеза называется генеалогическим деревом. Лицо, обратившееся за консультацией, называется пробандом (как правило, это больной или носитель наследственного признака, первый попавшийся в поле зрения врача, исследователя). Дети одной родительской пары - братья и сестры – называются сибсами. Семьёй, в узком смысле, называют супружескую пару и их детей, но иногда и более широкий круг кровных родственников, хотя в последнем случае лучше использовать термин род.

Обычно родословная собирается по одному или по нескольким признакам. Чисто технически она не может быть составлена по всем известным признакам (заболеваниям), да в этом и нет надобности. Врач всегда интересуется каким-то конкретным заболеванием, признаком либо дополнительно несколькими признаками, сопутствующими основному.

Для составления схемы родословной необходимо знание специальной символики. Впервые система обозначения родословных была предложена Г.Юостом в 1931г.

При оформлении графической части родословной может быть использовано два приема:

- при составлении нисходящего родословия начинают с самого отдалённого из известных предков и постепенно переходят к его потомкам;
- при составлении восходящего родословия объектом исследования является лицо (пробанд), о предках которого собираются сведения (с пробанда начинают составление графической части родословной, затем уже идут по восходящим ступеням или коленам, то есть к отцу, деду, прадеду и т.д.); такой прием используется, когда у исследователя ещё мало сведений для клинико-генеалогического анализа, когда он (врач или исследователь) последовательно идёт от известного к неизвестному.

Изображение родословной в клинической практике чаще оформляют с самого старшего поколения. Хотя многие авторы рекомендуют начинать от пробанда (см. выше). Допускаются различные способы графического изображения родословных: расположение по окружности определенного радиуса или вертикально-горизонтальное изображение.

При построении графической части родословной необходимо соблюдать следующие принципы:

- изображение должно располагаться так, чтобы каждое поколение находилось на своей горизонтали (большие родословные составляются по кругу);
- лица одного поколения, состоящие в родстве или нет, располагаются на одной горизонтали или одном радиусе (сibsы располагаются слева направо);
- при объединении линии матери и отца могут изображаться ниже линии родственников (если они здоровы и не влияют на данное заболевание, могут вообще не регистрироваться в родословных);
- супруги родственников пробанда могут изображаться ниже линии родственников (если они здоровы и не влияют на данное заболевание, то могут вообще не регистрироваться в родословных);
- в случае, когда в семье несколько наследственных заболеваний, не связанных между собой, желательно остановить свой выбор на одном.

Можно использовать любые дополнительные обозначения (например, штриховки, обозначающей определенное заболевание), но их надо объяснить в ссылках к родословной (легенда).

Правила составления графической части родословной:

- поколения обозначаются римскими цифрами (I, II, III и т.д.) по вертикали, начиная со старшего поколения;
- члены поколения нумеруются арабскими цифрами (1, 2, 3 и т.д.) по горизонтали, слева направо;
- каждый член родословной имеет свой шифр, необходимый в дальнейшем для составления легенды, например I6, II3, III5 (или I6, II3, III5);
- члены семьи лично обследованные, в родословной обозначаются восклицательным знаком (!);
- каждый член родословной должен располагаться в своем поколении;
- расстояние между поколениями должно быть одинаково;

- все члены родословной должны располагаться строго по поколениям в один ряд;
- линии пересечения должны обозначаться четко;
- схематическое изображение родословной начинается с пробанда, который помечается стрелкой;
- в браке мужчина изображается слева, женщина справа;
- от них проводятся вертикальные линии вверх до пересечения с линией, соединяющей символы супругов (родителей этих детей);
- дети общих родителей (сибсы) размещаются на одном горизонтальном уровне;
- сибсы (братья, сестры пробанда) размещаются в родословной в порядке рождения слева направо, начиная со старшего ребенка.

Соблюдение выше изложенных правил обеспечивает правильную трактовку генеалогического древа (родословной) любым специалистом. Если сведений о каком-либо родственнике нет или недостаточно, то отображаются только известные факты либо в легенду вносится запись «сведений недостаточно», а на графическом изображении родословной ставится знак вопроса рядом с членом семьи, сведения о котором нуждаются в уточнении.

После сбора семейного анамнеза, графического изображения родословной и составления легенды приступают к проведению генеалогического анализа.

Анализ родословной

Генетическая настороженность врача необходима при любых заболеваниях, тем более при формах с возможной, исходя из клинических и биологических особенностей, генетической основой.

Особенности, позволяющие предполагать наследственный характер заболевания:

1. отсутствие определенного внешнего этиологического фактора — важный, но не абсолютный признак наследственных заболеваний, при которых обычно нет прямой связи с экзогенными факторами («вредностями»), однако отсутствие возможности проследить определенный этиологический фактор заболевания возможно и при негенетических заболеваниях (медленные нейроинфекции, рассеянный склероз и др.); в то же время, наследственная патология иногда манифестирует после инфекций, травм, интоксикаций;

2. проявление (дебют) наследственных заболеваний в определенном возрасте — пренатально (болезнь Дауна), в раннем детстве (амиотрофия

Верднига — Гофмана), в юности (миопатия Эрба), в зрелом возрасте (болезнь Хантингтона), в пожилом (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера) и т.д.; эта особенность может играть определенную роль в диагностике наследственных заболеваний, хотя и не решающую (пренатально могут проявляться и эмбриопатические уродства, в пожилом возрасте — постинфекционный паркинсонизм, сосудистая деменция и т.д.);

3. прогрессирующее течение типично для большинства наследственных заболеваний, но при них возможны стабилизация и улучшение (особенно при адекватной терапии); в то же время, прогрессирующее течение могут иметь и некоторые ненаследственные заболевания;

4. распространенность (накопление) заболевания в семье — это очень важный критерий, требующий уточнения клинических и субклинических (например, лабораторных, молекулярно-генетических) признаков наследственного заболевания у больного и всех его родственников, с которыми возможен контакт (включая запросы по почте), то есть наличие аналогичных или сходных заболеваний у всех известных членов семьи минимум 2—3 поколений; важно провести целенаправленный осмотр и дообследование максимально возможного числа родственников (независимо от того, считают ли они себя больными или здоровыми); необходимо фиксировать в легенде не только явные формы болезни, но и стертые признаки (дизграфический статус или стигмы дисэмбриогенеза при сириномиелии, полая стопа - при болезни Фридрейха и др.); следует выяснять состояние здоровья родственников, проживающих в отдаленных местностях путем запросов в лечебные учреждения, и сопоставлять все полученные данные, а также медицинскую документацию, семейные фотографии и т. д.

Эти особенности не служат абсолютным доказательством наследственной природы заболевания, но их следует учитывать в клинической практике. Дифференциальная диагностика наследственных заболеваний основывается на комплексной оценке перечисленных критериев, выяснении закономерностей наследования, а во многих случаях также и на данных дополнительных исследований.

При применении клинико-генеалогического метода в родословной важно отмечать обследованных на наличие патологического признака или заболевания (это можно приравнять также к получению сведений из объективного источника, например из истории болезни) и необследованных, сведения о которых почерпнуты из ответов пробанда или родственников, а также из анкет. Грубая ошибка — искусственное укорочение звеньев родословной из-за трудностей обследования лиц II и III степени родства,

особенно если не указывается, у кого из членов родословной действительно не было родственников, а у кого просто не собраны сведения.

Анализ родословной включает в себя установление типа наследственной передачи заболевания, определение риска рождения в семье больного ребенка и выдачу прогноза потомства.

Анализ родословной включает в себя следующие этапы:

- установление, является ли данный признак наследственным, то есть является ли данный признак единичным или в семье имеется несколько случаев заболевания (семейный характер - если признак в родословной встречается несколько раз в разных поколениях, то можно предполагать, что этот признак имеет наследственную природу);
- определение типа наследования признака – для этого тщательно анализируют родословную, обращая внимание на следующие моменты: встречается ли изучаемый признак во всех поколениях;
- многие ли члены родословной обладают этим признаком;
- одинакова ли частота у лиц обоих полов;
- у лиц какого пола он встречается чаще;
- лицам какого пола передается признак от больного отца и больной матери;
- есть ли в родословной семье, где у обоих здоровых родителей рождались больные дети;
- есть ли в родословной семье, где у обоих больных родителей рождались здоровые дети;
- какая часть потомства имеет наследуемый признак в семьях, где болен один из родителей.

Передача признака (аномалии развития, заболевания) может быть связана:

с моногенным заболеванием, то есть, подчиняющимся одному из шести типов наследования:

- аутосомно-рецессивный тип наследования;
- аутосомно-доминантный тип наследования;
- рецессивным сцепленный с X-хромосомой тип наследования;
- доминантным сцепленный с X-хромосомой тип наследования;
- Y-сцепленный тип наследования.
- митохондриальный тип наследования;
- с хромосомным заболеванием;
- с мультифакториальным заболеванием;

- с нарушением внутриутробного развития под действием неблагоприятных факторов (врожденные пороки развития).

Помощь клинико-генеалогического метода в диагностике наследственной патологии очевидна. Так, если в родословной обнаружена наследственное заболевание и проведенный анализ показывает возможность передачи её пробанду, то это позволяет врачу даже при стёртой клинической симптоматике у пробанда (что и явилось причиной проведения подробного генеалогического обследования) поставить диагноз данной наследственной болезни.

Близнецовый метод. Это метод изучения генетических закономерностей на близнецах. Впервые он был предложен Ф. Гальтоном в 1875 г. Близнецовый метод дает возможность определить вклад генетических (наследственных) и средовых факторов (климат, питание, обучение, воспитание и др.) в развитии конкретных признаков или заболеваний у человека. При использовании близнецового метода проводится сравнение:

- 1) монозиготных (однойцевых) близнецов — МБ с дизиготными (разнойцевыми) близнецами — ДБ;
- 2) партнеров в монозиготных парах между собой;
- 3) данных анализа близнецовой выборки с общей популяцией.

Монозиготные близнецы образуются из одной зиготы, разделившейся на стадии дробления на две (или более) части. С генетической точки зрения они идентичны, т.е. обладают одинаковыми генотипами. Монозиготные близнецы всегда одного пола. Имеют одну плаценту.

Особую группу среди МБ составляют необычные типы близнецов: двухголовые (как правило, нежизнеспособные), каспофаги ("сиамские близнецы"). Наиболее известный случай — родившиеся в 1811 г. в Сиаме (ныне Таиланд) сиамские близнецы — Чанг и Энг. Они прожили 63 года, были женаты на сестрах-близнецах; Чанг произвел на свет 10, а Энг - 12 детей. Когда от бронхита умер Чанг, спустя 2 часа умер и Энг. Их связывала тканевая перемычка шириной около 10 см от грудины до пупка. Позднее было установлено, что соединявшая их перемычка содержала печеночную ткань, связывающую две печени. Любая хирургическая попытка разделить братьев вряд ли в то время была бы успешной. В настоящее время разъединяют и более сложные связи между близнецами.

Дизиготные близнецы развиваются в том случае, если одновременно две яйцеклетки оплодотворены двумя сперматозоидами. Естественно, дизиготные близнецы имеют различные генотипы. Они сходны между собой не более, чем братья и сестры, т.к. имеют около 50 % идентичных генов.

Общая частота рождения близнецов составляет примерно 1 %, из них около 1/3 приходится на монозиготных близнецов. Известно, что число рождений монозиготных близнецов сходно в разных популяциях, в то время как для дизиготных эта цифра существенно различается. Например, в США дизиготные близнецы рождаются чаще среди негров, чем белых. В Европе

частота появления дизиготных близнецов составляет 8 на 1000 рождений. Однако в отдельных популяциях их бывает больше. Самая низкая частота рождения близнецов присуща монголоидным популяциям, особенно в Японии. Отмечается, что частота врожденных уродств у близнецов, как правило, выше, чем у одиночно рожденных. Полагают, что многоплодие генетически обусловлено. Однако это справедливо лишь для дизиготных близнецов. Факторы, влияющие на частоту рождения близнецов, в настоящее время мало изучены. Есть данные, показывающие, что вероятность рождения дизиготных близнецов повышается с увеличением возраста матери, а так же порядкового номера рождения. Влияние возраста матери объясняется, вероятно, повышением уровня гонадотропина, что приводит к учащению полиовуляции. Имеются также данные о снижении частоты рождения близнецов почти во всех индустриальных странах.

Близнецовый метод включает в себя диагностику зиготности близнецов. В настоящее время используются следующие методы для ее установления.

1. Полисимптомный метод. Он заключается в сравнении пары близнецов по внешним признакам (форма бровей, носа, губ, ушных раковин, цвет волос, глаз и т.п.). Несмотря на очевидное удобство, это -метод до известной степени субъективный и может давать ошибки.

2. Иммуногенетический метод. Более сложный, он основывается на анализе групп крови, белков сыворотки крови лейкоцитарных антигенов, чувствительности к фенилтиокарбамиду и др. Если у обоих близнецов по этим признакам различий нет, их считают монозиготными.

Для монозиготных близнецов вероятность сходства по всем показателям равна.

3. Достоверным критерием зиготности близнецов является приживляемость кусочков кожи. Установлено, что у дизиготных близнецов такая пересадка всегда заканчивается отторжением, в то время как у монозиготных пар отмечается высокая приживляемость трансплантантов.

4. Метод дерматоглифизации заключается в изучении папиллярных узоров пальцев, ладоней и стоп. Эти признаки строго индивидуальны и не изменяются в течение всей жизни человека. Не случайно, что эти показатели используются в криминалистике и в судебной медицине для опознания личности и установления отцовства. Сходство дерматоглифических показателей у монозиготных близнецов значительно выше, чем у дизиготных.

5. Близнецовый метод включает также сопоставление групп моно- и дизиготных близнецов по изучаемому признаку.

Если какой-либо признак встречается у обоих близнецов одной пары, то она называется *конкордантной*, если же у одного из них, то пара близнецов называется *дискордантной* (**конкордантность** — **степень сходства**, **дискордантность** — **степень различия**).

При сопоставлении моно- и дизиготных близнецов определяют коэффициент парной конкордантности, указывающий на долю близнецовых пар, в которых изучаемый признак проявился у обоих партнеров. Коэффициент кон-

конкордантности ($K_{п}$) выражается в долях единицы или в процентах и определяется по формуле:

$K_{п} = \frac{C}{C+D}$ где C — число конкордантных пар, D — число дискордантных пар.

Сравнение парной конкордантности у моно- и дизиготных близнецов дает ответ о соотносительной роли наследственности и среды в развитии того или иного признака или болезни. При этом исходят из предположения о том, что степень конкордантности достоверно выше у монозиготных, чем у дизиготных близнецов, если наследственные факторы имеют доминирующую роль в развитии признака.

Если значение коэффициента конкордантности примерно близко у монозиготных и дизиготных близнецов, считают, что развитие признака определяется главным образом негенетическими факторами, т.е. условиями среды.

Если в развитии изучаемого признака участвуют как генетические, так и негенетические факторы, то у монозиготных близнецов наблюдаются определенные внутрипарные различия. При этом различия между моно- и дизиготными близнецами по степени конкордантности будут уменьшаться. В этом случае считают, что к развитию признака имеется наследственная предрасположенность.

Для количественной оценки роли наследственности и среды в развитии того или иного признака используют различные формулы.

Чаще всего пользуются коэффициентом наследуемости, который вычисляется по формуле:

$H = \frac{K_{МБ} - K_{ДБ}}{100 - K_{ДБ}}$ (в процентах) или (в долях единицы),

где H — коэффициент наследуемости. K — коэффициент парной конкордантности в группе монозиготных (МБ) или дизиготных (ДБ) близнецов.

В зависимости от значения H судят о влиянии генетических и средовых факторов на развитие признака. Например, если значение H близко к 0, считают, что развитие признака обусловлено только факторами внешней среды. При значении H от 1 до 0,7 — наследственные факторы имеют доминирующее значение в развитии признака или болезни — это группы крови, цвет глаз, резус — фактор, а среднее значение H от 0,4 до 0,7 свидетельствует о том, что признак развивается под действием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности.

Например, конкордантность МБ по заболеваемости шизофренией равна 70%, а у ДБ — 13%. Вычисляем по формуле $H = \frac{K_{МБ} - K_{ДБ}}{100 - K_{ДБ}} = \frac{70 - 13}{100 - 13} = 0,65$ или 65 %. В данном случае преобладают генетические факторы, но существенную роль играют и условия среды.

С помощью близнецового метода было выявлено значение генотипа и среды в патогенезе многих инфекционных болезней. Так, при заболевании корью и коклюшем ведущее значение имеют инфекционные факторы, а при туберкулезной инфекции — существенное влияние оказывает генотип.

Исследования, проводимые на близнецах, помогут ответить *на* такие вопросы как: влияние наследственных и средовых факторов на продолжительность жизни человека, развитие одаренности, чувствительность к лекарственным препаратам. В клинической фармакологии нет более эффективного метода способа оценки действия новых лекарственных препаратов и схем лечения, чем сравнение терапевтических результатов на однояйцовых близнецах. Также оценивают эффективность разных педагогических приёмов в процессе обучения.

Цитогенетический метод основан на изучении числа и структуры хромосом в клетках человека. Начал применяться с 1956 г., когда Д. Тибо и Л. Леван микроскопически установили, что в клетках человека находится 46 хромосом.

Метод включает кариотипирование и определение X- и Y-полового хроматина. Он позволяет изучать нормальную морфологию хромосом и кариотипа в целом, определять генетический пол организма, диагностировать хромосомные болезни, связанные с изменением числа хромосом или с нарушением целостности хромосом.

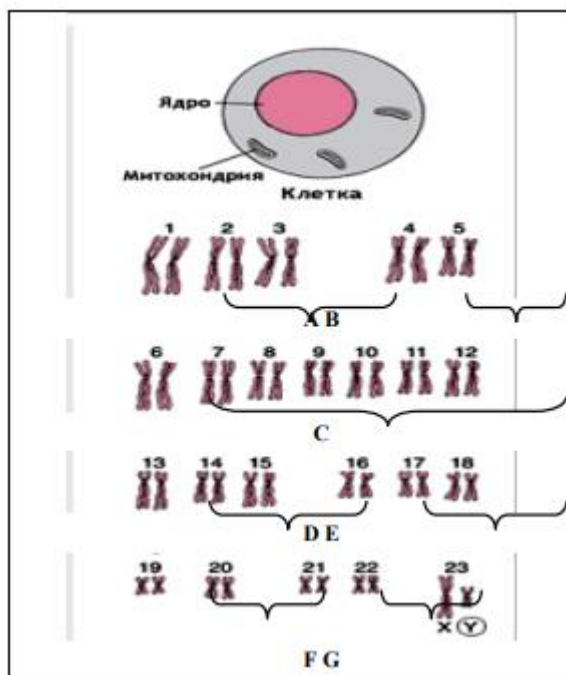
Метод кариотипирования включает три основных этапа:

- 1) культивирование клеток;
- 2) окраска;
- 3) микроскопический анализ.

Материалом для кариотипирования чаще всего являются лимфоциты периферической крови. Кровь берется у взрослых из вены, у новорожденных — из пальца, мочки уха или пятки. Лимфоциты культивируются в особой питательной среде, в состав которой, добавляют фитогемагглютинин (ФГА), стимулирующий митотическое деление лимфоцитов. Через 72 часа в культуру клеток добавляют колхицин. Колхицин способен разрушать митотическое веретено деления, останавливая митоз на уровне метафазы. Именно во время метафазы хромосомы являются наиболее конденсированными. Далее клетки переносят на предметные стекла, сушат, фиксируют и окрашивают различными красителями. Окраска может быть сплошной (рутинной), когда хромосомы окрашиваются равномерно по всей длине. Окраска позволяет выявить геномные мутации, определить групповую принадлежность хромосом.

Для систематизации хромосом используют две стандартные классификации: Международную Денверскую (1960 г.) и Парижскую (1971 г.) номенклатуры.

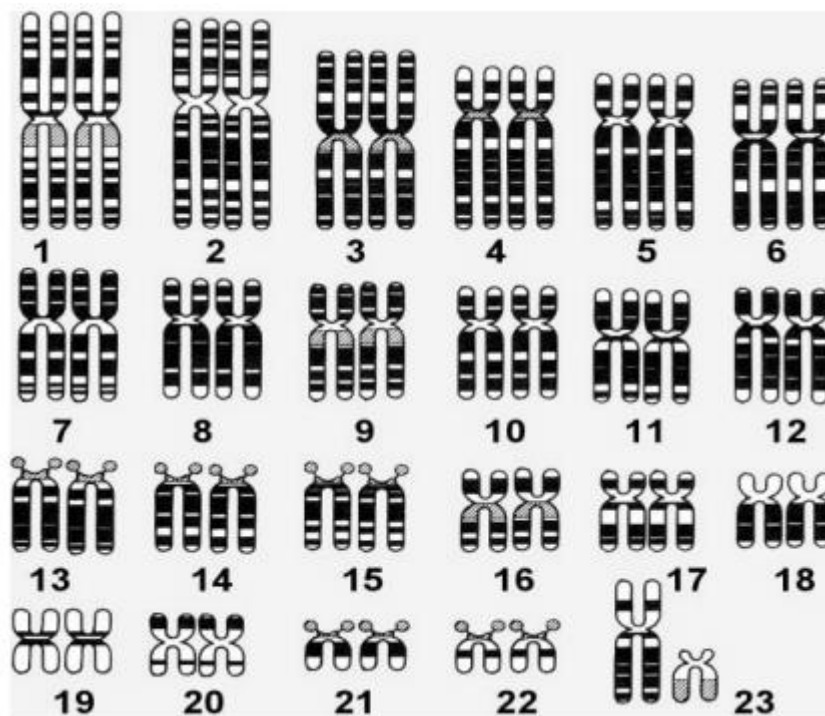
В соответствии с Международной Денверской классификацией хромосомы человека систематизированы в 7 групп, обозначаемых буквами английского алфавита: А, В, С, D, E, F, G на основании их размеров, морфологии и центромерного индекса.



Денверская классификация хромосом человека

№	Классификация	Пары хромосом	Формы хромосом	Центромерный индекс
1	A	1 – 3	Самые крупные, Метacentрические	0,40-0,49
2	B	4 – 5	Крупные, Субметacentрические	0,24-0,30
3	C	6 – 12 и X – половая хромосома	Средние метacentрические и субметacentрические	0,28-0,43
4	D	13 – 15	Средние акроцентрические, наличие спутников на коротких плечах	до 0,15
5	E	16 – 18	Небольшие метacentрические и субметacentрические	0,26-0,40
6	F	19 – 20	Малые метacentрические	0,36-0,46
7	G	21 – 22 и Y – хромосома	Малые метacentрические. Наличие спутников на коротких плечах	0,13-0,33

В настоящее время для идентификации хромосом, в соответствии с парижской номенклатурой, используется дифференциальное окрашивание, выявляющее характерный индивидуальный рисунок на хромосомах. Рисунок представляет собой полосы поперечной исчерченности разного цвета, благодаря которым можно более точно выявить хромосомные абберации. Впервые метод дифференцированного окрашивания хромосом был разработан в 1969 г. Т. Касперсоном.



Дифференциальная окраска используется для выявления структурной перестройки хромосом (хромосомные мутации). Расположение и длина темных и светлых полос строго индивидуальна для каждой хромосомы, благодаря этому можно провести более точную идентификацию гомологичных пар и выявить перестройки хромосом. Наиболее эффективен G-метод дифференциального окрашивания, для которого используют краситель Гимзы. При этом окрашивании темные полосы на хромосомах появляются в области гетерохроматина, а светлые – в участках эухроматина. При таком окрашивании количество полос на хромосомах в метафазных пластинках достигает 400. R-окраска - противоположная G-окраске. Q-окраска – такая же как G, но используются красители содержащие флюорохромы, в результате под микроскопом виден светящийся гетерохроматин. С – окраска - прокрашивает только конститутивный гетерохроматин в основном в области центромер. Для дифференциальной окраски используют также FISH-метод, при которой хромосомы окрашиваются в разные цвета. Использование цитогенетического метода позволило выявить группу болезней, связанных с изменением числа и структуры хромосом. Такие болезни получили название хромосомных. Для описания кариотипа человека используется универсальная схема и

специальные символы. Например, запись 46,XX – обозначает нормальный кариотип женщины, а 46,XY – нормальный кариотип мужчины (рис. 14). Для выявления аномалий кариотипа плода используют различные клеточные культуры. Их выбор определяется сроком беременности: до 12 недель – используют клетки ворсин хориона, а в более поздние сроки – клетки плода, выделенные из амниотической жидкости, пуповинной крови и плаценты. Согласно рекомендаций IV Международного конгресса по генетике человека (Париж, 1971 г.), при описании геномных мутаций, номер добавочных хромосом помещают после общего числа аутомосом и половых хромосом со знаком «плюс» или «минус». Например, запись 47,XX+21 обозначает кариотип с трисомией по 21 паре хромосом у женщины. Кариотип мужчины с двумя X-хромосомами изображают как 47,XXY.

Примеры:

Кариотип	Тип мутации
47,XX+13	Синдром Патау
47,XY+18	Синдром Эдвардса
47, XX+21	Синдром Дауна

При описании хромосомных мутаций знак «плюс» или «минус» ставят после номера хромосомы, чтобы указать удлинение или укорочение ее плеча. Буква q символизирует длинное плечо, а p – короткое.

Символическая запись	Тип мутации	Синдром
46,XY,1q ⁺	dup (дупликация) длинного плеча хромосомы 1	не жизнеспособен
46,XY,15t ²¹⁺	t (транслокация)	Дауна
46,XY,5p-	del (делеция) короткого плеча хромосомы 5	«кошачьего крика»

Сокращения – dup (дупликация), del (делеция), inv (инверсия), r (кольцевидная хромосома) и t (транслокация) – обозначают хромосомные aberrации. Номера хромосомы помещают после сокращений в скобках. Например, запись 46,XX,r(18) обозначает, что кариотип женщины с 46 хромосомами, включает r- хромосому 18. Например, запись 46,XY,1q⁺ указывает на увеличение длинного плеча хромосомы 1 мужчины. Формула 47,XY+14p⁺ указывает на кариотип мужчины с 47 хромосомами, включая и дополнительную хромосому 14 и удлинение ее короткого плеча. Чаще при изучении хромосом обнаруживают полиморфизм, который характерен для акроцентрических хромосом и, как правило, отражает вариабельность коротких плеч, размеров гетерохроматиновых сегментов, наличие спутников и их величину.

Примеры:

1 46,XX,9qh⁺ Увеличение размера гетерохроматинового участка в длинном плече хромосомы 9 женщины (h – heterochromatine)

2 46,XY,Yqh- Уменьшение размера гетерохроматинового района на длинном плече Y хромосомы у мужчины

3 46,XX,15pss Появление двойных спутников на коротком плече хромосомы 15 у женщины (s – sputnic)

1 46,XX,21ps+ Увеличение размера спутников на коротком плече хромосомы 21 у женщины.

Установлено, что среди супружеских пар, у которых наблюдалось рождение детей с пороками развития, а также страдающих бесплодием и привычным невынашиванием беременности, чаще обнаруживается носительство хромосом с крупными гетерохроматиновыми блоками. Преобладание лиц с увеличенными гетерохроматиновыми сегментами в акроцентрических хромосомах, а также в хромосомах 1, 9 и 16 наблюдается у детей с врожденными пороками развития. Метод определения полового хроматина М. Барр и Ч. Бертрам (1949 г.), изучая нейроны кошки, обратили внимание на то, что в интерфазном ядре клеток содержится интенсивно окрашиваемое тельце, причем оно присутствует только в ядрах клеток самок и отсутствует у самцов. Замечено было, что между числом телец полового хроматина и числом X-половых хромосом имеется прямая связь. Это тельце получило название полового хроматина, или тельце Барра. У ряда позвоночных и у человека оно появляется в раннем онтогенезе на стадии гастролы, но раньше развития половых желез. Половой хроматин в интерфазных ядрах обусловлен спирализацией одной из X-половых хромосом. На локализацию, форму и структуру полового хроматина не влияют половые гормоны, следовательно, он не является вторичным половым признаком. Несколько исследователей одновременно высказали предположение, что одна из X-хромосом у нормальных женщин относительно не активна в генетическом отношении. В 1961 году английская исследовательница М. Лайон выдвинула гипотезу о механизмах инактивации одной из X-половых хромосом у женщин.

Основные положения этой гипотезы следующие:

1. Одна из двух X-хромосом клеток женщины неактивна. Неактивная хромосома может быть отцовского или материнского организма.
2. Инактивация является механизмом, выравнивающим баланс генов половых хромосом в клетках мужчин и женщин.
3. Инактивация происходит в раннем эмбриогенезе и сохраняется во время дальнейшего размножения и развития клеточной линии.

Если у женщин в ядре клетки несколько X-половых хромосом, то и несколько телец Барра, активной остается лишь одна X-хромосома. X-хромосома не вся инактивируется, часть короткого плеча остается генетически активной. При увеличении количества X-хромосом в кариотипе организма образуются тельца Барра в количестве на единицу меньше числа X-хромосом. По наличию лишнего или отсутствию тельца Барра можно диагностировать некоторые виды наследственных заболеваний.

Количество телец Барра при геномных мутациях

Кариотип	Синдром	Количество телец Барра
45, XO	Шерешевского – Тернера	0
47, XXU	Клайнфельтера	1
47, XYU	Джейкобса	0
47, XXX	трисомии X	2
48, XXXX	тетрасомии X	3

Клетки не содержащие половой хроматин (хроматин-отрицательные клетки) обнаруживаются у здоровых мужчин и у женщин, имеющих набор хромосом 45, XO. Часто в ядрах клеток нормального мужского организма встречается несколько псевдотелец Барра (конденсированных участков аутосом) и спирализованных Y-хромосом, имеющих меньшие размеры. Поэтому, при диагностике различных хромосомных заболеваний необходимо уметь отличать эти образования от истинного X-полового хроматина.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Составить генеалогическое древо семьи. Выделить признак и определить тип наследования.
2. Определение генофонда, генома человека

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.1. - 243 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-1-470352#page/1>
2. Кадиев, А. К. Генетика. Наследственность и изменчивость и закономерности их реализации : учебное пособие / А. К. Кадиев. - 2-е изд., испр. - Санкт-Петербург : Лань, 2020. - 332 с. - Текст : электронный. - URL: <https://reader.lanbook.com/book/130187#1>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №5

Тема: Врожденные аномалии развития.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Врожденные аномалии развития являются причиной приблизительно 20% смертей в неонатальном периоде, а также занимают значительное место в практике акушерства и гинекологии, медицинской генетике, детской хирургии и ортопедии, патологической анатомии. В связи с этим знания по вопросам профилактики, этиологии, патогенеза, лечения и прогнозирования врожденных пороков развития имеют большое значение. Владение материалами темы является необходимой предпосылкой для познания закономерностей морфологических реакций и их клинических проявлений при врожденных аномалиях развития, которые занимают ведущие роли в структуре заболеваемости. Это также необходимо в будущей профессиональной деятельности врача, для клинической оценки заключений врача-патологоанатома, для клинической диагностики и лечения заболеваний, а также для анализа источников диагностических ошибок в клинической практике.

Формируемые компетенции: ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия:

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий)	180.00	Выполнение практического задания

	контроль)		
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Врожденный порок (аномалия) развития (ВПР) – возникшее внутриутробно стойкое морфологическое изменение органа, системы органов, части тела или всего организма, выходящее за пределы вариаций строения и нарушающее его (её) функцию. Пороки развития, не сопровождающиеся функциональными нарушениями чаще называют врожденными аномалиями (например, деформации ушных раковин – не обезображивающие лица больного и существенно не отражающиеся на восприятии звуков).

По этиологическому признаку целесообразно различать три основные группы пороков:

1. Наследственные – пороки, возникшие в результате мутаций (стойких изменений наследственных структур) в гаметях или (реже) зиготе. В зависимости от уровня мутации пороки подразделяют на генные и хромосомные.

2. Экзогенные – пороки, обусловленные действием тератогенных факторов непосредственно на эмбрион или плод. Тератогенные ВПР могут фенотипически напоминать (копировать) генетически детерминированные ВПР, в таких случаях их называют фенкопиями.

3. Мультифакториальные – произошедшие от совместного воздействия генетических и экзогенных факторов, причем, ни один из них отдельно не является причиной развития порока. Очевидно, что такое разделение несколько условно, поскольку генные и хромосомные мутации, лежащие в основе наследственных пороков, также индуцированы различными факторами.

Этиология:

I. Эндогенные причины:

а) мутации: геномные (полиплоидии, трисомии, моносомии, частичные или полные), хромосомные (дупликации, транслокации, инверсии, делеции, кольцевидные хромосомы), генные;

б) эндокринные заболевания;

в) возраст родителей.

II. Экзогенные причины:

а) физические (радиация, механическое воздействие);

б) химические (лекарственные препараты: фенитоин, триметадион, гидантоин, варфарин; бытовая и промышленная химия: бензин, бензол, фенолы, ядохимикаты, алкоголь; гипоксия; неполноценное питание, нарушение метаболизма);

в) биологические (вирус краснухи, токсоплазмы, вирус цитомегалии и другие).

В зависимости от последовательности возникновения различают:

1. первичные – непосредственно обусловленные воздействием тератогенного фактора (генетического или экзогенного).

2. вторичные – являются осложнением первичных и всегда патогенетически с ними связаны, например, атрезия водопровода мозга (первичный порок), приведшая к развитию гидроцефалии (вторичный); или *spina bifida* (первичный), сопровождающаяся косолапостью (вторичный).

По распространенности в организме первичные ВПР целесообразно подразделять на:

1. изолированные (одиночные, локальные) – локализованные в одном органе (например, стеноз привратника или персистенция артериального протока);

2. системные – пороки в пределах одной системы (например, хондродисплазия, артрогрипоз – системное заболевание скелетно-мышечной системы с фиброзом, контрактурами суставов, деформацией конечностей);

3. множественные – локализованы в органах двух и более систем.

Классификация множественных аномалий развития:

- хромосомные (трисомии: Дауна, Патау, Эдвардса; частичные моносомии: Вольфа-Хиршхорна, Орбели; нарушения половых хромосом: Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера);

- менделирующие аутосомно-доминантные (Марфана, Холта-Орама, Поланда), аутосомно-рецессивные (Меккеля, коротких ребер и полидактилии, кампомелический), сцепленные с X-хромосомой доминантные и рецессивные (рото-лице-пальцевой, Гольца);

- формального генеза – синдромы неустановленной этиологии и неуточненного типа наследования (Видемана-Беквита, Гольденхара, де Ланге);

- экзогенные – обусловленные действием тератогенов (диабетическая эмбрио- и фетопатия, алкогольный, краснушный).

Примерная тематика НИРС по теме

4. Хромосомные аномалии развития. Клиника, диагностика, лечение.
5. Характеристика геномного дисбаланса у пациентов со сбалансированными хромосомными перестройками и аномалиями развития.
6. Молекулярно-генетический анализ и выявление критериев прогрессирования заболеваний, вызванных аномалиями развития.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

2. Кадиев, А. К. Генетика. Наследственность и изменчивость и закономерности их реализации : учебное пособие / А. К. Кадиев. - 2-е изд., испр. - Санкт-Петербург : Лань, 2020. - 332 с. - Текст : электронный. - URL: <https://reader.lanbook.com/book/130187#1>
3. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man (<https://omim.org/>)
5. AAN. Neurologist Genetics (<https://ng.neurology.org/>)

Практическое занятие №6

Тема: Хромосомные болезни

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Хромосомные болезни – большая группа врожденных наследственных болезней с множественными врожденными пороками развития, в основе которых лежат хромосомные или геномные мутации (т.е. хромосомные аномалии). Наиболее часто встречающийся синдром трисомии 21, клинически описан в 1866 г. В 60-х г.г. благодаря введению цитогенетических методов выделилась клиническая цитогенетика, показавшая роль хромосомных и геномных мутаций в развитии патологических синдромов, патологии внутриутробного периода (спонтанные аборты, выкидыши). Кроме того, оказалась значимой роль хромосомных изменений в опухолевом росте, особенно при лейкозах. Число описанных хромосомных аномалий приближается к 1000, из них более 100 имеют клинически хорошо очерченную картину, являясь синдромами.

Формируемые компетенции: ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	20.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	15.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	60.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	120.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1500.00	Выполнение практического задания

6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	155.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	20.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1890	

Аннотация (краткое содержание темы):

Хромосомные болезни – большая группа врожденных наследственных болезней с множественными врожденными пороками развития, в основе которых лежат хромосомные или геномные мутации (т.е. хромосомные аномалии). Суммарный вклад хромосомных аномалий во внутриутробную гибель у человека составляет 45%. При этом, чем раньше прерывается беременность, тем чаще выявляются хромосомные аномалии (у 2-4 недельных абортусов в 70%). Частота хромосомных заболеваний среди перинатально погибших плодов составляет 6%.

В основу классификации хромосомных болезней положены тип хромосомной аномалии и характер дисбаланса хромосомного материала соответствующего кариотипа. Исходя из этих принципов, хромосомные аномалии делятся на три группы:

- нарушение кратности полного гаплоидного набора хромосом;
- численные нарушения по отдельным хромосомам;
- структурные перестройки хромосом.



Первые две группы относятся к геномным мутациям, а третья группа - к хромосомным мутациям. Кроме этого, необходимо учитывать тип клеток, в которых произошла мутация (в гаметах или зиготе), а также иметь в виду,

была ли мутация унаследована или она возникла впервые. Таким образом, при постановке диагноза хромосомной болезни необходимо учитывать:

- тип мутации;
- конкретную хромосому;
- форму (полная или мозаичная);
- наследуемый или ненаследуемый случай.

Можно выделить два основных типа структурных перестроек: внутривхромосомные и межхромосомные. В свою очередь, перестройки могут быть сбалансированными (т.е. в геноме присутствуют все локусы, однако их расположение в хромосомах отличается от исходного - нормального) и несбалансированными. Несбалансированные перестройки характеризуются утратой или удвоением участков хромосомы.

Внутривхромосомные перестройки, связанные с перестройками внутри одного плеча хромосомы, называются парацентрическими. Крайние участки без центромеры называются фрагментами, и они обычно утрачиваются в ходе митоза.

Делеция - утрата части хромосомы, происходящая в результате двух разрывов и одного воссоединения, с утратой сегмента, лежащего между разрывами.

Дупликация - удвоение сегмента хромосомы, в результате чего клетка организма становится полиплоидной по данному сегменту. Если дупликация находится непосредственно за исходным участком хромосомы, это называется тандем-дупликацией. Кроме того, дупликации могут быть локализованы в других участках хромосомы. Большинство таких перестроек летальны, а те люди, которые с ними выжили, как правило, не способны воспроизвести потомство.

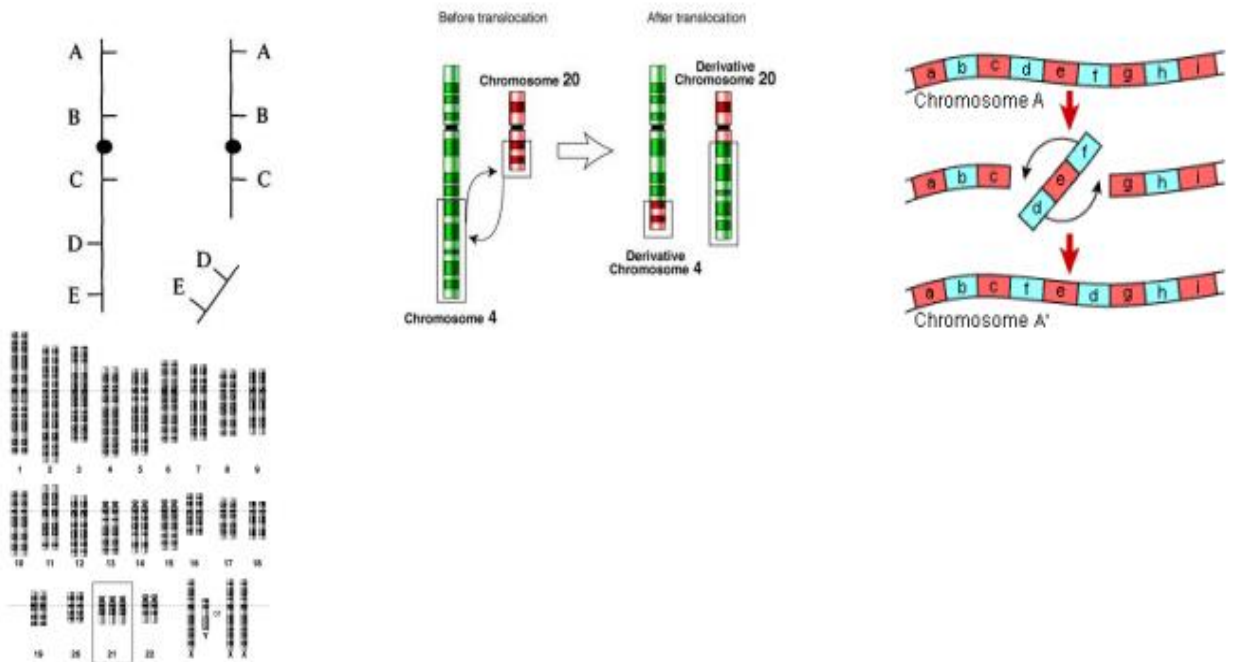
В случае инверсии участок хромосомы разворачивается на 180° , и разорванные концы соединяются в новом порядке. Если в инвертированный участок попадает центромера, такую инверсию называют перичентрической.

Если инверсия затрагивает только одно плечо хромосомы, она называется парацентрической. Гены в инвертированном участке хромосомы располагаются в обратном порядке по отношению к исходному в хромосоме.

К межхромосомным перестройкам относят транслокации - обмен сегментами между хромосомами. Различают следующие типы транслокаций:

- реципрокная транслокация, когда две хромосомы взаимно обмениваются сегментами (сбалансированная транслокация); как и инверсия, она не вызывает аномальных эффектов у носителя;
- нереципрокная транслокация - когда сегмент одной хромосомы переносится в другую;

- транслокация типа центрического соединения - когда после разрывов в околоцентромерном районе соединяются два фрагмента с центромерами таким образом, что их центромера соединяется, образуя одну. Взаимное объединение двух акроцентрических хромосом из групп D и G приводит к образованию одной мета- или субметацентрической хромосомы. Такую транслокацию называют робертсоновской.



Виды хромосомных перестроек

А) делеция Б) транслокация В) инверсия Д) трисомия

Большинство хромосомных болезней возникает спорадически в результате геномной и хромосомной мутации в гаметах здоровых родителей или на первых делениях зиготы. Хромосомные изменения в гаметах приводят к развитию так называемых полных, или регулярных, форм нарушения кариотипа, а соответствующие изменения хромосом на ранних стадиях развития эмбриона являются причиной возникновения соматического мозаицизма или мозаичных организмов (наличие в организме двух или более клеточных линий с разным числом хромосом).

Мозаицизм может касаться как половых хромосом, так и аутосом. У человека чаще всего мозаичные формы обнаруживаются в системе половых хромосом. Мозаики, как правило, имеют более «стертые» формы заболевания, чем люди с измененным числом хромосом в каждой клетке. Так, ребенок с мозаичным вариантом болезни Дауна может иметь фактически нормальный интеллект, но физические признаки этого заболевания все равно остаются. Число

аномальных клеток может быть различным: чем их больше, тем более ярко выражен симптомокомплекс той или иной хромосомной болезни. В некоторых случаях удельный вес аномальных клеток так невелик, что человек кажется фенотипически здоровым.

Аномалии хромосом, связанные с нарушением ploидности, представлены триплоидией и тетраплоидией, которые встречаются преимущественно в материале спонтанных абортусов. Отмечены лишь единичные случаи рождения детей-триплоидов с тяжелыми множественными ВПР, несовместимыми с нормальной жизнедеятельностью. Триплоидия может возникать как вследствие дигении (оплодотворение диплоидной яйцеклетки гаплоидным сперматозоидом), так и вследствие диандрии (обратный вариант) и диспермии (оплодотворение гаплоидной яйцеклетки двумя сперматозоидами).

Хромосомные болезни, связанные с нарушением числа отдельных хромосом в наборе, представлены либо целой моносомией (одной из двух гомологичных хромосом в норме) либо целой трисомией (тремя гомологами). Целая моносомия у живорожденных встречается только по хромосоме X (синдром Шерешевского-Тернера), поскольку большинство моносомий по остальным хромосомам набора (Y хромосоме и аутосомам) погибают на очень ранних этапах внутриутробного развития и достаточно редко встречаются даже в материале спонтанных абортусов.

Целые трисомии у живорожденных встречаются по X, 8, 9, 13, 14, 18, 21 и 22 хромосомам. Наибольшая частота хромосомных нарушений - до 70% отмечается у ранних абортусов. Трисомии по 1, 5, 6, 11 и 19 хромосомам встречаются редко даже в абортивном материале. Более часто целые моно- и трисомии по ряду хромосом набора встречаются в мозаичном состоянии как у спонтанных абортусов, так и у детей с множественными ВПР.

Общее для всех форм хромосомных болезней - множественность поражения. Это черепно-лицевые дизморфии, врожденные пороки развития внутренних и наружных органов, замедленные внутриутробные и постнатальные рост и развитие, отставание психического развития, нарушения функций нервной, эндокринной и иммунной систем. Небольшое число хромосомных болезней проявляется только определенным сочетанием отклонений в развитии, но неспецифическими пороками. Патогенез хромосомных болезней разворачивается в раннем внутриутробном и продолжается в постнатальном периоде. Множественные врожденные пороки развития как главное фенотипическое проявление хромосомных болезней формируются в раннем эмбриогенезе, поэтому к периоду постнатального онтогенеза все основные пороки развития уже налицо (кроме пороков развития половых органов).

Фенотипическое проявление хромосомных аномалий зависит от нескольких главных факторов:

- 1) индивидуальности вовлеченной в аномалию хромосомы или ее участка (специфический набор генов);
- 2) типа аномалии (трисомия, моносомия; полная, частичная);
- 3) размера недостающего (при делеции) или избыточного (при частичной трисомии) материала;
- 4) степени мозаичности организма по абберрантным клеткам;
- 5) генотипа организма;
- 6) условий среды (внутриутробная или постнатальная).

Степень отклонений в развитии организма зависит от качественной и количественной характеристики унаследованной хромосомной аномалии. При исследовании клинических данных у человека полностью подтверждается доказанная у других видов относительно невысокая биологическая ценность гетерохроматиновых районов хромосом. Полные трисомии у живорожденных наблюдаются только по аутосомам, богатым гетерохроматином (8; 9; 13; 18; 21). Так же объясняется полисомия (до пентасомии) по половым хромосомам, в которой Y хромосома имеет мало генов, а добавочные X-хромосомы бывают гетерохроматинизированы. Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм болезни показывает, что мозаичные формы протекают в среднем легче. По-видимому, это объясняется присутствием нормальных клеток, частично компенсирующих генетический дисбаланс. В индивидуальном прогнозе прямой связи тяжести течения заболевания и соотношения аномальных и нормальных клонов не обнаруживается. По мере изучения фено- и кариотипических корреляций при разных протяженностях хромосомной мутации выясняется, что наиболее специфичные для того или иного синдрома проявления обусловлены отклонениями в содержании сравнительно небольших сегментов хромосом. Дисбаланс по значительному объему хромосомного материала делает клиническую картину более неспецифичной.

Каждой хромосомной болезни свойствен клинический полиморфизм, в общей форме обусловленный генотипом организма и условиями среды. Вариации в проявлениях патологии могут быть очень широкими: от летального эффекта до незначительных отклонений в развитии. Так, 60-70% случаев трисомии 21 заканчиваются гибелью во внутриутробном периоде, в 30% случаев рождаются дети с синдромом Дауна, имеющим очень различные клинические проявления. Моносомия по X-хромосоме среди новорожденных (синдром Шерешевского-Тернера) - это 10% всех моносомных по

Хромосоме зародышей (остальные погибают), при этом живорожденные с синдромом Шерешевского-Тернера составляют только 1%.

Несмотря на недостаточное понимание закономерностей возникновения хромосомных болезней в целом, некоторые звенья общей цепи событий в развитии отдельных форм уже известны и их количество постоянно увеличивается

Методы диагностики хромосомных заболеваний

Основным методом диагностики хромосомных нарушений является цитогенетическое обследование или кариотипирование. Хромосомный набор (кариотип) одинаков во всех соматических клетках организма (46 хромосом), за исключением уменьшенного вдвое набора в половых клетках. В течение всей жизни индивидуума кариотип не изменяется.

Показания для проведения цитогенетического обследования:

- подозрение на хромосомное заболевание по клинической симптоматике (для подтверждения диагноза);
- наличие у ребенка множественных врожденных пороков развития;
- многократные (более двух) спонтанные аборт, мертворождения или рождения детей с врожденными пороками развития;
- нарушение репродуктивной функции неясного генеза у женщин и мужчин (первичная аменорея, бесплодный брак и др.);
- существенная задержка умственного и физического развития у ребенка;
- пренатальная диагностика (по возрасту, в связи с наличием транслокации у родителей, при рождении предыдущего ребенка с хромосомной болезнью);
- подозрение на синдромы с хромосомной нестабильностью (учет хромосомных aberrаций и сестринских хроматид);
- патология плода, выявленная при УЗИ.

Спектроскопический анализ хромосом (SKY). При этом методе используются флюоресцентные красители, имеющие сродство к определенным участкам хромосом. При использовании набора специфических зондов с разными красителями каждая пара хромосом имеет свои уникальные спектральные характеристики. Особенность метода - использование интерферометра, аналогично используемого для измерения спектра астрономических объектов. Незначительные вариации в спектральном составе, не различимые человеческим глазом, учитываются при компьютерной обработке, и затем программа назначает каждой паре хромосом легко распознаваемые цвета. Результат в виде цветного изображения чаще используется в цифровой форме. Анализ кариотипа

значительно облегчается, поскольку гомологичные хромосомы имеют один и тот же цвет, а aberrации становятся легко различимыми. Кроме того, спектральное кариотипирование используется для выявления транслокаций, не распознаваемых традиционными методами.

В настоящее время для того чтобы исключить хромосомный дисбаланс как возможную причину репродуктивных проблем, кариотипирование проводится на самом современном уровне с использованием компьютерных программ хромосомного анализа, получением четкого графического изображения хромосом. Однако серьезные трудности представляют «маркерные» и «атипичные» хромосомы, не идентифицируемые обычными цитогенетическими методами, несбалансированные транслокации, интерстициальные и концевые делеции (потери) или вставки хромосомного материала и другие аномалии. Лишь в начале 90-х годов прошлого столетия с появлением молекулярно-цитогенетических методов проблема диагностики хромосомных болезней стала близка к разрешению.

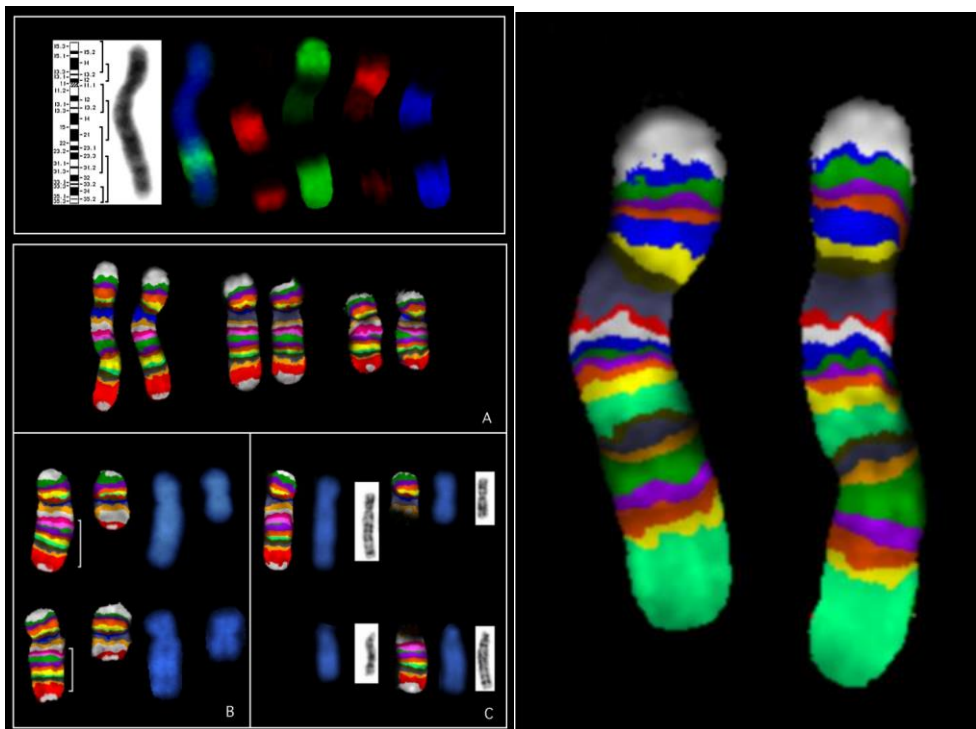
Метод FISH-анализа (Fluorescence in situ hybridization) позволяет объективно выявлять индивидуальные хромосомы и их отдельные участки на метафазных пластинках (хромосомы в состоянии максимальной конденсации и визуализации) или интерфазных ядрах (деконденсированные хромосомы, без четкой морфологической структуры) на основе особенностей их молекулярно-генетического строения. Объектом исследования в данном случае являются особенности нуклеотидного состава конкретной хромосомы или ее отдельного участка.

Классический метод FISH-анализа основан на гибридизации известной по нуклеотидному составу ДНК-пробы с участком тестируемой хромосомы и с последующим выявлением результата гибридизации по метке – флуоресцентному сигналу в ожидаемом месте. Метод FISH-анализа превратился в необходимую аналитическую процедуру в ходе цитогенетического исследования и стал востребованным сегодня в пре- и постнатальной диагностике.

Основные преимущества FISH-анализа:

высокая разрешающая способность (на препаратах можно выявлять те хромосомные нарушения, которые не визуализируются в обычный световой микроскоп);

точность диагностики (размер проб может варьировать от 90-100 тыс. до нескольких миллионов пар нуклеотидов, так что в качестве мишени могут быть не только отдельные гены или хромосомные участки, но и целая хромосома). FISH-анализ позволяет выявить, к примеру, несколько аномальных клеток среди тысяч клеток с нормальным генотипом.



Наиболее часто встречающиеся хромосомные заболевания.

Синдром Дауна



Первое клиническое описание этой аномалии относится к 1866 г. и принадлежит английскому врачу Ленгтону Дауну. Спустя почти 100 лет цитогенетическую природу синдрома Дауна установил французский исследователь Ж. Лежен в 1959 г., обнаружив у больных лишнюю 21 хромосому. Еще до открытия Ж. Лежена в 1932 г. Варденбург предположил, что причина болезни Дауна, возможно, связана с аномалиями хромосом.

К настоящему времени болезнь Дауна изучена достаточно полно, она представляет собой одну из самых частых хромосомных болезней (встречается с частотой 1:700-1:800). Среди всех умственно отсталых детей больные с синдромом Дауна составляют 10-12%. Соотношение полов при

этом заболевании 1:1. Частота рождения детей с синдромом Дауна зависит от возраста матери и в меньшей мере от возраста отца.

Причиной возникновения болезни Дауна является простое нерасхождение хромосом в мейозе. Вклад материнского нерасхождения составляет от 80 до 90%, а отцовского - от 10 до 20%. Чем старше мать, тем больше риск появления ребенка с синдромом Дауна. Если возраст матери достигает 35-46 лет, вероятность рождения больного ребенка может вырасти до 4%. Вероятность повторного возникновения синдрома Дауна в семье, где родители имеют нормальные кариотипы, не превышает 1-2%.

Цитогенетически болезнь Дауна представлена 3 формами:

- простая (регулярная) трисомия по 21-й хромосоме (94-95% случаев);
- транслокация хромосомы 21 обычно на хромосомы группы D и G (3-4%);
- мозаицизм (1-2%).

Большая часть транслокаций при данном заболевании возникают за счет мутаций *de novo*. Одна четверть всех случаев транслокаций носит семейный характер, при этом повторный риск достигает 15% и во многом зависит от типа транслокации и от того, кто из родителей несет симметричную перестройку. Если же наследуемая транслокация представлена сочетанием двух хромосом 21q21, то повторный риск рождения больного ребенка 100%.

Характерные признаки: невысокий рост, умственная отсталость, мышечная гипотония, уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, брахицефалия, короткий нос с широкой плоской переносицей, маленькие деформированные уши, «готическое» небо, полуоткрытый рот с высунутым утолщенным бороздчатым языком. Отмечаются катаракты, пятна Брушвильда (очаги белого цвета на границе наружной и средней трети радужки), косоглазие, разболтанность суставов.

При дерматоглифическом исследовании часто обнаруживается единственная поперечная складка на ладони (так называемая обезьянья борозда). В общей популяции этот признак встречается приблизительно у 1%, в то время как при синдроме Дауна его частота достигает 40%. Кроме того, у больных на мизинце имеется всего одна единственная складка (20-25%), которая довольно часто бывает симметричной на обеих руках.

Особенно часто у детей с болезнью Дауна наблюдаются пороки сердечно-сосудистой системы: дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло или незаращение артериального протока, иногда отмечаются пороки желудочно-кишечного тракта, гораздо реже встречаются пороки развития почек и мочевыводящих путей.

У больных с синдромом Дауна чаще возникают инфекционные и злокачественные заболевания, что, по-видимому, связано с нестабильностью и слабостью иммунной системы при этом заболевании.

Лечение болезни Дауна малоэффективно, в основном оно симптоматическое. Широко применяется стимулирующая терапия. Медикопсихологические, медико-педагогические и лечебные мероприятия позволяют адаптировать некоторых больных к посильной трудовой деятельности.

Диагноз болезни Дауна проводится на основании клинического обследования и цитогенетического анализа.

Если один из родителей является носителем сбалансированной транслокации с вовлечением 21-й хромосомы, то при планировании деторождения в такой семье необходимо проводить пренатальную диагностику, основанную на цитогенетическом и ультразвуковом исследовании плода.

Синдром Эдвардса



Синдром Эдвардса описан в 1960 г. Частота его среди новорожденных колеблется от 1 на 7000 до 1 на 10 000 детей; девочки поражаются в 3 раза чаще, чем мальчики. Имеется четкая зависимость частоты рождаемости детей с этим синдромом от возраста матери, но эта зависимость менее выражена. Риск родить больного ребенка не превышает 0,8%.

Цитогенетически синдром Эдвардса представлен простой трисомией хромосомы 18 (90%), кроме того, встречаются и мозаичные формы, а транслокации наблюдаются очень редко. Критическим сегментом, ответственным за формирование основных признаков синдрома, является сегмент 18q11. Клинических различий между цитогенетическими формами не обнаружено.

Больные дети часто рождаются недоношенными или переношенными, отмечаются слабая активность плода, многоводие. Дети часто рождаются в асфиксии, с низкой массой тела (2200-2400) и резкой гипотрофией. Череп маленький, сбоку сдавлен, затылочная часть вытянута, лоб маленький, уши расположены низко и их форма почти всегда аномальная, глазные щели узкие, наблюдаются гипертелоризм, эпикант, птоз, часты колобомы, микрофтальмия, катаракта, рот маленький, высокое нёбо, иногда с

расщелиной. Шея короткая, иногда с крыловидной складкой, короткая грудная клетка, сердечный горб. Характерно расположение пальцев кистей - они согнуты. Второй палец перекрывает третий, остальные искривлены. Типична форма стопы в виде «качалки» (80%), часто наблюдается косолапость. Постоянны пороки сердца, почек, пищеварительного тракта. У 100% больных отмечается сниженный интеллект, часто идиотия и имбецильность, реже дебильность. Во всех случаях наблюдается нарушение развития головного мозга. Часто наблюдается поперечная складка ладони. Продолжительность жизни чаще не более 6 мес, лишь 50% детей доживают до 2-месячного возраста, около 10% живут 1 год; некоторые дети доживают до 10 лет. Причина смерти: сердечная недостаточность или инфекционные заболевания.

Цитогенетическое исследование должно проводиться во всех случаях для подтверждения диагноза и определения риска рождения будущего потомства.

Синдром Патау



Синдром Патау (синдром трисомии 13-й хромосомы) впервые был описан в 1960 г. Частота встречаемости этого синдрома в популяции - 1:6000-1:13 000 рождений; соотношение полов 1:1. Как и при болезни Дауна, дети с синдромом Патау чаще рождаются у матерей старшего возраста; средний возраст матерей, родивших детей с трисомией 13, около 33 лет, отцов - 34 года.

В основе синдрома Патау лежит нерасхождение хромосом в мейозе у одного из родителей (в основном у матери) по 13-й паре хромосом. В кариотипе больного наблюдается 47 хромосом с лишней хромосомой 13. Этот вариант встречается у больных с частотой от 80 до 85%; остальные 15-20% представлены транслокационными вариантами. При транслокационной форме в кариотипе больного имеется 46 хромосом. Уменьшение числа хромосом происходит чаще всего в результате слияния двух хромосом

группы D или хромосом групп D и G. Реже обнаруживаются и другие цитогенетические варианты (изохромосома, мозаицизм и другие транслокации). Следует заметить, что средний возраст матерей, родивших детей с транслокацией хромосом D/D, не превышает 25 лет. Кроме того, встречаются: мозаичные формы, дополнительная кольцевая хромосома 13, изохромосомы.

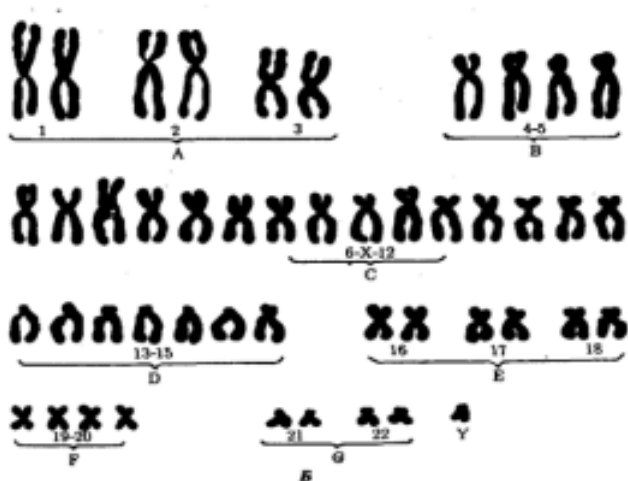
При рождении у детей с синдромом Патау отмечается пренатальная гипоплазия (масса тела не превышает 2,5 кг); беременность осложняется многоводием (встречается до 50%).

Внешний вид больных с синдромом Патау весьма специфичен. Клинически отмечается резкая умственная отсталость, выраженная микроцефалия, тригоноцефалия, неправильно сформированные и низко расположенные уши, аномалии глазного яблока (микрофтальмия и анофтальм), циклопия, гипотелоризм, колобома радужки, помутнение хрусталика, одно или двустороннее незаращение губы и нёба, полидактилия, стопа-качалка, повышенная гибкость суставов, врожденные пороки внутренних органов (кардиоваскулярной и мочевой систем, желудочно-кишечного тракта), часто наблюдаются судороги. Из других клинических симптомов следует отметить гемангиомы на коже лица и рук, флексорную деформацию пальцев кисти, деформацию стопы, пупочные и пахово-мошоночные грыжи, крипторхизм, глухоту. Глухота у больных с трисомией 13 встречается в 80-85% случаев. Чаще всего изменения ограничены средним и нижней частью внутреннего уха.

Трисомные и транслокационные формы синдрома Патау по клиническим признакам неотличимы друг от друга, поэтому цитогенетическое исследование у больных для дифференциальной диагностики этих форм обязательно. При транслокационном варианте трисомии 13 вероятность повторного рождения аномального потомства высока, а при трисомном варианте она, вероятно, не превышает аналогичных показателей при болезни Дауна (1-2%).

Прогноз при синдроме Патау неблагоприятен, продолжительность жизни редко превышает 1 год, дети умирают от тяжелых пороков развития, несовместимых с жизнью.

Успешных методов лечения нет.



Кариотип при синдроме Патау

Синдромы частичных анеуплоидий

Частичные анеуплоидии возникают главным образом в результате неточного кроссинговера в хромосомах с инверсиями или транслокациями. Лишь в небольшом числе случаев возможно первичное возникновение делеций в гамете или в клетке на ранних стадиях дробления.

Частичные анеуплоидии, как и полные, вызывают резкие отклонения в развитии, поэтому относятся к группе хромосомных болезней. Большинство форм частичных трисомий и моносомий не повторяют клиническую картину полных анеуплоидий. Они являются самостоятельными нозологическими формами. Лишь у небольшого числа пациентов клинический фенотип при частичных анеуплоидиях совпадает с таковым при полных формах (синдром Шерешевского- Тернера, синдром Эдвардса, синдром Дауна). В этих случаях речь идет о частичной анеуплоидии по так называемым критическим для развития синдрома районам хромосом.

Хромосомным синдромам, обусловленным частичными анеуплоидиями, присущи общие свойства всех хромосомных болезней: врожденные нарушения морфогенеза (врожденные пороки развития, дисморфии), нарушение постнатального онтогенеза, тяжесть клинической картины, сокращенная продолжительность жизни.

Синдром Вольфа-Хирихорна



Синдром впервые был описан в 1965 г. Цитогенетически он обусловлен частичной утратой короткого плеча хромосомы 4 (около 80% всех аномалий), причем критическим районом является 4p16 (теряется половина короткого плеча). Отмечается, что большинство делеций возникает "de novo" — 90 %, около 10 % происходит в результате транслокаций у родителей. Реже в геноме больных, помимо транслокации, имеются и кольцевые хромосомы. Наряду с делецией хромосом, патология у новорождённых может быть обусловлена инверсиями, дупликациями, изохромосомами, кольцевыми хромосомами.

Частота встречаемости в популяции: 1 случай на 100 000; соотношение полов 1:1.

Средняя масса тела при рождении низкая - не более 2000 гр. Постнатальное развитие очень медленное. Все больные имеют глубокую умственную отсталость. У больных детей наблюдаются микроцефалия, асимметричный череп, гипертелоризм, эпикант, косо расположенные глазные щели, птоз, нистагм, колобома радужки. Отмечается небольшой рот с опущенными углами, расщелины верхней губы и/или нёба, гемангиомы кожи небольших размеров в области лица. Ушные раковины крупные, низко расположенные, нередко оттопыренные, шея короткая и тонкая, туловище вытянутое, конечности тонкие, с ямками на локтях и коленях, пальцы длинные, тонкие с заостренными концами и узкими выпуклыми ногтями. Из внутренних органов чаще всего поражаются сердце и почки, у мальчиков наблюдаются гипоспадия и крипторхизм.

Продолжительность жизни у детей с синдромом 4p- резко снижена; большинство из них не доживают до 1 года.

Для уточнения диагноза больного и определения риска будущего потомства в обязательном порядке показано цитогенетическое обследование.

Синдром Лежена («кошачьего крика»)

Синдром «кошачьего крика» впервые описал Дж. Лежен с соавторами в 1963 г. у 3 детей с множественными аномалиями, глубокой умственной

отсталостью и характерным плачем, который напоминал кошачий крик, обусловленный строением гортани (сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, выраженная складчатость слизистой оболочки). Этот синдром встречается гораздо чаще других синдромов, связанных с делециями аутосом; частота его примерно - 1 на 45 тыс.

Цитогенетически у всех больных обнаруживается укорочение приблизительно на треть и более короткого плеча одного из гомологов 5-й хромосомы. В коротком плече находится участок (15,1-15,2), который непосредственно вызывает развитие этого синдрома. Кроме обычной делеции, хромосомная перестройка может быть представлена другими вариантами (кольцевая хромосома, транслокация, мозаицизм по делеции). Около 85% всех случаев синдрома «кошачьего крика» являются спорадическими, 15% наследуются от фенотипически нормальных родителей - носителей сбалансированных перестроек.

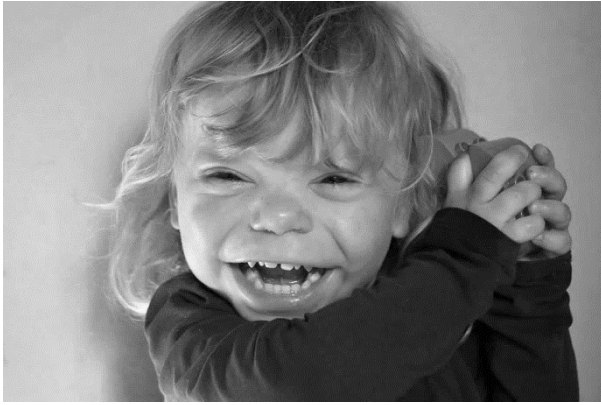
Клинически синдром «кошачьего крика» очень полиморфен. В типичных случаях у детей с синдромом «кошачьего крика» клинически отмечают круглое лицо с гипертелоризмом, антимонголоидные глазные щели, косоглазие, эпикант, уменьшенный подбородок, плоскую спинку носа, деформированные и низко расположенные уши, короткую шею, нижнюю синдактилию, укороченные пальцы, клинодактилию, врожденные пороки сердца и половых органов, аномалии почек, атрофию зрительного нерва. С возрастом некоторые клинические признаки постепенно исчезают и среди них «кошачий крик», лунообразное лицо, мышечная гипотония. В то же время нарастают отставание умственного и физического развития, косоглазие, микроцефалия.

Продолжительность жизни больных с данным синдромом зависит от тяжести врожденных пороков развития; большинство из них умирает рано, некоторые доживают до 10-летнего возраста и более (около 14%).

Лечение – симптоматическое.

Во всех случаях для уточнения диагноза у больного и расчета риска прогноза потомства в семье показано цитогенетическое обследование, так как среди некоторых семей наблюдаются носители сбалансированных транслокаций.

Синдром Уильямса («лица эльфа»)



Описан в 1961 году. Популяционная частота 1 на 20000. Выделяют 2 группы больных с данным синдромом: классическая форма с делецией 7q11.23, которая обнаруживается в 96% случаев; более редкая форма, при которой обнаруживаются делеции в 11 и 22 хромосомах - 11q13-q14 и 22q-.

Клиническая картина: полные отвислые щеки, плоское переносье с однотипной для всех больных закругленной формой носа, большой рот с полными губами, особенно нижней, сходящееся косоглазие, эпикант, низко посаженные уши, выступающий затылок, отечность верхних и нижних век. Глаза, как правило, голубые с характерной искрящейся «звездчатой» радужкой, склеры синеватого цвета. Имеется стойкое содружественное косоглазие. Отмечается также мышечная гипотония и связанные с ней изменения скелета; опущенные плечи, впалая грудь, круглая спина, Х-образные ноги, плоскостопие. Часто встречаются паховая и пупочная грыжи, иногда врожденный вывих бедра. Для старших детей характерны длинные, редкие зубы. В большинстве случаев при выслушивании сердца определяется грубый систолический шум. Диагностируются врожденные пороки сердца, наиболее часто надклапанный стеноз аорты, стеноз легочной артерии, иногда оба порока одновременно (связанные с делецией гена эластина ELN). Описаны и другие пороки. Голос у больных низкий и хрипловатый. Характерна гиперкальциемия. Степень интеллектуального дефицита обычно довольно значительна. Нередко выявляются неврозоподобные нарушения — энурез, страхи, навязчивые действия.

С возрастом лицо больных несколько меняется: появляется массивность надбровных дуг, меньше выражена пастозность лица, нет плоского переносья и эпиканта. Обращает на себя внимание, увеличенное расстояние от основания носа до верхней губы.

Точный диагноз может быть установлен с помощью FISH (флюоресцентной гибридизации in situ) или ДНК-микрочипа, показывающих отсутствие данного участка хромосомы.

Специфической терапии не существует. Поэтому основное место занимают симптоматическое лечение и коррекционно-воспитательная работа.

Прогноз относительно благоприятный, возможна частичная социальная адаптация.

Синдром Ди Джорджи



Разновидность идиопатического изолированного гипопаратиреоза. Характеризуется агенезией или дисгенезией паращитовидных (околощитовидных) желёз, аплазией тимуса (вилочковой железы), приводящей к резкому снижению популяции Т-лимфоцитов и иммунологической недостаточности, врождёнными аномалиями крупных сосудов (дефекты аорты, тетрада Фалло). Синдром Ди Джорджи встречается с частотой 1:3000-1:20000 новорожденных, болеют оба пола.

Цитогенетически определяется несбалансированная транслокация, делеция или микроделеция 22-й хромосомы (22q11.2). Однако известны случаи, когда при тех же клинических проявлениях имеют место делеции других хромосом – 10p13, 17p13, 18q21. Большинство случаев заболевания обусловлены спорадической мутацией во время гаметогенеза. Лишь в 5-10% случаев наследуются по аутосомно-доминантному типу и обусловлены мутацией гена TBX1, расположенного в локусе 22q11.2 и представляющего собой фактор транскрипции, вовлеченный в процесс регуляции эмбриогенеза.

Клинически наиболее постоянными проявлениями заболевания является гипопаратиреоз (гипокальциемические судороги, начиная с периода новорожденности (тетания)) и кандидомикоз, отмечаются аномалии развития носа, рта, ушей. Заболевание характеризуется аплазией тимуса и связано с нарушениями развития тимуса в эмбриональном периоде. Тимусный эпителий не может обеспечить нормальное развитие Т-клеток. В результате у пациентов с данной формой иммунодефицита страдает как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ. Дети с подобным иммунодефицитным заболеванием проявляют повышенную чувствительность к вирусным, грибковым и некоторым бактериальным инфекциям. У всех пациентов встречаются дизморфические аномалии лица и неба: микроцефалия,

гипертелоризм, деформированные и низко расположенные уши, расщелины губы и неба, микрогнатия, «готическое небо», антимонголоидный разрез глаз и др.

Точный диагноз может быть установлен с помощью FISH (флюоресцентной гибридизации *in situ*) или ДНК-микрочипа, показывающих отсутствие данного участка хромосомы. В случае моногенного варианта синдрома Ди Джорджи – поиск мутации гена TBX1 на 22 хромосоме методом секвенирования.

Специфической терапии не существует. Поэтому основное место занимают симптоматическое лечение. Антибиотики (противомикробные средства), противовирусные препараты, противогрибковые препараты (антимикотики), заместительная (назначаемая при недостатке своих) терапия внутривенными иммуноглобулинами, полученными из плазмы крови (жидкой части крови) здоровых доноров, которая применяется в случае снижения уровня иммуноглобулинов (белков, защищающих организм от чужеродных агентов (бактерий, вирусов, грибов)), препараты кальция с целью увеличения его уровня.

Хирургическое лечение - устранение врожденных пороков сердечно-сосудистой системы.

Трансплантация (пересадка) фетального тимуса (вилочковой железы) без предварительной хирургической коррекции врожденных пороков сердца считается неэффективной, проводится только при «полном» синдроме Ди Джорджи (когда есть выраженные иммунологические нарушения – тяжелый иммунодефицит (сильное снижение иммунитета)).

В клинической практике встречаются и другие частичные анеуплоидии (трисомии, моносомии): 9з+; 9р- (синдром Альфи); 1q+; 13q- (синдром Орбели); 18р-; 18q-; 21q-; делеции коротких плеч акроцентрических хромосом (13-15; 21-22) и др.

Аномалии половых хромосом

Аномалии половых хромосом у человека представлены различными типами трисомий и моносомий. Оба типа аномалий возникают при слиянии двух видов гамет - нормальной и патологической (с лишней половой хромосомой или без нее). Причиной таких аномалий является нерасхождение хромосом в мейозе или митозе во время первых делений зиготы. Суммарная частота хромосомных аномалий по половым хромосомам составляет от 1,5 до 2,5 на 1000 рождений, большая часть которых составляют полисомии XXX, XXУ и ХУУ.

Характерной особенностью моносомных аномалий является мозаицизм, т.е. существование в организме клеток с различным числом половых хромосом.

Всевозможные сочетания различных клонов клеток (нормальных и аномальных) обуславливают разную клиническую симптоматику у больных с одним и тем же синдромом. Мозаичные формы составляют примерно 25%. Мозаицизм может возникать не только за счет увеличения или уменьшения количества половых хромосом в кариотипе, но и за счет характера комбинации нормальных и патологических клонов хромосомных аномалий. Помимо числовых нарушений, в системе половых хромосом встречаются и структурные перестройки в виде кольцевых хромосом и делеций, которые в большинстве своем обуславливают неправильное формирование наружных и внутренних половых органов. Как правило, численные нарушения в системе половых хромосом (трисомии и моносомии) не вызывают таких тяжелых последствий, как аутосомные аномалии.

У женщин наиболее часто встречаются аномалии половых хромосом, проявляющиеся синдромами Шерешевского-Тернера (ХО) и трипло-Х (XXX), а у мужчин - синдромами Клайнфельтера (XXY) и двойной У-хромосомы (XYY).

Синдром Шерешевского-Тернера



Впервые клиническую картину данного синдрома описал Н.А. Шерешевский в 1925 г. Классическое описание принадлежит Х.Х. Тернеру (1938). Цитогенетическую природу заболевания открыл С.Е. Форд в 1959 г., обнаружив кариотип 45, ХО.

Это единственная форма моносомии, обнаруженная у человека. Частота встречаемости синдрома ХО по разным источникам колеблется от 1 на 1000 до 1 на 7000 и более. Такое разночтение частоты встречаемости данного синдрома может быть объяснено не только присутствием в кариотипе мозаичных вариантов, но и тем, что при различных структурных

перестройках X-хромосомы (изохромосомы, делеции короткого и длинного плеча, кольцевые хромосомы, X-транслокации) наблюдается одна и та же клиническая картина. Синдром Шерешевского-Тернера обнаруживается приблизительно при 1% всех зачатий, среди спонтанных абортусов его находят в 19% случаев, 95% зигот с хромосомным набором погибает внутриутробно.

Кариотип 45, XO характеризуется большой цитогенетической и клинической вариабельностью. Приблизительно у 60% больных в кариотипе содержится только одна X-хромосома, в остальных случаях наблюдаются различные типы структурных и числовых нарушений X-хромосомы. В 80-85% случаев единственная X-хромосома имеет материнское происхождение и лишь в 15-20% - отцовское.

Клинические симптомы заболевания проявляются с первых дней жизни. Масса тела детей при рождении снижена, отмечается лимфатический отек верхних и нижних конечностей, низкий рост волос на шее. Отек стоп и голеней может держаться от 2 до 3 лет. В течение 1-го года жизни ребенок постепенно отстает в росте, особенно заметно замедление роста в 9-10 лет. В дальнейшем для таких больных низкий рост является одним из самых характерных признаков, у взрослых он не превышает 140-145 см.

Для больных с синдромом Шерешевского-Тернера характерны кожные крыловидные складки на короткой шее (до 60%), широкая грудная клетка (60%), X-образное искривление голеней (56%). При полной форме синдрома Шерешевского-Тернера наблюдаются половой инфантилизм, первичная аменорея и бесплодие (90%), внешние и внутренние половые органы недоразвиты, отсутствуют матка и фаллопиевы трубы; наблюдается недоразвитие вторичных половых признаков, связанное с недостатком эстрогенов, которые приводят к недоразвитию молочных желез и скудному оволосению на лобке и в подмышечных впадинах. Поражаются сердечно-сосудистая, мочеполовая, скелетная (патологические переломы в результате раннего остеопороза) и кожные системы. При дерматоглифическом обследовании отмечаются дистально расположенный осевой трирадиус, поперечная ладонная складка, увеличение частоты узоров в области гипотенара и высокий гребневой счет. Интеллектуальное развитие нормальное или близкое к норме.

При патологоанатомическом исследовании вместо гонад у таких больных находят недифференцированный тяж, не содержащий фолликулов и секреторных клеток. В 60% случаев встречаются аномалии мочевой системы, чаще подковообразная почка, удвоение почек и мочевыводящих путей; реже описывают врожденные аномалии сердца (20%).

Предварительный диагноз синдрома Шерешевского-Тернера основан на характерной клинической картине и исследовании полового хроматина, окончательный - на результатах цитогенетического анализа и применении высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов. Последние методы необходимо применять в случаях определения происхождения маркерных хромосом (минихромосомы) и низкого содержания мозаичных клеток в кариотипе (до 20%).

Дифференциальную диагностику проводят с синдромом Боневиль-Ульриха - аутосомно-доминантной болезнью, при которой у некоторых больных сохраняется репродуктивная функция, наблюдается передача патологического гена или генов из поколения в поколение и отсутствует характерная цитогенетическая картина (ХО). Кроме того, синдром ХО необходимо отличать от синдрома Нунан, смешанной дизгенезии гонад, чистой дизгенезии гонад 46, XX и чистой дизгенезии гонад 46, XY

Лечебные мероприятия проводят обычно эндокринологи (эстрогены, гормон роста), пластические хирурги (удаление крыловидных складок), психотерапевты.

В случае мозаичных форм при сохранности яичников и матки возможно осуществление репродуктивной функции по программе ЭКО.

Синдром трипло-Х

Впервые синдром трисомии по Х-хромосоме был описан П. Джекобс и соавторами в 1959 г. Они обнаружили в ядрах эпителия слизистой оболочки щеки больной два тельца полового хроматина. В среднем женщины с кариотипом XXX встречаются с частотой 1-1,4 на 1000 родившихся девочек. Кроме обычного трисомного варианта 47, XXX у женщин описаны полисомии по Х-хромосоме с кариотипами 48, XXXX и 49, XXXXX.

Клиническая картина этого заболевания чрезвычайно разнообразна. Всем больным свойственно только присутствие в кариотипе трех хромосом Х. Около 30% таких больных сохраняют генеративную функцию и имеют нормальных детей.

Клинически больные с трипло-Х имеют недоразвитые яичники, гипоплазию матки, нерегулярный менструальный цикл; у них рано наступает вторичная аменорея или бывает преждевременный климакс. У многих больных обнаруживаются неспецифические соматические дизморфии различной выраженности; грубых аномалий развития наружных половых органов не обнаружено. Довольно часто у женщин с XXX-хромосомным комплексом отмечается незначительное снижение интеллекта в стадии дебильности. Доказано, что среди них в несколько раз чаще можно встретить лиц с психопатическими чертами и склонностью к расстройствам

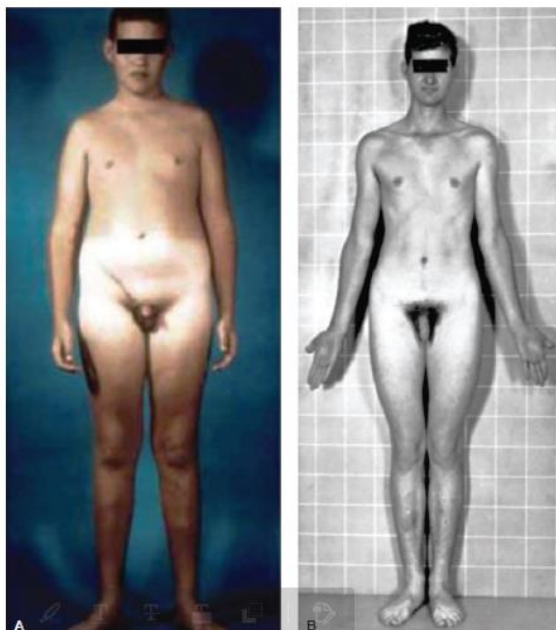
шизофреноподобного круга. При этом, шизофрения протекает неблагоприятно с выраженными изменениями личности, они склонны к проявлению эпилепсии, особенно в детском возрасте.

Многие исследователи отмечают своеобразную особенность: с увеличением числа X- хромосом в кариотипе до 4, 5 и более клинические проявления синдрома усиливаются. Больные, имеющие 4,5 или более X-хромосом, умственно более отсталые и, как правило, из-за эндокринного дисбаланса у них резко нарушается репродуктивная функция.

Предварительный диагноз синдрома трипло-Х основан на исследовании полового хроматина. Этот метод позволяет различать больных с аномальным комплексом X-хромосом и первичной эндокринной патологией. Окончательный диагноз устанавливается по результатам кариологического исследования.

Лечение в основном симптоматическое и направлено на коррекцию эндокринного дисбаланса, в первую очередь на устранение нарушений функции яичников. Больные с трипло-Х могут иметь потомство.

Синдром Клайнфельтера (синдром Клайнфельтера-Рейфенштейна-Олбрайта)



Клинически синдром Клайнфельтера описан в 1942 г., а цитогенетически - в 1959 г. Генетической особенностью этого синдрома является разнообразие цитогенетических вариантов и их сочетания (мозаицизма). Обнаружено несколько типов полисомии по хромосомам X и Y у лиц мужского пола: 47, XXУ; 48, XXXУ; 49, XXXXУ; 47, ХУУ; 48, ХУУУ; 48, ХХУУ; 49, ХХХУУ. Наиболее распространен полисомный по хромосоме X синдром Клайнфельтера (XXУ). Общая частота его в популяции 1,2 случая на 1000

новорожденных. Примерно у 10% больных с синдромом Клайнфельтера наблюдается мозаицизм 46, XY/47, XXY. Считают, что добавочная X-хромосома в 60% случаев наследуется от матери.

Общеизвестно, что с увеличением числа половых хромосом в кариотипе больных в большей степени проявляется задержка умственного развития (встречается примерно у 25% больных) и возникает ряд нетяжелых пороков и микроаномалий (пороки сердца, сколиоз, катаракта, изменение дерматоглифических рисунков и т.д.). По сравнению с аутосомными аномалиями нарушения в системе половых хромосом слабо влияют на фенотип. Это связано, вероятнее всего, с тем, что в организме больного активна одна лишь X-хромосома (остальные инактивированы); псевдоаутосомный участок X-хромосомы значительно короче любой из аутосом и к тому же число генов в Y-хромосоме невелико.

Основные клинические проявления, как правило, у таких больных проявляются в пре- и пубертатном периоде. В период новорожденности они не особенно отличаются от своих сверстников: иногда выявляется незначительная задержка психомоторного развития и гипоплазия яичек.

Для мужчин с синдромом Клайнфельтера характерны высокий рост, длинные конечности, евнухоидизм и гинекомастия (50%), нарушенный сперматогенез (олиго-, азоо-, аспермия и др.) и в результате этого бесплодие, уменьшенные яички, повышенное выделение женских половых гормонов, склонность к ожирению, скудное оволосение в подмышечных впадинах, на лобке и на лице.

Как уже указывалось, лишняя X-хромосома обуславливает разнообразные нарушения психики. Больные с этим синдромом очень внушаемы, вялы, апатичны, у них часто отмечается умственная отсталость (обычно дебильность). В период полового созревания повышается титр гонадотропинов в моче; при электроэнцефалографическом исследовании у некоторых больных отмечают эпилептиформность и различные аномалии биоэлектрической активности мозга. При патологоанатомическом и гистологическом исследовании в яичках обнаруживают гипоплазию, более или менее выраженный гиалиноз и склерозирующую дегенерацию семенных канальцев; в гипофизе находят недостаток хромофобных и избыток ацидофильных клеток. Из сопутствующих заболеваний у больных с синдромом Клайнфельтера могут быть рак молочной железы, сахарный диабет, болезни щитовидной железы, хронические обструктивные заболевания легких.

Диагностировать синдром Клайнфельтера, особенно у взрослых лиц, нетрудно. Своеобразное сочетание высокого роста, строения скелета по

женскому типу, гинекомастии, ожирения и снижения интеллекта позволяет даже без исследования полового хроматина предполагать синдром Клайнфельтера. При определении в соскобе слизистой оболочки щеки тельца полового хроматина и тем более при кариотипировании лишней X-хромосомы диагноз этой болезни не вызывает никаких сомнений.

Повторный риск рождения для синдрома Клайнфельтера не превышает общепопуляционные показатели и составляет 1 случай на 2000 новорожденных.

Специфического лечения нет; при симптоматической терапии применяют гормональные препараты (прогестерон, эстрадиола пропионат, тестостерона пропионат и др.), которые направлены на коррекцию вторичных половых признаков. Однако пациенты даже после терапии остаются бесплодными. Психотерапия направлена на социальную адаптацию таких больных в обществе.

Синдром ХУУ

Синдром ХУУ впервые был описан в 1962 г. у фенотипически нормального мужчины. Данная хромосомная аномалия встречается у мужчин с частотой 1 случай на 1000 новорожденных.

Клинически синдром ХУУ в общих чертах напоминает синдром Клайнфельтера. Однако у мужчин с хромосомным комплексом ХУУ рост гораздо выше - в среднем более 180-185 см; пубертатное ускорение роста наступает раньше и продолжается дольше, чем обычно. Как правило, у большинства индивидов с полисомией по У-хромосоме интеллект сохранен, но умственное развитие соответствует низкой или средней норме; некоторые из этих лиц отличаются агрессивностью и антисоциальным поведением. Большинство больных с ХУУ синдромом выявляются в специализированных учреждениях (психиатрических лечебницах, лечебно-профилактических учреждениях для содержания особо опасных лиц и в тюрьмах). Каких либо специфических соматических нарушений у большинства таких людей нет, поэтому они часто не попадают в поле зрения врачей. Как и при синдроме Клайнфельтера, у больных с ХУУ синдромом наблюдаются бесплодие, эндокринный дисбаланс, гипогенитализм и азооспермия. При гистологическом исследовании выявляются уменьшение герминативных клеток семенных канальцев, гиалинизация и утолщение базальных мембран. Радикального лечения нет.

Микроделеционные синдромы

В связи с развитием и внедрением в клиническую цитогенетику высокоразрешающих молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических методов диагностики хромосомных болезней за последнее

время удалось выделить особую группу синдромов, обусловленных микроперестройками некоторых хромосом. Частота их встречаемости колеблется от 1:50 000 до 1:100 000 новорожденных.

Микроделеции – это микроскопические недостающие фрагменты ДНК на субхромосомном уровне. Микроделеции способны повлиять на умственные способности, дыхательную, сердечно-сосудистую, иммунную системы, вызвать затруднения при кормлении и стать причиной других проблем, которые, с определённой долей вероятности, потребуют срочного медицинского вмешательства сразу после рождения.

В основе болезней с нетрадиционным типом наследования могут лежать феномены однородительской дисомии и генетического импринтинга.

Генетический импринтинг – эпигенетический процесс, при котором на фенотипические проявления влияет родительское происхождение изменений генов (генный импринтинг), хромосом или их участков (геномный импринтинг), т.е. экспрессируется только один из пары аллелей – отцовский или материнский. Этот феномен свидетельствует о неравнозначном вкладе родителей в функционирование генотипа потомков.

Примером геномного импринтинга является пузырьный занос, который возникает при оплодотворении яйцеклетки двумя сперматозоидами и утрате материнских хромосом (диандрия, диспермия). В этом случае при «нормальном» кариотипе ткани собственно эмбриона вообще не развиваются при бурном разрастании трофобласта. При двойном наборе материнских хромосом (дигения), формируется тератома – эмбриональная опухоль при сильном угнетении роста плацентарных тканей. Эти примеры иллюстрируют неравнозначный родительский вклад в развитие зародыша при определяющем вкладе генома отца в развитие трофобласта и большом вкладе генома матери в развитие собственно зародышевых структур.

При описании механизма генетического импринтинга нельзя обойти вниманием явление однородительской дисомии. Под однородительской дисомией понимают происхождение гомологичных хромосом или их участков от одного из родителей. Механизмами могут служить: коррекция нулисомии в одной из гамет дисомией по этой же хромосоме другой гаметы; редукция трисомии до дисомии – потеря «лишней» хромосомы одного родителя с сохранением двух других от второго родителя; коррекция моносомии дубликацией единственной хромосомы одного из родителей при отсутствии гомологичной хромосомы от другого родителя; соматическая рекомбинация – обмен между хроматидами гомологичных хромосом в соматических клетках (по отдельным хромосомным сегментам).

В настоящее время для некоторых хромосом (7, 11, 15) геномный импринтинг твердо установлен для других (2, 3, 6, 14 и 20) предполагается. Геномный импринтинг и однородительская диссомия обуславливают ряд заболеваний человека: синдромы Прадера-Вилли, Ангельмана, Рассела-Сильвера, Лангера-Гидеона, Видемана-Беквита и др.

Клиническая картина этих заболеваний очень вариабельна. Это может зависеть от протяженности хромосомной микроаномалии, качественного состава вовлеченных генов, от материнского или отцовского происхождения перестройки и т.д. Анализ возникновения микроперестройки и причастность ее к той или иной хромосоме играет очень важную роль при планировании деторождения в семье. Возникать такие аномалии могут на любом этапе гаметогенеза, в том числе и после завершения половой клеткой обоих мейотических делений. Другой причиной возникновения частичных анеуплоидий могут стать родительские сбалансированные перестройки (инверсии, транслокации).

Синдром Прадера-Вилли

Впервые синдром Прадера-Вилли был описан в 1956 г. Причиной возникновения этого синдрома является потеря функции хромосомных участков, расположенных в проксимальной части длинного плеча хромосомы 15 (15q11-13). Делеция имеет отцовское происхождение и наблюдается у 70% больных, у 5% заболевание связано с перестройкой хромосомы 15. В большинстве случаев заболевание возникает *de novo*, в 25% случаев синдром возникает в результате однородительской дисомии. У некоторых больных хромосомную аномалию не удается идентифицировать, но у них наблюдается характерная клиническая картина синдрома Прадера-Вилли.

Основными клиническими признаками являются отставание умственного развития, неадекватное поведение, задержка физического развития, низкорослость, гипотония. Одни клинические признаки при этом заболевании можно наблюдать до 3-летнего возраста (мышечная гипотония, малый вес и трудности вскармливания), другие начинают преобладать после 6-месячного возраста (ожирение, усиление аппетита, нарастание умственной отсталости, отставание в росте). Наряду с диспластическими признаками (опущенные углы рта, высокое нёбо, гипертелоризм, эпикант, маленькие стопы и кисти, миндалевидный разрез глаз, аномалии дерматоглифика), выявляются гипогонадизм, обусловленный низким уровнем половых гормонов, гипопигментация (у 75% больных).

Следует отметить, что синдром Прадера-Вилли характеризуется широким клиническим полиморфизмом, поэтому необходимо проводить

дифференциальную диагностику с синдромами Коэна, Опица-Фриаса, Барде-Бидля.

Продолжительность жизни составляет 25-30 лет.

Диагностика заболевания осуществляется с помощью ДНК-анализа или методом FISH. Риск для sibсов пробанда - около 1%.

Синдром Ангельмана

Если для возникновения синдрома Прадера-Вилли основной причиной являлась делеция проксимальной части длинного плеча хромосомы 15 отцовского происхождения, то аналогичная потеря той же части длинного плеча хромосомы 15, но только материнского происхождения обуславливает развитие другой патологии - синдрома Ангельмана. Частота синдрома в популяции составляет 1:20 000.

При этом заболевании развивается совсем другая клиническая картина. Для синдрома Ангельмана характерно: выраженная олигофрения, задержка речи, гиперактивное поведение, судороги, большая нижняя челюсть, макростомия, гипопигментация (у 40% больных). Они поздно начинают ходить, для них характерна походка с широко расставленными ногами, локтевые суставы согнуты; отмечается насильственный немотивированный смех, имеются выраженные расстройства координации движений.

Дифференциальную диагностику следует проводить с синдромами Петерса-Пласа, Ретта и с тригоноцефалией Опица.

Диагностика синдрома осуществляется теми же методами, что и при синдроме Прадера-Вилли, т.е. проводится ДНК-анализ и метод FISH. С помощью них можно установить этиологию около 90% случаев заболевания. Риск для sibсов пробанда не известен.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Геномный импринтинг
2. Синдром Прадера-Вилли
3. Синдром Ангельмана

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>
2. Борисова, Т. Н. Медицинская генетика : учебное пособие для вузов / Т. Н. Борисова, Г. И. Чуваков. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2020. - 159 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/medicinskaya-genetika-451924#page/1>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>

Практическое занятие №7

Тема: Генные болезни

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Генные болезни – большая группа наследственных болезней, возникновение которых обусловлено генными мутациями, нарушающими функцию соответствующего белка или приводящими к полному отсутствию этой функции. В диагностике имеют значение анализ анамнестических сведений, всестороннее клиническое обследование. Изучение этих заболеваний позволяет наметить пути эффективной патогенетической терапии, выявлять скрытых носителей мутантного гена, диагностировать заболевание на ранних стадиях болезни, иногда внутриутробно методом амниоцентеза. К одной из важных задач относится дифференциальная диагностика наследственных болезней и их фенотипов, т. е. ненаследственных заболеваний, имеющих аналогичную симптоматику. Разграничение подобных вариантов имеет значение для терапии и прогноза.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6.

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащённость
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий)	180.00	Выполнение практического задания

	контроль)		
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Генные болезни (ГБ) - группа наследственных заболеваний, в основе которых лежит единичная генная мутация. Один аномальный ген или пара генов часто вызывает множество разнообразных фенотипических проявлений в системах нескольких органов, с различными признаками и симптомами, возникающими в разные моменты в течение жизни. В настоящее время описано около 5000 нозологических единиц ГБ. Они выявляются у 3-6% новорожденных, а в структуре общей смертности детей до 5 лет на их долю приходится 10-14%. ГБ, гены которых картированы на хромосомах, насчитывают до 900 нозологических единиц. Для примерно 350 болезней выяснен характер генной мутации, установлена природа биохимического дефекта. Для ряда ГБ физически картированы на хромосомах конкретные мутантные гены. Индивидуальный и популяционный риск возникновения ГБ существенно различаются из-за неравномерного распространения обуславливающих их генов. Принято считать, что ГБ, встречающиеся с частотой 1:10 000 и выше, это часто встречающиеся, а с частотой менее 1:100 000 - редкие заболевания.

Классификация ГБ

Генные заболевания разнообразны по фенотипическим проявлениям, поэтому классификация их возможна по определенным критериям, используемым врачами различных специальностей.

По этиологии. В этом случае выделяют 2 класса заболеваний:

- болезни с установленным первичным молекулярным (биохимическим) дефектом.

- болезни с неустановленным первичным молекулярным (биохимическим) дефектом. На эти заболевания приходится около 90% всех ГБ.

Первичный молекулярный дефект подразумевает определение дефектного гена и установления вида его конкретных изменений, появление и передача

которых по наследству определяет развитие болезни, т.е. речь идет об изменениях в генетическом локусе.

Первичный биохимический дефект подразумевает уровень простой биохимической реакции (функции), в осуществлении которой участвует белковый продукт нормального гена, и которая первично нарушается из-за соответствующего дефекта в структуре белка.

По типу наследования: аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные доминантные, X-сцепленные рецессивные, митохондриальные, Y-сцепленные.

Недостатком является большая частота спорадических случаев (*de novo*) наследственных болезней и невозможность определить тип наследования, а также разные типы наследования (и, соответственно, разные генные дефекты) при сходных фенотипах.

Клиническая классификация (по преимущественному поражению какого-либо органа или системы): болезни нервно-мышечной системы, опорно-двигательного аппарата, зубо-челюстной области, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, глаз, онкологические, гематологические, психические, иммунные, эндокринопатии, патология слуха и др. Клиническая картина характеризуется полисистемностью и полиорганностью большинства моногенных синдромов, а также преимущественные поражения разных органов в рамках одной нозологии.

Биохимическая классификация, которая в первую очередь делит все моногенные болезни на две неравные группы заболеваний: с выявленным и невыявленным первичным биохимическим дефектом. В зависимости от первичного биохимического дефекта все наследственные болезни обмена (НБО) веществ можно делить на нарушения обмена белков (структурных, транспортных, каналов и рецепторов, иммунной защиты и т.д.), жиров, углеводов, аминокислот, ферментов, минералов, витаминов, пигментов, пуринов-пиримидинов, гормонов и т.д. Известно, что все виды обменов в организме взаимосвязаны, поэтому можно говорить лишь о преимущественном нарушении какого-либо обмена, т.е. с чего начинать биохимические исследования данного моногенного заболевания, изучение патогенетических механизмов. Недостатком классификации является тот факт, что множество обменных нарушений сходны между собой по фенотипическим проявлениям, но имеют разные ферментативные дефекты. Наличие таких заболеваний связано как с функционированием различных ферментов в одной и той же цепи биохимических превращений субстрата,

так и с участием одного и того же фермента в нескольких биохимических реакциях.

Патогенетическая классификация моногенных болезней подразделяет их на группы в зависимости от основного патогенетического звена: нарушение обмена веществ, нарушение морфогенеза, комбинация этих компонентов.

Методы диагностики моногенных заболеваний

Биохимические методы диагностики

Биохимические методы являются уникальными при массовом скрининге для ранней диагностики наследственных болезней у новорожденных. В этих случаях обследуют безвыборочные контингенты, и единственным показанием является сам факт появления ребенка на свет.

К генетическим биохимическим методам диагностики относят качественные, полуколичественные и количественные. Кроме крови, ее плазмы, сыворотки и форменных элементов, для биохимических исследований могут использоваться моча, пот, культуры клеток (фибробластов, лимфоцитов), меконий.

Качественные тесты дешевы, просты, чувствительны, позволяют выявить избыточные концентрации субстратов или их производных при ферментных блоках реакций, в которых они участвуют. Для качественных тестов обычно используют мочу. Качественные реакции делятся на универсальные, определяющие группу заболеваний с ведущим биохимическим дефектом (например, ЦПХ-тест при мукополисахаридозах, проба Бенедикта на редуцирующие вещества и др.), и специфические (тест на гомогентизиновую кислоту при алкаптонурии, тест на медь при болезни Вильсона-Коновалова и др.).

Полуколичественные и количественные методы биохимической диагностики проводятся и с мочой, и с кровью. С их помощью можно разделить метаболиты, принадлежащие к одному классу химических веществ, и определить концентрации определенного вещества. К этим методам относятся бумажная, тонкослойная (одно- и двумерная) и другие виды хроматографии, электрофорез, хроматомассспектрометрия, спектрофотометрия, флуориметрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, тандемная масс-спектрометрия (позволяет количественно определить до 3000 метаболических маркеров). Эти методы сложные, но высокоточные и требуют использования дорогостоящего оборудования.

Молекулярно-генетические методы диагностики

Молекулярно-генетические методы применяются для работы с ДНК и РНК, с геном, определяют его структуру (секвенирование), т.е. последовательность азотистых оснований и изменения в ней (мутации, динамические мутации)

или последовательность аминокислот в белке, положение на хромосоме по отношению к другим генам и расстояние между ними (физическое картирование).

С помощью ДНК-анализа можно не только подтвердить диагноз заболевания при развернутой клинической картине, но определить заболевание пренатально, в доклинической стадии или выявить гетерозиготное носительство.

Исходным этапом всех молекулярно-генетических методов является получение образцов ДНК (РНК): геномной (из клеток) или определенных фрагментов, подлежащих анализу. Для получения геномной ДНК можно использовать любые ядродержащие клетки, но чаще работают с лейкоцитами, фибробластами, клетками хориона, амниотической жидкости, при этом необходимо небольшое количество биологического материала, иногда достаточно пятна крови, соскоба со слизистой щеки, несколько волосяных луковиц.

Для работы с геномной ДНК используется методика блот-гибридизации по Саузерну (от английского blot - промокать и по фамилии доктора, предложившего метод). Выделенная клеточная ДНК обрабатывается одной из рестрикционных эндонуклеаз (фермента, «разрезающего» ДНК в строго определенных сайтах). В результате получается характерный только для данного человека набор из огромного множества фрагментов различной длины, которые при электрофорезе (фракционирование в геле) располагаются в зависимости от их молекулярной массы. На следующем этапе происходит сам блоттинг: фрагмент ДНК переносится осмотическим током жидкости из влажного геля на помещенный на него фильтр, на котором «отпечатывается» ДНК-фрагмент после его фиксации. Для визуализации фрагмента применяют гибридизацию со специфическим по нуклеотидной последовательности меченым (флюоресцентной меткой) ДНК-зондом, предварительно переводя фрагмент в одноцепочечное состояние (денатурация). Именно зонд выявляет необходимый фрагмент, если он присутствует в исследуемом множестве рестриктов. После его визуализации можно судить о перестройках в последовательностях нуклеотидов исследуемого гена и в ближайших к нему участках.

В большинстве случаев достаточно исследовать небольшой фрагмент ДНК. Для проведения анализа необходимо получить достаточное количество исследуемых фрагментов, «размножить» их, т.е. амплифицировать. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – метод амплификации отдельных фрагментов ДНК *in vitro*, позволяющий за короткое время получить громадное (в миллион раз) увеличение числа копий за счет постоянно

повторяющихся циклов синтеза все новых и новых копий исследуемого фрагмента ДНК в соответствии со структурой матрицы.

Различают прямую и косвенную ДНК-диагностику моногенных болезней. Прямая ДНК-диагностика выявляет мутации в клонированном гене с известной нуклеотидной последовательностью. Главное преимущество этого метода - 100% точность диагностики и ее возможность при обследовании только одного человека. Еще к одному достоинству можно отнести возможность диагностики гетерозиготного носительства мутантного гена у здоровых родителей умершего ребенка и его ближайших родственников, что особенно актуально при аутосомно-рецессивных заболеваниях. К сожалению, прямая ДНК-диагностика применяется пока только для сравнительно небольшого числа наиболее распространенных моногенных болезней (муковисцидоз, фенилкетонурия, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, нейрофиброматоз, синдром ломкой X-хромосомы, недостаточность α 1-трипсина, талассемии и некоторые другие). К недостаткам метода можно отнести его неполную информативность из-за широкого спектра мутаций в одном и том же гене, обуславливающих развитие наследственного заболевания.

Непрямые (косвенные) методы ДНК-диагностики моногенных болезней более универсальны, так как могут применяться в тех случаях, когда ген болезни точно не идентифицирован, но известна его локализация на определенной хромосоме, ген протяженный, мутации в гене слишком разнообразны при отсутствии выраженных мажорных (главных) мутаций. ДНК-диагностика в этом случае строится на семейном анализе различных ДНК-полиморфных маркеров, находящихся в том же хромосомном регионе или тесно сцепленных с локусом заболевания. Ценность полиморфного маркера зависит также от генетического расстояния между маркером и повреждением в гене. Применение косвенных методов предусматривает также в качестве обязательного предварительного этапа исследование частоты аллелей соответствующих полиморфных сайтов в анализируемых популяциях, среди больных и гетерозиготных носителей мутаций, а также определение вероятности рекомбинации и неравновесия по сцеплению между маркерными сайтами и мутантными аллелями гена. Основным недостатком косвенного метода - не 100% точность. Типичные ошибки составляют 1-5%. К недостаткам косвенной диагностики следует отнести необходимость семейного анализа и уверенность в клиническом диагнозе, который ни опровергнуть, ни подтвердить этим методом невозможно, а также использование только для монолокусных заболеваний. Совместное

использование прямых и косвенных методов ДНК-диагностики позволяет получить наиболее точный результат.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Клинико-генетическая характеристика болезни Вильсона-Коновалова.
2. Дифференциальная диагностика болезни Вильсона-Коновалова и болезни Галлервордена-Шпатца.
3. Клинико-генетическая характеристика нейрофиброматоза.
4. Клинико-генетическая характеристика дистрофической миотонии.
5. Клинико-генетическая характеристика прогрессирующих мышечных дистрофий.
6. Коллагенопатии (синдром Марфана, Элерса-Данлоса).
7. Гликогенозы (болезнь Помпе).

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man (<https://omim.org/>)
5. AAN. Neurologist Genetics (<https://ng.neurology.org/>)

Практическое занятие №8

Тема: Наследственные болезни обмена

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Наследственные нарушения обмена веществ (НБО) или врожденные ошибки метаболизма - один из обширных классов наследственных болезней человека. Этот класс заболеваний включает более 1000 нозологических форм и их число постоянно растет. Для НБО характерно наличие особых биохимических маркеров, исследование которых является «золотым» стандартном диагностики и дополняет существующие молекулярно-генетические исследования. Немаловажен для практикующих врачей тот факт, что более чем для 150 форм НБО разработаны эффективные методы метаболической коррекции. Для всех НБО характерен выраженный клинический полиморфизм, наличие гено- и фено-копий, что делает клиническую диагностику этих болезней крайне сложной. При этом лабораторное тестирование на НБО требует особых навыков по интерпретации выявленных биохимических изменений.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6,

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	180.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа	1080.00	Выполнение практического

	обучающихся (текущий контроль)		задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

Большинство наследственных заболеваний обмена веществ (также называемых врожденными дефектами метаболизма) обусловлены мутациями в генах, кодирующих ферменты; дефицит фермента или отсутствие его активности приводят к

- Накопление предшественников субстрата или метаболитов *или*
- Дефицит продуктов фермента

Идентифицированы сотни таких расстройств, и, хотя большинство наследственных нарушений обмена веществ крайне редки по отдельности, в целом они представляют довольно распространенную группу расстройств.

Наследственные метаболические нарушения обычно группируются в зависимости от пораженного субстрата, например:

- Нарушения обмена аминокислот
- Нарушения углеводного обмена
- Нарушения метаболизма жирных кислот
- Нарушения метаболизма пуринов и пиримидинов

Во всех штатах США в плановом порядке назначают неонатальный скрининг всем новорожденным с целью выявления конкретных наследственных нарушений обмена веществ и других состояний, включая фенилкетонурию, тирозинемию, недостаточность биотинидазы, гомоцистинурию, болезнь кленового сиропа и галактоземию. Во многих государствах имеются расширенные скрининговые программы, которые охватывают множество врожденных нарушений метаболизма, включая нарушения окисления жирных кислот и другие органические ацидемии.

Нарушения обмена веществ, в основном вызывающие заболевания у взрослых (например, подагра, порфирия), органоспецифичные заболевания (например, болезнь Вильсона, врожденная гиперплазия надпочечников) или являются общими (например, кистозный фиброз, гемохроматоз)

Число известных наследственных болезней и синдромов в настоящее время оценивается в 4500 (OMIM, 2007). Предполагается, что расшифровка генома и идентификация новых генов не сильно отразятся на этой величине, хотя и приведут к уточнению генов - кандидатов, ответственных за конкретные

наследственные заболевания, а также генов – модификаторов, наличие которых в том или ином аллельном варианте может существенно влиять на фенотипические особенности болезни.

Наследственные болезни обмена веществ – это моногенно наследующиеся заболевания, обусловленные мутациями генов, под контролем которых осуществляется синтез полипептидов (белков), выполняющих различные функции (структурные, иммунной защиты, ферментного катализа, транспортные).

Известно, что разнообразные процессы хранения, реализации и воспроизведения генетической информации обеспечивают нуклеиновые кислоты: дезоксирибонуклеиновая (ДНК) и рибонуклеиновая (РНК). Нуклеиновые кислоты – это полимеры, мономерами которых являются нуклеотиды. Нуклеотид включает в себя азотистое основание, углевод пентозу и остаток фосфорной кислоты. Азотистые основания нуклеотидов делятся на 2 типа: пуриновые (аденин и гуанин) и пиримидиновые (тимин, цитозин, урацил). Именно азотистые основания определяют уникальную структуру молекул ДНК и РНК.

Местом хранения генетической информации организмов является ДНК. В 1953 году Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили модель ее структуры, согласно которой молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, спирально закрученных одна относительно другой. Две нуклеотидные цепочки объединяются в единую молекулу ДНК при помощи водородных связей между азотистыми основаниями нуклеотидов разных цепей. Соединены азотистые основания по принципу комплиментарности: А – Т, Г – Ц. В основе воспроизведения себе подобных живыми организмами лежит процесс удвоения молекул ДНК (репликация).

Рибонуклеиновая кислота (РНК) состоит из одной полинуклеотидной цепочки. В нуклеотидах РНК имеются 4 типа азотистых оснований: А, Г, Ц, У (урацил). Основные виды РНК в клетке:

- Информационная (матричная) РНК – переносит информацию о структуре белка с ДНК на рибосомы (место непосредственного синтеза полипептидной цепи). У человека каждый белок клетки кодируется отдельной молекулой и – РНК. Молекула и – РНК представляет собой незамкнутую цепочку.
- Рибосомальная РНК – р-РНК входит в состав рибосом, принимает непосредственное участие в синтезе полипептидной цепи.
- Транспортная РНК – т-РНК переносит аминокислоты к месту синтеза белков на рибосомы. Специфичность т-РНК определяется структурой антикодона, т.е. участка соединения с определенным триплетом нуклеотидов и-РНК. Каждый антикодон определяет способность связываться с определенной аминокислотой на другом конце т-РНК.

Генетический материал человека сконцентрирован в ядре и представлен хромосомами, в которых молекула ДНК образует сложный комплекс с белками. Совокупность хромосом клетки называется кариотипом. У человека в кариотипе 46 хромосом (44 аутосомы и 2 половые хромосомы – у женщин XX, у мужчин XY). В кариотипе соматических клеток выделяются пары

одинаковых (по форме и генному составу) хромосом (гомологичные хромосомы): 1-я – материнская, 2-я – отцовская. Набор хромосом, содержащий пары гомологов, называется диплоидным. Гаметы (половые клетки), содержат половину диплоидного набора, по одной хромосоме из каждой пары гомологов (гаплоидный набор). Каждая хромосома состоит из двух идентичных хроматид и максимально спирализована. Соединяются хроматиды в области центромеры. Концевые участки хромосом называются теломерами. Они препятствуют слипанию хромосом. С каждым новым делением клетки теряется участок теломеры. Потеря всей теломеры приводит к смерти клетки. Участок хроматиды между центромерой и теломерой называется плечом. Плечи обозначаются: короткое – p и длинное – q . В зависимости от расположения центромеры различают следующие типы хромосом:

- метацентрические ($p = q$);
- субметацентрические ($q > p$);
- акроцентрические (одноплечие – q).

Кроме этого, существуют клеточные структуры, обладающие собственной генетической информацией – митохондрии, которые имеют кольцевые митохондриальные ДНК (мт – ДНК) в количестве 3 – 10 копий. В митохондриях человека содержится всего 37 генов, в которых отсутствуют интроны (некодирующие участки ДНК): 132 генов кодируют отдельные субъединицы комплексов дыхательной цепи митохондрий и 24 гена обеспечивают трансляцию белка на митохондриальных рибосомах.

Суть хромосомной теории наследственности (Т. Морган и его школа) состоит в следующем:

1. Гены располагаются в хромосомах в линейной последовательности.
2. Каждая хромосома представляет группу сцепления генов.
3. Каждый ген занимает в хромосоме определенное место – локус.

Локус – это участок расположения гена на хромосоме. Хромосомы содержат последовательности генных локусов, причем у гомологичных хромосом эти последовательности одинаковые. Гены, расположенные на одной хромосоме, являются сцепленными. Однако сцепление не является абсолютным. В результате кроссинговера сцепленные гены могут быть разъединены и при мейотическом делении они оказываются в разных гаметах. Для характеристики проявления генов в фенотипе используются специальные термины:

Пенетрантность – проявляемость гена в фенотипе.

Экспрессивность – степень выраженности признака в фенотипе.

Генотип – это система взаимодействующих генов, а фенотип – результат взаимодействия генов в конкретных условиях внешней среды.

Генетический полиморфизм (ГП) – генетическая вариабельность в пределах одного вида (*Homo sapiens*). ГП не нарушают экспрессию генов, но приводят к появлению белков с измененными физико – химическими свойствами (например: изоферменты). Разница между мутациями и ГП весьма относительна.

Мутации – это наследственные изменения генетического материала. Большая часть мутаций приводит к различным нарушениям нормального развития, некоторые из них летальны.

Мутагенные факторы (оказывают повреждающее действие на ДНК):

1. Физические: ионизирующее излучение, воздействие которого помимо первичного повреждения ДНК, образует в клетке свободные радикалы, способные вторично вызывать изменения генов, УФ – излучение и др.;
2. Химические (различные соединения);
3. Биологические (вирусы, мобильные генетические элементы, некоторые ферменты). Генные мутации представляют собой изменения нуклеотидного состава ДНК отдельных генов. Мутации могут происходить в одной точке либо в нескольких разных точках.

Определяют два основных процесса формирования генных мутаций:

1. Замена одного нуклеотида на другой в смысловой части гена (экзоне): транзиции (месторасположение пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов сохраняется), трансверсии (пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды меняются местами). Точечные замены в кодирующих последовательностях ДНК могут быть причиной различных мутаций, тип которых полностью определяется природой нуклеиновой замены, то есть тем, каким становится трехбуквенный код (кодон) нуклеиновой последовательности ДНК после замены. Так, в случае нонсенс мутации замена нуклеотида в кодирующей части гена приводит к образованию стоп – кодона – триплета, на котором прекращается трансляция и, соответственно, синтез белка на рибосомах. В случае миссенс мутации возникает триплет, соответствующий кодону другой аминокислоты, которая и оказывается включенной в полипептидную цепь мутантного белка.

2. Сдвиг рамки считывания: инсерция (вставка одного или нескольких нуклеотидов), делеция (утрача одного или нескольких нуклеотидов). Это приводит к остановке трансляции.

3. «Динамические» мутации – спонтанные изменения числа tandemных повторов из одного и более нуклеотидов в транскрибируемой части гена. Нарастание триплетов ведет к синтезу пептидов с необычно длинными монотонными трактами одной аминокислоты, например, глутаминовой, в случае хореи Гентингтона, либо нарушается функция генов с дефицитом белков (синдром ломкой X – хромосомы).

Эти альтерации происходят во время репликации (удвоения) ДНК при подготовке клетки к делению. Хотя процесс репликации чрезвычайно точный и существует сложная система ферментов узнавания и исправления ошибок репликации (репарации), тем не менее, такие ошибки встречаются в среднем с частотой 10^{-9} – 10^{-11} на один включенный нуклеотид.

Мутации могут быть функционально молчащими, если они не затрагивают структуру самого гена или приводят к таким заменам нуклеотидов, при которых в конечном полипептиде сохраняется та же аминокислота. Поскольку каждая аминокислота кодируется несколькими разными триплетами (3 последовательных нуклеотида), то замена одного из трех

нуклеотидов в кодоне не всегда приводит к замене аминокислоты в белке. Мутации выключают работу гена, ведут к значительному снижению синтеза его белкового продукта («минус эффект») или к его избытку («плюс эффект»), или к появлению аномального белка, следствием чего являются моногенные болезни.

Около 10 – 20 % представителей белой расы Западной Европы и 2 % жителей России являются гетерозиготными носителям мутаций гена муковисцидоза (мутация delF508). Согласно последним данным по расшифровке молекулярной структуры 1 – й пары хромосом человека, в ней находится 3141 ген, 950 псевдогенов (гены, утратившие вследствие мутаций способность к экспрессии). С этой хромосомой связывают свыше 350 наследственных заболеваний и многие злокачественные образования. Число генов на X – хромосоме оценивается в 1098, из которых 99 контролируют репродуктивную функцию или ассоциированы с раком.

Общая характеристика моногенных наследственных болезней обмена:

1. Носят врожденный характер;
2. Манифестируют в любом возрасте;
3. Проявляются определенной, часто прогрессирующей клинической симптоматикой;
4. Сопровождаются грубыми нарушениями жизнедеятельности человека;
5. Сопровождаются различной степенью умственной отсталости;
6. Подлежат трудоемкому и дорогостоящему лечению;
7. Имеют высокий закономерный риск передачи потомству;
8. В случаях точной диагностики и наличия подробной информации о типе мутации и ее доклинических (биохимических) проявлениях подлежат дородовой диагностике;
9. В случаях разработки эффективной терапии подлежат доклиническому выявлению и лечению.

Биохимическая классификация НБО:

1. Болезни обмена аминокислот;
2. Болезни углеводного обмена;
3. Болезни обмена органических кислот;
4. Болезни обмена жирных кислот;
5. Болезни обмена пуринов и пиримидинов;
6. Болезни обмена холестерина;
7. Болезни обмена гема и порфиринов;
8. Болезни обмена металлов;
9. Болезни обмена витаминов;
10. Болезни клеточных органелл: лизосомные, пероксисомные, митохондриальные;
11. Нарушения цикла мочевины;

Клиническая классификация НБО

Группа НБО	Клинические особенности	Примеры заболеваний
Нарушения синтеза и	Симптомы постоянные,	Лизосомные,

распада биомакромолекул	прогрессирующие, не зависят от интеркуррентных заболеваний и не связаны с особенностями питания	пероксисомные болезни
Болезни интоксикационного типа	Острая интоксикация: рвота, летаргия, кома, печеночная недостаточность, тромбоэмболия Хроническая интоксикация: прогрессирующая ЗПМР, кардиомиопатия Ацидоз, кетоз, гипогликемия, гипераммониемия и т. д.	Нарушения обмена аминокислот, органических кислот, цикла мочевины
Нарушения образования и утилизации энергии	Мышечная гипотония, кардиомиопатия, ЗПМР, жировая дистрофия печени Лактатацидоз, гипогликемия	Митохондриальные болезни, болезни обмена жирных кислот, гликогенозы

Наследование НБО:

1. Аутосомно-рецессивный тип наследования;
2. Аутосомно-доминантный тип наследования;
3. Х-сцепленный рецессивный тип наследования (МПС II (б-нь Хантера), б-нь Фабри, адренолейкодистрофия);
4. Митохондриальное (материнское) наследование.

Варианты клинической манифестации НБО:

1. Острые тяжелые расстройства в неонатальном периоде;
2. Поздно появляющиеся острые или повторяющиеся симптомы;
3. Хронические прогрессирующие системные нарушения;
4. Специфические постоянные признаки, указывающие на определенные нозологические формы.

Органические амоноацидопатии, органические ацидурии, органические ацидемии – группа заболеваний, которые характеризуются повышенной экскрецией органических кислот с мочой, большинство которых возникает в результате нарушений определенных стадий обмена аминокислот. К ним относятся: злокачественная гиперфенилаланинемия, тирозинемия, болезнь «кленового сиропа» мочи, гиперлейцин – изолейцинемия, изовалериановая ацидемия (болезнь «потных ног»), гомоцистинурия. Это наиболее изученная группа генетически детерминированных ферментопатий. Для классических ранних форм ОА характерно острое начало с развитием симптомов

метаболической декомпенсации: нарушение вскармливания, рвота, нарушение сознания, эпилептические приступы, изменение мышечного тонуса. Для ОА с поздней манифестацией характерно нарушение психоречевого развития, атаксия, очаговые неврологические симптомы, синдром Рейе, повторные пароксизмы необъяснимого кетоацидоза, психиатрические расстройства. Выявление у ребенка тяжелого метаболического ацидоза в первые дни жизни позволяет заподозрить заболевания из группы ОА.

Характеристика метаболического ацидоза. Кислотно – щелочное равновесие – поддержание в определенных пределах постоянства водородного показателя (рН) внутренней среды организма. Характеризуется кислотно – основное состояние тремя основными показателями: рН, P_{CO_2} (парциальное давление CO_2), содержание гидрокарбонатов (гидрокарбонаты HCO_3 , избыток оснований ВЕ, буферные основания ВВ).

рН плазмы отражает концентрацию гидродородных ионов и поддерживается в узких пределах от 7,35 до 7,45.

Обменные процессы сопровождаются выработкой или поглощением H^+ , в результате чего снижается (ацидемия) или повышается (алкалемия) рН. Изменения рН предотвращаются буферными системами, которые временно фиксируют избыток H^+ , а затем он выделяется почками.

Причиной метаболического (обменного) ацидоза при ОА является повышенное образование H^+ в результате накопления кетоновых тел в крови при усиленном катаболизме белка и накоплении в биологических жидкостях и тканях АМК и их производных. В тех случаях, когда продукция кислот превышает возможности почек выводить их, уменьшается содержание гидрокарбонатов в крови, а затем снижается и рН.

Злокачественная гиперфенилаланинемия (фенилкетонурия)

Этиология и патогенез:

Мутации в структурных генах цитозольных ферментов:

- дигидроптеридинредуктазы (ген картирован на 4p15.31);
 - гуанозинтрифосфат – циклогидролазы (ген не картирован);
 - 6 – пирувоилтетрагидроптерин синтазы (ген картирован на 11q22.3 – q23.3)
- приводят к недостаточности этих ферментов в лейкоцитах, лимфоцитах, эритроцитах, тромбоцитах, печени. В свою очередь недостаточность фермента блокирует синтез тетрагидробиоптерина, что ведет к нарушению функции гидроксилаз ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофана) и, следовательно, к нарушению процесса гидроксирования фенилаланина в печени, тирозина – в головном мозге и надпочечниках, триптофана – в головном мозге, недостаточности нейротрансмиттеров (ДОФА, серотонин, норэпинефрин), торможению синаптической передачи возбуждения, накоплению в биологических жидкостях и тканях ароматических АМК и их производных (фенилпирувиноградная кислота, фенилуксусная кислота), многие из которых токсичны для ЦНС. В головном мозге наблюдаются процессы демиелинизации и глиоза.

Выделяют 3 формы злокачественной гиперфенилаланинемии (в зависимости от недостаточности соответствующего фермента), которые имеют схожее клиническое течение.

Клинические признаки:

- в периоде новорожденности, либо на первом году жизни появляются нарушение вскармливания за счет дисфагии, вялость, гипотрофия, отставание роста, гипервозбудимость, судороги, снижение моторной активности, задержка двигательного развития с прогрессирующим отставанием психики. Часты эпилептиформные припадки: развернутые судорожные и бессудорожные типы кивков, поклонов, вздрагиваний, кратковременных отключений сознания;
- в раннем возрасте выявляется мышечная гипотония, которая сменяется мышечной гипертонией, приводящей к своеобразной «позе портного» (поджатые ноги и согнутые руки), отмечаются гиперкинезы, тремор пальцев рук, атаксия, центральные парезы;
- дети часто белокурые, со светлой кожей и голубыми глазами;
- отмечаются дерматиты, экзема, повышенная потливость с характерным мышинным запахом;

Смерть в возрасте до 3 лет от интеркуррентных инфекций и тяжелой энцефалопатии.

Материнская ФКУ

1. Болезнь представляет собой эмбриопатологию: синдром умственной отсталости и врожденных аномалий как результат действия на плод высокого уровня фенилаланина в крови матери, которая страдает фенилкетонурией;
2. У детей отмечается умственная отсталость, врожденная гидроцефалия, низкая масса тела при рождении, гипоплазия отдельных регионов мозга, пороки сердца и других органов, микроаномалии развития;
3. Тяжесть клинических проявлений зависит от степени увеличения содержания ФА в крови у матери во время беременности.

Диагностика:

1. Повышение уровня фенилаланина в плазме;
2. Снижение активности дигидроптеридинредуктазы в лейкоцитах, эритроцитах, фибробластах;
3. Снижение содержания неоптерина и биоптерина в моче;
4. Нагрузочный тест с фенилаланином (180 мг/кг) – не увеличивается уровень биоптерина в сыворотке;
5. Нагрузочный тест с тетрагидробиоптеринем (7, - 20 мг/кг) per os и внутривенно – ведет к нормализации плазменного фенилаланина через 4 – 8 часов.

Лечение

Лечение должно быть начато не позднее 3 – недельного возраста жизни ребенка. Диета, при которой необходимо исключить избыточное поступление в организм ребенка АМК фенилаланин, источником которого

является белковая пища. Используются смеси, не содержащие ФА: МДмил ФКУ – 0, Лофеналак, Афенилак, АпонтиФКУ40.

Назначение на 1 – м месяце жизни (сразу после постановки диагноза):

1. Тетрагидробиоптерин 2 – 20 мг/кг/день per os;
2. L – ДОФА 10 – 15 мг/кг/день;
3. КарбиДОФА 0,5 – 1,5 мг/кг/день;
4. 5 – гидрокситриптофан 3 – 5 мг/кг/день;
5. Фолиевая кислота 10 мг/день.

При своевременно установленном диагнозе и назначении лечения прогноз в плане жизнеспособности благоприятный, хотя сохранность интеллекта и отсутствие неврологической симптоматики достигается не у всех.

Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем определения активности дигидроптеридинредуктазы в культуре амниоцитов, методами ДНК – диагностики; Массовый скрининг новорожденных (доклиническая диагностика ФКУ) – проведение первичного и повторного исследования (ретест) уровня ФА в образце крови новорожденного в условиях регионального медико – генетического центра, куда доставляется материал из родильных домов или детских стационаров и поликлиник. I этап массового неонатального скрининга: если уровень ФА выше 2 мг% требуется обследование на II этапе. II этап массового неонатального скрининга: если уровень ФА 2 – 6 мг% - гиперфенилаланинемия, требуется ограничение потребляемого белка и динамический контроль ФА в крови, лечебные смеси не показаны, если уровень ФА выше 6 мг% - ФКУ, необходима жесткая диета с использованием лечебных смесей аминокислот лишенных ФА, под контролем уровня ФА в крови.

Тирозинемия (тирозиноз, гепаторенальная тирозинемия)

Этиология и патогенез:

Мутации в структурном гене цитозольного фермента фумарилацетоацетат – гидролазы (катализирует последнюю реакцию катаболизма тирозина – гидролиз фумарилацетоацетата на фумаровую и ацетоуксусную кислоты) приводят к ее недостаточности в печени, почках, лимфоцитах. Ген картирован на 15q23-q25.

Недостаточность фермента ведет к внутриклеточному накоплению гепато и реналотоксичных фумарилацетоацетата и малеилацетоацетата, что и обуславливает патологические изменения печени и почек: микронодулярный (представлен при рождении) цирроз, прогрессирующий в макронодулярный цирроз, диспластические изменения, прогрессирующие в гепатоцеллюлярную карциному, гломерулосклероз и ультраструктурные изменения канальцев, характерные для синдрома Фанкони.

Клиническая картина.

Острая форма:

Развивается в неонатальный период или в первые недели/месяцы жизни, характеризуется:

1. Отмечается рвота, диарея, дегидратация, задержка физического развития, отставание в росте, гипотрофия, лихорадка, мышечная гипотония, затянувшаяся желтуха, специфический запах тела по типу «вареного капустного листа», гепатомегалия, гепатоспленомегалия, редко – асцит;
2. Часто заболевание манифестируем возникновением острых печеночных кризов, когда на фоне фебрильной температуры остро развивается асцит, желтуха, абдоминальные боли, кровотечения в области желудочно – кишечного тракта;
3. Смерть наступает в возрасте до 1 года от печеночной недостаточности или кровотечения.

Хроническая форма:

Развивается на первом году жизни, имеет более мягкое хроническое течение, характеризуется:

1. Печеночные кризы, хроническая печеночная недостаточность с гепатомегалией или гепатоспленомегалией;
2. Почечно – тубулярная дисфункция с нефромегалией;
3. Рахит со специфическими изменениями скелета;
4. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, артериальная гипертензия;
5. Неврологические кризы – приступы периферической полинейропатии: в острую фазу развиваются болезненные парестезии, артериальная гипертензия, тахикардия, паралитическая непроходимость кишечника, прогрессирующие параличи, длительностью 1 – 7 дней, после чего наступает период восстановления;
6. Возникновение аденоматоза и гепатокарциномы у детей старше 2 лет.
7. Смерть наступает в возрасте 3 – 10 лет от печеночной недостаточности, кровотечений, карциномы печени, неврологических кризов.

Диагностика:

1. Снижение активности фумарилацетоацетат – гидролазы в лимфоцитах, эритроцитах, биоптате печени;
2. Повышение уровня тирозина, сукцинилацетона в моче и крови.

Лечение

1. Низкобелковая диета (1,8 – 2,4 г белка/кг в сутки для детей 4 – 5 месяцев и 1 г белка/кг в сутки для детей старшего возраста). Назначение специальных сбалансированных смесей незаменимых и заменимых АМК, углеводов, жиров, витаминов, минеральных веществ, микроэлементов, не содержащих тирозин и фенилаланин. В России зарегистрировано несколько продуктов для диетического питания детей разного возраста (ХРЕН ТУР Тирозидон, ХРЕН ТУР – Аналог; ХРТМ – Аналог (компания «Нутриция»))
2. Назначение препарата Орфадин, который ингибирует фермент 4 – гидроксифенилпируватдиоксигеназу, что предотвращает образование сукцинилацетона. Данный вид лечения приводит к улучшению функции печени, почек, предотвращает развитие неврологических кризов. При раннем назначении препарата снижается риск возникновения гепатокарциномы.
3. Трансплантация печени, гемодиализ.

Профилактика:

Пренатальная диагностика путем определения активности фумарилацетоацетатгидролазы в культуре амниоцитов, биоптате хориона; определения сукцинилацетона в амниотической жидкости.

Болезнь «кленового сиропа» мочи (лейциноз)

Этиология и патогенез:

Мутации структурных генов для компонентов митохондриального мультиферментного дегидрогеназного комплекса α – кетокислот с боковыми цепями приводит к их недостаточности в печени, мышцах, миокарде, почках, жировой ткани.

Кетокислоты транспортируются в митохондрии, где функционирует мультиферментный дегидрогеназный комплекс. Недостаточность его компонентов приводит к нарушению окислительного декарбоксилирования α – кетокислот с боковыми цепями (α -кето- β -метилвалериановой, α кетоизокапроновой, α -кетоизовалериановой) и их накоплению в биологических жидкостях и тканях в сочетании с аминокислотами, производными которых они 13 являются (лейцина, изолейцина, валина). Что в свою очередь приводит к метаболическому кетоацидозу, гипераммониемии, токсически действует на ЦНС, вызывая генерализованный или локальный (белое вещество мозжечка, ствол мозга) отек головного мозга, гипомиелинизацию и атрофию. Лейцин и его кетокислота имеют безусловный нейротоксический эффект, тогда как нейротоксическое действие валина и его кетокислоты сомнительно. Запах «кленового сиропа» обусловлен накоплением α -кето- β -метилвалериановой кислоты.

Клиника:

Клинический фенотип гетерогенен. Различают 4 формы:

Классическая форма – острое течение заболевания.

1. Острое начало в первые дни жизни в виде отказа от пищи, симптомов неонатальной энцефалопатии (апатия, плаксивость, рвота, судороги, летаргия, кома) как реакции на белковую пищу на фоне метаболического кетоацидоза и гипогликемии. Неврологическая симптоматика прогрессирует.
2. Заболевание может начаться с внезапно развившегося апноэ (синдром «внезапной смерти младенца») или комы, вследствие угнетения ЦНС.
3. Запах «кленового сиропа» (напоминает запах карамели и солода) исходит от мочи или ушной серы.

Промежуточная форма – хроническое течение заболевания без приступов острой метаболической декомпенсации, характеризуется:

1. Возраст начала болезни – до 7 лет;
2. Задержка психомоторного развития, судороги, умственная отсталость, частая рвота, приступы кетоацидоза или хронический мягкий метаболический ацидоз, легко купируемый диетой с низким содержанием белка, мышечная гипотония;
3. Запах «кленового сиропа» мочи, пота, серной пробки.

Интермиттирующая форма – волнообразное течение, характеризуется:

1. Манифестирует в возрасте от 5 месяцев до 2 лет, иногда – после 40 лет приступами рвоты, дегидратации, прогрессирующей летаргией, судорогами, мозжечковой атаксией. В межприступный период пациенты жалоб не предъявляют, биохимические показатели могут быть в пределах нормы;
2. Приступы метаболического кетоацидоза провоцируются вакцинацией, интеркуррентными инфекциями, высокобелковой диетой, оперативными вмешательствами. На высоте приступа метаболического кетоацидоза может развиваться ступор или кома с летальным исходом;
3. Запах «кленового сиропа» мочи, пота, серной пробки.

Тиамин – зависимая форма выделяется условно из – за отсутствия четких диагностических критериев.

1. Клиническое течение сходно с таковым при промежуточной форме, но характеризуется частичным или полным купированием клинико – биохимической симптоматики при назначении тиамина и диеты с низким содержанием белка.

Диагностика

1. Снижение активности дегидрогеназы α -кетокислот с боковыми цепями в лейкоцитах, культуре кожных фибробластов;
2. Повышение концентрации лейцина, изолейцина, валина в крови и моче (методом высокоэффективной жидкостной хроматографии или тандемной масс – спектрометрии);
3. Повышение уровня кетокислот: α -кето- β -метилвалериановой, α -кетоизокапроновой, α -кетоизовалериановой (методом газовой хроматографии) в крови, моче;
4. Повышение уровня аллоизолейцина и α – гидроксизовалериановой кислоты в крови, моче – патогномоничные биохимические маркеры;
5. Возможна ДНК – диагностика; 6. На МРТ признаки отека вещества головного мозга.

Лечение

1. Адекватная диетотерапия (ограничение лейцина, изолейцина, валина до минимальных уровней, необходимых для поддержания нормального роста и развития) проводится специалистами под биохимическим контролем;
2. Назначение тиамина в дозе от 50 до 300 мг/день под клиническим и биохимическим контролем;
3. Лечение острых кризов: при первых признаках метаболического стресса - отказ от пищи и переход на синтетические смеси под строгим биохимическим контролем содержания аминокислот и кетокислот с боковыми цепями в биологических жидкостях, перитонеальный и гемодиализ (для удаления токсических продуктов), инсулин (для минимизации катаболических процессов) на фоне введения углеводов.

Исход лечения зависит от срока постановки диагноза (первые дни жизни) и адекватного биохимического контроля.

Профилактика

1. Массовый скрининг новорожденных на гиперлейцинемию;

2. Пренатальная диагностика: определение активности дегидрогеназы окетокислот с боковыми цепями в культуре амниоцитов, биоптате хориона; методы ДНК – диагностики; обнаружение аллоизолейцина в пуповинной крови (кордоцентез в конце 2 триместра беременности).

Гомоцистинурия – аутосомно – рецессивное наследственное заболевание (ген картирован на 21q22.3), обусловленное нарушением метаболизма серосодержащих аминокислот, что приводит к поражению органа зрения, скелета, патологии сосудов и нервной системы.

В результате мутации гена для цистатионсинтетазы нарушается активность данного фермента, что сопровождается накоплением метионина, гомоцистина и его производных (гомоцистеина) в биологических жидкостях. Гомоцистеин повреждает сосудистую стенку, активируя выброс медиаторов воспаления. Также, являясь мощным коагулянтом, способствует отложению фибрина и тромбообразованию.

Витамин В6 – кофактор цистатионсинтетазы. Некоторые из мутаций в гене приводят к нарушениям, которые могут быть скорректированы приемом пиридоксина.

Различают 2 формы гомоцистинурии: пиридоксинзависимую (более половины всех случаев заболевания) и пиридоксинрезистентную.

Классическая форма гомоцистинурии: дебют на первом году жизни симптомами поражения глаз (миопия), костной системы (плосковальгусные стопы, вальгусная деформация конечностей). В дальнейшем изменяется походка (напоминает походку Чарли Чаплина), задержка психоречевого (вплоть до умственной отсталости) и физического развития; характерны вывихи и подвывихи хрусталика, астигматизм высокой степени (к 8 – 10 годам) и другие офтальмологические нарушения (косоглазие, катаракта, глаукома, пигментная дегенерация сетчатки). У многих больных наблюдаются психиатрические проблемы: депрессия, шизофреноподобные расстройства, психозы. Характерны тромбозы, цереброваскулярные осложнения, эпилептические приступы.

Дифференциальную диагностику проводят с синдромом Марфана.

Диагностика

1. Повышение уровня гомоцистина и метионина в крови;
2. Скрининг – тест на присутствие гомоцистина в моче (качественный тест с нитропруссидом натрия).

Лечение

- при пиридоксинзависимой форме – лечение пиридоксином (активизирует фермент цистатионсинтетазу) в дозе 250 – 500 мг в сутки;
- при пиридоксинрезистентной форме – низкобелковая диета без метионина (полностью исключаются мясо, рыба, яйца, соя), используются лечебные диетические продукты (смеси незаменимых аминокислот);
- Бетаин (Cystadane) – препарат, активизирующий альтернативный путь метаболизма гомоцистеина и позволяющий снизить его уровень в крови.

Доза 6 г в сутки (детям старше 10 лет), 100 мг/кг в сутки (детям младше 10 лет).

Профилактика

Пренатальная диагностика проводится молекулярно – генетическими методами, если генотип пробанда известен.

Болезни углеводного обмена:

1. Галактоземия
2. Лактазная недостаточность
3. Фруктоземия
4. Гликогенозы

Галактоземия

Частота в популяции варьирует: от 1:667000 до 1:3800, в российских популяциях порядка 1:16242

Этиология

Описана недостаточность трех ферментов, участвующих в метаболизме галактозы:

1. галактокиназа - GALK,
2. галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза - GALT, (почти 90% случаев галактоземии связаны с мутацией Q188R - заменой аргинина на глутамин в 188 положении). Примерно 46% больных – гомозиготы по этой мутации, а 40% – гетерозиготы .
3. уридиндифосфат-галактозо-4-эпимераза - GALE.

Все эти состояния сопровождаются повышением уровня галактозы в крови (“галактоземией”), но для каждого типа ферментной недостаточности характерна самостоятельная и отличная от других вариантов клиническая картина.

Классической галактоземией принято называть состояние, связанное с недостаточностью фермента галактозо-1-фосфат-уридил трансферазы (ГАЛТ), наследственный аутосомно-рецессивный дефект превращения галактозы в глюкозу.

ГАЛТ катализирует перенос галактозо-1-фосфата в уридиндифосфат (УДФ)-глюкозу. В результате образуется УДФ-галактоза с высвобождением глюкозо-1-фосфата. При недостаточности ГАЛТ накапливается ее субстрат, галактозо-1-фосфат, а также галактоза, которая служит субстратом для предшествующего этапа метаболизма, когда галактозо-1-фосфат вырабатывается из галактозы посредством фосфорилирования из АТФ, катализируемого ферментом галактокиназой.

Основным пищевым источником галактозы является молочный сахар лактоза (глюкоза и галактоза). Фрукты и овощи также содержат галактозу, но в гораздо меньших количествах.

Третий фермент, УДФ-галактозо-4-эпимераза, отвечает за восстановление УДФ-глюкозы из УДФ-галактозы, то есть за создание субстрата для ГАЛТ.

Клиническая картина:

1. Манифестация заболевания:обычно в неонатальном периоде

2. Клинические проявления в раннем неонатальном периоде: после нескольких кормлений женским молоком или его заменителями (молочными смесями) возникают трудности вскармливания, нарушение глотания, затаенная желтуха, срыгивания, рвота, диарея, мышечная гипотония, плохая прибавка в весе, развивается гепатомегалия с признаками печеночной недостаточности: гипербилирубинемия, гипогликемия, повышение активности трансаминаз и содержания в плазме аминокислот особенно фенилаланина, тирозина и метионина

3. Вторичные осложнения:

- спленомегалия,
- нарушение свертывания крови,
- картина геморрагического диатеза и гемолитической анемии,
- симптомы почечной недостаточности - протеинурия, аминокацидурия,
- гипотрофия, кахексия,
- присоединение инфекции (в 90% *Escherichia coli*) приводит к сепсису и шоку
- у 10-30% больных выявляется катаракта, при раннем начале терапии носит обратимый характер

Лабораторная диагностика:

1. повышенные концентрации галактозы и/или галактозо-1-фосфата,
2. снижение содержания глюкозы и толерантности к ней,
3. повышение уровня общего билирубина,
4. повышение активности трансаминаз (АлТ и АсТ),
5. повышение содержания ионов хлоридов натрия,
6. снижение показателя рН
7. повышение содержания аминокислот в крови и моче преимущественно фенилаланина, тирозина, метионина
8. в моче: протеинурия, лейкоцитурия
9. ферментодиагностика эритроцитов, лейкоцитов или культуры кожных фибробластов- резкое снижение или отсутствие активности фермента GALT
10. Молекулярно-генетический анализ: поиск 6 частых мутаций (Q188R, S135L, K285N, L195P, Y209C, F171S), при отсутствии таковых и при полном клинико-биохимическом подтверждении диагноза- полное секвенирование гена GALT.

Лечение

Назначение диеты, ограничивающей поступление в организм лактозы.

Прогноз

При доброкачественном течении на фоне терапии формируется самоограничение в потреблении молока. Возможны отдаленные осложнения: задержка психомоторного развития, нарушение речи, овариальная дисфункция, неврологические и психические нарушения. Безгалактозная диета пожизненно. Грудное молоко и молочные смеси заменяют на гидролизат казеина и соевое молоко. Рекомендуется проводить диетотерапию под контролем содержания галактозо – 1 – фосфата в эритроцитах. Беременным, ранее имевшим детей с галактоземией, рекомендуется соблюдение безгалактозной диеты.

Введение безгалактозной диеты приводит к разрешению всех ранних проявлений, включая катаракты, и предупреждает их рецидивы. Учитывая раннее разрешение органной дисфункции, можно было бы ожидать, что диетотерапия должна предотвратить отдаленные последствия метаболического дефекта. К сожалению эти ожидания не оправдываются, что, вероятно, связано со значительным эндогенным круговоротом галактозы, который не зависит от манипуляций на уровне диеты.

Массовый скрининг новорожденных на галактоземию.

Методология скрининга новорожденных на галактоземию проста, надежна и практична. Она основана на использовании высушенного пятна крови, в котором определяются или по отдельности или вместе уровни галактозы, галактозо-1-фосфата и активность ГАЛТ.

Пренатальная диагностика

Возможна путем определения активности GALT в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона и по обнаружению галактитола (масс – спектрометрия) в амниотической жидкости, а также методами ДНК – анализа.

Лактазная недостаточность

Дефектный фермент: лактаза (дисахаридаза) расщепляет молочный сахар - лактозу на глюкозу и галактозу. Тип наследования: АР. Частота в популяции варьирует: в Северной и Средней Европе 20% населения, Восточная и ЮгоВосточная Азия -75-100%.

Клиническая картина:

1. Манифестация заболевания обычно в 3-13 лет, реже в периоде новорожденности;
2. Отмечается ощущение вздутия, урчание, переполнения живота; осмотическая диарея, проявляющаяся тяжелым водянистым поносом, возникающим через 30 минут – часов после приема молока или молочного продукта.

Лечение

Безлактозная диета, дополнительный прием кальция, заместительная терапия (препараты- «тилактаза», «Лактаза-Беби»).

Прогноз

Благоприятный. Фруктоземия Альдолаза В (фруктозо-1-фосфатаальдолаза) в норме осуществляет обратимое расщепление фруктозо-1-фосфата на D-глицеральдегид и дигидроксивацетонфосфат, накопление фруктозы и фруктозо-1-фосфата в организме вызывает гипогликемию а также острую или хроническую интоксикацию ЦНС и других органов. Тип наследования: АР. Различают две формы заболевания: инфантильную (проявляется обычно в первом полугодии в период введения в рацион фруктового пюре или сока) и позднейнфантильную, характеризующуюся поздним началом (около 3-х лет) и более мягким хроническим течением.

Клиническая картина

1. Рвота;

2. Отвращение к пище, содержащей фруктозу;
3. Гепатомегалия, желтуха;
4. Слабость, вялость;
5. Гипервозбудимость;
6. Судороги, обусловленные гипогликемией;
7. Гипотрофия, кахексия;
8. Спленомегалия;
9. Почечно-тубулярная дисфункция;
10. Мелена;
11. Генерализованный отек;

Диагностика

Лабораторные данные: фруктозурия, альбуминурия, аминоацидурия, гиперфруктоземия после нагрузки фруктозой, гипогликемия

Лечение:

Диета, не содержащая фруктозу и сахарозу, переливание плазмы.

Прогноз

При своевременно начатом лечении благоприятный, без лечения дети погибают от печеночной и/или почечной недостаточности.

Гликогенозы - наследственные нарушения обмена веществ, обусловленные нарушением функции ферментов, принимающих участие в расщеплении гликогена.

Выделяют следующие типы гликогенозов:

Тип I – болезнь Гирке (10 клинических форм)

Тип II – болезнь Помпе (3 клинические формы)

Тип III – болезнь Кори (2 клинические формы)

Тип IV – болезнь Андерсона

Тип V – болезнь Мак-Ардла

Тип VI – болезнь Герса

Тип VII – болезнь Таруи

Болезнь Гирке

Этиопатогенез

Глюкозо – 6 – фосфотаза катализирует конечную реакцию глюконеогенеза и гидролиз гликогена. Гидролиз глюкозо – 6 – фосфата на глюкозу и неорганический фосфат является единственным источником обеспечения организма большими концентрациями глюкозы. Поэтому, недостаточность фермента ведет к гипогликемии даже при малейшем голодании из-за блокады гликогенолиза и накоплению гликогена в печени, почках и слизистой кишечника, приводя к дисфункции этих органов. Тип наследования: аутосомно – рецессивный.

Клиническая картина:

1. Манифестация заболевания: обычно 3-4-й месяц жизни;
2. Большой живот, гепатомегалия, нефромегалия;
3. Гипогликемия, часто с судорогами;

4. Задержка роста;
5. Аденома печени, гепатома, карцинома печени;
6. Множественные ксантомы;
7. «Кукольное лицо»;
8. Метаболический ацидоз;
9. Подагрический артрит при хроническом течении; 1
0. Хроническая почечная недостаточность;
11. Легочная гипертензия;
12. Хроническая сердечная недостаточность.

Болезнь Помпе (гликогеноз, тип II)

Этиопатогенез

В результате недостаточной активности лизосомной $\alpha - D -$ глюкозидазы, участвующей в гидролизе гликогена в мышцах и печени происходит отложению негидролизованного гликогена в лизосомах мышц – сердечной и скелетной («пенистые» клетки – при морфологическом исследовании), постепенно нарушая метаболизм мышечных клеток и приводя к их гибели, что сопровождается картиной прогрессирующей мышечной дистрофии. Наследование аутосомно – рецессивное (ген картирован на 17q23).

Клиническая картина

Различают:

- раннеинфантильная форма: острое течение, с периода новорожденности – плаксивость, снижение двигательной активности, прогрессирующая мышечная слабость, включая дыхательную мускулатуру, в дальнейшем задержка психомоторного развития, гипертрофия мышц при пальпации, макроглоссия, кардиомегалия (сначала гипертрофическая кардиомиопатия, которая прогрессирует в дилатационную), часто фиброэластоз эндокарда, гепатомегалия, диспноэ, легочно – сердечная недостаточность. Летальный исход до 1 года.
- ювенильная форма: возраст начала заболевания от 3 до 10 лет, трудности при ходьбе, прогрессирующая мышечная дистрофия, висцеромегалия (кардиомегалия, гепатоспленомегалия), нормальный интеллект. Смерть от декомпенсированной сердечно – легочной недостаточности на 2 – 3 десятилетия.
- взрослая форма: возраст начала заболевания 2 – 3 – е десятилетие, манифестирует как миопатия с медленно прогрессирующей слабостью проксимальных отделов нижних конечностей, сколиоз грудного отдела, лордоз, крыловидные лопатки. Не бывает висцеромегалии. Доживают до старости.

Диагностика

1. Снижение активности кислой $\alpha - D -$ глюкозидазы в лейкоцитах, культуре кожных фибробластов;
2. На ЭКГ регистрируется укороченный интервал P – R нередко в сочетании с высоким вольтажом комплексов QRS, что типично для этого заболевания и позволяет отличить его от других кардиомиопатий;

3. Значительное повышение креатинфосфокиназы сыворотки крови;
4. Не выявляется гипогликемия;
5. На рентгенографии грудной клетки – кардиомегалия;
6. Биопсия мышц, печени: гликоген повышен.

Лечение

1. Симптоматическая терапия.
2. Ферментная заместительная терапия: препарат Миозим (США), представляющий собой рекомбинантную кислую α – глюкозидазу, вводится внутривенно для восполнения недостаточности фермента.

Пренатальная диагностика

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами или методами ДНК анализа, если генотип пробанда известен.

Лизосомные болезни накопления – редкие наследственные заболевания.

Известно 45 различных форм лизосомных болезней накопления (ЛБН). Клинические проявления разнообразны – от ранних форм, манифестирующих водянкой плода, до легких, доброкачественных заболеваний, проявляющихся на 5 – 6 десятилетия и существенно не влияющих на качество и продолжительность жизни.

Молекулярные механизмы этиопатогенеза ЛБН сходны. Все они обусловлены мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза таких макромолекул, как гликозаминогликаны, гликолипиды, гликопротеины. Мутации соответствующих генов могут нарушать синтез, созревание или транспорт самих лизосомных ферментов, белков – активаторов или белков, контролирующих транспорт субстратов, подлежащих гидролизу. Достижения последних лет привели к созданию эффективных методов метаболической коррекции ЛБН. Прежде всего, это ферментная заместительная терапия, а также терапия с ограничением синтеза субстрата, фармакологические шапероны и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Классификация ЛБН

1. Липидозы: - сфинголипидозы: гликофинголипидозы (болезнь Фабри, болезнь Гоше, GM1 - ганглиозидоз, GM2 – ганглиозидоз (болезнь Тея – Сакса), лейкодистрофии (болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия) и другие (болезнь Ниманна – Пика, болезнь Фарбера); - другие болезни накопления: болезнь Вольмана, болезнь накопления эфирахолестерина.
2. Мукополисахаридозы (выделяют Гурлер синдром, Шейе синдром, Гурлер – Шейе синдром, Санфиллипо А синдром, Санфиллипо В синдром, Санфиллипо С синдром, Санфиллипо Д синдром, Моркио А синдром, Моркио В синдром, Марото – Лами синдром, Слая синдром, МПС 1X типа;
3. Гликогенозы (болезнь Помпе, болезнь Данон);
4. Гликопротеинозы (фукозидоз, сиалидоз, болезнь Шиндлера, аспартилглюкозаминурия, галактосиалидоз, альфа – маннозидоз);

5. Муколипидозы;
6. Нейрональные цероидные липофузинозы
7. Другие ЛБН (цистиноз, болезнь Сала, множественная сульфатазная недостаточность).

Липидозы - наследственные нарушения обмена веществ, обусловленные снижением активности ферментов, что приводит к накоплению липидов (глюкоцереброзидов, сфинголипидов и др.) в клетках ретикулоэндотелиальной, нервной систем.

Болезнь Гоше (гликофинголипидоз) – аутосомно – рецессивное заболевание (ген картирован на хромосоме 1q21), возникает в результате недостаточности фермента β – D – глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкоцереброзидов и сфинголипидов в клетках ретикулоэндотелиальной, нервной систем. Число и размер лизосом увеличиваются, приводя к гибели клеток. Гистохимически это проявляется «пенистыми» клетками в РЭС селезенки, костного мозга, лимфоузлов, печени, плаценты, головного мозга. При болезни Гоше происходит дегенерация нейронов в базальных ганглиях, в теменных и затылочных долях коры полушарий большого мозга.

Клиническая картина

Различают 3 формы заболевания:

- болезнь Гоше тип I, хроническая без поражения нервной системы: манифестирует в возрасте от 5 до 80 лет; медленное прогрессирование; доминирует в клинике гепатоспленомегалия, остеопеническая и остеолитическая дегенерация скелета);
- болезнь Гоше тип II, острая нейропатическая (быстрое и злокачественное течение): с первых месяцев жизни – задержка физического, психического развития, гепатоспленомегалия; разнообразная неврологическая симптоматика – прогрессирующие психомоторные расстройства, судороги, гиперрефлексия, бульбарно – псевдобульбарный синдром; летальный исход на первом году жизни;
- болезнь Гоше тип III, подострая нейропатическая: дебют заболевания с раннего возраста до второго десятилетия гепатоспленомегалией, неврологическими расстройствами; нередко проявления геморрагического диатеза, носовые и кишечные кровотечения; медленное прогрессирование.

Диагностика

Определение активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах, культуре кожных фибробластов, методы ДНК анализа. Снижение активности фермента менее 25 % нормального уровня подтверждает диагноз.

Лечение

Для типа I применяется ферментативная заместительная терапия – препарат Церезим (США). Назначается 1 раз в 2 недели внутривенно капельно, медленно. Терапия проводится пожизненно.

Другим подходом к лечению может быть использование субстратредуцирующей терапии – препарат «Завеска» (миглулат, Швейцария). Данный препарат ингибирует гликозилцерамидсинтазу –

фермент, который катализирует первую стадию синтеза гликофинголипидов и тем самым может препятствовать их накоплению. Назначается перорально (начальная доза у взрослых 100 мг 3 раза в сутки), пожизненно.

Методы эффективной терапии для типа II не разработаны.

Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами или методами ДНК анализа, если генотип пробанда известен.

Болезнь Ниманна – Пика (сфинголипидоз) – аутосомно – рецессивное заболевание (ген картирован на хромосоме 11p15.4 – 15.1), возникающее в результате недостаточной активности фермента сфингомиелиназы, что приводит к накоплению сфингомиелина в клетках ретикулоэндотелиальной, нервной систем.

Клинически выделяют следующие типы болезни Ниманна – Пика:

- болезнь Ниманна – Пика тип А: дебют на первом году жизни – затянувшаяся желтуха, увеличенный в объеме живот, нарушения вскармливания, рвота, диарея, гипертермия; в дальнейшем гепатоспленомегалия, диффузные инфильтраты в легких, задержка психоречевого развития, мышечная гипотония или ригидность с постепенной утратой ранее приобретенных двигательных и психомоторных навыков; дегенерация макулы по типу «вишневой косточки» (у 50 %); неблагоприятный исход до 3 лет;
- болезнь Ниманна – Пика тип В: манифестирует в более позднем возрасте; гепатоспленомегалия, диффузные инфильтраты в легких, дегенерация макулы по типу «вишневой косточки».

Диагностика

Характерны микроцитарная анемия, тромбоцитопения, «пенистые» клетки в пунктате костного мозга и печени. Снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах, культуре кожных фибробластов. Методы ДНК анализа.

Лечение

Возможно проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при отсутствии поражения нервной системы. При успешном приживлении гемопоэтических стволовых клеток повышается активность фермента сфингомиелиназы, улучшаются показатели крови и уменьшаются в размерах внутренние органы.

Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами или методами ДНК анализа, если генотип пробанда известен.

Мукополисахаридозы – наследственные нарушения обмена веществ, обусловленные нарушением функции ферментов, принимающих участие в деградации гликозаминогликанов (ГАГ). Суммарная частота мукополисахаридозов (МПС) достигает 1:29000 живых новорожденных. Различают 10 различных типов МПС. Каждый из них обусловлен недостаточностью одного из лизосомных ферментов, принимающих участие в каскадных реакциях расщепления ГАГ. Накопление частично

деградированных ГАГ в лизосомах приводит к постепенной гибели клеток и тканей и дисфункции органов. Согласно их фенотипическим проявлениям МПС можно разделить на 2 группы: МПС с Гурлер – подобным фенотипом (МПС I, МПС II, МПС III, МПС IV и МПС VII) и МПС с Моркио – подобным фенотипом (МПС IV и МПС IV B). Все МПС, кроме МПС II, являющегося X – сцепленным заболеванием, наследуются по аутосомно – рецессивному типу.

Для всех типов МПС характерны общие клинические проявления, обусловленные накоплением ГАГ в различных тканях:

1. Мультисистемность поражения;
2. Специфические особенности фенотипа: характерные изменения черт лица по типу гаргоилизма (грубые черты лица);
3. Скелетные деформации по типу множественного дизостоза (тугоподвижность мелких и крупных суставов);
4. Гепатоспленомегалия;
5. Нейросенсорная тугоухость;
6. Сердечно – сосудистые нарушения;
7. Различные неврологические нарушения (снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов и др.);
8. Изменения кожи и придатков (сухость, уплотнение кожных покровов со снижением их эластичности, гиперпигментация в области дистальных отделов кистей рук, склеродермоподобные изменения, гипертрихоз, очаговая алопеция, депигментированные участки волос, жесткие волосы);
9. Частые инфекционные заболевания ВДП, обструктивный синдром, апноэ во время сна; 10. Прогрессирующие когнитивные нарушения.

Диагностика.

Клинический полиморфизм характерен для многих ЛБН, в том числе и для МПС. Это затрудняет дифференциальную диагностику этих болезней на клиническом уровне, и для точного установления диагноза требуется проведение лабораторных методов исследования, основанных на использовании биохимических тестов – исследование спектра и количества экскретируемых ГАГ, определение активности лизосомных ферментов и ДНК – диагностики.

Лечение.

Симптоматическая терапия: антибиотики, слухопротезирование, хирургическое лечение, сердечные препараты и др.

Специфическая ферментная заместительная терапия (ФЗТ). В настоящее время созданы препараты для ФЗТ: МПС I – «Альдуразим», США; МПС II – «Элапраза», США; МПС VI – «Наглазим», США. Для других МПС пока не разработано специфического лечения.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (применяются как клетки костного мозга, так и пуповинной крови) – может корректировать недостаточность фермента.

Профилактика

В отягощенных семьях возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами – определение активности лизосомных ферментов в ворсинах хориона или методами ДНК анализа. При болезни Хантера (X – сцепленное наследование) обследование родственников по материнской линии для выявления носительниц данного заболевания.

Пероксисомные болезни - группа заболеваний, обусловленных нарушением структуры и функции пероксисом (внутриклеточных органелл, присутствующих в каждой клетке организма за исключением зрелых эритроцитов).

Ферментная система пероксисом выполняет следующие функции:

1. β – окисление очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК), дикарбоновых кислот, пипеколиновой кислоты, простагландинов;
2. Начальные этапы биосинтеза плазмалогенов, входящих в структуру миелина и составляющих 5% - 20% фосфолипидов клеточных мембран;
3. Детоксикация перекиси водорода, защита клетки от образующегося в ней атомарного кислорода с помощью химических превращений, в которых участвуют пероксисомные каталазы;
4. Превращение субстратов в холевую и дезоксихолевую кислоты, α – окисление фитановой кислоты в пристановую кислоту.

Этиопатогенез

В сборке зрелой, функциональной пероксисомы принимает участие группа белков – пероксинов, которые участвуют в импорте белков в пероксисомы, биогенезе пероксисомных мембран и делении этих органелл. Известно 32 пероксинов. Мутации генов PEX3, PEX16, PEX19 приводят к полному отсутствию пероксисом и пероксисомных мембран. При мутации генов PEX1, PEX6, PEX4, PEX13, PEX14, отсутствуют только белки пероксисомного матрикса, а в культуре клеток находят измененные пероксисомы («пероксисомы – призраки»).

Группа болезней, связанных с нарушением биогенеза пероксисом (их полное отсутствие или нарушение их функциональной активности) включает 4 клинических фенотипа: синдром Цельвегера, неонатальную адренолейкодистрофию, младенческую форму синдрома Рефсума и ризомелическую точечную остеохондродисплазию.

Синдром Цельвегера - это группа генетически гетерогенных состояний. К клиническим проявлениям синдрома Цельвегера могут приводить мутации в генах пероксинов 1,2,3,5,6 и 12. Все варианты синдрома Цельвегера наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Клиническая картина

1. Первые симптомы отмечаются с рождения;
2. Для больных характерна внутриутробная гипотрофия (вес при рождении не превышает 2500 г), дисморфизм в строении лица и черепа — увеличение

размеров лба, монголоидный разрез глаз, периорбитальная полнота тканей, короткий вздернутый нос, микрогнатия;

3. Среди наиболее типичных признаков: резкая мышечная гипотония, доходящая до атонии, и поликистоз почек;

4. У всех больных отмечаются полиморфные пороки развития головного мозга. Часто диагностируется полимикрогирия, лизэнцефалия, агенезия мозолистого тела, очаги демиелинизации в белом веществе мозга, гидроцефалия;

5. В ряде случаев выявляется патология глаз в виде врожденных катаракт и глауком, а также пороки сердца и наружных половых органов;

6. Для заболевания характерна длительная желтуха и симптомы надпочечниковой недостаточности в первые месяцы жизни. У всех детей отмечается грубая задержка раннего психомоторного развития и снижение продолжительности жизни;

7. Большинство больных погибает в течение первого года.

Адренолейкодистрофия

При заболевании страдает белое вещество мозга. Клиническая картина классической адренолейкодистрофия (тип наследования X-сцепленный, рецессивный)

1. Болеют обычно мальчики;

2. Первые симптомы обнаруживаются в возрасте 5-12 лет жизни (нарушение поведения, недостаток внимания, снижение памяти);

3. По мере прогрессирования присоединяются деменция, потеря зрения из-за атрофии зрительных нервов, пирамидные нарушения. Отмечаются бульбарные и псевдобульбарные расстройства, сенсорная глухота.

4. Появляются признаки адреналовой недостаточности (общая слабость, рвота, гиперпигментация кожи).

Примерная тематика НИРС по теме

1. Классификация НБО

2. Злокачественная гиперфенилаланинемия

3. Болезнь «кленового сиропа» мочи (лейциноз).

4. Гомоцистинурия

5. Гомоцистинурия

6. Лактазная недостаточность

7. Гликогенозы

8. Болезнь Гирке

9. Болезнь Помпе

10. Лизосомные болезни накопления

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст :

электронный.

-

URL:

<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.1. - 243 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-1-470352#page/1>
2. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man (<https://omim.org/>)
5. AAN. Neurologist Genetics (<https://ng.neurology.org/>)

Практическое занятие №9

Тема: Мукополисахаридозы

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Мукополисахаридозы (МПС) – наследственные заболевания обмена веществ, относящиеся к группе лизосомных болезней накопления. Развитие обусловлено нарушением функции лизосомных ферментов, принимающих участие в деградации гликозаминогликанов (ГАГ) – важных структурных компонентов внутриклеточного матрикса. Накопление частично деградированных ГАГ в лизосомах приводит к постепенной гибели клеток и тканей, и, следовательно, дисфункции органов. Согласно современной классификации, различают 15 различных типов МПС. Каждый из них обусловлен недостаточностью одного лизосомного фермента, принимающего участие в каскадных реакциях расщепления ГАГ, что и обуславливает формирование основных клинических проявлений. МПС I типа относится к панэтническим заболеваниям с частотой встречаемости 1 на 100 000 живых новорожденных.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащённость
1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	180.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий)	1080.00	Выполнение практического задания

	контроль)		
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

В педиатрической практике среди всех болезней накопления с наибольшей частотой встречаются мукополисахаридозы. Патология обусловлена недостаточностью лизосомальных ферментов, приводящей к нарушению катаболизма основного вещества соединительной ткани – гликозаминогликанов. Накопление гликозаминогликанов в лизосомах вызывает тяжелые нарушения функции клетки и формирование характерной клинической картины. В настоящее время выделяют 15 различных типов МПС.

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) - аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в структурном гене лизосомного фермента альфа-L-идуронидазы. Ген альфа-L-идуронидазы – IDUA- расположен на коротком плече хромосомы 4 в локусе 4p16.3. К настоящему времени описано более 100 различных мутаций в гене IDUA. Превалирующее число известных мутаций – точковые в различных экзонах гена IDUA. Для европеоидов характерны две частые мутации – Q70X и W402X.

ДНК-диагностика I типа МПС показала, что мутация Q70X является самой частой в российской популяции больных с синдромом Гурлер и составляет 52,6%, что сравнимо с частотой этой мутации в скандинавских странах – 62%. Мутация W402X в российской популяции составляет лишь 5,3%, в то время как в ряде европейских стран она встречается в 48% случаев. Сравнительный анализ констатировал, что генотипы Q70X/Q70X, Q70X/W402X, а также сочетание мутаций Q70X и W402X с мелкими делециями или мутациями сайтов сплайсинга влекут за собой формирование тяжелых клинических проявлений синдрома Гурлер. Генетические компаунды мутаций Q70X или W402X и миссенс-мутаций, как правило, приводят к развитию промежуточной формы заболевания – синдрому Гурлер-Шейе.

Патогенез

Фермент α -L-идуронидаза, участвует в катаболизме двух ГАГ - дерматансульфата и гепарансульфата, поэтому именно эти ГАГ и накапливаются в лизосомах. Накопление ГАГ отмечается практически во всех органах и тканях больных: в хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезенке и нервной ткани. Отек мягкой мозговой оболочки вызывает частичную окклюзию субарахноидальных пространств, что приводит к прогрессирующей внутренней и наружной гидроцефалии. Поражаются клетки коры большого мозга, таламуса, ствола, передних рогов. Тугоподвижность суставов является результатом деформации метафизов, утолщение суставной капсулы обусловлено отложением в ней ГАГ и фиброзом. Обструкция дыхательных путей является следствием сужения трахеи, утолщения голосовых связок, избыточности отечных тканей в верхних дыхательных путях.

Классификация

Согласно современной классификации МПС I типа включает три клинических варианта: синдромы Гурлер, Гурлер-Шейе и Шейе.

Клинические проявления МПС I

Из трех клинических вариантов наиболее тяжелая форма- синдром Гурлер, для которого характерно быстро прогрессирующее течение, приводящее к смертельному исходу на первом десятилетии жизни в результате сердечно-легочных и неврологических нарушений.

Для двух других форм заболевания характерна более поздняя манифестация, выраженный клинический полиморфизм и медленное прогрессирование заболевания.

Мукополисахаридоз II типа - синдром Гурлер.

Из трех клинических вариантов патологии синдрому Гурлер (II) свойственны самая высокая частота встречаемости (1:40000 новорожденных), ранняя манифестация болезни, наиболее тяжелая клиника заболевания и меньшая продолжительность жизни. У больных с синдромом Гурлер первые клинические признаки заболевания появляются на первом году жизни. В ряде случаев, уже с рождения наблюдаются незначительное увеличение печени, пупочные или пахово-мошоночные грыжи. Характерные изменения черт лица по типу «гаргоилизма» становятся очевидными к концу первого года жизни. Другими наиболее частыми манифестными симптомами являются тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника (поясничный «гибус»), хронические отиты и частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. По мере

прогрессирования заболевания присоединяются симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс внутренних органов, сердечно-легочной, центральной и периферической нервной систем.

Неврологическими симптомами являются снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменения мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, поражения черепных нервов, комбинированная кондуктивная нейросенсорная тугоухость. Часто наблюдается прогрессирующее помутнение роговицы. Больные погибают обычно в возрасте до 10 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, недостаточности.

Мукополисахаридоз ИИ/S типа (Синдром Гурлер-Шейе).

Частота встречаемости синдрома Гурлер-Шейе мукополисахаридоза составляет 1:80 000-1:100 000 новорожденных; заболевание характеризует более позднее (1-2 годы жизни) проявление болезни, менее тяжелая клиника заболевания, большая продолжительность жизни и нормальный или незначительно сниженный интеллект.

Основными клиническими нарушениями являются поражения сердца и развитие обструктивного синдрома верхних дыхательных некоторых пациентов наблюдается тотальный спондилолистез, что может приводить к компрессии спинного мозга. Больные, как правило, адекватно социально адаптированы, успешно учатся в общеобразовательных школах, часто имеют хобби и получают среднее специальное или высшее образование (чаще гуманитарное).

Большинство пациентов доживают до 3-5-го десятилетий жизни. Причиной летального исхода является острая сердечно-сосудистая и легочная недостаточность.

Мукополисахаридоз IS типа (Синдром Шейе).

Частота синдрома Шейе (IS тип мукополисахаридоза) составляет 1:500 000 новорожденных. Ему свойственны еще более легкое течение болезни, мягкие проявления краниофациального дисморфизма по типу гаргоилизма, аортальные пороки сердца, нормальный интеллект. Ведущими клиническими симптомами нарушения в виде тугоподвижности суставов с развитием карпального туннельного синдрома. Офтальмологические помутнение роговицы, глаукому и пигментную дегенерацию сетчатки.

Миелопатия шейного отдела спинного мозга встречается реже, чем при синдроме Гурлер-Шейе. Больные, как правило, прекрасно интегрированы в общество, могут иметь ученые звания, занимать руководящие посты, а также вступать в брак и иметь здоровое потомство.

Клиническая диагностика

В ряде случаев, выраженный клинический полиморфизм МПС I приводит к ошибочной диагностике, что в свою очередь, обуславливает задержку установления истинного диагноза. Так, пациенты с поздней манифестацией заболевания часто остаются не диагностированными в течение многих лет. В некоторых случаях синдром Гурлер устанавливается только через 12-18 месяцев от появления первых клинических симптомов заболевания.

Нередко манифестация болезни с таких клинических симптомов как кардиомиопатия, грыжи, выраженный кифосколиоз, затрудняют раннюю диагностику, и эти дети могут длительно наблюдаться у врачей различных специальностей с изолированными диагнозами врожденных пороков сердца, кифосколиоза и/или входить в группу часто болеющих детей. Раннее выявление этого редкого заболевания крайне необходимо, так как разработанные методы лечения могут предотвратить необратимые повреждения внутренних органов и систем только на начальных стадиях болезни.

Особенности фенотипа.

Пациенты с мукополисахаридозом I типа имеют довольно «яркие» фенотипические особенности. Характерны изменения черт лица по типу «гаргоилизма», которые становятся очевидными к концу первого года жизни: большая голова, выступающие лобные бугры, широкие скулы, запавшая переносица, короткие носовые ходы с вывернутыми наружу ноздрями, полуоткрытый рот, большой язык, толстые губы.

Скелетные нарушения

Со стороны костно-суставной системы при МПС I выявляется множественная симптоматика. У всех пациентов формируется тугоподвижность всех групп суставов, в результате контрактур межфаланговых суставов и укорочения фаланг, образуются деформации кистей по типу "когтистой лапы". Тазобедренные суставы сформированы неправильно, головки бедренных костей маленькие, уплощенные и узурированные, характерна стопа valgum. Подвздошные кости приобретают "треугольную" деформацию. Рентгенологические изменения, видимые при синдроме Гурлер, описываются как множественный дизостоз. Для длинных трубчатых костей характерно расширение диафизов, рентгенологически неправильно проявляющиеся метафизы и эпифизы. Ключицы укорочены, утолщены. Ребра описываются как «веслообразные», их вертебральные концы сужены, а стернальные - утолщены и расширены. Фаланги кистей и стоп укорочены, имеют трапециевидную форму и расширенные диафизы. Формируются платиспондилия, кифоз, кифосколиоз. Позвонки расширены в поперечнике, высота их уменьшена. В участках, где сформирован кифоз или

кифосколиоз, выявлено недоразвитие поперечных отростков позвонков или их "языкообразная" деформация.

Неврологические нарушения

Прогрессирующие психические расстройства характерны для 1 клинического варианта - синдрома Гурлер, в то время как при мягких формах МПС I (синдромы Гурлер-Шейе и Шейе) интеллект больных практически не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения. Психомоторное развитие при синдроме Гурлер идет с заметным возрастным отставанием и достигает максимального развития на уровне 2-4 лет, затем останавливается и переходит (вместе с моторным развитием) в стадию регресса, достигая полной деменции. Однако систематические занятия, направленные на развитие когнитивных функций, способствуют более длительному сохранению интеллекта. Поведение у таких больных обычно дружелюбное, они способны к обучению, послушны и охотно идут на контакт с окружающими. Дети с синдромами Гурлер-Шейе и Шейе с легкими интеллектуальными или поведенческими нарушениями нередко нуждаются в помощи психологов, логопедов и, как правило, хорошо отвечают на нейротрофическую, ноотропную и вазоактивную терапию. Прогрессирующая сообщающаяся гидроцефалия является наиболее частым симптомом синдрома Гурлер и редко встречается при мягких формах МПС I типа (синдромах Гурлер-Шейе и Шейе). Иногда у таких детей наблюдаются застой дисков зрительных нервов и рвота. У ряда больных первыми симптомами прогрессирующей гидроцефалии могут быть острая потеря зрения и нистагмические движения глазных яблок. Хроническая внутричерепная гипертензия у больных с синдромом Гурлер приводит к задержке психоречевого развития и снижению зрения. Всем больным с синдромом Гурлер необходимо ежегодно проводить рентгеновскую компьютерную и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга для оценки размеров желудочковой системы, степени атрофии и внутричерепной гипертензии. Нередко при сообщающейся гидроцефалии показано проведение вентрикулоперитонеального шунтирования. Компрессия спинного мозга на уровне шейного отдела позвоночника не является типичной для синдрома Гурлер, а чаще встречается при мягких формах МПС I (синдромах Гурлер-Шейе и Шейе). В таких случаях это способствует возникновению у пациентов нарушения походки и нижнего парапареза.

Всем больным с МПС I показано проведение рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами для выявления его нестабильности. У детей с подозрением на одонтоидную дисплазию данный вид исследования должен проводиться ежегодно. Гипоплазия зубовидного отростка второго шейного позвонка приводит к нестабильности атлантаксиального сочленения, что может способствовать развитию цервикальной миелопатии. Эти анатомические особенности больных необходимо учитывать при проведении анестезии. При синдромах Гурлер-Шейе и Шейе рекомендован контроль за показателями МРТ шейного отдела

позвоночника не реже одного раза в два года. Компрессия спинного мозга с развитием миелопатии является показанием для осуществления хирургического вмешательства.

Туннельный синдром карпальной области развивается, как правило, у пациентов с синдромами Гурлер-Шейе и Шейе. Обычно такие больные предъявляют жалобы на боли, онемение и покалывание в кистях рук, преимущественно, по ночам. При электронейромиографии регистрируется снижение скорости проведения по срединному нерву. В тяжелых случаях показано хирургическое вмешательство. У таких пациентов проведение электронейромиографии должно осуществляться ежегодно или 1 раз в два года.

Нарушения органа слуха

Для синдрома Гурлер характерны хронические риниты, отиты, для мягких форм МПС I - хронические синуситы. Тонзиллотомия и аденотомия показаны всем пациентам с МПС I, имеющих храпящее и нарушенное дыхание. Одним из наиболее характерных симптомов для больных с МПС I является кондуктивная и/или нейросенсорная, а также (чаще всего) смешанная тугоухость. Кондуктивная тугоухость развивается в результате блокирования Евстахиевой трубы (хроническая ринорея, аденоиды), что создает отрицательное давление в среднем ухе, приводящее к нарушению оттока секрета. Повышение со временем вязкости секрета способствует закупорке барабанной перепонки. Другой причиной развития тугоухости является блокирование окончания слухового нерва. Перечисленные изменения в слуховом аппарате приводят к прогрессивной потере слуха вплоть до полной глухоты. Больным с МПС I необходимы ежегодные аудиологические обследования.

Нарушения органа зрения

У всех пациентов с МПС I типа выявляется помутнение роговицы, которое может сочетаться с открытоугольной глаукомой или с частичной атрофией дисков зрительных нервов (как следствие прогрессирующей гидроцефалии). У некоторых больных наблюдаются снижение остроты зрения, в результате пигментной дегенерации сетчатки, и ночная слепота, обусловленная дисфункцией палочек сетчатки. Всем пациентам с МПС I показано ежегодное измерение внутриглазного давления для своевременного выявления глаукомы. В редких случаях решается вопрос о трансплантации роговицы.

Нарушения дыхательной системы.

Всем пациентам с МПС I свойственна разнообразная патология дыхательной системы:

- 1) шумное дыхание, за счет отека и гипертрофии слизистых верхних дыхательных путей и укорочения трахеи;
- 2) хроническая ринорея, вследствие анатомических особенностей строения носовых ходов (короткие задние носовые ходы);
- 3) неспецифические инфекции верхних дыхательных путей;

4) часто повторяющиеся бронхиты и пневмонии, причиной которых являются: снижение вентиляционной функции легких из-за деформации грудной клетки; ограничения экскурсии диафрагмы, в результате гепатоспленомегалии, отечности и гипертрофии слизистой бронхов и укорочения трахеи;

5) возникновение ночных апноэ обусловлены гипертрофией аденоидов и миндалин, а также, описанными выше, изменениями в трахее.

Пациентам с тяжелыми дыхательными нарушениями показана СРАР-терапия (метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях).

Сердечно-сосудистая патология

У всех пациентов с МПС I патология сердечно-сосудистой системы характеризуется утолщением миокарда, снижением сократительной способности сердечной мышцы и уплотнением клапанного аппарата, приводящими к формированию пороков сердца. Показано, что у лиц с I клиническим вариантом МПС I (синдром Гурлер), сердечная патология обычно развивается в раннем возрасте и быстро прогрессирует, в то время как при синдромах Гурлер-Шейе и Шейе поражение сердца проявляется существенно позже и характеризуется более легким и медленным течением. Следует также подчеркнуть, что поражение сердца при МПС I долгое время не сопровождается характерной клинической симптоматикой и поэтому остается не диагностированным.

Наиболее характерной патологией сердца при МПС I большинство исследователей считает прогрессирующее поражение его клапанов, которое регистрируется более чем у 80% лиц с тремя клиническими вариантами МПС I. В большинстве исследований сообщается, что клапанная регургитация является более распространенной, чем стеноз. При этом поражение митрального клапана встречается чаще, по сравнению с аортальным. Вовлечение в патологический процесс левосторонних клапанов (митрального и аортального) относительно правосторонних (трехстворчатого и легочного) по своим проявлениям более значимо. Клапанный стеноз или недостаточность приводят к перегрузке объемов левых предсердия и/или желудочка, дилатации и гипертрофии последнего и, в конечном итоге, систолической и диастолической дисфункции.

Ретроспективное наблюдение за детьми с МПС I констатирует, что гипертрофия левого желудочка и диастолическая дисфункция проявляются на ранних стадиях основного заболевания, в то время как дилатация желудочков и систолическая дисфункция свойственны поздним стадиям болезни. У пациентов с МПС I обнаруживается также увеличение толщины стенки крупных сосудов с сужением или расширением их диаметра.

Диффузное сужение грудной и брюшной аорты наблюдается у 30% лиц с синдромом Гурлер, нередко является причиной развития артериальной гипертензии и может потребовать хирургического вмешательства. Дети с МПС должны пройти кардиологическое обследование, эхокардиографию и 12-канальную ЭКГ сразу после постановки диагноза, затем необходим

регулярный мониторинг (каждые 1 – 2 года при МПС I) для своевременного выявления кардиологических изменений и их динамики. Полная кардиологическая оценка включает измерение артериального давления на руках и ногах, тщательную аускультацию, выполнение трансторакальной двумерной и доплеровской эхокардиографии, 12-канальной ЭКГ и холтеровского мониторинга.

Нарушения желудочно-кишечного тракта.

У больных с МПС I нередко наблюдается неустойчивый стул. При формах Гурлер-Шейе и Шейе часто возникают боли в животе. Характерными являются дефекты передней брюшной стенки, в виде сочетанных или изолированных грыж (пупочной, паховой, пахово-мошоночной и вентральной). Живот увеличен в объеме за счет гепатоспленомегалии и слабости прямых мышц живота. Гепатоспленомегалия – постоянно присутствующий симптом у всех описанных пациентов.

Лабораторная диагностика

Подтверждающая биохимическая диагностика МПС I заключается в определении уровня экскреции гликозамигликанов (ГАГ) мочи и их фракций, а также измерении активности лизосомной α -L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови или культуре кожных фибробластов.

Суммарная почечная экскреция ГАГ увеличена, преимущественно, за счет повышенного выведения с мочой фракций дерматан - и гепаран -сульфатов.

Активность α -L-идуронидазы измеряется с использованием искусственного флюорогенного или хромогенного субстратов.

Большое значение придается ДНК-диагностике МПС I типа (определение генотипа пробанда), ДНКанализ основан на исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) экзонов соответствующих генов. При мукополисахаридозе I типа исследовали ген α -L-идуронидазы (IDUA), при мукополисахаридозе II типа – ген идуронатсульфатазы (IDS), при мукополисахаридозе III типа – ген гепаран сульфатазы (SGSH), при мукополисахаридозе VI типа – ген арилсульфатазы (ASB).

Лечение МПС I

На сегодняшний день разработаны два эффективных метода лечения МПС I типа: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментная заместительная терапия (ФЗТ).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

В 1980 году была впервые проведена алогенная ТГСК больному в возрасте 1 года с тяжелой формой МПС I типа. Спустя 13 месяцев после проведенной ТГСК активность фермента α -L-идуронидазы у ребенка соответствовала уровню гетерозиготных носителей, регрессировали гепатоспленомегалия, помутнение роговицы и перестала прогрессировать задержка психомоторного развития. К 20-летнему возрасту у пациента наблюдалось

полное приживление трансплантата, уровень интеллекта соответствовал нижней границы нормы.

К настоящему моменту проведено более 400 трансплантаций у больных с синдромом Гурлер с применением как клеток костного мозга, так и пуповинной крови. ТГСК применяется для лечения только тяжелых форм МПС I типа – синдрома Гурлер, что позволяет корректировать недостаточность фермента α -L-идуронидазы и, в свою очередь, приводит к значительному улучшению состояния пациента, хотя некоторые тяжелые осложнения заболевания полностью не регрессируют. Несмотря на высокий риск серьезных посттрансплантационных осложнений, ТГСК должна быть проведена как можно раньше, до появления грубых неврологических расстройств. Вопрос о возможной реализации данного вида лечения решается коллегиально только после тщательного обследования кандидата на проведение ТГСК и пуповинной крови.

ТГСК применяется для лечения только тяжелых форм МПС I типа – синдрома Гурлер, что позволяет корректировать недостаточность фермента α -L-идуронидазы и, в свою очередь, приводит к значительному улучшению состояния пациента, хотя некоторые тяжелые осложнения заболевания полностью не регрессируют. Несмотря на высокий риск серьезных посттрансплантационных осложнений, ТГСК должна быть проведена как можно раньше, до появления грубых неврологических расстройств. Вопрос о возможной реализации данного вида лечения решается коллегиально только после тщательного обследования кандидата на проведение ТГСК.

Гепатоспленомегалия, обструкция верхних дыхательных путей, апноэ во сне могут полностью регрессировать спустя несколько месяцев после проведения ТГСК.

Огрубление черт лица становится менее выраженным, также улучшаются ростовые показатели детей, а уровень экскретируемых с мочой ГАГ приближается к нормальным значениям. Помутнение роговицы стабилизируется или медленно разрешается, также нормализуется внутриглазное давление. Сердечные-сосудистые нарушения, включающие, в первую очередь, тахикардию и сердечную недостаточность уменьшаются через 1 год после ТГСК. При этом патология клапанов сердца остается прежней и часто даже прогрессирует.

Изменения скелета, как правило, не отвечают на ТГСК и большинство пациентов с синдромом Гурлер и хорошей приживаемостью трансплантата в дальнейшем нуждаются в ортопедической коррекции.

Ферментозамещающая терапия

В настоящее время все большую актуальность приобретает новая технология лечения мукополисахаридозов – ферментозаместительная терапия. Этот метод лечения по праву считается одним из самых надежных и физиологичных способов терапии на сегодняшний день. Идея о возможности коррекции лизосомных болезней накопления посредством введения фермента впервые была высказана исследователями почти 50 лет назад, в 1964 году [С. Deduve], однако до внедрения данного метода лечения в клиническую практику потребовалось около 40 лет. Решающей предпосылкой для разработки ферментозаместительной терапии явилось открытие механизмов посттрансляционной модификации и транспорта лизосомных ферментов. Так, было установлено, что на поверхности клеточных мембран находятся маннозо-6- фосфатные рецепторы, которые могут связывать и переносить фермент внутрь клетки. В экспериментальных работах на культуре клеток с низкой активностью лизосомных ферментов было показано, что внесенный в культуральную среду экзогенный фермент способен проникать в клетку и успешно катаболизировать накопленный внутриклеточный субстрат. При этом было доказано отсутствие необходимости использования высоких доз фермента, так как оказалось, что наличие даже 1-5% активности энзима от его нормальных значений достаточно для коррекции метаболического дефекта.

Ферментозаместительная терапия безопасна, хорошо переносится больными, не вызывает тяжелых нежелательных явлений и приводит к выведению негидролизованного субстрата. Возможные редкие реакции на введение препарата обусловлены образованием антител против введенного белка, но они не постоянны и, как правило, быстро купируются стандартными средствами.

Препарат Альдуразим предназначен для ферментозаместительной терапии больным с тремя клиническими вариантами I типа мукополисахаридоза (II, II/S и IS типы или синдромы Гурлер, Гурлер-Шейе и Шейе), а также детям с синдромом Гурлер до проведения ТГСК (во время поиска родственного/неродственного донора) и в течение 3 - 6 месяцев после ТГСК до стабилизации состояния ребенка; наряду с этим, Альдуразим показан больным, страдающим синдромом Гурлер, после проведенной ТГСК в тех случаях, когда уровень донорского фермента α -L-идуронидазы сохраняется на низких значениях.

Препарат разработан и продолжает совершенствоваться американской компанией GENZYME. В России Альдуразим был зарегистрирован в 19 мая 2008 года; его регистрационный номер: РЛС – 003818/08.

Симптоматическая терапия

В лечении больных с тремя клиническими вариантами мукополисахаридоза I типа используется симптоматическая, заместительная и корригирующая терапия. Это относится к применению гепатопротекторов, ноотропов, сердечно-сосудистых и противовоспалительных средств, витаминов и препаратов, улучшающих антиоксидантную защиту и процессы клеточной биоэнергетики. На схеме (в качестве примера) представлен комплекс терапевтических воздействий, назначенный в отделении врожденных и наследственных заболеваний у детей ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России» ребенку 12 лет с ИH/S типом мукополисахаридоза (синдром Гурлер-Шейе). Комплекс терапевтических воздействий для больного 12 лет с I-V типом мукополисахаридоза (синдром Гурлер-Шейе)

Элькар 20% раствор, 200 мг (1 мл) 2 раза в день, 2 месяца, 3-4 курса в год.

Комплекс витаминов: группы B, A, E, C, фолиевая кислота, 30 дней, 4 курса в год.

Коэнзим Q10, 30 мг (1 капсула) 2 раза в день, 30 дней, 3 курса в год.

Рибоксин 0,2, 1 раз в день, 30 дней, 4 курса в год.

Панангин, 1 табл. в день, 30 дней, 4 курса в год.

Эссенциале-форте, 1 капсула 2 раза в день, 30 дней, 4 курса в год.

Кавинтон 0,05, ½ табл. 2 раза в день, 30 дней, 4 курса в год.

Ноотропил 0,4, 2 раза в день, 30 дней, 3 курса в год.

Оксидевит 0,5 мкг 1 раз в день, 6 недель, 3 курса в год.

Остеогенон 1 табл., 2 раза в день, 30 дней, 3 курса в год.

Таким образом, лечение может включать использование неспецифических стимуляторов роста и средств, направленных на борьбу с остеопорозом (оксидевит, остеогенон), нередко встречающимся при мукополисахаридозе I типа.

Физиотерапевтическое лечение

В комплекс симптоматических воздействий при мукополисахаридозе I типа входят физиотерапевтические процедуры:

электрофорез лидазы на область пораженных суставов;

магнитотерапия;

парафиновые аппликации;

лазерная пунктура.

Рекомендуются занятия ЛФК с преимущественным воздействием на опорно-двигательный аппарат (позвоночник и суставы); общий массаж.

Проводят санацию хронических очагов инфекции носоглотки и полости рта.

Хирургическое лечение

В плановом порядке (на фоне комплексной общеукрепляющей терапии) осуществляют хирургические вмешательства:

антиглаукоматозные операции;

грыжесечения;

аденотонзиллэктомии;

шунтирование гидроцефалии;

трахеостомии;

операции по поводу карпального туннельного синдрома;

протезирование клапанов сердца и тазобедренного сустава.

Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности фермента α -L-идуронидазы в биоптате ворсин хориона на 9-11 неделе беременности, и/или определения спектра ГАГ в амниотической жидкости на 20-22 неделе беременности. Все большее значение придается ДНК- диагностике мукополисахаридоза I типа. Таким образом, ранняя идентификация и своевременное патогенетическое лечение мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер) будут способствовать предотвращению инвалидизации больных и адекватной интеграции их в общество, а эффективное медико-генетическое консультирование семей позволит существенно сократить появление новых случаев этого тяжелого наследственного заболевания.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Методы диагностики мукополисахаридозов
2. Принципы лечения мукополисахаридозов

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL:

<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.1. - 243 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-1-470352#page/1>
2. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №10

Тема: Наследственные пероксисомные заболевания

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, клиническое практическое занятие.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Пероксисомные болезни (ПерБ) обусловлены нарушениями структуры и функционирования пероксисом, т.е. связаны со сложными метаболическими реакциями, в том числе нарушениями транспорта белков через мембраны пероксисом и с работой мембранных рецепторов. Популяционная частота ПерБ составляет 1:25-50 тыс. Известно не менее 17 нозологий. Большинство из них наследуются по аутосомно-рецессивному типу, и практически все они проявляются в раннем детском возрасте.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	180.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1080.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по

			теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

Пероксисомы представляют собой круглые или овальные органеллы, находящиеся во всех клетках организма (кроме зрелых эритроцитов); их диаметр 0,2-1,0 микрон. Они имеют матрикс, окруженный одинарной мембраной.

Количество, размеры и форма пероксисом варьируют в разных тканях: больше всего пероксисом в клетках печени и почек, меньше (и меньшего размера) - в клетках кожи и мозга.

В пероксисомах нет своей ДНК (как в митохондриях), и поэтому они не производят, а «импортируют» составляющие их белки - пероксины, вовлеченные в биогенез органелл. Изучены функции 20 пероксинов, в том числе локализованы гены 9 белков.

Белки матрикса и мембраны пероксисом синтезируются на свободных полисомах в цитозоле и транспортируются пероксисомами, в которых содержатся многочисленные ферменты (не менее 50), представленные в основном оксидазами, использующими кислород для окисления разных субстратов клетки. При этом продуктом восстановления кислорода служит не вода, а перекись водорода, которая окисляет субстраты, например алкоголь.

Пероксисомам приписываются анаболическая и катаболическая функции. Их работа (наряду с процессами окисления) направлена на защиту клетки с помощью каталаз от образующегося в ней (в основном в митохондриях) атомарного кислорода.

Ферменты пероксисом также участвуют в биосинтезе эстерифицированных фосфолипидов, окислении глутаровой, L-пипеколиновой и фитановой кислот, D-аминокислот и некоторых фенолов, бетаокислении части длинноцепочечных и всех ОДЦЖК, которые не могут быть окислены в митохондриях (до укорочения длинных цепей), и метаболизме простагландинов и холестерина. Кроме того, имеются все основания считать, что пероксисомы причастны к переработке холестерина в желчные кислоты (например, клофибрат, снижающий его уровень в крови, вызывает значительное увеличение числа пероксисом в печени).

Специфичность функционирования пероксисом проявляется в том, что в них:

- не окисляются короткие, среднецепочечные и большая часть длинноцепочечных жирных кислот - это функция митохондрий (см. ниже);

- ацил-Коа оксидаза пероксисом переносит электроны непосредственно на кислород, тогда как в митохондриях ацил-Коа дегидрогеназа переводит ацил-Коа в эноил-Коа, и электроны переносятся на ФАД+;
- ферменты пероксисом и митохондрий кодируются разными генами.

В пероксисомах протекают начальные этапы биосинтеза плазмалогенов (глицеролипидов), содержащих ненасыщенный спирт, соединенный простой эфирной связью с глицерином фосфолипида. Плазмалогены входят в состав 5-20% фосфолипидов клеточных мембран и формируют структуру миелина. Они непосредственно участвуют в активации тромбоцитов, удалении свободных радикалов, переработке холестерина в желчные кислоты и других реакциях.

Нарушения биогенеза пероксисом сопровождается снижением их количества или полным отсутствием в клетках разных тканей организма, что связано с развитием пероксисомных болезней.

Пероксисомные болезни. Общие данные

Пероксисомные болезни (ПерБ) обусловлены нарушениями структуры и функционирования пероксисом, т.е. связаны со сложными метаболическими реакциями, в том числе нарушениями транспорта белков через мембраны пероксисом и с работой мембранных рецепторов. Популяционная частота ПерБ составляет 1:25-50 тыс. Известно не менее 17 нозологий. Большинство из них наследуются по аутосомно-рецессивному типу (кроме X-сцепленной адренолейкодистрофии), и практически все они проявляются в раннем детском возрасте (кроме гипероксалурии I типа и X-сцепленной адренолейкодистрофии). Примерами наиболее распространенных форм ПерБ служат: адренолейкодистрофия, ризомиелическая точечная хондродистрофия, синдромы Рефсума и Цельвегера. Для этих заболеваний характерны генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм. В частности, продемонстрировано развитие нескольких симптомокомплексов при мутациях в одном и том же гене и развитие одного симптомокомплекса при мутациях в разных генах. Причем в первом случае различия обеспечивались аллельными сериями одного и того же гена или его плейотропным действием, а во втором случае - мутациями в разных генах (аллелях) и генокопированием сходной клинической картины. Например, при ризомиелической точечной хондродисплазии выделены мутации в двух разных генах, хотя наблюдается один и тот же фенотип.

Содержание ДЦЖК, пристановой и фитановой кислот при различных пероксисомных нарушениях

Нарушение функций пероксисом	ДЦЖК	Пристановая кислота	Фитановая кислота
Спектр нарушений Цельвегера	↑	N-↑*	N-↑*
РТОХД первого типа	N	↑-N	N-↑*
<i>Пероксисомные нарушения β-окисления</i>			
X-АЛД	↑	N	N
Недостаточность ацил-КоА-оксидазы	↑	N	N
Недостаточность D-бифункциональных белков	↑	N-↑*	N-↑*
Недостаточность СТБ	N	N-↑*	N-↑*
Недостаточность МАКоАР	N	N-↑*	N-↑*
<i>Нарушения биосинтеза эфирсодержащих липидов</i>			
РТОХД второго типа	N	N	N
РТОХД третьего типа	N	N	N
<i>Нарушения α-окисления фитановой кислоты</i>			
Болезнь Рефсума	N	N	N-↑*
<i>Нарушение детоксикации глиоксилата</i>			
Гипероксалурия 1-го типа	N	N	N

Примечание. N – нормальный уровень; ↑ – повышенный уровень; * – уровень содержания может варьировать от нормального до повышенного в зависимости от питания и возраста

**Широк
о
известн
а
морфоф
ункцио
нальна
я
класси
фикаци
я ПерБ,
основа
нная на
двух**

критериях: количество пероксисом в клетках печени (морфологический критерий) и степень нарушения функций пероксисом (физиологический критерий). В соответствии с этой классификацией выделяют три группы ПерБ: **Первая группа** отличается значительным снижением количества пероксисом в клетках печени и нарушением в них всех биохимических процессов. К этому классу относятся синдром Цельвегера, инфантильная форма болезни Рефсума, неонатальная адено-лейкодистрофия, точечная остеохондродисплазия, ряд форм амавроза Лебера, гиперпипеколлазная ацидемия, ризомелическая точечная хондродисплазия (РТОХД) первого типа и др. Для этих заболеваний характерно полное нарушение биогенеза пероксисом, но в разной степени; **Вторая группа** характеризуется нормальным количеством пероксисом в клетках печени и нарушением в них только некоторых биохимических процессов. К ним относятся цель-вегероподобный синдром, синдром недостаточности бифункционального белка, синдром псевдо-Цельвегера и др. **Третья группа** сопровождается полным подавлением функции пероксисом при нормальном их количестве в клетках печени. Эта группа также подразделяется на различные подгруппы, в том числе нарушения пероксисомного β-окисления – X-сцепленная аденолейкодистрофия (X-АЛД), недостаточности ацил-СоА-оксидазы, недостаточности 2-метил-ацил-КоА-редуктазы (Ма-Ко-АР) недостаточности белка, транспортирующего стирол (СТБ), нарушения биосинтеза эфирсодержащих липидов (недостаточности дигидроксиацетона фосфатацилтрансферазы и алкилдигидроксиацетона фосфатсинтазы), нарушения α-окисления фитановой кислоты (болезнь Рефсума, взрослый тип), а также, в качестве единственного представителя,

нарушение детоксикации глиоксилата с гипероксалурией первого типа, вызванное недостатком аланинглиоксилатаминотрансферазы.

В последние годы произошло уточнение этой классификации, и теперь среди всех ПерБ выделяют два основных класса. **Первый класс болезней** - это комплексные дефекты или генерализованное нарушение функций (пероксисомы отсутствуют или их число резко снижено). Примеры: болезнь Рефсума новорожденных, неонатальная адренолейкодистрофия, ризомиелическая точечная хондродисплазия, цереброгепаторенальный синдром Цельвегера и цельвегероподобный синдром. **Второй класс болезней** - это болезни, при которых структура пероксисом сохранена, но имеется мутация в гене, контролирующем единичный фермент (наблюдается его дефицит). Примеры: акаталазия, болезнь Рефсума взрослых, гипероксалурия (тип I), гиперпиколовая ацидемия, глютаровая ацидурия (тип III), дефицит би(три)-функционального белка, ди- и тригидроксихолестанемия, псевдонеонатальная адренолейкодистрофия и X-сцепленная адренолейкодистрофия.

Механизмы патогенеза

Установлено, что развитие ПерБ связано с нарушениями:

- окисления ОДЦЖК, пристановой кислоты, ди- и тригидроксихолестановых кислот или окисления метаболитов жирных кислот;
- деградации фитановой и пипекколиновой кислот;
- транспорта белков-пироксинов через мембраны пероксисом и работой их рецепторов;
- синтеза плазмалогенов; при этом токсический эффект от накапливающихся в клетках метаболитов проявляется как атрофия коры надпочечников; демиелинизация белого вещества мозга и суданфильная лейкодистрофия с частичным периваскулярным накоплением лимфоцитов; фиброз печени.

Основные симптомы

При первом и втором классах ПерБ у больных наблюдается варьирующая экспрессивность симптомов, что связано с нозологией болезни. Например, тяжело протекает синдром Цельвегера, тогда как легкое течение отмечается при болезни Рефсума новорожденных, а средняя тяжесть болезни наблюдается в случае адренолейкодистрофии.

Клинические различия касаются времени манифестации, тяжести поражения нервной системы и продолжительности жизни.

Большинство ПерБ (15 из 17 нозологий) имеют выраженную неврологическую симптоматику. Основные симптомы: гепатомегалия, неврологические нарушения (задержка раннего психомоторного развития, мышечная гипотония, нейросенсорное

снижение слуха), ретинопатия (дефекты пигментации сетчатки и побледнение дисков зрительных нервов) или катаракта, черепно-лицевой дисморфизм и (иногда) аномалии развития скелета (ризомиелический тип укорочения конечностей).

Клинико-генетическая характеристика заболеваний:

1. Синдром Целльвегера (СЦ).

Этиология. Объединяет группу генетически гетерогенных состояний. Обусловлено мутациями в генах пероксинов 1-3, 5, 6 и 12 (гены *PMP 70* и *PMP35*). Иногда выявляются делеция или инверсия в сегменте 7q11.3. Всего известны 11 групп комплементации СЦ.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

- OMIM № 214100

- Мутации в генах пероксинов 1-3, 5, 6 и 12 (гены *PMP 70* и *PMP35*)

Выделяют четыре типа синдрома Целльвегера:

1) синдром Целльвегера - тип I (OMIM 214100), ген которого локализован на хромосоме 7q21-q22, развитие патологии связано с дефектами генов *PEX1*, *ZWS1*, 602136,p;

2) синдром Целльвегера-II (OMIM 170995), ген которого локализован на хромосоме 1p22 p21, развитие заболевания связано с дефектами генов *PXMP1*, *PMP70*, кодирующих пероксисомный мембранный белок и недостатком этого белка;

3) синдром Целльвегера-III (OMIM 170993), ген которого картирован на хромосоме 8q21 1 (дефекты генов *PXMP3*, *PAF1*, *PMP35,p*) недостаточность пероксисомного фактора 1 (PAF 1), накоплением длинноцепочечных жирных кислот в сфингомиелинах сыворотки крови, отсутствием пероксисом в фибробластах кожи;

4) синдром Целльвегера, смешанный тип (OMIM 214110), при котором наблюдаются множественные генные дефекты

Клиника. Первые симптомы отмечаются с рождения. Для больных характерна внутриутробная гипотрофия (вес при рождении не превышает 2500 г), дисморфизм в строении лица и черепа — увеличение размеров лба, монголоидный разрез глаз, периорбитальная полнота тканей, короткий вздернутый нос, микрогнатия. Среди наиболее типичных признаков: резкая мышечная гипотония, доходящая до атонии, и поликистоз почек. У всех больных отмечаются полиморфные пороки развития головного мозга. Часто диагностируется полимикрогирия, лизэнцефалия, агенезия мозолистого тела, очаги демиелинизации в белом веществе мозга, гидроцефалия. В ряде случаев выявляется патология глаз в виде врожденных катаракт и глауком, а также пороки сердца и наружных половых органов. Для заболевания характерна

длительная желтуха и симптомы надпочечниковой недостаточности в первые месяцы жизни. У всех детей отмечается грубая задержка раннего психомоторного развития и снижение продолжительности жизни. Большинство больных погибает в течение первого года.

Таблица 1. Клинические особенности спектра синдрома Цельвегера в зависимости от времени дебюта заболевания, тяжести течения и предполагаемой терапии [6–10, 49]

Клинические особенности	< 28 дней	1–6 мес.	6 мес. — 4 года	> 4 лет	Предполагаемая терапия
Нарушения нейрональной миграции	Т				
Chondrodysplasia punctata	Т				
Нарушения строения надпочечников, микроцисты	Т				
Респираторные нарушения	Т	Т			Кислородотерапия
Краниофациальная дисморфия	Т, С	С, Л			
Гипербилирубинемия (прямая фракция)	Т, С, Л	С, Л			
Нарушение функции печени, гепатомегалия	Т	С, Л			Витамин К, урсодезоксихолевая кислота
Стагнация физического развития, гипотония, недостаточность питания	Т, С	С, Л	С, Л	Л	Коррекция питания, установка гастрального зонда, витамины А, D, Е, К
Судороги	Т	С, Л	С, Л	Л	Антиэпилептические препараты
Дисфункция надпочечников	Т	С, Л	С, Л	Л	Гидрокортизон (кортеф)
Катаракта	Т	С, Л	С, Л	Л	Оперативное вмешательство
Дегенерация радужки	Т	С, Л	С, Л	Л	
Сенсоневральная тугоухость	Т	С, Л	С, Л	Л	Слуховые аппараты, кохлеарные импланты
Задержка психомоторного развития	Т	С, Л	С, Л	Л	Физиотерапия
Лейкодистрофия		Л	С	Л	
Остеопения			С	С, Л	Витамин D, Ca ⁺⁺ , бифосфонаты
Оксалурия			С, Л	С, Л	Увеличение потребляемой жидкости, алкализация мочи
Периферическая нейропатия			Л	Л	
Церебральная атаксия			Л	Л	
Гипоплазия эмали				С, Л	Склеивание, лечение постоянных зубов

Примечания: Т — тяжелое течение; С — течение средней степени тяжести; Л — легкое течение.

Таблица 3. Мониторинг пациентов с синдромом Цельвегера [47]

Симптомы	Специфические исследования	Ожидаемые изменения при тяжелом течении синдрома Цельвегера	Ожидаемые изменения при средней и легкой степенях тяжести синдрома Цельвегера
Стагнация роста	Вес, рост, окружность головы, питание	Задержка роста, затруднение кормления, дефицит жирорастворимых витаминов	Задержка роста, затруднение кормления, дефицит жирорастворимых витаминов
Глухота	Исследование слуха, диагностика стволовых нарушений, вызывающих нарушение слуха	Билатеральная сенсоневральная глухота	Прогрессирующее сенсоневральное нарушение слуха, глухота
Нарушение зрения	Офтальмологическое исследование, поля зрения, глазное дно, оптическая когерентная томография	Катаракта, глаукома, гипоплазия глазных нервов	Прогрессирующая дистрофия сетчатки, слепота, ленточная кератопатия
Неврологические нарушения	MPT, электроэнцефалография, исследование нервной проводимости	Гипотония, дефекты нейрональной миграции по MPT, неонатальные судороги	Гипотония, лейкодистрофия, церебральная атрофия по MPT, судороги, периферическая нейропатия, атаксия
Дисфункция печени	АСТ, АЛТ, ГГТ, билирубин, альбумин, ЩФ, желчные кислоты (С24, С27), желчные кислоты, протромбиновое время, парциальное тромбопластиновое время, УЗИ	Гепатомегалия, цитоллиз, холестаза, дефицит белковой синтетической функции, портальная гипертензия	Более легкое течение синдромов
Почечная недостаточность	Креатинин плазмы, билирубин, оксалаты мочи, УЗИ	Кисты в почках	Оксалаты в моче, МКБ
Надпочечниковая недостаточность, гипонатриемия, гипотензия, рвота	Тесты адреналовой функции, утренний (8:00) кортизол, АКТГ, АКТГ-стимуляционный тест	Прогрессирующая надпочечниковая недостаточность	Прогрессирующая надпочечниковая недостаточность
Аномалии скелета, переломы	Рентгенография кисти, денситометрия, кальций и фосфор в крови, ЩФ	Chondrodysplasia punctate бедренных костей и области колена	Низкая минерализация кости, патологические переломы
Нарушение строения эмали	Осмотр полости рта, рентгенография		Гипоплазия эмали постоянных зубов
Задержка психомоторного развития	Оценка психического развития	Стагнация развития	Широкий диапазон от задержки развития до нормального

Примечания: АКТГ — адренкортикотропный гормон; MPT — магнитно-резонансная томография; АЛТ — аланиновая аминотрансфераза; АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутаматтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; УЗИ — ультразвуковое исследование.

Диагностика. При морфологическом исследовании биоптатов печени наблюдается резкое снижение или полное отсутствие пероксисом в клетках печени. Биохимические показатели - значительное снижение активности основных ферментов, участвующих в синтезе плазмалогенов (кожные фибробласты и эритроциты), метаболизме фитановой кислоты, бета-окислении жирных кислот, деградации пипеколоновой кислоты. Важный биохимический признак - повышение концентрации ОДЦЖК в моче.

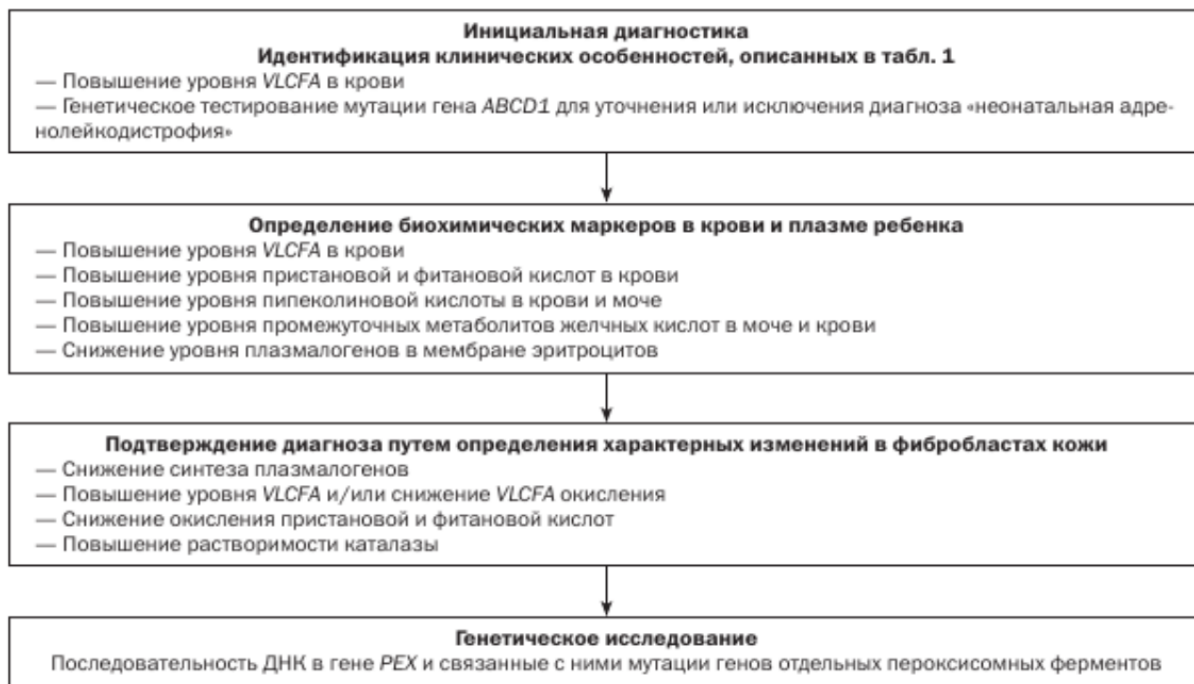


Рисунок 1. Блок-схема диагностики синдрома Цельвегера [49]

Примечания: PBD-ZSD — пероксисомные болезни спектра синдрома Цельвегера, VLCFA — жирные кислоты с очень длинными цепями.

Таблица 2. Лабораторные тесты, рекомендуемые для диагностики синдрома Цельвегера [12, 49]

Биохимические маркеры пероксисомной дисфункции	Ткани/клетки для диагностики	Особенности при синдроме Цельвегера
Жирные кислоты с очень длинными цепями (VLCFA, Very long chain fatty acid)	Плазма/фибробласты	Повышение уровня VLCFA, дефицит окисления VLCFA в клетках
β-окисление пристановой кислоты	Плазма/фибробласты	Повышение уровня пристановой кислоты, дефицит окисления пристановой кислоты в клетках
β-окисление фитановой кислоты	Плазма/фибробласты	Повышение уровня фитановой кислоты, дефицит окисления пристановой кислоты в клетках
Биосинтез эфиров плазмалогенов	Эритроциты/фибробласты	Недостаток плазмалогенов эритроцитов, недостаток синтеза плазмалогена в клетках
Синтез желчных кислот	Плазма/моча	Аккумуляция C27 желчной кислоты, интермедиатов ди- и тригидроксихолестеновой кислоты в плазме и моче
Окисление пипеколиновой кислоты	Плазма/моча	Повышение пипеколиновой кислоты в плазме и моче
Внутриклеточная каталаза	Фибробласты	Недостаток пероксисомной каталазы и повышение цитозольной каталазы

Примеры (картинки)

<https://img.tfd.com/mk/Z/X2604-Z-01.eps.png>

2. Цельвегероподобный синдром (ЦС).

Этиология. Ген болезни картирован в сегменте 3p22-23. Выявлены мутации гена пероксисомной 3-оксоацил-Коа-тиолазы, приводящие к ее дефициту во всех тканях организма. Это недостаточность пероксисомной 3-оксоацил-Коа-тиолазы. Симптоматика мало отличается от классического СЦ.

Клиника и диагностика. Характерны те же клинические и биохимические признаки, но в клетках печени обнаруживаются нормальные пероксисомы, хотя их число уменьшено. Диагностика основана на выявлении сочетания основных симптомов (черепно-лицевой дисморфизм, мышечная гипотония, судороги, гепатомегалия с конъюгированной гипербилирубинемией, высокая концентрация ОДЦЖК и пристановой кислоты в плазме крови, изолированная недостаточность 3-оксоацил-Коа-тиолазы в фибробластах и биоптате печени).

3. Неонатальная адренолейкодистрофия.

Этиология. Гетерогенный синдром, сходный с СЦ. Описано 6 групп комплементации. Первичный молекулярно-генетический и биохимический дефекты не известны.

Клиника и диагностика. На первый план выступает тяжелое течение болезни с признаками дегенерации ЦНС, проявляющейся демиелинизацией головного мозга.

4. Болезнь Рефсума взрослых.

Этиология. Первичный молекулярно-генетический и биохимический дефекты неизвестны.

Тип наследования- аутосомно-рецессивное

Выделяют два типа заболевания: взрослый и инфантильный.

- OMIM №66500
- 10-я хромосома, локус 10pter-p11.2
- 6-я хромосома, локус 6q22-q24

Клиника и диагностика. Болезнь Рефсума взрослых манифестирует в возрасте до 50 лет. Характеризуется накоплением фитановой кислоты в крови и клетках разных тканей вследствие недостаточности гидроксилазы фитановой кислоты. Проявляется высокой концентрацией белка в спинномозговой жидкости, мозжечковой атаксией, периферической полиневропатией, пигментным ретинитом. Не постоянны: пороки развития сердца и скелета, анозмия, ихтиоз, нейросенсорная глухота.

Пример (картинки):

https://medicalplanet.su/dermatology/Img/bolezn_refsuma.jpg

5. Ризомиелическая точечная остеохондродисплазия.

Этиология. Ген болезни не картирован. Предполагается биохимический дефект импорта пероксинов. При этом заболевании наблюдаются нарушения биосинтеза плазмалогенов (вследствие дефицита дегидроксиацетонфосфата и алкилирующей дегидроксиацетофосфатсинтетазы), окисления фитановой кислоты, стимуляции зрелой формы тилолазы пероксисом (без накопления ОДЦЖК в плазме крови).

Клиника. Изолированная недостаточность дегидроксиацетонфосфатацилтрансферазы (алкилдегидроксиацетонфосфатсинтазы). Выделяют классическую форму (одна группа комплементации) и атипичную форму (две группы комплементации). Манифестация болезни происходит в неонатальном периоде, реже - на первом году жизни. Наблюдается острое течение. Большинство детей умирают на первом году жизни.

Фенотип: задержка роста, микроцефалия, плоское лицо с запавшей переносицей, антимонголоидный разрез глаз, катаракта, диспропорциональное укорочение конечностей (преимущественно в проксимальных отделах), множественные контрактуры суставов, ихтиозоформная дисплазия кожи и алопеция. Характерны: тяжелая задержка психомоторного развития, изменения на КТ и МРТ головного мозга.

Диагностика. Морфологически выявляется уменьшенное число или полное отсутствие пероксисом, увеличенные их размеры в клетках печени при неизменной их структуре в фибробластах. На рентгенограмме - очаги точечной минерализации костей - кальцификаты или нарушение эндохондриального окостенения, оссификация вентральной и дорсальной части позвонков (исчезает после двухлетнего возраста), симметричное укорочение и деформация метафизов плечевой и бедренной костей.

6. X-сцепленная адренолейкодистрофия.

Этиология. Первичный молекулярно-генетический дефект - мутации структурного гена интегрального белка мембраны пероксисом (ген ALDP), обуславливающие дефицит этого белка в нейронах мозга, коре надпочечников, лейкоцитах, эритроцитах, фибробластах. Ген локализован в сегменте Xq28. Первичный биохимический дефект связан с накоплением ОДЦЖК в плазме крови (вследствие нарушения бетаокисления в пероксисомах).

Тип наследования- X-сцепленный рецессивный тип

- OMIM № 300100

- Ген локализован на хромосоме X в области Xq28

Неонатальная адренолейкодистрофия

Тип наследования- аутосомно-рецессивный

- OMIM № 202370

- В одном из 13 генов *PEX*

Клиника. X-сцепленная адренолейкодистрофия относится к одной из наиболее распространенных форм НБО (частота - 1:20 тыс.). Характеризуется значительной вариабельностью возраста манифестации (от 2,5 до 10 лет), разной экспрессивностью признаков и прогрессивностью течения. Выделяют ряд форм. Первая форма встречается наиболее часто. Манифестация в детском возрасте (между 5 и 10 годами жизни). Характеризуется наиболее тяжелыми проявлениями: отсутствие зрения, речи и

слуха, полная обездвиженность. Питание ребенка возможно только через зонд. В дальнейшем развиваются демиелинизация и воспалительные процессы в тканях мозга; появляются судороги. Смерть наступает через несколько лет. Вторая форма также часто встречается, начинается во взрослом возрасте. Характеризуется дисфункцией тазовых органов и прогрессирующим парапарезом вследствие поражения спинного мозга. При обеих формах может быть надпочечниковая недостаточность, проявляющаяся одновременно с неврологической симптоматикой.

Кроме этих форм выделяют: болезнь Адисона (без неврологических симптомов, но с характерной биохимической картиной X-сцепленной адренолейкодистрофии), подростковую форму и церебральную форму взрослых. Все указанные пять форм могут встречаться в пределах одной семейной родословной.

Примеры (картинки):

<https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/63/1/4/F4.large.jpg>

http://vmede.org/sait/content/Nevrologija_ped_petruhin_2009_t2/6_files/mb4_007.jpeg

7. Псевдонеонатальная адренолейкодистрофия.

Этиология. Ген болезни не локализован. Недостаточность пероксисомной ацил-Коа оксидазы.

Клиника. Болезнь гетерогенна, имеет симптоматику, сходную с таковой неонатальной адренолейкодистрофии, но без признаков черепно-лицевого дисморфизма. Характеризуется ранним появлением судорог и выраженной задержкой психомоторного развития.

8. Дефицит би-(три-)функционального белка пероксисом.

Этиология. Ген не локализован. Предполагаются мутации би-(три-) функциональных белков во всех клетках, кроме эритроцитов. Дефицит би-(три-)функционального белка пероксисом имеет сходные признаки с неонатальной адренолейкодистрофией. Число и морфология пероксисом не изменены.

Клиника. Накопление метаболитов в нервной ткани сопровождается интоксикацией, что морфологически проявляется демиелинизацией, микронодулярным циррозом, нарушениями цитоархитектоники и полимикрогирией головного мозга, фиброзом и холестазом печени.

Болезнь манифестирует на первом году жизни. Продолжительность жизни - до трех лет.

9. Би- и тригидроксихолестановая ацидемия.

Этиология. Ген не локализован. Предполагается первичный биохимический дефект, связанный с недостаточностью холестаноил-Коа оксидазы.

Клиника. Би- и тригидроксихолестановая ацидемия манифестирует в неонатальном периоде, проявляется гепатомегалией, тяжелой печеночной недостаточностью, отсутствием психомоторного развития и роста, черепно-лицевым дисморфизмом. Характеризуется накоплением токсических метаболитов ди- и тригидроксихолестановой и пристановой кислот. Смерть наступает в возрасте от 6 мес до 2 лет.

10. Глютаровая ацидурия, тип III.

Этиология. В качестве первичного биохимического дефекта предполагается дефицит глютарат-Коа оксидазы.

Клиника и диагностика. Описан единичный случай глютаровой ацидурии III типа у новорожденной девочки - с затруднениями при кормлении, рвотой после приема пищи, задержкой развития.

Отмечалась повышенная экскреция с мочой глютаровой кислоты. Ген не локализован

11. Гипероксалурия, тип I

Этиология. Ген локализован в сегменте 2q36-37. Описана мутация гена, приводящая не к снижению активности, а к нарушению компарментализации фермента G630A в пероксисомах. Идентифицированы мутации структурного гена пероксисомной аланинглиоксилат-аминотрансферазы (АГТ), приводящие к ее дефициту в печени.

Клиника и диагностика. Гипероксалурия, тип I, отличается выраженным клиническим полиморфизмом. Выделяют неонатальную, детскую и взрослую формы, различающиеся тяжестью проявления. Сопровождается нефролитиазом и нефрокальцинозом, приводящими к ранней почечной недостаточности (до 20 лет) вследствие системного оксалога экстрапочечных тканей. Описаны артриты и атриоventрикулярная блокада. Больные умирают в течение одного года от уремии или других осложнений (гематурия, острая почечная колика).

12. Гиперпиколовая ацидемия.

Этиология. Первичный молекулярногенетический и биохимический дефекты не известны.

Клиника и диагностика. Фенотип больного с гиперпиколовой ацидемией сходен с фенотипом при СЦ (см. выше). Гиперпиколовая ацидемия характеризуется высоким уровнем гиперпиколовой кислоты, сочетанием симптомов генерализованного

поражения пероксисом и болезни Жуберта (дисплазия червя мозжечка, изменения печени, нарушения дыхания). Больные умирают в возрасте до трех лет.

13. Акталаземия.

Этиология. Биохимический дефект связан со снижением активности каталазы в эритроцитах. Ген болезни локализован в сегменте 11p13.

Клиника и диагностика. Акталаземия, или болезнь Такахары, имеет доброкачественное течение, проявляющееся изъязвлением и воспалением слизистой оболочки полости рта. Частота распространения в Японии - 1:250 тыс. В 25-50% случаев болезнь осложняется грануломатозными псевдоопухольями в полости носа и придаточных пазухах.

Подходы к диагностике

Принцип диагностики ПерБ - это анализ сочетания данных клинического обследования и общих лабораторных данных. Основные дифференциально-диагностические признаки:

- морфологический и физиологический критерии: количество пероксисом и снижение их функции;
- клинические данные: выраженная неврологическая симптоматика, надпочечниковая и печеночная недостаточность, в том
- числе неврологические расстройства, нарушения функций надпочечников и печени, снижение остроты зрения и слуха; часто манифестации болезни предшествуют: нарушения вскармливания, связанные с гепатомегалией и пролонгированной желтухой, задержка психомоторного развития; при осмотре пациентов в ряде случаев определяются арефлексия, гипорефлексия, мышечная (генерализованная) гипотония, нейросенсорная тугоухость, пигментная дегенерация сетчатки, судороги; лабораторные данные: увеличение концентрации в плазме крови ди- и тригидрокси-5-бета-холестановой кислоты (соответственно ДГХК и ТГХК), ОДЦЖК и фитановой кислоты, пристановой кислоты; определение гипохолестеринемии, повышения уровня трансаминаз, уровня связанного билирубина и некоторых факторов свертывания крови и др. К основным клинико-инструментальным и клиниколабораторным методам диагностики ПерБ относятся: аудиометрия, исследование глазного дна, электронная микроскопия биоптатов печени, ЭЭГ, КТ и МРТ головного мозга, УЗИ печени и почек.

Лечение

Методы радикальной терапии ПерБ не разработаны. В некоторых случаях - пересадка печени и почек (гипероксалурия, тип I). При X-сцепленной аденолейкодистрофии высокоэффективна гормонотерапия надпочечниковой недостаточности.

В остальных случаях ПерБ назначается симптоматическая терапия: купирование судорог антиконвульсантами, мышечных болей и спазмов - балкофеном, нормализация сна и т.д.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Современные способы лечения пероксисомных заболеваний (текущие исследования)
2. Разработка препаратов для лечения пероксисомных заболеваний
3. Современные способы диагностики пероксисомных заболеваний. Акталаземия. Этиология, патогенез заболевания. Диагностика. Лечение.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.1. - 243 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-1-470352#page/1>
2. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №11

Тема: Информационно-поисковые диагностические системы. Базы данных

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, клиническое практическое занятие.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): В настоящее время в сети Интернет существуют сотни баз данных, которые доступны для поиска данных по молекулярной биологии и другим смежным дисциплинам. Каждая из них имеет свой формат хранения данных, различную степень избыточности, взаимосвязи с родственными или аналогичными базами данных. Каждая база данных имеет также свои средства доступа к информации – различные поисковые программы, программные средства визуализации, пополнения базы. Крупнейшие хранилища первичных структур ДНК и аминокислотных последовательностей (такие, как EMBL, GenBank, DDBJ, SWISS-PROT, Ensembl и др.) пополняются аннотированными последовательностями непосредственно исследователями, расшифровавшими их, с помощью автоматизированной системы пополнения баз данных по сети Интернет. Конечно, впоследствии эти данные проверяются персоналом администраций баз данных и существенно пополняются. Вторым основным источником информации во всех базах является специальная научная литература. Многие базы данных, работающие над коллекционированием однородной информации, координируют свои усилия, осуществляя международное разделение труда, это можно проиллюстрировать примером сотрудничества трех всемирных коллекций последовательностей нуклеотидов EMBL (Европа), GenBank (США), DDBJ (Япония). Наряду с общими базами данных в последнее время появилось много специализированных информационных ресурсов. Многие из них хранят данные, полученные с помощью компьютерных методов, результаты теоретических предсказаний. Большую роль в биоинформатике играют хранилища последовательностей ДНК и кДНК, специализированные базы данных по отдельным регуляторным мотивам нуклеотидных последовательностей, базы данных по экспрессии генов, библиотеки геномов, карт, последовательностей РНК, белков, белковых мотивов, по продукции белков. Есть базы данных по протеомике, структурам белков, мутациям, метаболическим путям и регуляции, по трансгенным организмам, анатомии, биохимии, а также по научной литературе, по существующему в этих областях исследований программному обеспечению. Будет дано общее представление о существующих базах данных по геному человека и более детально рассматриваются некоторые БД.

Формируемые компетенции: УК-1, ПК-5

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	180.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1080.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

В настоящее время создан и размещен в Интернете ряд удобных и эффективных для пользователя баз данных и экспертных диагностирующих систем, применяемых для предварительной диагностики наследственных заболеваний.

Все эти диагностические системы позволяют врачу любой специальности при его обычном умении пользоваться компьютером быстро и надежно диагностировать по минимальному набору признаков наследственные и врожденные заболевания.

Базы данных можно разделить на:

1) Архивные. К архивным относятся, например, базы данных GeneBank, EMBL, PDB. Любой исследователь может поместить туда свою информацию. За содержание каждой

записи в таких базах отвечает сам исследователь. GenBank – база данных генетических последовательностей, основанная в 1982 году. Это аннотированная коллекция всех общедоступных последовательностей ДНК, РНК и белков, снабженных литературными ссылками, и другой биологической информацией. Эта база является частью объединения International Nucleotide Sequence Database Collaboration, которое объединяет три крупнейшие коллекции нуклеотидных последовательностей: DDBJ (DNA Data Bank of Japan), EMBL (European Molecular Biology Laboratory) и GenBank (National Center for Biotechnology Information). Эти три организации ежедневно обмениваются новой информацией. Большинство журналов требуют предварительной посылки новых секвенированных последовательностей в любую из этих трех баз данных до опубликования статей о них. В статьях, посвященных очередной порции последовательностей, должен упоминаться лишь номер последовательности в базе данных GenBank. Адрес DDBJ: <http://www.ddbj.nig.ac.jp/> Адрес GenBank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/> EMBL (European Molecular Biology Laboratory) – эта база данных содержит разнообразную информацию о каждом фрагменте последовательностей, включая литературные ссылки, перекрестные ссылки на документы других баз данных и др. Адрес EMBL: <http://www.ebi.ac.uk/embl/> Еще одна архивная база данных – PDB (Brookhaven Protein DataBank) – содержит данные о коллекции экспериментально определенных трехмерных структур биологических макромолекул (белков и нуклеиновых кислот). С 2002 года в основном депозитории PDB хранятся структуры, экспериментально определенные с помощью рентгеноструктурного, ядерно–магнитнорезонансного и др. методов. Теоретические структуры выделены в отдельную подбазу PDB. Адрес: <http://www.rcsb.org/pdb/>

2) Курируемые базы данных. За содержание записей в таких базах данных отвечают кураторы. Информацию для курируемых баз данных отбирают эксперты из архивных баз. К курируемым базам относятся, например, SwissProt. Эта база данных белковых последовательностей существует с 1986 года и поддерживается двумя институтами: Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) и European Bioinformatics Institute (EBI). Адрес: <http://www.ebi.ac.uk/swissprot/>

3) Автоматические базы данных. В таких базах данных записи генерируются (моделируются) компьютерными программами. К ним относятся, например TrEMBL (Translated EMBL) – автоматическая база предсказаний последовательностей белков. Это формальная трансляция всех кодирующих нуклеотидных последовательностей из банка EMBL. В 2002 году в результате объединения SwissProt, TrEMBL и PIR был создан банк данных UniProt (Universal Protein Resource). Это основное хранилище белковых последовательностей и их функций. UniProt состоит из трех частей: UniProt Knowledgebase – является центральной базой данных и обеспечивает доступ к

обширной курируемой информации по белкам, включая их функцию, классификацию и перекрестные информационные ссылки; UniProt Archive – UniParc. Отражает хронологию данных определения о всех белковых последовательностях; UniProt Reference – UniRef. Содержит базы данных, которые объединяют последовательности в кластеры для ускорения поиска. Адрес UniProt: <http://www.ebi.uniprot.org/index.shtml>

4) Производные базы данных. Они получаются в результате компьютерной обработки данных из архивных и курируемых баз данных. Это, например, SCOP, PFAM, GO и др. SCOP (Structural Classification Of Proteins) – база данных по структурной классификации белков. Адрес: <http://scop.protres.ru/> PFAM (Protein families database of alignments and HMMs) – это большая коллекция семейств белков и доменов, построенных на основании экспертной оценки множественных выравниваний (см. раздел 3). В банке существуют две основные части: PFAMA, содержащая подробно аннотированные белковые семейства, и PFAMB, содержащая различные множественные выравнивания. Адрес: <http://www.sanger.ac.uk/Pfam/> GO (Gene Ontology consortium database). Целью создателей базы было установление контроля за единообразием в описаниях функций, биологических процессов и клеточных компонентов, относящихся к продуктам генов. Унификация описаний в различных базах данных облегчает поиск в них нужного гена. GO – независимая база данных: другие базы данных сотрудничают с ней, помещая ссылки на унифицированные термины GO, либо поддерживают поиск с использованием терминов базы GO, а также стимулируют ее дополнение и уточнение. Адрес: <http://www.geneontology.org/>

5) Интегрированные базы данных. Они объединяют информацию из разных баз. Например, введя имя гена, можно найти всю, связанную с ним информацию. К таким базам относится ENTREZ (Molecular Biology DataBase and Retrieval System). Эта интегрированная база данных содержит нуклеотидные и аминокислотные последовательности, которые собираются из крупнейших специализированных хранилищ – баз данных. Основой является GenBank, кроме того, информация пополняется из dbEST, dbSTS, SwissProt, PIR, PDB, PRF, GSDB. Данные из перечисленных ресурсов поступают в интегрированную базу данных после 1) присвоения уникального идентификатора последовательности, 2) перевода документов в единый стандарт хранения, 3) проверки данных, 4) проверки всех ссылок по базе данных MedLine, 5) проверки названий организмов по таксономической классификации GenBank Taxonomy. Адрес ENTREZ: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Database/index.html> Описания многих баз данных по биоинформатике можно найти на русскоязычном сайте, который находится по адресу: <http://www.jcbi.ru/index.html> При подаче запросов в большинство существующих программ последовательности должны быть представлены в стандарте IUB/IUPAC.

Краткий обзор баз данных

Каталог менделирующих признаков человека В. Мак-Кьюсика (OMIM)

OMIM разработан в конце 90-х годов XX в., применяется для получения данных через сеть Интернет и расположен на сайте NCBI (Национального центра биотехнологии и информации). База данных содержит текстовую информацию и множество ссылок на дополнительные ресурсы в NCBI и других источниках. Поиск необходимой информации можно осуществлять, вводя одно или несколько ключевых слов в текстовом блоке.

Расширенные опции поиска доступны через закладки Limits, Preview/Index, History и Clipboard в серой области под текстовым блоком. OMIM содержит дополнительную информацию, примеры пользования основной и расширенной поисковой системами. Специальные ссылки обеспечивают быстрый доступ к подробной технической информации, информации по опциям поиска, часто задаваемым вопросам (FAQ) и информации о «родственных» ресурсах.

OMIM предназначен для использования врачами и другими специалистами, имеющими непосредственное отношение к генетическим нарушениям, учеными-генетиками и студентами-медиками, биологами. OMIM также открыта для общего пользования, поэтому любые пользователи, ищущие информацию в базе данных, имеют возможность обращаться к ней для постановки диагноза и получения ответов на персональные вопросы.

Адрес: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Лондонская (Оксфордская) медицинская база данных

Лондонская (Оксфордская) медицинская база данных (Oxford Medical Databases или LMD) наиболее широко применяется в клинической практике для оказания помощи врачам в постановке диагноза заболевания, а также как источник клинической и генетической информации, позволяющий целенаправленно обследовать каждого больного.

Используя интерфейс Windows, врач с помощью этой программы получает данные в самых разных вариантах. Быстрые и гибкие средства поиска применяются для запроса необходимых сведений, которые обычно поставляются пользователю на подписной (коммерческой) основе.

Обновление базы данных ведется непрерывно с середины 80-х годов XX в. В базе содержится клиническая и генетическая информация из сотен журналов и ресурсов online. К основному перечню синдромов постоянно добавляются новые синдромы. В свою очередь, информация о синдромах, ранее включенная в базу данных, дополняется

новыми сообщениями и самыми последними клиническими и генетическими сведениями.

В базе LMD имеется подробное описание каждого синдрома:

- название синдрома и наиболее часто используемые его синонимы;
- локализация гена, обуславливающего синдром, на хромосоме (если известно);
- номер по каталогу В. МакКьюсика (ОМIM); в этом случае предусмотрена связь непосредственно с ОМIM;
- тип наследования синдрома;
- компактный информативный обзор данных о синдроме и список литературы, посвященный ему и известный в настоящий момент;
- список признаков и симптомов синдрома;
- фотографии больных из данных литературы и/или собственных коллекций авторов.

Фотобиблиотека, интегрированная в базу данных, содержит свыше 12 500 образцов.

Используя программное обеспечение LMD, можно:

- просматривать названия синдромов в алфавитном порядке;
- отображать отдельные записи синдромов, содержащие краткое описание; характеристики, ссылки и фотографии (если доступно), локализацию генов на хромосоме, тип наследования и номер по каталогу ОМIM;
- осуществлять поиск синдромов, используя определенную подборку клинических характеристик и/или любого из указанных выше типов данных;
- искать синдром по названию или используя информацию об авторе, журнале и дате публикации;
- вставлять в программу собственные фотографии пациентов;
- создавать коллекции фотографий, используя образцы из библиотеки или собственные;
- создавать списки синдромов или ссылок для дальнейшего анализа синдромов;
- распечатывать информацию и сохранять ее в отдельных файлах. Ниже приведен логотип LMD.

GenBank.

GenBank – база данных генетических последовательностей, поддерживается NIH (Национальный Институт Здоровья США), аннотированная база известных последовательностей ДНК, РНК и белков, с литературными ссылками на первоисточники и информацией биологического характера. Обновляется каждые два месяца. Является частью International Nucleotide Sequence Database Collaboration, которая объединяет три крупнейшие коллекции нуклеотидных последовательностей:

DDBJ (NIG), EMBL (EBI) и GenBank (NCBI). Три организации осуществляют разделение труда и ежедневно обмениваются новой информацией. Большинство журналов требуют предварительной посылки последовательностей в любую из этих трех баз данных до опубликования статьей о них. В статьях, посвященных очередной порции секвенированных последовательностей, должен упоминаться лишь номер последовательности в базе данных. NCBI постоянно совершенствует и создает новые средства для помещения новых последовательностей в базу, средства эффективного поиска в базе. Крупнейшая интегрированная поисковая система ENTREZ для нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, библиографии (PubMed), полных геномов (Genomes), а также трехмерных структур белков (MMDB) создана и поддерживается NCBI. При этом поиск ДНК и белков не ограничивается только ресурсами GenBank, но и другими доступными по сети хранилищами информации.

Адрес: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/GenbankOverview.html>

EMBL – the EMBL Nucleotide Sequence Database.

База данных нуклеотидных последовательностей Европейской Молекулярно-Биологической Лаборатории пополняется большей частью непосредственно авторами, определившими первичную структуру фрагмента ДНК или РНК и, кроме последовательности нуклеотидов, содержит разнообразную информацию о каждом фрагменте, включая литературные ссылки, перекрестные ссылки на документы других баз данных, таблицы особенностей и др. Существует с 1982 года. База данных – продукт сотрудничества EMBL (ФРГ), GenBank (США) и DDJP (Япония), каждая из этих трех групп собирает свою порцию информации из всех возможных мировых источников, ежедневно обмениваясь новыми и обновленными документами друг с другом. Удобна своей географической близостью для доступа на территории Европы. В России есть сайт, на котором хранится ежедневно обновляемая копия базы (<http://www.genebee.msu.su/>, отв. Скулачев В.П.).

Адрес: <http://www.ebi.ac.uk/embl/>

HGMD – Human Gene Mutation Database.

Содержит информацию обо всех опубликованных повреждениях генов, приводящих к наследственным заболеваниям у человека. Документы базы аннотируют все гены, находящиеся в ядре. Гены митохондриального генома и соматические мутации исключены. Мутации, выявленные на уровне белкового сиквенса, не входят в базу чтобы избежать ошибок из-за отсутствия анализа на уровне ДНК. Молчащие мутации, не приводящие к изменению аминокислотной последовательности тоже исключены. С марта 1999 года включены данные о полиморфизме, связанном с

болезнями. Данные берутся из тех же самых журналов, что и данные о мутациях (>250). Сопровождается Институтом медицинской генетики (University of Wales, Cardiff, UK).

Адрес: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

KEGG – Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes.

Попытка компьютеризировать все современное знание в молекулярной и клеточной биологии в терминах информационных путей. Это база знаний по систематическому анализу функций генов. Создается институтом химических исследований (Kyoto University, Japan) в рамках японской программы по геному человека. Содержит 6 баз данных – метаболических путей (PATHWAY), генов (GENES) и лигандов (LIGAND), экспериментальных данных по экспрессии генов (EXPRESSION и BRITE), по белкам (SSDB) и обширные возможности для работы со всеми крупными мировыми информационными ресурсами. Базы данных KEGG представляют данные в виде графических диаграмм, включающих большинство метаболических путей и некоторые из наиболее известных регуляторных путей. Кроме того, информация о путях представлена в виде таблиц ортологов, которые содержат как гены-ортологи, так и паралоги из различных организмов. Обновляются базы ежедневно.

Адрес: <http://www.genome.ad.jp/kegg/>

UniGene.

База данных, которая содержит кластеры похожих последовательностей. Каждый кластер представляет один ген и содержит попутную информацию, например, название ткани, где этот ген экспрессирован. Кроме хорошо известных генов в базу данных включены сотни тысяч новых концов экспрессирующихся последовательностей (EST – expressed sequence tags). Служит для поиска генов в новых последовательностях, а также для определения реагентов при секвенировании генов и их экспрессии. Кластеризация осуществляется автоматически.

Адрес: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/unigene>

PROSITE – PROtein SITEs and patterns dictionary.

База данных различных паттернов функциональных и регуляторных участков. С помощью этой коллекции можно определить, принадлежит ли, и к какому именно, семейству белков новая последовательность пользователя, или какой важный домен она содержит. Версия 17.21 этой базы, датированная сентябрем 2002 года содержит

11148 единиц хранения, которые описывают 1568 различных паттернов, правил и матриц.

Адрес: <http://www.expasy.ch/prosite/>

SWISS-PROT|UniProt – the protein sequence data bank.

База данных содержит аннотированные аминокислотные последовательности, транслированные с нуклеотидных последовательностей EMBL; адаптированные последовательности из PIR; а также последовательности, опубликованные в литературе и присланные непосредственно самими авторами. Содержит высококачественные избыточные аннотации, перекрестные ссылки на другие родственные базы данных (EMBL, Prosite, PDB). Каждая аннотация содержит описание функции белка, его доменной структуры, особенностей пост-трансляционной модификации, различные варианты. Имеется неаннотированное приложение (TrEMBL). Поддерживается Женевским университетом (Department of Medical Biochemistry of the University of Geneva) и EMBL. (EBI). Для академических пользователей – бесплатна. Сайт не так давно обновился и немного поменялась структура поисковых запросов. На мой взгляд стало гораздо красивей и удобней.

Адрес: <http://www.uniprot.org/>

trEMBL – EMBL protein-coding DNA sequence features translated into peptide sequences.

База данных, созданная автоматически, представляет собой приложение к SWISS-PROT. Содержит аминокислотные последовательности, транслированные программно с нуклеотидных кодирующих участков, взятых из базы данных EMBL.

Адрес: <http://www.uniprot.org/>

ENSEMBL

Ensembl – совместный проект EMBL – EBI и Sanger Centre с целью создания программной системы для автоматической аннотации эукариотических геномов. Осуществляет (бесплатно) следующие возможности: поиск ДНК из человеческого генома, обзор хромосом, поиск белков и белковых семейств. Проект Ensembl стремится обеспечивать соответствием следующим критериям: точный, автоматический анализ данных генома; анализ и аннотации основаны на текущих, своевременно обновляемых данных; доступность полученных данных для всех через сеть Интернет; предоставление данным другим лабораториям по биоинформатике. Основной акцент в базе данных Ensembl сделан на позвоночных геномах, но другие группы адаптировали систему для использования с растительными и грибковыми геномами.

Адрес: <http://www.ensembl.org/>

Базы данных, содержащие информацию по микроРНК

1. miRBase

• <http://www.mirbase.org/>

Содержит информацию по структуре и последовательности микроРНК 223 организмов. Идентификаторы: MI затем семь цифр. Например, микроРНК мыши mmu-mir-302b имеет идентификатор MI0003716.

Содержит информацию по:

- Последовательности шпильки
- Ссылки на публикации
- Расположению в геноме
- Зрелым микроРНК и др.

2. miRDB

<http://www.mirdb.org/miRDB/index.html>

Содержит информацию о последовательностях микроРНК и их, спрогнозированным с помощью биоинформатики, мишеням для геномов человека, мыши, крысы, собаки и курицы.

Идентификаторы: название микроРНК. Например, hsa-miR-302b-3p.

- приставка «mir» отделяется дефисом, вслед за ней следует номер, говорящий о порядке именованя (mir-123 была открыта и названа раньше, чем mir-302).
- «mir-» обозначает пре-микроРНК, MIR-» ген, кодирующий микроРНК, а «miR-» — для обозначения зрелой формы.
- к названию микроРНК с последовательностями, отличающимися на один или два нуклеотида, приписывается строчная буква (miR-123a и miR-123b).
- пре-микроРНК, дающие начало на 100 % идентичным микроРНК, но локализованные в разных местах генома, имеют в названии цифру, отделенную дефисом (hsa-mir-194-1 и hsa-mir-194-2).
- вид, из которого была выделена микроРНК, обозначается в названии трёх буквенной приставкой (hsa-miR-123 человека).
- когда две зрелые микроРНК образуются сразу с 3' и 5' концов исходной пре-микроРНК, к ним добавляется суффикс -3p или -5p. А если известен уровень экспрессии для этих микроРНК, тогда микроРНК с меньшей экспрессией помечают звездочкой (miR-123 и miR-123* имеют общую исходную шпилечную пре-микроРНК, но в клетке обнаруживается больше miR-123).

3. miRTarBase

Содержит информацию по экспериментально подтвержденным взаимодействиям микроРНК мишень для 23 организмов.

- Идентификаторы: микроРНК человека hsa-miR-26b-5p имеет идентификатор MIRT029499.
- Содержит информацию по Мишеням (23054 генов для 4076 микроРНК)
- Последовательности
- Ассоциированным заболеваниям

Базы данных, содержащие информацию по метаболитам

1. ChEBI

<https://www.ebi.ac.uk/chebi/init.do>

- Посвящена малым химическим соединениям, как природного, так и искусственного происхождения.
- Содержит информацию по
 - функциям
 - химической формуле
 - молекулярному весу
 - биологической роли
 - онтологии (родство с другими химическими соединениями)

2. PubChem

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/>

- Посвящена малым химическим соединениям, как природного, так и искусственного происхождения.
- Содержит информацию по
 - синонимам
 - функциям и физико-химическим свойствам
 - химической формуле
 - молекулярному весу
 - биологической роли
 - производителям и коммерческим названиям
 - патентам

3. HMDB

<http://www.hmdb.ca/>

Посвящена метаболитам человека.

- Содержит информацию по
 - синонимам
 - функциям и физико-химическим свойствам

- химической формуле, молекулярному весу
- ассоциированным заболеваниям
- концентрации в норме и при патологии в различных тканях
- биологической роли и др.

Российские информационно-поисковые диагностические системы

Мультимедийная информационно-справочная система «Врожденные пороки развития»

Мультимедийная информационно-справочная система (МИСС) «Врожденные пороки развития» сформирована в виде электронного учебника, который позволяет врачу получать необходимую клиническую и генетическую информацию для диагностики и профилактики 23 обязательных для учета ВПР.

Доступ пользователя к различным разделам программы производится на основе предметного указателя (указателя гиперссылок).

Программа выполняет следующие функции.

1. Предоставление информации об общей характеристике и классификации ВПР, этиологии и патогенезу, зависимости ВПР от времени возникновения в ходе внутриутробного онтогенеза, локализации в организме, частоте в популяции, тяжести ВПР и его влиянии на здоровье ребенка, систематизации по анатомофизиологическому принципу.

2. Предоставление информации с учетом полного перечня нозологических форм ВПР, подлежащих обязательной регистрации при их мониторинге, который проводится в регионах РФ с 1999 г.

3. Информация о ВПР содержит сведения об определении, популяционной частоте, этиологии и патогенезе, клинической характеристике, пренатальной диагностике, лечении, профилактике, регистрационном коде по международной классификации болезней.

4. МИСС ВПР предусматривает возможность распечатки визуальных (экранных) форм, содержащих текстовую информацию, таблицы, рисунки, схемы, фотографии.

Обеспечение информационного доступа осуществляется в интерактивном режиме с использованием алфавитного указателя (словаря), гиперссылок, перечня нозологических форм ВПР, подлежащих обязательной регистрации при мониторинге.

СИНГЕН (синдромы генетические) - иллюстрированная информационная диагностическая система о 2000 синдромах врождённых пороков развития человека. По каждому синдрому - полная база данных и библиография. СИНГЕН позволяет компьютеризировать регистрацию пациентов, для стандартизованного описания

клинической картины имеется словарь на 1200 терминов. Система осуществляет поиск синдромов по набору симптомов и выстраивает ряд сходных синдромов (диагнозы-кандидаты), даёт справочное описание выбранного синдрома из базы данных. СИНГЕН используется широким кругом специалистов для дифференциальной диагностики различных синдромов врождённых пороков развития.

ХРОДИС (хромосомные дисморфии) - информационно-поисковая система по нарушениям развития хромосомной этиологии. Она включает в себя данные о клинической картине каждого больного (более 2000 больных) с моно- и трисомиями. ХРОДИС «выбирает» из компьютера характеристику.

Система диагностики наследственных нервно-мышечных заболеваний

Информационно-поисковая система диагностики (ИПСД) наследственных нервно-мышечных заболеваний (ННМЗ) создана в ГУ «Медико-генетический научный центр РАМН» коллективом авторов (Угаров И.В., Дадали Е.Л., Евдокименков В.Н. и др.).

Информационное наполнение ИПСД ННМЗ осуществлено за счет обобщения многочисленных клинических и генетических данных, отечественных и зарубежных источников литературы, ресурсов online.

При создании каталога признаков ННМЗ за основу взята структура клинических признаков ННМЗ из Лондонской базы данных.

Базу иллюстративного клинического материала авторы ИПСД дополнили фотографиями больных из собственных коллекций, результатами изучения биоптатов мышечных и нервных волокон, электрофорограммами и электронейромиограммами больных с ННМЗ, предоставленными сотрудниками кафедры общей и медицинской генетики медико-биологического факультета ГОУ ВПО РГМУ. Эта ИПСД рассчитана на диагностику 114 форм ННМЗ.

Вспомогательные модули поддержки принятия решения, включающие «виртуального советника» и справочные разделы, оптимизируют процедуру диагностического поиска и принятие решения в сложных диагностических ситуациях.

После постановки предварительного диагноза с помощью компьютерных баз данных врач переходит ко второму этапу диагностики наследственной патологии с применением параклинических методов.

Если на первом этапе диагностики возникает необходимость обследования организма беременной, зародыша, эмбриона и плода, врач применяет специальные клинико-инструментальные и клинико-лабораторные методы. Специальные клинико-инструментальные и клиниколабораторные методы. К специальным клинико-инструментальным и клиниколабораторным методам относятся методы преимплантационной и пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней. Среди этих методов выделяют: неинвазивные (без проникновения в организм) и инвазивные (с проникновением в организм).

Примеры работы BLAST

Адрес: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

Термин «BLAST» – (Basic Local Alignment Search Tool) означает – поисковый механизм (программу) логического сравнения аминокислотных и нуклеотидных

после
доват
ельно
стей.
Д
анны
й
ПОИСК
ОВЫЙ
МЕХАН
ИЗМ
ПОЗВО
ЛЯЕТ
НАХОД
ИТЬ



Рис. 13 Компьютерная диагностика наследственных болезней

одинаковые (подобные) области при сравнении последовательностей.

Программа проводит сравнение для нуклеотидной или белковой последовательности, введенной пользователем, со всеми нуклеотидными или протеиновыми последовательностями, имеющимися в базах данных, представленных на сайте NCBI, и затем, подсчитывает в процентах статистику совпадения общих участков для каждой пары сравниваемых последовательностей.

BLAST может быть полезен для оценки функциональных особенностей последовательностей, для установки родственных связей между ними, например, в

качестве более поздних модификаций или для идентификации членов генного семейства.

При открытии главной страницы BLAST вверху есть главное меню с 4-мя вкладками:

Home – вкладка для возврата на домашнюю страницу BLAST с любой другой страницы (BLAST home page); Находящаяся под ней выделенная строка – дает переход к новостям, и основным событиям дня, которые изменяются периодически.

Recent Results – вкладка для открытия результатов поисков, которые Вы совершили в последние 36 часов;

Saved Strategies – вкладка для перехода к сохраненным Вами поисковым запросам на вашей личной страничке «My NCBI» (надо зарегистрироваться);

Help – вкладка для перехода в каталог с документацией по работе с программой BLAST.

(Собственно, почти вся информация о работе с бластом переведена оттуда).

В правом верхнем углу основной электронной страницы BLAST расположены опции «Моя личная страница», где можно зарегистрироваться, нажав на «[Sign In]», и в дальнейшем, при очередном открытии страницы BLAST, можно вводить свой логин и пароль для входа в свой личный журнал поисков, нажав на опцию «[Register]».

Пользуясь опцией «моя личная страница» можно сохранять поисковые сессии, получать уведомления с сайта о новом наполнении нужных БД, по своему усмотрению менять фильтры, настройки при проведении поисков, просматривать большее количество ссылок на другие интернет-ресурсы, относящиеся к теме поисков.

Ниже на странице представлены «BLAST Assembled Genomes» – коллекции геномов, совокупностей генов, относящихся к разным видам животных и растительных организмов по которым проводится поиск последовательностей, например, геномы человека, геномы мыши, крысы, геномы шимпанзе, свиней, коров, геномы бактерий, растений, геномы зебра-рыбы, дрозофилы и т.д. Полный список всех возможных для просмотра геномов можно найти в полной карте геномов, нажав на любую строку из представленных в данной коллекции.

Далее в центре страницы расположен список программ для поиска последовательностей. Их всего пять:

1. nucleotide blast - поиск в БД нуклеотидов, с использованием нуклеотидной формы запроса.

Алгоритмы: blastn, megablast, discontinuous megablast

2. protein blast – поиск в белковой БД, с использованием пептидной формы запроса.

Алгоритмы: blastp, psi-blast, phi-blast

3. blastx – поиск в базе белков, с использованием формы запроса транслированных нуклеотидов

4. tblastn – поиск в базе транслированных нуклеотидов, с использованием аминокислотного запроса

5. Search translated nucleotide database using a protein query

6. tblastx – поиск в базе транслированных нуклеотидов, с использованием формы запроса транслированных нуклеотидов

Существуют три основных вида преобразования (трансляции), выполняемого для последовательности:

blastx - проводится сравнение нуклеотидной последовательности, которую перемещают (транслируют) во все рамки считывания (при трансляции генетического кода) базы данных протеиновых последовательностей

tblastn – проводится сравнение белковой последовательности, которую динамически транслируют во все рамки считывания базы данных нуклеотидных последовательностей

tblastx - проводится сравнение шести рамочной трансляции (the six-frame translations) нуклеотидной последовательности с шестью рамочными трансляциями базы данных нуклеотидных последовательностей.

Из-за больших сложностей при проведении этого вида сравнения и значительного поискового «шума» рекомендуется использовать tblastx только, если другие виды сравнения не дают никакого результата.

Пользователям, которые собираются проводить поиски только с tblastx следует установить командную строку BLAST и запускать приложение со своего компьютера.

Основные базы данных, по которым осуществляется поиск программой BLAST, по своему содержанию сгруппированы на две части: базы данных нуклеотидных последовательностей и БД белковых последовательностей. Эти базы данных, и их подробное описание приведено ниже.

Основные базы данных белковых последовательностей

nr - Non-redundant GenBank CDS translations + PDB + SwissProt + PIR + PRF, за исключением того, что имеется в БД «env_nr». Это основная БД по белковым последовательностям, включающая все записи БД GenBank, БД PDB (Протеиновая БД), БД SwissProt (Швейцарское Биохимическое Общество)

refseq – БД протеиновых последовательностей из «NCBI Reference Sequence project»

swissprot – Последняя версия основной публикации БД «SWISS-PROT protein sequence database»

pat - БД Белков из патентного подразделения БД GenBank (Proteins Patent Abstract)
month – БД всех новых или исправленных за последние 30 дней белковых последовательностей БД

GenBank CDS translations + PDB + SwissProt + PIR + PRF

pdb – БД последовательностей, извлеченных из записей (3-D структурных) БД «Protein Data Bank»

env_nr – БД основных CDS последовательностей «Non-redundant CDS translations» извлеченных из БД «env_nt»

Smart v4.0 – 663 PSSMs из Smart, которая активно не поддерживается

Pfam v11.0 – 7255 PSSMs из Pfam, но не самое последнее

COG v1.00 – 4873 PSSMs из NCBI COG set

KOG v1.00 – 4825 PSSMs из NCBI KOG set (эукариотидные COG эквиваленты)

CDD v2.05 – 11399 PSSMs из NCBI, взятые с cd set

Поиск по последним 5-ти БД (выделены серым шрифтом) осуществляется только через поисковую страничку rpsblast (поиск по консервативным доменам белков).

Функция CDD Search работает только для белковых последовательностей BLAST. Проводится сравнение введенной белковой последовательности с последовательностями Главной резервной БД – Conserved Domain Database (CDD). Найденные пары последовательностей обеспечивают дополнительную возможность понимания сути запроса. CDD содержит коллекцию сгруппированных белковых профилей, которую сформировали из коллекций двух внешних БД Smart and Pfam, плюс внутренние наработки NCBI: БД COG и БД cd. Более подробно об этих БД можно прочесть на страничке «CDD homepage».

Базы данных, используемых программой BLAST для поиска нуклеотидных последовательностей

nr – Весь GenBank + EMBL + DDBJ + PDB БД последовательностей (за исключением БД EST, STS, GSS, or phase 0, 1 or 2 HTGS sequences) – БД основная по нуклеотидным последовательностям, включающая все записи БД GenBank, БД EMBL + БД DDBJ, БД PDB (Протеиновая БД)

refseq_mrna – БД нуклеотидных последовательностей mRNA из «NCBI Reference Sequence project refseq_genomic – БД геномных последовательностей «Genomic sequences» из «NCBI Reference Sequence project»

est – БД последовательностей «GenBank + EMBL + DDBJ» из подраздела EST Division

est_human – Коллекция последовательностей подраздела EST Division по человеку

est_mouse – Коллекция последовательностей подраздела EST Division по мышам

est_others – Коллекция всех других последовательностей подраздела EST Division, исключая мышь и человека

gss «Genome Survey Sequence» – БД «Обзор геномных последовательностей», включающие в себя single-pass genomic data, exon-trapped seq., and Alu PCR seq.

htgs «Unfinished High Throughput Genomic Sequences» – незаконченные высокорепродуктивные геномные последовательности с фазами 0, 1 и 2. (Законченные аналоги с фазой 3 HTG представлены в БД «nr»)

pat – БД нуклеотидов из патентного подразделения БД GenBank (Nucleotide Patent Abstract).

pdb – Последовательности, взятые из 3-dimensional structure записей БД Банка Протеиновых данных (Brookhaven Protein Data Bank). Записи не являются закодированными последовательностями соответств. белков, найденных в той же записи БД Protein Data Bank(PDB)

month – БД всех новых или исправленных за последние 30 дней нуклеотидных последовательностей БД GenBank + БД EMBL +DDBJ+PDB

alu_repeats – БД отобранных Alu-повторений (repeats) из REPBASE, пригодные для наложения этих же Alu-повторений из запрашиваемой последовательности. Подробно см. статью “Alu alert”. Авторы -Claverie and Makalowski, Nature 371: 752 (1994)

dbsts – БД последовательностей с мечеными участками (Sequence Tag Site) полученная из STS

division (раздела) БД GenBank + EMBL + DDBJ

chromosome – БД полных геномов (Complete genomes), и полных хромосом из NCBI Reference

Sequence project. БД частично перекрывает записи БД refseq_genomic.

wgs – БД Whole Genome Shotgun sequences

env_nt – БД последовательностей природных (environmental samples), таких как образцы некультуренных бактерий, выделенные из почвы или морской воды. Самый известный источник таких образцов – это БД Sagarso Sea project.

Всех БД, доступных для использования с BLAST, достаточно много. Некоторые из них, например, SwissProt и PDB работают отдельно от NCBI (внешние БД). Другие, такие как ecoli, dbEST and month, –являются подмножеством БД, предоставляемых NCBI (внутренние БД). Все остальные «виртуальные БД» можно просмотреть и открыть, используя опцию «Limit by Entrez Query».

Баз данных, используемых программой BLAST для поиска геномов различных видов животного и растительного мира:

genome (all assemblies) - полная коллекция БД текущих известных геномов.
Формат номера следующий

RefSeq Accession Numbers – NT_***** или NW_***** (6 цифр). В БД входят коллекции, основанные на клонах и коллекции полного геномной фрагментации (whole genome shotgun) или композитная коллекция. Это наиболее полная геномная БД.

genome (reference only) – ссылочная БД. БД содержащая все, что и БД genome all assembliesно только в краткой реферативной форме. БД обновляется, сразу же по мере публикации информации.

HTGS – БД содержит коллекцию геномных последовательностей из GenBank, с ключевым словом.

«HTG keyword». БД позволяет искать одновременно htgs_phase3 последовательности (обычно ищут в БД NR)

и htgs_phase0, 1 и 2 последовательности (обычно ищут в БД HTGS).

RefSeq RNA Коллекция ссылочных данных mRNAs разработана NCBI RefSeq project. БД обновляется ежедневно.

RefSeq protein Коллекция ссылочных данных белков разработана NCBI RefSeq project. БД обновляется ежедневно.

Build RNA Коллекция ссылочных данных mRNAs разработана NCBI как часть геномного реферативного канала. БД обновляется по мере публикации информации.
Build protein Коллекция ссылочных данных белков разработана NCBI как часть геномного реферативного канала. БД обновляется по мере публикации информации.

Ab Initio RNA Коллекция ab initio RNA прогнозирования (predictions) разработана NCBI как часть геномного реферативного канала. БД обновляется по мере публикации информации.

Ab Initio protein Коллекция ab initio белкового прогнозирования (predictions) разработана NCBI как часть геномного реферативного канала. БД обновляется по мере публикации информации.

ESTs БД считывания однократных последовательностей из библиотек cDNA. БД обновляется ежедневно.

VAC ends БД концевых последовательностей клонов VAC. БД обновляется ежедневно.

Traces-WGS БД всех исходных (простейших) организмов в WGS следах. БД обновляется по мере необходимости.

Traces-ESTs БД всех исходных (простейших) организмов в EST следах. БД обновляется по мере необходимости.

Traces-other БД всех исходных (простейших) организмов в non-WGS и non-EST следах. БД обновляется по мере необходимости.

WGS contigs Если организм был собран с использованием полной геномной стратегии shotgun (WGS), то в этой БД он будет доступен (if the WGS assembly is in GenBank). БД обновляется по мере необходимости.

Gene Trap Clones (Mouse Only) Коллекция последовательностей сгенерированных путем представления «Gene Trap» вставок. БД обновляется еженедельно.

Reference Dog Assembly (boxer) БД геномов «supercontigs» из Whole Genome Shotgun (WGS) собранных из 7.6X наполнения полной геномной библиотеки. Эта коллекция создана в Broad Institute, с использованием Arachne ассемблера (механизм сборки).

Celera Dog Assembly (Poodle) Коллекция геномов «contigs» из Whole Genome Shotgun (WGS) созданных из 1.5X наполнения полной геномной библиотеки. Описание этой коллекции можно посмотреть в статье автора Kirkness et al (2003).

Celera Dog Extra (Poodle) Коллекция геномов Whole Genome Shotgun (WGS) которые не были воссозданы из «contigs» (the Celera Dog Assembly). Описание этой коллекции можно посмотреть в статье автора Kirkness et al (2003).

Ref Chimp Assembly Коллекция геномов «contig» из Whole Genome Shotgun (WGS) созданных с использованием программы Arachne. Эти геномы «contigs» были созданы из 4.5X наполнения из группы WGS записей. Публикации по этой теме доступны с 2004 года.

Alt Chimp Assembly БД геномов «contigs» из Whole Genome Shotgun (WGS) с использованием программы PCAP. Эти геномы «contigs» были созданы из 4.5X наполнения из группы WGS записей.

Публикации по этой теме доступны с 2004 года.

Celera CSA БД Celera на Январь 2001 г. Собрание геномов человека методом «compartmental shotgun assembly» (CSA). БД получена из 27 млн. записей Celera's 5.3X «whole genome shotgun» и 16 млн. записей расщепленных данных из БД GenBank и других геномных проектов. Более подробно смотри статью в Pubmed – (Nature 2001. 409:860-921).

Celera cWGA БД Celera на Ноябрь 2000 г содержит полный набор геномов (WGA) человека. БД получена из 27 млн. записей Celera's 5.3X «whole genome shotgun» и 16 млн. записей расщепленных данных из БД GenBank и других геномных проектов. Более подробно смотри статью в Pubmed – (Nature 2001. 409:860-921).

Celera WGA БД Celera на Декабрь 2001 г. содержит полный набор геномов (WGSA) человека БД получена из 27 млн. записей Celera's 5.3X «whole genome shotgun» только для «shotgun» данных и 104,000 ВАС концевых последовательностей спаренных с последовательностями из GenBank и других геномных проектов. Более подробно смотри статьи – (Nature 1996. 381:364-366; Genomics 2000. 63:321-332).

hsc_tcag БД «The Hospital for Sick Children Center for Applied Genomics assembly of Human Chromosome 7». Это комбинация последовательностей WGS, взятых из Celera and HTGS последовательностей, взятых из «Human Genome Sequencing Consortium». Более подробно смотри статью Scherer et al (2003).

Браузер генома — это такая одномерная карта, которая отображает какую-нибудь нуклеотидную последовательность (скажем, хромосому или отдельный ген) с сопутствующей информацией. Информация обычно структурируется в блоки, называемые треками (tracks). К примеру, может быть трек с генами или с отдельными нуклеотидами. Отдельные сущности на треках часто называют фичами (features).

Бывают браузеры геномов, рассчитанные на маленькие бактериальные геномы, но универсальному браузеру необходимо показывать и длинные хромосомы позвоночных целиком, и отдельные нуклеотиды.

Самая длинная хромосома человека (первая) содержит около 250 миллионов пар оснований, то есть масштаб должен меняться примерно в миллион раз. Конечно, в разном масштабе информация отображается по-разному. В самом детальном масштабе можно увидеть отдельные нуклеотиды, как на прямой, так и на обратной спирали ДНК.

<http://ugene.unipro.ru/> Ugene

Разработчики: Центр информационных технологий «УниПро» , Новосибирск,
<http://unipro.ru/ru/about/overview.htm>

Примерная тематика НИРС по теме

1. Персонализированный подход в лечении и диагностики на основе баз данных
2. Снижение ошибок в лечении и диагностики при использовании специальных баз данных
3. Подбор персонализированной терапии с использованием баз данных
4. Положительные и отрицательные стороны использования баз данных
5. Пример создания единой базы данных, объединяющих диагностику, результаты исследований, лечение и пр. (творческое задание)

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №12

Тема: Митохондриальные заболевания

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Митохондриальные болезни — группа наследственных заболеваний, связанных с нарушениями работы особых органелл — митохондрий. В митохондриях происходит синтез 95% клеточной энергии (в виде молекул аденозинтрифосфорной кислоты или АТФ), идущей на поддержание жизни и роста организма. Когда митохондрии не работают, в клетке вырабатывается все меньше и меньше энергии, что приводит к нарушению ее функции. При митохондриальных заболеваниях страдают больше всего клетки головного мозга, скелетной мускулатуры, сердца, печени, почек, эндокринной и дыхательной систем.

Митохондриальные заболевания возникают из-за наследственных или спонтанных (спорадических) мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) или в ядерных генах (генах, расположенных на хромосомах, находящихся в ядре клетки). В мтДНК известно более 300 различных мутаций — однонуклеотидных замен (замена одного нуклеотида на другой) и множество делеций (выпадение нуклеотидов). Каждый год описывают новые ядерные гены, мутации в которых приводят к различным митохондриальным болезням. Сейчас таких генов уже более 100. Далеко не всегда удается

обнаружить мутацию, большая часть пациентов с подозрением на митохондриальное заболевание находится без подтвержденного генетического дефекта. Кроме того, в последнее время появляется все больше свидетельств патологии митохондрий при взрослых дегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, а также при сахарном диабете, ожирении, шизофрении, раке.

Но все же традиционно митохондриальными заболеваниями называют патологии, непосредственно связанные с повреждением электрон-транспортной цепи митохондрий и нарушением синтеза АТФ. Иногда их называют болезнями дыхательной цепи митохондрий или болезнями окислительного фосфорилирования.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
-----	-----------------------------	--------------------------	---------------------------------

1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	180.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1080.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

1. СТРУКТУРА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Особенностью функционирования митохондрий является наличие собственного митохондриального генома — кольцевой двухцепочечной молекулы ДНК.

В процессе симбиоза митохондрии частично утратили самостоятельность и передали часть своего генома ядрам клеток. Большая часть митохондриальных белков (более 99 %) кодируется в ядрах клеток и доставляется в митохондрии из цитоплазмы. Помимо этого, энзимы и факторы, необходимые для репликации, транскрипции и трансляции, также поступают в митохондрии из цитоплазмы клетки.

Хотя большинство генов, продукты которых ответственны за нормальное функционирование системы окислительного фосфорилирования, располагаются в хромосомах, в настоящее время известно всего несколько локусов, мутации в которых могут рассматриваться в качестве причины митохондриальной болезни (например, синдром нейрогастроинтестинальной энцефалопатии, MNGIE, обусловлен мутацией гена тимодинфосфорилазы).

Гораздо чаще мутации в ядерных генах модифицируют экспрессию мутаций митохондриального генома. Без вероятного влияния ядерного генома трудно объяснить, почему одна и та же точковая мутация (MTTL1 MELAS 3243G) ассоциируется с такими разными клиническими фенотипами, как сахарный диабет и энцефалопатия. Кроме того, в основе возникновения некоторых митохондриальных миопатий, таких, как офтальмоплегия и птоз, может лежать дестабилизация молекулы мтДНК, инициируемая мутациями в ядерных генах.

Структура митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты:

1. мтДНК человека включает 16569 пар нуклеотидов и представлена

2-мя цепями:

- L (Light) — легкая, богата цитозином, содержит 9 генов: ND6, 8 генов тРНК;
- H (Heavy) — тяжелая, богата гуанином, содержит 28 генов.

2. Кодированная часть содержит 37 генов:

— 13 структурных генов, продукты которых участвуют в процессе выработки энергии в дыхательной цепи митохондрий:

- I ферментного комплекса — 7 субъединиц (ND1, 2, 3, 4, 4L, 5, 6);
- III ферментного комплекса — 1 субъединица (Cyt b);
- IV ферментного комплекса — 3 субъединицы (CO I, CO II, CO III);
- V ферментного комплекса — 2 субъединицы (АТФ-аза 6 и 8);

— 2 гена, кодирующих рРНК:

- 12s рРНК;
- 16s рРНК;

— 22 гена, кодирующих тРНК: А, Р, С, Е, Q и т. д.

3. Некодирующая часть:

- контрольный район (КР) — 1122 пары нуклеотидов, несет регуляторные последовательности:

РН — промотор тяжелой цепи; РL — промотор легкой цепи;

ОН — точка инициации репликации тяжелой цепи;

ОL — точка инициации репликации легкой цепи (лежит в кодирующей части);

- Д-петля (от англ. Displacement Loop) — 710 пар нуклеотидов, трехцепочечный участок ДНК, образующийся в результате репликации (рисунок 1).

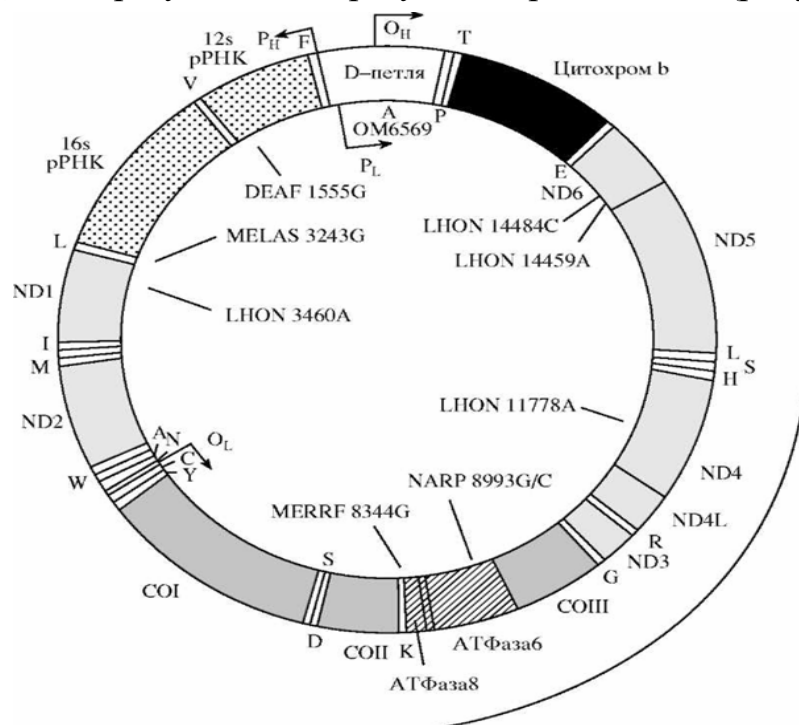


Рисунок 1 — Структура митохондриальной ДНК (по Р. И. Сукерник, 2002)

Структура мтДНК млекопитающих имеет сходство с геномом прокариот: гены в митохондриях лишены интронов (некоторые из генов перекрываются). На межцистронные участки приходится, в целом, 87 пар нуклеотидов.

Установлено, что молекулы мтДНК (5–7 молекул) соматических клеток организованы в нуклеоиды. В состав нуклеоидов входят гистоноподобные белки, белки, регулирующие транскрипцию и репликацию мтДНК. Нуклеоиды связаны с внутренней мембраной посредством белков. Предполагают, что мтДНК собраны в нуклеоиды для защиты от повреждений.

Установлено, что отдельные нуклеоиды крайне редко обмениваются мтДНК.

Скорость мутирования мтДНК человека, в среднем, в 10–17 раз выше скорости мутирования ядерных генов. Это можно объяснить несовершенством репарационных механизмов, отсутствием гистонов и присутствием свободных радикалов кислорода — побочных продуктов аэробного дыхания. Подтверждением этого служит обнаружение аналогов мтДНК в ядерном геноме, которые мутируют с гораздо меньшей скоростью, чем сама мтДНК. Снижая выход энергии, патогенная мутация мтДНК, как правило, приводит к избыточному накоплению свободных радикалов кислорода. Следствием окислительного стресса является нарушение проницаемости внутренней мембраны митохондрий и активация факторов, инициирующих апоптоз клетки.

2. ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ

Основная функция митохондрий заключается в обеспечении клетки энергией. Для этого необходимы: транспорт субстратов, их окисление, цикл трикарбоновых кислот, функционирование дыхательных цепей митохондрий и сопряжение окисления и фосфорилирования. Митохондрии играют также важную роль во многих других процессах: внутриклеточной сигнализации, апоптозе, промежуточном метаболизме, в метаболизме аминокислот, липидов, холестерина, стероидов и нуклеотидов.

Биохимические процессы начинаются с транспорта субстратов через мембрану митохондрий. Избирательная проницаемость мембраны достигается благодаря существованию транспортных белков — транслоказ, которые служат переносчиками дикарбоновых кислот, АТФ и АДФ, ионов кальция, глутамата и др. Основными субстратами митохондрий являются пируват и жирные кислоты, транспорт которых осуществляется с помощью карнитин-пальмитоил-трансферазы и карнитина.

Следующий этап — окисление субстратов — происходит под действием ферментов пируват-дегидрогеназного комплекса, состоящего из 3-х ферментов: пируват-дегидрогеназы, липоат-ацетилтрансферазы и липоамид-дегидрогеназы. В результате этих реакций образуется ацетил-КоА, который и включается в цикл трикарбоновых кислот.

Утилизация жирных кислот происходит многоступенчато и осуществляется в процессе β -окисления. В ходе этих реакций образуются электроны, которые переносятся в дыхательную цепь митохондрий.

Центральный путь утилизации углеродсодержащих молекул, приводящий к полному разложению пирувата в аэробных условиях, осуществляется через цикл Кребса. В результате этого цикла также образуются молекулы НАД и ФАД, передающие свои электроны в дыхательную цепь митохондрий. Дыхательная цепь митохондрий состоит из 5 мультиферментных комплексов, 4 из которых осуществляют транспорт электронов, а 5-й катализирует синтез АТФ. Комплексы дыхательных цепей митохондрий находятся под двойным генетическим контролем, как со стороны митохондриального, так и ядерного генома.

3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Основными причинами митохондриальных заболеваний являются мутации митохондриальных генов, мутации генов яДНК необходимых для работы митохондрий, нарушение интергеномного взаимодействия, которое может привести к возникновению феномена деплеции — истощению числа копий мтДНК, т. к. синтез мтДНК находится под контролем яДНК.

Наследование мутаций мтДНК имеет следующие особенности:

- Гетероплазмия — наличие в ооците мутантных и нормальных копий мтДНК. Поэтому сиблинги могут наследовать от матери мутантную мтДНК, но фенотипически отличаться.
- Материнский тип наследования.
- Эффект «бутылочного горлышка» — уменьшение количества и неравномерное распределение митохондрий при формировании ооцитов.
- Пороговый эффект — для проявления мутаций в энергозависимых тканях необходима доля мутантных ДНК выше 60–70 %, в менее энергозависимых — выше 90 %.
- Вариация доли мутантных молекул в разных тканях.

Основные типы наследования митохондриальных заболеваний приведены в таблице 1.

<i>Тип наследования</i>	<i>Признаки</i>	<i>Причины</i>	<i>Примеры</i>
Материнское (митохондриальное или цитоплазматическое)	Болеют все дети (братья и сестры), рожденные от больной женщины	Точечная мутация, переданная от матери через яйцеклетку вместе с попадающими в зиготу митохондриями	Синдромы: MELAS, MERRF, NARP, LHON.
Спорадические случаи	Отсутствие повторных случаев заболевания в семье	Делеции, возникающие заново в эмбриогенезе	Синдромы: KSS, PEO, Пирсона.
Менделевское наследование: — аутосомнодоминантное — аутосомнорецессивное — Х-сцепленное	Болеют 50 % детей, рожденных от больного мужчины или больной женщины. Болеют 25 % детей, рожденных от здоровых родителей. Болеют 50 % сыновей, а носителями мутации являются 50 % дочерей, рожденных от здоровой матери	Делеции мтДНК мутации ядерных генов	Болезни: Фридрейха, Лея, Альперса.

Таблица 1 — Типы наследования митохондриальных заболеваний (по С. Н. Иллариошкину, 2007)

Патогенез митохондриальных болезней связан с нарушением биохимических процессов, происходящих в митохондриях.

Явление гетероплазии определяет существование в одной клетке нормальных митохондрий и митохондрий с нарушенной функцией. За счет первых клетка может функционировать какое-то время. Если продукция энергии в ней падает ниже определенного порога, то происходит компенсаторная пролиферация всех митохондрий, включая дефектные. В худшем положении оказываются клетки, которые потребляют много энергии: нейроны, мышечные волокна, кардиомиоциты.

Из-за утечки в дыхательной цепи митохондрии постоянно продуцируют свободные радикалы на уровне 1–2 % поглощенного кислорода. Количество продукции радикалов зависит от мембранного потенциала митохондрий, на изменения которого влияет состояние АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий. Открытие этих каналов влечет за собой возрастание образования свободных радикалов, повреждение других белков митохондриальных мембран и мтДНК. ДНК митохондрий не защищена гистонами и хорошо доступна для радикалов, что проявляется в изменении уровня гетероплазии. Принято считать, что наличие 10 % митохондрий с измененной ДНК не оказывает влияния на фенотип.

4. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Единой этиологической классификации МЗ в настоящее время не существует из-за неопределенности вклада мутаций ядерного генома в их этиологию и патогенез. Существующие классификации основаны на 2-х принципах: локализации мутантного гена в мтДНК или яДНК и участии мутантного белка в реакциях окислительного фосфорилирования.

Этиологическая классификация (по В. И. Иванову, 2006) включает митохондриальные болезни, связанные с дефектами:

- мтДНК;
- яДНК;
- интергеномных взаимодействий.

Патогенетическая классификация (по Ю. А. Князеву, 2000) подразделяет митохондриальные болезни на обусловленные нарушением:

- карнитинового цикла;
- окисления жирных кислот;
- метаболизма пирувата;
- цикла Кребса;
- работы дыхательной цепи;

- сопряжения окисления и фосфорилирования.

В клинической практике объединяют комбинации часто встречающихся симптомов МЗ в синдромы.

Митохондриальные заболевания — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся генетическими и структурно-биохимическими дефектами митохондрий, нарушением тканевого дыхания. По происхождению МЗ делятся на первичные (наследственные) и вторичные.

Причинами наследственных МЗ являются мутации митохондриального и (или) ядерного генома.

К настоящему времени известно более 200 заболеваний, вызванных мутацией мтДНК. По мере накопления клинико-диагностических данных в разных странах было установлено, что у детей примерно каждое третье наследственное метаболическое заболевание связано с митохондриями. По данным Н. Г. Даниленко, (2007) в популяциях частота митохондриальных болезней варьирует от 1:5000 до 1:35000. Минимальная частота МЗ в популяции взрослых жителей Великобритании оценивается как (1–3):10000.

Характеристика клинических особенностей МЗ представлена в таблице 2.

<i>Клинические особенности</i>	<i>Патофизиологическое значение</i>
Полисистемность, полиорганность, «необъяснимость» сочетания симптомов со стороны органов, не связанных по происхождению	Поражение органов, имеющих близкий «порог» чувствительности к нарушению окислительного фосфорилирования
Наличие острых эпизодов в дебюте заболевания или в его развернутой стадии	«Метаболический криз», связанный со срывом баланса между потребностями ткани в энергообеспечении и уровнем анаэробного дыхания
Вариабельный возраст начала симптоматики (от 1 до 7-го десятилетия жизни)	Вариабельный уровень мутантной мтДНК в разных тканях в различный момент времени
Усугубление симптоматики с возрастом	Нарастание числа мутаций мтДНК и ослабление интенсивности окислительного фосфорилирования по мере старения

Таблица 2 — Клинические особенности митохондриальных заболеваний (по С. Н. Иллариошкину, 2007)

Поражение большинства систем и органов при МЗ можно объяснить тем, что многие процессы, протекающие в организме энергозависимы. Относительная

энергозависимость органов и тканей в порядке убывания: ЦНС, скелетные мышцы, миокарда, орган зрения, почки, печень, костный мозг, эндокринная система.

Нейронам необходимо большое количество АТФ для синтеза нейромедиаторов, регенерации, поддержания необходимого градиента Na^+ и K^+ , проведения нервного импульса. Скелетные мышцы в покое потребляют незначительные количества АТФ, но при физической нагрузке эти потребности возрастают в десятки раз. В миокарде постоянно совершается механическая работа, необходимая для циркуляции крови. Почки используют АТФ в процессе реабсорбции веществ при образовании мочи. В печени происходит синтез гликогена, жиров, белков и других соединений.

5. ДИАГНОСТИКА МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Митохондриальные болезни трудны для диагностики. Определяется это отсутствием строгой связи между сайтом мутации и клиническим фенотипом. Это значит, что одна и та же мутация может вызывать разные симптомы, а один и тот же клинический фенотип могут формировать разные мутации.

Поэтому для постановки диагноза митохондриального заболевания важен комплексный подход, основанный на генеалогическом, клиническом, биохимическом, морфологическом (гистологическом), генетическом анализах.

Генеалогический анализ

Наличие в семейном анамнезе синдрома внезапной младенческой смерти, кардиомиопатий, деменций, раннего инсульта, ретинопатий, диабета, задержки развития может указывать на митохондриальную природу имеющегося заболевания.

Клинические проявления митохондриальных заболеваний

Миопатический синдром: слабость и атрофия мышц, снижение миотонического тонуса, мышечные боли, непереносимость физической нагрузки (усиление мышечной слабости, появление рвоты и головной боли).

Центральная нервная система и органы чувств: летаргия, кома, задержка психомоторного развития, деменция, нарушение сознания, атаксия, дистония, эпилепсия, миоклонические судороги, «метаболический инсульт», слепота центрального происхождения, пигментный ретинит, атрофия зрительных нервов, нистагм, катаракта, офтальмоплегия, птоз, нарушение остроты зрения, гипоакузия, дизартрия, сенсорные нарушения, сухость слизистой рта, гипотония, снижение глубоких сухожильных рефлексов, инсультоподобные эпизоды, гемианопсия.

Периферическая нервная система: аксональная нейропатия, нарушение двигательной функции гастроинтестинального тракта.

Сердечно-сосудистая система: кардиомиопатия (обычно гипертрофическая), аритмия, нарушение проводимости.

Желудочно-кишечный тракт: частые диспептические явления (рвота, диарея), атрофия ворсинок кишечника, экзокринная недостаточность поджелудочной железы.

Печень: прогрессирующая печеночная недостаточность (особенно у младенцев), гепатомегалия.

Почки: тубулопатия (по типу синдрома Де Тони-Дебре-Фанкони: фосфатурия, глюкозурия, аминацидурия), нефрит, почечная недостаточность.

Эндокринная система: задержка роста, нарушение полового развития, гипогликемия, сахарный и несахарный диабет, гипотиреоз, гипопаратиреоидизм, гипоталамо-гипофизарная недостаточность, гиперальдостеронизм.

Система кроветворения: панцитопения, макроцитарная анемия.

Основные биохимические проявления митохондриальных заболеваний

Повышение уровня:

- лактата и пирувата в крови (ликворе);
- 3-гидроксимасляной и ацетоуксусной кислот в крови;
- аммиака в крови;
- аминокислот;
- жирных кислот с разной длиной цепи;
- миоглобина;
- продуктов перекисного окисления липидов;
- мочевой экскреции органических кислот.

Снижение:

- активности некоторых ферментов энергетического обмена в митохондриях;
- содержания общего карнитина в крови.

Лактатный ацидоз является практически постоянным спутником митохондриальных болезней, но проявляется и при других формах патологии. Поэтому более эффективным является измерение уровня лактата в венозной крови после умеренной физической нагрузки на велоэргометре.

Основные изменения структуры скелетной мышцы при митохондриальной недостаточности

Морфологическое исследование позволяет с помощью световой и электронной микроскопии в сочетании с гистохимическими методами выявить нарушения количества и строения митохондрий, признаки их дисфункций и снижения активности митохондриальных ферментов.

Световая микроскопия с применением различных видов специальной окраски, в т. ч. и для определения активности митохондриальных ферментов выявляет:

- феномен «рваных» (шероховатых) красных волокон (RRF — «ragged» red fibres) в количестве более 5 % (при окраске по Гомори, Альтману напоминает разрыв волокон по периферии и обусловлен скоплением пролиферирующих генетически измененных митохондрий под сарколеммой);
- гистохимические признаки недостаточности митохондриальных ферментов (цикла Кребса, респираторной цепи), особенно цитратсинтетазы, сукцинатдегидрогеназы и цитохром-С-оксидазы;
- субсарколеммальное накопление гликогена, липидов, кальция (считают, что накопление жировых капель в различных тканях, в т. ч. в мышечных волокнах, происходит в результате нарушения окисления жирных кислот в митохондриях).

При электронной микроскопии определяют:

- пролиферацию митохондрий;
- скопления аномальных митохондрий под сарколеммой;
- полиморфизм митохондрий с нарушением формы и размера, дезорганизацией крист;
- наличие в митохондриях паракристаллических включений;
- наличие митохондриально-липидных комплексов.

Генетический анализ для подтверждения диагноза митохондриального заболевания

Обнаружение любого вида митохондриальной мутации с достаточно высоким соотношением аномальной и нормальной мтДНК подтверждает диагноз митохондриального заболевания или синдрома. Отсутствие митохондриальной мутации позволяет предполагать у пациента наличие патологии, связанной с мутацией яДНК.

Известно, что уровень гетероплазмии во многом определяет фенотипическое проявление мутации. Поэтому, при проведении молекулярного анализа необходимо оценивать количество мутантных мтДНК. Оценка уровня гетероплазмии включает детекцию мутации, однако методы обнаружения мутации не всегда учитывают уровень ее гетероплазмии.

1. Метод клонирования дает достоверные количественные результаты (наиболее трудоемкий и продолжительный).
2. Флуоресцентная ПЦР предоставляет более точные результаты при меньшей трудоемкости (не позволяет выявлять мелкие делеции и вставки).
3. Денатурирующая высокоразрешающая жидкостная хроматография дает воспроизводимые результаты при любых видах мутаций (делеции, вставки, точковые мутации), находящихся в состоянии гетероплазмии (оценка уровня гетероплазмии более точна по сравнению с 2-мя предыдущими).

4. ПЦР в реальном времени используется для обнаружения и количественной оценки мутаций мтДНК. Используют: гидролизуемые зонды (TaqMan), интеркалирующий краситель SYBR.

Наиболее точные оценки дают 3 метода:

- минисеквенирование (SNaP-shot) — определение однонуклеотидных замен, делеций и инсерций короткими зондами (15–30 нуклеотидов). Участок ДНК несущий мутацию, например С Т выделяется и амплифицируется с помощью ПЦР. Этот участок является матрицей. Зонд имеет идентичную структуру, массу 5485 Да, но короче матрицы на один нуклеотид. К смеси зонда и матрицы добавляют нуклеотиды Т и С. Если к зонду присоединится нуклеотид С, то матрица «дикого» типа и ее масса составит 5758 Да. Если нуклеотид Т — матрица была мутантного типа с массой 6102 Да. Затем массу полученных образцов определяют с помощью масс-спектрометра.
- Пиросеквенирование — сочетание секвенирования и синтеза. Матрицу инкубируют в смеси из 4-х ферментов, 4-х дезоксинуклеотидтрифосфатов (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) и 4-х терминаторов транскрипции dNTP.

Присоединение комплементарного нуклеотида сопровождается флуоресцентной биохимической реакцией.

- Biplex Invader — позволяет обнаруживать сразу 2 мутации.

Однако, при сопоставимой точности Biplex Invader оказался наиболее простым в использовании, а SNaPshot — наиболее дорогостоящим.

В настоящее время предпочтение отдается чиповым технологиям, позволяющим анализировать основные патогенные мутации мтДНК сразу во множестве образцов, устанавливая при этом уровень гетероплазии каждой отдельной мутации.

Алгоритм диагностики митохондриальных заболеваний (по С. Н. Иллариошкину, 2007)

1. Необходимо доказательное клиническое подозрение на наличие митохондриальной болезни. В типичных случаях это может быть выявление клинической картины, характерной для той или иной формы митохондриальной энцефаломиопатии (MELAS, MERRF и т. д.), однако «классические» варианты этих фенотипов встречаются сравнительно редко.

Выявление общепринятых лабораторных маркеров митохондриальной дисфункции, мультисистемного, полиорганного поражения (для этого необходим соответствующий целенаправленный поиск), а также материнского типа наследования указывают на митохондриальную природу болезни.

2. Исследование мтДНК в лимфоцитах (у пациентов с четкими фенотипами MELAS, MERRF, атрофией зрительных нервов Лебера). При выявлении искомой

мутации диагноз конкретной митохондриальной болезни может считаться подтвержденным.

3. При отсутствии выявляемых мутаций в лимфоцитах проводят биопсию скелетной мышцы (обычно четырехглавой или дельтовидной), т. к. скелетная мышца является более надежным источником мтДНК (отсутствие клеточных делений в мышце способствует «удержанию» митохондрий, содержащих мутантную мтДНК). Образцы мышечных биоптатов делят на 3 части: одна — для микроскопического исследования (гистология, гистохимия и электронная микроскопия), вторая — для энзимологического и иммунологического анализа (изучение характеристик компонентов дыхательной цепи), третья — для молекулярно-генетического анализа.

4. При отсутствии известных мутаций мтДНК в мышечной ткани проводят развернутый молекулярно-генетический анализ — секвенирование всей цепи мтДНК (или кандидатных генов ядерной ДНК) с целью выявления нового варианта мутации.

5. Идентификация конкретного биохимического дефекта в том или ином звене дыхательной цепи митохондрий является альтернативой изучения скелетной мускулатуры.

6. ЛЕЧЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время митохондриальные заболевания практически не излечимы. Однако возможно либо отсрочить развитие заболевания, либо избежать наследования патогенной митохондриальной мутации.

Принципы терапии митохондриальных заболеваний

1. Симптоматическое лечение:

— Диета составляется в зависимости от патогенеза.

- При патологии транспорта и окисления жирных кислот рекомендуется частое и дробное питание со снижением калорийности пищи.

- При нарушении обмена пировиноградной кислоты для восполнения дефицита ацетил-Ко-А используется кетогенная диета.

- При дефиците ферментов ЦТК применяется частое кормление.

- При дефиците дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования снижают количество углеводов.

— Медикаментозная терапия.

- Препараты, активизирующие перенос электронов в дыхательной цепи (коэнзим Q10, витамины К1 и К3, препараты янтарной кислоты, цитохром С).

- Кофакторы энзимных реакций энергетического обмена (никотинамид, рибофлавин, карнитин, липоевая кислота и тиамин).

- Средства, уменьшающие степень лактатацидоза (дихлорацетат, димефосфон).

- Антиоксиданты (убихинон, витамин С и Е).
 - Исключение препаратов, ингибирующих энергообмен (барбитураты, хлорамфеникол).
 - ИВЛ, противосудорожные препараты, ферменты поджелудочной железы, переливание компонентов крови.
2. Хирургическая коррекция. При нейросенсорной потере слуха, сопровождающей синдромы MELAS, KSS, применяют улитковые имплантаты; нарушение проводимости сердца при KSS можно компенсировать вживлением водителя ритма.
 3. Генная терапия дефектов дыхательной цепи (экспериментальные методы).
 4. Предотвращение передачи патогенных мутаций мтДНК.
- Экспериментальные методы генной терапии дефектов дыхательной цепи представлены в таблице 3.

<i>Название метода</i>	<i>Описание метода</i>	<i>Результаты</i>
Аллотопической экспрессия	Клетку трансформируют векторной конструкцией, содержащей нормальную копию митохондриального гена. <i>Применима не ко всем митохондриальным генам.</i>	Устранение дефектов генов ND1, ND4, АТР6 в клеточных линиях.
Ксенотопическая экспрессия	Использование генов субъединиц комплексов ОФ других видов организмов (альтернативных комплексов): альтернативной оксидазы (АОХ) из асцидий, дрожжевой NADH-оксидазы (ND1). <i>Большинство комплексов не способны транспортировать протоны из матрикса в межмембранное пространство</i>	Устранение дефектов ОФ в клетках млекопитающих. Теоретически могут компенсировать работу дефектного комплекса независимо от мутации.
Коррекция системы трансляции тРНК	Импорт тРНК в митохондрии. Модификация или гиперэкспрессия аминоксил-тРНК-синтетаз. <i>В норме тРНК в митохондрии не транспортируются</i>	Компенсация дефекта трансляции. Восстановление клеточного дыхания.
Эндонуклеазы рестрикция	Узнают сайты, возникшие после появления мутации, и специфически разрезают мутантную мтДНК.	

ПНК (пептидонуклеиновые кислоты)	Специфически связываются с мутантной мтДНК, блокируют репликацию.	Изменяют уровень гетероплазии, блокируя транскрипцию и (или) репликацию генов.
<i>CMCO</i> от англ. (<i>cell membrane crossing oligomers</i>)	Модифицированный вариант ПНК, имеет большую полярность и лучше проникает в митохондрию.	
Белки типа «цинковые пальцы»	Связываются с определенной нуклеотидной последовательностью в мтДНК.	

Таблица 3 — Методы генной терапии дефектов дыхательной цепи

Принципы предотвращения передачи патогенных мутаций мтДНК

1. Использование донорской яйцеклетки. Эмбрион, полученный в результате экстракорпорального оплодотворения имплантируют в матку. Таким образом, будущему ребенку удастся избежать МЗ, которым страдает его мать. Не рекомендуется использовать донорскую яйцеклетку родственниц по материнской линии.

2. Пренатальная диагностика — взятие плодного материала для последующего лабораторного исследования мутаций мтДНК. Ограничения связаны с неравномерным распределением мутантной мтДНК.

3. Преимплантационная генетическая диагностика — диагностика генетических аномалий у эмбрионов до момента их имплантации в матку. Можно использовать полярное тельце, 1 или 2 бластомера (до 8-клеточной стадии). Имеется одинаковый уровень гетероплазии.

4. Цитоплазматический транспорт — перенос нормальных митохондрий из другой яйцеклетки или зиготы в яйцеклетку, содержащую дефектные митохондрии. Ограничением является высокий уровень хромосомных аномалий у новорожденных с донорскими митохондриями.

5. Ядерный транспорт теоретически может выполняться на разных стадиях развития. Но в связи с этическими проблемами возможно только на первых 3-х стадиях, когда еще не произошло дублирование яДНК (59/280 Декларация Организации Объединенных Наций о клонировании человека от 8 марта 2005).

Таким образом, митохондриальные заболевания представляют собой заболевания уникальные по этиологии и патогенезу.

В настоящее время существуют самостоятельные научные направления, такие, как митохондриология и митохондриальная медицина, международные организации по

изучению митохондрий, что обусловлено наличием большого числа патологий, связанных с дефектами этих органоидов.

Клинический полиморфизм, сложность диагностики и тяжесть последствий определяет актуальность МЗ для врачей различных специальностей.

К настоящему времени в клинической практике применяется симптоматическое лечение. Этиотропное лечение находится на стадии экспериментальной разработки на мышинных моделях, клеточных линиях и имеет ограничения в использовании для человека. Альтернативой лечению может рассматриваться предотвращение передачи патогенных мутаций мтДНК от больной матери к ребенку.

Примерная тематика НИРС по теме

7. Методы диагностики митохондриальных заболеваний
8. Клинические особенности митохондриальных заболеваний
9. Типы наследования митохондриальных заболеваний
10. Характеристика основных нозологических форм митохондриальных заболеваний (Синдром MELAS, KSS, Пирсона, MERRF, Болезнь Лебера, Синдром NAPR, Синдром множественных делеций, Атаксия Фридрейха, Синдром Вольфрама)

Таблица — Характеристика основных нозологических форм митохондриальных заболеваний

Этиология. Сроки манифестации	Патогенез	Клинические проявления	Диагностика
Синдром MELAS (<i>mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes</i>)			
<p>Мутация гена тРНК Leu в мтДНК (MTTL1) ассоциирована в 80 % случаев с MELAS синдромом. Первые признаки — в 6–10 лет</p>	<p>Снижение эффективности трансляции и синтеза белка внутри митохондрий, нарушение энерго-продукции в дыхательной цепи. Мутации локализуются и поражают чаще мозжечок, кору больших полушарий, скелетные и сердечную мышцы, поджелудочную железу, печень, почки</p>	<p>Инсультоподобные эпизоды, злокачественные мигрени, задержка психомоторного развития. Непереносимость физических нагрузок, миопатия, сердечная недостаточность. Сахарный диабет, низкий рост, гипопаратиреоидизм. Атрофия зрительных нервов, пигментный ретинит, глухота. Протеинурия, острая и хроническая почечная недостаточность. Поражение печени и ЖКТ</p>	<p>КТ и МРТ головного мозга — очаги инфаркта, кальцификация базальных ганглиев. В биоптате скелетной мышцы — феномен RRF. Лактат-ацидоз. Повышение содержания белка в ликворе</p>
KSS — (<i>Kearns-Sayre Syndrome, retinopathy, proximal muscle weakness, cardiac arrhythmia and ataxia</i>)			

<p>Крупные делеции мтДНК, спорадические случаи, точковые мутации. Проявляются в 4–20 лет</p>	<p>Делеция мтДНК наиболее выражена в клетках синусового, атриовентрикулярного узла и ножек пучка Гисса. Это ведет к поражению проводящей системы сердца и развитию жизнеугрожающих состояний</p>	<p>Дистальная блокада ножек пучка Гисса, полная АВ блокада, синдром слабости синусового узла. Кардиомиопатии. Наружная офтальмоплегия, птоз, пигментный ретинит, пигментная дегенерация сетчатки, тугоухость. Мышечная гипотония и слабость; атаксия. Дефицит гормонов щитовидной и паращитовидной желез. Гипогонадизм, сахарный диабет, нарушение адреналового обмена.</p>	<p>Повышение лактата, пирувата, 3-гидроксибутирата в крови. Повышение содержания белка в спинномозговой жидкости > 1 г/л. Плоская сахарная кривая, транзиторная гипогликемия. Феномен RRF. Обнаружение крупно й делеции мтДНК.</p>
--	--	---	---

Продолжение таблицы

Этиология. Сроки манифестации	Патогенез	Клинические проявления	Диагностика
Синдром Пирсона — Pearson (Marrow-Pancreas) syndrome			
<p>Крупные делеции в мтДНК, преимущественно, локализованных в митохондриях клеток костного мозга. Клинические признаки проявляются уже у новорожденных</p>	<p>Нарушение окислительного фосфорилирования. Поражение красного костного мозга</p>	<p>Бледность, вялость, сонливость. Анемия с нейтропенией и тромбоцитопенией. Отставание в развитии. Нарушение функций поджелудочной железы. Диарея</p>	<p>Обнаружение крупной делеции мтДНК в лейкоцитах, тромбоцитах. Вакуолизация эритроцитов, гемосидероз, сидеробластоз. Макроцитарная анемия, нейтропения,</p>

			тромбоцитопения. На поздних стадиях — феномен RRF.
Синдром MERRF (<i>Myoclonic epilepsy associated with «ragged red fibres»</i>)			
Точковые мутации мтДНК в гене, кодирующем тРНК лизина A8344G, на долю которой приходится свыше 80 % случаев. Манифестирует после 3-х лет	Нарушается синтез митохондриальных белков, в частности субъединиц цитохромоксидазы. Для фенотипического проявления необходим уровень гетероплазмии 80–95 %	Миоклонус-эпилепсия, миопатия, атаксия, демиелинизация, нейросенсорная тугоухость. Церебральные инфаркты. Нарушение сердечного ритма и проводимости. Низкий рост, задержка физического развития.	КТ головного мозга — диффузная атрофия мозга, деструкция белого вещества, снижение плотности мозговой ткани, иногда кальцификация базальных ганглиев. Повышение уровня лактата и пирувата в крови, белка — в спинномозговой жидкости. Недостаточность цитохром С-оксидазы. В биоптатах скелетных мышц — феномен RRF. Митохондрии увеличены, деформированы, содержат липидные

			ВКЛЮЧЕНИЯ
--	--	--	------------------

Продолжение таблицы

<i>Этиология. Сроки манифестации</i>	<i>Патогенез</i>	<i>Клинические проявления</i>	<i>Диагностика</i>
<i>Болезнь Лебера (LHON — Leber hereditary optic neuropathy) — врожденная нейропатия глазного нерва</i>			
<p>Наиболее частая причина — мутация в нуклеотиде 11778 мтДНК. Нуклеотид находится в пределах гена, кодирующего ND4 I комплекса респираторной цепи. Манифестирует в 12–30 лет</p>	<p>Нарушение окислительного фосфорилирования вследствие мутации генов, кодирующих субъединицы НАДН-дегидрогеназы. Дефекты дыхательной цепи проявляются поражением органов и тканей с высоким уровнем метаболизма</p>	<p>Острая двухсторонняя прогрессирующая потеря центрального зрения, двухсторонняя атрофия зрительного нерва. Иногда расстройство сердечной проводимости. Тремор, атаксия, дизартрия, спастичность.</p>	<p>Для подтверждения диагноза проводят молекулярно-генетические исследования.</p>
<i>Синдром NARP (neuropathy, ataxia and pigmentary retinopathy)</i>			
<p>Точковые мутации мтДНК гена АТР-азы 6 V комплекса респираторной цепи. Возраст манифестации — переменный</p>	<p>Нарушение окислительного фосфорилирования.</p>	<p>Проксимальная мышечная слабость, атаксия, задержка психического развития, деменция. Генерализованные судороги, нарушение чувствительности. Пигментный ретинит.</p>	
<i>Синдром множественных делеций</i>			

<p>Наследуется наиболее часто по аутосомно-доминантному типу. Ген, кодирующий фермент ANT 1. Манифестирует в 20–30 лет.</p>	<p>Снижение концентрации фермента ANT 1 приводит к нарушению метаболизма аденина и процессов репликации</p>	<p>Проявления очень полиморфны, характеризуются вовлечением многих органов и систем организма (нервной, эндокринной, мышечной, глаз и др.). Наиболее часто наблюдаются наружная офтальмоплегия, генерализованная миопатия, периферическая полинейропатия, поражение слуховых и зрительных нервов, катаракта, задержка роста, гипопаратиреоз.</p>	<p>Лактат-ацидоз. В биоптатах скелетных мышц — феномен RRF.</p>
---	---	--	---

Продолжение таблицы

Этиология. Сроки манифестации	Патогенез	Клинические проявления	Диагностика
Атаксия Фридрейха (<i>Friedreich's ataxia</i>)			
<p>Аутосомно-рецессивный тип наследования. Мутацией является экспансия GAA тринуклеотидных повторов (200-900) в гене фратаксина (9q13). Клинические симптомы проявляются в 6–9 лет и 12–15 лет</p>	<p>Экспансия GAA тринуклеотидных повторов нарушает продукцию или стабильность мРНК фратаксина. Функция фратаксина — транспорт железа из митохондрий. Патология характеризуется накоплением железа внутри митохондрий, что приводит к увеличению свободных радикалов и оксидантному стрессу</p>	<p>Атаксия при ходьбе, дискоординация в руках, изменение почерка, слабость в ногах. В начале заболевания может отмечаться дизартрия. Неврологическая дегенерация поражает спинно-целлеберные и пирамидные тракты, дорсальные столбы, мозжечок и продолговатый мозг. Поражение глаз включает нистагм, парез взора, аномальную фиксацию. Сколиоз, диабет. Кардиомиопатия носит, преимущественно, гипертрофический характер и возникает как следствие оксидантного стресса. Атрофия зрительного нерва — у 25 % пациентов. Потеря зрения наиболее характерна для пациентов с экспансией GAA повторов на одном аллеле и точковой мутацией на втором.</p>	<p>Определение мутантных триплетных повторов фратаксина. Ранним и важным дифференциально-диагностическим признаком является исчезновение сухожильных и надкостничных рефлексов. Угнетение рефлексов (ахилловых и коленных) может быть самым ранним проявлением неврологической дисфункции.</p>
Синдром Вольфрама (<i>Wolfram syndrome, DIDMOAD — diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness</i>)			

<p>Большинство случаев связано с WFS1 геном на хромосоме 4p16.1 яДНК. Некоторые — с мутациями митохондриального генома. Манифестирует с 4–6 лет</p>	<p>Нарушение структуры белка wolframin.</p>	<p>Начинается с ювенильного сахарный диабета в сочетании с атрофией зрительных нервов. В последующем развивается несахарный диабет и тугоухость. Заболевание носит прогрессирующий характер. У половины пациентов присоединяется неврологическая симптоматика: миоклонус, судороги, атаксия, дизартрия, нистагм. Иногда развивается ретинит, сидеробластическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения</p>	
---	---	--	--

Продолжение таблицы

Этиология. Сроки манифестации	Патогенез	Клинические проявления	Диагностика
Синдром Альперса (Alpers-Huttenlocher syndrom)			
Мутации ядерного гена POLG1, кодирующего митохондриальную полимеразу 2–4 год	Нарушение репликации мтДНК, истощение мтДНК	Прогрессирующая дегенерация нейронов, судороги и миоклонии. Задержкой психофизического развития, мышечная гипотония, спастические парезы, гиперрефлексия, атаксия. Возможны эпизоды рвоты, снижение зрения и слуха. Часто развиваются гепатомегалия, желтуха, цирроз печени	
Митохондриальные заболевания, обусловленные нарушением цикла Кребса (фумаровая ацидурия, α-кетоглутаровая ацидурия)			
Дефицит фумаразы, α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, сукцинатдегидрогеназы и аконитазы. 2 недели — 1-й год жизни	Нарушения ЦТК, несовместимые с жизнью	Тяжелая прогрессирующая энцефалопатия, микроцефалия, судороги, нарушение мышечного тонуса. Нарушения физического и психомоторного развития, рвота, сонливость, повышенная расторможенность. Снижение сухожильных рефлексов, опистотонус. Увеличение печени. Микроцефалия. Судороги	Умеренный метаболический ацидоз, увеличение уровня лактата в крови. Высокая почечная экскреция соответствующих метаболитов цикла Кребса. В фибробластах и миоцитах — резкое снижение активности соответствующего фермента
Синдром Лея (Ли) — Leigh syndrome (infantile subacute necrotizing encephalopathy) <i>инфантильная подострая некротизирующая энцефалопатия</i>			

<p>Точечные мутации мтДНК T8993C или T8893G; либо ядерные мутации или других генов OXPHOS). 1–2 года</p>	<p>Дефект транспорта электронов в дыхательной цепи</p>	<p>Задержка психомоторного развития, снижение аппетита, эпизоды рвоты, дефицит массы тела. Мышечная гипотония или дистония с переходом в тонико-клонические судороги. Нарушается акт глотания. Нередко наблюдается птоз, офтальмоплегия, атрофия зрительных нервов, реже пигментная дегенерация сетчатки. Смерть может наступить от прогрессирующей энцефалопатии</p>	<p>В скелетных мышцах — накопление липидных включений, снижение гистохимической реакции на комплексы 1, 4 дыхательной цепи, субсарколеммальное скопление митохондрий, аномальные митохондрии с дезорганизацией крист</p>
--	--	---	--

Продолжение таблицы

<i>Этиология. Сроки манифестации</i>	<i>Патогенез</i>	<i>Клинические проявления</i>	<i>Диагностика</i>
<i>Митохондриальные болезни, обусловленные нарушением β-окисления жирных кислот с различной длиной углеродной цепи</i>			
<p>Недостаточность SCAD, MCAD, LCAD, VLCAD, LCHAD. Манифестирует в раннем возрасте</p>	<p>Нарушение трансмембранного переноса жирных кислот, митохондриального β-окисления. Истощение углеводных запасов при метаболическом стрессе (инфекционные болезни, физическая, эмоциональная перегрузка, голодание) является фактором риска. Липиды становятся источником восполнения энергетических потребностей. Активируются дефектные процессы окисления, накопление в биологических жидкостях дикарбоновых кислот, их токсичных производных, конъюгатов карнитина — развивается вторичная карнитиновая недостаточность</p>	<p>Заболевание характеризуется приступообразным течением. Существуют тяжелая (ранняя, генерализованная) и легкая (поздняя, мышечная) формы, отличающиеся разной степенью ферментного дефицита или его тканевой локализацией. Тяжелая форма манифестирует в раннем возрасте, в т. ч. в периоде новорожденности. Проявляется рвотой, генерализованными тонико-клоническими судорогами, вялостью, сонливостью, общей мышечной гипотонией, нарушением сознания вплоть до комы, расстройством сердечной деятельности (нарушение ритма или кардиомиопатия), увеличение печени (синдром Рея). Легкая форма впервые проявляется в школьном возрасте и у подростков. Развиваются боли в мышцах, слабость, утомляемость, моторная неловкость, темная окраска мочи (миоглобинурия)</p>	<p>Гипокетотическая гипогликемия, метаболический ацидоз, увеличение в кровимолочной кислоты, аммиака, повышение активности трансаминаз и креатинфосфокиназы. Низкий уровень общего карнитина при увеличении содержания его эстерифицированных форм. В моче высокая экскреция дикарбоновых кислот с соответствующей длиной углеродной цепи, их гидроксильных производных и</p>

			<p>ацилкарни-тинов. Дифференциальную диагностику проводят с митохондриальными энцефалопатиями, органическими ацидемиями, кардио- миопатиями другого происхождения, эпилепсией, ацетонемической рвотой</p>
--	--	--	---

Окончание таблицы

<i>Этиология. Сроки манифестации</i>	<i>Патогенез</i>	<i>Клинические проявления</i>	<i>Диагностика</i>
<i>Синдром Люфта (Luft disease) — гиперметаболизм нетиреоидного происхождения</i>			
<p>Мутации в генах, кодирующих белки ЭТЦ. Тип наследования не выяснен. 6–30 лет</p>	<p>Разобщение окисления и фосфорелирования, энергия рассеивается в форме тепла</p>	<p>Общая слабость, мышечное истощение, чрезмерное потоотделение, высокая калорийность питания без увеличения веса тела, полидипсия без полиурии, полифагия, повышение общего обмена веществ, при нормальной концентрации гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4). Отдышка, тахикардия, лихорадка (до 38,4 °С), непереносимость высокой температуры окружающей среды, феномен RRF</p>	

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №13

Тема: Наследственные нервно-мышечные заболевания.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, клиническое практическое занятие.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): В современном мире большое внимание осуществляется наследственным заболеваниям для изучения, поиска таргетной терапии, дальнейшее планирование семьи. Нервно-мышечные заболевания занимают огромный пласт болезней, при которых отмечается поражение мышечной ткани, периферических нервов. Все они этиологически связаны с генными мутациями, локализованными в аутосомах или половой X-хромосоме; нередки повторные случаи заболевания в семье. Для этой группы заболеваний характерно прогрессирующее, постепенно нарастающее течение, преимущественное поражение определенных систем. В диагностике имеют значение тщательный анализ анамнестических сведений, всестороннее клиническое обследование, оценки тяжести состояния пациента, его динамики и течение заболевания. Изучение этих заболеваний позволяет намечать пути эффективной патогенетической терапии, выявлять скрытых носителей мутантного гена, диагностировать заболевание на ранних стадиях болезни, иногда внутриутробно методом амниоцентеза. К одной из важных задач относится дифференциальная диагностика наследственных болезней и их фенотипов, т.е. наследственных заболеваний, имеющих аналогичную симптоматику. Разграничение подобных вариантов имеет значение для терапии прогноза.

Тщательно собранные данные с пациента помогут клиницисту предположить, назначить верные обследования и поставить верный диагноз.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей

			занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	180.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1080.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

Миотоническая дистрофия 1 типа - Россолимо-Куршмана-Штейнерта-Баттена (МД) - аутосомно-доминантное заболевание. Частота составляет от 1:8000 до 1:40 000 населения.

Ген заболевания картирован на хромосоме 19q13.2-q13.3, содержит 15 экзонов и обозначается как DMPK ген. Единственный идентифицированный тип мутаций - экспансия тринуклеотидных CTG повторов в 3' нетранслируемой области гена. В норме количество таких повторов колеблется от 5 до 37. У больных количество повторов находится в интервале от 50 до 2000. Отмечена корреляция между количеством CAG повторов и тяжестью течения заболевания. Так при мягких формах болезни количество повторов - от 50 до 80, при формах с поздним началом - от 100 до 500, при врожденных вариантах болезни - от 500 до 2000. Указанный повтор характеризуется значительной нестабильностью, особенно выраженной в женском мейозе. Особенностью наследования заболевания является геномный инпринтинг - характеризующийся различиями в тяжести течения заболевания в зависимости от того, от кого из родителей унаследовано заболевание. При передаче мутантного гена через матерей отмечается более выраженное течение болезни и возникновение врожденных форм.

Не исключается возможность нарушения функционирования других генов, располагающихся в непосредственной близости от гена DMPK и, прежде всего, ген DMANP, кодирующий ассоциированный с миотонической дистрофией гомеодоменный белок, экспрессирующийся во всех тканях организма. Показано, что такого рода белки являются факторами, регулирующими экспрессию генов, посредством их связывания с ДНК или РНК. Учитывая, что СТG повтор локализован внутри CpG островка, не исключено, что он нарушает работу ассоциированных с ним генов, одним из которых является DMANP.

Экспрессируемый геном белок миотонин-протеинкиназа относится к семейству серин/треонин протеинкиназ и состоит из 624 аминокислот. Считается, что этот белок играет важную роль в регуляции клеточной дифференцировки и репликации ДНК. Существует три изоформы миотонин протеинкиназы в скелетных мышцах, образующихся в результате альтернативного сплайсинга.

Заболевание встречается в двух клинических формах: врожденной и классической.

1) Врожденная форма. Первые признаки заболевания возникают еще во внутриутробном периоде и характеризуются резким снижением двигательной активности плода. С рождения у детей отмечается диффузная мышечная гипотония, с преимущественным поражением жевательной, мимической и глазодвигательной мускулатуры и дистальных отделов конечностей.

Характерным признаком является респираторный дистресс-синдром. Отмечаются трудности вскармливания. В период новорожденности преобладающим в клинической картине является миопатический синдром, особенностью которого является сохранность или даже повышение сухожильных рефлексов. Признаки миотонии, как правило, присоединяются позднее. Характерна задержка темпов приобретения двигательных навыков и олигофрения. Заболевание достаточно быстро прогрессирует, часто приводя к внезапной смерти больных в раннем возрасте.

2) Классическая форма. Заболевание манифестирует в широком возрастном диапазоне - от 5 до 35 лет и характеризуется сочетанием симптомов миопатии, миотонии, сердечно-сосудистых, эндокринно-вегетативных нарушений и катаракты.

Миотонические признаки проявляются в виде миотонических спазмов и миотонических механических реакций. Миотонические спазмы возникают преимущественно в сгибателях пальцев кистей и жевательной мускулатуре.

По мере течения заболевания симптомы миотонии уменьшаются и в поздних стадиях заболевания могут полностью исчезнуть.

Симптомы миопатии характеризуются слабостью и атрофиями различных мышечных групп. Наиболее часто процесс локализуется в мышцах лица, грудино-ключично-сосцевидной мышце, надостных, подостных и височных мышцах. В ряде случаев в процесс вовлекаются глазодвигательные мышцы.

Кожные покровы лица обычно имеют сероватый оттенок. Лицо больного приобретает маскообразное, печальное выражение. По мере прогрессирования заболевания отмечается поражение бульбарных мышц, что клинически проявляется возникновением дисфонии, затруднением глотания. Атрофические процессы в скелетной мускулатуре наиболее выражены в дистальных отделах конечностей.

Атрофические процессы и миотонические спазмы могут возникать в дыхательной мускулатуре, что приводит к ограничению движения грудной клетки и снижению вентиляции легких, что приводит к артериальной гипоксии, возникновению аспирационной пневмонии, а также приступов апноэ во время сна.

У 50% больных возникают сердечно-сосудистые нарушения, главным образом в виде симптомов нарушения проводимости и гипертрофии желудочков.

Эндокринные нарушения характеризуются гипогонадизмом, азооспермией и снижением либидо у мужчин и нарушением менструального цикла, гирсутизмом и ранним климаксом у женщин.

Характерным симптомом является облысение, сопровождающееся изменением структуры волос. У мужчин наиболее выпадение волос отмечается в области лба и висков, для женщин характерно гнездное или диффузное облысение.

У значительного числа больных возникают поражения глаз в виде катаракты, блефарита, конъюнктивита, помутнения роговицы.

У больных отмечается повышение частоты встречаемости дизморфических черт строения скелета, лицевого черепа, изменение дерматоглифики. У 30% больных отмечается интеллектуальная недостаточность в виде снижения IQ.

Диагноз устанавливается на основании клинических, лабораторных данных, функциональных исследований и ДНК-анализа. На электромиограмме выявляются специфическая миотоническая задержка, снижение количества функционирующих двигательных единиц и скорости проведения возбуждения по эфферентным волокнам периферических нервов. Типичным морфологическим дефектом, выявляемым даже в начале заболевания, являются выраженное уменьшение размеров мышечных волокон 1 типа и

значительное увеличение размеров волокон 2 типа. В центре мышечных волокон определяются саркоплазматические включения, имеющие вакуолизированные ядра. Под сарколеммой мышечного волокна обнаруживаются специфические агрегаты тубул в виде пчелиных сот.

В случае беременности у женщин с МД может ухудшиться общее состояние (слабость, затруднение ходьбы), повышается частота спонтанных аборт и преждевременных родов, а также мертворождений и нарушений на всех стадиях родовой деятельности. При поражении плода МД примерно в половине случаев наблюдается многоводие. Отмечаются послеродовые осложнения в виде атонии матки и кровотечений.

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) - обширная группа моногенных наследственных болезней, в основе развития которых лежит нарушение структуры и функции мышечных волокон.

В зависимости от преимущественной топографии мышечного поражения выделяют четыре основные группы ПМД:

- Дистальные
- Проксимальные
- Поясно-конечностные
- Окулярные и окулофарингеальные.

Каждая из этих групп включает различное число генетически гетерогенных вариантов. Описаны нозологические формы ПМД с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным рецессивным типами наследования. В рамках одного генетического варианта выделяются аллельные серии, обусловленные различными мутациями в одном и том же гене.

Характерными клиническими признаками ПМД являются симптомы вялого паралича в различных группах мышц без признаков поражения мотонейронов и периферических нервов.

На электромиограмме выявляется типичный первично-мышечный паттерн, характеризующийся снижением амплитуды М-ответа, усилением интерференции и полифазности потенциала.

Морфологический дефект, выявляемый в биоптате мышечного волокна, характеризуется атрофией, жировым перерождением и некрозом мышечных волокон с наличием их регенерации, а также разрастанием соединительной ткани эндомизия. При некоторых нозологических формах выявляются специфичные для врожденных доброкачественных структурных миопатий изменения мышечных волокон, такие как центральное расположение ядер или наличие обрамленных вакуолей.

Точная диагностика отдельных нозологических форм возможна только при проведении молекулярно-генетического анализа, направленного на выявление мутаций в том или ином гене и, в ряде случаев, исследовании концентрации того или иного белка в биоптате мышечного волокна.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/ Беккера - рецессивное, сцепленное с X-хромосомой заболевание. Существует в двух клинических вариантах (мутации в гене дистрофина, локализованного в X-хромосоме, в 30% - новые мутации) - ПМД Дюшенна (ПМДД) и ПМД Беккера (ПМДБ). Популяционная частота составляет от 1:3000-1:3500 (при ПМДД) до 1:20 000-1:25 000 (при ПМДБ) лиц мужского пола.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна манифестирует в возрасте 2-5 лет. К ранним признакам относятся выраженная двигательная пассивность, неловкость, неустойчивость, падения, спотыкания, быстрая утомляемость при физической нагрузке, невозможность без посторонней помощи или опоры встать с пола, подняться по лестнице. Вспомогательные движения, которые используют больные ПМДД при вставании с пола, специфичны и получили название «прием Говерса» (выпрямление туловища путем попеременного передвижения опирающихся на бедра рук и т.д.). Один из характерных симптомов - псевдогипертрофии различных мышц (особенно икроножных); развивается достаточно рано и по мере прогрессирования процесса уменьшаются. Нередко уже на пятом году жизни создается ложное впечатление атлетического сложения ребенка. Появляется «утиная» походка. Мышечные атрофии начинаются с мышц тазового пояса, проксимальных отделов нижних конечностей, затем вовлекаются мышцы спины, проксимальные отделы верхних конечностей, плечевой пояс.

Костная патология у больных с ПМДД в ранних стадиях проявляется в виде лордоза, сколиоза, деформаций грудной клетки. Обращают на себя внимание тонкая талия, «крыловидные» лопатки. Уже в ранней стадии выявляется снижение или утрата сухожильных рефлексов. Возможны ранние мышечные контрактуры и ретракция ахилловых сухожилий.

Более чем у 70% больных ПМДД в патологический процесс вовлекается сердечнососудистая система (кардиомиопатия с нарушениями ритма и др.). Кардиальные симптомы могут преобладать уже у 3-5-летних детей. Примерно у трети больных ПМДД отмечается некоторое снижение интеллекта. Заболевание быстро прогрессирует, в начале второй декады жизни дети могут самостоятельно передвигаться лишь на инвалидной коляске, а потом становятся прикованными к постели. До 25 лет больные

погибают от дыхательной или сердечной недостаточности, сопутствующих инфекций.

Случаи ПМДД у девочек связаны с отсутствием одной из X-хромосом (синдром Шерешевского-Тернера), X-аутосомными транслокациями, инактивацией нормальной X-хромосомы у носительниц гена. Рассматривается возможность существования аутосомно-рецессивных форм ПМД.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера (ПМДБ) отличается от ПМДД более поздним началом в 10-30 лет и доброкачественным течением. Первыми признаками являются слабость и утомляемость при длительных физических нагрузках, выраженные боли в ногах и болезненные мышечные спазмы. Постепенно затрудняются ходьба («утиная» походка), вставание («приемы Говерса»).

Присутствуют псевдогипертрофии, особенно икроножных мышц. Атрофии мышц наблюдаются в основном в области тазового пояса, бедер. Верхние конечности долго не поражаются. Костно-суставные деформации появляются поздно. Характерно вовлечение в патологический процесс сердца. У некоторых пациентов может доминировать картина кардиомиопатии по сравнению с мышечными симптомами. Интеллект, как правило, не нарушен. Отмечаются репродуктивные проблемы, гипогенитализм, атрофии яичек. Многие пациенты до 40- 60-летнего возраста самостоятельно передвигаются. Смерть может наступить от сердечно-сосудистых осложнений.

Для ранних скрининговых исследований можно использовать определение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови, уровень которой повышен в десятки раз. На электромиограмме - первично-мышечный характер поражения. В биоптатах скелетных мышц признаки первичной мышечной дистрофии. Для диагностики и дифференциальной диагностики ПМДД/ПМДБ применяют иммуногистохимические методы анализа дистрофина в биоптате мышечного волокна. Разработана ДНК-диагностика ПМДД/ПМДБ. Возможна пренатальная ДНК-диагностика.

Лечение больных комплексное, индивидуальное, непрерывное, включающее медикаментозную и физиотерапию, ортопедическую коррекцию, ЛФК и массаж. По показаниям - имплантация искусственного водителя ритма. Разрабатываются генная и клеточная терапия.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса

Заболевание встречается в трех генетических вариантах - X-сцепленном рецессивном, аутосомно-доминантном и аутосомно-рецессивном.

Наиболее часто встречается X-сцепленный, рецессивный вариант заболевания. Второй по частоте вариант заболевания - аутосомно-доминантный. К настоящему времени описан лишь один больной с аутосомно-рецессивным вариантом прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса.

Ген X-сцепленного рецессивного варианта заболевания эмерин (emerin, EMD, синоним STA) был картирован Bione и сотр., в 1993 году в области Xq28. Эмерин содержит в своем составе 6 экзонов и имеет размер около 2,1 тысячи п.н.. Наиболее частый тип мутаций - внутригенные структурные перестройки, в ряде случаев зарегистрированы протяженные делеции, захватывающие весь ген целиком. Известно более 60 различных мутаций в гене эмерина, приводящих к ПМД Эмери-Дрейфуса.

Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный варианты заболевания возникают в результате мутаций в гене LMNA/C (lamin a/c, ламин a/c) соответственно в гетеро- или гомозиготном состоянии. Ген картирован в области 1q21.2-q21.3. Lin & Worman показали, что данный ген имеет размер около 24 тысяч п.н. и включает 12 экзонов. В результате альтернативного сплайсинга в области 10 экзона образуются две различные мРНК, кодирующие соответственно преламин и ламин с. Основным типом мутаций - миссенс-мутации, реже встречаются нонсенс-мутации.

Показано, что аллельными вариантами аутосомно-доминантной формы прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса являются несколько различных по клиническим проявлениям наследственных моногенных заболеваний - пояснично-конечностная прогрессирующая мышечная дистрофия 1В типа, дилатационная кардиомиопатия 1А типа и одна из форм липодистрофии.

Кодируемые геном STA белок эмерин и геном LMNA/C белки ламин А и С относятся к семейству белков, ассоциированных с ядерной ламиной. Ламин представляет собой фиброзный слой на внутренней ядерной мембране, служащий каркасом для ядерной оболочки в целом. Считается, что изменения в ламине А/С и эмерине обусловленные мутациями в соответствующих генах не приводят к серьезным изменениям структуры ядерной оболочки, а нарушают только ее функции.

Клиническая картина.

1) Наиболее часто встречается X-сцепленный рецессивный вариант, впервые описанный Dreifus J.R. и Hogan G. в 1961 году. Первые признаки возникают в возрасте от 4 до 20 лет в виде ретракции ахилловых сухожилий и заднешейных мышц, что приводит к изменению походки и появлению вынужденной позы больного с запрокидыванием головы назад. Эти

симптомы, как правило, предшествуют признакам мышечной слабости и гипотрофии. Наиболее вовлеченными в процесс оказываются мышцы проксимальных отделов рук и перонеальной группы мышц, поражение которых носит симметричный характер. Типичными признаками заболевания являются контрактуры в локтевых и межпозвоночных суставах.

В ряде случаев отмечено вовлечение в патологический процесс мышц тазового и плечевого пояса, а также лицевой мускулатуры. У абсолютного большинства больных выявляются признаки кардиомиопатии с нарушением сердечной проводимости (кардиомегалия, гипертрофия левого желудочка, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, блокада правой ножки пучка Гисса). На ранних стадиях заболевания, эти признаки достаточно хорошо выявляются при проведении 24-часового ЭКГ-мониторинга. Интеллект больных не страдает. Для заболевания характерно медленное прогрессирующее течение. Прогноз для жизни определяется степенью вовлечения в патологический процесс миокарда. Смерть, как правило, наступает от сердечной недостаточности.

2) Аутосомно-доминантный вариант впервые описан Fenichel et al. в 1982 году у отца и дочери. Клиническая картина заболевания, данные электромиографии и морфологии мышц при аутосомно-доминантной форме заболевания полностью соответствовала таковой при X-сцепленном рецессивном варианте.

3) Аутосомно-рецессивная форма болезни описана в одной семье у больного, родившегося от кровно-родственного брака. Отличительными особенностями клинического течения заболевания у мужчины, обследованного в 40-летнем возрасте были: раннее начало (в возрасте 14 месяцев), быстрое прогрессирование мышечного поражения с ранней инвалидизацией больного и отсутствие выраженного поражения сердечной мышцы.

Лице-плече-лопаточно-плечевая прогрессирующая мышечная дистрофия Ландузи-Дежерина

Впервые описана Landouzy и Dejerine в 1885 году. Заболевание является вторым по распространенности среди прогрессирующих мышечных дистрофий и встречается с частотой 1 : 20 000 человек.

Показано существование, по крайней мере, трех генетических вариантов. Классическая форма заболевания встречается в двух генетических вариантах (1А и 1В типы).

1) Локус 1А типа, обозначенный FSHD1, картирован в области 4q35. Для всех пациентов с подтвержденным диагнозом характерна перестройка в субтеломерной области 4q35. Данная субтеломерная область представляет

собой полиморфную структуру из повторяющихся элементов, длиной около 3,3 тысяч п.н. каждый. Число повторов в популяции варьирует от 10 до более сотни. Данные повторы получили название D4Z4. У пациентов наблюдается от 1 до 10 повторов. Следует отметить, что около 20% повторов рекомбинируют с гомологичными повторами, находящимися в гене ответственном за 1В тип заболевания. Van Deutekom и сотр., в 1995 году идентифицировали в области 4q35 ген, названный FRG1 (FSHD REGION GENE 1), включающий около 100 тысяч п.н. повторов, делетированных у пациентов.

2) Ген 1В типа картирован в области 10q26, но не локализован. В этой области, также как и в области 4q35, выявляются микроперестройки между повторяющимися последовательностями.

3) В некоторых семьях с типичными проявлениями заболевания показано отсутствие сцепления с маркерами области 4q35 и 10q26, что указывает на существовании еще большей генетической гетерогенности. Описано три клинических варианта: 1) классический юношеский 1А тип; 2) ранний детский; 3) лопаточно-плечевой без вовлечения мышц лица.

Клиническая картина. 1) Возраст начала классического варианта заболевания варьирует - от 10 до 20 лет. Первые признаки мышечной слабости возникают в мимической мускулатуре, придавая лицу больного специфический маскообразный вид ("лицо сфинкса"). Губы больных утолщаются и выпячиваются ("губы тапира"), возникают трудности при наморщивании лба, складывании губ в трубочку, свисте. Часто при вовлечении в процесс круговой мышцы глаза больные не могут плотно сомкнуть веки, что наиболее заметно во время сна.

Бульбарные, экстраокулярные и дыхательные мышцы, как правило, не поражаются.

У некоторых больных отмечена врожденная аплазия части или целой мышцы (например *m. pectoralis*) этиология которой не ясна. Предполагается также, что первые признаки мышечной слабости могут быть отмечены в мышцах живота, на которую редко обращают внимание как больные, так и врачи.

Наряду с поражением лицевой мускулатуры на ранних стадиях заболевания отмечается слабость мышц плечевого пояса. Наиболее пораженными оказываются трапецевидные, ромбовидные, грудные и широчайшая мышца спины. Это приводит к ограничению объема движений в плечевом суставе (возникают трудности при подъеме рук выше горизонтального уровня), и появлению так называемых "крыловидных лопаток". Вовлечение в процесс мышц тазового пояса и проксимальных групп мышц ног наблюдается лишь у небольшого процента больных и только в поздних стадиях заболевания (как

правило, спустя 15-20 лет от появления первых признаков болезни). На нижних конечностях наиболее пораженными оказываются подвздошные, ягодичные и приводящие мышцы бедер. Характерным признаком заболевания является асимметрия поражения, которая может наблюдаться даже в пределах одной мышечной группы. Псевдодогипертрофии мышц не характерны, но могут появляться в поздней стадии заболевания.

Описано также наличие больных с сочетанием симптомов ЛЛП ПМД с нейросенсорной тугоухостью и аномалией капилляров сетчатки глаза.

Заболевание прогрессирует медленно, не приводя к выраженной инвалидизации и снижению продолжительности жизни и фертильности больных.

2) Ранняя детская форма заболевания возникает в возрасте от 3 до 6 лет и быстро прогрессирует, приводя к обездвиженности к 15-20-летнему возрасту. Клинические проявления сходны с таковыми при классическом варианте заболевания. Для этой формы характерно возникновение контрактур, псевдодогипертрофий мышц, а также сколиоза в грудно-поясничном отделе.

Описаны больные с ранним началом заболевания в сочетании с олигофренией, эпилепсией, нейросенсорной глухотой и патологией сосудов сетчатки.

Наиболее вероятно, что этот клинический вариант не является самостоятельной нозологической формой, так как описано сочетание юношеского и раннедетского варианта в одной и той же семье. Предполагается, что классическая и раннедетская формы болезни являются аллельными вариантами лице-плече-лопаточной мышечной дистрофии.

3) Третий вариант представляет собой редкую форму лопаточно-плечевой прогрессирующей мышечной дистрофии, протекающую без поражения лицевой мускулатуры. Заболевание возникает в возрасте 12-40 лет, характеризуется умеренным прогрессированием и наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Поясно-конечностная мышечная дистрофия (ПКМД) - группа прогрессирующих мышечных дистрофий, для которых характерно изолированное или преимущественное поражение мышц плечевого и тазового пояса, конечностей. Распространенность ПКМД широко варьирует в различных популяциях и составляет от 5 до 70 больных на 1 миллион населения. Типичными клиническими проявлениями ПКМД являются нарушения походки (переваливающаяся или «утиная» походка), «осиная» талия, приемы Говерса (подъем лесенкой из положения на корточках), гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника, «крыловидные» лопатки,

симптом «дряблых надплечий», сухожильная гипорефлексия, мышечная гипотония и гипотрофия.

На данный момент выделено 16 нозологических форм ПКМД с аутосомно-рецессивным (II тип) наследованием и 7 с аутосомно-доминантным (I тип). Среди аутосомно-рецессивных форм наиболее распространены ПКМД 2А и ПКМД 2В. На группу саркогликанопатий (ПКМД 2С-2F) приходится еще около 20-25% всех случаев ПКМД (ПКМД 2С широко распространена в Тунисе; ПКМД 2D - в Европе, США и Бразилии, а ПКМД 2Е и ПКМД 2F - в Бразилии). ПКМД 2I нередко встречается у жителей Северной Европы. Остальные формы ПКМД встречаются редко, и в основном обнаруживаются в изолированных группах населения.

Поясно-конечностная мышечная дистрофия 2А типа. Самая частая форма среди поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий 2 типа, составляющая в различных популяциях от 30 до 59% от всех поясно-конечностных мышечных дистрофий с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ген CAPN 3 (calpain 3, кальцием-активируемая нейтральная протеаза 3 локализован в области 15 q15.1-q21.1 и содержит 24 экзона, в совокупности имеет размер около 53 тысяч п.н.. Следует отметить, что этот ген имеет самые маленькие по длине экзоны. Только 10 экзонов имеют длину от 58 до 86 п.н., в то время как экзоны 12, 15 и 14 имеют соответственно длину в 12, 18 и 37 п.н.. Большинство интронов кальпаина 3 имеют длину от 200 до 2600 п.н. Основной тип мутационного повреждения — точковые мутации, половина из которых приводит к преждевременной терминации трансляции. Для этого заболевания описан необычный феномен известный как парадокс Реюньона — наличие шести различных точковых мутаций у больных в одной маленькой высокоинбредной популяции острова Реюньон.

Кодируемый геном белок калпаин 3 относится к семейству внутриклеточных цистеиновых протеаз. Эта форма калпаина специфична для мышечного волокна. Функции калпаина 3 окончательно не выяснены. Обсуждаются три возможные гипотезы функционирования белка: 1) осуществление им деградации структурных компонентов цитоскелета, экстрацеллюлярного матрикса, а также дистрофин-саркогликанового комплекса, 2) участие в слиянии миобластов, 3) контроль генной экспрессии посредством активации или ингибции транскрипционного фактора.

Болезнь манифестирует в широком возрастном диапазоне от 2 до 40 лет (средний возраст 14 лет). Описан выраженный внутрисемейный и межсемейный клинический полиморфизм заболевания. Наиболее часто

первые признаки мышечной слабости и гипотрофии возникают в мышцах тазового пояса с поражения m. gluteus maximum и m. hip adductor. У небольшого числа больных первыми поражаются мышцы плечевого пояса, прежде всего трапецевидная мышца и длинная мышца спины, и процесс носит ассиметричный характер. Мышцы лица, как правило, остаются интактными или поражаются в поздних стадиях заболевания. Характерным и ранним признаком заболевания является гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника. У большинства больных отмечено возникновение контрактур, наиболее выраженных в голеностопных суставах, а также деформация грудной клетки, приводящая к возникновению дыхательных расстройств. Псевдогипертрофии различных мышечных групп и кардиомиопатии для этой формы прогрессирующих мышечных дистрофий не характерны. Течение заболевания умеренно прогрессирующее, приводящее к инвалидизации во взрослом возрасте.

Диагностика. На электромиограмме выявляется первично-мышечный характер поражения. Выявляется повышение уровня активности креатинфосфокиназы в плазме крови в 5-10 раз. При морфологическом исследовании мышц отмечается гипоплазия волокон 2 типа, некроз в сочетании с признаками регенерации, в небольшом проценте клеток выявляются центрально расположенные ядра.

Поясно-конечностная мышечная дистрофия 2В типа. Одна из наиболее частых форм поясно-конечностных прогрессирующих мышечных дистрофий. Составляет не менее 30% от всех аутосомно-рецессивных вариантов этой группы заболеваний. Идентификация этого генетического варианта ПКМД провел Bashir R. с соавт., в 1996 году на основании картирования локуса заболевания на хромосоме 2.

Локус гена расположен на 2p13.3-p13.1, между маркерами D2S2443 и D2S291, теломерно по отношению к бета-аддукцину. Ген дисферлин (dysferlin, DYSF) имеет более 55 экзонов и содержит в своем составе несколько полиморфных внутригенных (CA)_n повторов (общим числом в 104) и имеет высокую гомологию с фактором сперматогенеза C. Elegans.

Свое название ген получил в результате комбинации из слов «dystrophy» и названия фактора сперматогенеза fer-1 C. Elegans. Описаны девять точковых мутаций. Сходные мутации в гене DYSF обнаружены у больных с дистальной миопатией Миоши, которая рассматривается в качестве аллельного варианта ПКМД 2В.

Продукт гена - цитоплазматический белок дисферлин, состоящий из 2080 аминокислот. Функции белка окончательно не установлены. Показано, что

белок взаимодействует с ядерной мембраной и саркоплазматическим ретикулумом.

Первые признаки заболевания у большинства больных возникают в возрасте от 10 до 30 лет. Очень редко описано более позднее начало. Клинические, биохимические и электромиографические проявления заболевания сходны с таковыми при поясно-конечностной мышечной дистрофией 2А типа, но течение более доброкачественное. Инвалидизация больного наступает спустя 30 и более лет от начала заболевания. Особенностью этого варианта поясно-конечностной мышечной дистрофии является раннее вовлечение в процесс икроножных мышц, что проявляется затруднениями ходьбы на пятках. Псевдогипертрофии мышц обнаруживаются только у 13% больных.

Показано, что заболевание может встречаться в двух клинических вариантах, наблюдаемых у членов одной и той же семьи - поясно-конечностная мышечная дистрофия и дистальная миопатия Миоши.

Диагностика. На ЭМГ обнаруживаются типичные изменения первично-мышечного характера. Уровень креатинфосфокиназы в плазме крови умеренно повышен. Морфологические изменения в мышечных волокнах полностью соответствуют первично-мышечному поражению. Специфического морфологического дефекта не выявлено.

Возможна дородовая диагностика с использованием методов ДНК анализа.

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) - большая группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим поражением периферических нервов. Распространенность НМСН составляет 1 на 3000–3500 человек. Считается, что 70% всех хронических нейропатий являются наследственными.

Первое описание заболевания этой группы было сделано J. Charcot, P. Marie и H. Tooth в 1886 году, чем обусловлено второе название заболевания – наследственная нейропатия Шарко-Мари-Тута.

Клинические проявления характеризуются сочетанием слабости и атрофии мышц дистальных отделов рук и ног, с последующей их деформацией, расстройствами чувствительности, сухожильной гипо- или арефлексией. Достаточно часто к указанным симптомам поражения периферических нервов присоединяются расстройства координации.

Клиническая картина значительного числа генетических вариантов НМСН имеет выраженное сходство, что затрудняет их дифференциацию на клиническом уровне.

Известно, что периферический нерв состоит из осевого цилиндра и окружающей его миелиновой оболочки (рис). Миелин - компактная

мембранная структура, основные функции которой заключаются в защите и изоляции аксона и проведении нервного импульса. В ее состав входят липиды (70%) и белки (30%). Миелин периферической нервной системы формируется шванновскими клетками.

В 1968 году P. Dyck и E. Lambert предложили выделять два основных типа НМСН в зависимости от показателя скорости проведения импульса по срединному нерву и морфологических особенностей поражения миелиновой оболочки.

1 тип НМСН, названный демиелинизирующим или псевдогипертрофическим, характеризуется снижением скорости проведения импульса и формированием луковичеобразных утолщений в миелиновой оболочке, чередующихся с участками де- и ремиелинизации.

2 тип, названный аксональным, характеризуется нормальными или несколько сниженными скоростями проведения импульса по срединному нерву и отсутствием выраженных изменений миелиновой оболочки. В качестве пороговой величины для разделения НМСН 1 и 2 типов принят показатель скорости проведения импульса по срединному нерву в 38 м/сек.

В последние годы на основании проведения клиничко-молекулярно-генетических корреляций предложено выделение промежуточного типа НМСН, при котором значение скоростей проведения импульса по срединному нерву колеблется от 25 до 45 м/сек у больных из одной и той же семьи.

Электромиографические признаки наиболее информативны для НМСН 1 типа (демиелинизирующий вариант) и характеризуются значительным снижением скоростей проведения по всем периферическим нервам, снижением амплитуды М-ответа, снижением амплитуды или отсутствием сенсорного потенциала, а также увеличением дистальной латентности.

При НМСН 2 типа (аксональный вариант) выраженное изменение электромиографических показателей не характерно. Обнаруживаются лишь нерезко выраженное снижение амплитуды М-ответа и сенсорного потенциала.

Морфологические особенности исследования биоптата периферического нерва также наиболее характерны для демиелинизирующего типа НМСН. У больных обнаруживаются признаки сегментарной де- и ремиелинизации с формированием, так называемых, луковичеподобных образований («onion bulb»), состоящих из разрастаний отростков шванновских клеток с участками базальной мембраны.

Увеличение количества шванновских клеток, а также разрастание окружающей их соединительной ткани сопровождаются утолщением нерва,

которое может определяться пальпаторно (прежде всего, локтевого и ушного нервов). Эта особенность обусловила еще одно название НМСН 1 типа - гипертрофическая полинейропатия.

При НМСН 2 типа в биоптате периферического нерва признаки де- и ремиелинизации, как правило, отсутствуют. В ряде случаев отмечаются признаки аксональной дегенерации. Предполагается, что патологический процесс локализуется в осевых цилиндрах и в цитоплазме нейронов передних рогов спинного мозга.

Патогенез аксональных полинейропатий до настоящего времени не изучен.

Патогенетические механизмы демиелинизирующих полинейропатий (НМСН 1 типа) представляются следующим образом. Мутации в генах миелиновых белков приводят к изменению экспрессии основного белка миелина, периферического белка миелина, белков ранней миелинизации (EGR2), коннексина и ряда других в шванновских клетках миелиновой оболочки периферических нервов. Возникает демиелинизация периферических нервов, обуславливающая замедление проводимости импульса по периферическим нервам. Это приводит к денервации и прогрессирующей атрофии мышц, прежде всего дистальных отделов конечностей, с их последующей деформацией.

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия 1А типа. Значительная заслуга в идентификации этого генетического варианта принадлежит Patel с соавт. в 1990 году, которые локализовали ген в области хромосомы 17p11.2-12. Эта форма составляет в различных популяциях от 50% до 70 % всех случаев НМСН 1 типа.

Тип наследования в большинстве случаев аутосомно-доминантный. Редко возникает аутосомно-рецессивный тип наследования у компаунд-гетерозигот по точковым мутациям и делециям.

Показано, что клинические признаки заболевания у подавляющего числа больных обусловлены «эффектом дозы» гена и возникают при наличии трех или четырех копий гена периферического белка миелина (PMP22). Ген содержит 4 экзона. Увеличение количества копий генов (до трех или четырех) происходит в результате дупликации области хромосомы 17 p11.2-12 размером 1,5 м.п.н., возникающей вследствие неравного кроссинговера гомологичных хромосом в мейозе. В результате неправильного спаривания и рекомбинации в мейозе возникают две хромосомы с перестройками: одна несет дупликацию, представляющую собой простой тандемный повтор, а другая реципрокную ей делецию. Наличие дупликации приводит к возникновению НМСН 1А типа, а делеция обуславливает возникновение

нейропатии со склонностью к параличам от сдавления. Очень редко к возникновению НМСН 1А типа приводят точковые мутации в гене PMP22, что окончательно доказывает тот факт, что именно этот ген ответственен за возникновение заболевания. 18% случаев заболевания обусловлены новыми мутациями, причем 89% из них имеют отцовское происхождение и лишь 11% - материнское. Описано несколько больных, с клиническими проявлениями периферической нейропатии в сочетании с умственной отсталостью, дизморфическими чертами строения лица и патологией зрения, у которых делеция в области короткого плеча 17 хромосомы была более протяженная и могла быть определена при использовании цитогенетических методов.

Возникновение заболевания в большинстве случаев обусловлено избыточной экспрессией периферического белка миелина (PMP22), который составляет от 2% до 5% миелиновых белков периферических нервов. Этот белок относится к суперсемейству иммуноглобулинов и имеет четыре гидрофобных трансмембранных домена и состоит из 160 аминокислотных остатков.

Имеется два белковых транскрипта, различающихся строением 5'-конца. Один из них экспрессируется в шванновских клетках, другой в фибробластах. В периферических нервах белок локализуется в основном в компактном миелине. Биологическая роль белка окончательно не выяснена. Считается, что основными его функциями является регуляция клеточного роста и дифференцировки и миелинизации нервных волокон. Предполагается его ключевая роль в процессах регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза шванновских клеток. При увеличении экспрессии белка возникает аномалия дифференцировки шванновских клеток и их избыточный рост. Это приводит к образованию утолщений миелиновой оболочки периферических нервов в одних местах и участков демиелинизации в других.

Возникновение признаков заболевания при наличии точковых мутаций в гене PMP22 связано с нарушением процессов деградации шванновских клеток и их включения в компактный миелин.

К настоящему времени идентифицировано еще несколько белков, сходных по структуре и, возможно, функциям, объединенных в семейство эпителиальных мембранных протеинов 1, 2 и 3 типов, экспрессирующихся в различных органах и тканях.

Клиническая картина. Заболевание возникает в 1-2 десятилетия жизни. У 75% больных первые признаки выявляются до 10 летнего возраста, а у остальных 25% - до 20 лет.

Первыми в патологический процесс вовлекаются сгибатели стоп, что клинически проявляется их гипотрофией и нарушением походки в виде степпажа. По мере прогрессирования заболевания возникает деформация стоп в виде фридрейховой, полый или эквино-варусной и голени приобретают вид перевернутых бутылок. Поражение дистальных отделов рук возникает, как правило, спустя несколько месяцев или лет. Первыми поражаются межкостные мышцы кистей и мышцы гипотенара. По мере прогрессирования заболевания кисть приобретает вид «когтистой лапы» или «обезьяньей лапы». В области пораженных мышц рук и ног обнаруживаются расстройства поверхностной и глубокой чувствительности. В 56% случаев у больных отмечается сенситивно-мозжечковая атаксия и интенционный тремор кистей. Сухожильные рефлексy в начальной стадии болезни снижаются, и по мере прогрессирования заболевания быстро угасают.

Характерным симптомом этой формы заболевания является определяемое пальпаторно утолщение нервных стволов. Наиболее часто этот симптом можно отметить в ушном и локтевом нервах. Вовлечение в процесс проксимальных мышц рук и ног не характерно и наблюдается лишь у 10% больных в пожилом возрасте. Течение заболевания медленно прогрессирующее, не приводящее к тяжелой инвалидизации. Больные до конца жизни сохраняют способность к самообслуживанию и самостоятельно передвигаются.

В настоящее время к этому варианту наследственных моторно-сенсорных нейропатий относят болезни Русси-Леви и Дежерина-Сотта, которые до недавнего времени выделяли в самостоятельные нозологические формы.

Показано, что у больных с клиническими проявлениями этих заболеваний имеются сходные с наследственной моторно-сенсорной нейропатией 1А типа механизмы возникновения.

Электронейромиографические признаки поражения периферических нервов возникают задолго до появления первых клинических симптомов. Показано, что наличие этих признаков можно отметить, начиная с двухлетнего возраста, а у гомозигот по мутации (при наличии четырех копий RMR 22 гена) и с годовалого возраста. Основными электромиографическими признаками являются: 1) резкое снижение скоростей проведения импульса по периферическим нервам, которое в среднем составляет 17-20 м/сек и колеблется от 5 до 34 м/сек; 2) снижение амплитуды М-ответа; 3) удлинение дистальной латенции и F-волны; 4) отсутствие или резкое снижение амплитуды сенсорного потенциала.

В биоптате периферических нервов определяются специфические луковичеподобные утолщения миелиновой оболочки периферических

нервов, образованные отростками шванновских клеток и базальной мембраны, чередующиеся с участками де- и ремиелинизации.

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия 1В типа. Выделение этого генетического варианта из группы наследственных моторно-сенсорных нейропатий 1 типа было сделано Lebo с соавт. в 1989 году после обнаружения сцепления заболевания в ряде семей с маркерами области хромосомы 1q21.1-q23.3, а также описания больных с наличием микроделеций и транслокаций, захватывающих этот хромосомный регион.

Точковые мутации в гене Po (основного белка миелина) обнаружил Hayasaka с соавт. в 1993 году.

Тип наследования - классического, аксонального и стероидчувствительного варианта заболевания - аутосомно-доминантный. Врожденная гипомиелинизированная полинейропатия наследуется аутосомно-рецессивно. Ген заболевания Po (MPZ) картирован в области 1q22.1-23 и состоит из 6 экзонов. Основной тип мутаций - точковые, главным образом миссенс и сплайсинозные, нарушающие функции внеклеточного домена, играющего значительную роль в адгезии миелиновой мембраны. В редких случаях описаны микроделеции во втором экзоне гена.

Экспрессируемый геном белок с молекулярным весом в 28 кД является основным белком миелина и составляет 50% всех белков миелиновой оболочки. Он имеет единственный трансмембранный домен, большой экстрацеллюлярный домен и меньший интрацеллюлярный домен. Белок является гликопротеином и экспрессируется только в шванновских клетках.

Первые 28 аминокислот, кодируемых геном не обнаруживаются в зрелом белке и являются сигнальным пептидом, направляющим движение белка к эндоплазматическому ретикулуму. Основной функцией белка является сближение соседних пластин миелиновых структур, адгезированных экстрацеллюлярными доменами. Это обеспечивает стабилизацию миелиновых структур и их компактизацию.

Помимо белка Po, в так называемый, миелиновый комплекс входят, по крайней мере, еще два белка: протеолипидный белок миелина и миелин-ассоциированный гликопротеин.

Описано пять клинических вариантов: классический демиелинизирующий, аксональный (НМСН 2Во), нейропатия Дежерина-Сотта, врожденная гипомиелинизированная полинейропатия и нейропатия чувствительная к стероидной терапии.

1) При классическом варианте заболевание в большинстве случаев дебютирует в первом десятилетии жизни с возникновения слабости и

атрофии перонеальной группы мышц. Клинические проявления характерны для периферических полинейропатий и включают: слабость и атрофию и деформацию дистальных отделов ног и рук, сухожильную гипо или арефлексию, расстройства чувствительности в зоне пораженных мышц. Первые признаки слабости возникают в мышцах стоп, что приводит к изменению походки в виде ступажа. Для этой формы наследственных нейропатий характерно возникновение деформации стоп по типу полых или эквиноварусных. У % больных выявляются симптомы сенситивно-мозжечковой атаксии. В ряде случаев отмечено возникновение выраженных трофических и вегетативных нарушений в виде образования язв на голених, гипергидроза, тошноты, рвоты, диареи. Описан выраженный внутри- и межсемейный клинический полиморфизм.

2) Аксональный вариант описан De Jounge с соавт. в 1999 году в 7 бельгийских семьях. Этот вариант к настоящему времени идентифицирован только в бельгийских и японских семьях. Особенностью этого варианта заболевание является поздний возраст начала (от 37 до 61 года), выраженные сенсорные нарушения (гипо- и парестезии), нейросенсорная тугоухость отмеченная у 45% больных и аномалия зрачкового рефлекса. Сухожильные рефлексы снижены или отсутствуют. При проведении электромиографии у ряда больных не отмечено снижения скоростей проведения импульса, которые составляли 38 м/сек и выше, Амплитуда М ответа была снижена, а сенсорный потенциал в большинстве случаев отсутствовал. У 75% больных отмечается незначительное повышение уровня активности креатинфосфокиназы.

3) Полинейропатия чувствительная к стероидной терапии манифестирует после 50 лет и характеризуется слабостью и атрофиями дистальных отделов конечностей, парестезиями. Прогрессирование заболевания варьирующее, инвалидизация может наступить спустя 6 месяцев-10 лет. Особенностью этой формы заболевания является значительная терапевтическая эффективность стероидной терапии, особенно в начальных стадиях болезни. По мере прогрессирования заболевания этот эффект может ослабевать.

4) Врожденная гипомиелинизированная нейропатия 4E типа.

При проведении электромиографического исследования выявляется выраженное снижение скоростей проведения импульса по периферическим нервам, с наличием у некоторых больных блоков проведения импульса. Амплитуда М-ответа резко снижена.

При классическом варианте заболевания в биоптате периферического нерва выявляется сегментарная демиелинизация и концентрическая пролиферация шванновских клеток, уменьшение количества миелиновых волокон и

формирование томакул. Показано, что томакулы возникают в период эмбрионального развития и отражают нарушение процесса аксон-миелинового взаимодействия.

При морфологическом исследовании при аксональном варианте выявляются признаки аксональной патологии, периневральный отек, и в ряде случаев сегментарная демиелинизация.

Наследственная моторно-сенсорная нейропатия XI типа. Впервые семью с X-сцепленным доминантным вариантом невральной амиотрофии описал Herringham в 1889 году. Сцепление заболевания с маркерами хромосомы Xq13-q21 обнаружили Gal с соавт. в 1993 году. Ver- goffen & Fischbeck в 1993 году обнаружили наличие точковых мутации в гене коннексина 32.

Ген заболевания (Connexin 32) локализован в области Xq13.1, состоит из двух экзонов (из которых 1 экзон кодирует сигнальную последовательность, а экзон 2 с длиной в 852 п.н. кодирует белок). Основной тип мутаций-точковые (миссен и нонсенс), которых в настоящее время идентифицировано более 240. В редких случаях выявляются делеции и инсерции. Показано существование зависимости тяжести клинических проявлений от типа мутационного повреждения гена. Клинические проявления заболевания при миссенс мутациях выражены менее резко, чем при нонсенс мутациях и делециях. Наибольшая тяжесть клинических проявлений обнаружена при наличии миссенс мутаций, нарушающих функционирование 4 домена белка, а также мутации в некодирующих участках гена (промоторной области и 5` нетранслируемой области). Описана семья с НМСН IX типа с наличием крупной делеции в гене, приводящая к практически полному отсутствию белка, с умеренно выраженными клиническими проявлениями.

Продукт гена – белок коннексин-32 локализован в некомпактном миелине в насечках Шмита-Лантермана и перехватах Ранвье, является белком межклеточных контактов, обеспечивающих функционирование межклеточных каналов между однотипными клетками, обеспечивая факультативный транспорт ионов и небольших молекул между ними. Белок состоит из 283 аминокислот и имеет 4 трансмембранных домена, 2 экстрацеллюлярных и 3 интрацеллюлярных петли. Шесть одинаковых белков олигомеризуются в мембране шванновской клетки, образуя канал или коннексон. Два коннексона в прилежащих мембранах и формируют прямой внутриклеточный канал между соседними слоями миелина.

Транспортируемые через эти каналы низкомолекулярные соединения, обеспечивают трофику внутренних слоев миелиновой оболочки и аксона.

При ряде мутаций в гене полностью выпадает функция белка, как в цитоплазме, так и на поверхности клетки.

Клинические проявления варьируют в зависимости от пола и типа мутационного повреждения в гене. Мужчины имеют более раннее начало и выраженные клинические проявления заболевания. Первые признаки заболевания возникают у мужчин в возрасте от 10 до 20 лет в дистальных отделах ног и характеризуются слабостью перонеальной группы мышц, слабостью и деформацией стоп по типу полых или фридрейховых и изменением походки в виде появления степпажа. Расстройства поверхностной и глубокой чувствительности возникают у 75% больных мужского пола, особенностью этого варианта заболевания является раннее и выраженное снижение проприоцептивной чувствительности. В ранних стадиях заболевания может отмечаться гиперестезия стоп. Сухожильные рефлексы угасают в начальных стадиях заболевания, причем, первым выпадает ахиллов рефлекс, отсутствие которого выявляется у 100% больных. Снижение коленного рефлекса обнаруживается у 90% больных мужчин и у 50% женщин. Поражение рук возникают спустя 2-17 лет от момента возникновения заболевания и характеризуются слабостью межкостных мышц и деформацией стоп по типу когтистой лапы или обезьяньей лапы.

Частым клиническим проявлением заболевания бывает тремор пальцев вытянутых рук и фасцикуляции мышц, свидетельствующие о заинтересованности мотонейронов спинного мозга. У 80% больных мужчин выявляются признаки сенситивно-мозжечковой атаксии.

При точковой мутации ARG142GLU часто выявляется нейросенсорная тугоухость.

Клинические проявления заболевания у женщин появляются позже и значительно менее выражены. Часто симптомы заболевания выявляются только при клиническом осмотре или при проведении электромиографического обследования. Наиболее типичными симптомами заболевания у женщин являются тремор пальцев вытянутых рук, снижение сухожильных рефлексов с ног (особенно ахиллового) и чувствительные нарушения.

При проведении электромиографического исследования выявляются признаки поражения миелиновой оболочки и осевых цилиндров периферических нервов. Скорость проведения импульса по периферическим нервам у мужчин составляет от 22 до 40 м/сек, а у женщин от 30 до 54 м/сек. Дистальная латентность увеличена, амплитуда М-ответа снижается.

При морфологическом исследовании определяются признаки демиелинизации и ремиелинизации. В ряде случаев формируются луковицеобразные образования.

Итоги:

Знать:

- а) Классификацию нервно-мышечных заболеваний;
- б) Генетические аспекты формирования нервно-мышечных заболеваний;
- в) Клинические симптомы миопатий;
- г) Клинические симптомы миастений;
- д) Дифференциальную диагностику миастении и миастенических синдромов;
- е) Клинику, лечение миастенического и холинергического кризов.
- ё) Клинические особенности миотонии.
- ж) Особенности дополнительных методов исследования, патогномотичных для нервно-мышечных заболеваний (ЭНМГ, УЗИ, показатели креатинфосфокиназы, гистологические изменения в мышцах, ДНК диагностика), особенности у детей;
- з) Принципы лечения нервно-мышечных заболеваний, особенности у детей.

Уметь:

- а) Собрать анамнез заболевания;
- б) Составить родословную, выявить принцип наследования данной патологии;
- в) Установить возраст проявления первых клинических симптомов (начало многих «приурочено» к определенному возрасту);
- г) Провести осмотр нервно-мышечного аппарата;
- д) Исследовать двигательную сферу, в том числе и у детей: активные и пассивные движения, мышечную силу и мышечный тонус, сухожильные, периостальные и кожные рефлексы;
- е) Определить наличие мышечных атрофии, псевдогипертрофий, сухожильных и мышечных контрактур и ретракций;
- ё) Выявить особенности произвольных движений, характерные для миопатий, миастении и миотонии («утиная» походка, слабость или патологическое напряжение в мышцах после выполнения нагрузочных проб и др.);
- ж) Оценить нагрузочные и прозериновую пробы,
- з) Сформулировать диагноз и провести дифференциальную диагностику.

Владеть: Владеть навыками физикального осмотра, интерпретации дополнительных методов исследования (ЭМГ, КТ, Б/Х анализов крови, а/т к ацетилхолинэстеразе), методикой проведения прозериновой пробы. Владеть

методикой оказания неотложной помощи при миастеническом и холинэргическом кризе.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Клинико-генетическая характеристика дистрофической миотонии
2. Клинические формы миастении патогенез и лечение.
3. Классификация и клиническая картина различных видов миопатий
4. Дифференциальная диагностика между спинальными и невральными амиотрофиями.
5. Миастения у детей прогноз на будущее.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. [Генетика](#) : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. [Наследственные болезни](#) : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №14

Тема: Наследственные атаксии и параплегии

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, клиническое практическое занятие.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Нарушение статики и целенаправленных движений в связи с расстройством согласованной работы мышц агонистов и антагонистов, проявляющиеся дисметрией и несоразмерностью движений называется атаксией. Для поддержания ходьбы и равновесия необходима совместная работа вестибулярной, проприоцептивной, зрительной, пирамидной, экстрапирамидной и мозжечковой систем. Неустойчивость и атаксия могут развиваться вследствие поражения всех перечисленных выше систем при различных заболеваниях. Среди причин атаксий особо выделяется группа наследственных атаксий, которые представляют клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся нарушением координации движений, вследствие преимущественного поражения мозжечковых и/или сенсорных систем.

В диагностике имеют значение тщательный анализ анамнестических сведений, всестороннее клиническое обследование, оценки тяжести состояния пациента, его динамики и течение заболевания. Изучение этих заболеваний позволяет намечать пути эффективной патогенетической терапии, продвижению в поисках таргетной терапии у исследователей, выявлять скрытых носителей мутантного гена, диагностировать заболевание на ранних стадиях болезни, иногда внутриутробно методом амниоцентеза, дальнейшее планирование семьи. К одной из важных задач относится дифференциальная диагностика наследственных болезней и их фенотипов, т.е. наследственных заболеваний, имеющих аналогичную симптоматику. Разграничение подобных вариантов имеет значение для терапии прогноза.

Тщательно собранные данные с пациента помогут клиницисту предположить, назначить верные обследования и поставить верный диагноз.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащённость
-----	-----------------------------	--------------------------	---------------------------------

1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	180.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1080.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АТАКСИЙ

Аутосомно-доминантные: спино-церебеллярная атаксия, дентаторубральнопаллидарная атрофия (DRPLA), эпизодическая атаксия.

Аутосомно-рецессивные: атаксия Фридрейха, атаксия с недостаточностью витамина E, абеталипопротеинемия, атаксия-телеангиэктазия, атаксия с глазодвигательной апраксией, врожденная атаксия, мозжечковая атаксия с ранним началом.

Метаболические X сцепленные атаксии: аденолейкодистрофия, X-сцепленная сидеробластная анемия с атаксией.

Митохондриальные атаксии: митохондриальная энцефаломиопатия с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами, миоклонус-эпилепсия с разорванными красными волокнами, синдром Кернса-Сойера, нейропатия-атаксия-пигментный ретинит.

Аутосомно-доминантные атаксии. К этой группе относятся разнообразные атактические синдромы, наследующиеся по аутосомно-доминантному типу и манифестирующие обычно в зрелом возрасте (как правило, после 20-30 лет).

В абсолютном большинстве случаев эта группа заболеваний характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и развитием атрофических изменений в мозжечке и в других отделах головного и спинного мозга. Кроме прогрессирующих аутосомно-доминантных спиноцеребеллярных атаксий в эту группу также включаются некоторые другие редкие формы поздних доминантных атаксий (эпизодические атаксии, атактические формы церебральных амилоидозов и др.).

Прогрессирующие аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии – генетически гетерогенная группа нейродегенеративных заболеваний, общей характеристикой которых является прогрессирующее расстройство координации движений, возникающее обычно после 20-30 лет и обусловленное дегенерацией афферентных и эфферентных мозжечковых систем. Одно из первых клинических описаний этой группы синдромов было сделано французским неврологом Пьером Мари (1893 год). Начиная со второй половины 80 годов XX столетия, методами молекулярной генетики была установлена генетическая гетерогенность этих синдромов. Различным формам прогрессирующих аутосомнодоминантных спиноцеребеллярных атаксий свойственен свой особый паттерн дополнительного вовлечения в дегенеративный процесс определенных отделов центральной и периферической нервной системы и экстракраневральных органов, что обуславливает их выраженный фенотипический полиморфизм.

Эпидемиология. Распространенность спинно-мозжечковых атаксий составляет 4-7 случаев на 100.000 населения. Особая ситуация характерна для Якутии: чрезвычайно высокая распространенность наследственных атаксий в данном регионе, достигающая 30 случаев на 100.000 населения, связана исключительно с аутосомно-доминантной спиноцеребеллярной атаксией 1-го типа. В настоящее время все доминантные спиноцеребеллярные атаксии подразделяются на отдельные нозологические единицы с помощью ДНК-диагностики. К началу 2006 года установлено 27 хромосомных локусов, связанных с прогрессирующими аутосомнодоминантными спиноцеребеллярными атаксиями, а для 14 форм идентифицированы мутантные гены и их белковые продукты. При большинстве аутосомно-доминантных атаксий первичный генетический дефект носит характер экспансии тринуклеотидных повторов. В основном – это увеличение количества CAG-триплетов (цитозин-аденин-гуанин), которые кодируют аминокислоту глутамин, что приводит к удлинению полиглутаминового участка в составе соответствующего белка. Таким образом, большинство молекулярных форм аутосомно-доминантных атаксий относятся к классу *полиглутаминовых* болезней.

Морфология. Выявляется дегенерация афферентных и эфферентных систем мозжечка, коры мозжечка (утрата клеток Пуркинье, в меньшей степени - гранулярных клеток) и демиелинизация белого вещества с дегенерацией верхних, средних и нижних ножек мозжечка, поражение зубчатого и других ядер мозжечка, вовлечение в процесс структур ствола головного мозга и др. *Клиническая картина* каждой формы в значительной степени определяется генетическим дефектом, лежащим в основе болезни. Первыми симптомами, как правило, бывают неловкость и неустойчивость при быстрой ходьбе и беге, появляющаяся в возрасте после 20-25 лет. Спустя несколько лет постепенно развивается развернутый атактический синдром. Наряду с неустойчивостью и падениями при ходьбе при большинстве форм аутосомно-доминантных атаксий спустя 3-5 лет от начала болезни присоединяются неловкость и нарушение координации в руках, интенционный тремор конечностей, появляются затруднения в самообслуживании. Достаточно рано появляются расстройства речи, которые чаще всего носят смешанный характер. Клинически возможно выделение трех основных вариантов течения (А.Е. Harding). Первый вариант включает сочетание симптомов поражения мозжечка с относительно частым присоединением в разных комбинациях экстрапирамидных расстройств, снижения интеллекта, офтальмоплегии и атрофии зрительных нервов. Для второго варианта характерно сочетание мозжечковых симптомов с прогрессирующей дистрофией сетчатки в макулярной области. Кроме этого возможно присоединение экстрапирамидных расстройств, деменции, офтальмоплегии. Третий вариант характеризуется только клиникой поражения мозжечка. Темп прогрессирования аутосомно-доминантных атаксий является чрезвычайно переменным. При некоторых формах наблюдается весьма длительное течение, с медленным нарастанием симптоматики на протяжении 3-4-десятилетий. Напротив, в других случаях может наблюдаться достаточно быстрое, даже подострое течение процесса, приводящее к неблагоприятному исходу уже спустя несколько лет от момента появления первых симптомов. При всех формах спиноцеребеллярных атаксий по мере прогрессирования болезни, на ее поздней стадии, пациенты постепенно перестают ходить и обслуживать себя, становятся прикованными к креслу или кровати, наступает глубокая инвалидизация, развивается кахексия. В большинстве случаев смерть наступает от инфекционных осложнений, аспирационной пневмонии на фоне бульбарных расстройств.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Большое значение в постановке диагноза имеют анамнестические и клинические данные. Важным методом

обследования является нейровизуализация головного мозга. На МРТ выявляется атрофия полушарий и/или червя мозжечка. Кроме этого, определяются атрофические изменения в области ствола головного мозга, иногда – подкорковых структур, расширение субарахноидальных пространств соответствующих отделов задней черепной ямки с уменьшением объема мозжечка и др. Однако основным методом для уточнения формы атаксии, а ряде случаев для отграничения от других заболеваний, протекающих с синдромом мозжечковой атаксии, является ДНК диагностика. Аутосомно-доминантные спиноцеребеллярные атаксии необходимо дифференцировать с большим числом заболеваний, которые могут проявляться, кроме прочих симптомов, нарушением координации движений. Наиболее часто проводится дифференциальный диагноз со следующими заболеваниями: рассеянный склероз, хроническая недостаточность кровообращения в вертебробазиллярной системе, аномалии развития кранио-вертебральной области, объемный процесс задней черепной ямки, нормотензивная гидроцефалия, нейросифилис, нейроСПИД, лейкодистрофии, ганглиозидозы, дефицит витаминов E, B12, фолиевой кислоты и др.

Болезнь Фридрейха (или атаксия Фридрейха, спинальная атаксия).

В 1862 году N. Friedreich описал болезнь, впоследствии получившую его имя. Болезнь Фридрейха (или атаксия Фридрейха) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, является частой формой наследственных атаксий: распространенность около 2-5 случаев на 100.000 населения. Встречается практически исключительно у белой расы. Мужчины и женщины заболевают с одинаковой частотой. Ген атаксии Фридрейха картирован на длинном плече 9-й хромосомы в локусе 9q13-21.1. Этот ген кодирует белок, состоящий из 210 аминокислот и получивший название фратаксин. Мутация в гене фратаксина носит характер экспансии - патологического увеличения числа tandemных тринуклеотидных повторов гуанин-аденин-аденин (GAA). В норме число GAA повторов не превышает 36 (чаще 10-25). При атаксии Фридрейха число GAA повторов может быть увеличено в 3-10 раз. Атаксия Фридрейха относится к группе митохондриальных болезней. Фратаксин депонирует и выводит железо из митохондрий, в свою очередь железо участвует в синтезе Fe-S-кластеров с последующим образованием частицы «гем», которая частично синтезируется в митохондриях, частично в цитоплазме и принимает участие в целом ряде важнейших дыхательных процессов, в частности связывании кислорода в гемоглобине, метаболизме кислорода (оксидазы, пероксидазы, каталазы и т.д.) и транспорте электронов в митохондрии с участием системы

цитохромов. Фратаксин синтезируется в цитоплазме и далее транспортируется в митохондрии, где регулирует транспорт железа, а именно является донором железа. В целом ряде экспериментальных исследований было показано, что недостаточность фратаксина приводит к депонированию железа внутри митохондрий, что увеличивает выработку свободных радикалов и снижает способность митохондрий эффективно осуществлять окислительное фосфорилирование. Вследствие этого снижается синтез АТФ, развивается дисфункция и необратимое повреждение клетки в условиях системного энергетического дефицита. Патоморфология. Морфологически при атаксии Фридрейха отмечается преимущественное вовлечение задних канатиков спинного мозга, наиболее выраженное в люмбосакральных отделах; также заметны изменения в задних корешках спинного мозга. В ряде случаев определяется комбинированная атрофия нервных волокон и демиелинизация пучков Голя и Бурдаха, бокового пирамидного и дорсального спиноцеребеллярного трактов. Кроме нервной системы поражаются другие органы. В миокарде выявляется гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз, жировая дистрофия; в поджелудочной железе – разрежение ткани островков Лангерганса; в сетчатой оболочке – дегенерация. Изменения в костной системе представлены укорочением стопы и ее высоким сводом. Клиническая картина атаксии Фридрейха складывается из комбинации симптомов: сочетанное поражение ЦНС, сердечной мышцы, эндокринной системы, органа зрения, костной системы. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы зачастую становятся непосредственной причиной смерти пациентов с атаксией Фридрейха. Так, в одном из исследований было показано, что у 86 из 114 больных имелись изменения на ЭКГ, в другом морфологическом исследовании 30 больных, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия была выявлена у 25 пациентов. Сахарный диабет, инсулинозависимый, встречается у 8-32% пациентов с атаксией Фридрейха. Отмечено, что количество ГАА повторов у пациентов с диабетом существенно выше, чем без диабета. Диагностика и дифференциальная диагностика.

Клинически диагноз болезни Фридрейха ставится на основании следующих клинических критериев:

- 1) аутосомнорецессивное наследование;
- 2) начало заболевания в возрасте до 25 лет;
- 3) прогрессирующая атаксия преимущественно вследствие поражения задних канатиков;
- 4) дизартрия;

- 5) сухожильная арефлексия;
- 6) утрата глубокой чувствительности в дистальных отделах конечностей;
- 7) аксональная сенсорная невропатия;
- 8) изменения на ЭКГ;
- 9) изменения костей с развитием стопы Фридрейха.

Большое диагностическое значение имеют данные нейрофизиологического обследования, которые играют важную роль для отбора больных, подлежащих ДНК - диагностике. При проведении ЭНМГ у большинства больных выявляются характерные изменения: признаки сенсорной, преимущественно аксональной полинейропатии при относительной сохранности проведения импульсов по двигательным волокнам. Наиболее характерно для данной формы атаксии - выраженное и раннее нарушение соматосенсорных вызванных потенциалов. На МРТ уже на достаточно ранней стадии болезни может быть выявлено уменьшение поперечного размера спинного мозга, в том числе атрофические изменения задних канатиков. Мозжечок длительное время остается относительно сохранным, однако на поздней стадии визуализируются умеренные атрофические изменения червя и полушарий, и в особенности верхних мозжечковых ножек. Кроме того, при проведении высокопольного МРТ выявлено снижение интенсивности МР сигнала в режиме T2 от зубчатого ядра. Атаксию Фридрейха необходимо дифференцировать с клинически весьма сходной формой наследственной аутосомно-рецессивной атаксии вследствие недостаточности витамина E, так называемым «синдромом AVED». Для диагностики этого состояния необходимо определить содержание витамина E в крови, исследовать липидный профиль крови и мазок крови на наличие акантоцитов (эритроцитов с измененной «звездчатой» мембраной). Также следует исключать разнообразные заболевания обмена веществ, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу и нередко характеризующиеся развитием спиноцеребеллярной атаксии. Также атаксию Фридрейха необходимо дифференцировать от рассеянного склероза. Для последнего не характерны сухожильная арефлексия, мышечная гипотония, амиотрофии, кардиомиопатии и другие экстраневральные проявления. В свою очередь, при атаксии Фридрейха отсутствуют ремиссии в течение заболевания, очаговые изменения в веществе головного и спинного мозга. Окончательное заключение о наличии у обследуемого атаксии Фридрейха может быть сделано только на основании прямой ДНК-диагностики и выявления мутации в гене FRDA.

Согласно современным представлениям, исследование гена FRDA показано:

- Во всех случаях ранних идиопатических атаксий, если причина болезни не ясна и не может быть исключен аутосомно-рецессивный тип наследования;
- В случаях атаксий дегенеративной природы с четким аутосомно-рецессивным наследованием независимо от возраста дебюта заболевания;
- В случаях спорадических атаксий дегенеративной природы (независимо от возраста) – при наличии в клинической картине отдельных симптомов, свойственных атаксии Фридрейха (например, кардиомиопатия, нарушение глубокой чувствительности).

Прямая ДНК-диагностика предполагает непосредственное обнаружение экспансии тринуклеотидных GAA-повторов в соответствующем участке гена FRDA.

Лечение. В настоящее время появляется все больше возможностей превентивной терапии. Центральное место в ее разработках занимают препараты митохондриального ряда, антиоксиданты, хелатные соединения, способствующие уменьшению накопления железа в митохондриях. Особо важную роль играют препараты янтарной кислоты, при окислении которой конечный уровень макроэргических соединений значительно превышает таковой при окислении НАД-зависимых субстратов. Напротив, применение известного «классического» антиоксиданта – аскорбиновой кислоты при атаксии Фридрейха не рекомендуется, поскольку в экспериментах *in vitro* было установлено, что она может приводить к образованию токсичных форм «патогенетически значимого» при атаксии Фридрейха иона железа. Проведены исследования синтетического аналога коэнзима Q10, идебенона, однако, какой-либо статистической разницы, по сравнению с плацебо, отмечено не было. Представляется перспективным исследование гамма-интерферона, в одном из последних экспериментальных исследований, выявлено, что гамма-интерферон увеличивал экспрессию фратаксина в нейронах у мышей с экспериментальной болезнью Фридрейха. Обычно также назначают препараты, улучшающие метаболизм миокарда: рибоксин, кокарбоксылазу, предуктал и др. Рекомендуется диетическое сбалансированное питание с уменьшенным содержанием углеводов до 10 г/кг (вариант диеты № 9). Большое значение при атаксии Фридрейха имеют физические методы лечения: лечебная физкультура с координаторно-вестибулярным комплексом упражнений, массаж, парафин (озокерит), специальная ортопедическая обувь. При парезах – электростимуляция мышц, при спастичности – электрофорез с миорелаксантами. Одним из современных методов лечения является компьютерная стабилография с использованием методов зрительной обратной связи.

Атаксия вследствие дефицита витамина Е. Это - редкое заболевание, которое наблюдается главным образом в странах Средиземноморского региона. Ее развитие обусловлено генетическим дефектом, расположенным на длинном плече 8ой хромосомы (локус 8q13).

Клиническая картина болезни весьма напоминает «классический» фенотип атаксии Фридрейха. В отличие от атаксии Фридрейха значительно реже встречаются экстраневральные проявления. Решающий метод диагностики – анализ содержания витамина Е в сыворотке крови (определяется снижение уровня витамина Е).

Лечение предполагает назначение больным витамина Е в суточной дозе 5-10 мг/кг массы, что приводит к нормализации его уровня в крови и компенсирует его дефицит в тканях. Если терапия начата достаточно рано, может быть достигнуто существенное уменьшение выраженности неврологической симптоматики, а также полное предотвращение дальнейшего прогрессирования болезни.

Х сцепленные рецессивные атаксии. В соответствии с Х сцепленным рецессивным наследованием заболевание развивается только у лиц мужского пола – носителей единственной копии Х хромосомы, у женщин – гетерозиготных носительниц мутации заболевание обычно не проявляется. С учетом небольшого размера семей в современном обществе, большинство случаев этих заболеваний являются спорадическими, что значительно затрудняет адекватную клиническую диагностику.

Синдром FXTAS (fragile X-associated trem or/ ataxia syndrome) – связанное с возрастом дегенеративное заболевание, описанное в 2001 г. Оно может развиваться у мужчин пожилого возраста, являющихся носителями «мутантного» аллеля гена FMR1. Полагают, что с возрастом пенетрантность этого аллеля увеличивается и в возрастной группе старше 80 лет может достигать 75%. Ген данного заболевания - FMR1 содержит в своей 5'-области тандемную последовательность тринуклеотидных повторов CGG. В норме число копий CGG в указанном участке гена не превышает 40. Если количество повторов составляет 50-200 - это отражает «премутацию». Данное состояние характеризуется высокой степенью нестабильности и может в следующем поколении претерпевать дальнейшую экспансию и переходить в «полную» мутацию, при которой число CGG повторов будет больше 200. Клиническая картина синдрома FXTAS достаточно вариабельна. Чаще всего при этом заболевании у мужчин в возрасте 50-70 лет развиваются прогрессирующий интенционный тремор, нарастающие расстройства ходьбы атактического типа, дисметрия и мозжечковая дизартрия. Характерно, что значительная выраженность интенционного тремора не соответствует более

«мягким» проявлениям других мозжечковых симптомов. Примерно у 60% больных синдромом FXTAS развивается паркинсонизм (брадикинезия, ригидность, реже – тремор), особенностью которого являются умеренно выраженные клинические проявления и малая чувствительность к препаратам леводопы. Типичны вегетативные расстройства: недержание мочи, кала, импотенция. В ряде случаев могут быть нарушения памяти, внимания, другие когнитивные нарушения. Может наблюдаться периферическая невропатия со снижением вибрационной и тактильной чувствительности в дистальных отделах конечностей, выпадением ахилловых рефлексов; у части больных отмечаются слабость в проксимальных отделах ног, жгучие боли, либо онемение в ногах и судороги типа крампи. Мужчины и часть женщин могут иметь проявления олигофрении – синдром Мартин-Белл. *Диагноз.* Ведущая роль в диагностике синдрома FXTAS принадлежит ДНК тестированию, что позволяет быстро выявлять носительство мутации уже на до клинической стадии. Большое диагностическое значение имеет МРТ головного мозга. Практически у всех больных выявляются довольно характерные изменения: двусторонние очаги повышенной интенсивности сигнала в режиме T2 в области средних ножек мозжечка, реже – нижних отделов ствола, в комбинации с очагами в прилегающих к средним ножкам глубоким отделам белого вещества полушарий мозжечка, но всегда с сохранностью зубчатых ядер. При ЭНМГ исследовании нередко выявляются признаки аксональной дистальной полинейропатии, реже – вовлечения в процесс мотонейронов спинного мозга. *Дифференциальный диагноз* при синдроме FXTAS следует проводить с множественной системной атрофией, паренхиматозной кортикальной мозжечковой атрофией, аутосомно-доминантными атаксиями, болезнью Паркинсона и разнообразными нейродегенеративными заболеваниями позднего возраста из группы “паркинсонизм-плюс” (прогрессирующим надъядерным параличом, деменцией с тельцами Леви и др.), болезнью Бинсвангера, болезнью Альцгеймера, болезнью Гентингтона. *Лечение.* Специфическое лечение синдрома FXTAS не разработано; в мире до настоящего времени отсутствует систематизированный длительный опыт ведения таких пациентов.

Врожденные мозжечковые атаксии.

Данная группа наследственных атактических заболеваний характеризуется генетически обусловленным нарушением нормального развития и дифференцировки различных частей мозжечка и, в частности, отдельных клеточных слоев его коры. *Клиника.* Начальные симптомы мозжечковой атаксии относятся к 1-му году жизни и могут оставаться незамеченными на

фоне общего отставания в двигательном развитии ребенка и запаздывании формирования сидения, стояния и ходьбы. Иногда имеют место нарушения глотания и трудности со вскармливанием. Дети начинают ходить (с большим трудом, пошатыванием, частыми падениями) в возрасте 2-5 лет. Может наблюдаться задержка развития речевых навыков. Выявляется интенционный тремор, рано появляется тремор головы, осцилляции туловища в положении сидя. При попытке ребенка фиксировать взгляд можно отметить нистагм. Характерно нарушение равновесия - невозможность поддержания вертикальной позы туловища и повторные падения больного назад без попыток совершить при этом 1-2 шага назад или реализовать иные компенсаторные приемы. Обычно к концу 1-го десятилетия жизни состояние больного стабилизируется. Непрогрессирующий характер мозжечкового синдрома является одной из наиболее характерных особенностей большинства форм врожденных наследственных атаксий.

Дополнительная симптоматика при врожденных мозжечковых атаксиях variabelна: задержка психического развития, дизартрия или полное отсутствие речи, глазодвигательные и зрачковые нарушения, атрофия зрительных нервов, глухота, пирамидная симптоматика вплоть до спастической тетраплегии, гидроцефалия, эпилептические приступы, хореоатетоз, задержка роста. При большинстве форм заболевания отмечается частичная или полная агенезия червя мозжечка. Достаточно характерными являются различные сочетанные аномалии развития головного и спинного мозга – менингомиелоцеле, энцефалоцеле, агенезия мозолистого тела, кисты IV желудочка. *Дифференциальная диагностика.* Врожденные формы наследственной гипоплазии мозжечка следует дифференцировать в первую очередь с атактической формой ДЦП. Дифференциальный диагноз с ранними формами прогрессирующих атаксий дегенеративной природы (синдромом Маринеско-Шегрена, атаксией-телеангиэктазией, атаксией Фридрейха, аутосомно-доминантными спиноцеребеллярными атаксиями и др.) основан на характере течения заболевания – неуклонно прогрессирующем при нейродегенеративных формах атаксий и стационарном при врожденных атаксиях. Дифференциальный диагноз проводится также с некоторыми наследственными болезнями обмена, которые могут манифестировать в младенческом возрасте и проявляться, в том числе, и нарушением координации движений. ДНК-диагностика врожденных наследственных атаксий не получила широкого распространения. *Лечение.* При врожденных мозжечковых атаксиях лечение включает главным образом проведение мероприятий, направленных на двигательную и социальную реабилитацию пациентов, их адаптацию к имеющемуся дефекту в течение жизни.

Симптоматическое лечение может включать назначение миорелаксантов, противосудорожных препаратов.

Итоги:

Знать:

- а) Классификацию заболеваний наследственных атаксий и параплегий;
- б) Генетические аспекты формирования заболеваний каждой группы заболевания;
- в) Клинические симптомы наследственных атаксий и параплегий;
- г) Дифференциальную диагностику наследственных атаксий и параплегий синдромов;
- д) Особенности дополнительных методов исследования, патогномотичных для наследственных атаксий и параплегий (ЭНМГ, УЗИ, показатели креатинфосфокиназы, гистологические изменения в мышцах, ДНК диагностика), особенности у детей;
- з) Принципы лечения наследственных атаксий и параплегий, особенности у детей.

Уметь:

- а) Собрать анамнез заболевания;
- б) Составить родословную, выявить принцип наследования данной патологии;
- в) Установить возраст проявления первых клинических симптомов (начало многих «приурочено» к определенному возрасту);
- г) Провести осмотр с прицелом на координаторную сферу;
- д) Исследовать двигательную сферу, в том числе и у детей: активные и пассивные движения, мышечную силу и мышечный тонус, сухожильные, периостальные и кожные рефлексы;
- е) Определить наличие атаксии, нарушение координации, интенционного тремора
- ё) Выявить особенности произвольных движений, характерные для атаксии (на широкой основе, интенционный тремор после выполнения нагрузочных проб и др.);
- ж) Сформулировать диагноз и провести дифференциальную диагностику.

Владеть: Владеть навыками физикального осмотра, интерпретации дополнительных методов исследования (ЭМГ, КТ, Б/Х анализов крови, и др.)

Примерная тематика НИРС по теме

1. Клинико-генетическая характеристика и особенности наследственных атаксий и параплегий (сделать краткую табличку)
2. Виды атаксий при нарушении центральной нервной системы.

3. Дифференциальная диагностика между наследственными и приобретенными (после травмы, рассеяный склероз) атаксиями.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №15

Тема: Наследственные нарушения остеогенеза

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Несовершенный остеогенез (НО) представляет собой редкое генетическое заболевание соединительной ткани, которое приводит к повышению хрупкости костей, развитию низкотравматичных переломов и деформации конечностей, начиная с детского возраста. Заболевание вызывается в подавляющем большинстве случаев мутациями в генах *COL1A1* и *COL1A2*, ответственных за синтез коллагена 1 типа. Известно 15 типов НО, из которых наиболее тяжелым течением отличается II тип НО в виду 100% смертности больных в неонатальном или перинатальном периодах. Структура смертности при других типах НО мало изучена в виду гетерогенности клинической симптоматики и тяжести поражения соединительной ткани. В статье приводится описание клинического случая НО III типа, осложненного генерализованным остеопорозом с множественными переломами тел позвонков и трубчатых костей и выраженным кифосколиозом, обусловившим летальный исход.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	180.00	Изложение основных положений темы

5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1080.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

Редкие наследственные заболевания скелета гетерогенны по этиологии, возрасту манифестации и тяжести поражения. Основным условием редкости патологии является частота встречаемости менее 1:200 000 случаев.

Исследования последних лет позволили понять механизмы, лежащие в основе вариабельности редких болезней костной ткани и закономерности их наследования.

Несовершенный остеогенез (НО) представляет собой наиболее распространенное заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивными типами наследования, отличительными признаками которого являются низкая минеральная плотность костной ткани (МПК), высокий риск переломов, деформации костей и низкий рост пациентов. Распространенность НО составляет 1:20 000 новорожденных. Первая классификация НО была предложена Sillence в 1979 году, который выделил 4 основных типа заболевания в зависимости от клинической картины

- Тип I - мягкая форма, характеризующаяся триадой клинических признаков: голубыми склерами, снижением слуха и развитием низкотравматичных переломов.
- Тип II - перинатальная форма с летальным исходом. Наиболее распространенной причиной смерти является легочная недостаточность, возникающая вследствие малого объема грудной клетки, переломов ребер и развития пневмонии.
- Тип III – является наиболее тяжелой нелетальной формой. Данные пациенты имеют прогрессирующие множественные переломы и выраженные деформации костей.
- Тип IV (умеренно тяжелый) характеризуется широким фенотипическим диапазоном, сочетающим клинические признаки I и III типов
У 90% людей, которые имеют один из этих основных типов, обнаруживают мутации в генах, кодирующих про-альфа-цепи проколлагена 1-го типа (структурный компонент костей, связок и

сухожилий), COL1A1 или COL1A2. Другие типы встречаются редко и вызываются мутациями иных генов.

Симптомы и признаки несовершенного остеогенеза

Потеря слуха присутствует у 50–65% пациентов с незавершенным остеогенезом и может возникать при любом из 4 типов.

Тип I самый легкий. Симптомы и признаки у некоторых пациентов ограничены синими склерами (из-за дефицита в соединительной ткани коллагена, позволяющего нижележащим сосудам просвечивать через нее) и костно-мышечной болью из-за гипермобильности суставов. В детстве возможны повторяющиеся переломы.

Тип II (неонатальный летальный тип или врожденный несовершенный остеогенез) является наиболее тяжелой, летальной формой. Множественные врожденные переломы приводят к формированию укороченных конечностей. Склеры синие. Череп мягкий и при пальпации ощущается как мешок с костями. Поскольку череп мягкий, травмы во время родов могут привести к внутричерепным кровоизлияниям и мертворождению или новорожденный может внезапно умереть в течение первых нескольких дней или недель жизни.

Тип III является наиболее тяжелой формой несмертельного несовершенного остеогенеза. Пациенты с типом III имеют низкий рост, искривление позвоночника, а также множественные рецидивирующие переломы.

Макроцефалия с треугольным лицом и деформации грудной клетки являются общими симптомами. Оттенок склер варьируется.

Тип IV – промежуточная степень тяжести. Выживаемость высока. Кости легко ломаются в детстве до подросткового возраста. Склеры, как правило, нормального цвета. Рост умеренно низкий. Точный диагноз очень важен, поскольку этим пациентам лечение помогает.

Диагностика несовершенного остеогенеза

- Клиническая оценка
- В некоторых случаях, анализ проколлагена I типа или генетическое исследование

Диагноз незавершенного остеогенеза обычно основывается на клинических данных, но стандартные критерии отсутствуют.

При неопределенном клиническом диагнозе можно провести анализ проколлагена 1-го типа из культуры фибробластов (из биоптатов кожи) или анализ последовательности для генов COL1A1 и COL1A2.

Тяжелые формы несовершенного остеогенеза могут быть обнаружены внутриутробно при помощи УЗИ 2-го уровня.

Лечение несовершенного остеогенеза

- Гормон роста
- Бифосфонаты

Гормон роста помогает детям с проблемным ростом (типы I и IV).

Лечение бифосфонатами направлено на повышение плотности костной ткани, уменьшение боли в костях и риска переломов (1). Применяются памидронат внутривенно (0,5-3 мг/кг 1 раз в день в течение 3-х дней,

повторно в случае необходимости каждые 4-6 месяцев) или перорально алендронат (1 мг/кг, 20 мг максимум, 1 раз в день).

Ортопедическая хирургия, физиотерапия и трудотерапия помогают предотвратить переломы и улучшить функцию.

Кохлеарная имплантация показана в отдельных случаях при потере слуха.

Примерная тематика НИРС по теме

11. Несовершенный остеогенез I типа.
12. Несовершенный остеогенез II типа
13. Несовершенный остеогенез III типа.
14. Несовершенный остеогенез IV типа

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №16

Тема: Наследственные коллагенопатии

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Дисплазия соединительной ткани - это клинический симптомокомплекс, часто наблюдаемый в популяции. Большинство форм имеют наследственную природу и характеризуются одновременным вовлечением в патологический процесс нескольких систем организма, где представлена соединительная ткань. Эти заболевания клинически и генетически гетерогенны, так как обусловлены мутациями в генах коллагенов, белков внеклеточного матрикса, а также регуляторов морфогенеза соединительной ткани - транскрипционных факторов, трансформирующих факторов роста. Существование большого количества фенотипов требует тонкой дифференциальной диагностики. В настоящей статье обсуждаются современные представления о генетическом разнообразии наследственных дисплазий соединительной ткани, об основных классах наследственных форм, возможностях ДНК-диагностики и использовании этих результатов в клинической практике.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащённость
1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	180.00	Изложение основных положений темы

5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1080.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

Наследственные дисплазии соединительной ткани (НДСТ) - гетерогенная группа заболеваний, обусловленных мутациями генов, кодирующих белки внеклеточного матрикса или ферментов их биосинтеза, а также белки, участвующие в морфогенезе соединительной ткани. Согласно базе данных наследственных болезней ORPHANET, известно более 250 моногенных наследственных синдромов с изменением структуры соединительной ткани (СТ). Использовать термин "дисплазия" (греч. dys - отклонение от нормы, plasis - формирование, образование) применительно к соединительной ткани предложил Р. Veighton в 1983 г., тем самым констатировав клинические проявления как следствие нарушений синтеза и функционирования коллагеновых и эластических белков. Широкая распространенность СТ в организме (до 50%), ее разнообразные функции и участие практически во всех физиологических и патологических реакциях объясняют одновременное вовлечение в патологический процесс нескольких систем организма, расстройства гомеостаза на тканевом и/или органном уровне, различные морфофунк- циональные нарушения с прогрессивным течением .

Клинические проявления НДСТ крайне неоднородны - от доброкачественного течения с нормальной продолжительностью жизни до неблагоприятных, приводящих к ранней инвалидизации и даже гибели больных. Так, синдром гипермобильности суставов (ГМС) (OMIM 147900) широко распространен в популяции (от 7 до 45%) и может проявляться только субъективными болезненными ощущениями при неизменной суставной ткани, а может быть частью симптомокомплекса других НДСТ . Несмотря на доброкачественность течения, синдром ГМС является наследственной патологией с аутосомно-доминантным типом наследования. Противоположный полюс проявления НДСТ - внезапная смерть вследствие

разрывов крупных сосудов при сосудистом типе синдрома Элерса-Данло (OMIM 130050).

Пациенты, имеющие клинические проявления дисплазии СТ (кардиоваскулярные заболевания, патология глаз, деформации грудной клетки, позвоночника, грыжи и т.п.), в течение жизни неоднократно могут нуждаться в разных типах хирургических вмешательств, и их динамическое наблюдение требует мультидисциплинарной команды специалистов. Особенности измененной соединительной ткани приводят к более частым интра- и постоперативным осложнениям, таким, как относительно большая кровопотеря, склонность к повышенной травматизации кожи и подкожной клетчатки, плохой заживляемости послеоперационных ран, формированию атрофических или келоидных рубцов, частое формирование послеоперационных грыж, склонность к вывихам, заболеваниям дыхательной и выделительной систем.

Клиническая дифференциальная диагностика НДСТ чрезвычайно трудна вследствие сходства симптоматики. Эта задача имеет важное практическое значение, так как при внешнем сходстве различные заболевания из этой группы различаются по прогнозу, риску осложнений, типу наследования и риску передачи заболевания потомкам. Особенно актуальна постановка точного нозологического диагноза для формирования групп пациентов высокого риска, потенциально нуждающихся в хирургической помощи. Но, несмотря на многочисленные исследования, так и не были найдены уникальные биохимические изменения и другие морфологические характеристики коллагеновых волокон, которые могли бы стать специфическим биомаркером в дополнение к анализу клинической картины заболевания.

Определенные надежды на появление надежного дифференциально-диагностического инструмента связаны с развитием молекулярно-генетических методов исследования. Классификация НДСТ и постановка диагноза в настоящее время опираются на выявление молекулярных изменений количественных и качественных характеристик белков СТ. Результаты ДНК-диагностики (расположение мутации, тип генетического повреждения) позволяют адекватно ориентировать врача на этапе планирования лечебных мероприятий, разрабатывать новые персонализированные методы патогенетической терапии. Генетики считают, что синдромы наследственной патологии СТ встречаются значительно чаще, чем принято думать, так как многие стертые формы болезни остаются нераспознанными. Нет клинициста, не имеющего хотя бы общего представления о синдроме Марфана (СМ), но М. Murphy-Ryan и соавт.

напоминают, что марфаноидная внешность может встречаться еще при 36 моногенных синдромах, обусловленных мутациями в 40 генах, и для ряда из них имеются различия в долгосрочном прогнозе жизни .

Генетическое нарушение может проявляться в разные возрастные периоды, и чем раньше возникают клинические симптомы такого нарушения, тем более выражена клиническая картина заболевания и тяжелее прогноз. Время появления клинических признаков различных НДСТ зависит от временных закономерностей генной экспрессии, пенетрантности генов и влияния факторов внешней среды.

Понимание генетических причин возникновения НДСТ имеет решающее значение для определения патогенеза болезни и медико-генетического консультирования семьи.

Классификация

Отсутствие единой общепринятой классификации дисплазий СТ отражает многообразие мнений исследователей по данной проблеме в целом. НДСТ могут классифицироваться с учетом генетического дефекта на этапах синтеза, созревания или распада коллагена. Это перспективный классификационный подход, который позволяет обосновать генетически дифференцированную диагностику дисплазий СТ .

В НДСТ выделяют 3 группы нарушений метаболизма соединительной ткани:

1. Наследственные коллагенопатии - заболевания, обусловленные мутациями в генах коллагенов и в генах, кодирующих ферменты внутри- и внеклеточного созревания (процессинга) и распада коллагена. К этой группе относятся несовершенный остеогенез, синдром Элерса-Данло, синдром Стиклера, синдром Альпорта, буллезный эпидермолиз, хондродисплазии, остеоартроз и др.
2. Наследственные фибриллинотии - заболевания, обусловленные дефектами синтеза фибриллина. К этой группе относятся синдром Марфана, MASS-фенотип, эктопия хрусталика, синдром Шпрингцена-Голденберга, синдром Вейла-Марчезани и др.
3. НДСТ, обусловленные нарушениями морфогенеза соединительной ткани. К этой группе относятся синдром Люса-Дитца, семейная аневризма аорты, синдром Марфана II типа, болезнь Ослера- Рандю-Вебера, миксоматозная дегенерация митрального клапана и др.

Наследственные коллагенопатии

Более 70 заболеваний, выделяемых клиницистами в самостоятельные нозологические формы, ассоциированы с присутствием мутаций в коллагеновых генах.

Коллагены - семейство структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. Каждый из них состоит из трех равномерно скрученных полипептидных α -цепей, образующих структуру, подобную трехгранному шнуру. Разные типы коллагенов могут быть образованы либо тремя одинаковыми α -цепями, либо двумя или тремя различными полипептидами в соотношении 2:1 или 1:1:1 соответственно. Каждая α -цепь кодируется собственным геном, так что разнообразие коллагеновых генов больше, чем разнообразие соответствующих белков.

Они преобладают во внеклеточном матриксе кожи, сухожилий, костной и хрящевой ткани, стромы всех паренхиматозных органов, в базальных мембранах, в стенках кровеносных сосудов и кишечника, где обеспечивают их структурную целостность.

На сегодняшний день описано 28 типов коллагенов с различной структурой и тканеспецифичными функциями (табл. 1). Анализ генома человека выявил более 40 полноценных коллагеновых генов и еще примерно такое же количество генов, содержащих характерные для коллагеновых генов последовательности различной протяженности.

Коллагены I, II и III типов доминируют и составляют более 90% всех коллагеновых белков. Они способны формировать крупные высокоорганизованные фибриллы, в которых отдельные молекулы коллагена располагаются четырехступенчатыми уступами. Остальные коллагеновые белки относятся к классу нефибриллярных коллагенов, формирующих мелкие фибриллы либо листовидные мембранные образования.

Для коллагенопатий характерно существование аллельных серий, когда разные мутации в одном и том же гене могут приводить к клинически различающимся заболеваниям: несовершенный остеогенез, синдром Элерса-Данло (СЭД), синдром Альпорта, синдром Стиклера, буллезный эпидермолиз, хондродисплазии, остеоартроз, различная патология глаз.

Наследственные заболевания, обусловленные мутациями в гене коллагена I

В гене коллагена I до 90% мутаций приводят к развитию несовершенного остеогенеза (OMIM 166200, 166210, 259420, 166220) . Частота этого заболевания составляет 1:10 000 новорожденных и 1:1000 среди ортопедических больных. Клиническая картина несовершенного остеогенеза характеризуется повышенной ломкостью костей и патологическими изменениями ряда других тканей, богатых коллагеном I типа: кожи, связок, хрящей, фасций, склер, зубов, тканей среднего и внутреннего уха. В соответствии с современной классификацией выделяют 4 клинические формы заболевания, причем наиболее тяжелая из них - форма II - заканчивается летальным исходом в период внутриутробного развития плода или в первые дни после рождения. Более мягко протекает форма I, при которой множественные переломы костей дебютируют в 4-6-й декаде жизни, хотя в 50% случаев они сопровождаются потерей слуха. Из других признаков несостоятельности СТ отмечают тонкую гиперэластичную кожу, ГМС, кифосколиоз, грыжи, пролапс митрального клапана (ПМК), дилатационную кардиомиопатию.

Наследственные заболевания, обусловленные мутациями в гене коллагена II

Коллаген II типа является мажорным хрящевым коллагеном, а также составляет основу стекловидного тела, поэтому заболевания этой группы относятся к хондродисплазиям и офтальмопатиям или сочетаниям поражения двух систем (табл. 2) .

Таблица 1. Основные органы-мишени для разных типов коллагена

Тип коллагена	Общее число генов	Число заболеваний	Основные органы-мишени
I	2	14	Кожа, кости, сухожилия, зубы, склеры, органы слуха, строма внутренних органов
II	1	13	Хрящ, межпозвоночные диски, стекловидное тело
III	1	5	Сосуды, кожа, легкие, кишечник, печень, мочевой пузырь, почки, строма внутренних органов
IV	6	5	Почки, органы слуха, органы зрения
V	3	2	Кожа, кости, хрящ, сосуды, митральный клапан, хорион, амнион
VI	3	2	Кровеносные сосуды, мочевой пузырь, почки, легкие, скелетные мышцы, связки
VII	1	9	Кожа, ногти, полость рта, органы зрения, хорион, амнион, пищевод
VIII	2	2	Роговица глаза, эндотелий
IX	3	4	Хрящ, суставы, межпозвоночные диски, стекловидное тело
X	1	2	Хрящ, кости
XI	3	8	Хрящ, стекловидное тело, орган слуха, межпозвоночные диски
XVII	1	2	Кожа, ногти, зубы
XVIII	1	1	Органы зрения
В с е г о	28	69	Костная, сердечно-сосудистая, мочевыделительная, мышечная, бронхолегочная системы, ротовая полость, зубы, желудочно-кишечный тракт, кожа, суставы, ногти, органы зрения и слуха

Таблица 2. Наследственные заболевания, обусловленные мутациями в гене коллагена III

Нозологическая форма	OMIM	Основные клинические критерии диагностики
Спондилоэпифизарная дисплазия	183900	Нанизм, укорочение туловища, расширение зон эпифизов, задержка окостенения тел позвонков, бедренных костей, врожденный вывих бедра
Спондилометафизарная дисплазия Струвика	184250	Нанизм, укорочение туловища, расширение зон эпифизов, метафизов, сколиоз, килевидная деформация грудины
Спондилопериферическая дисплазия	271700	Платиспондия, дистальный дизостоз, нанизм, косоплоскость, брахидактилия, гипоплазия средней части лица, миопия, тугоухость
Ахондрогенез II типа, гиохондрогенез	200610	Укорочение конечностей, туловища, шеи, макроцефалия, внутриутробная гибель плода
Дисплазия Книста, метатропная карликовость, тип II	156550	Выраженный нанизм, короткое туловище, ризомелия, тугоподвижность суставов, расширение и остеопороз метафизов, миопия, плоское лицо
Платиспондилическая скелетная дисплазия, тип Торранца	151210	Нанизм, микромелия, брахидактилия, узкая грудная клетка, платиспондия, короткие и широкие кости таза, макроцефалия, мышечная гипотония, арефлексия, ранняя гибель
Аваскулярный некроз головки бедра	608805	Прогрессирующие боли в паховой области, нарушение субхондрального окостенения, дегенеративные изменения тазобедренного сустава
Остеоартроз	604864	Остеоартроз, невыраженная хондродисплазия или спондилоэпифизарная дисплазия
Эпифизарная дисплазия, множественная, с миопией и кондуктивной тугоухостью	132450	Нанизм, расширение эпифизов, миопия, кондуктивная тугоухость
Синдром Стиклера, тип I, артрофталмолгия	108840	Дегенеративные изменения в суставах, прогрессирующая миопия, пролапс митрального клапана, черепно-лицевые аномалии
Самопроизвольная отслойка сетчатки, атипичный синдром Стиклера	609508	Миопия высокой степени, дегенерация стекловидного тела, сетчатки, слепота
Витреоретинопатия с эпифизальной фаланговой дисплазией	120140	Дегенерация стекловидного тела и сетчатки, эпифизарная дисплазия фаланг
Витреоретинальная дегенерация, Вагнера синдром I типа	143200	Дегенерация стекловидного тела, решетчатая дегенерация сетчатки, ранняя катаракта

Наследственные заболевания, обусловленные мутациями в гене коллагена III

Мутации в гене COL3A1 эмбрионального коллагена III типа, обильно представленного в стенках сосудов и кишечника, присутствуют у больных с сосудистым типом СЭД. Сосудистый тип СЭД является жизнеугрожающим заболеванием вследствие риска разрыва стенок сосудов среднего и крупного

калибра и стенок полых органов (кишечник, мочевой пузырь), встречается довольно редко - с частотой около 1:100 000 населения. Максимальный риск спонтанных артериальных разрывов приходится на 3-4-ю декады жизни, чаще всего в процесс вовлечены артерии среднего калибра. При анализе данных семейного анамнеза важно обращать внимание на случаи внезапной смерти среди родственников (рис. 1А). У больных с этим типом СЭД нередко отмечается характерный фенотип (информативен у взрослых пациентов, у детей не выражен): узкий нос, тонкие губы, натянутая кожа, впавшие щеки и экзофтальм, обусловленный снижением подкожно-жирового слоя. Среди дополнительных диагностических критериев - артериовенозные каротидно-кавернозные фистулы, аневризмы сосудов (рис. 1Б), пневмоторакс/пневмогидроторакс, атрофия краев десен.

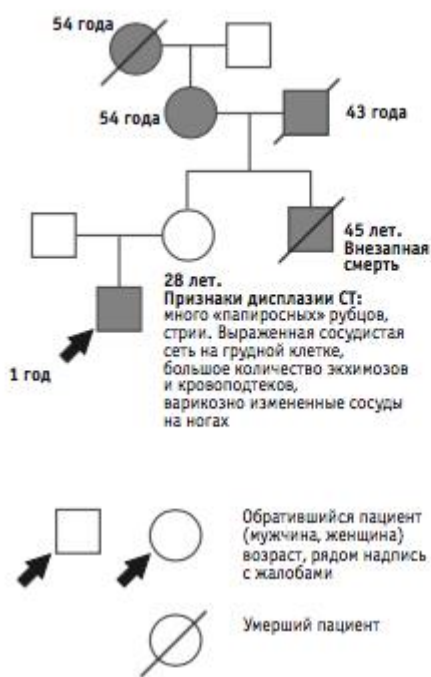


Рис. 1. А – родословная семьи С; Б – МРТ ребенка С (1 год) с множественными аневризмами



Б

При этом типе СЭД сравнительно хорошо изучены изменения на уровне ДНК и белка. Этиологическим фактором являются мутации в гене $\alpha 1$ -цепи коллагена III типа - COL3A1. Эти мутации приводят к нарушению секреции и посттрансляционной модификации коллагена. Кроме сосудистого типа СЭД, мутации в данном гене описаны также при семейных артериальных аневризмах (ОМIM 100070) и аортальной расслаивающейся аневризме, связанной с генерализованной фиброзно-мышечной дисплазией (ОМIM 135580).

Наследственные заболевания, обусловленные мутациями в гене коллагена IV

Генетические дефекты базального коллагена IV типа приводят к синдрому Альпорта, для которого характерно поражение мочевыделительной системы, проявляющееся гематурией (100%), протеинурией (70-80%), умеренной лейкоцитоурией. Различные варианты этого синдрома наследуются по X-сцепленному (ОМIM 301050) или аутосомно-рецессивному типу (ОМIM 203780). У мужчин с X-сцепленной формой этого заболевания часто наблюдается хроническая почечная недостаточность, у женщин-носительниц функция почек снижена незначительно. У 50% больных отмечается двусторонняя сенсоневральная тугоухость. Часто пациенты с синдромом Альпорта имеют патологию зрения: миопия, сферофакия, лентиноконус, врожденная катаракта. Аутосомно-доминантные формы синдрома Альпорта ассоциированы с синдромами Эпштейна (ОМIM 153650) и Фехтнера (ОМIM 153640).

Наследственные заболевания, обусловленные мутациями в гене коллагена V

Коллаген V типа (COLV) - количественно малый компонент соединительной ткани, присутствующий в коже, сухожилиях и связках, костях, кровеносных сосудах и роговице глаза. В большинстве этих тканей COLV составляет не более 1-3% от общего содержания коллагеновых волокон, и только в роговице глаза его относительное содержание значительно выше (до 20-25%). Этот коллаген участвует в формировании гетеротипичных фибрилл вместе с коллагенами I и III типов. Наличие очень тонких (5-10 нм в диаметре) фибрилл COLV также описано непосредственно возле базальных мембран с их распространением в подлежащий интерстициальный матрикс. Существует несколько изоформ COLV, отличающихся по составу цепей. Наиболее распространен гетеротример $\alpha 1(V)2-\alpha 2(V)$. На сегодняшний день большинство мутаций при классическом типе СЭД локализованы в генах,

кодирующих $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -цепи коллагена V типа (соответственно гены COL5A1 и COL5A2).

Синдром Элерса-Данло (СЭД) - одно из часто встречающихся наследственных заболеваний в практике врачей кардиологов, ортопедов, неврологов. СЭД объединяет гетерогенную группу наследственных соединительнотканых заболеваний на основе некоторых общих клинических проявлений, прежде всего сочетания патологии сердечно-сосудистой системы, кожи и суставов. К основным диагностическим критериям относятся повышенная растяжимость кожи, характерные атрофичные рубцы и гипермобильность суставов (рис. 2А-В).

Рис. 2. А – гиперэластичность кожи у пациента с СЭД; Б – заживление кожи по типу «папиросных» рубцов у пациента с СЭД; В – гипермобильность суставов кисти у пациента с СЭД



А



Б



В

В настоящее время выделяют 6 типов СЭД (классический, гипермобильный, васкулярный, кифосколиотический, артрохалазию и дерматоспараксис), имеющих различную этиологию, тип наследования и клиническую симптоматику (табл. 3). Распространенность вариантов этого состояния составляет около 1:5000 человек во всех этнических группах. Наиболее распространены классический и гипермобильный типы. Их частота составляет не менее 1 на 10 000 человек. Классический тип СЭД описал еще А.Н. Черногубов, впоследствии оно стало основой для описаний других вариантов и типов синдрома. Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Наследственные заболевания, обусловленные мутациями в гене коллагена VI

Мутации в каждом из трех генов коллагена VI описаны у больных с врожденными формами миопатии Бетлема (ОМIM 158810) и миодистрофии Ульриха (ОМIM 254090). Клинически у пациентов с этими формами миопатий с рождения отмечаются множественные контрактуры суставов на фоне дислокации других суставов, мышечной гипотонии. Уровень креатинфосфокиназы не повышен, нервная проводимость не нарушена. Миопатия Бетлема наследуется по аутосомно-доминантному типу, при миопатии Ульриха чаще встречаются аутосомно-рецессивные формы.

Наследственные заболевания, обусловленные мутациями в гене коллагена VII

Не менее 8 форм буллезного эпидермолиза (БЭ) развиваются вследствие мутаций в гене коллагена VII типа. БЭ - представляет собой группу невоспалительных генодерматозов, характеризующихся образованием пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках в результате незначительной механической травмы. Заболевание возникает в результате генетических дефектов, приводящих к недостаточному количеству или качеству некоторых белков кожи и впоследствии к нестабильному соединению слоев кожи.

Основным клиническими проявлениями БЭ являются пузыри на коже, появляющиеся сразу после рождения или в первые сутки жизни, реже в первые месяцы. Как правило, они располагаются на конечностях, теле, лице, но могут возникать и на слизистых оболочках в любом органе, чаще всего поражается слизистая оболочка полости рта, пищевода, кишечника, мочеполовой системы, слизистой глаз. Часто отмечаются дистрофические изменения ногтей и волос. Одним из серьезных осложнений является кардиомиопатия. Могут встречаться и другие признаки дисплазии СТ:

сгибательные контрактуры (ограничение подвижности) плечевого, бедренного суставов, остеопороз, подвывихи суставов на стопах, задержка роста, гипоплазия и дефекты эмали и неправильный рост зубов.

Заболевание генетически и клинически гетерогенно, наследуется как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу. Учитывая тяжесть течения заболевания, особенно при летальном и дистрофическом БЭ, важно рассматривать возможность профилактики повторного рождения больного ребенка в таких семьях - возможно проведение пренатальной и доимплантационной диагностики на основе предварительно проведенной ДНК-диагностики. Благодаря совместному научно-исследовательскому проекту лаборатории медицинской генетики Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН и благотворительного фонда "Дети БЭЛА" в России стала возможна ДНК-диагностика большинства форм БЭ.

Два аллельных варианта дистрофии роговицы глаза (одна из них с прогрессирующим течением сопровождается эндотелиальным отеком, а другая носит название полиморфной задней дистрофии) ассоциированы с мутациями в гене COL8A1, кодирующем коллаген VIII типа. Рecessивные мутации в гене коллагена XVIII типа найдены у пациентов с синдромом Кноблеха - витреоретинальной дегенерацией с отслоением сетчатки.

Сходный спектр клинических проявлений заболеваний, обусловленных мутациями в коллагене II типа, характерен для наследственных коллагенопатий, вызванных присутствием доминантных мутаций в генах минорных хрящевых коллагенов IX, X, XI типов.

Мутации в любом из трех генов коллагена IX типа найдены у больных с различными формами множественной эпифизарной дисплазии, хотя некоторые из них вызывают болезнь межпозвоночных дисков, характеризующуюся присутствием множественных межпозвоночных грыж поясничного отдела позвоночника.

Наследственные фибриллинопатии

Наследственные фибриллинопатии - заболевания, обусловленные дефектами синтеза фибриллина. Фибриллины - это больших размеров гликопротеины, кодируемые генами FBN1, расположенными на 15-й хромосоме (15q21.1), и FBN2 - на 5-й хромосоме (5q23-q31). Фибриллины являются основным компонентом соединительной ткани. Они входят в состав микрофибриллярных протеинов, формирующих основу эластина.

Предполагается, что фибриллин-2 выполняет функции регулятора образования эластических волокон в раннем эмбриогенезе, в то время как фибриллин-1 обеспечивает главные структурные функции миофибрилл.

Эластиновые волокна способны удлиняться при гидратировании и возвращаться к исходной длине. Они составляют значительную часть массы сухого вещества многих органов (связки - до 70-80%, легкие и крупные кровеносные сосуды, такие, как аорта, - 30-60%; кожа - 2-5%). Эластин - полимер, состоящий из мономеров тропоэластина, который содержит 850 аминокислот, преимущественно валин, пролин, глицин и аланин. При мутациях в генах FBN1 и FBN2 в эмбриогенезе нарушается процесс эластогенеза, так как микрофибриллы являются предшественниками эластина и/или регулируют процесс осаждения аморфного предшественника эластина. Дезорганизация эластиновых волокон может вызвать как основные структурные нарушения тканей сосудов и клапанов, так и уменьшение способности адаптации к гемодинамическому стрессу и, возможно, предрасполагать к развитию вторичного повреждения.

К этой группе относятся синдром Марфана, MASS-фенотип, эктопия хрусталика, семейные аневризмы аорты, контрактурная арахнодактилия, синдром Шпринтцен-Голденберга, синдром Вейла- Марчезани (табл.).

Таблица 3. Классификация синдрома Элерса–Данло

Заболевание	Основные диагностические критерии	Тип наследования	ДНК-диагностика
I. Классический тип	Гиперрастяжимость кожи, гипермобильность суставов, атрофические рубцы	АД	Выявление мутаций в генах <i>COL5A1</i> и <i>COL5A2</i>
IA. Синдром, напоминающий классический тип, связанный с дефицитом тенасцина X	То же, что и при классическом типе СЭД, но без атрофических рубцов	АР	Выявление мутаций в гене <i>TNXB</i>
IB. Классический тип с тяжелым поражением сердечных клапанов	То же, что и при классическом типе СЭД, но с тяжелым поражением сердечных клапанов	АР	Выявление мутаций в генах <i>COL1A1</i> и <i>COL1A2</i>
II. Гипермобильный	Гипермобильность крупных и мелких суставов, хронические артралгии	АД	Выявление мутаций в гене <i>TNXB</i>
III. Кифосколиотический тип	Мышечная гипотония, кифосколиоз, глазная патология	АР	Выявление мутаций в гене <i>PLOD1</i>
IV. Сосудистый (васкулярный) тип	Обширные кровоизлияния, разрывы стенок сосудов и полых органов, характерный фенотип	АД	Выявление мутаций в гене <i>COL3A1</i>
V. Артрохалазия	Тяжелая генерализованная гипермобильность суставов, врожденный вывих бедра	АД	Выявление мутаций в генах <i>COL1A1</i> и <i>COL1A2</i>
VI. Дерматоспараксис	Отслаивающаяся, рвущаяся кожа, кровоизлияния	АР	Выявление мутаций в гене <i>ADAMTS2</i>

Примечание. Здесь и в табл. 4: АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный.

Таблица 4. Наследственные фибриллинотии

Нозологическая форма	Тип наследования	Белок, ген	OMIM	Основные клинические критерии
Синдром Марфана, тип I	АД	Фибриллин 1 <i>FBN1</i>	154700	Дилатация, расслоение аорты, вывих/подвывих хрусталика, марфаноидный фенотип (высокий рост, долихостеномелия, арахнодактилия, деформации грудины и позвоночника), дуральная эктазия
Эктопия хрусталика, семейная	АД	Фибриллин 1 <i>FBN1</i>	129600	Эктопия хрусталика, марфаноидный фенотип, отсутствие кардиоваскулярных проявлений
MASS-фенотип		Фибриллин 1 <i>FBN1</i>	604308	Пролапс митрального клапана, расширение корня аорты, скелетные проявления, стрии, ранняя миопия
Синдром Шпрингцен–Голденберга		Фибриллин 1 <i>FBN1</i>	182212	Марфаноидный фенотип в сочетании с краниосиностозом, гиперэластичностью кожи, умственной отсталостью
синдром Вейла–Марчезани	АД	Фибриллин 1 <i>FBN1</i>	608328	Аномалии хрусталика, низкий рост, брахидактилия, тугоподвижность суставов
Контрактурная арахнодактилия, врожденная, синдром Билса		Фибриллин 2 <i>FBN2</i>	121050	Арахнодактилия, сгибательные контрактуры, врожденные аномалии позвоночника, деформации ушных раковин

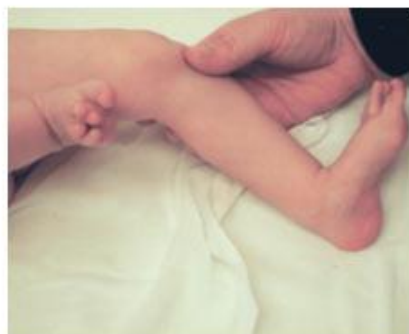
Марфаноидный фенотип является ярким примером генетической гетерогенности, обусловленной возможностью развития клинически сходных заболеваний при повреждении разных генов. Так, СМ необходимо дифференцировать с сосудистым типом СЭД, синдромом Льюиса-Дитца, аневризмой брюшной аорты, синдромом артериальной извитости, двустворчатым аортальным клапаном с аневризмой грудной аорты, семейной аневризмой аорты, болезнью Камурати-Энгельманна, врожденной контрактурной арахнодактилией Билса. Более 36 наследственных моногенных синдромов имеют один или более признаков, используемых как диагностический критерий СМ. Например, синдром Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия), не имеющий выраженной патологии сердечно-сосудистой системы и патологии глаз, клинически похож на неонатальную форму СМ, и только анализ последовательности гена *FBN1* может поставить правильный диагноз. Например, описанный случай неонатальной формы СМ у пациента (рис. 3А-В) был подтвержден

обнаружением замены p.I1048T в 26-м экзоне гена *FBN1*. Расположение мутации и тип генетического повреждения позволяют адекватно ориентировать врача на этапе планирования лечебных мероприятий - данная замена p.I1048T также приводит к нечувствительности к гепарину, что необходимо учитывать при проведении обязательной антикоагулянтной терапии у таких больных.

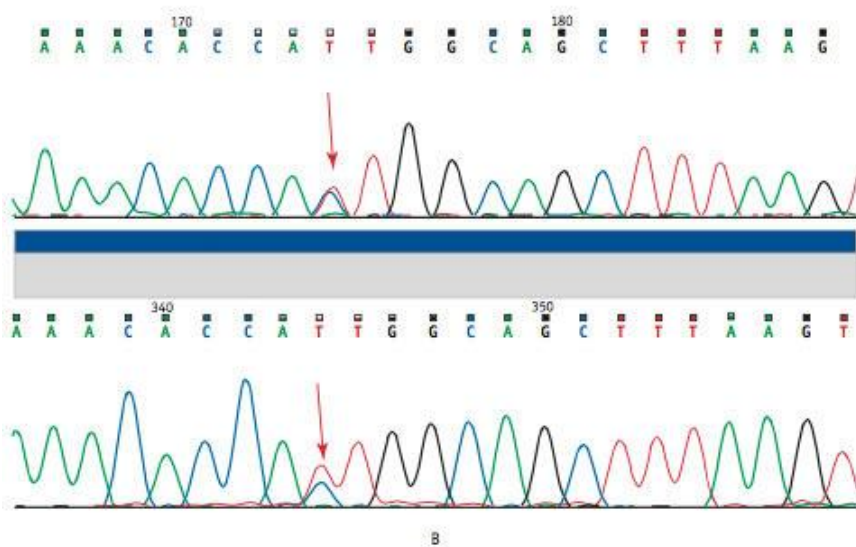


Рис. 3.
А – арахнодактилия, диспластичные ушные раковины характерны для синдрома Билса и для неонатальной формы СМ; Б – врожденные контрактуры суставов характерны для синдрома Билса и для неонатальной формы СМ; В – мутация p.I1048T, обнаруженная в 26-м экзоне гена *FBN1* у пациента Ч. с неонатальной формой СМ

А



Б



Синдром Марфана (СМ) является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся широким спектром поражения соединительной ткани в

различных органах и системах (опорно-двигательной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, патологии глаз), встречается с частотой 2-3 на 10 000 населения. На сегодняшний день в международных базах данных зарегистрированы около 1500 мутаций в гене FBN1 у пациентов с СМ и при целом ряде других родственных заболеваний . Подавляющее большинство мутаций в гене FBN1 идентифицировано у больных с классическим вариантом СМ. При различных мутациях в гене FBN1 выявляется широкий спектр клинических проявлений - от изолированной эктопии хрусталика, ПМК с мягкими скелетными проявлениями марфаноидного типа до тяжелых неонатальных форм СМ с продолжительностью жизни около 2 лет. До одной трети вновь выявленных пациентов не имеют семейной истории заболевания, а их состояние обусловлено результатом мутаций *de novo*.

Диагноз СМ ставится на основании Гентских критериев (2010), основанных на комбинации больших и малых диагностических симптомов в нескольких органах и системах организма .

Большие диагностические критерии включают патологию сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты), патологию глаз (подвывих хрусталика), изменения скелета (длинные конечности, деформация позвоночника и грудины. Для постановки диагноза достаточно 1 большого и 2 малых диагностических критериев. Молодые пациенты, имеющие ПМК, но у которых не выполняются все Гентские критерии, требуют обязательного динамического наблюдения, так как размеры синусов Вальсальвы увеличиваются постепенно. Первичные нарушения соединительной ткани, приводящие к нарушению тканевого гомеостаза фибриллярных коллагенов, инициируют вторичные патологические и компенсаторные изменения митрального клапана. Не менее 10% больным, нуждающимся в хирургической коррекции корня аорты, также требуется пластика или замена митрального клапана .



Сбор семейного анамнеза при этой патологии обязателен, а проведение ДНК-диагностики необходимо для окончательного подтверждения диагноза СМ.

Согласно Гентским критериям патогенности мутаций, клинически значимыми следует считать следующие генетические варианты:

- Замены, ранее описанные для СМ.
- Мутации de novo (с доказанным отцовством и отсутствием заболевания у родителей).
- Нонсенс-мутации.
- Мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания.
- Мутации сайта сплайсинга, влияющие на каноническую последовательность гена или для которых экспериментально установлены изменения на уровне мРНК/кДНК.
- Миссенс-замены, затрагивающие или создающие цистеин в белковой последовательности.
- Миссенс-замены, влияющие на консервативные участки в последовательности EGF- домене [(D/N)X(D/N)(E/Q)X_m(D/N)X_n(Y/F) где M и N - переменное число остатков; D - аспарагиновая кислота, N - аспарагин, E - глутаминовая кислота, Q - глутамин, Y - тирозин, F - фенилаланин].
- Другие миссенс-мутации: при сегрегации в семье (если это возможно) + отсутствие замены в 200 образцах здоровых доноров (400 контрольных хромосом). Если нет семейной истории, отсутствие данной замены в 400 контрольных хромосомах.
- Сегрегация совместно с заболеванием выявленного гаплотипа в гене FBNI в n>6 мейозов в семье.

Современные исследования молекулярных механизмов развития СМ направлены не только на уточнение объема оперативного вмешательства, но и на поиск новых фармакологических подходов для уменьшения выраженности клинических симптомов. В мультицентровых исследованиях при мутациях в гене FBNI наибольшая эффективность показана для лозартана, β-адреноблокаторов, доксициклина для снижения темпов нарастания расширения аорты у взрослых.

Наследственные дисплазии соединительной ткани, обусловленные нарушениями морфогенеза соединительной ткани

Регуляция морфогенеза тканей осуществляется под контролем белков внеклеточного матрикса: многочисленные факторы роста, их рецепторы, специфические транскрипционные факторы. В настоящее время мутации в 19 генах трансформирующих и фибробластных факторов роста

ассоциированы с 52 наследственными заболеваниями. Определяющая роль в морфогенезе хрящевой и костной ткани принадлежит суперсемейству трансформирующих факторов роста-β (TGF-β). Фактор TGF-β является сильнейшим стимулятором экспрессии гена, управляющего синтезом интерстициального коллагена. Система TGF-β контролирует разнообразные клеточные процессы и играет важную роль в развитии тканей, гомеостаза и различных патологических состояниях, таких, как аутоиммунные и сосудистые заболевания, фиброз, неопластическая трансформация. Нарушение системы во время эмбриогенеза при закладке органов приводит к врожденным порокам сердца. Удлинение и утолщение створок митрального клапана могут быть вызваны повышенной активацией TGF-β1,2,3,4.

Поэтому неудивительно, что клинические проявления заболеваний, обусловленные нарушениями морфогенеза СТ, перекрываются с клиникой наследственных коллагенопатий. Белок FBN1 взаимодействует с TGF-β, их рецепторами и антагонистами вследствие сходства строения фибриллина со скрытыми TGF-β-связывающими белками.

Частое возникновение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов также объясняется нарушением активации и сигнализации TGF-β, SMAD-зависимых и независимых путей (табл. 5).

Таблица 5. Наследственные заболевания с поражением сердечно-сосудистой системы, обусловленные нарушениями морфогенеза соединительной ткани

Нозологическая форма	Тип наследования	Белок, ген	OMIM	Основные клинические критерии
Аритмогенная дисплазия правого желудочка, тип I	АД	<i>TGFβ3</i>	190230	Аритмии, аномалия Уля («пергаментное сердце»)
Синдром Льюиса–Дитца	АД	<i>TGFβR1*</i> <i>TGFβR2**</i>	609192	Расслаивающаяся аневризма грудного отдела аорты, ВПС, глазной гипертелоризм, расщепление нёбного язычка/ твердого нёба
Синдром Марфана, тип II	АД	<i>TGFβR1</i> <i>TGFβR2</i>	154705	Скелетные и кардиоваскулярные проявления СМ, без патологии глаз
Семейная аневризма аорты	АД	<i>TGFβR1</i> <i>TGFβR2</i>	608967	Расслаивающаяся аневризма грудного отдела аорты
Синдром извитости артерий	АР	<i>TGFβR2</i> <i>SLC2A10</i>	208050	Генерализованная извитость, удлинение, стенозы артерий, лицевые дисморфии, гипермобильность суставов
СЭД, сосудистый (васкулярный) тип	АД	<i>TGFβR2</i> <i>COL3A1</i>	130050	Обширные кровоизлияния, разрывы стенок сосудов и полых органов, характерный фенотип
Болезнь Ослера–Рандю–Вебера, телеангиоэктазия наследственная геморрагическая, тип I	АД	<i>ENG</i>	187300	Артериовенозные мальформации, множественные телеангиоэктазии языка, лица, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря,
Болезнь Ослера–Рандю–Вебера, телеангиоэктазия наследственная геморрагическая, тип II	АД	<i>ACVRLK1</i> <i>ALK1</i>	600376	Артериовенозные мальформации, множественные телеангиоэктазии, отсутствие артериовенозных дефектов в легких
Первичная легочная гипертензия	АД	<i>BMPR1B</i>	600799	Множественные окклюзии небольших легочных артерий, легочная гипертензия, недостаточность правого желудка

Примечание. TGFβR1* – рецептор 1 трансформирующего фактора роста β; TGFβR2** – рецептор 2 трансформирующего фактора роста β.

Проведение ДНК-диагностики для подтверждения или исключения этой группы заболеваний жизненно необходимо, так как при них высок риск хирургических осложнений и внезапной сердечной смерти. Например, при синдроме Льюиса-Дитца риск разрыва аорты не пропорционален ее диаметру, и очень высок риск осложнений, связанных с беременностью. У пациентов с сосудистым типом СЭД имеются существенные ограничения при проведении эндоваскулярных хирургических вмешательств.

Заключение

Выраженный клинический полиморфизм НДСТ и большое разнообразие мутаций в различных генах сильно затрудняют верификацию диагноза НДСТ.

Благодаря развитию молекулярной генетики теперь более детально описано влияние генетических особенностей и факторов на процессы заболеваний. Использование классических молекулярно-генетических методов (секвенирование по Сенгеру) для диагностики НДСТ является крайне дорогостоящим из-за протяженных генов, отсутствия частых мутаций. Появившиеся в последние годы высокопроизводительные методы секвенирования (определения нуклеотидной последовательности) ДНК нового поколения (New Generation Sequence) могут стать альтернативным подходом к идентификации мутаций в генах, ответственных за возникновение НДСТ.

Однако важно не только выявлять новые генетические варианты в генах соединительно-тканых белков, но и корректно интерпретировать сделанные находки. Для всех выявленных новых генетических вариантов следует использовать клинический, популяционный и биоинформатический подходы для оценки их функционального значения. Окончательное заключение о клинической значимости замен делается в соответствии с Гентскими критериями патогенности мутаций и в сочетании с результатами анализа *in silico*. Новейшие эффективные средства детекции генетических вариантов позволяют лучше понимать индивидуальные различия течения одного и того же заболевания у разных пациентов и предотвратить жизнеугрожающие осложнения. Для достижения этой цели требуется развитие мультидисциплинарной медицинской системы, которая объединяла бы специалистов разных направлений, а также повышала бы

информированность врачей и пациентов в области индивидуального предотвращения, обнаружения и лечения заболеваний соединительной ткани.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Наследственные коллагенопатии
2. Наследственные фибриллинотии
3. НДСТ, обусловленные нарушениями морфогенеза соединительной ткани

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №17

Тема: Генетика эпилепсии

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, клиническое практическое занятие.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): В диагностике имеют значение тщательный анализ анамнестических сведений, всестороннее клиническое обследование, оценки тяжести состояния пациента, его динамики и течение заболевания. Изучение наследственных заболеваний позволяет намечать пути эффективной патогенетической терапии, продвижению в поисках таргетной терапии у исследователей, выявлять скрытых носителей мутантного гена, диагностировать заболевание на ранних стадиях болезни, иногда внутриутробно, методом амниоцентеза, дальнейшее планирование семьи. К одной из важных задач относится дифференциальная диагностика наследственных болезней и их фенотипов, т.е. наследственных заболеваний, имеющих аналогичную симптоматику. Разграничение подобных вариантов имеет значение для терапии прогноза/

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащённость
1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	180.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий)	1080.00	Выполнение практического задания

	контроль)		
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

Классификация эпилепсии (Международная противоэпилептическая лига (ILAE) 2017 г.)

Этиологию эпилепсии следует устанавливать с самого начала и на каждом этапе всего диагностического пути. Знание этиологии может способствовать оптимизации классификации и имеет важные лечебные последствия для пациента.



Таблица 1. Классификация типов эпилептических приступов ILAE, 2017 (расширенная версия) (R.S. Fisher et al., 2017)			
Очаговое начало		Генерализованное начало	Неизвестное начало
С осознанием	С нарушением осознания	Моторные: <ul style="list-style-type: none"> • тонико-клонические • клонические • тонические • миоклонические • миоклоно-тонико-клонические • миоклоно-атонические • атонические • эпилептические спазмы Немоторные (абсанс): <ul style="list-style-type: none"> • типичные • атипичные • миоклонические • миоклония век 	Моторные: <ul style="list-style-type: none"> • тонико-клонические • другие моторные Немоторные (абсанс)
Моторное начало: <ul style="list-style-type: none"> • автоматизмы • атонические • клонические • эпилептические спазмы • гиперкинетические • миоклонические • тонические Немоторное начало: <ul style="list-style-type: none"> • вегетативные • прекращение деятельности • когнитивные • эмоциональные • сенсорные 			Неклассифицированные
От очаговых до билатеральных тонико-клонических			

Алгоритм классификации эпилепсии:

- На первом этапе (уровне) определяют тип приступа: фокальный, генерализованный или с неизвестным началом.
- На втором этапе (уровне) устанавливают тип эпилепсии: фокальная, генерализованная или сочетанная фокальная и генерализованная, или неизвестная (unknown).
- На третьем этапе (уровне) определяют эпилептический синдром и коморбидность. Эпилептический синдром представляет собой совокупность характеристик, включая тип приступа, данные ЭЭГ и нейровизуализации, часто имеет возрастзависимый характер, провоцирующие факторы, хронозависимость и в ряде случаев определенный прогноз.
- На четвертом этапе (уровне) устанавливают этиологию эпилепсии: структурная, генетическая, инфекционная, метаболическая, иммунная или с неизвестной этиологией.

Генерализованная эпилепсия.

Пациенты с генерализованной эпилепсией имеют генерализованные типы приступов и могут иметь типичные интериктальные и / или иктальные ЭЭГ паттерны, которые сопровождают генерализованные типы приступов (например, генерализованный спайк-волна). Сопутствуют семейная история генерализованных типов приступов или генерализованная эпилепсия.

Генетическая / идиопатическая генерализованная эпилепсия представляет собой эпилепсию с генерализованными приступами, ассоциированными с генерализованными эпилептиформными паттернами ЭЭГ, такими как генерализованная спайк-волновая активность, которая, считается, имеет

генетическую этиологию. Однако это не всегда означает, что эти эпилепсии унаследованы или могут передаваться потомству, поскольку генетическая этиология может быть спонтанной новой мутацией или наследование может быть сложным. Таким образом, термин «идиопатическая генерализованная эпилепсия» используется как синоним генетической генерализованной эпилепсии, и клиницист может выбрать, какой термин использовать, в зависимости от важности акцента на генетическом наследовании для конкретного пациента. Генетические / идиопатические генерализованные эпилепсии включают детскую абсансную эпилепсию, юношескую абсансную эпилепсию, юношескую миоклоническую эпилепсию, и эпилепсию с генерализованными тонико-клоническими приступами.

Фокальная эпилепсия.

Пациенты с фокальной эпилепсией имеют фокальные типы приступов и могут иметь типичные интериктальные и / или иктальные ЭЭГ-паттерны, которые сопровождают фокальные типы приступов (такие как фокальные острые волны или фокальное интериктальное замедление). Нейроимиджинг демонстрирует фокальную структурную аномалию мозга и способствует установке диагноза, хотя пациенты с генетической этиологией и нормальной визуализацией могут также иметь фокальную эпилепсию. Фокальные эпилепсии могут быть унифокальными, мультифокальными или полушарными.

Сочетанная генерализованная и фокальная эпилепсия.

Пациенты могут иметь как генерализованные, так и фокальные типы приступов, с интериктальными и / или иктальными ЭЭГ-паттернами, которые сопровождают оба типа приступов. Пациенты с синдромом Драве и синдромом Леннокс-Гасто могут иметь генерализованную и фокальную эпилепсию.

Неизвестная эпилепсия.

Термин «неизвестный» используется для обозначения в случае, когда понимается, что у пациента есть эпилепсия, но невозможно определить, является ли она фокальной, генерализованной или комбинированной: фокальной и генерализованной. Это бывает при недостаточной информации для классификации эпилепсии, например, если ЭЭГ является нормальной / неинформативной.

Синдромы эпилепсии.

В то время как концептуализация эпилепсий по их этиологии очень важна, эпилепсии также могут быть организованы (в соответствии с установленными достоверными общепринятыми клиническими и ЭЭГ — характеристиками) в эпилептические синдромы. Такие синдромы имеют

типичный возраст начала приступа, специфические типы приступов и характеристики ЭЭГ и часто другие признаки, которые вместе взятые позволяют диагностировать конкретный эпилептический синдром. Идентификация синдрома эпилепсии полезна, так как она предоставляет информацию о том, какие основные этиологии следует учитывать и какие антиконвульсанты могут быть наиболее полезными. Некоторые эпилептические синдромы демонстрируют аггравацию приступов при определенных антиконвульсантах, чего можно избежать при ранней диагностике синдрома эпилепсии.

Эпилептические синдромы

Неонатальный и младенческий период:

- самокупирующиеся неонатальные приступы и самокупирующаяся семейная неонатальная эпилепсия;
- самокупирующаяся семейная и несемейная младенческая эпилепсия;
- ранняя миоклоническая энцефалопатия;
- синдром Отахара;
- синдром Веста;
- синдром Драве;
- миоклоническая эпилепсия младенчества, младенческая эпилепсия с мигрирующими фокальными приступами;
- миоклоническая энцефалопатия при непрогрессирующих заболеваниях;
- фебрильные приступы, фебрильные приступы плюс, генетическая эпилепсия с фебрильными приступами плюс.

Детский возраст:

- эпилепсия с миоклонически-атоническими (ранее – астатическими) приступами;
- синдром Леннокса–Гасто;
- фебрильные приступы, фебрильные приступы плюс;
- абсансная эпилепсия;
- эпилепсия с миоклоническими абсансами;
- детская затылочная эпилепсия с ранним дебютом (синдром Панайотопулоса);
- детская затылочная эпилепсия с поздним дебютом (синдром Гасто);
- фотосенситивная затылочная эпилепсия;
- самокупирующаяся эпилепсия с центрально-темпоральными спайками;
- атипичная эпилепсия с центрально-темпоральными спайками;

- эпилептическая энцефалопатия с продолженной пик-волновой активностью во время сна;
- синдром Ландау–Клеффнера;
- аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия.

Подростковый и взрослый возраст:

- юношеская абсансная эпилепсия;
- юношеская миоклоническая эпилепсия;
- эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами;
- аутосомно-доминантная эпилепсия со слуховыми проявлениями;
- другие семейные височные эпилепсии.

Любой возраст:

- семейная фокальная эпилепсия с переменным фокусом;
- рефлекторные эпилепсии;
- прогрессирующие миоклонические эпилепсии.

Синкопальные и аноксические приступы:

- вазовагальный обморок;
- рефлекторные аноксические приступы;
- аффективно-респираторные апноэ;
- гипервентиляционный обморок;
- самоиндуцированный обморок по методу Вальсальвы;
- неврологический обморок (мальформация Киари, гиперэксплексия, пароксизмальное болевое нарушение);
- насильственная верхняя непроходимость дыхательных путей;
- ортостатическая интолерантность;
- удлинение QT и сердечный обморок;
- одышечно-цианотические обмороки (при тетраде Фалло).

Поведенческие, психологические и психиатрические нарушения:

- мечтательность / невнимательность;
- самоудовлетворение;
- эйдетические образы;
- вспышки и реакции ярости;
- ощущения вне тела;
- панические атаки;
- диссоциативные состояния;
- неэпилептические приступы;
- галлюцинации при психических расстройствах;

- выдуманная/поддельная болезнь.

Связанные со сном состояния:

- связанные со сном ритмические двигательные нарушения;
- гипнотические вздрагивания;
- парасомнии;
- нарушения сна в фазу REM-сна;
- доброкачественный неонатальный миоклонус сна;
- периодические движения ног;
- нарколепсия-катаплексия.

Пароксизмальные двигательные расстройства:

- тики;
- стереотипии;
- пароксизмальная кинезиогенная дискинезия;
- пароксизмальная некинезиогенная дискинезия;
- пароксизмальная дискинезия, вызванная нагрузкой;
- окулогирный криз;
- эпизодические атаксии;
- альтернирующая гемиплегия;
- гиперэксплексия;
- синдром опсоклонус-миоклонуса.

Мигрень-ассоциированные расстройства:

- мигрень со зрительной аурой;
- семейная гемиплегическая мигрень;
- доброкачественный пароксизмальный тортиколлис;
- доброкачественное пароксизмальное головокружение;
- циклическая рвота.

Различные события:

- доброкачественный миоклонус младенчества и дрожательные атаки;
- синдром Сандифера;
- неэпилептические падения головы;
- spasmus nutans;
- повышенное внутричерепное давление;
- семейный синдром ректальной боли;
- спинальный миоклонус.

Диагностика эпилепсии

С современных позиций определяется 5 этапов:

- описание пароксизмального события, возможно по данным анамнеза;

- классификация приступа (анамнез, клиника, ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинг);
- диагностика формы эпилепсии (анамнез, клиника, ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинг, нейровизуализация);
- установление этиологии эпилепсии (МРТ, кариотипирование, биохимические исследования, биопсия мышц и прочее);
- диагностика сопутствующих заболеваний и установление инвалидности.

Таблица 2. Соответствие старых и новых терминов в описании эпилептических приступов	
Старые термины (классификация ILAE, 1981)	Новые термины (классификация ILAE, 2017)
Абсанс	Генерализованный абсанс
Атонический	Генерализованный/фокальный/с неизвестным началом атонический
Аура	Фокальный без нарушения осознания
Вторично-генерализованный	Фокальный с переходом в двусторонний тонико-клонический
Геластический	Фокальный (без нарушения осознания или с нарушением осознания) эмоциональный
Джексоновский	Фокальный моторный с осознанием
Диалептический	Фокальный с нарушением осознания
Инфантильные спазмы	Генерализованные/фокальные/с неизвестным началом эпилептические спазмы
Миоклонический	Генерализованный/фокальный/миоклонический
Височный, лобный и др. приступы	Фокальный
Психомоторный	Фокальный с нарушением осознания
Простой парциальный	Фокальный с осознанием
Сложный парциальный	Фокальный с нарушением осознания
Grand mal	Генерализованный тонико-клонический/фокальный с эволюцией в билатеральный тонико-клонический/тонико-клонический с неизвестным началом
Petit mal	Генерализованный абсанс

Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ)

Детская абсансная эпилепсия - относительно распространенный эпилептический синдром, совокупная частота которого, по оценкам, составляет примерно 1 на 1000 человек. Начало припадка обычно приходится на возраст от 4 до 10 лет; у детей с началом припадка в возрасте до 4 лет можно считать, что у них отсутствует эпилепсия с ранним началом. По неясным причинам детская эпилепсия отсутствия может иметь более высокую частоту у девочек, чем у мальчиков.

При детской абсансной эпилепсии определяющим типом припадка является типичный абсансный припадок, включающий внезапную кратковременную потерю сознания (обычно от 4 до 30 секунд), за которой следует почти немедленное возвращение к исходному состоянию (т.е. отсутствие значительного постиктального состояния). Пациенты обычно смотрят

безучастно и могут проявлять едва уловимый автоматизм, чаще всего оральный. Типичные абсансные припадки часто малозаметны, и на момент постановки диагноза у детей их часто бывает сотни в день. Затронутым детям может быть ошибочно поставлен диагноз синдрома дефицита внимания или мечтательности до постановки диагноза. Типичные абсансные припадки часто могут быть спровоцированы гипервентиляцией; просьба к пациенту сделать гипервентиляцию в течение не менее 3 минут является полезным методом оценки контроля приступов в клинике. Во время припадков ЭЭГ показывает резкое начало генерализованных ритмичных импульсно-волновых разрядов частотой приблизительно 3 Гц.

Интериктальная ЭЭГ часто показывает нормальную фоновую активность с генерализованными фрагментами спайк-волны до 92% пациентов. Начальное лечение детской абсансной эпилепсии обычно проводится либо этосуксимидом, либо вальпроевой кислотой; эффективность обоих препаратов схожа, хотя в целом этосуксимид может переноситься лучше. Долгосрочный прогноз хороший, у большинства пациентов наблюдается спонтанная ремиссия. В одном исследовании пациентов с детской абсансной эпилепсией, за которыми наблюдали не менее 12 лет, только у 7% все еще были припадки. Генерализованные тонико-клонические припадки возникают примерно у 12% пациентов с детской абсансной эпилепсией, обычно по крайней мере через несколько лет после начала абсансов. Это открытие может сигнализировать об эволюции фенотипа от детской отсутствующей эпилепсии к другому эпилептическому синдрому, такому как ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ).

У подавляющего большинства пациентов с детской абсансной эпилепсией визуализация головного мозга является нормальной, а лежащее в основе генетическое наследование считается сложным, поэтому исследования, выходящие за рамки обычной ЭЭГ, мало полезны. Тем не менее, генетическое тестирование следует рассмотреть у пациентов с атипичным течением, особенно с ранней стадией абсансной эпилепсии, поскольку 10% этих пациентов имеют патогенные варианты в SLC2A1, гене, кодирующем транспортер глюкозы 1-го типа (GLUT1). Дети с дефицитом GLUT1 могут иметь другие неврологические особенности, такие как пароксизмальные дискинезии, и требуют различного лечения, включая кетогенную диету. У пациентов с лекарственной устойчивостью следует рассмотреть возможность проведения томографии головного мозга, поскольку очаговые поражения редко могут имитировать детскую эпилепсию отсутствия.

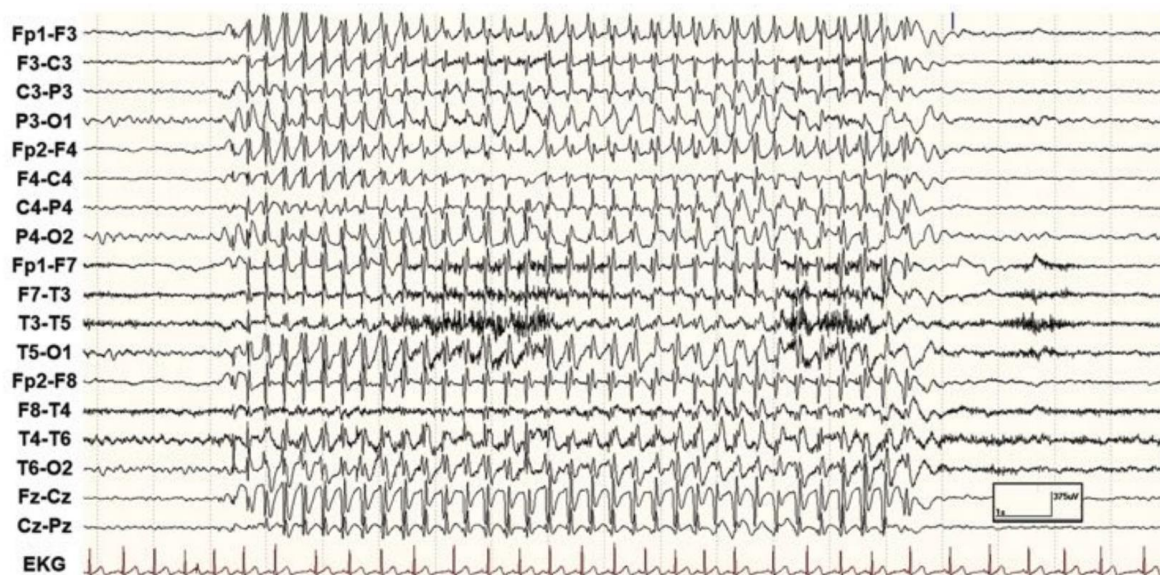


FIGURE 4-1

Typical absence seizure. EEG of a 12-second typical absence seizure in a 4-year-old girl with childhood absence epilepsy. Three-Hz generalized spike wave is seen, with abrupt onset and offset.

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ, ЈМЕ)

ЮМЭ - еще одна относительно распространенная форма эпилепсии, с точечной распространенностью у взрослых примерно 0,4 на 1000. Возраст начала заболевания обычно составляет от 12 до 18 лет. Типичным типом припадка являются миоклонические подергивания, которые наиболее заметны по утрам, хотя пациенты также могут испытывать генерализованные тонико-клонические припадки или их отсутствие. Судороги часто провоцируются недосыпанием, мигающими огнями или приемом алкоголя. Избегать этих провоцирующих факторов часто бывает непросто для молодых людей с нормальным интеллектом и может снизить качество жизни. Интериктальная ЭЭГ обычно показывает нормальную фоновую активность с обобщенные фрагменты спайк-волн от 4 до 6 Гц и полиспайк-волн.

Часто наблюдается светочувствительность, и у пациентов могут наблюдаться миоклонические судороги с высокоамплитудными всплесками спайк-волны или полиспайк-волны. Вальпроевая кислота, по-видимому, обладает наибольшей эффективностью в борьбе с судорогами при ЮМЭ; однако многие врачи избегают ее применения у пациенток женского пола из-за тератогенного риска и риска развития нервной системы у плода во время беременности; вместо нее можно использовать другие препараты, такие как леветирацетам или ламотриджин. Однако, как и в случае с другими антагонистами натриевых каналов, такими как карбамазепин и окскарбазепин, ламотриджин рискует усугубить миоклонические припадки и даже спровоцировать миоклонический эпилептический статус. Хотя у

большинства пациентов с ЮМЭ приступы контролируются медикаментозно, частота длительной эпилепсии ремиссия очень низкая; в одном исследовании у 80% пациентов с ЮМЭ, которые пытались отказаться от медикаментозного лечения, были повторные приступы. Для пациентов с ЮМЭ диагноз является клиническим, и дальнейшие исследования редко показываются помимо обычной ЭЭГ. Большинство клиницистов не стали бы проводить генетическое тестирование, даже несмотря на то, что могут существовать некоторые редкие гены, демонстрирующие менделевское наследование, а именно GABRA1. Однако для пациентов, у которых наблюдаются значительные нарушения в развитии, нейропсихиатрический спад или другие нетипичные признаки, следует рассмотреть и тщательно исследовать альтернативные диагнозы, включая прогрессирующую миоклонусную эпилепсию.

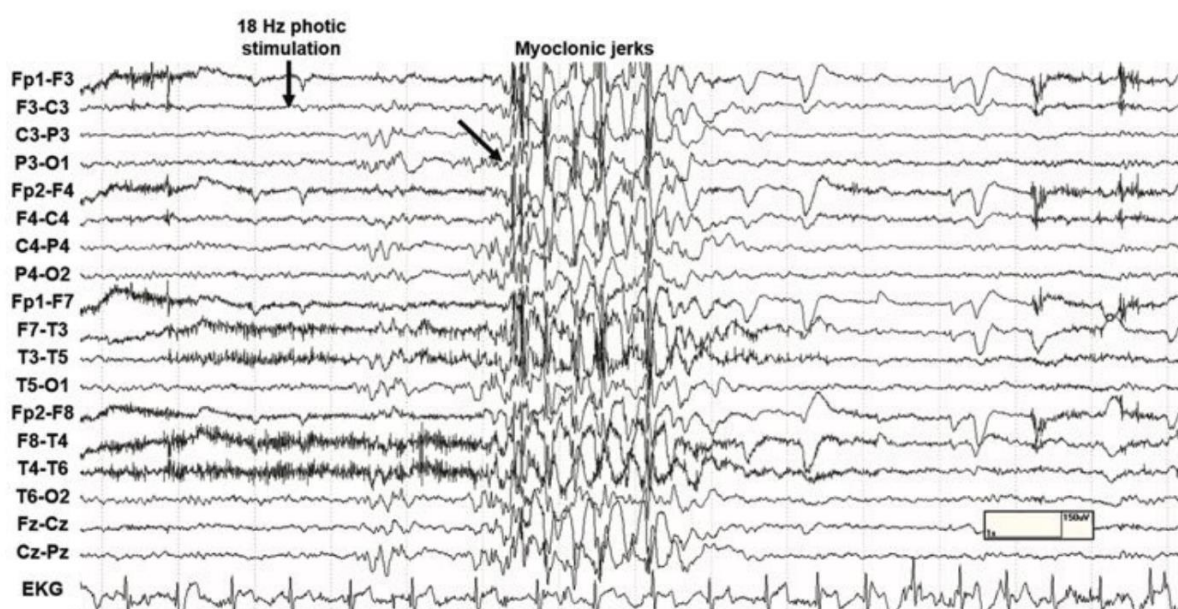


FIGURE 4-2

Myoclonic seizure. EEG of a myoclonic seizure during 18-Hz photic stimulation in a 13-year-old girl with juvenile myoclonic epilepsy. High-amplitude generalized polyspike-wave discharges are seen, correlating with the patient's clinical jerks.

Юношеская абсансная эпилепсия.

Юношеская абсансная эпилепсия имеет много общего с ЮМЭ, причем одним из основных отличительных факторов является отсутствие миоклонических припадков. Типичные абсансные припадки являются наиболее распространенным типом припадков; однако, в отличие от детской абсансной эпилепсии, у большинства пациентов с юношеской абсансной эпилепсией бывает не более нескольких припадков в день, и потеря сознания может быть менее полной. Кроме того, иктальная ЭЭГ во

время отсутствия показывает более быструю ритмическую сигнатуру спайк-волны от 4 до 5 Гц. Интериктальная ЭЭГ показывает нормальный фон с генерализованными фрагментами спайк-волны и полиспайк-волны. Примерно от 50% до 80% пациентов с ювенильной абсансной эпилепсией также будут испытывать генерализованные тонико-клонические припадки. Долгосрочный прогноз при ювенильной абсансной эпилепсии может быть немного хуже, чем при ЮМЭ; в одном исследовании только у 39% пациентов не было приступов на лекарствах в течение по крайней мере 2 лет, и у 100% пациентов, которые пытались отменить лекарства, был рецидив приступов. Как и в случае с ЮМЭ, диагноз в первую очередь клинический, и дальнейшие исследования обычно не показаны, если пациент обладает нормальным интеллектом и не имеет атипичных особенностей.

Детская эпилепсия с центрально-временными спайками

Детскую эпилепсию с центротемпоральными спайками ранее называли "доброкачественной эпилепсией детства с центротемпоральными спайками" и доброкачественной роландической эпилепсией. У детей впервые возникают судороги, как правило, в возрасте от 7 до 10 лет (диапазон от 1 до 14 лет), часто во сне. Симптоматика припадка - фокальное осознание или фокальное нарушение осознания, включающее выраженные гемифациальные подергивания или дистонию, лицевую парестезию, слюнотечение и бормотание, а иногда прогрессируют до двусторонних тонико-клонических судорог. ЭЭГ показывает фокальные мономорфные всплески средней и высокой амплитуды и разряды спайковых волн в одной или обеих центрально-временных областях, имеющие характерную морфологию и горизонтальный диполь. Выделения могут быть редкими в состоянии бодрствования, но заметно усиливаются во сне. Приступы обычно хорошо поддаются лечению противосудорожными препаратами; большинство препаратов, вероятно, будут эффективными, при этом популярным выбором являются карбамазепин и вальпроевая кислота. Однако, поскольку у многих детей в жизни бывает всего несколько приступов, клиническая практика варьируется в зависимости от того, начинать ли лечение вообще. Общая практика, как правило, заключается в рекомендации противосудорожных препаратов; однако разумно принимать это решение с учетом нескольких факторов, включая количество приступов, которые пережил ребенок, временной интервал между приступами, продолжительность приступов, прогрессировали ли приступы до двусторонних тонико-клонических, и предпочтения родителей / опекунов. Хотя первоначально это расстройство называлось "доброкачественным", нейропсихологическая оценка когорт

детей с детской эпилепсией с центротемпоральными спайками выявила повышенный риск легких нарушений развития, особенно связанных с языковой функцией. Считается, что детская эпилепсия с центротемпоральными спайками относится к умеренному концу спектра расстройств, связанных с эпилепсией-афазией, который также включает атипичную детскую эпилепсию с центротемпоральными спайками, синдром Ландау-Клеффнера и эпилептическую энцефалопатию с непрерывной волной спайка во сне. При изолированной, типичной детской эпилепсии с центротемпоральными спайками генетическое тестирование в настоящее время малоэффективно, хотя это не относится к другим расстройствам спектра афазии эпилепсии. Нейровизуализация не требуется пациентам с типичными проявлениями и хорошо контролируемыми припадками, особенно если ЭЭГ показывает независимые двусторонние эпилептиформные разряды; однако следует выполнить МРТ головного мозга, чтобы исключить внутричерепное поражение у любых пациентов, не следующих ожидаемому клиническому течению.

Эпилепсия с миоклонией век

Эпилепсия с миоклониями век (также известная как синдром Дживонса) - это генетическая генерализованная эпилепсия, возникающая в детском возрасте, классически включающая триаду характерных кратковременных приступов трепетания глаз (миоклония век), вызванные закрытием глаз припадки / эпилептиформные аномалии на ЭЭГ и светочувствительность. Эти миоклонии век обычно возникают сотни раз в день и часто могут быть вызваны добровольным закрытием глаз. У пациентов также могут быть другие типы припадков, наиболее распространенными из которых являются генерализованные тонико-клонические (от 70% до 75%) или типичные абсансы (100% в одном исследовании). Возраст начала припадков варьируется от 1 до 16 лет. Приступы являются лекарственно устойчивыми у 80% пациентов. О легкой или умеренной умственной отсталости сообщается у 23-35% пациентов. Генетическое тестирование обычно дает отрицательный результат у пациентов с классическим фенотипом. Патогенные варианты *De novo* в *CHD2*, *SYNGAP1* и *KCNB1* были связаны с эпилепсией с фенотипами, подобными миоклонии век; однако у этих пациентов обычно наблюдаются более серьезные когнитивные нарушения, а иногда и фенотипы, более соответствующие развитию и эпилептическим энцефалопатиям.

Самоограничивающаяся детская эпилепсия

Самоограничивающаяся детская эпилепсия обычно определяется как припадки, возникающие у здоровых в остальном и типично развивающихся

детей, обычно в возрасте от 3 до 20 месяцев. Семейный анамнез часто бывает положительным, следуя аутосомно-доминантному типу.

В некоторых семейных случаях у пациентов может быть более раннее начало, и в прошлом предлагался синдром перекрытия, называемый самоограничивающимися семейными неонатально-инфантильными припадками. У пациентов наблюдаются очаговые приступы нарушения сознания, часто с гемиклоническими движениями, отклонением головы и глаз или автоматизмом лица/конечностей. Приступы обычно возникают группами по 8-10 раз в день в течение 1-3 дней. Интериктальная ЭЭГ обычно в норме, как и МРТ головного мозга. В семейных случаях патогенные варианты PRRT2 выявляются более чем у 80% пациентов. Другие ассоциированные гены включают SCN2A, KCNQ2 и KCNQ3, хотя они часто являются фенотипом самоограничивающихся семейных неонатально-инфантильных припадков с более ранним началом. Несмотря на самоограничивающийся курс, пациентов обычно лечат противосудорожными препаратами из-за высокой частоты приступов; большинство противосудорожных средств могут считаться эффективными. Припадки обычно проходят в течение 1 года с момента начала.

Миоклонически-атоническая эпилепсия

Миоклонически-атоническая эпилепсия (ранее известная как эпилепсия с миоклонически-астатическими припадками и синдромом Дуза) считается развивающейся и эпилептической энцефалопатией, хотя течение развития может быть весьма изменчивым. Первоначально у пациентов наблюдаются афебрильные судороги, и им от 1 до 6 лет, хотя у меньшинства пациентов в анамнезе были фебрильные судороги. Миоклонически-атонические припадки необходимы для постановки диагноза, хотя у пациентов также могут быть миоклонические, атонические, атипично отсутствующие, тонические и генерализованные тонико-клонические припадки. Несудорожный эпилептический статус встречается у меньшинства пациентов. Многие пациенты переживают “бурную фазу”, во время которой частота припадков увеличивается, развитие может ухудшиться, а ЭЭГ может показывать фоновое замедление. Семейный анамнез может быть положительным на фебрильные припадки или другую генетическую эпилепсию с фенотипами фебрильных припадков плюс (GEFS+) (обсуждается далее в этой статье). Генетическое тестирование отрицательно у большинства пациентов с миоклонически-атонической эпилепсией, и наследование, вероятно, у большинства из них сложное. Даже в моногенных случаях синдром, по-видимому, сильно генетически гетерогенен, причем патогенные варианты во многих генах, как сообщается, являются причинными. Некоторые из

наиболее часто регистрируемых включают SLC6A1, SCN1A и SLC2A1 (ген дефицита GLUT1, обсуждавшийся ранее). Вальпроевая кислота и клобазам являются наиболее часто используемыми противосудорожными препаратами первой линии, но кетогенную диету следует рассмотреть на ранней стадии, если пациенты не реагируют на начальную медикаментозную терапию. Приступы проходят в по меньшей мере у половины пациентов, как правило, в течение 5 лет после начала заболевания. Из тех, у кого наступила полная ремиссия, более половины имеют нормальное развитие; у остальных пациентов обычно наблюдаются легкие или умеренные нарушения развития.

Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными припадками

Эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными припадками имеет очень характерную симптоматику припадков, включающую фокальные припадки с межполушарной миграцией, которые могут быть диагностированы либо с помощью клинического наблюдения, либо с помощью ЭЭГ, либо с помощью того и другого. Начало припадков колеблется от первого дня жизни до 6 месяцев; в дополнение к мигрирующим фокальным припадкам у детей также могут наблюдаться эпилептические спазмы или тонические припадки. Интериктальная ЭЭГ может показывать фокальные/мультифокальные эпилептиформные разряды, гипсаритмию или подавление импульсов. Хотя большинство пациентов имеют тяжелую или глубокую умственную отсталость, более легкие фенотипы, включающие даже нормальное развитие, могут встречаться редко. Генетическое тестирование в большинстве случаев будет положительным, хотя заболевание довольно генетически неоднородно. Патогенные варианты в KCNT1 составляют примерно четверть случаев, за которыми следует SCN2A примерно в 7%; однако многие другие гены также ассоциированы. Смертность высока, по меньшей мере треть пациентов умирает в детском возрасте. Оптимальное лечение может зависеть от основной генетической причины; дети с вариантами SCN2A, проявляющимися в возрасте до 3 месяцев, как правило, очень хорошо реагируют на антагонисты натриевых каналов (например, карбамазепин, окскарбазепин и лакозамид). Пациенты с патогенными вариантами KCNT1 могут реагировать на хинидин; однако это не универсально, и дети должны находиться под тщательным наблюдением на предмет нарушений сердечного ритма при начале приема препарата.

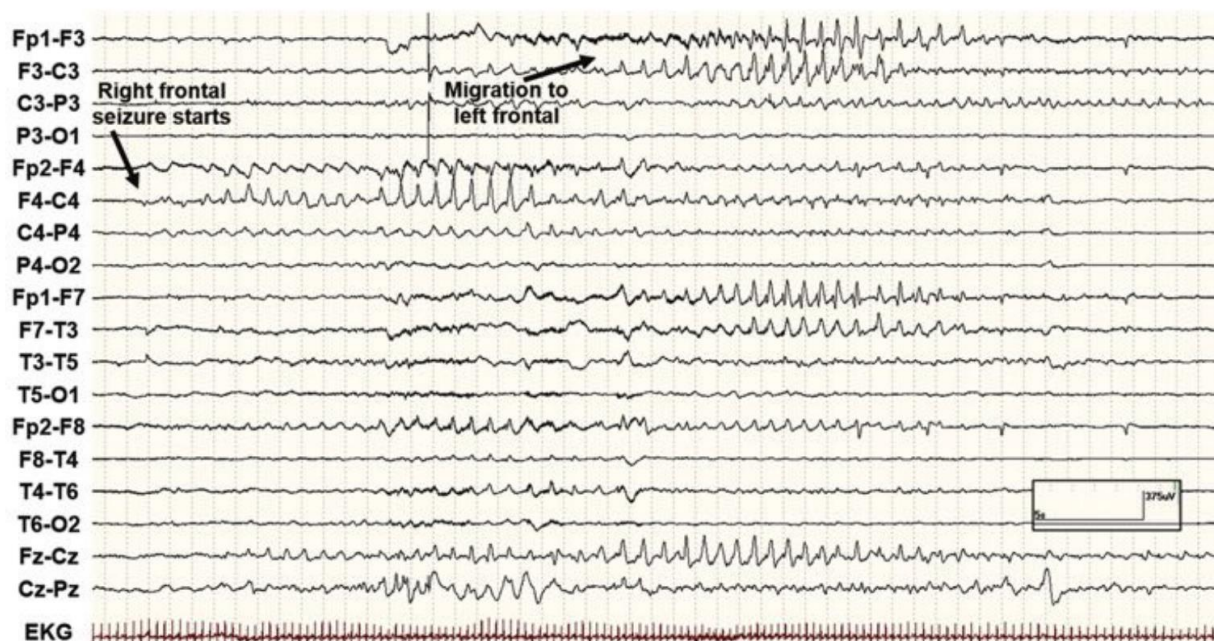


FIGURE 4-5

Migrating focal seizure. EEG demonstrating migrating focal seizure in an 8-day-old girl with epilepsy of infancy with migrating focal seizures. The seizure starts in the right frontal region and then migrates to the left frontal region. Note that the time scale is compressed.

Фоточувствительная эпилепсия затылочной доли

Фоточувствительная эпилепсия затылочной доли (ранее известная как идиопатическая фоточувствительная затылочная эпилепсия) - это синдром эпилепсии, при котором светочувствительность является отличительной чертой. Классические припадки включают простые, красочные визуальные ауры, которые часто прогрессируют до сознательной тонической боковой версии головы и глаз. Начало приступов может приходиться на период от детства до подросткового возраста (диапазон от 5 до 17 лет). ЭЭГ показывает затылочные спайки или спайковую волну, хотя также могут наблюдаться центротемпоральные спайки. Интеллект обычно находится в пределах нормы. Клинические особенности фоточувствительной эпилепсии затылочной доли могут пересекаться с другими эпилептическими синдромами, включая ЮМЭ, эпилепсию с миоклониями век и синдром Гасто. В настоящее время ни один ген четко не ассоциирован с классическим фенотипом, и предполагается, что наследование в большинстве случаев является сложным.

Фокальная эпилепсия со слуховыми признаками

Эпилепсия со слуховыми признаками - это синдром эпилепсии, характеризующийся фокальными осознанными припадками, локализованными в боковой височной области. Пациенты испытывают припадки, включающие простые или сложные слуховые галлюцинации, и у

86% пациентов наблюдаются фокально-двусторонние тонико-клонические припадки. Пациенты могут сообщать, что громкие звуки или шум могут спровоцировать судороги. Некоторые пациенты могут также испытывать ауру рецептивной или глобальной афазии. Приступы обычно начинаются в подростковом возрасте, но сообщалось о возрасте от 0,5 до 57 лет. По меньшей мере у трети пациентов наблюдается лекарственная устойчивость, и хотя судороги в конечном итоге могут пройти, это может произойти только через десятилетия после начала. Интеллект обычно в норме. Интериктальная ЭЭГ нормальна у двух третей пациентов, и иктальная ЭЭГ может не показывать отклонений только в слуховых явлениях. Дифференциальный диагноз включает варианты мигрени и психические расстройства, поэтому для подтверждения диагноза может потребоваться стационарное видео-ЭЭГ-мониторирование. Семейный анамнез может свидетельствовать об аутосомно-доминантном наследовании, хотя генетическое тестирование является положительным только в 5% и 15% спорадических и семейных случаев соответственно. Патогенные варианты в LGI1, RELN, MICAL1, SCN1A и DEPDC5 все были связаны.

Семейная фокальная эпилепсия с переменными очагами

Семейная фокальная эпилепсия с переменными очагами - это аутосомно-доминантный семейный синдром, при котором все пострадавшие члены семьи страдают фокальной эпилепсией, но с разными типами припадков. Например, женщина с височной эпилепсией может родить двух детей, у одного из которых гипермоторная эпилепсия, связанная со сном, а у другого - затылочная эпилепсия. Пораженные пациенты могут иметь нормальную МРТ головного мозга или могут иметь признаки пороков развития, а именно фокальную кортикальную дисплазию. Лежащая в основе генетика до сих пор включала все гены, связанные с двигательным путем. Все патогенные варианты в DEPDC5, NPRL2 и NPRL3 были ассоциированы. Эти гены кодируют субъединицы комплекса GATOR1, ингибитора mTOR.

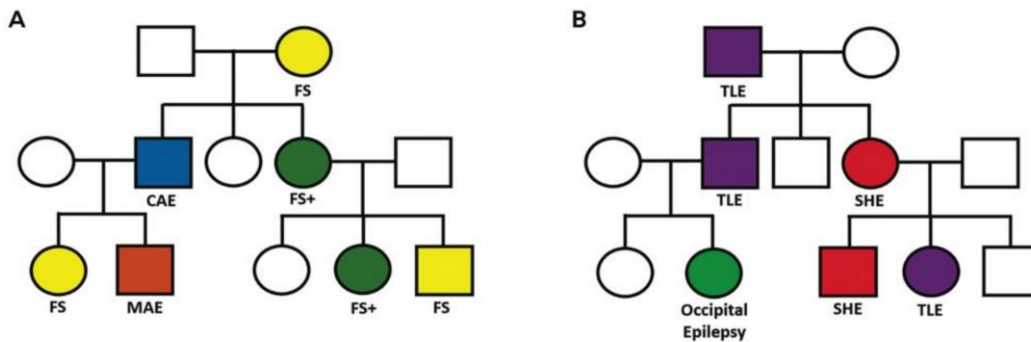


FIGURE 4-6
Pedigrees for familial epilepsy syndromes. Example pedigrees for genetic epilepsy with febrile seizures plus (A) and familial focal epilepsy with variable foci (B).
CAE = childhood absence epilepsy; FS = febrile seizures; FS + = febrile seizures plus; MAE = myoclonic-astonic epilepsy; SHE = sleep-related hypermotor epilepsy; TLE = temporal lobe epilepsy.

Кроме классических эпилептических синдромов, энцефалопатий существует достаточно большое количество тяжелых эпилепсий раннего детства, не укладывающихся клинически и/или энцефалографически в жесткие рамки эпилептических синдромов. Многие из них начинаются в первые полтора года жизни ребенка и являются генетически детерминированными моногенными заболеваниями. Эта группа носила название «ранних эпилептических энцефалопатий». Термин «Ранняя эпилептическая энцефалопатия» (сокр.англ.EIEE) заимствован из OMIM. На начало 2021 года OMIM насчитывает 88 моногенных ранних эпилептических энцефалопатий. Номер соответствует порядку описания: EIEE1X-сцепленный синдром Веста, обусловленный мутацией в гене ARX, был описан первым. Например, EIEE6 – синдром Драве, обусловленный мутацией в гене SCN1A. В настоящий момент термин «Ранняя эпилептическая энцефалопатия» (сокр. англ. EIEE) заменен на «Энцефалопатия развития и эпилептическая» (сокр. англ. DEE).

Лечение эпилепсии остается в значительной степени эмпирическим и часто является методом проб и ошибок, а не целевым подходом к лечению. Раннее генетическое тестирование закладывает основу для точной диагностики и, следовательно, прецизионной терапии, но оно должно быть подкреплено функциональным тестированием, чтобы обеспечить патогенность и изучить основной функциональный эффект данного варианта.

Расстройства ионных каналов, в частности, научили нас, насколько важно иметь представление о потере функции по сравнению с патомеханизмами приводит к усилению функции при формировании терапевтических решений. SCN1A является часто обнаруживаемым геном эпилепсии, который имеет оценочную частоту 1 на 12 200 живорождений. Наиболее частым расстройством, связанным с SCN1A, является синдром Драве, и SCN1A-дефицит также на сегодняшний день является наиболее

распространенной генетической причиной синдрома Драве. При Синдроме Драве, связанных с *SCN1A*, следует избегать блокаторов натриевых каналов, таких как ламотриджин и карбамазепин, поскольку они могут усугубить судороги, в то время как фенфлурамин, каннабидиол, вальпроевая кислота, топирамат, клобазам и стирипентол могут быть полезными.

Другим примером прецизионной терапии может быть *SCN2A-дефицит*. Варианты усиления функции *SCN2A* с судорогами в течение первых 3 месяцев жизни — синдром Охтахары, эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными припадками и неклассифицированные ДЭЭ в тяжелом конце спектра и доброкачественной (семейной) неонатально-инфантильной эпилепсии в легком конце. Напротив, варианты потери функции либо вызывают фенотипы, не связанные с эпилепсией, такие как несиндромная интеллектуальная инвалидность, аутизм и эпизодическая атаксия, либо поздние фенотипы (>3 месяца жизни), включая синдром Веста, миоклоническую атоническую эпилепсию и неклассифицированные ДЭЭ. Несмотря на отсутствие персонализированных вариантов лечения в случаях потери функции *SCN2A* (кроме избегания блокаторов натриевых каналов), варианты усиления функции в *SCN2A* могут реагировать на блокаторы натриевых каналов. Другие примеры включают кетогенную диету при дефиците *SLC2A1*, ретигабин при уменьшении функции *KCNQ2*- и *KCNQ3*-связанных расстройств, карбамазепин при *PRRT2-дефиците*, хинидин при *KCNT1*-энцефалопатиях и ганаксолон при расстройствах, связанных с *CDKL5* и *PCDH19*.

Недавнее исследование показало, что тип припадка при презентации у новорожденных может указывать на генетическую этиологию. Это было достигнуто путем сравнения 20 новорожденных с верифицированной генетической эпилепсией с 40 новорожденными с острыми спровоцированными припадками. Генетические эпилепсии были в основном вызваны патогенными вариантами в генах, кодирующих ионные каналы. В то время как новорожденные с острыми спровоцированными судорогами часто проявлялись клоническими припадками, тонические припадки были в основном связаны с каналопатиями и часто контролировались блокаторами натриевых каналов. Это исследование показывает, что раннее выявление типа припадка может побудить к соответствующему обработке и лечению. Он потенциально направляет лечение в ожидании результатов генетического тестирования, но он также предоставляет потенциально полезный инструмент в странах, где доступ к генетическому тестированию в настоящее время ограничен.

В настоящее время специфические для заболевания методы лечения доступны только для меньшинства тяжелых генетических эпилепсий, и большинство из них являются противосудорожными препаратами. Будущие передовые методы лечения должны быть нацелены не только на судороги, но и на исход развития и сопутствующие заболевания. Перспективные методы лечения включают антисмысловую олигонуклеотидную модуляцию (АОМ) и, в конечном счете, генную терапию, действующую непосредственно на основной механизм, который вызывает широко распространенные эффекты расстройства, поскольку они, вероятно, будут более обширными, чем те, которые приписываются только эпилепсии. Двумя такими примерами являются АОМ, используемые в моделях *мышей* *SCN1A*- и *SCN8A*-энцефалопатии и синдром Драве. Недавно началось открытое исследование фазы 1b/2a с АОМ, увеличивающим функциональную мРНК *SCN1A* и экспрессию белка, в которое входят субъекты с синдромом Драве, уступающие патогенным вариантам *SCN1A* (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04442295>, по состоянию на 22 июня 2020 года и 4 мая 2021 года). Будущие клинические испытания генетической терапии должны быть разработаны как испытания расстройств нервного развития, а не как испытания эпилепсии, и должны надежно измерять несудорожные исходы.

Таким образом, необходимы более глубокие знания о генетике и биохимии среди медицинских работников, прежде чем подходы точной медицины могут стать частью рутинного здравоохранения. В будущем врачам и другим поставщикам медицинских услуг будет все чаще приходиться интерпретировать результаты генетических тестов, понимать, как эта информация имеет отношение к подходам к лечению или профилактике, и передавать эти знания субъектам.

Итоги:

Знать: а) Классификацию эпилепсий 2017г. ILAE;

б) Соответствия между старыми и новыми терминами в классификации.

в) Теория эпилептогенеза, этиология развития заболевания.

г) Генетические аспекты формирования заболеваний каждой группы заболевания;

д) Клинические симптомы наследственных эпилепсий;

е) Дифференциальную диагностику наследственных эпилепсий и пароксизмальных состояний;

ё) Особенности дополнительных методов исследования, патогномотичных для наследственных эпилепсий (ЭЭГ, УЗИ, показатели креатинфосфокиназы,

гистологические изменения в мышцах, ДНК диагностика), особенности у детей;

ж) Принципы лечения наследственных эпилепсий, особенности у детей.

з) Оказать помощь при эпилептическом статусе.

Уметь:

а) Собрать анамнез заболевания;

б) Составить родословную, выявить принцип наследования данной патологии;

в) Установить возраст проявления первых клинических симптомов (начало многих «приурочено» к определенному возрасту);

г) Провести осмотр пациента;

д) Исследовать двигательную сферу, в том числе и у детей: активные и пассивные движения, мышечную силу и мышечный тонус, сухожильные, периостальные и кожные рефлексы; оценить предварительно когнитивные функции у пациентов.

е) Определить наличие эпилептических приступов полагаясь на данные анамнеза и опроса. Выявить семиотику приступов;

ж) Анализировать данные ЭЭГ

з) Сформулировать диагноз и провести дифференциальную диагностику.

и) Оказать помощь при эпилептическом статусе.

Владеть: Владеть навыками физикального осмотра, интерпретации дополнительных методов исследования (ЭЭГ, КТ, Б/Х анализов крови, и др.), оказать помощь при эпилептическом статусе.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Клинико-генетическая характеристика и особенности наследственных эпилепсий (сделать краткую табличку)
2. Клинико-генетическая характеристика и особенности гипермоторной эпилепсии ассоциированной со сном
3. Клинико-генетическая характеристика и особенности GEFS +
4. Клинико-генетическая характеристика и особенности синдрома Отахара
5. Клинико-генетическая характеристика и особенности синдрома Панайотопулоса
6. Клинико-генетическая характеристика и особенности синдрома Ландау-Клеффнера
7. Клинико-генетическая характеристика и особенности Драве

8. Составить таблицу Прогрессирующая миоклонусная эпилепсия

Название	ген	наследование	возраст	приступы	дополнительные симптомы	прогноз

9. Дифференциальная диагностика между наследственными и приобретенными формами эпилепсии.

10. Сделать таблицу дифференциального диагноза между детской эпилепсией с центротемпоральными спайками и атипичной детской эпилепсией с центротемпоральными спайками

синдром	возраст	характеристика припадка	лечение	прогноз	ЭЭГ	нейрофизиология	генетические причины
детской эпилепсией с центротемпоральными спайками							
атипичной детской эпилепсией с центротемпоральными спайками							

11. Сделать временную диаграмму дебюта и разрешение возрастозависимых эпилепсий.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man (<https://omim.org/>)
5. AAN. Neurologist Genetics (<https://ng.neurology.org/>)
6. ILAE (<https://www.ilae.org/>)

Практическое занятие №18

Тема: Болезни с наследственной предрасположенностью

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Болезни с наследственным предрасположением также называют многофакторными, поскольку их возникновение определяется взаимодействием наследственных и средовых факторов. В основе предрасположенности к болезням находится генетическое разнообразие (генетический полиморфизм) популяций по ферментам, структурным, транспортным белкам, антигенным системам и т. д. Болезни с наследственным предрасположением дифференцируют на группы в зависимости от числа генов, определяющих предрасположенность: на моно- и полигенные. В этиологии этих болезней существенен генетический компонент, но характер наследования не может быть объяснен менделеевскими правилами. Тем не менее, проявляется семейное накопление, поэтому частоту заболевания в отдельных семьях, выявленных через одного или большего числа больных, оказывается в несколько, а иногда и в десятки раз выше, чем частота этого заболевания в популяции. С болезнями с наследственной предрасположенностью в клинической практике сталкивается врач любой специальности.

Формируемые компетенции: ПК-1, ПК-5

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	120.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по	180.00	Изложение основных положений темы

	теме занятия		
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1080.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	120.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

Болезни с наследственным предрасположением также называют многофакторными, поскольку их возникновение определяется взаимодействием наследственных и средовых факторов. В основе предрасположенности к болезням находится генетическое разнообразие (генетический полиморфизм) популяций по ферментам, структурным, транспортным белкам, антигенным системам и т. д. Количественную оценку вклада наследственного и средового фактора в возникновение болезней с наследственным предрасположением осуществляют по специальным формулам. Наиболее адекватен расчет коэффициента наследуемости (Н) и роли средовых факторов (Е, от англ. environment — окружающая среда) по формуле, предложенной Хольцингером:

$H = \frac{KMZ - KDZ}{100 - KDZ} \times 100\%$, где 100 — межцифровое КДЗ; КМЗ — процентное выражение конкордантных по данному признаку (болезни) в данной выборке монозиготных близнецов (по отношению ко всей их популяции); КДЗ — процентное выражение конкордантности по данному признаку (болезни) в данной выборке дизигот по отношению ко всей популяции близнецов. С учетом коэффициента Хольцингера можно рассчитать роль факторов окружающей среды в возникновении любой патологии: Коэффициент $E = 100 - H$. Частота болезней с наследственным предрасположением достигает более 90% от всех неинфекционных форм патологий. К таким болезням относятся ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, ряд психических заболеваний, сахарный диабет, ревматические болезни, язвенная болезнь желудка, врожденные пороки развития (ВПР) и мн. др.

Виды многофакторных болезней

Болезни с наследственным предрасположением дифференцируют на группы в зависимости от числа генов, определяющих предрасположенность: на моно- и полигенные.

Моногенные заболевания

Моногенные болезни с наследственным предрасположением вызваны одним мутантным геном и возникают при действии конкретного (часто специфического) и обязательного фактора внешней среды. К разрешающим факторам относят загрязнение среды (химическими соединениями, пылевыми частицами), пищевые вещества и добавки, лекарственные средства. Примерами могут служить: • непереносимость лактозы (при мутантной форме гена лактазы употребление молока приводит к развитию кишечного дискомфорта и поноса); • поражение периферических нервов (проявляющееся невритами при введении пациенту изониазида у гомозигот по мутантному аллелю гена, регулирующего реакцию ацетилирования этого противотуберкулезного препарата). Полигенные болезни

Предрасположенность к развитию полигенных болезней определяется взаимодействием нормальных и/или измененных (мутировавших) генов. Каждый из них по отдельности не приводит к развитию заболевания. Индивид с такой комбинацией генов достигает «порога возникновения» болезни и заболевает. Порог может быть преодолен под действием определенного фактора окружающей среды. Характеристика многофакторных болезней

Наследование многофакторных болезней не соответствует менделевским закономерностям. Патогенез болезней с наследственным предрасположением зависит от удельного вклада генетических и средовых факторов. Эта зависимость различна как для разных заболеваний, так и для каждого человека в отдельности. Именно полиморфизм создает основу для предрасположенности организма к той или иной патологии. Многофакторные болезни возникают в результате взаимодействия предрасположенного организма с комплексом неблагоприятных факторов внешней среды. Чем выше генетическая предрасположенность организма (т. е. чем ближе к «порогу возникновения» болезни он находится), тем менее интенсивным и длительным должно быть воздействие средового фактора для запуска патологического процесса, заболевания или состояния.

Для многофакторных болезней характерно наличие большого числа клинических вариантов. Они образуют ряд переходных состояний: от минимальных, клинически стертых форм до тяжелых проявлений. При болезнях с наследственным предрасположением наблюдается более высокая

конкордантность по заболеванию у монозиготных близнецов в сравнении с дизиготными.

Врожденные пороки развития

ВПР, включая аномалии развития, дисплазии и стигмы дизэмбриогенеза, а также причины их появления изучает тератология. Механизм формирования ВПР в ходе внутриутробного развития называют тератогенезом, а термин «тератоген» означает фактор, вызвавший ВПР. Большинство ВПР обусловлено воздействием факторов внешней среды, генетическими дефектами или их сочетанием. В ряде случаев не удается установить причину ВПР (спорадические заболевания). Число новорожденных с ВПР составляет 2–3% от общего числа детей, родившихся живыми.

Причины ВПР многочисленны.

Они могут быть инициированы вирусной инфекцией (краснуха, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции), токсоплазмозом, сифилисом, радиацией, лекарственными средствами, наркотическими веществами, химическими факторами окружающей среды, болезнями матери и т. д. Восприимчивость к действию тератогенов зависит от стадии развития. Риск возникновения ВПР особенно велик в периоды эмбрио- и органогенеза.

Причины врожденных пороков развития

Тератогенные воздействия. Тератогенными считают такие средовые факторы, которые нарушают развитие эмбриона и/или плода, оказывая свое действие во время беременности. Около 10% всех ВПР обусловлено влиянием факторов внешней среды. Эффект тератогенов обусловлен воздействием на гисто- и органогенез, рост и развитие плода.

Генетические факторы могут приводить как к единичным ВПР, так и к развитию различных синдромов. Спорадические заболевания часто оказываются следствием нарушения эмбрионального развития или патологического течения беременности (например, при окклюзии кровеносных сосудов). Некоторые врожденные аномалии могут возникать в результате спонтанной доминантной мутации соматических клеток, либо приводящей к летальному исходу, либо оказывающей воздействие на репродуктивную функцию и не передающейся потомству.

Факторы риска развития ВПР подразделяют на эндо- и экзогенные (средовые). Среди эндогенных факторов риска ВПР выделяют мутагены, эндокринные и метаболические заболевания матери, аномалии половых клеток, возраст родителей.

Мутагены могут вызвать изменения генетического аппарата. На долю генных и хромосомных мутаций приходится более 30% всех ВПР. **Генные мутации** являются причиной порядка 20% ВПР (например, расщелины губы

и неба как одно из клинических проявлений синдрома Ван дер Вуда). **Хромосомные мутации** обуславливают развитие примерно 10% ВПР (например, пороки сердца при синдроме Дауна).

Эндокринные заболевания и метаболические расстройства в организме матери нарушают развитие органов плода или приводят к самопроизвольным абортam. Наиболее часто ВПР наблюдают при сахарном диабете, вирилизирующих опухолях половых желез и коры надпочечников, фенилкетонурии.

При аномалиях половых клеток (результат нарушения спермато- и/или овогенеза) возникают анеу- и триплоидии.

Возраст родителей — важный фактор риска ВПР. Установлена прямая зависимость между повышением частоты некоторых ВПР (например, расщелины губы и неба) и аутосомно-доминантными наследственными заболеваниями (например, ахондроплазиями) с увеличением возраста отца. ВПР дыхательной системы чаще отмечают у детей юных матерей. У матерей старших возрастных групп повышена частота рождения детей с геномными мутациями (классический пример — значительное увеличение числа случаев трисомий, в т. ч. синдрома Дауна).

Экзогенные факторы риска. На долю средовых факторов риска приходится около 10% всех ВПР. Природа экзогенных факторов риска может быть физической, химической, биологической и сочетанной.

Физические воздействия: радиационные, вибрационные, шумовые, температурные, механические — значимые факторы развития ВПР. Из механических факторов большое клиническое значение имеют амниотические сращения, маловодие и миомы матки. Амниотические сращения (тяжи Симонара) могут приводить к перетяжкам на конечностях, вызывая гипоплазию их дистальных отделов или ампутацию. Маловодие может обусловить развитие ВПР конечностей, гипоплазии нижней челюсти и др. Крупные миомы препятствуют нормальному росту и развитию эмбриона или плода.

Химические агенты — одна из наиболее частых причин ВПР. Так, некоторые лекарственные средства (например, антиконвульсант гидантоин) вызывают развитие расщелины губы и неба, микроцефалию, гипоплазию ногтей и концевых фаланг пальцев, деформацию носа; транквилизатор талидомид может обусловить ВПР верхних и нижних конечностей (вплоть до амелии), расщелину губы и неба. Химические вещества, применяемые в быту и промышленности (например, продукты метаболизма этанола), могут стать причиной алкогольной эмбрио- или фетопатии; бензин, бензол, фенол, соли тяжелых металлов обладают эмбрио токсическими свойствами.

Биологические факторы (к примеру, вирус краснухи, цитомегаловирус) нередко вызывают поражение центральной нервной системы, ВПР органов зрения и слуха. **Сочетанные воздействия** как результат совместного потенцирующего влияния генетических и средовых факторов нередко обуславливают ВПР. Их доля среди всех причин составляет примерно 50%. При этом каждый фактор в отдельности может и не вызвать ВПР.

Виды врожденных пороков развития

В зависимости от срока беременности при воздействии повреждающих факторов выделяют гамето-, бласто-, эмбрио- и фетопатии (рис. 2).

Гаметопатии — ВПР, являющиеся результатом воздействия повреждающих факторов на половые клетки (например, это все ВПР, вызываемые мутациями в половых клетках). **Бластопатии** развиваются вследствие поражения бластоцисты — зародыша первых 15 сут после оплодотворения (до завершения формирования зародышевых листков). Исходом бластопатий являются, например, двойниковые пороки (сросшиеся близнецы), циклопия (наличие одного или двух глазных яблок в единственной орбите по срединной линии лица). **Эмбриопатии** — результат воздействия тератогенного фактора на эмбрион в период с 16-го дня до 8–9-й нед гестации. К этой группе относятся талидомидные, диабетические, алкогольные и некоторые медикаментозные эмбриопатии, а также ВПР, развившиеся под влиянием вируса краснухи. **Фетопатии** — следствие повреждения плода от 9-й нед гестации до момента рождения. К фетопатиям относятся, например, крипторхизм, открытый боталлов проток или пренатальная гипоплазия какого-либо органа или плода в целом.

Категории врожденных пороков развития

Наиболее часто встречающиеся разновидности ВПР. **Агенезия** представляет собой отсутствие органа (например, тимуса, почки, глаз). **Аплазия и гипоплазия** — отсутствие или значительное уменьшение органа при наличии его сосудистой ножки и нервов (например, одной почки, селезенки, легкого, конечности, кишечника). **Атрезия** характеризуется отсутствием канала или естественного отверстия (к примеру, атрезия наружного слухового прохода, пищевода, ануса). **Гетеротопия** — это перемещение клеток, тканей или части органа в другую ткань или орган (например, клеток поджелудочной железы в дивертикул Меккеля, хромоаффинных клеток в ткань легких). **Персистирование** — сохранение эмбриональных структур, исчезающих в норме к определенному этапу развития (к примеру, открытый артериальный проток у годовалого ребенка, крипторхизм). **Стеноз** выражается в сужении

просвета отверстия или канала (например, клапанного отверстия сердца, привратника желудка, фрагмента кишечника). **Удвоение** (утроение) характеризуется увеличением числа органов или их части (к примеру, удвоение матки, мочеточников). **Эктопия** — это необычное расположение органа (например, почки — в малом тазу, сердца — вне грудной клетки).

Механизмы развития врожденных пороков

Механизмы формирования ВПР заключаются в искажениях межмолекулярных и межклеточных взаимодействий, а также в нарушениях морфогенетических процессов. **Расстройства межмолекулярных и межклеточных взаимодействий** инициируют расстройства синтеза биологически активных веществ (гормонов, цитокинов и др.), структуры белков (например, ферментов или компонентов мембран), энергетического обеспечения реакций метаболизма и жизненно важных процессов, искажающих дифференцировку и функции клеток, тканей и органов.

Нарушения морфогенетических процессов (пролиферация, миграция, дифференцировка и гибель клеток) приводят к аплазии или гипоплазии органа или его части, задержке слияния эмбриональных структур (например, к образованию расщелины неба, губы, спинномозговым и черепно-мозговым грыжам), персистенции эмбриональных структур, атрезии и гетеротопии и т. д. (см. подраздел «Категории врожденных пороков развития»).

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ

Ниже коротко охарактеризованы цели и возможности клинко-синдромологического и клинко-генеалогического метода, а также методов цитогенетической, биохимической и молекулярной диагностики.

Клинко-синдромологический метод позволяет обнаруживать морфологические, биохимические и функциональные признаки наследственных форм патологии (например, дефицит плазменного фактора VIII при подозрении на гемофилию А; кариотип 45, X0 при подозрении на синдром Шершевского–Тернера; поражения скелета, сердечно-сосудистой системы и глаз при подозрении на синдром Марфана).

Клинко-генеалогическим методом выявляют патологические признаки и прослеживают особенности их передачи в поколениях при составлении родословной. Цель данного метода:

- установить закономерности наследования признака — определить тип наследования (доминантное, рецессивное, ауто- или гоносомное);

- установить носителей гена, вызывающего развитие болезни; оценить пенетрантность (частоты проявления) гена;
- определить генетический риск (вероятность рождения больного ребенка).

Составление родословной начинают со сбора сведений о семье консультирующегося или пробанда. Консультантом называют лицо, обратившееся к врачу, или первое лицо, попавшее в поле зрения исследователя. Пробанд — больной или носитель изучаемого признака. Во многих случаях консультирующийся и пробанд являются одним и тем же лицом. Детей одной родительской пары называют сибсами (братья и сестры). Семей в узком смысле обозначают родительскую пару и их детей, но иногда и более широкий круг кровных родственников, хотя в последнем случае лучше применять термин «род».

Близнецовый метод основан на сравнительном анализе частоты встречаемости определенного признака в разных группах близнецов, а также на сопоставлении с партнерами монозиготных пар между собой и общей популяцией. Идентичность близнецов по анализируемому признаку обозначают как конкордантность, а отличие — как дискордантность. Роль наследственности и факторов среды в возникновении патологии у близнецов оценивают по специальным формулам.

Цитогенетическая диагностика основана на микроскопическом изучении хромосом с целью выявления структурных нарушений в хромосомном наборе (кариотипирование). В качестве материала используют тканевые культуры с большим числом делящихся клеток, чаще лимфоциты периферической крови. Хромосомы на стадии метафазы изучают при помощи специальных методов окрашивания и составляют идиограммы (систематизированные кариотипы с расположением хромосом от наибольшей к наименьшей), что позволяет обнаруживать геномные и хромосомные мутации.

Биохимическая диагностика базируется на изучении биохимических показателей, отражающих сущность болезни (например, активность ферментов, наличие патологических метаболитов, концентрация компонентов ферментативной реакции). Объектами исследования являются метаболиты биологических жидкостей и клеток (например, фенилаланин при фенилпировиноградной олигофрении; кетоновые тела при сахарном диабете), аномальные белки (например, гемоглобин при гемоглобинопатиях), дефектные ферменты (например, холинэстераза, глутатион-пероксидаза, каталаза).

При помощи методов молекулярной ДНК-диагностики исследуют последовательность расположения отдельных нуклеотидов, выделяют гены и

их фрагменты, устанавливают их наличие в изучаемых клетках. К числу наиболее эффективных методов относятся гибридизация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (блоттинг, *in situ* и т. д.), клонирование ДНК, полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Гибридизацию ДНК применяют для определения порядка расположения нуклеотидов в исследуемом генетическом материале.

Блот-гибридизацию используют для обнаружения интересующих (в т. ч. мутантных) генов.

ПЦР (специфическая амплификация небольшого участка ДНК) необходима для изучения мест предполагаемых мутаций и других особенностей структуры ДНК. Для исследования можно использовать любой биологический материал, содержащий ДНК (например, кусочек ткани, каплю или пятно крови, смыв полости рта, луковицу корня волос).

Биологическое моделирование проводят для анализа возможных генетических дефектов человека с использованием в качестве объекта исследования животных (здоровых или мутантных), а также для изучения возможных мутагенных и тератогенных эффектов лекарственных средств и других агентов, для разработки методов генной инженерии.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ

Лечение наследственных болезней (при соблюдении индивидуального характера помощи) базируется на 3 основных принципах: этиотропном, патогенетическом и симптоматическом.

Этиотропный принцип лечения направлен на устранение причины заболевания. С этой целью разрабатывают, апробируют и частично могут применять методы коррекции генетических дефектов, называемые генной терапией. Целью генной терапии является внесение в клеточный геном нормально экспрессирующегося «здорового» гена, восполняющего функцию мутантного («больного») гена. Конечная задача — внедрение нормального гена в геном клеток пораженного органа.

Эту процедуру выполняют посредством трансфекции — введения в геном клетки вектора, содержащего нужный и здоровый ген человека. В качестве векторов обычно используют модифицированные (дефектные по репликации) вирусы (ретро-, адено- и др.). В качестве клеточных мишеней для генной терапии применяют только соматические (не половые) клетки-носители патогенных генов.

Патогенетический принцип лечения направлен на разрушение цепи патогенеза заболевания. Для достижения этой цели используют несколько методов:

- **заместительную терапию** — введение в организм дефицитного вещества, не синтезирующегося в связи с аномалией гена, который контролирует продукцию данного агента, например, инсулина при сахарном диабете, соответствующих ферментов при гликогенозах и агликогенозах, антигемофильного глобулина человека при гемофилии;

- **коррекцию метаболизма** путем ограничения попадания в организм веществ, метаболически не усваивающихся им (например, фенилаланина или лактозы), выведения из организма метаболитов, накапливающихся в нем в избытке (например, фенилпировиноградной кислоты или холестерина), регуляции активности ферментов (например, подавление активности креатинфосфокиназы при отдельных видах миодистрофий, активация липопротеинлипазы крови при гиперхолестеринемии);

- **хирургическое устранение дефектов** (к примеру, создание шунта между нижней полой и воротной веной у пациентов с «гепатотропными» гликогенозами).

Симптоматическая терапия необходима для устранения симптомов, усугубляющих состояние пациента (например, применение веществ, снижающих вязкость секретов экзокринных желез при муковисцидозе; хирургическое удаление дополнительных пальцев и/или перемычек кожи между ними при поли- и синдактилии; выполнение пластических операций при дефектах лица, пороках сердца и крупных сосудов).

ПРОФИЛАКТИКА

Цель профилактического направления медицинской генетики — предотвратить или снизить риск возникновения заболеваний.

Эта цель может быть достигнута на 4 этапах индивидуального развития:

- прегаметическом (охрана здоровья человека в репродуктивном возрасте, охрана окружающей среды);
- презиготном (например, искусственная инсеминация, медико-генетическое консультирование);
- пренатальном (все виды дородовой диагностики);
- постнатальном (раннее выявление и профилактика заболевания — до момента развития симптомов).

Методы профилактики

Медико-генетическое консультирование является основным видом профилактики врожденной и наследственной патологии. Задача консультирования — сформулировать прогноз для потомства, течения заболевания, качества жизни и здоровья.

Пренатальная диагностика осуществляется в I и II триместре беременности (в периоды, когда возможно прерывание беременности при обнаружении патологии плода). С этой целью проводят:

- ультразвуковое исследование, которое позволяет установить наличие беременности, количество плодов, выявлять грубые аномалии плода;
- биохимические исследования сыворотки крови матери для определения концентрации α -фетопротеина, хорионического гонадотропина, несвязанного эстриола и других веществ с целью диагностики ВПР и скрининга хромосомной патологии;
- фетоскопию, которая обеспечивает прямое наблюдение плода с помощью специальной оптической системы, позволяет диагностировать заболевания кожи, нарушения развития половых органов, дефекты лица, конечностей и пальцев, производить биопсию тканей плода;
- цитогенетические, биохимические и молекулярногенетические исследования клеток и тканей плода и/или матери.

Преคลินิกескую диагностику (скрининг) проводят с целью раннего обнаружения наследственных болезней обмена веществ у новорожденных. Скринингу подлежат заболевания обмена:

- приводящие к гибели или инвалидизации (без раннего выявления и своевременного лечения) ребенка;
- встречающиеся с частотой не реже чем 1:20 000– 1:50 000 новорожденных;
- имеющие эффективные и экономичные методы предварительного выявления.

Диспансеризация семей с наследственной патологией выполняется для предупреждения рождения больного ребенка или зачатия аномального плода (первичная профилактика). **Контроль мутагенной опасности факторов окружающей среды** реализуется путем предотвращения образования, снижения содержания, длительности и/или силы действия на организм химических, физических и биологических мутагенных агентов. Достигается комплексом организационных и гигиенических мер на производстве, в учреждениях и быту (например, возведением очистных сооружений, применением спецодежды, очисткой воздуха, воды и продуктов питания, использованием средств противорадиационной защиты).

Примерная тематика НИРС по теме

1. Общие и частные механизмы реализации наследственной предрасположенности
2. Факторы и принципы выявления лиц с повышенным риском развития болезней с наследственным предрасположением

3. Экогенетические болезни

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №19

Тема: Цитогенетические методы диагностики.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Нарушения кариотипа, а именно изменения в количестве хромосом и их структуры, влекут за собой множественные пороки развития, большинство из которых несовместимы с жизнью. Нарушение хромосомного набора также может являться причиной наследственных патологий, бесплодия, невынашивания беременности. Цитогенетические методы диагностики позволяют обнаружить описанные выше отклонения кариотипа. Это позволяет как выявить нарушения хромосом, не вызывающие патологии в данный момент, но потенциально приводящие к наследственному заболеванию, так и помогают в планировании беременности.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	450.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и

			методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	540	

Аннотация (краткое содержание темы):

Объектом цитогенетических методов диагностики (кариотипирования) является хромосомный набор. Однако, хромосомы в процессе онтогенеза подвергаются мутациям. К мутациям, исследуемым в рамках вышеупомянутых методов, относятся:

- Делеция
- Дупликация
- Инверсия
- Транслокация
- Транспозиции
- Полиплоидия
- Анеусомия

Принцип всех цитогенетических методов заключается в получении хромосомных препаратов и их анализе. Анализ производится с помощью добавления красителей, либо специальных биологических молекул. Цитогенетические методы позволяют оценивать числовые (комплектность) и структурные (хромосомные перестройки) мутации. Для комплектного анализа подходят классические методы простого окрашивания хромосом. Для выявления же структурных мутаций может потребоваться более сложное окрашивание, разбивающее хромосому на полосы, который будут соответствовать гетерохроматину и эухроматину.

Хроматин в составе хромосом классифицируется на основе конденсированности состояния, так выделяют:

- Гетерохроматин – неактивный хроматин, практически не принимающий участие в транскрипции и находящийся в конденсированном состоянии
- Эухроматин – активный хроматин, участвующий в транскрипции за счет низкой конденсированности и наличия деспирализованных участков нитей ДНК в интерфазе.

Так, более подверженным мутациям является эухроматин, вследствие его активного участия в реализации генетического материала.

Наиболее сложными цитогенетическими методами являются методы гибридизации, то есть с использованием специфичных зондов, которые дают точечную информацию о наличии или отсутствии мутации.

Важным является разделение методов на:

- Прямые – используются для исследования тканей, обладающих высокой митотической активностью и готовятся непосредственно из свежеполученного материала. Например, костный мозг, хорион и плацента, клетки лимфатических узлов, ткани эмбриона на ранней стадии развития.

- Непрямые – связаны с предварительным культивированием выделенных из организма клеток в питательной среде. Например, лимфоциты периферической крови.
Основными методами цитогенетической диагностики являются:
- Окрашивание по Романовскому-Гимзе – простое окрашивание, позволяет оценить комплектность хромосомного набора, используя световой микроскоп.
- Q-banding – окрашивание производится флуоресцирующим красителем. Хромосомы разбиваются на полосы за счет интенсивности свечения. Позволяет оценить комплектность, а также удобен для выявления аномалий, связанных с Y-хромосомой.
- G-banding – метод простого окрашивания, позволяющий разбить хромосомы на полосы. Позволяет идентифицировать и описать полосы, благодаря чему подходит для выявления хромосомных аномалий.
- FISH (fluorescence in situ hybridization) – метод флуоресцентной гибридизации с использованием ДНК-зондов, которые комплементарно связываются с мишенью в образце. Позволяет детектировать специфические последовательности ДНК и мРНК. Используется в преимплантационной, пренатальной, постнатальной генетической диагностике, диагностике онкозаболеваний, биологической дозиметрии.
- Сравнительная геномная гибридизация – метод сравнения двух образцов геномной ДНК, выделенных из разных источников. Детектирует отличия исследуемого набора на уровне хромосом и субхромосомных областей от эталона.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Современные методы определения полового хроматина
2. Определение перспективных путей использования цитогенетических тестов в диагностике соматических заболеваний

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. -

464 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №20

Тема: Биохимические методы диагностики наследственных болезней.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Причиной многих врожденных нарушений метаболизма являются различные дефекты ферментов, возникающие вследствие изменяющих их структуру мутаций. Биохимические показатели более точно отражают сущность болезни по сравнению с показателями клиническими, поэтому их значение в диагностике наследственных болезней постоянно возрастает. Использование современных биохимических методов позволяют определять любые метаболиты, специфические для конкретной наследственной болезни. Биохимический метод широко применяется в медико-генетическом консультировании для определения риска рождения больного ребенка. Успехи в области биохимической генетики способствуют более широкому внедрению диагностики гетерозиготного носительства в практику. Еще недавно можно было диагностировать не более 10-15 гетерозиготных состояний, в настоящее время – более 200. Однако следует отметить, что до сих пор имеется немало наследственных заболеваний, для которых методы гетерозиготной диагностики еще не разработаны.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6.

Место проведения и оснащение практического занятия:

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	30.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	40.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	50.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа	370.00	Выполнение практического

	обучающихся (текущий контроль)		задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	40.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	540	

Аннотация (краткое содержание темы):

Биохимические методы направлены на выявление биохимического фенотипа организма. Эти методы позволяют диагностировать наследственные болезни, обусловленные генными мутациями. Биохимические показатели (первичный белковый продукт гена, накопление патологических метаболитов внутри клетки) отражают сущность болезни более адекватно, чем клинические симптомы. Наиболее распространенными среди таких заболеваний являются болезни, связанные с дефектами ферментов, структурных и транспортных белков. Дефекты ферментов устанавливают путем определения содержания в биологических средах (например, моче и крови) продуктов метаболизма, являющихся продуктом функционирования данного белка. Дефицит конечного продукта, сопровождающийся накоплением промежуточных и продуктов нарушенного метаболизма, свидетельствует о дефекте фермента или его дефиците в организме.

Биохимические методы подразделяют на качественные, количественные и полуколичественные.

Качественные реакции позволяют обнаружить избыточные концентрации субстратов блокированной ферментной реакции или их производных, накапливающихся при НБО. Качественные тесты чувствительны, просты в применении, отличаются низкой себестоимостью и не дают ложноотрицательных результатов, а информация, полученная с их помощью, позволяет с высокой долей вероятности заподозрить НБО у пациента. Качественные пробы бывают: универсальными (выделяется группа заболеваний, класс веществ; например, ЦПХ-тест для мукополисахаридов) и специфическими (на цистин-гомоцистин, метилмалоновую кислоту и др.). Наиболее распространены качественные тесты с мочой, вследствие доступности и простоты получения материала для исследования.

Полуколичественные и количественные тесты проводятся как с мочой, так и с кровью (газы крови, глюкоза, ионы аммония, молочная кислота, кетоновые тела, пировиноградная кислота, холестерин, триглицериды) и могут иметь различную степень сложности. Наиболее простые из них: измерение концентрации лактата, пирувата, кетоновых тел, ионов аммония, а также определение кислотнo-щелoчного равновесия.

Решающее значение в диагностике нарушений обмена играют более сложные и высокоточные количественные методы, такие как флуориметрические, хроматомасс-спектрометрия, спектрофотометрия, различные виды хроматографии и электрофорез гликозаминогликанов (ГАГ). Все эти методы можно условно разделить на две группы:

- методы, позволяющие получить спектр какого-либо класса веществ, например аминокислот;
- методы для определения концентрации конкретного вещества, например фенилаланина или тирозина (флуориметрический метод).

Хроматографические методы дают информацию о спектре и количестве веществ. Тонкослойная, колоночная и другие виды хроматографии применяются для выделения и очистки анализируемых соединений, а также для получения результатов на полуколичественном уровне. Так, тонкослойную хроматографию (ТСХ) используют для выявления дефектов обмена пуринов и пиримидинов, углеводов, аминокислот, олигосахаридов и гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Метод не требует специального дорогостоящего оборудования, интерпретация результатов довольно проста, а стоимость одного анализа невысока. Наиболее точным, но сложным и обладающим малой пропускной способностью (2 анализа в сутки) методом является ионообменная жидкостная хроматография с использованием аминокислотного анализатора.

Метод высоковольтного электрофореза с последующей нисходящей хроматографией аминокислот на бумаге дает ту же информацию, но отличается высокой пропускной способностью (30-40 проб в сутки), дешевле, чем ТСХ, но менее чувствителен.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и хроматомасс-спектрометрия (ХМС) позволяют получать как количественную, так и качественную информацию, например, определять, какие вещества, с какой молекулярной массой присутствуют в анализируемой пробе и в каком количестве. Кроме того, с помощью ХМС можно получить количественную информацию о неразделенных или совместно элиминируемых соединениях, что является одним из важных преимуществ этого метода.

Тандемная масс-спектрометрия (ТМС) – метод, с помощью которого можно количественно оценить 3000 метаболических маркеров разных групп НБО одновременно и охарактеризовать классы веществ и их молекулярную массу.

В биохимической диагностике можно выделить два уровня: первичный и уточняющий.

Первичный уровень диагностики. Основная цель первичной диагностики заключается в том, чтобы выявить здоровых людей и отобрать пациентов для последующего уточнения диагноза. В таких программах первичной диагностики в качестве материала используются моча и небольшое количество крови. Программы первичной биохимической диагностики наследственных болезней могут быть массовыми и селективными.

Массовые просеивающие программы используются в диагностике фенилкетонурии, врожденного гипотиреоза, адреногенитального синдрома, врожденных аномалий развития нервной трубки и т.д.

Селективные диагностические программы предусматривают проверку биохимических аномалий обмена (моча, кровь) у пациентов с подозрением на генные наследственные болезни. В селективных программах могут использоваться простые качественные реакции или более точные методы, позволяющие обнаруживать большие группы отклонений

Уточняющий уровень диагностики. Нередко приходится углублять биохимический анализ от количественного определения метаболита до определения активности фермента (использование нативных тканей или культивированных клеток), например, с помощью спектрофлуориметрии. В современных условиях очень многие этапы биохимической диагностики осуществляются автоматически, в частности аминоканализаторами. Селективные диагностические программы обеспечивают только предположительное выявление больных с наследственными болезнями обмена веществ. Методы подтверждающей диагностики включают количественное определение метаболитов, исследование их кинетики, энзимодиагностику, ДНК-диагностику.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Генетические основы и методы биохимической диагностики наследственных болезней обмена веществ.

2. Алгоритмы дифференциальной диагностики наследственных болезней обмена веществ, сопровождающихся нарушениями метаболизма аминокислот и ацилкарнитинов.
3. Оптимизация методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней обмена веществ

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.1. - 243 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-1-470352#page/1>
3. Алферова, Г. А. Генетика : учебник для вузов / Г. А. Алферова, Г. П. Подгорнова, Т. И. Кондаурова ; ред. Г. А. Алферова. - 3-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2020. - 200 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-451733#page/1>
4. Кадиев, А. К. Генетика. Наследственность и изменчивость и закономерности их реализации : учебное пособие / А. К. Кадиев. - 2-е изд., испр. - Санкт-Петербург : Лань, 2020. - 332 с. - Текст : электронный. - URL: <https://reader.lanbook.com/book/130187#1>
5. Акуленко, Л. В. Дородовая профилактика генетической патологии плода : руководство для врачей / Л. В. Акуленко, Ю. О. Козлова, И. Б. Манухин. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 256 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449219.html>
6. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>
7. Клиническая психофармакогенетика / ред. Р. Ф. Насырова, Н. Г. Незнанов. - Санкт-Петербург : ДЕАН, 2019. - 405 с. - ISBN 978-5-6043573-7-8. - Текст : электронный. - URL: <https://psychiatr.ru/news/1018>

8. Математические аспекты генетики / А. Н. Волобуев, И. Л. Давыдкин, А. В. Колсанов, Д. А. Кудлай. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 176 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458907.html>
9. Борисова, Т. Н. Медицинская генетика : учебное пособие для вузов / Т. Н. Борисова, Г. И. Чуваков. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2020. - 159 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/medicinskaya-genetika-451924#page/1>
10. Медицинская генетика в стоматологии : учеб. пособие / ред. О. О. Янушевич. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 400 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468951.html>
11. Пассарг, Э. Наглядная генетика / Э. Пассарг ; пер. с англ. Н. С. Тихомирова ; ред.-пер. Д. В. Ребриков. - Электрон. изд. - Москва : Лаборатория знаний, 2020. - 511 с. - Текст : электронный. - URL: <https://reader.lanbook.com/book/152046#1>
12. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>
13. Фибрилляция предсердий (основные понятия, генетические аспекты) : учебное пособие / Н. В. Аксютина, В. А. Шульман, Е. Е. Алданова [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2019. - 88 с. - Текст : электронный. - URL: <https://krasgmu.ru/sys/files/colibris/106252.pdf>

Электронные ресурсы

1. ЭБС КрасГМУ «Colibris»
2. ЭБС Консультант студента ВУЗ
3. ЭБС Айбукс
4. ЭБС Букап
5. ЭБС Лань
6. ЭБС Юрайт
7. ЭБС MedLib.ru
8. НЭБ eLibrary
9. БД Web of Science
10. БД Scopus
11. ЭМБ Консультант врача
12. Wiley Online Library
13. Springer Nature

14. ScienceDirect (Elsevier)

15. СПС

КонсультантПлюс

Практическое занятие №21

Тема: Молекулярно-генетические методы диагностики наследственных болезней. Принципы ПЦР диагностики.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Проблемы точной диагностики заболеваний всегда остро очевидны в медицине. Так, частота встречаемости хромосомной патологии 5-7 больных на 1000, моногенной – 10 больных на 1000. Более 75% редких наследственных заболеваний дебютирует в детском возрасте, вызывая тяжелую инвалидизацию пациентов в 65% и летальный исход на первом году жизни у 35% больных детей. Разработка и оптимизация методов молекулярно-генетической диагностики позволяет назначать своевременную патогенетическую терапию, успех которой прямо зависит от диагностики.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6.

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	30.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	40.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	50.00	Изложение основных положений темы

5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	370.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	40.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	540	

Аннотация (краткое содержание темы):

Наследственные болезни – болезни, обусловленные изменением последовательности ДНК. Можно выделить несколько разновидностей заболеваний, вызываемых такими генетическими нарушениями:

- Моногенные заболевания – вызваны мутацией в одном гене.
- Мультифакториальные заболевания – вызваны мутациями в нескольких генах
- Заболевания, вызываемые сочетанием генных мутаций и факторов окружающей среды
- Заболевания, вызываемые изменениями в комплектности или структуре целых хромосом

Почти все заболевания имеют в генетический компонент. Одни вызваны мутациями, которые были унаследованы от родителей и присутствуют у человека при рождении (серповидноклеточная анемия), другие приобретаются в процессе онтогенеза за счет мутаций в гене или группе генов.

Диагностика таких заболеваний заключается в прочтении последовательности ДНК, изменение в которой способно вызывать определенную патологию.

Методы, позволяющие выявить крупные хромосомные или геномные мутации – методы цитогенетического анализа. Они основаны на исследовании хромосомного набора человека и позволяют оценить комплектность хромосом и их структуру. К таковым относятся:

- Классический цитогенетический анализ – производится путем специального окрашивания хромосом человека
- Методы in situ гибридизации – FISH (fluorescence in situ hybridization) и CISH (chromogenic in situ hybridization). Основаны на присоединении специфичных зондов к интересующим участкам хромосом с последующим анализом флуоресценции (FISH) или окрашивания (CISH)

Следующие методы подходят для определения меньших по своей возможности изменения последовательности ДНК мутаций. Они также основаны на гибридизации исследуемой последовательности ДНК со специфичным зондом. К ним относятся:

- Southern blot – заключается в разделении фрагментов ДНК посредством электрофореза, перенесении их на мембранный фильтр и последующем обнаружении известной последовательности с помощью комплементарного ДНК-зонда
- Микрочипирование – метод, позволяющий анализировать сразу большое количество целевых последовательностей на наличие мутаций у одного человека за счет ДНК-зондов, пришитых к твердому основанию.
- Секвенирование – метод, позволяющий выявить первичную последовательность ДНК и проводить анализ целого генома человека на наличие мутаций.
- Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) – заключается в многократном увеличении целевых фрагментов ДНК с их последующим анализом за счет специфичных ДНК-зондов.

ПЦР позволяет обнаруживать малые концентрации искомой последовательности ДНК в образце.

Принцип метода основан на циклическом процессе последовательных нагреваний и охлаждений исследуемого образца в реакционной смеси.

Для проведения реакции необходимо сначала выделить целевую ДНК из образца. Далее нуклеиновая кислота смешивается с реакционной смесью и ферментом. В качестве фермента используется ДНК-полимераза, функция которой и заключается в многократном увеличении целевой последовательности, достраивая новые цепи ДНК по принципу комплементарности. Реакционная смесь создает благоприятные химические условия для хода реакции.

Для проведения непосредственно анализа в смесь добавляются праймеры. Праймеры представляют из себя олигонуклеотидные

последовательности, связывающиеся с концами целевого фрагмента ДНК, и служат затравкой для начала синтеза новой цепи.

Сама реакция ПЦР включает в себя 3 этапа:

1. Денатурация – процесс денатурации двухцепочечной молекулы ДНК на две отдельные цепочки, комплементарные друг другу. Данный этап производится путем повышения температуры до 95 °С.
2. Отжиг праймеров – комплементарное присоединение праймеров к концам разделенных цепочек ДНК. Температуры понижается до 54 °С.
3. Элонгация – процесс достраивания комплементарных цепей ДНК на одноцепочечных молекулах. Температура повышается до 72 °С.

Анализ результатов производится методов электрофореза.

Примерная тематика НИРС по теме

3. Современные модификации метода ПЦР и их применение в клинической практике
4. Определение эффективности использования полногеномного секвенирования при диагностике мультифакториальных заболеваний

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL:

<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL:

<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №22

Тема: Определение уровня микроРНК

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): множество известных ныне заболеваний развиваются бессимптомно, что значительно осложняет диагностику. В иных случаях ни симптоматика, ни диагностические методы не дают результата, а выявить причину патологии становится невозможным. Несмотря на обилие методов для большого количества патологий не хватает надежных биомаркеров. В последнее время все большую популярность в качестве молекулярных биомаркеров набирают микроРНК. Актуальность их обусловлена простотой анализа, малой инвазивностью, присутствием во всех тканях организма и последующим их выделением в кровяное русло, что обуславливает их диагностическую ценность. Вместе с этим, однако, встает вопрос детекции и определения уровня экспрессии микроРНК в тканях и жидкостях организма.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания

6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

МикроРНК – малые некодирующие молекулы РНК длиной 18-25 нуклеотидов (22 в среднем). Основной их функцией является посттранскрипционный сайленсинг генов по механизму РНК-интерференции. МикроРНК экспрессируются в тканях, но попадают в организменные жидкости (кровь, моча, спинномозговая жидкость, слюна) и циркулируют там за счет упаковки в микровезикулы, экзосомы, апоптические тельца, которые защищают их от расщепления рибонуклеазами.

Функцию биомаркера микроРНК обеспечивает профиль их экспрессии, который представляет собой определенную часть клеток, в которых они модифицируются и секретируются в соответствии с физиологическими и патологическими состояниями этих клеток.

Все методы определения уровня микроРНК основаны на строении молекулы, которая представляет собой нуклеиновую кислоту, то есть характерный набор нуклеотидов, для которой можно подобрать специфичный зонд с флуоресцентной меткой.

Наиболее популярным является метод полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией. Механизм заключается в цикле нагреваний и охлаждений реакционной смеси с целевой микроРНК, а также праймерами, ограничивающими необходимый участок нуклеиновой кислоты и зондами, благодаря которым производится детекция. В результате данного процесса происходит многократное увеличение целевой последовательности, а зонды, комплементарно связывающиеся с ней, по мере нарастания субстрата, позволяют увидеть кривую интенсивности свечения. Дальнейшие математические вычисления дают возможность выяснить изначальную концентрацию микроРНК, содержащуюся в исследуемом образце.

Для определения уровня микроРНК также используются микрочипы. Микрочипы представляют собой системы гибридизации, благодаря которым становится возможным проведение анализа между микроРНК и экспрессией генов на одном образце. Принцип также основан на комплементарных

специфичных зондах, которые связаны с твердым носителем и находятся на определенных местах, а микроРНК находятся в жидкой фазе. Образцы помечают флуоресцентными метками и наносят на образец, после чего происходит гибридизация с комплементарными зондами. После происходит промывка, в результате которой несвязанные молекулы вымываются. Детекция производится с помощью лазера, который вызывает флуоресценцию меченых образцов.

Наиболее масштабным и эффективным методом изучения микроРНК является секвенирование. Главное его отличие заключается в возможности одновременно изучить экспрессию всех микроРНК в образце. Механизм представляет собой процесс секвенирования нового поколения, в результате которого, по глубине прочтения фрагментов, делается вывод об абсолютном уровне экспрессии каждой микроРНК.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Применение ОТ-ПЦР-РВ для поиска диагностических биомаркеров эпилепсии.
2. Эффективность микроРНК в качестве биомаркеров при онкологических заболеваниях.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №23

Тема: Методы детекции результатов гибридизации

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Наследственные заболевания связаны с теми или иными изменениями в структуре ДНК человека. Так как ДНК является нуклеиновой кислотой, то она имеет возможность образовывать двухцепочечные структуры за счет взаимодействия комплементарных нуклеотидов. На этом основаны методы гибридизационного анализа. Однако, для выявления причин развития патологий необходимо не только провести гибридизацию, но и произвести детекцию результатов. Поэтому, уже разработано и разрабатывается большое количество методов детекции, подходящих для определенного типа анализа.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащённость
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи

7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Гибридизационный анализ - это направление по определению специфических нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК. В основе гибридизационных методов лежит способность нуклеиновых кислот к гибридизации – образованию двухцепочечных структур за счет взаимодействия комплементарных нуклеотидов.

В основе практически всех методов детекции лежит зонд - меченая молекула ДНК (РНК), гибридизующаяся с изучаемым комплементарным участком геномной ДНК или РНК.

Выделяют 3 основных типа зондов:

1. фрагменты комплементарной ДНК (кДНК), входящие в состав плазмидного вектора или изолированные
2. комплементарная РНК (кРНК), встроенная в плазмидный вектор, который содержит сайт инициации транскрипции, распознаваемый бактериальной РНК-полимеразой (обычно SP6)
3. синтетические некодирующие олигонуклеотиды, полученные с помощью автоматического ДНК-синтезатора

Наибольшее распространение имеют синтетические зонды.

Зонды, содержащие флуорофор, комплементарно гибридизуются с целевой последовательностью. Детекция результатов обеспечивается за счет возбуждения молекулы флуорофора светом, что приводит к испусканию фотонов, которые далее регистрируются. В данном случае производится измерение интенсивности флуоресценции, которое говорит о наличии или отсутствии той или иной последовательности ДНК.

Детекция результатов гибридизации также проводится с помощью иммунопероксидазной реакции. Такой вид детекции характерен для хромогенной гибридизации. ДНК-зонд также комплементарно соединяется с целевым участком ДНК, однако, в отличие от флуоресцентных методов, происходит каскад химических реакций, в результате чего образуется окрашенный продукт. В данном случае анализ проводится с помощью обычного светового микроскопа.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Оценка амплификации онкогенов методом хромогенной гибридизации

2. Эффективность использования флуоресцентной гибридизации для анализа генетических патологий по сравнению с хромогенным методом

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №24

Тема: Различные виды электрофореза в диагностике наследственных болезней. Метод сухого пятна.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Современная диагностика в любой области медицины основана на высоком уровне технического обеспечения исследований, включаемых в сложный цикл клинического обследования. Ведущая роль в диагностике наследственных болезней обмена принадлежит высокоточным количественным тестам, использующим методы флуориметрии, спектрофотометрии, хроматографии, электрофореза, масс-спектрометрии. Некоторые методы позволяют одновременно проводить количественную оценку нескольких тысяч метаболических маркеров.

Аналитические методы, основанные на предложенном Тиселиусом в 1937 году принципе электрофореза представляют все увеличивающуюся область диагностических исследований, проводимых в клинических лабораториях. Электрофорез как биохимический метод - очень мощное приспособление для оценки широкого спектра жизненных процессов. Наибольшая популярность до настоящего времени принадлежит электрофорезу белков как одному из наиболее информативных лабораторных тестов, используемых в настоящее время (4). Он предполагает огромную диагностическую информацию, особенно когда исследование дополняется такими высокоспецифичными тестами как иммуноэлектрофорез.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6.

Место проведения и оснащение практического занятия: Аудитория № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее

			актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Ключевая роль в патогенезе любого моногенного заболевания принадлежит первичному биохимическому дефекту – тому белку, который кодируется мутантным геном. Идентификация и анализ первичного биохимического дефекта, определение первичной патологической метаболической цепи – вот главные цели биохимической генетики, решение которых является основой для разработки патогенетических методов профилактики и терапии наследственных заболеваний.

Разнообразие биохимических методов огромно, и они постоянно совершенствуются. Их подразделяют на качественные, количественные и полуколичественные. Качественные реакции позволяют обнаруживать

избыточное количество промежуточных метаболитов, накапливающихся при наследственных болезнях обмена в результате блока ферментативной реакции. Они просты, недороги и достаточно чувствительны. Часто в качестве субстрата для качественной реакции используется моча. Полуколичественные и количественные тесты проводятся как с мочей, так и с кровью.

Принципиальной основой всех электрофоретических методов является тот факт, что находящиеся в растворе молекулы, располагающие электрическим зарядом, под действием сил электрического поля смещаются в сторону противоположно заряженного электрода. Скорость миграции вещества в среде с одной и той же силой электрического поля, зависит от размера частиц и их электрического заряда.

Электрофорез как биохимический метод - очень мощное приспособление для оценки широкого спектра жизненных процессов. Наибольшая популярность до настоящего времени принадлежит электрофорезу белков как одному из наиболее информативных лабораторных тестов, используемых в настоящее время.

Электрофорез белков.

Заряд различных белков в растворах с одинаковым рН зависит от аминокислотного состава, так как диссоциация белковых цепей приводит к образованию групп, имеющих положительный или отрицательный заряд. Под влиянием сил электрического поля компоненты разгоняемой системы распределяются согласно их заряду, приобретая соответствующую скорость движения, т.е. происходит электрофоретическое разделение.

Внедрение электрофоретических "носителей" привело к улучшению технологий и одновременно к упрощению фракционирования. В качестве "носителей" используются фильтровальная бумага, целлюлоза, ацетат целлюлозы, различные гели (полиакриламид), агароза и др. При этом, во время электрофореза, наряду с разделением частиц согласно их зарядам, вступает в силу так называемый «молекулярно ситовой эффект», когда

гелевая структура ведет себя по отношению к ионам как фильтр. Ионы, превышающие ее пористость, не проходят или проходят очень медленно, а более мелкие ионы быстрее проникают через поры медиума. Таким образом, скорость передвижения зависит не только от заряда иона, но и от величины пор геля, формы пор, величины движущихся ионов, взаимодействия между матрицей геля и движущимися ионами (адсорбция и др.).

Электрофоретическое разделение протеинов позволяет изучать их биологические и физические характеристики, являясь индикатором заболеваний печени и почек, иммунной системы, злокачественной патологии, острых и хронических инфекций, генетических поломок, заболеваний центральной нервной системы и многих других видов патологии.

В 1976 году для изучения иммуноглобулинов был предложен метод иммунофиксации. Электрофорез с иммунофиксацией (JFE) - это двухступенчатый процесс, использующий электрофорез протеинов на первом этапе и иммунопреципитацию на втором. При этом исследованию может быть подвергнута сыворотка крови, моча, спинномозговая или другая жидкость организма. На электрофоретически разделенные антигены наносят иммунные сыворотки, содержащие различные специфические антитела. При встрече соответствующих антигена и антитела в зоне оптимального их соотношения наблюдается реакция преципитации.

Метод сухого пятна.

Метод сухих пятен крови существует уже давно. Суть в том, что на специальную бумагу наносится небольшой объем крови. Образец высушивается, из него вырезают диск, который в дальнейшем можно исследовать различными методами.

Сухие пятна легко собирать, хранить, транспортировать, а для взятия материала достаточно иглы для прокола кожи и карточки для нанесения пробы. Сухие образцы стабильнее жидкой крови и ее плазмы, с ними безопаснее контактировать.

Наиболее оптимальный метод для последующего лабораторного исследования сухих пятен крови — масс-спектрометрия, но также диагностика может проводиться методами иммуноферментного анализа и белкового электрофореза.

Электрофорез ДНК.

Электрофорез ДНК принципиально не отличается от белкового электрофореза. Амплифицированную ДНК наносят на полиакриломидный или агарозный гель и включают ток. При этом начинается продвижение ДНК в геле от минуса к плюсу, и скорость этого продвижения зависит от длины молекулы и ее конфигурации. Через определенное время молекулы ДНК одинаковой длины сконцентрируются в узких зонах. Количество копий синтезированных в процессе проведения ПЦР ДНК, обычно, бывает достаточным для ее визуализации при использовании рутинного метода окрашивания ДНК этидиумом бромидом. При добавлении этого красителя к гелю полосы ДНК высвечиваются красным цветом при просмотре геля под ультрафиолетовой лампой. Фрагменты ДНК определенного размера перемещаются в геле, содержащем разные концентрации носителя (агароза, полиакриламид), с разными скоростями. Существует прямая зависимость между логарифмом электрофоретической подвижности ДНК и концентрацией геля. Подвижность макромолекул в полиакриламидном геле обратно пропорциональна среднему размеру пор.

При низких напряженностях скорость перемещения фрагментов линейной ДНК пропорциональна приложенному напряжению. Однако с увеличением напряженности электрического поля подвижность фрагментов ДНК с высокой молекулярной массой дифференциально возрастает.

Заключительным этапом электрофоретического анализа является описание спектров – определение количества зон и их обозначение. Для типировки каждой фракции используется числовая величина размера (в парах нуклеотидов) фрагментов ДНК, находящихся в данной электрофоретической фракции. Вычисление размера молекул ДНК каждой

зоны спектра производится на основании сравнения электрофоретической подвижности данной зоны относительно молекул ДНК с известным размером, так называемым электрофоретическим маркером. Маркер может представлять собой смесь однотипных или различающихся по размерам молекул ДНК.

Молекулярная диагностика мутаций или ДНК-диагностика.

Клинические методы молекулярной диагностики зависят от характера повреждения гена, то есть от типа мутации. Наиболее просто диагностируются структурные внутригенные мутации – делеции и инсерции, так как они изменяют длину, а значит, и электрофоретическую подвижность амплифицируемого фрагмента ДНК. Для диагностики таких мутаций достаточно провести ПЦР с использованием специфических праймеров и электрофорез, а затем сопоставить длину амплифицированного фрагмента ДНК в норме и у больного. У гомозигот по делеции размер амплифицированного фрагмента будет короче на величину делеции, а значит, этот фрагмент при электрофорезе будет двигаться быстрее и расположится ниже нормального. У гетерозигот на электрофореграмме будут два фрагмента – один нормальной величины и другой более короткий. Аналогично диагностируются инсерции, только длина амплифицированного фрагмента у мутантных гомозигот будет больше, а сам фрагмент на электрофореграмме будет располагаться выше нормального. У гетерозигот на электрофореграмме также будут два фрагмента – нормальной величины и длинный, то есть расположенный выше нормального.

Молекулярная диагностика точковых мутаций миссенс- или нонсенс-типа более сложна, так как длина амплифицированного фрагмента при этом не меняется. Наиболее распространенным методом диагностики таких мутаций является метод рестрикционного анализа. Этот метод может быть использован только в тех случаях, когда мутации случайным образом изменяют последовательности, специфичные для узнавания рестриктазами - эндонуклеазами, катализирующими разрезание двунитевых

последовательностей ДНК в местах локализации этих специфических сайтов. Для диагностики таких мутаций достаточно провести ПЦР, рестрикцию амплифицированного фрагмента ДНК с использованием специфической эндонуклеазы и электрофорез. При наличии в норме сайта рестрикции произойдет разрезание амплифицированного фрагмента и на электрофореграмме будет две полосы, соответствующие фрагментам ДНК, суммарная длина которых равна величине исходного амплифицированного фрагмента. Исчезновение сайта рестрикции в результате мутации приведет к тому, что у мутантных гомозигот разрезания амплифицированного фрагмента не произойдет и на электрофореграмме будет одна полоса, причем характер ее расположения будет аналогичен тому, который можно наблюдать после электрофореза до рестрикции. У гетерозигот выявятся все три полосы, одна из которых соответствует неразрезанному амплифицированному фрагменту, а две – продуктам рестрикции. В настоящее время идентифицировано более 500 различных рестриктаз, и для каждого из этих ферментов существует свой сайт узнавания.

Примерная тематика НИРС по теме

1. AFLP – метод диагностики наследственных болезней.
2. Анализ конформации одноцепочечных фрагментов (SSCP).
3. Гетеродуплексный анализ.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с.

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №25

Тема: Основные принципы, методы и уровни (гаметический, презиготический, пренатальный, постнатальный) профилактики наследственной и врожденной патологии. Медикогенетическое консультирование.

Разновидность занятия: комбинированное.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Ограниченные возможности лечения наследственных болезней и предсказуемый характер передачи генов от поколения к поколению заставили сосредоточить внимание на профилактике как наиболее надежном и эффективном способе предотвращения этих болезней. Профилактические методы включают в себя различные уровни организации в зависимости от диагностической стадии. Наиболее эффективным и распространенным методом профилактики наследственных болезней является медико-генетическое консультирование, которое позволяет предупредить появление в семье больного ребенка. Прежде всего это касается тяжелых пороков развития и наследственных болезней.

Формируемые компетенции: ПК-10, ПК-11.

Место проведения и оснащение практического занятия:

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	30.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	40.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	50.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	370.00	Выполнение практического задания

6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	40.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	540	

Аннотация (краткое содержание темы):

Выделяют несколько уровней профилактики врожденной и наследственной патологии: прегааметический, презиготический, пренатальный и постнатальный.

Прегааметический уровень профилактики – предупреждение формирования патологической гаметы (незрелая или структурно и функционально неполноценная половая клетка), которая может развиваться при воздействии на родительские половые клетки эндогенных или экзогенных неблагоприятных факторов или их совместном действии. В широком смысле – это охрана репродуктивного здоровья (будущих родителей) и охрана внешней среды.

Презиготический уровень профилактики состоит в обеспечении нормального развития зиготы – клетки с нормальным диплоидным набором хромосом, возникающей при слиянии 2 нормальных гамет. Длительное время этот путь профилактики основывался на методах медико-генетического консультирования и расчете генетического риска образования гомо- и гетерозигот. В настоящее время эти методы дополнены методами искусственного оплодотворения и периконцепционной профилактики, что дало возможность успешно предупреждать большинство хромосомных болезней и многие врожденные пороки развития.

Медико-генетическое консультирование – специализированный вид медицинской помощи является наиболее распространённым видом профилактики наследственных болезней. Суть ею заключается в определении прогноза рождения ребёнка с наследственной патологией на основе уточнённого диагноза, в объяснении вероятности этого события консультирующимся и помощи семье в принятии решения о деторождении.

Показания для медико-генетического консультирования:

1. Рождения ребенка с врожденными пороками развития;
2. Установленная или подозреваемая наследственная болезнь в семье;
3. Задержка физического развития или умственная отсталость у ребенка;

4. Повторные спонтанные аборты, выкидыши, мертворождения;
5. Близкородственные браки;
6. Возраст матери старше 35 лет;
7. Неблагоприятные воздействия факторов внешней среды в ранние сроки беременности (инфекционные заболевания, особенно вирусной этиологии, массивная лекарственная терапия, рентгендиагностические процедуры, работа на вредных для здоровья предприятиях;
8. Неблагоприятный ход беременности;

Медико-генетическое консультирование включает четыре этапа:

1. Установление диагноза наследственного заболевания. На этом этапе врач использует все доступные и необходимые методы исследования.

2. Определение генетического риска рождения больного ребенка. Риск рождения ребенка с любыми наследственными аномалиями в здоровой супружеской паре составляет в среднем 1-2%, что определяется случайными генеративными мутациями. Эта величина называется неспецифическим общепопуляционным риском. Обратившихся в консультацию интересует больше специфический риск – это риск рождения ребенка с определенным наследственным заболеванием, уже встречавшимся в семье.

3. На третьем этапе врач в доступной форме сообщает семье сведения о величине риска и оказывает помощь в принятии решения относительно деторождения.

4. На четвертом, заключительном этапе проводится оценка эффективности медико-генетического консультирования в ходе дальнейшего наблюдения за семьей.

Пренатальный уровень – это комплекс мероприятий, который осуществляется с целью определения наследственной патологии у плода и прерывания данной беременности.

К методам пренатальной диагностики относятся:

1. *Ультразвуковое сканирование (УЗС)*– исследование плода с помощью ультразвука.

2. *Фетоскопия*– метод визуального наблюдения плода в полости матки через эластичный зонд, оснащенный оптической системой.

3. *Биопсия хориона*. Метод основан на взятии ворсин хориона, культивировании клеток и исследовании их с помощью цитогенетических, биохимических и молекулярно-генетических методов.

4. *Амниоцентез* – пункция околоплодного пузыря через брюшную стенку и взятие амниотической жидкости. Она содержит клетки плода, которые могут быть исследованы цитогенетически или биохимически в зависимости от предполагаемой патологии плода.

5. *Кордоцентез*– пункция сосудов пуповины и взятие крови плода. Лимфоциты плода культивируют и подвергают исследованию.

Постнатальный уровень (ранний неонатальный) – проведение профилактических скринингов у новорожденных для ранней идентификации патологии, проведения патогенетической терапии и предупреждения инвалидизирующих расстройств.

Важное значение имеет массовое обследование новорождённых (неонатальный скрининг) – один из эффективных способов выявления, наиболее распространенных врождённых и наследственных заболеваний у новорождённых детей. Позволяет обеспечить раннее выявление заболеваний и их своевременное лечение, остановить развитие тяжёлых проявлений заболеваний (фенилкетонурии, муковисцидоза, врождённого гипотиреоза, адреногенитального синдрома, галактоземии), ведущих к инвалидизации.

Примерная тематика НИРС по теме

4. Организационные основы профилактики врожденных пороков развития и наследственных болезней в контролируемых условиях
5. Динамика распределения наследственных патологий в Красноярском крае.
6. Современные методические и этические проблемы медико-генетического консультирования в России.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>

2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №26

Тема: Мониторинг врожденных аномалий развития: принципы организации, методология, эффективность. Профилактика болезней с наследственным предрасположением.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): в настоящее время в большинстве стран, в том числе и в России, в структуре детской заболеваемости и смертности все большее значение приобретают врожденные пороки развития (ВПР), которые встречаются у 5% новорожденных, а их вклад в структуру младенческой смертности достигает 20%. Столь высокий уровень ВПР обуславливает необходимость разработки и проведения мероприятий по их профилактике. Среди программ профилактической направленности немаловажное место занимает мониторинг врожденных пороков развития, представляющий собой систему определения и контроля популяционных частот ВПР.

Формируемые компетенции: ПК-1, ПК-2

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания

6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

В XX веке проблема врожденных пороков развития из сугубо научной приобрела большую практическую и медико-социальную значимость. Прогресс в медицине резко изменил структуру заболеваемости детей и их смертности. Исследователи приходят к выводу, что основными причинами репродуктивных потерь, перинатальной и ранней неонатальной смертности, а также детской инвалидности являются три группы патологии неонатального периода: недоношенность, асфиксия и врожденные пороки развития.

До сих пор данные статистики о частоте врожденных пороков развития чрезвычайно противоречивы, их частота колеблется от 4,3 до 55 на 100 новорожденных. Так, по данным Российского федерального регистра, у 15 % детей с пороками диагностируются несовместимые с жизнью аномалии, а у 2 % они приводят к ранней неонатальной смертности. По данным экспертных оценок, врожденные пороки развития обнаруживаются у 35,5 % мертворожденных. Более того, они диагностируются у 25 % умерших в перинатальном периоде детей. В структуре причин перинатальной смертности тяжелые пороки развития составляют 13-16 %, младенческой смертности - 20,4 % (порок развития - основная нозология в структуре посмертного диагноза).

При обсуждении частоты врожденных пороков развития в общей популяции исследователи обычно используют данные об их встречаемости только среди новорожденных детей. Следует отметить, что в периоде новорожденности регистрируются лишь грубые аномалии, распознаваемые *add oculis*, - те, не увидеть которые невозможно. В то время как «невидимые» пороки развития различных органов и систем диагностируются у выживших детей лишь спустя месяцы и даже годы, когда бросаются в глаза не сами пороки, а связанные с ними осложнения - нарушения функций тех или иных органов и систем. Следует отметить, что врожденные пороки развития сопряжены с такими генетическими заболеваниями, как хромосомные аномалии. Поэтому наличие множественных пороков у одного ребенка является прямым

показанием для кариотипирования. При наличии хромосомной патологии пороки развития следует рассматривать как проявление этой патологии.

Наиболее распространенными группами ХА (хромосомные аномалии) являются трисомии по хромосомам 21, 18 и 13, а также анеуплоидии по половым хромосомам. Регистрация выявленных случаев трисомии хромосомы 21 среди живорожденных и плодов является обязательной в большинстве систем мониторинга ВПР в мире. В связи с этим к настоящему времени известна популяционная частота синдрома Дауна, кроме того, определены возраст-зависимые риски.

Виды врожденных пороков развития

В зависимости от срока беременности при воздействии повреждающих факторов выделяют гамето-, бла-сто-, эмбрио- и фетопатии.

- Гаметопатии — ВПР являющиеся результатом воздействия повреждающих факторов на половые клетки (например, это все ВПР, вызываемые мутациями в половых клетках).
- Бластопатии развиваются вследствие поражения бластоцисты — зародыша первых 15 суток после оплодотворения (до завершения формирования зародышевых листков). Исходом бластопатий являются, например, двойниковые пороки (сросшиеся близнецы), циклопия (наличие одного или двух глазных яблок в единственной орбите по срединной линии лица).
- Эмбриопатии — результат воздействия тератогенного фактора на эмбрион в период с 16-го дня до 8-9-й нед гестации. К этой группе относятся талидомидные, диабетические, алкогольные и некоторые медикаментозные эмбриопатии, а также ВПР, развившиеся под влиянием вируса краснухи.
- Фетопатии — следствие повреждения плода от 9-й нед гестации до момента рождения. К фетопатиям относятся, например, крипторхизм, открытый боталлов проток или пренатальная гипоплазия какого-либо органа или плода в целом.

Мониторинг врожденных аномалий развития

Раннее выявление пороков развития основано прежде всего на их пренатальной диагностике, которая является мощным инструментом снижения уровня перинатальных потерь, младенческой и детской смертности, а также инвалидизации детей за счет дородовой элиминации случаев с тяжелыми генными и хромосомными патологиями и некорректируемыми пороками развития. Согласно результатам осуществляемой в настоящее время в медико-генетических консультациях пренатальной диагностики пороков развития и наследственных заболеваний, это позволяет уменьшить генетический груз на популяционном уровне, то

есть является на сегодняшний день наиболее значимым и эффективным методом профилактики этих заболеваний.

Принципы организации, методология, эффективность

В большинстве стран базисом для определения популяционной частоты и последующего контроля частотных трендов врожденных пороков развития является система мониторинга на основе регистрации и учета больных детей с ВПР. В последние десятилетия такие системы приобретают первостепенное значение и при планировании и организации профилактических мероприятий в отношении врожденных пороков развития. Система слежения за колебаниями частот ВПР направлена на выявление действия неблагоприятных факторов среды на развитие эмбриона и плода. Адекватная и эффективная система учета больных позволяет также организовать базы данных, являющихся основой семейной профилактики ВПР. Кроме того, данные по частотам ВПР необходимы для планирования объема специализированной помощи детям, рождающимся с врожденными дефектами (палаты интенсивной терапии новорожденных, реконструктивная хирургия и т.д.).

Цели мониторинга ВПР



Главными задачами, которые решаются при проведении мониторинга, являются:

- определение частот ВПР и проведение эпидемиологических исследований;

- изучение динамики частот врожденных пороков развития;
- изучение этиологии врожденных пороков развития;
- выявление и контроль новых тератогенных факторов среды;
- оценка влияний на популяционные показатели частот ВПР массовых программ первичной и вторичной профилактики.

Принципы организации мониторинга



Точность оценок частот ВПР

С 1 января 1999г. учет врожденных аномалий в нашей стране осуществляется в режиме общероссийской программы мониторинга ВПР (приказ МЗ России № 268 от 10.09.98 г. «О мониторинге врожденных пороков развития у детей»).

Для того чтобы регистр содержал максимально полную, детальную и качественную информацию обо всех случаях и типах ВПР, в него должны включаться данные по врожденным аномалиям не только среди живорожденных детей, но и мертворожденных, а также данные по индуцированным абортам, проведенным по медицинским показаниям после пренатальной диагностики (в случае выявления ВПР). Для полноты сбора данных используются различные источники информации, что дает возможность получить сведения о врожденных пороках не только среди новорожденных, но и среди детей различных возрастов и взрослых (стандартные извещения о ВПР – форма № 025-11/у-98, амбулаторные карты беременных – форма № 096у, генетические карты, истории болезни детей - №112, сведения из прозектур - форма № 013/у).

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

Профилактика болезней с наследственным предрасположением.

Болезни с наследственным предрасположением, по данным экспертов ВОЗ, составляют более 90 % всех болезней человека. К ним относятся распространенные хронические неинфекционные заболевания (например, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, псориаз, шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, онкологические заболевания, бронхиальная астма, умственная отсталость, опухоли, ожирение, остеопороз, эндометриоз). Кроме этих болезней, часто встречаются врожденные пороки развития (например, расщелина губы и/или неба, гидроцефалия, стеноз привратника, анэнцефалия, спинномозговая грыжа, вывих бедра, врожденные пороки сердца). Основу этих заболеваний рассматривают как взаимодействие многих генов (то есть полигенность) с многочисленными внешними факторами. Такие болезни называют многофакторными, или мультифакториальными, или болезнями с наследственным предрасположением.

Профилактика наследственных болезней и болезней с наследственной предрасположенностью должна включать несколько этапов и проводиться на популяционном уровне. Современные представления о наследственной патологии и методические возможности позволяют осуществлять профилактику на разных уровнях онтогенеза. В основе профилактики заболеваний с наследственной предрасположенностью лежит третичная профилактика.

Третичная профилактика на основе управления экспрессией генов особенно важна и эффективна для предупреждения болезней с наследственной предрасположенностью. Исключение из среды факторов, способствующих развитию патологического фенотипа, а иногда и обуславливающих его, - прямой путь к профилактике таких болезней.

Профилактике поддаются все моногенные формы наследственной предрасположенности путем исключения из среды обитания проявляющих факторов, в первую очередь фармакологических средств у носителей недостаточности ГбФДГ, аномальной псевдохолинэстеразы, мутантной ацетилтрансферазы. В этих случаях речь идет о первичной (врожденной) непереносимости лекарств, а не о приобретенной лекарственной болезни.

Для работы в производственных условиях, провоцирующих болезненные состояния у лиц с мутантными аллелями (например, контакты со свинцом, пестицидами, окислителями), необходимо проводить отбор рабочих в соответствии с установленными принципами.

Хотя профилактика многофакторных состояний более сложная, поскольку они вызываются взаимодействием нескольких факторов среды и полигенных комплексов, все же при правильном семейном анамнезе и молекулярно-генетическом анализе полиморфных маркеров генов предрасположенности к заболеваниям можно выявить «слабые» звенья в здоровье индивида и создать благоприятные условия для замедления или приостановки развития многофакторного заболевания (предупредительная медицина). На этом принципе основана профилактика гипертонической болезни, атеросклероза, рака легких.

Итоги

Внедренная в практику здравоохранения система мониторинга врожденных пороков развития позволяет контролировать и прогнозировать динамику частот ВПР с целью выявления текущих изменений и долговременных трендов.

Выявляемые с помощью мониторинга региональные особенности распространения пороков развития являются основой для разработки целенаправленных профилактических мероприятий.

Система мониторинга позволяет оценивать эффективность профилактических программ, направленных на снижение уровня ВПР у детей, на региональном уровне и в целом по стране.

Для профилактики заболеваний и сохранения здоровья в целом важно следовать принципам здорового образа жизни, регулярно проходить профилактические осмотры, своевременно лечить болезни, укреплять иммунитет. Зная свои генетические риски, можно скорректировать образ жизни так, чтобы предотвратить развитие болезни.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Принципы организации мониторинга и профилактика ВПР
2. Генетические основы профилактики наследственной патологии

3. Методы диагностики врожденных пороков развития

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №27

Тема: Преконцепционная профилактика. Пренатальная диагностика. Показания и методология проведения. Значение пренатальной диагностики в снижении уровня наследственной и врожденной патологии.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): большие успехи достигнуты и в профилактике наследственных заболеваний. В клинической генетике для диагностики различных форм наследственной патологии применяются: клинико-генеалогический метод, специальные и дополнительные (лабораторные, инструментальные) методы исследования. До недавнего времени многие родители, в семье которых уже имеется ребенок с наследственной патологией, боялись рождения еще одного ребенка с такой же патологией, а врачи в свою очередь могли теоретически предположить появление ребенка с наследственным заболеванием. Внедрение пренатальной диагностики открыло таким семьям в перспективе родить здорового ребенка. С профилактической целью такая диагностика рекомендована всем беременным в возрасте с 35 лет. Профилактика наследственных заболеваний сводится к медико-генетическому консультированию и пренатальной диагностике. Она позволяет снизить риск рождения ребенка с заболеваниями, обусловленными генетикой.

Формируемые компетенции: ПК-1, ПК-2

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	15.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	20.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	40.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-	60.00	Изложение основных положений

	целевых вопросов по теме занятия		темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	445.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	40.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	10.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	630	

Аннотация (краткое содержание темы):

Высокая перинатальная, ранняя неонатальная и младенческая смертность при врожденных пороках развития (ВПР) и наследственных заболеваний (НЗ) плода вызвали повышенный интерес многих исследователей к данному вопросу. Однако, несмотря на значительные успехи в решении этой проблемы, частота ВПР и НЗ плода не имеет тенденции к уменьшению, постоянно увеличивается.

В этих условиях для снижения перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных особое значение приобретает дородовое выявление ВПР и НЗ плода, позволяющее предотвратить рождение детей с тяжелыми некорректируемыми пороками развития, нередко смертельными генными и хромосомными болезнями.

Одним из основных направлений в настоящее время в профилактике ВПР следует считать преконцепционную профилактику. Она включает медико-генетическое консультирование, превентивную санацию и устранение потенциальных мутагенов и тератогенов; синхронизацию репродуктивных процессов в период эмбриогенеза, назначение диеты, богатой содержанием фолиевой кислоты, витаминов В, С, Е, РР, поливитаминов.

Прекоцепционная профилактика

Прекоцепционная профилактика - комплекс мероприятий, потенциально способных обеспечить оптимальные условия для созревания яйцеклетки, ее последующего развития, имплантации, и как результат - развития плода.

Преконцепционная профилактика осуществляется в отношении врожденных пороков развития и других мультифакториальных состояний, т.е. не детерминируемых менделирующим наследованием. Профилактику проводят после медико-генетического исследования семьи, в процессе которого врач-генетик определяет характер наследования заболевания, повторный генетический риск, возможную эффективность профилактики.

Комплекс прекоцепционной профилактики включает:

1. Лечение хронических очагов инфекций у будущих родителей.
2. Лечение хронических соматических заболеваний.
3. Оценка спермограммы.
4. Регулирование полового режима, планирование беременности.
5. Диета, обогащенная витаминами и микроэлементами, в том числе фолиевой кислотой

Показания к проведению прекоцепционной профилактики

- генетический риск мультифакториальных пороков развития в семье;
- повторные спонтанные аборты;
- рождение детей с пренатальной гипотрофией и преждевременные роды в анамнезе;
- сахарный диабет, другие эндокринные и метаболические заболевания у матери;
- хронические соматические заболевания у одного или обоих родителей;
- профессиональные вредности у одного из супругов;
- расстройства питания;
- долговременное употребление лекарственных препаратов;
- заболевания, вызванные TORCH-инфекциями.

Пренатальная диагностика

В настоящее время большое внимание уделяется антенатальному периоду развития плода. Своевременная диагностика нарушений жизнедеятельности плода и правильная пренатальная профилактика являются важными факторами снижения перинатальной смертности и осложнений неонатального периода.

Пренатальная диагностика — это комплекс методов получения информации о плоде. История пренатальной диагностики исчисляется с 1818 г., когда швейцарский врач Мейер, проводя осмотр беременной, впервые слышал сердечные тоны плода обычным терапевтическим стетоскопом. Однако первое официальное сообщение о возможности выслушивания сердцебиения и двигательной активности плода было сделано только через

четыре года французским врачом Керджерадом в Парижской медицинской академии.

Принципиально все методы пренатальной диагностики подразделяются на неинвазивные и инвазивные.

Неинвазивные методы пренатальной диагностики

К неинвазивным методам относят:

- ультразвуковое исследование с черно-белой или цветной доплерографией;
- иммунорадиологический и иммуноферментный анализ факторов материнской сыворотки.

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Ультразвуковые исследования в настоящее время занимают ведущее положение в комплексе методов пренатальной диагностики. Практически до 70% основной информации о внутриутробно развивающемся плоде можно получить при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Метод УЗИ является практически безопасным как для плода, так и для организма матери. В настоящее время ограничений к применению исследования нет.

Общепринятым считается 3-кратное ультразвуковое исследование при нормально протекающей беременности - в сроках:

- 12-14 нед;
- 22-24 нед;
- 36-38 нед.

Объем информации, который можно получить в различные сроки беременности о внутриутробно развивающемся плоде, можно себе представить, исходя из следующих данных:

- плодное яйцо в полости матки визуализируется с 2-3 нед;
- тельце эмбриона с 4-5 нед;
- сердцебиение эмбриона регистрируется с 4-5 нед;
- с 7 нед можно наблюдать отдельные движения плода;
- головка как отдельное анатомическое образование лоцируется с 8 нед;
- с 9 нед начинают визуализироваться конечности эмбриона (идентификация их становится возможной лишь к 12 нед);
- с 12 нед доступны визуализации структуры головного мозга, позвоночник, лицо, грудная клетка, живот, желудок, а также в некоторых случаях отчетливо кисти и стопы;
- с 14 нед идентифицируются сплетения головного мозга, сердце как анатомическое образование с наличием камер, мочевого пузыря.

Патология I триместра беременности подразделяется на бластопатии и эмбриопатии. К бластопатиям, доступным УЗ-диагностике, относят:

- пузырный занос;
- гипоплазию хориона;
- анэмбрионию;
- отслойку хориона.

Диагностика эмбриопатий зависит от срока беременности. На разных сроках беременности можно получить необходимую информацию, в частности:

- с 5 нед диагностируется замерший эмбрион (на основании отсутствия сердцебиения);
- 8-9 нед можно заподозрить дефекты развития головки, что служит показанием к динамическому исследованию в 11-12 нед;
- с 9-10 нед можно заподозрить аномалии развития конечностей, однако подтвердить диагноз можно лишь в 12 нед. В это же время можно диагностировать большинство грубых пороков развития эмбриона и прервать беременность путем искусственного аборта.

II триместр беременности является оптимальным для УЗ-пренатальной диагностики. До 27 нед определению доступно не менее 98% всех видов пороков развития плода. Остается добавить, что при высокой разрешающей способности сканера в 36 нед для диагностики доступна даже такая патология, как отслойка сетчатки глаза плода. Безусловно, что в настоящее время такой высокий уровень диагностики находится в стадии научного эксперимента.

Основную информацию по выявлению врожденных и наследственных заболеваний плода дает УЗИ во II триместре беременности, в сроках от 16 до 28 нед, когда сформированы и доступны подробному исследованию практически все органы и системы плода и включаются синдромологические особенности врожденного и/или наследственного заболевания. Диагностическая точность выявления так называемых ультразвуковых стигм, или маркеров, врожденных и наследственных заболеваний при соответствующей квалификации специалиста может достигать 70-80%.

Перечень генетических синдромов, которые могут быть выявлены при ультразвуковом исследовании, расширяется с каждым годом. Наиболее актуальной является диагностика генетически детерминированных врожденных заболеваний, не связанных с грубыми пороками развития или проявляющихся в виде мелких операбельных дефектов. К этой категории относятся некоторые хромосомные и обменные заболевания плода.

Важным разделом ультразвуковой диагностики является доплерометрическое исследование маточного и фетоплацентарного кровотока. В последние годы с использованием аппаратуры высокой разрешающей способности стало возможным исследовать кровотоки в большинстве сосудов плода. Однако наибольшую практическую ценность имеют исследования маточных артерий, артерий пуповины и аорты плода. Сущность исследования кривых скоростей кровотока состоит в математическом анализе максимального систолического и конечного диастолического кровотока, продолжительности графической кривой между максимальными и минимальными значениями показателей кровотока, а также в определении формы кривой кровотока. Проведенные многочисленные исследования убедительно свидетельствуют, что доплерометрия позволяет на наиболее ранних этапах возникновения диагностировать гипоксическое состояние плода, гораздо раньше других методов исследования.

Фетальные маркеры

Весьма эффективным подходом к формированию группы высокого генетического риска является использование материнского сывороточного скрининга на альфа-фетопротеин (АФР или АФП), хорионический гонадотропин (ХГЧ), неконъюгированный эстриол (НЭ) и ассоциированный с беременностью белок А плазмы (РАРРА - pregnancy-associated plasma protein A).

Для каждого определенного срока беременности характерны определенные концентрации данных веществ в сыворотки крови беременной и их постоянные соотношения. Мониторинг беременной на предмет специфического изменения соотношения сывороточных маркеров может указать на хромосомное заболевание, пороки развития нервной трубки или внутренних органов плода либо на осложненное течение беременности.

Некоторые маркеры [например, креатинфосфокиназа (КФК)] могут использоваться при пренатальной диагностике ряда нервномышечных заболеваний - миопатия Дюшена и т.п. К сожалению, наиболее информативно содержание КФК в амниотической жидкости, а определение уровня этого фермента в сыворотке беременной малопоказательно.

Первоначально вышеперечисленные биохимические маркеры определяли в амниотической жидкости. Позднее, по крайней мере для АФП, ХГЧ, ЕЗ и некоторых других факторов, была продемонстрирована полная корреляция уровня их содержания в крови беременной и в ее амниотической жидкости.

Неинвазивный пренатальный тест

Ставшее возможным около 20 лет назад определение свободной ДНК плода в плазме крови беременной ознаменовало начало новой эры эффективных методов определения генетических дефектов плода — эры неинвазивного пренатального теста (НИПТ).

Применение НИПТ в структуре программ пренатальной диагностики хромосомных аномалий дает возможность повысить частоту обнаружения анеуплоидий (до 99% при трисомии 21), значительно снизить процент ложноположительных результатов (до 0,08% для синдрома Дауна), минимизировать число инвазивных диагностических вмешательств, а следовательно, и количество связанных с ними прерываний беременности.

В случае выявления высокого риска анеуплоидий для уточнения диагноза показана инвазивная пренатальная диагностика с определением кариотипа плода.

Инвазивные методы пренатальной диагностики

К инвазивным диагностическим процедурам относятся:

- амниоцентез;
- кордоцентез;
- биопсия хориона (плаценты);
- биопсия органов плода;
- амниоскопия;
- фетоскопия.

Биопсия хориона (плаценты)

Биопсия хориона проводится в любые сроки беременности.

Показаниями к биопсии хориона служат:

- в I триместре - сбалансированные хромосомные перестройки у родителей, обменные заболевания в семье, возраст женщины более 36 лет, рождение в анамнезе ребенка с хромосомной патологией;
- во II триместре - необходимость кариотипирования плода или морфологического исследования плаценты;
- в III триместре биопсия плаценты используется крайне редко, как правило, в случае, когда специалисты не владеют более информативными методами исследования.

Различают щипцовую и аспирационную биопсию хориона. Щипцовая биопсия хориона производится путем трансцервикального введения специальных биопсийных щипцов. Аспирационная биопсия хориона (АБХ)

производится путем вакуумного отсасывания в шприц ворсин хориона. В настоящее время преимущественно используется АБХ в связи с большим объемом получаемого биологического материала и меньшим процентом осложнений.

Амниоцентез - пункция амниотической полости с целью аспирации амниотической жидкости. Амниоцентез (АЦ) производится трансабдоминальным или трансвагинальным путем (пункцируется передний свод влагалища). Применяется в целях:

- цитогенетической диагностики хромосомной патологии плода;
- диагностики эритробластоза, наследственных заболеваний обмена;
- проведения иммуноферментного анализа амниотической жидкости на АФП при подозрении на наличие открытых свищевых дефектов нервной трубки;
- оценки зрелости легочной ткани на основании анализа соотношения лецитин - сфингомиелинопределаения уровня фосфатидилглицерида и других биохимических компонентов амниотической жидкости;
- диагностики степени выраженности гипоксического состояния плода на основании уровня кислотности.

Применяется амниоцентез начиная с 11-12 нед беременности, вплоть до родов. Риск осложнений при проведении амниоцентеза не превышает 0,5-1% и практически не зависит от срока беременности.

Диагностическая ценность амниоцентеза заключается в простоте выполнения манипуляции и широте спектра диагностических возможностей. Неудобство применения амниоцентеза для целей цитогенетической диагностики состоит в длительности и сложности культивирования клеток амниотической жидкости. Несмотря на это, амниоцентез остается одной из самых распространенных диагностических процедур в большинстве пренатальных диагностических центров.

Кордоцентез - пункция вены пуповины с целью получения плодной крови в настоящее время является наиболее актуальным методом пренатальной диагностики, поскольку кровь плода является наиболее богатным и информативным биологическим материалом.

В настоящее время кровь плода используется в:

- цитогенетической пренатальной диагностике хромосомной патологии;
- диагностике наследственных болезней обмена;
- диагностике гемоглобинопатий;
- исследованиях белкового спектра крови;
- диагностике коагулопатий;

- при оценке степени выраженности гипоксического состояния плода и его инфицированности;
- определения АВО-антигенов и Rh-фактора плода;
- диагностике и лечении резус-конфликтной беременности, для внутриутробного переливания крови при гемолитической болезни плода.

Наиболее часто кордоцентез применяется, начиная с 18 нед беременности, однако при наличии УЗ-сканеров с высокой разрешающей способностью кордоцентез можно выполнять с 12 нед.

Риск осложнений после кордоцентеза колеблется от 1,5 до 2,5%. Основным осложнением является продолжительное кровотечение из прокола вены пуповины, вследствие чего развивается внутриутробная анемия и гипоксия плода, что в ряде случаев может приводить к его гибели. В различные сроки беременности допускается аспирация от 0,5 до 5 мл крови плода.

По технике выполнения кордоцентеза различают две методики:

- 1) применение пункционных адаптеров;
- 2) метод так называемой свободной руки.

Пуповину как объект пункции подразделяют на три отдела: плацентарный, абдоминальный и свободную петлю (участок, удаленный от плацентарного и абдоминального отделов). Наиболее часто осуществляется пункция плацентарного отдела. Это связано с надежной устойчивостью данного отдела в амниотической полости. Однако при пункции пуповины, расположенной в непосредственной близости от поверхности плаценты, высока вероятность проникновения иглы в лакуны плаценты, заходящие в некоторых случаях глубоко в корень пуповины, и получения в связи с этим образца смешанной крови (плодной с материнской). Такие образцы для анализа, естественно, непригодны.

Менее употребляемым методом является пункция пуповины в абдоминальном отделе, что связано как с высоким риском ранения плода при его двигательной активности, так и с более частым возникновением кровотечения при ранении артерии.

В этом отношении наиболее благоприятным представляется метод пункции «свободной петли» пуповины, исключающий получение образца смешанной крови и понижающий риск ранения плода и возникновения кровотечения. Однако осуществление данного метода является более сложным в связи с относительной неустойчивостью данного отдела пуповины в амниотической полости, что требует от оператора большого практического навыка. Оптимальным считается применение двух методик:

пункции «свободной петли» пуповины методом «свободной руки» и пункции плацентарного отдела с применением пункционных адаптеров.

Биопсия кожи и печени плода

Редко используемыми диагностическими процедурами, применяемыми при наличии высокого риска возникновения специфических наследственных заболеваний, являются биопсия кожи и печени плода. Указанные процедуры осуществляются по принципу кардиоцентеза, но требуют специальной подготовки беременной (медикаментозной премедикации), позволяющей максимально снизить двигательную активность плода с целью уменьшения риска его травматизации.

Фетоскопия - метод, позволяющий осуществить непосредственный визуальный осмотр плода. Фетоскопию производят специальным эндоскопическим прибором в сроках от 16 до 22 нед беременности. Фетоскопия технически схожа с лапаро- и гистероскопией. Фетоскопический прибор так же, как и лапароскоп, состоит из проводящего троакара, оптической системы с каналом для введения биопсийной иглы и осветительной системы.

Применяется два способа введения фетоскопа: трансабдоминальный и трансвагинальный. Преимущественно используется трансабдоминальный доступ. Перед осуществлением фетоскопии обязательным является проведение прицельного ультразвукового исследования для определения положения плода в матке, расположения и состояния плаценты и миометрия. Противопоказаниями для проведения фетоскопии являются: расположение плаценты по передней стенке матки, наличие множественной миомы матки с преимущественным расположением миоматозных узлов по передней стенке и выраженный варикоз миометрия передней стенки матки. Риск прерывания беременности при проведении фетоскопии колеблется от 3 до 8%.

Существенной отрицательной особенностью фетоскопии является наличие риска осложнений со стороны женщины в виде внутрибрюшного кровотечения и эмболии околоплодными водами. В связи с этим в настоящее время фетоскопия применяется в редких случаях. Чаще всего показаниями для ее проведения являются тяжелые, летальные поражения кожи (эритродермия Брока, буллезный эпидермолиз), печени, почек, требующие проведения уточняющей биопсии, а также некоторые специфические наследственные заболевания плода, когда необходима визуальная диагностика.

Амниоскопия - трансцервикальный осмотр плодного пузыря, применяемый, как правило, для качественной визуальной оценки околоплодных вод при доношенной беременности или при необходимости в более ранние сроки.

Амниоскоп состоит из металлического зеркального конуса длиной 20-25 см и диаметром узкой части от 12 до 20 мм, мандрена, оптического окуляра и осветительной системы. Осмотр производят на гинекологическом кресле в асептических условиях. В цервикальный канал вводится амниоскоп с мандреном, затем мандрен удаляется, после чего подключается осветительная система и подводится осветительный окуляр. При неосложненном течении беременности в подлежащей части плодного пузыря определяется достаточное количество светлых, прозрачных и опалесцирующих плодных вод с наличием белой сыровидной смазки.

Обнаружение хлопьев мекония, зеленоватая окраска вод и оболочек могут указывать на гипоксическое состояние плода. Примесь коричневого мекония может свидетельствовать о наличии резус-конфликтной беременности, гемолитической болезни плода, а также об открытых дефектах желудочно-кишечного тракта.

Основным осложнением амниоскопии является разрыв плодного пузыря, излитие околоплодных вод. В настоящее время в связи с наличием отработанных критериев ультразвуковой диагностики вышеуказанных состояний амниоскопия применяется в основном как вспомогательный метод для уточнения диагноза.

Итоги

Проведение пренатального скрининга и диагностики является важной составляющей ведения беременности. Пренатальный скрининг сегодня это ответственность за будущее перед государством не только медицинских работников, но и пациентов, готовность которых к сотрудничеству обеспечивает рождение здорового потомства.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Современные методы пренатальной скрининг-диагностики
2. Программа PRISCA в пренатальном скрининге
3. Алгоритм пренатального скрининга ASTRAIA

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>

Практическое занятие №28

Тема: Скрининг, как метод профилактики наследственной патологии

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): в последние десятилетия в нашей стране остро обозначилась проблема демографического кризиса. Большое значение имеют низкая рождаемость и высокая детская смертность на фоне тенденции роста инвалидизирующей патологии. В структуре причин, приводящих к высокому уровню детской инвалидизации и смертности, важную роль играет наследственная и врожденная патология. Среди генетически детерминированных заболеваний человека важное место занимают наследственные болезни обмена веществ (НБО), имеющие тяжелые, порой фатальные проявления.

Формируемые компетенции: ПК-1, ПК-2

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	180.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи

	устно)		
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	270	

Аннотация (краткое содержание темы):

Одним из направлений доклинической диагностики является массовое обследование новорожденных на НБО, как основа профилактики наследственных болезней в популяциях, поскольку оно позволяет не только выявлять заболевания на доклинической стадии и своевременно начинать лечение, но и формировать контингенты, требующие систематического медико-генетического консультирования, обнаружения гетерозиготного носительства мутантного гена, проведения пренатальной диагностики в генетически отягощенных семьях.

В рамках реализуемого Приоритетного национального проекта «Здоровье» предусмотрено расширение неонатального скрининга, проводится скрининг на 5 наследственных заболеваний (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития №185 от 22 марта 2006 г. «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»): фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, галактоземию, муковисцидоз.

Согласна приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" с 2023 года в работу неонатальных служб Российской Федерации включена программа расширенного скрининга новорожденных. Тестирование новорожденных на наличие наследственных заболеваний вырастает с 5 до 36 нозологий, в скрининг будут включены наследственные болезни обмена, первичные иммунодефицитные состояния и спинально-мышечная атрофия (СМА).

Фенилкетонурия

Фенилкетонурия (ФКУ) - одно из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний с нарушением обмена аминокислоты фенилаланина. Наибольшая частота ФКУ регистрируется в Чехии, Польше, Ирландии, Шотландии, Турции (от 1:3000 до 1:6000), а наименьшая - в Финляндии, Японии, у коренного населения Африки, у

евреев-ашкенази (1:70 000-1:200 000). В Москве частота ФКУ оценивается как 1:7000 новорожденных. В 1953 г. Джервис показал, что ФКУ обусловлена полным отсутствием печеночной фенилаланин-4-гидроксилазы. Фенилаланин - незаменимая аминокислота, не синтезируемая в организме, а поступающая с пищевыми продуктами, в основном животного происхождения (молоко и молочные продукты, любое мясо, рыба, яйца и продукты, их содержащие), много меньше с белками растительного происхождения (крупы, бобовые), грибами, с подсластителем аспартамом, в состав которого входит фенилаланин (некоторые газированные напитки, жвачки, кондитерские изделия). Фенилаланин, поступающий в организм, с помощью фермента превращается в тирозин и далее в нейромедиаторы, меланин. При ферментной недостаточности сначала идет накопление фенилаланина, регистрируемое как гиперфенилаланинемия (ГФА), потом превращение его в кетоновые тела (фенилкетосульфатная, фенилпировиноградная, фенилмолочная кислоты). Именно наличие этих кислот (а не недостаток тирозина), воздействующих в первую очередь на центральную нервную систему, и определяет клиническую картину болезни: повышенную нервно-рефлекторную возбудимость, судороги, формирование микроцефалии, задержку психомоторного и речевого развития, а в дальнейшем и умственную отсталость с нарушением поведения. Цвет радужек, кожи и волос у таких детей, как правило, светлый (нехватка меланина), нередко экзематозные поражения кожи, диспепсические явления. Самый яркий клинический признак ФКУ - резкий неприятный запах от больных детей. Разные авторы описывают его как затхлый, мышиный, волчий, конюшни, потных ног и т.д. Запах настолько специфичен, что, как шутят специалисты, диагноз можно ставить по этому признаку. При отсутствии лечения первые клинические признаки заболевания обычно появляются уже к 2-3-месячному возрасту.

Нормальное содержание фенилаланина в крови составляет 1- 2 мг%, при ФКУ уровень фенилаланина превышает 20 мг% (может быть и 70 мг%), при ГФА (нередко без каких-либо клинических проявлений) - промежуточное значение (10-15 мг%). Диагностика нарушений обмена фенилаланина с конца 80-х годов прошлого века проводится в родильных домах в рамках государственной программы массового биохимического скрининга новорожденных. В качестве патогенетического лечения в настоящее время используется диетотерапия с резким ограничением содержания фенилаланина в пище, т.е. овощи, фрукты в любом виде, а для новорожденных - специальные искусственные безфенилаланинные (минимальная возрастная норма фенилаланина - 0,3-0,5 г/сут все же должна

присутствовать в пище для нормального синтеза белка и предотвращения резкого снижения массы тела и общей аминокислотурии) смеси - белковые гидролизаты. Государственная программа массового биохимического скрининга новорожденных предполагает бесплатное лечение выявленных больных, т.е. искусственные смеси для ребенка семья получает в необходимом объеме на первом году жизни, когда питание ориентировано в основном на грудное молоко, а в дальнейшем искусственные смеси выдаются детям в качестве полноценной пищевой добавки к основному вегетарианскому рациону. Строгое соблюдение так называемой безфенилаланиновой диеты необходимо с первых дней жизни до 10-12 лет - возраста формирования интеллекта. Лечение, начатое при появлении первых клинических проявлений в 2-4 мес, оказывается уже неэффективным для нормального психического развития, так как воздействие патологических метаболитов на ЦНС ребенка приводит уже к необратимым изменениям; можно улучшить лишь моторное развитие и затормозить патологический процесс. Потом возможны некоторые диетические «погрешности», но общий стол со здоровыми людьми недопустим. При нарушении диеты возможно появление некоторых патологических симптомов: проблемы со сном, раздражительность, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, снижение успеваемости в школе или вузе и т.п. Постепенное восстановление нормального самочувствия происходит на фоне возобновления диетических ограничений.

ФКУ - генетически гетерогенное заболевание. Уже описаны около 10 различных генов и более 200 мутаций, которые приводят к гиперфенилаланинемии с разнообразной клинической картиной от тяжелой злокачественной формы до легких транзиторных состояний с отсутствием клинических проявлений. На долю классической ФКУ с дефектом фермента фенилаланингидроксилазы (ген локализован на 12-й хромосоме) приходится около 98% всех случаев заболевания. Одна из наиболее тяжелых форм ФКУ связана с дефектом фермента дигидроптеридинредуктазы (ген локализован на 4-й хромосоме) и является диеторезистентной, т.е. эффекта только от диеты с ограничением фенилаланина не наступает. В данном случае необходима комбинированная терапия кофактором и биогенными аминами. Важно отметить, что активность фермента фенилаланингидроксилазы, составляющая 10% нормальной, обеспечивает нормальное соматическое и умственное развитие без специальной диеты (ГФА). Описаны стойкие клинические сочетания ГФА со склеродермией. Известны случаи, когда люди с ФКУ (уровень фенилаланина в крови более 20 мг%), не

подвергавшиеся никакому лечению, имели нормальное умственное развитие. Разрабатывается ферменто- и генотерапия.

В связи с успехами лечения ФКУ взрослые здоровые гомозиготы по дефектному гену получили возможность вступать в брак и иметь детей. Было замечено, что потомство мужчин было здоровое (гетерозиготы), либо имело ФКУ (гомозиготы) с перспективным лечением диетой. Потомство женщин, независимо от генотипа, имело внутриутробную задержку роста, микроцефалию, врожденные пороки сердца, развивающиеся с возрастом олигофрению, иногда судороги или спастические параличи. Такой патологический комплекс определили как «материнский эффект ФКУ». Изредка описаны пороки развития скелета, желудочно-кишечного тракта, глаз, селезенки и легких, более часто - атрезии пищевода. Женщин с ФКУ отличает повышенная частота самопроизвольных абортов. В дальнейшем было установлено, что на развитие плода влияет высокая концентрация фенилаланина и его метаболитов (кетокислот) в крови матери. Для профилактики «материнского влияния» на плод всем пораженным женщинам назначают строгую диету с резким ограничением фенилаланина. Причем эффект от диеты отмечается только в том случае, если женщина начинает соблюдать ее за несколько месяцев до планируемого зачатия. Фактически до беременности женщине следует перейти на безбелковую диету, а с момента установления беременности включать в рацион белковые гидролизаты с минимальным количеством фенилаланина, используемые для диетотерапии новорожденных с ФКУ, и постоянно следить за уровнем фенилаланина в крови, хотя по этому критерию невозможно точно предсказать прогноз здоровья ребенка. Необходимо отметить, что даже соблюдение элиминационной диеты не является гарантией рождения здорового потомства, но существенно увеличивает вероятность такого события. В нашей стране нет государственной программы для беременных с ФКУ, поэтому бесплатное обеспечение этого контингента соответствующими диетическими продуктами не предусмотрено. Сходные проблемы с развитием микроцефалии у потомства наблюдаются у клинически здоровых женщин с ГФА. В данном случае тактика лечебных мероприятий такая же, как и для женщин с ФКУ.

Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз (ВГ) - группа моногенных и мультифакториальных заболеваний со сниженной функцией щитовидной железы или ее полным отсутствием и клинически диагностируемый на первом году жизни (иногда окончательный диагноз ВГ устанавливается

эндокринологом, наблюдающим ребенка, только к 3-летнему возрасту). Общая частота составляет 1:4700. Известные гены локализованы в 1, 2, 3, 8 и 14-й хромосомах. Первичный гипотиреоз обусловлен локализацией патологического процесса непосредственно в щитовидной железе вследствие:

- эмбриональных пороков ее развития (аплазия, гипоплазия, дистопия);
- нарушения синтеза тиреоидных гормонов при наследственных дефектах ферментных систем на различных этапах биосинтеза (эта форма обычно сопровождается увеличением щитовидной железы).

Развитие вторичного гипотиреоза связано с уменьшением или полным прекращением выработки передней долей гипофиза тиреотропного гормона (ТТГ); может наблюдаться при родовой травме, менингоэнцефалите, травме головного мозга, опухолевом процессе или сосудистых нарушениях.

Третичный гипотиреоз обусловлен нарушением выработки гипоталамусом тиреотропина - релизинг-гормона.

Фенокопией ВГ является эндемический зоб, обусловленный дефицитом неорганического йода, поступающего в организм с пищей и водой. Встречается в эндемичных по недостатку йода регионах.

Основным в патогенезе ВГ является недостаток тиреоидных гормонов, прежде всего циркулирующего тироксина, и замедление всех обменных процессов в организме.

Клинические проявления ВГ в первые месяцы жизни могут отсутствовать или быть стертыми. Нередко дети с ВГ рождаются с большой массой тела (более 4 000 г) за счет отека тканей. Диагностическую ценность имеет затянувшаяся до 5-6 мес желтуха новорожденных, длительно сохраняющийся мышечный гипертонус. Со 2-3-го месяца жизни отмечаются такие неспецифические симптомы, как отставание в физическом, психическом и моторном развитии, вялость, сонливость, сниженный аппетит, склонность к запорам, низкий голос. С 5-6 мес присоединяются изменения со стороны кожи и ее придатков, функциональные изменения внутренних органов. В нелеченых случаях ВГ пропорции тела ребенка приближаются к хондродистрофическим, отстает развитие лицевого скелета, в связи с чем отмечаются брахицефалия, прогнатизм, широкое лицо, короткий нос, широкая западная переносица. Поздно закрываются роднички, запаздывает прорезывание зубов. Кожа при ВГ сухая, шелушащаяся, бледная, холодная на ощупь (снижение основного обмена). Волосы тусклые, сухие, редкие, ломкие. Постоянным симптомом тяжелой формы заболевания является микседематозный отек кожи и подкожной клетчатки. Отекают лоб, веки, губы, глазные щели становятся узкими. Утолщенный язык не помещается во

рту. Отечность может распространяться в надключичную область, на тыльную поверхность кистей и стоп, образуя так называемые подушечки. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются: кардиомегалия, выраженная брадикардия и глухость сердечных тонов, снижение систолического давления. Анемия при ВГ бывает очень упорной и не поддается антианемической терапии. В дальнейшем наблюдается отставание в половом развитии и склонность к атеросклеротическим изменениям.

Вместе с ФКУ ВГ были первыми включены в программу массового биохимического скрининга новорожденных в 80-х годах XX в. В качестве основного теста используют определение в крови концентрации ТТГ и гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина) двумя методами: иммуноферментным и радиоиммунным.

Лечение ВГ сводится к постоянной заместительной гормонотерапии тиреоидными препаратами. При вторичном и третичном ВГ показано лечение ТТГ и тиреотропин - релизинг-гормоном. Обязательно подключение симптоматической терапии (антианемической, антирахитической, витаминотерапии) и по показаниям хирургического лечения. Эффективность лечения увеличивается с максимально ранним началом его проведения. Лечение, начатое после 2-го месяца жизни, уже неэффективно в отношении интеллекта. Способность к зачатию у женщин с ВГ снижена, но при своевременном и адекватном лечении, продолжающемся во время беременности, возможны нормальные исходы беременностей и рождение здоровых детей. Риск мертворождений при ВГ повышен.

Адреногенитальный синдром

Адреногенитальный синдром (АГС), или врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, - аутомно-рецессивное наследственное заболевание с нарушением биосинтеза глюко- и минералокортикоидов при повышенной секреции андрогенов в коре надпочечников. Описано по меньшей мере 5 различных генов, мутации в которых приводят к АГС. Общая распространенность всех форм АГС составляет 1:12 000 новорожденных. В основе патогенеза этой группы заболеваний лежит нарушение активности одного из ферментов, обеспечивающих синтез половых гормонов и стероидных гормонов надпочечников.

Наиболее распространенная форма АГС, так называемый АГС-3, составляет около 95% всех случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников и обусловлен дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Ген локализован на 6-й хромосоме. Различают четыре клинических варианта АГС-3:

- 1) сольтеряющий;

- 2) простой вирильный;
- 3) поздний (неклассический);
- 4) латентный (бессимптомный).

У подавляющего числа больных АГС-3 встречаются первые два варианта.

Сольтерьяющая форма АГС-3 (не менее $\frac{2}{3}$ всех случаев АГС-3) характеризуется сочетанием симптомов вирилизации у детей первых недель жизни с выраженной патологией солевого обмена, проявляющейся многократной, часто неукротимой фонтанной рвотой, частым жидким стулом, что приводит к обезвоживанию, резкой потере веса, нарушениям периферического кровообращения, коллаптоидным состояниям. Клинические проявления могут маскироваться под пилороспазм, пилоростеноз и даже атрезию пищевода. Быстрое ухудшение состояния вплоть до остановки сердца вследствие гиперкалиемии без адекватной гормонотерапии приводит к летальному исходу.

Простая вирильная форма АГС-3. Клиника обусловлена ранней, возникающей во внутриутробном периоде, гиперандрогенией. У девочек при рождении выявляются признаки маскулинизации разной степени выраженности: от гипертрофии клитора до пениальной уретры, «морщинистых» сросшихся мошонкообразных больших половых губ, единого мочеполювого отверстия на клиторе, что затрудняет определение паспортного пола ребенка («мальчик с крипторхизмом»), при этом строение внутренних половых органов не нарушено. У девочек всегда имеются влагалище, матка, яичники. Кариотип 46, XX - нормальный женский. Ошибочно воспитываемые в мужском поле, такие дети имеют мужскую психосексуальную ориентацию. В пубертатном периоде молочные железы не развиваются, менструации отсутствуют, появляются мужские вторичные половые признаки. У мальчиков формирование наружных половых органов не нарушено, имеется лишь увеличение полового члена и усиление пигментации мошонки. С 2-3 лет у больных начинается усиленный рост, раннее половое оволосение, с 4-5 лет грубеет голос, появляются эрекции, маскулинизация фигуры. Костный возраст от 3 до 10 лет опережает паспортный, к 11-12 годам зоны роста закрываются и больные остаются низкорослыми. С 9-10 лет появляются признаки гирсутизма - избыточное оволосение по мужскому типу на лице, груди, животе, конечностях. У мальчиков рано увеличивается половой член, появляются частые эрекции, размеры яичек соответствуют возрасту. Без лечения все больные остаются низкорослыми, с маскулинной фигурой, грубым голосом, множеством вульгарных угрей на лице. Больные обоего пола нередко бреются с 10-12 лет. Вследствие избыточной

стимуляции тестикул андрогенами в них могут происходить выраженные морфологические изменения, приводящие к бесплодию.

С 2006 г. АГС включен в программу массового биохимического скрининга новорожденных в Москве и Московской области. Методы просеивающей диагностики основаны на выявлении наиболее распространенной формы АГС-3 с дефицитом 21-гидроксилазы. В данном случае выявляют биохимический маркер болезни - увеличение содержания 17- α -оксипрогестерона в крови (пятно на фильтровальной бумаге). Разработаны радиоиммунный и иммуноферментный методы, позволяющие четко улавливать повышенный уровень 17- α -оксипрогестерона. Чувствительность обоих методов достаточно высокая.

Лечение больных комплексное, включающее:

- постоянную пожизненную заместительную терапию кортикостероидами с целью подавления избыточной секреции АКТГ гипофизом, для снижения продукции андрогенов корой надпочечников и компенсации недостаточной выработки глюко- и минералокортикоидов (в случае выраженной потери соли добавляют минералокортикоиды);
- хирургическую коррекцию наружных половых органов у девочек.

Беременность у женщин с АГС после соответствующей супрессивной терапии и даже после пластических операций на вирилизированных половых органах, как правило, заканчивается рождением здорового ребенка (или больного в 50% случаев при гетерозиготном носительстве у отца). В большинстве случаев прибегают к родоразрешению путем кесарева сечения (из-за аномалий наружных половых органов или узкого таза). При неадекватной гормональной коррекции матери во время беременности возможна вирилизация наружных половых органов у нормальных дочерей. С другой стороны, возможен синдром отмены у новорожденных, обусловленный хроническим внутриутробным торможением функции надпочечников глюкокортикоидами, проникающими через плаценту. В этом случае достаточно кратковременного введения малых доз стероидов после рождения.

Галактоземия

Галактоземия - аутосомно-рецессивное заболевание из группы НБО углеводов. Наиболее распространенной является форма с дефицитом фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (Г1ФУТ), в результате чего в тканях организма накапливается избыточное количество галактозо-1-фосфата и других продуктов неполного распада лактозы (дисахарид, состоящий из глюкозы и галактозы), вызывающих клинические проявления

галактоземии. Частота заболевания составляет в среднем 1:30 000 новорожденных, хотя, по данным разных авторов, популяционные частоты находятся в диапазоне 1:8000 - 1:187 000. Ген локализован в 9-й хромосоме. Начальные симптомы заболевания наблюдаются вскоре после того, как ребенок начинает получать грудное молоко. Появляются рвота, понос, гипогликемия, аминоацидурия, резкое отставание в физическом развитии, длительно сохраняется желтуха новорожденных, нарастает гепатоспленомегалия, возникают кровотечения и геморрагии на коже, со стороны ЦНС - дистония, патологический симптом Бабинского, мозжечковая атаксия, интенционный тремор, хорей, атетоз, тремор покоя и постуральные приступы, судороги; при компьютерном исследовании мозга могут выявляться гипо-/аплазия червя мозжечка, гипоплазия полушарий мозжечка. По мере роста ребенка появляются признаки задержки психомоторного развития (в дальнейшем - умственная отсталость), внутричерепной гипертензии и почечной недостаточности. На первом году жизни формируется катаракта вследствие увеличения содержания галактиола - сахарного спирта (продукт побочного пути метаболизма высоких концентраций галактозы) и разрыва зонулярных волокон хрусталика. Возможны нейросенсорная тугоухость, гипогонадотропный гипогонадизм. При световой и электронной микроскопии ткани печени выявляется жировая инфильтрация, образование псевдоацинусов и очаги крупноузлового цирроза (аналогичные изменения характерны для многих НБО и не являются специфичными для галактоземии). При тяжелой форме возможен летальный исход. На аутопсии, помимо вышеназванных изменений, обнаруживаются дегенерация корковых нейронов, уменьшение массы мозга, атрофия и склероз мозгового вещества.

Наиболее надежными лабораторными диагностическими методами являются определение галактозы и галактозо-1-фосфата в плазме и моче (в частности, с помощью хроматографии на бумаге), прямое определение активности галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах, лейкоцитах и фибробластах, выявление мутации в гене Г1ФУТ. Возможно пренатальное выявление заболевания путем исследования активности фермента Г1ФУТ в культуре клеток плода и определения наличия галактиола в амниотической жидкости, а также выявление мутации в гене Г1ФУТ. С 2006 г. галактоземия включена в программу массового биохимического скрининга новорожденных.

Основной метод лечения галактоземии - безлактозная диета. Грудное молоко и молочные смеси заменяют гидролизатами казеина и соевым молоком. Эффективность лечения зависит от быстроты выявления заболевания и

своевременного назначения диетотерапии. При раннем выявлении и тщательном контроле за диетой прогноз обычно благоприятный. Необходимо отметить, что в некоторых случаях безлактозная диета не всегда приводит к исчезновению (непоявлению) патологических симптомов.

Термином «галактоземия» также обозначают заболевания, связанные с недостаточностью ферментов галактокиназы (ген локализован на 17 хромосоме) и уридилдифосфат-галактозо-4'-эпимеразы (ген локализован на 1 хромосоме). Галактоземия с дефицитом галактокиназы характеризуется галактоземией, галактозурией и катарактой без признаков умственной отсталости или аминокислотурии. Катаракта формируется сразу после рождения и начала вскармливания молоком. Ранняя безлактозная диета предотвращает развитие катаракты. Прогноз благоприятный, так как в остальных отношениях дети здоровы.

При повреждении фермента уридилдифосфат-галактозо-4'-эпимеразы эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, фибробласты и клетки печени отличаются нормальной его активностью. Признаки заболевания не выявляются, в исключении из диеты галактозы нет необходимости, так как она метаболизируется в печени. Диагноз устанавливается при проведении массового биохимического скрининга новорожденных, так как в эритроцитах повышен уровень галактозо-1-фосфата.

Беременность, роды и потомство женщин с галактоземией, лечившихся надлежащим образом, чаще всего нормальные. Есть сообщения о гипергонадотропном гипогонадизме с первичной или вторичной аменореей при галактоземии.

Муковисцидоз

Муковисцидоз (в англоязычной литературе используется термин «кистозный фиброз») - аутосомно-рецессивное заболевание с распространенным поражением экзокринных желез (бронхиальных, потовых, слезных, слюнных, ушных, кишечника, поджелудочной и печени), характеризующееся выделением вязкого секрета и кистозным перерождением желез кишечника, поджелудочной железы, дыхательных путей. Частота муковисцидоза колеблется от 1:2000 (в России, странах северной Европы, Англии, Америке) до 1:40 000 (в Финляндии) и 1:170 000 (в Африке). Ген МВ локализован на 7 хромосоме и кодирует белок - регулятор трансмембранной проводимости для ионов хлора. Его длина около 250 тыс. пар нуклеотидов, предполагается до 5000 типов мутаций в гене МВ. 70-85% всех мутаций связано с делецией 3 пар нуклеотидов, приводящей к потере фенилаланина в предполагаемом продукте гена. Распространенность

МВ у детей с хроническими и рецидивирующими воспалительными заболеваниями органов дыхания колеблется от 10 до 75%, у страдающих хронической пневмонией - в 15% случаев, среди больных бронхиальной астмой - у 1-2%.

Основной патогенетический механизм МВ - дефект ионных каналов для хлора. Изменение количества электролитов и белка в секрете желез нарушает его физико-химические свойства, увеличивая вследствие дегидратации его вязкость. В результате плохо отделяемый секрет закупоривает мелкие бронхиальные пути и небольшие протоки поджелудочной железы. Изменяется среда эпителиальной поверхности, что приводит к активному размножению патогенной микрофлоры, нейтрофильному воспалению и нагноению и обуславливает хронический легочный процесс и недостаточность функции поджелудочной железы. В патогенезе МВ, помимо нарушения электролитного обмена и поражения экзокринных желез, присутствует поражение соединительной ткани. При МВ поражается не только железистая ткань, но и фибробласты, играющие важную роль в синтезе мукополисахаридов, росте и дифференцировке коллагеновых волокон, организации волокнистых структур. Причем развитие склероза в органах, в том числе пневмосклероза, нельзя объяснить только с позиций механического застоя вязкого секрета и вторичных изменений в результате воспаления (выявленное на аутопсии 2- 3-месячных детей значительное разрастание соединительной ткани; развитие пневмосклероза у больных кишечной формой МВ без легочного синдрома).

Повышенная вязкость секретов кишечника, поджелудочной железы и бронхолегочных определяет различные клинические варианты МВ.

- Преимущественно легочная форма (11-20% всех случаев МВ), поражение органов пищеварения минимально или отсутствует. Уже на первом году жизни развиваются хронические бронхиты, рецидивирующие бронхопневмонии (всегда двусторонние) с пневмосклеротическими изменениями, бронхоэктазами, ателектазами, абсцессами, почти в 100% случаев - эмфизема. Постоянными симптомами являются мучительный, приступообразный, коклюшеподобный кашель, общий цианоз, присоединившиеся одышка, легочная гипертензия и сердечно-легочная недостаточность, выраженные дистрофические изменения (сухость и шелушение кожи, сухость и ломкость волос, поперечная исчерченность и ломкость ногтей), значительное нарушение КЦС и функции внешнего дыхания, высокая активность коры надпочечников сочетается с выраженной дисфункцией (преобладание синтеза минералокортикоидов,

нарушение суточного ритма экскреции). Возможны пневмоторакс, кровохарканье и легочное кровотечение. У части больных развивается астматический синдром. Появляется деформация пальцев рук и ног в виде «барабанных палочек», ногтей в виде «часовых стекол». Дети значительно отстают в физическом развитии, что может быть обусловлено хронической гипоксией и хронической гнойной интоксикацией. К этой форме можно отнести назальный полипоз, синуситы.

- Преимущественно *кишечная форма* (5-10% всех случаев МВ) связана с нарушением функции поджелудочной железы и кишечника. Характеризуется расстройством пищеварения (синдром мальабсорбции, хронические рецидивирующие боли в животе, гнилостные процессы в кишечнике, приводящие к вздутию живота, частый, обильный, зловонный, жирный стул, запоры). Отмечаются выпадение прямой кишки, атрезия тонкого кишечника, билиарный цирроз печени, выраженная гипотрофия при повышенном аппетите, гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром дистальной тонкокишечной недостаточности с признаками полигиповитаминозов (К-гематомы, кровотечения, кровоизлияния; А, Е, Д), трудно поддающийся лечению сахарный диабет, кистозный фиброз в поджелудочной железе.

- 70-80% всех случаев МВ относятся к *смешанной форме* с преобладанием либо кишечного, либо легочного синдрома. Чем в более раннем возрасте возникают клинические проявления МВ, тем тяжелее он протекает. При непрерывно рецидивирующем воспалительном процессе в легких, некупирующемся кишечном синдроме наблюдается значительное снижение активности коры надпочечников, что вероятно, связано с ее истощением на фоне гнойной интоксикации и гипоксии.

- *Мекониальный илеус* (3-20% всех случаев МВ). Непроходимость кишечника при скоплении мекония у новорожденных связывают с МВ (в норме непроходимость не развивается). Отсутствие или снижение уровня ферментов поджелудочной железы формирует меконий в виде вязкой массы, с трудом передвигающейся при перистальтике. Обезвоженные твердые массы мекония скапливаются в кишечнике, особенно в каудальном отделе подвздошной кишки (отсюда название патологии). Клиническая картина соответствует врожденной кишечной непроходимости кишечника как с перфорацией, так и без нее: живот вздут, неукротимая рвота с примесью желчи. Сразу после рождения может выделиться обезвоженный меконий. При внутриутробной или сразу после родов возникшей перфорации кишечника может развиваться мекониевый перитонит. Лечение проводят высокими клизмами, а при отсутствии эффекта - оперативное удаление мекониевых масс. Уровень смертности при мекониальном илеусе высок. У

детей, переживших неонатальный период, прогноз зависит от успешного лечения МВ.

- К *атипичным* формам (1-11% всех случаев МВ) относят изолированные поражения отдельных экзокринных желез (слюнных, печени), репродуктивной системы (задержка полового развития у лиц обоего пола; у мужчин - отсутствие или дефекты придатков яичка и/или семенных пузырьков и семявыносящих протоков, нередко азоо-/аспермия; у женщин - более позднее начало менструаций, ановуляторные циклы, высокая вязкость секрета влагалища) и легкие стертые формы. Однако у большинства больных с возрастом клиническая картина становится более типичной.

Диагностика МВ на основании клинических признаков трудна в связи с большим полиморфизмом симптомов. В качестве диагностических тестов используют:

- Потовую пробу. После стимуляции потоотделения пилокарпином пот собирается на фильтровальную бумагу, и с помощью химического анализа определяется концентрация натрия и хлора. Положительным тестом считается превышение концентрации в 60 ммоль/л у детей и 70 ммоль/л у взрослых.
- Бромидную пробу или определение концентрации брома в поте и крови после нагрузки бромом. Положительным считается тест при повышении уровня выделения брома до 50-100% при норме 20%.
- Определение ферментов поджелудочной железы в кале (протеолитическая активность кала).
- Копрологическое исследование на нейтральный жир, клетчатку, мышечные волокна, крахмал.
- Определение активности дуоденального содержимого.
- Рентгеноплечный тест (на отсутствие трипсина в кале).
- Определение концентрации натрия в ногтях и слюне.

С 2006 г. МВ включен в программу массового биохимического скрининга новорожденных. 1-й этап: определение иммунореактивного трипсина в пятне крови новорожденного и альбумина в меконии; 2 этап: определение электролитов в поте.

Лечение МВ симптоматическое, комплексное, длительное.

Терапия легочного синдрома направлена на улучшение дренажа бронхов и борьбу с инфекцией (ингаляции ферментов, муко- и спазмолитики, вибрационный массаж, постуральный дренаж, лечебная физкультура и физиотерапия), в некоторых случаях - бронхоскопия с промыванием бронхов. Антибиотики выбирают с учетом чувствительности к ним микрофлоры. Назначают сердечные препараты, глюкокортикоиды. Применение ферментов

поджелудочной железы показано при всех формах МВ (при кишечной и смешанной - постоянно, при легочной - в период обострения). Используется витаминно- и диетотерапия. В ряде стран проводят трансплантацию легких и легких с сердцем при МВ. Разрабатывается генотерапия МВ с применением векторных систем.

С широким применением эффективных антибиотиков и других современных методов терапии все большее число женщин с МВ достигают детородного возраста. Даже при сохранной репродуктивной функции женщинам необходимо помнить о возможности ухудшения соматического статуса во время беременности, преждевременных родов, мертворождения и рождения больного МВ ребенка (из-за высокой частоты гетерозигот в популяции).

Организация и правила проведения неонатального скрининга из акушерского стационара.

Основные этапы неонатального скрининга

- 1-й этап — забор крови у новорождённых из пятки в родовспомогательных учреждениях на 4-5 день жизни у доношенного и на 7-10 день жизни у недоношенного ребенка Доставка высушенных образцов крови в течение 10 дней в МГК.
- 2-й этап — проведение первичного скрининга по определению соответствующих лабораторных показателей.
- 3-й этап — вызов и повторный забор крови при положительных результатах. Контроль качества лабораторных анализов 2-го и 3-го этапов проводятся в федеральных референсных центрах.
- 4-й этап — проведение подтверждающей диагностики. Консультация врача-генетика, дополнительное обследование, направление в специализированные центры, назначение лечения.
- 5-й этап — МГК и пренатальная ДНК-диагностика в семьях, где родился больной ребёнок. Это осуществляется в медико-генетических консультациях.

NGS секвенирование

В течение последних десятилетий основным методом прямого анализа нуклеотидной последовательности ДНК был автоматизированный метод секвенирования по Сэнгеру. Однако возможности этого метода ограничиваются максимальной длиной прочтения около 1000 нуклеотидов, следовательно, он не подходит для рутинного секвенирования протяженных регионов генома.

Развитие технологий анализа ДНК привело к разработке методов секвенирования следующего поколения, или next-generation sequencing (NGS), главное преимущество которых состоит в их высокой производительности. Принципиальным отличием метода NGS от так называемого капиллярного секвенирования, или секвенирования по Сэнгеру, является массовое параллельное прочтение огромного количества относительно небольших фрагментов ДНК.



Рисунок 1 Новый алгоритм неонатального скрининга с применением таргетного NGS - секвенирования

Сначала анализируемую ДНК обрабатывают для создания «библиотек», представляющих собой фрагменты ДНК, предназначенные для секвенирования. Затем эти фрагменты подвергаются клональной амплификации для получения «матрицы» для секвенирования, после чего следует непосредственно прочтение нуклеотидной последовательности.

Итоги

Проведение неонатального скрининга на наследственные болезни позволило получить не только объективные данные о частоте скринируемых нозологий в различных регионах России, но и повысить выявляемость НБО, сократить сроки постановки диагнозов и начала лечения и тем самым предотвратить развитие тяжелых осложнений. Учет выявляемых эпидемиологических показателей, а также их прогнозирование являются

важным моментом для создания условий оказания специализированной медицинской помощи пациентам, страдающих НБО.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Клинико-генетическая характеристика муковисцидоза
2. Неонатальный скрининг: этические вопросы расширения спектра скринируемых заболеваний
3. Молекулярно-генетическая диагностика наследственных заболеваний методом NGS-секвенирования

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №29

Тема: Современные методы лечения наследственных заболеваний и ВПР

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): терапия любого наследственного и ненаследственного заболевания направлена на устранение причины болезни (этиологическая терапия), механизма болезни (патогенетическая терапия) и симптомов болезни (симптоматическая терапия). Большинство наследственных болезней, благодаря прогрессу генетики, успешно лечатся. В США и Канаде проведена оценка лечения 65 наследственных болезней обмена. Методы лечения: предупреждение накопления субстрата (33% болезней), возмещение продукта (25%), возмещение фермента и кофермента (15%), трансплантация органов и тканей (22%). Резистентность (невосприимчивость) наследственной патологии к терапии объясняет преимущественное применение в настоящее время симптоматической терапии, тогда как радикальная этиологическая и патогенетическая терапия большинства форм наследственной патологии отсутствует, или находится на стадии разработки. Главным остается принцип индивидуализации - лечить больного, а не болезнь.

Формируемые компетенции: ПК-6, ПК-9

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	30.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	60.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	60.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по	120.00	Изложение основных положений темы

	теме занятия		
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	1230.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	60.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	30.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	1620	

Аннотация (краткое содержание темы):

На протяжении долгого эволюционного пути человечеством было приобретено около 6000-7000 редких заболеваний и расстройств. Международные определения редких (орфанных) (англ. rare disease, orphan disease) заболеваний различны. Например, в Соединенных Штатах заболевание считается «редким», если оно встречается менее чем у 200 тысяч человек, а в Европе — если уровень заболеваемости не превышает 10 случаев на 20 тысяч человек. В соответствии с российским законодательством к таким патологиям относятся заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев на 100 тысяч населения. В список орфанных болезней в России Минздравом России на 11 ноября 2019 года внесено 256 заболеваний. Российский регистр людей с орфанными заболеваниями включает менее 30 тысяч человек, но, по оценкам экспертов, реальное число пациентов достигает 1,5 млн.

Большинство редких заболеваний (до 80 %) вызваны генетическими нарушениями, многие из которых являются наследственными и сопровождают человека на протяжении всей жизни, даже в случае позднего проявления симптомов. Если нарушения (замена нуклеотидов, небольшие дупликации, делеции, инверсии) затрагивают один ген, то речь идет о моногенных заболеваниях, которые, как правило, проявляются в уменьшении продуцирования клетками какого-либо белка или в снижении его активности. В настоящее время идентифицировано более 1000 генов, мутации в которых приводят к развитию заболеваний. Если нарушения затрагивают большие районы или даже целые хромосомы (крупные структурные перестройки, изменение числа хромосом), то говорят о хромосомных болезнях. Такие

патологии, как правило, характеризуются множественными клиническими проявлениями.

На сегодняшний день из всего огромного числа генетических заболеваний методы лечения/лекарственные препараты существуют примерно для 300. Чаще всего медицинская помощь сводится к симптоматическому и паллиативному лечению. При этом диагностика с использованием молекулярно-генетических методов анализа и лечение таких заболеваний являются в основном дорогостоящими, и в постоянной терапии пациенты часто нуждаются на протяжении всей жизни. Кроме того, необходимо обратить внимание на то, что для лечения некоторых генетических заболеваний прибегают к пересадке костного мозга, что не всегда осуществимо вследствие отсутствия подходящего донора и большого числа возможных побочных явлений. Поэтому в последние пару десятилетий активно ведутся разработки, проводятся доклинические (ДКИ) и клинические исследования (КИ) препаратов на основе клеточной и генной терапии, прежде всего, для лечения моногенных заболеваний. Разрабатываемые в настоящее время гено-терапевтические препараты позволяют осуществлять точное воздействие на определенный ген благодаря появлению новых технологий коррекции генома и других биотехнологических подходов. Большинство современных разработок в области терапии генетических заболеваний приходится на гено-терапевтические препараты, с помощью которых осуществляют коррекцию генома *in vivo*.

Лечение наследственных заболеваний может быть четырех типов:

- симптоматическое – устранение или смягчение симптомов.

Применяется практически при всех наследственных патологиях, в некоторых случаях является единственно возможным.

- хирургическое – удаление, коррекция или трансплантация органов и тканей.

- патогенетическое – врачебное вмешательство в патогенез. Понимание молекулярно-генетических основ заболевания и особенностей протекания биохимических процессов позволяет во многих случаях корректировать развитие патологии на уровне ферментов или субстратов, либо замещать недостающих белковый продукт.

- этиологическое – устранение причины заболевания. Возможно, при помощи генной терапии, которая заключается в замене мутантного участка ДНК на нормальный.

Этиологическая терапия

Этиологическая терапия наследственной патологии занимает особое место в молекулярной медицине, ибо только она позволяет полностью устранить причину болезни. Радикальная терапия нацелена на замену:

- мутантного гена в поврежденной клетке его нормальной копией - генотерапия;
- поврежденных соматических клеток стволовыми клетками – клеточная терапия;
- поврежденных тканей новыми тканями – тканевая терапия.

Генотерапия как метод коррекции генетических дефектов.

В экспериментах с РНК- и ДНК-содержащими вирусами опухолей (начало 70-х годов) выявлена способность вирусов переносить гены в трансформированные клетки и сформулирована концепция использования вирусов как переносчиков генов, т.е. концепция создания векторной системы (рекомбинантная ДНК). В 80-х годах была доказана высокая эффективность переноса генов векторами в клетки млекопитающих *in vitro* и *in vivo*.

Генная терапия осуществляется двумя путями: через трансгенез изолированных из организма соматических клеток *in vitro* или через прямой трансгенез клеток в организме *in vivo*. Трансгенез (перенос генетического материала) направлен на соматические клетки-мишени, заранее выделенные из организма (лимфоциты, клетки костного мозга, фибробласты, опухолевые клетки). Наиболее эффективными переносчиками ДНК в клетки являются «природные шприцы» - вирусы. Совершенствование невирусных методов (химических и физических) продолжается, для исключения введения чужого генетического материала.

Конечный этап трансгенеза соматических клеток - это реимплантация трансгенных клеток-мишеней. Она может быть органотропной (печеночные клетки вводят через воротную вену) или эктопической (клетки костного мозга - через периферическую вену).

Прямой трансгенез (*in vivo*) осуществляется путем создания рекомбинантного генетического вектора с заданным геном, тканеспецифическим (органотропным) или неспецифическим, трансгенез происходит в клетках-мишенях или в любых клетках организма.

Генотерапия основана на коррекции генетических дефектов путем введения в «больную» клетку молекул специфического лекарства, придающего ей ранее несвойственные нормальные функции. В роли лекарства выступает клонированный ген или искусственно синтезированная молекула мРНК.

Обнадёживающие результаты применения генотерапии и клеточной терапии были получены при лечении больных с гемофилией В, глиобластомой, муковисцидозом и семейной гиперхолестеринемией, многих формах рака, тяжелых инфекционных заболеваний (бешенство, столбняк, СПИД) и миодистрофии Дюшенна.

Варианты практического применения генной терапии.

Недостаточность аденозиндезаминазы. Девочка 4-х лет (США) страдала первичным иммунодефицитом (тяжелая комбинированная форма), обусловленным мутацией в гене аденозиндезаминазы. Все 4 года девочка жила в стерильном боксе. Лимфоциты больной заранее были отделены от остальных элементов крови, Т-лимфоциты стимулированы к росту. Затем *in vitro* в них был введен ген аденозиндезаминазы с помощью ретровирусного вектора. Приготовленные таким образом «генно-инженерные» лимфоциты были возвращены в кровотоки. Данное событие произошло 14 сентября 1990 г., эта дата считается днем рождения практической генной терапии.

Семейная гиперхолестеринемия. Рецепторы ЛПНП, играющие ключевую роль в обмене холестерина, синтезируются в клетках печени, которые являются клетками-мишенями. Больной была сделана частичная (около 15%) гепатэктомия. Удаленную долю печени промыли раствором коллагеназы, получили 6 млн. гепатоцитов и вырастили в чашках на питательной среде. Во время роста в культуре для включения нормального гена ЛПНП использовали ретровирусный вектор как передающий агент. Трансгенные гепатоциты были собраны и введены пациентке через катетер в воротную вену (чтобы клетки достигли печени). Через несколько месяцев при биопсии печени обнаружили, что в некоторых клетках функционирует новый ген. Содержание ЛПНП в крови упало на 15-30%. Улучшение состояния больной позволило проводить лечение только лекарствами, снижающими уровень холестерина.

Генотерапия инфекционных болезней.

Антисенсы — это олигонуклеотиды, блокирующие специфические области генома инфекта, тем самым блокируется способность мРНК инфекта к трансляции и размножению в клетках организма хозяина либо образуется триплетная спираль, препятствующая дальнейшей транскрипции мРНК инфекта.

Генетическая вакцина — это новый класс антимикробных генотерапевтических препаратов. Генетическая вакцина при ВИЧ-1 повышает устойчивость Т-лимфоцитов к вирусу.

Генотерапия опухолей

Ряд опухолей вызывается вирусами. Поэтому здесь были использованы подходы и методы генотерапии инфекционных заболеваний. При генной терапии злокачественных новообразований необходимо обеспечить селективность, специфичность, чувствительность и безопасность переноса генов.

Стратегия генотерапии онкологии: повышение иммуногенности опухоли путем вставки цитокиновых генов, генов, кодирующих главный комплекс гистосовместимости, лимфоцитарных лигандов; направленная доставка (векторирование) опухолевидных цитокинов в клетки, которые в пределах опухоли реализуют токсические эффекты (например, в лимфоциты, инфильтрующие опухоли); использование опухолеспецифических пролекарственных активаторов, т.е. вставка ферментативно пролекарственно - активирующих генов, сливающихся с промоторными системами, которые реализуются через дифференциально контролируемую (опухолеспецифическую) транскрипцию; введение маркирующих генов, которые обеспечивают выявление оставленных после операции или разрастающихся опухолей; искусственная репрессия функций генов путем вставки генов, кодирующих комплементарную (антисмысловую) мРНК репрессируемого гена (онкогены, гены лекарственной резистентности).

Имеются попытки генотерапии опухолей путем введения в клетки резецированной опухоли генов интерлейкина-2 или фактора некроза опухоли. Далее эти клетки вводят подкожно в область бедра. Через 3 нед. Удаляют регионарный лимфоузел (для места введения смеси трансгенных опухолевых клеток). Культивируют Т-лимфоциты, выделенные из этого узла, и размножают лимфоциты из опухоли (опухольинфильтрирующие). Пациенту вводят общую массу лимфоцитов, что обеспечивает иммунную реакцию на опухолевые клетки. Так лечили больных злокачественной меланомой.

Генотерапия в трансплантологии.

Решение генотерапевтических проблем в трансплантологии направлено на создание эффективных методов, предупреждающих развитие острого и хронического воспаления и отторжение трансплантата с помощью ряда генов. Перспективное направление генной терапии - трансплантация тканей

и костного мозга. Гены вводимых стволовых клеток активизируют дифференцировку костномозговых клеток - лимфоцитов, моноцитов, полинуклеаров, эритробластов (лечение иммунодефицитных состояний, гемоглобинопатии, болезни Гоше), трансплантация гепатоцитов (лечение фенилкетонурии, гиперхолестеринемии, дефицита альфа-1-антитрипсина), пересадка клеток Лангерганса (лечение ювенильной формы сахарного диабета).

Клеточная терапия.

Клеточная терапия строится на основе инженерии, предусматривающей введение в клетку или удаление из нее конкретного гена. Известны два подхода по доставке гена в клетку: вирусные и невирусные векторы; предварительное выделение клеток (лимфоциты, фибробласты, стволовые клетки), в которые вводится необходимый ген. После этого клетки наращиваются, тестируются и поставляются пациенту обратно. Главными инструментами клеточной инженерии являются дендритные клетки и стволовые клетки.

Дендритные клетки участвуют в определении направленности иммунных реакций (модулируют их) при опухолях, аутоиммунных и инфекционных заболеваниях. Особенности иммунотерапии онкологических заболеваний с помощью дендритных клеток: первая особенность - дендритные клетки способны мигрировать через ткани и проникать в опухоль, где захватывают опухоль-специфические антигены, переваривают их и реэкспрессируют для эффективной индукции клеточно-опосредованного иммунного ответа; вторая особенность - дендритные клетки, применяются для терапии некурабельных больных, имеющих множественные метастазы и не поддающихся лечению традиционными методами.

Стволовые клетки. Известны два типа стволовых клеток: эмбриональные и соматические. И те, и другие имеют как преимущества, так и недостатки. В последние годы большие надежды связаны со стволовыми гемопоэтическими клетками, которые используются в качестве клеток-мишеней в 40% случаев клеточной терапии на основе стволовых клеток, ибо эти клетки способны к самоподдержанию, что снижает риск элиминации гена, введенного с их помощью. Определенные надежды связаны с другой разновидностью стволовых клеток - миобластами: ими предполагается лечить наследственные миопатии.

Тканевая инженерия

Тканевая инженерия является основным инструментом экзогенного управления молекулярными процессами в разных тканях. Разработка и внедрение ее методов стали необходимыми для понимания тонких механизмов клеточной дифференцировки, пролиферации и миграции, а также функционирования тканей. При создании новых инженерных тканей применяется множество подходов:

Первый подход - пересадка компонентов кожи при лечении ожогов или введение кожных эквивалентов, восстанавливающих эпителиально-стромальные дефекты с помощью культивированных фибробластов дермы, растущих в трехмерном коллагеновом геле.

Второй подход - это имплантация клеток, содержащих молекулы и белковые факторы, индуцирующие репарацию или регенерацию функций поврежденной ткани, например, добавление стимуляторов роста костной ткани при болезнях периодонта в стоматологии.

Третий подход - это использование внутреннего потенциала тканей и органов для восстановления поврежденных функций.

Четвертый подход - культивирования клеток на микроносителях, с целью оптимизации (модификации) технологии выращивания клеток и увеличения сроков жизни трансплантата (инженерной ткани). К микроносителям относятся коллагеновые микросферы, поверхности пленок разного биохимического состава, пересаживаемые на поврежденные участки кожи. Следует отметить, что самым доступным клеточным субстратом для человека оказалась богатая белками плазма крови, например адгезивный субстрат из тромбина и фибриногена, стабилизированный протеазным ингибитором - апротинином.

Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия направлена на устранение или блокирование механизмов наследственной болезни. Она воздействует на обмен веществ в организме и проводится путем коррекции гормональных и метаболических нарушений, связанных с изменениями концентрации и функционирования утилизируемых в клетках и тканях субстратов и их метаболитов, являющихся белковыми и небелковыми продуктами экспрессии патологических генов. Патогенетическая терапия зависит от:

- пути утилизации субстрата — это воздействие на путь, по которому субстрат вводится извне (например, с пищей), или на путь синтеза субстрата в самом организме;

- дефицита продуктов метаболизма субстрата; например, при ИБО коррекция путей утилизации субстрата и его метаболитов зависит от того, являются ли симптомы заболевания следствием накопления метаболического продукта - предшественника метаболического блока, или они появляются в результате дефицита конечного метаболического продукта.

Методы патогенетической терапии.

1) Диетотерапия с ограничением или прекращением поступления в организм продукта, метаболизм которого нарушен в результате дефекта белка-фермента (диетотерапия при фенилкетонурии (пища без фенилаланина), при тирозинемии (коррекция фенилаланином и тирозином) и т.д.). Исключение указанных предшественников из пищевого рациона дает выраженный положительный лечебный эффект. Позитивный результат подобного лечения получен и при других наследственных болезнях обмена.

2) Устранение метаболического блока и выведение накапливающегося субстрата через обходные метаболические пути, с помощью:

- приема лекарств - например, для стимуляции ферментов дыхательных цепей митохондрий при митохондриальных болезнях назначают лекарственные препараты, содержащие филлохинон (витамины К1 и К3), янтарную кислоту, рибофлавин, никотинамид, витамины С и Е; эти препараты являются донорами и акцепторами электронов, обеспечивающих антиоксидантный эффект в клетках и тканях организма;
- введения коферментов (витаминов); например, при метилмалоновой ацидемии назначается кобаламин (витамин В12); при гомоцистинурии и пиридоксинзависимых судорогах - пиридоксин (витамин В6); при недостаточности биотиназы - биотин; при системной недостаточности карнитина - L-карнитин;
- введения чистого фермента в клетки-мишени; это наиболее эффективный способ патогенетической терапии, но при его применении следует соблюдать ряд условий (стерильность и неиммуногенность вводимых ферментов, необходимость преодоления иммунной защиты организма, точная доставка фермента в клетку-мишень). Примеры: индукция фенобарбиталом ферментных систем при синдромах Жильбера и Криглера-Найяра, заместительная ферментная терапия при болезнях Помпе, Фабри, мукополисахаридозах, висцеральных формах лизосомных болезней без поражения ЦНС, применение церезима при болезни Гоше.

3) Подавление активности ферментов, например, при порфирии, сопровождающейся высокой активностью аминолсвуленат-синтетазы, назначают гематин, который ингибирует действие этого фермента. Широко применяется индукция активности глюкуронилтрансферазы фенобарбиталом при гемолитической болезни новорожденных, аллопуринола для снижения активности ксантиноксидазы - фермента, катализирующего синтез мочевой кислоты при подагре или мочекишлом диатезе.

4) Стимуляция выведения субстрата, препаратами, связывающими продукт выведения и делающими его нетоксичным, а сам продукт выводится через почки или желудочно-кишечный тракт (при болезни Вильсона-Коновалова, успешно применяется Д-пенициламин, содержащий сульфгидрильные группы, образующие комплексы с тяжелыми металлами, в том числе медью, при органических ацидуриях - применение L-карнитина).

5) Заместительная терапия.
- возмещение недостающего субстрата - при врожденном гипотиреозе раннее назначение тироксина предотвращает развитие болезни, при врожденной гипоплазии коры надпочечников заместительная терапия стероидными гормонами, при гипофизарном нанизме - гормоном роста и др.
- возмещение недостающего фермента - введение аденозиндезаминазы при иммунодефиците, церамидгалактозидазы (церезим) при болезни Гоше, сульфатазы - при метахроматической лейкодиетрофии, альдуразима при мукополисахаридозе 1-го типа и элапазы при мукополисахаридозе 2-го типа и др. Используются аналоги человеческих энзимов, полученные с использованием технологий рекомбинантных ДНК. Препараты вводятся длительно при точно подтвержденном диагнозе.
- добавление кофактора - цистатионинурия, при которой лечебное действие принадлежит витамину В6, метилмалоновая ацидурия - введению витамина В12 (кобаламина); гормонов - включение гормонов щитовидной железы при врожденном гипотиреозе, инсулина - при сахарном диабете, кортизола - при адреногенитальном синдроме; белков, например, гамма-глобулина - при гипогамма-глобулинемии, антигемофильного глобулина при гемофилии; цинка - при энтеропатическом акродерматите и др.

6) Избирательная индукция синтеза одних ферментов и подавление синтеза других ферментов применяется для терапии подагры, когда индуцируется синтез гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы и, наоборот, подавляется синтез фосфо-рибозилпирофосфата.

7) Замещение поврежденных клеток и тканей

- переливание крови - при болезни Фабри, гемофилии, гемоглобинопатиях
- пересадка почек - при поликистозе почек у взрослых и болезни Фабри
- трансплантация органов и клеток (содержащих нормальную ДНК) - трансплантация вилочковой железы при синдроме Ди Джорджи (аплазия вилочковой железы и парацитовидных желез), при синдроме Незелофа (поражение Т-клеток); костного мозга при синдроме Вискотта – Олдрича (тяжелое комбинированное иммунодефицитное состояние); селезенки при болезни Гоше; печени при болезни Вильсона - Коновалова, Ниманна - Пика; почки при болезни Фабри, цистинозе, болезни Гоше, семейном поликистозе, амилоидозе.

8) Хирургическое лечение больных с наследственной и врожденной патологией - коррекция, удаление, трансплантация. Шунтирование (изменение пути патологического превращения субстратов патологических реакций) проводится при гликогенозах I и III типов - анастомоз между воротной и нижней полой венами (часть глюкозы после всасывания в кишечнике обходит печень и не откладывается в ней в виде гликогена). Аналогичный обходной путь применяется при семейной гиперхолестеринемии (тип IIa) – анастомоз между тощей и подвздошной кишками (снижение всасывания холестерина). Широко используется хирургическое удаление поврежденных тканей (колоэктомия при семейном аденоматозном полипозе кишечника, спленэктомия при сфероцитарной анемии, удаление фибром при нейрофиброматозе Реклинггаузена). Реконструктивная хирургия улучшает качество жизни больных с врожденными пороками сердца, при незаращении верхней губы и т.д.

9) Внутриутробная терапия и хирургия. Применяется для проведения лекарственной или хирургической коррекции в ходе инвазивных процедур при пренатальной диагностике (декомпрессия при гидронефрозе и гидроцефалии, внутриутробная терапия гемолитической болезни новорожденных и др.).

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия широко применяется при всех формах патологии человека. Она направлена на облегчение состояния больного, снижение темпа прогрессирования и тяжести течения патологического

процесса, предотвращение развития осложнений. Для симптоматической терапии общей патологии обычно используются лекарственные препараты, локальные хирургические вмешательства, физиотерапевтические методы. При наследственной патологии проводится лекарственная терапия функциональных нарушений разных органов и систем организма, психолого-педагогическая коррекция патологии поведения, интеллектуального дефицита и умственной отсталости. Например, при бронхиальной астме и муковисцидозе назначаются бронхолитики и дыхательная гимнастика, улучшающие легочное дыхание; при прогрессирующих мышечных дистрофиях и митохондриальных болезнях - препараты, улучшающие тканевое дыхание; при скелетных дисплазиях, миопатиях и мукополисахаридозах - электрофорез лекарств, грязевые аппликации и другие физиотерапевтические процедуры; при врожденных аномалиях развития, деформациях суставов и конечностей, моторно-сенсорных нейропатиях и мукополисахаридозах – хирургическая коррекция.

Новое направление - фетальная медицина и эмбриональная хирургия - оперирование еще не родившего младенца (диафрагмальные грыжи, кисты, обструктивные уropатии и др.). Разрабатываются методы консервативной пренатальной терапии. Есть положительный опыт лечения метилмалоновой ацидурии во внутриутробном периоде большими дозами витамина B12, недостаточности карбоксилазы - биотином, врожденной недостаточности 21-гидроксилазы – при использовании кортикостероидов (со 2-го триместра беременности). К этой группе терапевтических вмешательств можно отнести и использование диеты с низким содержанием фенилаланина у беременных женщин, гетерозиготных по гену фенилкетонурии.

Итоги

Лечение наследственных болезней - необычайно трудная задача, не всегда эффективно решаемая, но, несмотря на это, терапия должна быть постоянной и настойчивой. Необходимо активно развивать методы генной терапии, трансплантацию органов и тканей, фармакотерапию, методы по восстановлению нормального гомеостаза. Нестойкость и недостаточная выраженность эффектов терапии не означают отказа от ее постоянного проведения не только с клинической точки зрения, но и по деонтологическим соображениям.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Генотерапия моногенных заболеваний

2. Нанотехнологии, нанобиотехнологии и наномедицина
3. Регенераторная медицина

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>
4. Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>
5. AAN. Neurologist Genetics <https://ng.neurology.org/>