

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

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Учебное пособие

	U	C	A	G	
U	<u>Phe</u> (F)	Ser(S)	Tyr(Y)	<u>Cys</u> (C)	U
	<u>Phe</u> (F)	Ser(S)	Tyr(Y)	<u>Cys</u> (C)	C
	<u>Leu</u> (L)	Ser(S)	Term	Term	A
	<u>Leu</u> (L)	Ser(S)	Term	Trp(W)	G
C	<u>Leu</u> (L)	Pro(P)	His(H)	Arg(R)	U
	<u>Leu</u> (L)	Pro(P)	His(H)	Arg(R)	C
	<u>Leu</u> (L)	Pro(P)	Gln(Q)	Arg(R)	A
	<u>Leu</u> (L)	Pro(P)	Gln(Q)	Arg(R)	G
A	<u>Ile</u> (I)	Thr(T)	Asn(N)	Ser(S)	U
	<u>Ile</u> (I)	Thr(T)	Asn(N)	Ser(S)	C
	<u>Ile</u> (I)	Thr(T)	Lys(K)	Arg(R)	A
	<u>Met</u> (M)	Thr(T)	Lys(K)	Arg(R)	G
G	<u>Val</u> (V)	Ala(A)	<u>Asp</u> (D)	Gly(G)	U
	<u>Val</u> (V)	Ala(A)	<u>Asp</u> (D)	Gly(G)	C
	<u>Val</u> (V)	Ala(A)	Glu(E)	Gly(G)	A
	<u>Val</u> (V)	Ala(A)	Glu(E)	Gly(G)	G

Уфа
2020

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

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Уфа
2020

УДК 616-056.7:612.015.3(075.8)

ББК 54.1я73

Н 31

Рецензенты:

Д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических
дисциплин НИУ «БелГУ» *М.И. Чурносков*

Д.б.н., заместитель директора по лабораторно-диагностической работе
ГБУЗ РМГЦ. *Р.И. Хусаинова*

Наследственные болезни обмена веществ: учебное пособие /
Н 31 Р.Н. Мустафин, Е.В. Сайфуллина, С.Ш. Мурзабаева, А.К. Марданова,
Э.К. Хуснутдинова. — Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. —
89 с.

Подготовлено в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки (специальности) 31.05.01 «Лечебное дело» (уровень специалитета) для изучения дисциплины «Медицинская генетика».

В нем излагаются современные данные по классификации, особенностям клинических проявлений, способах диагностики и лечения наследственных болезней обмена веществ; приведены сведения по этиологии, клинической картине, диагностике и лечении отдельных заболеваний нарушения обмена аминокислот, углеводов, жирных кислот, липидов, металлов, а также пероксисомных, лизосомных, митохондриальных болезней. Пособие включает тестовые задания и ситуационные задачи с эталонами ответов.

Предназначено для обучающихся по специальности 31.05.01 «Лечебное дело» (уровень специалитета).

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

УДК 616-056.7:612.015.3(075.8)

ББК 54.1я73

© Мустафин Р.Н., Сайфуллина Е.В., Мурзабаева С.Ш.,
Марданова А.К., Хуснутдинова Э.К., 2020

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
1. Наследственные болезни обмена веществ: характеристика группы.....	7
2. Наследственные болезни обмена углеводов.....	9
2.1. Галактоземия (E74.2).....	9
2.2. Гликогенозы (E74.0).....	11
3. Болезни аминокислотного обмена.....	14
3.1. Фенилкетонурия (E70.0, E70.1).....	15
3.2. Тирозинемия (E70.2).....	16
3.3. Нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (органические ацидемии/ацидурии) (E71.1).....	18
3.4. Лейциноз (E71.0).....	20
3.5. Гомоцистинурия (E72.1).....	22
3.6. Нарушение обмена мочевины (E72.2, E72.4).....	22
3.7. Глутаровая ацидурия (E72.3).....	23
4. Нарушение обмена жирных кислот (E71.3).....	26
4.1. Дефицит ацил-коэнзим-а дегидрогеназы (E71.3).....	26
5. Болезни обмена азотистых оснований.....	28
5.1. Синдром Леша-Нихена (E79.1).....	28
6. Болезни обмена порфиринов.....	30
6.1. Острая перемежающаяся порфирия (E80.2)	30
7. Наследственные дислипидемии.....	32
7.1. Семейная гиперхолестеринемия (E78.0).....	33
8. Болезни обмена гормонов.....	34
8.1. Врожденный гипотиреоз (E00).....	34
8.2. Врожденная гиперплазия коры надпочечников (E25).....	34
9. Нарушения обмена металлов.....	37
9.1. Болезнь Вильсона-Коновалова (E83.0).....	37
9.2. Болезнь Менкеса (E83.0).....	38
9.3. Гемохроматоз (E83.1).....	38
10. Митохондриальные болезни.....	40
10.1. Синдром Кернса-Сейра (H49.8).....	41

10.2. Синдром MELAS (G71.3).....	41
10.3. Синдром MERRF (G71.3).....	42
11. Метаболизм пероксисом (пероксисомные болезни).....	43
11.1. Синдром Цельвегера (Q87.8).....	43
11.2. Болезнь Рефсума (G60.1).....	44
11.3 Аденолейкодистрофия (E71.3).....	45
12. Метаболизм лизосом (лизосомные болезни накопления).....	46
12.1. Сфинголипидозы.....	47
12.1.1. GM1-ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса) (E75.0).....	47
12.1.2. Болезнь Краббе (E75.2).....	48
12.1.3. Болезнь Ниманна-Пика (E75.2).....	49
12.1.4. Болезнь Фабри (E75.2).....	50
12.1.5. Болезнь Гоше (E75.2).....	51
12.2. Мукополисахаридозы.....	52
12.2.1. Синдром Гурлера/Шейе (E76.0).....	52
12.2.2. Синдром Хантера (E76.1).....	53
12.2.3. Синдром Санфилиппо (E76.2).....	54
12.2.4. Синдром Моркио (E76.2).....	55
12.2.5. Синдром Марото-Лами (E76.2).....	56
12.2.6. Синдром Слая (E76.2).....	57
12.2.7. Синдром Натовича (E76.2).....	57
13. Болезни трансмембранного транспорта ионов.....	58
13.1. Муковисцидоз (E84.0).....	58
Тестовые задания.....	59
Ситуационные задачи.....	80
Эталоны ответов на тестовые задания и ситуационные задачи.....	85
Рекомендованная литература.....	88

ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие предназначено для обучающихся по специальности 31.05.01 «Лечебное дело». В нем освещены вопросы, касающиеся особенностей клинических проявлений отдельных наследственных болезней обмена веществ, подходов к их диагностике и приведены сведения о наличии способа эффективного лечения. Представленные в пособии данные содержат современные сведения о заболеваниях с учетом обновляемой информации интернет-ресурсов: порталов OMIM, Orphanet, Euroordis, сайта Всероссийского общества орфанных болезней и др. Представленный в пособии учебный материал позволит обучающимся сформировать необходимые для будущей практической деятельности профессиональные компетенции.

В практической деятельности врачу любой специальности приходится встречаться с наследственными заболеваниями обмена веществ. Большинство этих заболеваний относятся к редким «орфанным» болезням, но есть наследственные болезни обмена веществ, частота встречаемости которых сравнима с частотой многих распространенных заболеваний. Несмотря на то, что наследственные болезни обмена веществ чаще встречаются в детском возрасте, есть болезни с началом в юношеском и зрелом возрасте. Врачи могут быть недостаточно осведомлены как об особенностях клинических проявлений и диагностики наследственных болезней обмена веществ, так и о том, что для некоторых болезней из этой группы разработано и применяется эффективное патогенетическое лечение.

Необходимость создания учебного пособия обусловлена недостаточно полным описанием в имеющейся учебно-методической литературе особенностей клинических проявлений отдельных наследственных болезней обмена веществ, подходов к их диагностике и приведены сведения о наличии способа эффективного лечения. Материал представлен в легко воспринимаемой форме с использованием схем, таблиц и рисунков.

Учебное пособие соответствует ФГОС ВО, ООП специальности 31.05.01 Лечебное дело, содержит современную, полезную информацию, дополняющую учебник, помогающую лучшему освоению учебного материала и формированию компетенций:

- **ПК-5** — готовность к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания;

- **ПК-6** — способность к определению у пациента основных патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра;

- **ПК-8** — способность к определению тактики ведения пациентов с различными нозологическими формами;

- **ПК-9** — готовность к ведению и лечению пациентов с различными нозологическими формами в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара.

1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ: ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ

Наследственные болезни обмена веществ (НБО) — большая группа моногенных заболеваний, обусловленных нарушениями определенного метаболического пути, вследствие дефекта одного из ферментов (реже рецептора или транспортного белка). Дефект фермента обусловлен наличием мутаций в его гене. В результате нарушенной из-за дефекта функции фермента блокируется определенная биохимическая реакция и в организме накапливаются субстраты этих реакций и их производные. Нарушения обмена веществ можно классифицировать по виду нарушенного обмена: болезни углеводного, аминокислотного обмена, обмена жиров, минералов, витаминов, гормонов и др.

Подавляющее большинство НБО наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Также описаны и все другие типы наследования: Х-сцепленный рецессивный, когда заболевание передается по женской линии от матери сыновьям, аутосомно-доминантный, когда заболевание передается от больного родителя, либо обусловлено впервые возникшей мутацией, митохондриальный, когда заболевание передается от матери детям. Клинические проявления наследственных болезней обмена очень разнообразны и врачи любой специальности могут столкнуться с необходимостью исключения этих заболеваний. Многие из НБО проявляются в раннем возрасте - с первых месяцев жизни. Важно отметить, что большинство этих заболеваний характеризуется периодом нормального развития ребенка, после которого начинается регресс и ребенок теряет приобретенные навыки, появляются признаки поражения различных органов и систем, т.е. полисистемный характер поражения. В других случаях заболевание может вовлекать одну систему с развитием вторичных осложнений (например, нейрометаболические заболевания). Некоторые из НБО могут проявляться и в юношеском, и во взрослом возрасте. Нужно отметить, что клиническая диагностика НБО очень сложна в связи с многообразием и неспецифичностью наблюдаемых симптомов, для подтверждения диагноза кон-

кретной формы НБО используются биохимический и молекулярно-генетический методы. Биохимический метод включает определение концентрации субстрата заблокированной реакции и его производных или конечных продуктов, а также определение активности фермента. Некоторые из НБО диагностируются на доклинической стадии в рамках неонатального скрининга (фенилкетонурия, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, врожденный гипотиреоз, галактоземия) или селективного скрининга с использованием тандемной масс-спектрометрии. Молекулярно-генетическая диагностика заключается в поиске и обнаружении патогенных мутаций в гене фермента (биаллельных у пробанда и носительства одной из мутаций у его родителей в случае аутосомно-рецессивного наследования; одной мутации у пробанда в случаях доминантного, X-рецессивного, митохондриального наследования).

В настоящее время к НБО относятся более 700 нозологических форм, из них — для 150 форм разработаны методы эффективной терапии, включающих диету, ферментзаместительную терапию, субстратредуцирующую терапию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, пересадку печени и другие варианты.

Назначение специального патогенетического лечения предотвращает или значительно тормозит развитие патологического процесса, особенно если диагноз устанавливается на ранних стадиях заболевания.

Контрольные вопросы

1. Назовите этиологию моногенных наследственных болезней.
2. Какие методы медицинской генетики используют для диагностики наследственных болезней обмена?
3. Какие типы наследования возможны при НБО?
4. Какие НБО диагностируются на доклинической стадии в рамках неонатального скрининга?
5. Какие молекулярно-генетические методы используют для подтверждения диагноза НБО?

2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ

Углеводами называют органические вещества, которые содержат в своем составе карбонильную ($=C=O$) группу и несколько гидроксильных ($-OH$) групп. Различают моно-, ди-, олиго- и полисахариды. Глюкоза (моносахарид) — самый важный источник энергии, она метаболизируется до пирувата, затем, в митохондриях полностью окисляется в цикле Кребса. Наследственные нарушения метаболизма глюкозы обусловлены дефектами ферментов, участвующих в глюконеогенезе, синтезе или деградации гликогена (накопительная форма глюкозы), а также белков-транспортеров глюкозы. Клиническая симптоматика заболеваний включает гипогликемию, лактат-ацидоз, поражение печени, мозга, сердца, мышц. Нарушения метаболизма еще двух моносахаридов: галактозы и фруктозы развиваются после начала приема молока или молочных продуктов и фруктов (соков) вследствие дефицита ферментов, участвующих в их обмене. Образующиеся вещества на первом этапе превращений галактозы и фруктозы: галактозо-1-фосфат и фруктозо-1-фосфат не вступают в дальнейшие реакции, накапливаются в органах и тканях, что производит токсический эффект. Регистрация этих производных веществ в моче — признак нарушения метаболизма галактозы/фруктозы.

2.1. ГАЛАКТОЗЕМИЯ (E74.2)

Выделяют три генетических варианта, связанных с недостаточностью ферментов, превращающих галактозу в глюкозу:

- I тип (классическая галактоземия) обусловлен дефектом фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ген *GALT*, 9p13);
- II тип вызван дефектом фермента галактокиназы (ген *GALK1*, 17q25);
- III тип — фермента уридинфосфат-галакто-4-эпимеразы (ген *GALE*, 1p36).

Развитие галактоземии связано с метаболическим блоком (Рис. 1) и токсическим воздействием галактозо-1-фосфата на клетки ЦНС, печени, кишечника, почек. Кроме того, ингибируется бактерицидная активность лейкоцитов, что вызывает септические проявления.

Клинические проявления классической галактоземии характеризуются острым началом — у новорожденных на 3–4 сутки наблюдается многократная рвота, диарея, желтуха. Развивается гепатомегалия, гемолитические изменения, поражение ЦНС (судорожный синдром, нарушения мышечного тонуса, внутричерепная гипертензия задержка психомоторного развития), в дальнейшем — гипотрофия, катаракта, поражение почек.

В зависимости от степени остаточной активности фермента, болезнь может протекать в виде стертой (форма Дуарте) или тяжелой формы (классическая). Клинические проявления галактоземии II типа представлены катарактой. Третий тип галактоземии клинически сходен с тяжелой формой классической галактоземии, позднее у этих больных регистрируются низкий рост, когнитивные нарушения и катаракта.

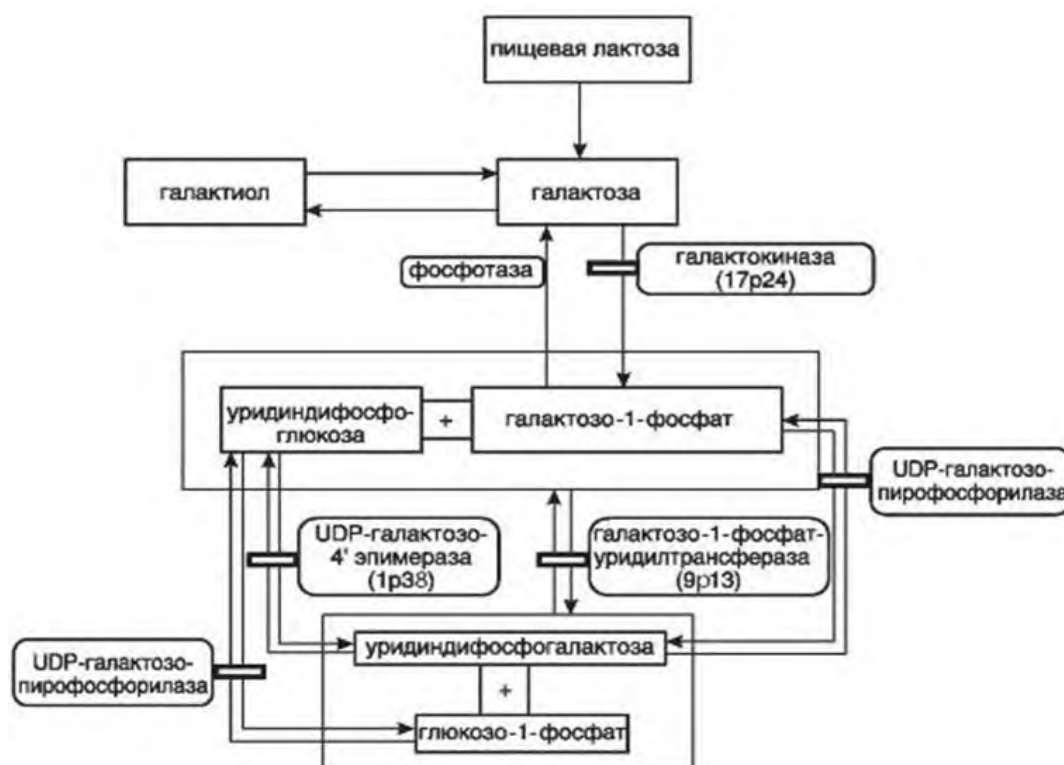


Рис. 1. Схема метаболизма галактозы.

Диагностика галактоземии проводится по результатам неонатального скрининга при повышении галактозы и снижении активности фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы. Если содержание галактозы повышено, а активность данного фермента в норме, то рекомендуется проверить активность уридинфосфат-галакто-4-эпимеразы или галактокиназы. Для подтверждения используется и ДНК-диагностика, направленная на поиск биаллельных мутаций у пробанда (заболевание наследуется аутосомно-рецессивно). При подтверждении наличия двух патогенных мутаций у пробанда и статуса носительства одной мутации у каждого из родителей можно рекомендовать семье проведение пренатальной диагностики во время следующих беременностей. Лечение основано на ограничении галактозы в рационе, для питания используются продукты на основе сои и безлактозные (низколактозные) смеси. Пациентам рекомендуется пожизненно придерживаться диеты.

2.2. ГЛИКОГЕНОЗЫ (E74.0)

К гликогенозам относятся заболевания нарушенного метаболизма гликогена (дефект ферментов расщепления или синтеза гликогена). Выделяют несколько типов гликогенозов: 0–IX.

Возраст манифестации гликогенозов варьирует в зависимости от типа, но даже внутри одного типа бывают варианты с разным возрастом начала болезни (от инфантильного периода до взрослого возраста). По клинической симптоматике все типы гликогенозов можно подразделить на те, которые протекают с преимущественным поражением печени: гипогликемия, гепатомегалия, задержка роста (типы I, VI, IX), мышц: непереносимость физических упражнений, мышечные спазмы (типы V, VII) и генерализованные/смешанные типы: кардиомиопатия, поражение печени, мышц, ЦНС (типы II, III, IV). Диагностика гликогенозов проводится с использованием биохимического метода (активность фермента), результатов биопсии печени/мышц, а также с помощью молекулярно-генетического анализа (поиск биаллельных мутаций у пробанда (прак-

тически все типы гликогенозов наследуются аутосомно-рецессивно) и подтверждение статуса носительства одной из них у родителей).

Дефектные ферменты/другие белки, а также кодирующие их гены указаны в таблице 1.

Таблица 1

Гены, мутации в которых вызывают развитие гликогенозов

Тип гликогеноза	Под-типы	Название гена, локус	Название фермента
Болезнь Гирке I тип	Ia	<i>G6PC</i> (17q21.31)	глюкозо-6-фосфатаза
	Ib	<i>SLC17A4</i> (11q23.3)	транспортный белок T ₁ микросом
	Ic	<i>SLC17A3</i> (6p22.2)	транспортный белок T ₂ микросом
Болезнь Помпе II тип	-	<i>GAA</i> (17q25.3)	кислая мальтаза (α -1,4-глюкозидаза)
Болезнь Кори-Форбса III тип	-	<i>AGL</i> (1p21.2)	гликоген-деветвящий энзим (амило-1,6-глюкозидаза)
Болезнь Андерсена IV тип	-	<i>GBE1</i> (3p12.2)	гликоген-ветвящий энзим (амило-1,6- глюкантрансфераза)
Болезнь Мак-Ардля V тип	-	<i>PYGM</i> (11q13.1)	фосфорилаза мышц
Болезнь Герса VI тип	-	<i>PYGL</i> (14q22.1)	фосфорилаза печени
Болезнь Таруи VII тип	-	<i>PFKM</i> (12q13.11)	фосфофруктокиназа мышц
IX тип	IXa	<i>PHKA2</i> (Xp22.13)	киназа фосфорилазы пече- ни
	IXb	<i>PHKB</i> (16q12.1)	
	IXc	<i>PHKG2</i> (16p11.2)	
	IXd	<i>PHKA1</i> (Xq13.1)	киназа фосфорилазы мышц
0 тип	-	<i>GYS2</i> (12p12.1)	гликогенсинтаза 2

Для лечения гликогенозов используется диета, направленная на предупреждение и борьбу с гипогликемией, метаболическим ацидозом, и кетозом,

гиперлипидемией. Обязательно соблюдение режима питания для предотвращения гипогликемии — дробный прием пищи до 8–10 раз в сутки с использованием полимеров глюкозы (крахмал, мальдекстрин). Для лечения метаболического ацидоза внутривенно вводится раствор гидрокарбоната натрия. В случаях тяжелого поражения печени и почек может быть рекомендована их трансплантация.

Контрольные вопросы

1. Назовите особенности клинического течения галактоземии.
2. Назовите этиологию галактоземии.
3. Какой метод лечения галактоземии используется?
4. Какие типы гликогенозов вы знаете?
5. Чем отличается лечение галактоземии и гликогенозов?

3. БОЛЕЗНИ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА

Аминокислоты — мономеры пептидов и белков, содержащие в своей молекуле одновременно аминогруппу ($-\text{NH}_2$) и карбоксильную группу ($-\text{COOH}$). В случаях дефекта ферментов, которые участвуют в обмене аминокислот, возникает накопление токсичных соединений и поражение органов, среди которых наиболее часто страдает нервная система, печень, почки. Симптоматика может развиваться остро при усилении катаболизма, который приводит к распаду эндогенных белков и высвобождению большого количества аминокислот, в других случаях симптомы заболевания появляются постепенно, прогрессируют. Болезни аминокислотного обмена могут манифестировать в любом возрасте, выделяют формы с началом в неонатальном периоде, инфантильном/раннем детском периоде или в периоде полового созревания. Триггерами болезней могут стать голодание из-за несвоевременного кормления ребенка, смена питания (переход к питанию с потреблением богатых белками продуктов), инфекционные заболевания с гипертермией и снижением количества приемов пищи и другие факторы. К типичным проявлениям аминоацидопатий относятся острая кома/энцефалопатия без признаков инфекционного заболевания ЦНС, острое непонятное ухудшение состояния при неспецифической инфекции, прогрессирующая неврологическая симптоматика, полисистемное поражение, метаболический ацидоз, кетонурия, гипераммониемия. При установленном диагнозе конкретной аминоацидопатии назначается лечение с учетом прогноза болезни; в случаях с острой манифестацией требуется принять экстренные меры для остановки метаболической декомпенсации.

Все аминоацидопатии подразделяются по МКБ-10 на следующие варианты: E70 — Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия и гиперфенилаланинемия, нарушение обмена тирозина); E71 — нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью и обмена жирных кислот; E72 — Другие нарушения обмена аминокислот (нарушения обмена серо-

содержащих аминокислот, нарушение обмена цикла мочевины, нарушения обмена лизина, орнитина, глицина).

3.1. ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ (E70.0, E70.1)

Фенилкетонурия (ФКУ) — одна из наиболее известных и распространенных аминокислотопатий, встречается в большинстве европейских популяций и популяций Восточной Азии с частотой 1:10 000 новорожденных. Частота гетерозиготного носительства 1:50. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Классическая ФКУ связана с полным или почти полным дефицитом фермента фенилаланин-гидроксилазы, возникшим вследствие мутаций в его гене *PAH* (12q23.2). В результате в крови и мозге пациентов накапливаются токсические метаболиты фенилаланина (фенилпировиноградная, фенилуксусная, фенилмолочная кислоты), нарушая процессы миелинизации нервных структур и биосинтез медиаторов. Заболевание манифестирует на 2–6 месяцах жизни ребенка с прогрессирующей задержкой физического и психомоторного развития, включая задержку роста, микроцефалию, появляются повторные срыгивания, судорожный синдром, тремор, экзема, запах плесени. В дальнейшем формируется слабоумие. В настоящее время классическая ФКУ диагностируется на пресимптоматической стадии во время неонатального скрининга новорожденных. Клинические проявления болезни в этих случаях будут зависеть от приверженности больных диетотерапии: варьируя от нормы или легких психологических расстройств до умеренной психоневрологической симптоматики. Пациентам назначается диета с ограничением продуктов с высоким содержанием белка, замещение белковых продуктов осуществляется специальными гидролизатами.

Существует «атипичная» ФКУ, обусловленная дефицитом тетрагидробиоптерина, приводящим к снижению активности двух зависимых от него ферментов: тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы, и, как следствие, гиперфенилаланинемии. «Атипичную» ФКУ можно заподозрить у младенцев с положительным неонатальным скрининговым тестом на фенилкетонурию («умеренный» уровень гиперфенилаланинемии) и подтвердить ферментной ди-

агностикой (фермент дигидроптеридинредуктаза, ген *QDPR*, 4p15.32). Клиническая картина «атипичной» ФКУ может начинаться вскоре после рождения в виде синдрома «вялого» ребенка, нарушения сосания, но чаще к возрасту 4–5 месяцев — в виде задержки психомоторного развития, сонливости, чередующейся беспокойством, нарушением мышечного тонуса, гиперкинезами, нарушением глотания. Для лечения пациентов с «атипичной» ФКУ используют добавки тетрагидробиоптерина, предшественников леводопы и 5-гидрокситриптофана для восстановления нормальной моноаминоергической трансмиссии.

При выявлении с помощью молекулярно-генетической диагностики патогенных мутаций у пробанда с классической или «атипичной» ФКУ, рекомендуется проведение пренатальной диагностики последующих беременностей в семье. Также рекомендуется медико-генетическое консультирование родственников, учитывая тип наследования и высокий риск (25%) рождения больного ребенка в браке двух носителей. У пациенток с ФКУ высокий уровень фенилаланина во время беременности приводит к развитию фетопатии, в связи с чем пациенткам до зачатия и во время беременности необходимо соблюдать строгое диетическое лечение.

3.2. ТИРОЗИНЕМИЯ (E70.2)

В настоящее время известны три типа тирозинемии. Первый тип тирозинемии — *гепаторенальная тирозинемия* обусловлен дефицитом фермента фумарилацетоацетатгидролазы (ген *FAH*, 15q25.1). В результате накапливаются фумарилацетоацетат и малеилацетоацетат, а также их производные сукцинилацетоацетат и сукцинилацетон. Определение повышенного уровня последнего в биообразцах является патогномичным признаком данного заболевания. Тирозинемия 1 типа может протекать в трех вариантах: остром, подостром и хроническом. При остром начале болезни быстро нарастает печеночная недостаточность: геморрагический синдром, гипогликемия, асцит на фоне диареи и рвоты, сопровождающейся наличием специфического запаха «вареной капусты». При подостром начале клинические проявления схожие, но менее тяже-

лые, дополнительным признаком является гипофосфатемический рахит, развивающийся вследствие дисфункции почечных канальцев. При хроническом течении тирозинемии 1 типа формируются цирроз печени, почечная недостаточность, у пациентов описаны неврологические кризы, напоминающие приступы острой порфирии с болезненными парестезиями, болями в животе и вегетативной недостаточностью, а также повышен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. При подтверждении диагноза вместе с экстренным лечением печеночной недостаточности и диетой с ограничением тирозина назначается препарат **NITISINONE**. При отсутствии ответной реакции в виде улучшения печеночной функции возможна трансплантация печени.

Тирозинемия 2 типа — *глазokoжная тирозинемия* — возникает вследствие дефицита фермента тирозинаминотрансферазы (ген *TAT*, 16q22.2). Клинические проявления заболевания обусловлены отложением кристаллов тирозина в тканях и возникновением воспалительных реакций. Глазные проявления болезни (покраснение, светобоязнь, слезотечение и боль) возникают на первом году жизни пациента, позднее развивается кератит, язвенное поражение, в дальнейшем помутнение роговицы и снижение остроты зрения. На коже ладоней и подошв появляются болезненные, сочетающиеся с гипергидрозом, гиперкератотические папулы. У большинства пациентов развивается интеллектуальный дефицит, реже поведенческие или двигательные расстройства, а также эпилептический синдром. Диагноз устанавливается при обнаружении высокого уровня субстрата (тирозина) в биообразцах. Лечение заключается в применении диеты с ограничением фенилаланина и тирозина.

Тирозинемия 3 типа — наиболее редкая форма тирозинемии возникает вследствие дефицита фермента 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы (ген *HPD*, 12q24.31) и характеризуется мягкой гипертирозинемией. Описаны бессимптомные формы и формы с выраженной неврологической симптоматикой (двигательные нарушения и интеллектуальный дефицит), поражение кожи не характерно. Пациентам с тирозинемией 3 типа также рекомендуется диета с ограничением фенилаланина и тирозина.

Все три формы заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу, поэтому в семьях с выявленными случаями болезни проводится медико-генетическое консультирование, учитывая высокий риск (25%) рождения больного в браке двух носителей патологического гена. В семьях же с подтвержденным молекулярно-генетическим дефектом возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики.

3.3. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ ЦЕПЬЮ (ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДЕМИИ/АЦИДУРИИ) (E71.1)

Органические ацидемии/ацидурии — группа заболеваний нарушенного метаболизма аминокислот с разветвленной цепью, с характерным накоплением карбоксильных кислот. В данной группе выделяют болезнь «кленового сиропа», изовалериановую ацидемию, метилмалоновую ацидемию, пропионовую ацидемию и более редкие формы. Клинические проявления этих заболеваний развиваются у бессимптомных при рождении детей в течение первых дней/месяцев жизни, характеризуются поражением многих органов и систем, но иногда могут вовлекать только ЦНС («церебральные» органические ацидурии). Последние начинаются позднее (юношеские и взрослые формы) и имеют более благоприятное течение.

Изолированное повышение уровня метилмалоновой кислоты (*метилмалоновая ацидемия/ацидурия*) в крови и моче связано с полным или частичным дефицитом одного из двух ферментов или одного кофактора, отвечающих за превращение метилмалонил-коэнзима А в ключевой метаболит цикла Кребса — сукцинил-коэнзим А (гены *MUT*, 6p12.3, *MMAA*, 4q31.21, *MMAVB*, 12q24.11). Дефицит ряда других ферментов также может привести к метилмалоновой ацидемии/ацидурии, но в этих случаях наблюдается сочетанное повышение других веществ, например, гомоцистеина (*метилмалоновая ацидемия/ацидурия с гомоцистинурией*). Манифестация клинических проявлений изолированной метилмалоновой ацидемии/ацидурии чаще всего происходит в период новорожденности: у здорового при рождении ребенка развивается вялость, отказ от пищи,

рвота, гепатомегалия, сонливость, гипотония, гипотермия, кома. В крови пациентов выявляется тяжелый кетоацидоз, гипераммониемия, нейтропения, тромбоцитопения. Нужно отметить, что в течение заболевания периоды относительного здоровья сменяются эпизодами метаболической декомпенсации, спровоцированными интеркуррентными инфекциями, оперативными вмешательствами, стрессом. Вторичные осложнения болезни помимо задержки физического развития включают умственную отсталость, тубулоинтерстициальный нефрит с прогрессирующей почечной недостаточностью, панкреатит, дерматит, иммунодефицит, атрофию зрительных нервов, «метаболические» инсульты. Существует форма болезни, чувствительная к лечению препаратами витамина В12. Диагноз изолированной метилмалоновой ацидемии/ацидурии устанавливается по результату анализа органических кислот в биообразцах с помощью газожидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Подтверждающим методом является и молекулярно-генетический анализ (нахождение у пробанда биаллельных мутаций в одном из генов, связанных с метилмалоновой ацидегией/ацидурией, с подтверждением статуса носительства у родителей). В этом случае семье можно рекомендовать проведение пренатальной диагностики при последующих беременностях. В лечении используется высококалорийная диета с ограничением белка (особенно аминокислот с разветвленной цепью), назначением антибиотиков для подавления кишечной флоры (тем самым снижается образование пропионата – предшественника метилмалоната), добавлением карнитина, витамина В12 (в форме гидроксикобаламина).

Клинические проявления *пропионовой ацидемии/ацидурии* во многом схожи с метилмалоновой ацидегией/ацидурией: также наиболее распространенной является неонатальная форма, реже наблюдаются случаи с поздним началом и интермиттирующим течением (эпизоды относительного благополучия сменяются метаболической декомпенсацией, напоминающей неонатальную форму). К спектру вторичных осложнений добавляется кардиомиопатия. Заболевание обусловлено дефицитом фермента пропионил-коэнзим А-карбоксилазы, который осуществляет превращение пропионил-коэнзима А в метилмалонил-

коэнзим А. Данный фермент состоит из двух субъединиц, которые кодируются генами *PCCA* (13q32.3), *PCCB* (3q22.3); обнаружение биаллельных мутаций в одном из данных генов подтверждает диагноз болезни. Основной метод диагностики: биохимический: повышение содержания пропионовой кислоты в моче, выявляемое с помощью газо-жидкостной хроматографии или повышение содержания метаболитов пропионовой кислоты, выявляемых с помощью масс-спектрометрии. Принципы лечения совпадают с лечением метилмалоновой ацидемии/ацидурии.

Изовалериановая ацидемия/ацидурия возникает вследствие дефицита фермента изовалерил-коэнзим А-дегидрогеназы (*IVD*, 15q15.1) и также характеризуются широким спектром клинических проявлений, совпадающих с описанными выше симптомами, помимо этого, при данном заболевании выделяют специфический признак: запах «потных ног».

Все три болезни имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, что означает высокий (25%) риск заболевания для детей родителей — гетерозиготных носителей мутантного гена, поэтому в семьях рекомендуется проведение медико-генетического консультирования.

3.4. ЛЕЙЦИНОЗ (E71.0)

Болезнь «кленового сиропа» (лейциноз) — редкое заболевание, обусловленное накоплением в организме аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин) вследствие снижения активности мультиферментного комплекса (дегидрогеназа кетокислот с разветвленной цепью (*BCKAD*)). В состав этого комплекса входят 4 субъединицы: E1a (ген *BCKDHA*, 19q13.2), E1b (ген *BCKDHB*, 6q14.1), E2 (ген *DBT*, 1p21.2), E3 (ген *DLD*, 7q31.1). Клиническая картина обусловлена специфическим действием токсичных метаболитов (органических кетокислот), накапливающихся в биологических жидкостях и тканях. Заболевание может протекать в четырех вариантах: классическом, промежуточном, интермиттирующем, тиамин-чувствительном. При классическом (тяжелом) варианте симптомы болезни развиваются на 3–5 день после рождения:

появляется специфический сладковатый запах ушной серы, а затем и мочи, снижение аппетита, вялость, сонливость, двигательные нарушения. Без лечения на 7–10 день жизни развивается кома с дыхательными нарушениями. Промежуточная форма заболевания может развиваться позднее и клинические проявления менее тяжелые. При интермиттирующей форме болезни у бессимптомных с рождения пациентов развиваются эпизоды острой метаболической декомпенсации, спровоцированные белковым катаболизмом из-за травм, инфекций. Такие эпизоды начинаются с повторной рвоты, сонливости, появляются двигательные расстройства (атаксия, дистония), эпилептический синдром. Усиливающийся кетоацидоз приводит к усугублению нарушения сознания. У некоторых пациентов с интермиттирующей формой болезни хороший эффект был получен с применением наряду со специфической диетой препаратов тиамина, что позволило выделить четвертый клинический вариант болезни. Нужно отметить, что в межприступном периоде биохимические показатели у пациентов находятся в пределах нормативных величин. Подтверждающим методом диагностики является определение с помощью газо-жидкостной хроматографии или масс-спектрометрии повышения субстрата (концентрация валина, лейцина, изолейцина, а также патогномоничного аллоизолейцина) в биообразцах. Если с помощью молекулярно-генетической диагностики были выявлены патологические биаллельные мутации у пробанда, а у его родителей подтверждено носительство одной из мутаций, то в данной семье возможно проведение пренатальной диагностики во время последующих беременностей.

Ведение пациентов с лейцинозом включает соблюдение гиперкалорийной диеты с добавками тиамина и ограничением лейцина, изолейцина, валина до минимальных уровней, необходимых для поддержания нормального роста и развития. При лечении острых кризов для удаления токсических продуктов используют перитонеальный диализ и гемодиализ.

3.5. ГОМОЦИСТИНУРИЯ (E72.1)

Гомоцистинурии — это гетерогенная группа заболеваний, отличительной особенностью которых является высокое содержание гомоцистеина в крови и моче. Наиболее часто встречается *классическая гомоцистинурия*, обусловленная недостаточностью фермента цистатион-бета-синтетазы (ген *CBS*, 21q22.3). Клинические проявления развиваются постепенно в школьном возрасте и характеризуются следующими симптомами: прогрессирующая миопия, подвывих хрусталиков, марфано-подобный фенотип (высокий рост, долихостеномелия, сколиоз, деформация грудной клетки и стоп), остеопороз, снижение когнитивных функций (более чем у половины пациентов), эпилепсия, повышение свертывания крови с развитием тромбоемболий. Диагностика заболевания осуществляется путем измерения содержания гомоцистеина в крови, гомоцистеина и метионина в моче, активности фермента цистатион-бета-синтетазы и молекулярно-генетическом исследовании гена фермента. Лечение болезни зависит от степени чувствительности пациента к введению кофакторов поврежденного фермента: у ряда больных получен хороший эффект при приеме пиридоксина в сочетании с препаратами фолиевой кислоты и витамина B12. Пациентам, толерантным к пиридоксину, рекомендуется диета с ограничением метионина. Для снижения уровня гомоцистеина рекомендуется препарат **BETAINE**. Данный препарат может быть использован и при других видах гомоцистинурии, связанных с мутациями в гене фермента метилентетрагидрофолатредуктазы или в генах ферментов, участвующих в обмене кобаламина.

3.6. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА МОЧЕВИНЫ (E72.2, E72.4)

Дефекты цикла синтеза мочевины относятся к наиболее частым наследственным нарушениям обмена веществ. Их манифестация возможна в любом возрасте, однако, наиболее часто заболевания начинаются вскоре после рождения, в первые дни жизни ребенка с сонливости, нарушения вскармливания и прогрессирующей энцефалопатии (нарастающий дефицит сознания с арефлексией, судорожным синдромом), могут наблюдаться внутричерепные кровоиз-

лияния из-за нарушения коагуляции. Необходимым тестом является измерение уровня аммиака крови, который при нарушении обмена мочевины повышается в несколько раз. Повышение содержания аммиака выше 200 мкмоль/л в неонатальном периоде, или выше 100 мкмоль/л в постнатальном периоде свидетельствует о высокой вероятности метаболического заболевания. В качестве экстренных мер по снижению уровня аммиака используются лекарственные препараты (натрий бензоат и натрия-фенилацетат, карбамилглутамат) или экстракорпоральная детоксикация. К заболеваниям, приводящим к нарушению синтеза мочевины относятся заболевания с кодом МКБ-10 E72.2: *аргининемия, аргининянтарная ацидурия, цитруллинемия* и E72.4: *орнитинемия*. Аргининемия обусловлена дефектом фермента аргиназы (ген *ARG1*, 6q23.2), аргининянтарная ацидурия развивается в результате дефекта фермента аргининсукцинатлиазы (ген *ASL*, 7q11.21), цитруллинемия I типа — вследствие дефекта фермента аргининсукцинатсинтазы (ген *ASS*, 9q34.11). Все три перечисленные болезни наследуются по аутосомно-рецессивному типу, помимо биохимического исследования, включающего исследование содержания субстрата и активности соответствующего фермента, для подтверждающей диагностики используется и молекулярно-генетический анализ. Наиболее тяжелым клиническим вариантом нарушения обмена мочевины является дефицит фермента орнитинтранскарбамиллазы, обусловленный мутацией в гене *OTC* (Xp11.4). У мальчиков с мутацией в данном гене тяжелая гипераммониемия развивается на 1–2 день жизни, и заканчивается обычно летально. У девочек клиническая картина вариабельная и зависит от инактивации X-хромосомы в печени, тяжелые проявления болезни наблюдаются у 15-20% пациенток.

3.7. ГЛУТАРОВАЯ АЦИДУРИЯ (E72.3)

Глютарикацидурия (глутаровая ацидурия I типа) обусловлена дефицитом фермента глутарил-КоА-дегидрогеназы (ген *GCDH*, 19p13.13). Дефицит данного фермента приводит к нарушению метаболизма аминокислот лизина, гидроксизина, триптофана и накоплению в биологических жидкостях и тка-

нях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидроксиглутаровой) кислот, оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга. При рождении, как правило, симптомов не наблюдается, но иногда отмечается макроцефалия, диффузная гипотония и беспокойство. Манифестация болезни происходит между 3 и 36 месяцами жизни в виде острого «энцефалитоподобного» приступа, спровоцированного инфекцией, вакцинацией или хирургическим вмешательством. В клинической картине отмечается диффузная мышечная гипотония, двигательные нарушения в виде гиперкинезов, судорожный синдром, гипогликемия, метаболический ацидоз. Иногда заболевание развивается подостро. Характерным нейрорадиологическим симптомом глутаровой ацидурии является симметричное расширение силвиевых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши». Кроме этого симптома на магнитно-резонансных томограммах могут наблюдаться венрикуломегалия, субдуральные гематомы, арахноидальные кисты, задержка миелинизации/демиелинизация и некроз базальных ганглиев головного мозга. Диагноз должен быть заподозрен при наличии клинических проявлений и характерной нейрорадиологической картины, подтвержден количественным исследованием глутаровой кислоты и ее производных в биологических жидкостях с помощью газовой хроматографии или тандемной масс – спектрометрии. При ДНК-диагностике у пациентов выявляются биаллельные мутации в гене *GCDH*, у их родителей подтверждается носительство одной из мутаций. Метаболическая коррекция заболевания представляет собой диетотерапию с ограничением белка, использованием специализированных смесей без лизина и триптофана и добавки карнитина. При правильном лечении после 6-летнего возраста частота «энцефалитоподобных» эпизодов снижается.

Глутаровая ацидурия II типа обусловлена дефицитом электронного транспорта от ФАД-зависимых дегидрогеназ на дыхательную цепь (электронно-транспортный флавопротеин, α - и β - субъединицы, гены *ETF A* (15q24.2) и *ETF B* (19q13.41)) приводит к нарушению окисления жирных кислот, поэтому отнесена к группе заболеваний с кодом E71.3. При этой болезни выделяют три

клинических фенотипа: первые два манифестируют в первые дни или недели жизни пациентов, являются тяжелыми, включают лицевые и церебральные аномалии, кистозную болезнь почек, прогрессирующую энцефалопатию, кардиомиопатию, гипогликемию, метаболический ацидоз; третий — может начинаться в любом возрасте и имеет более легкое течение.

Глутаровая ацидурия III типа вызывается дефицитом глутарил-КоА-оксидазы, отличительных от глутаровой ацидурии I типа клинических симптомов при этом заболевании не описано.

Контрольные вопросы

1. Какие болезни аминокислотного обмена вы знаете?
2. Охарактеризуйте общие механизмы патогенеза болезней аминокислотного обмена.
3. Какая болезнь аминокислотного обмена входит в программу неонатального скрининга?
4. Каковы специфические клинические признаки лейциноза?
5. С каким синдромом сходна клиника гомоцистинурии?
6. Назовите название продуктов генов, мутации которых приводят к развитию болезней аминокислотного обмена.
7. Какие принципы патогенетического лечения используют при тирозинемии?

4. НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЖИРНЫХ КИСЛОТ (E71.3)

В данной группе представлено более десятка заболеваний, причиной которых стал дефицит одного из многочисленных ферментов, участвующих в окислении жирных кислот и обмене кетоновых тел — одного из главных источников клеточной энергии. Несмотря на то, что значительная часть поврежденных ферментов локализована в митохондриях, кодирующие их гены находятся в ядерном геноме. Все болезни наследуются по аутосомно-рецессивному типу, кроме X-сцепленной адренолейкодистрофии (описание данного заболевания будет представлено в разделе «Метаболизм пероксисом»). Как и для многих других обменных заболеваний, клинические проявления представлены разными формами: от тяжелых, непрерывно прогрессирующих неонатальных вариантов с высокой степенью летальности до форм с более поздним (младенческим/детским/взрослым) началом, ремиттирующим течением или даже бессимптомных вариантов. В тяжелых случаях развивается печеночная недостаточность и признаки поражения головного мозга (эпилептический синдром, нарушение сознания (сонливость, кома)). В крови регистрируются гипогликемия, гипокетонемия, реже гипераммониемия, высокий уровень свободных жирных кислот. Важно отметить, что ухудшение состояния при всех заболеваниях возникает при голодании, реже при инфекциях, травмах, поэтому одним из основных принципов ведения пациентов является соблюдение режима питания.

4.1. ДЕФИЦИТ АЦИЛ-КОЭНЗИМ-А ДЕГИДРОГЕНАЗЫ (E71.3)

Это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное дефектом фермента, участвующего в митохондриальном бета-окислении жирных кислот. Частота встречаемости 1:50000 новорожденных. Ген фермента ацил-коэнзим-А дегидрогеназы обозначается *VLCAD* (синоним – *ACADVL*), локализован на 17p.13. Выделяют следующие клинические формы болезни:

1) системная (ранняя неонатальная) — кардиомиопатия, печеночная энцефалопатия, гипокетонемическая гипогликемия;

2) печеночная (манифестация в первые годы жизни) — гипокетонемическая гипогликемия при стрессе, голодании, гепатомегалия вследствие жировой дистрофии печени;

3) миопатическая (поздняя манифестация) — эпизоды мышечной слабости, боли в мышцах.

В диагностике заболевания используется масс-спектрометрия: регистрируется изменение содержания производного карнитина (повышение концентрации тетрадецилоилкарнитина выше 0,7 мкмоль/л) и снижение содержания свободного карнитина ниже 20 мкмоль/л. Подтверждение диагноза осуществляется с помощью молекулярно-генетического метода (поиск биаллельных мутаций в гене *VLCAD/ACADVL* у пробанда и подтверждение статуса носительства одной из мутаций у родителей).

Лечение будет зависеть от формы болезни: в случае тяжелой формы требуется соблюдение диеты с уменьшением содержания длинноцепочечных жирных кислот, но нельзя допускать голодания; в случае легкой формы: не допускать голодания и возможно назначить добавку карнитина.

Контрольные вопросы

1. Какие типы наследования характерны для НБО жирных кислот?
2. Какой тип наследования у адренолейкодистрофии?
3. Назовите клинические формы дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы.
4. Назовите этиологию дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы.
5. Что используют для лечения дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы?

5. БОЛЕЗНИ ОБМЕНА АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ

Азотистые основания входят в состав нуклеиновых кислот и представляют собой производные пурина (Аденин, Гуанин) и пиримидина (Тимин, Урацил, Цитозин). Конечным продуктом катаболизма пуринов является мочевая кислота. Исследование концентрации мочевой кислоты в суточном анализе мочи является одним из важных биохимических методов диагностики нарушенного метаболизма пуринов. Заболевания, обусловленные нарушением метаболизма пуринов и пиримидинов, включают около полутора десятков болезней. Клинические проявления являются полисистемными и включают низкий рост, поражение почек (рецидивирующие инфекции, нефролитиаз, почечная недостаточность), нервной системы (задержка психомоторного развития, эпилептический синдром, глухота, двигательные нарушения, поведенческие расстройства в виде аутизма и аутоагрессии), артриты, мышечные боли, анемию, иммунодефицит с рецидивирующими инфекциями. Для лечения некоторых заболеваний из данной группы используется диета с ограничением пуринов, обильное питье, аллопуринол.

5.1. СИНДРОМ ЛЕША-НИХЕНА (E79.1)

Синдром Леша-Нихена — это заболевание с X-сцепленным типом наследования, частота встречаемости 1:300000 новорожденных. Болезнь впервые описана американским студентом Майклом Лёшем и его научным руководителем, клиническим генетиком и педиатром Биллом Нихеном в 1964 году. Синдром вызван мутациями в гене гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (*HPRT*), локализованном на Xq26, в результате дефекта фермента и образования метаболического блока в организме накапливается мочевая кислота. Клинические проявления развиваются у мальчиков в первые годы жизни в виде хореоатетоза, задержка психоречевого развития, когнитивных и поведенческих нарушений со специфическими приступами аутоагрессии, при которых больные откусывают себе пальцы, ногти, губы и внутреннюю поверхность щек.

Также наблюдается агрессивное поведение по отношению к окружающим, навязчивое поведение, копролалия. Поражение почек включает мочекислый уролитиаз, почечную недостаточность; поражение суставов как при подагре.

В диагностике используется биохимический метод (содержание мочевой кислоты в моче), молекулярно-генетический анализ. Для лечения болезни помимо диеты с ограничением пуринов используется принцип ингибирования синтеза патологического продукта и коррекции выведения: используется препарат аллопуринол, синтетический аналог гипоксантина.

Контрольные вопросы

1. Какие азотистые основания вы знаете?
2. Какие азотистые основания относятся к пуринам и пиримидинам?
3. Охарактеризуйте этиологию, эпидемиологию и патогенез синдрома Леша-Нихена.
4. В чем особенность клиники синдрома Леша-Нихена?
5. Какие лекарства используют для лечения синдрома Леша-Нихена?

6. БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ПОРФИРИНОВ

Порфирины — предшественники гема — образуются в ходе его синтеза из глицина и сукцинил-коэнзима А. При дефекте одного из ферментов, участвующих в биосинтезе гема, возникают порфирии, которые классифицируют на печеночные и эритропоэтические согласно органу, в котором аккумулируются предшественники гема. Также используется клиническая классификация порфирий, в которой порфирии могут проявляться острым поражением нервной системы (острые нейропатии вследствие аккумуляции предшественников порфиринов: δ -аминолевуленовой кислоты и порфобилиногена) или дерматозами (аккумулируются порфирины). Многие порфирии наследуются по аутосомно-доминантному типу (с вариабельной пенетрантностью).

6.1. ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ (E80.2)

Острая перемежающаяся порфирия — наиболее частая и тяжелая форма печеночной порфирии. Частота встречаемости 1:100 000 новорожденных. Причиной развития острой перемежающейся порфирии является дефект третьего фермента в биосинтезе гема: порфобилиногендезаминазы (ген *HMBS* (11q23.3)), что приводит к накоплению предшественников порфиринов в печени (δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена). *Клиника* развиваются после полового созревания, чаще у лиц женского пола и характеризуются острыми приступами боли в животе с тошнотой, рвотой, запорами, сопровождающимися раздражительностью, депрессией, иногда дезориентацией, спутанностью сознания и галлюцинациями. Вскоре развивается неврологическая симптоматика в виде вялых парезов, расстройств чувствительности, прогрессирующей вегетативной недостаточности, которая может привести к летальному исходу. Приступы могут быть спровоцированы голоданием, приемом порфириногенных лекарственных препаратов (сульфаниламиды, барбитураты и др.) и продуктов питания, алкоголя, инфекционными заболеваниями или гормональными изменениями в организме (менструации). Патогномоничным симптомом болез-

ни является изменение под воздействием солнечных лучей окраски мочи (от светло-розовой до темно-красной). *Диагноз* подтверждается при обнаружении повышенной концентрации δ -аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена в моче (есть скрининг-тесты) и снижении (менее 50 %) активности фермента порфобилиногендезаминазы в эритроцитах. Выявляют мутации в гене *HMBS*. В случае развития острого приступа требуется введение больших доз глюкозы и препаратов человеческого гема, а также симптоматическая терапия, направленная на обезболивание, поддержание витальных функций. Для профилактики приступов – избегать приема провоцирующих лекарственных средств и продуктов, а также голодания или низкоуглеводных диет. Следует отметить, что у большинства носителей мутантного гена приступы не развиваются.

Контрольные вопросы

1. Из каких веществ в организме человека образуются порфирины?
2. Какой тип наследования острой перемежающейся порфирии?
3. Охарактеризуйте патогенез острой перемежающейся порфирии.
4. Какие методы лечения острой перемежающейся порфирии вы знаете?
5. Охарактеризуйте клинику острой перемежающейся порфирии.

7. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИСЛИПИДЕМИИ

Лipopоpтеины являются средством транспорта липидов в крови; существует несколько видов лipopоpтеинов (ЛП): высокой плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), промежуточной плотности (ЛППП), очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикроны (Рис. 2). Они представляют собой сферические частицы из одного липидного слоя, в котором гидрофобные головки обращены кнаружи, а гидрофобный хвосты — внутрь сферы. Помимо липидов, ЛП содержат в своей структуре молекулы белков — аipopоpтеины, образующиеся в клетках печени и тонкого кишечника. Хиломикроны самые крупные молекулы, далее по размеру сферических частиц располагаются ЛПОНП > ЛППП > ЛПНП > ЛПВП. Хиломикроны образуются в ворсинках кишечника и переносятся в лимфатическую систему, а далее в кровь. ЛПОНП и ЛПВП синтезируются в печени, а ЛПНП и ЛППП — из ЛПОНП непосредственно в плазме крови.

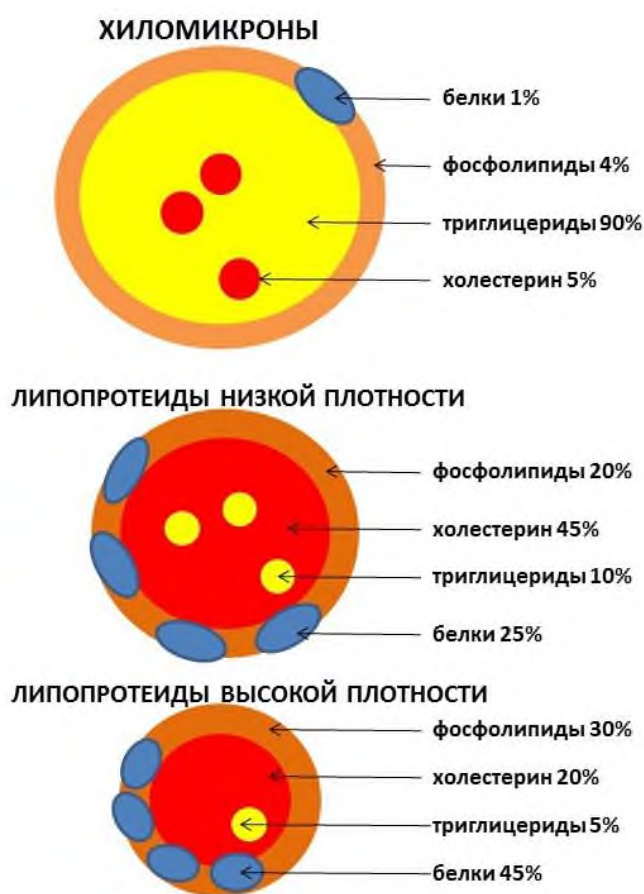


Рис. 2. Схема строения липопротеинов и хиломикронов.

Различают несколько типов дислипидемий, в развитии которых играют роль мутации генов, кодирующих ферменты распада ЛП, апопротеинов структуры самих ЛП, рецепторы к ЛП. Клинические проявления большинства дислипидемий, протекающих с гиперлипидемией, характеризуются ранним развитием атеросклероза и его последствий (инфаркт миокарда, инсульт). Также важно, что многие из дислипидемий имеют аутосомно-доминантный характер наследования и высокую частоту встречаемости в популяциях.

7.1. СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ (E78.0)

Данное заболевание — одна из самых частых болезней обмена веществ: встречается у 1 из 500 человек, обусловлено мутацией в гене рецептора ЛПНП (*LDLR*, 9p13.1).

Клинические проявления у гетерозигот представлены преждевременным развитием атеросклероза, наличием ксантом, ксантелазм, роговичных арок; у пациентов положительный семейный анамнез по сосудистым заболеваниям (обычно инфаркты миокарда).

У гомозигот тяжелый атеросклероз развивается с детства.

Диагностика заболевания осуществляется путем определения холестерина ЛПНП, возможен молекулярно-генетический анализ.

Лечение включает соблюдение диеты с пониженным содержанием насыщенных жиров, лекарственные препараты (холестирамин, статины); у гомозигот холестерол удаляется с помощью специальной процедуры, возможна трансплантация печени.

Контрольные вопросы

1. Какова функция липопротеинов?
2. Какие типы липопротеинов вы знаете?
3. Что такое апопротеины?
4. Назовите этиологию и эпидемиологию семейной гиперхолестеринемии.
5. Каковы методы диагностики и лечения гиперхолестеринемии?

8. БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ГОРМОНОВ

8.1. ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ (E00)

Врожденный гипотиреоз — это группа заболеваний различной этиологии, проявляющихся с рождения в виде снижения функции щитовидной железы. Частота встречаемости 1:5000 новорожденных. Наиболее частой причиной наследственной формы врожденного гипотиреоза являются мутации в гене *TTF1* (тиреоидный фактор транскрипции), который локализован на 14q13.3. Продукт гена связывается с промотором тиреоглобулина и регулирует экспрессию специфичных для щитовидной железы генов. Патогенез болезни связан с дефицитом гормонов щитовидной железы, в результате происходит выработка избытка ТТГ (тиреотропного гормона) и вторичная гипертрофия железы. Вследствие дефицита тироксина (тетрайодтиронина) и трийодтиронина, нарушается внутриутробное и постнатальное развитие. При рождении ребенок с врожденным гипотиреозом имеет крупные размеры и массу тела более 3,5 кг. Характерны отек лица, кистей и стоп, полуоткрытый рот, макроглоссия, грубый голос при плаче, запоры, затяжная желтуха новорожденных, мышечная гипотония, гипотермия. В дальнейшем наблюдается задержка физического и психомоторного развития. Диагностика врожденного гипотиреоза проводится в рамках неонатального скрининга: определение содержания ТТГ в крови. Лечение заболевания основано на принципе замещения конечного продукта - пожизненная гормональная заместительная терапия препаратом левотироксина натрия (L-тироксин, эутирокс).

8.2. ВРОЖДЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ (E25)

Адреногенитальный синдром или врожденная гиперплазия коры надпочечников — группа генетически гетерогенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленная дефектом синтеза стероидных гормонов. Клинические проявления адреногенитального синдрома связаны с избытком тестостерона и дефицитом минералокортикоидов и глюкокортико-

идов. Частота встречаемости 1:15000 новорожденных. Наиболее часто встречается заболевание, обусловленное мутациями в гене 21-гидроксилазы (*CYP21A2*, бр21.3). Данный фермент необходим для синтеза альдостерона в клубочковой зоне и кортизола в пучковой зоне коры надпочечников. В результате метаболического блока происходит компенсаторная гиперпродукция тестостерона в сетчатой зоне (Рис. 3). В результате дефицита альдостерона снижается реабсорбция ионов натрия в почках, возникает полиурия, гипонатриемия, ацидоз. Дефицит глюкокортикоидов приводит к повышению синтеза адренокортикотропного гормона гипофизом, за счет чего и возникает гиперплазия коры надпочечников.



Рис. 3. Схема патогенеза адреногенитального синдрома.

При полном дефиците фермента возникает тяжелая сольтеряющая форма заболевания (в первые дни рождения полиурия, частое срыгивание, обезвоживание, потеря массы тела, сонливость и летальный исход вследствие сердечно-сосудистого коллапса), при частичной недостаточности 21-гидроксилазы развивается простая вирильная форма (у девочек избыточная продукция тестостерона приводит к вирилизации, а у мальчиков – к преждевременному половому созреванию). При неклассической форме болезни у девочек с нормальными при

рождении гениталиями в пубертатном и постпубертатном периодах проявляются гирсутизм, фронтальное облысение и низкого роста. У лиц мужского пола болезнь может не проявиться, но иногда у них выявляются низкий рост, олигоспермия, снижение фертильности. Диагностика заболевания осуществляется в рамках неонатального скрининга по содержанию 17-гидроксипрогестерона в крови. Диагноз подтверждается молекулярно-генетическим анализом. Назначается заместительная гормональная терапия дексаметазоном.

Контрольные вопросы

1. К каким веществам относятся тироксин и кортизол?
2. Какой принцип патогенетического лечения для НБО гормонов?
3. Какие НБО гормонов диагностируются при неонатальном скрининге?
4. Охарактеризуйте этиологию и клинику врожденного гипотиреоза.
5. Охарактеризуйте этиологию, эпидемиологию и клинику врожденной гиперплазии коры надпочечников.

9. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МЕТАЛЛОВ

Наиболее частыми в клинической практике являются нарушения обмена меди (болезнь Вильсона и болезнь Менкеса) и железа (гемохроматоз).

9.1. БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА (E83.0)

Заболевание обусловлено мутациями в гене *ATP7B* (13q14.3). Ген кодирует Cu-зависимую АТФ-азу (печеночную). Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно. Частота встречаемости 1:30000 населения. Клинические проявления заболевания варьируют от тяжелой печеночной формы (гепатит, иногда с молниеносным течением), развивающейся, как правило, в детстве до взрослых форм (20–40 лет), при которых сочетаются признаки поражения печени (гепатит, цирроз с признаками недостаточности всех печеночных функций), центральной нервной системы (экстрапирамидная, мозжечковая симптоматика со снижением когнитивных функций) и других внутренних органов. Патогномичным симптомом заболевания является зеленовато-бурое кольцо отложений меди по периферии радужной оболочки (кольцо Кайзера-Флейшера), обнаруживаемое при исследовании с помощью щелевой лампы. При отсутствии лечения болезнь приводит к летальному исходу через 2–6 лет после манифестации. Для подтверждения заболевания требуется обнаружить снижение концентрации церулоплазмينا крови и повышение экскреции меди с мочой. Дополнительным диагностическим тестом является обнаружение биаллельных мутаций в гене *ATP7B*. Лечение болезни заключается в выведении меди из организма с помощью препаратов – комплексообразователей (D-пеницилламин) или препаратов цинка. При прогрессировании печеночной недостаточности, несмотря на адекватное лечение, рекомендуется трансплантация печени. В большинстве случаев, при ранней диагностике и своевременно начатом лечении, прогноз благоприятный.

9.2. БОЛЕЗНЬ МЕНКЕСА (E83.0)

Заболевание обусловлено мутациями в гене *ATP7A* (Xq21.1). Ген кодирует Cu-зависимую АТФ-азу (кишечную), необходимую для всасывания в кишечнике меди. Частота встречаемости 1:300 000 населения. Клинические проявления заболевания представлены в следующих формах: классическая (наиболее часто), синдром «затылочного рога», дистальная моторная нейропатия. Классическая форма начинается в инфантильном периоде (обычно в 3–6 месяцев) с неврологических проявлений (задержка психомоторного развития, эпилепсия, двигательные расстройства), сочетается со своеобразным дефектом волос («перекрученные волосы») и повышенной растяжимостью кожи. Заболевание носит прогрессирующий характер, стабилизация его возможна при раннем начале (до 10–дневного возраста) введения препаратов меди (медь-гистидин). Синдром «затылочного рога» проявляется в ювенильном или взрослом возрасте в виде повышенной растяжимости кожи, экзостозов (затылочный рог), диареи, ортостатической гипотензии. Дистальная моторная нейропатия, ассоциированная с *ATP7A*-геном манифестирует во взрослом возрасте, характеризуется наличием дистальных парезов конечностей с минимальными чувствительными расстройствами. Диагноз болезни подтверждается биохимическим методом (снижение меди и церулоплазмينا крови), а также молекулярно-генетическим анализом (поиск мутаций в гене *ATP7A*).

9.3. ГЕМОХРОМАТОЗ (E83.1)

Наследственный гемохроматоз (группа генетически гетерогенных заболеваний) характеризуется накоплением избытка железа в паренхиматозных органах, приводящим к их тяжелому поражению (цирроз, диабет, кардиомиопатия, артрит). Наиболее часто встречается наследственный гемохроматоз 1 типа, обусловленный мутациями в гене *HFE* (16p22.2). Заболевание манифестирует в возрасте 40–50 лет, причем мужчины заболевают чаще, чем женщины. Клинические проявления включают гепатоспленомегалию, цирроз печени, кардиомиопатию, гипогонадизм, сахарный диабет, гиперпигментацию; у пациентов

повышен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Диагноз подтверждается биохимическим методом (в крови исследуется содержание железа, трансферрина, ферритина), а также молекулярно-генетическим анализом (есть мажорные мутации). Лечение заключается в ограничении поступления железа с пищей, коррекции выведения железа (дефероксамин), регулярной флеботомии (с целью удаления железа с кровью).

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте этиологию и клинику болезни Менкеса.
2. Какие лекарства используются для лечения гемохроматоза?
3. Охарактеризуйте этиологию и клинику болезни Вильсона-Коновалова.
4. В чем принципиальное отличие патогенеза болезни Менкеса и Вильсона-Коновалова?
5. Какие лекарства используют для лечения болезней Менкеса и Вильсона-Коновалова?

10. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ

Митохондрии — органоиды эукариотических клеток, выполняющие разные функции: окисление органических веществ с синтезом молекул АТФ, генерирование реактивных форм кислорода, внутриклеточный гомеостаз кальция, роль в программируемой клеточной смерти (апоптозе).

Митохондриальные болезни обусловлены нарушениями ферментов или ферментных комплексов, участвующих в выполнении одной или нескольких функций митохондрий. Классифицировать митохондриальные болезни можно в соответствии с их клиническими признаками, ферментным дефектом или специфическим молекулярно-генетическим дефектом.

Клиническое обследование при подозрении на митохондриальное заболевание должно включать полную оценку функции органов с повышенной энергетической потребностью (мышц, ЦНС) и детальную оценку других систем и органов (слух, зрение, эндокринная система, ЖКТ, печень, почки, кровь, кожа и ее придатки (волосы)).

Митохондриальное заболевание следует заподозрить у пациента с мышечным заболеванием и вовлечением двух дополнительных систем (одной из них может быть ЦНС) или с заболеванием ЦНС и вовлечением двух дополнительных систем (одной из них может быть мышечная), или мультисистемное заболевание (которое может включать поражение мышц/ЦНС).

Не существует одного диагностического теста на митохондриальное заболевание. Для подтверждения диагноза требуется использовать ряд методов: лабораторные и инструментальные данные по всем системам организма; биохимические исследования крови и других жидкостей (лактат, соотношение лактат/пируват); гистохимические изменения в мышечных биоптатах (феномен «рваных красных волокон» и др.); молекулярно-генетическая диагностика (мутации в ядерной и митохондриальной ДНК).

В настоящее время для подавляющего большинства митохондриальных болезней нет эффективного лечения. Основу лечения таких пациентов составляет симптоматическая терапия.

10.1. СИНДРОМ КЕРНСА-СЕЙРА (H49.8)

Синдром Кернса-Сейра (KSS, Kearns-Sayre syndrome) обусловлен крупными делециями (реже дупликациями) митохондриальной ДНК (mtDNA), которые подтверждаются при молекулярно-генетическом исследовании.

Основными клиническими проявлениями являются пигментная ретинопатия и прогрессирующий наружный офтальмопарез (офтальмоплегия), которые манифестируют до 20-летнего возраста.

Дополнительными признаками являются блокада сердечной проводимости, мозжечковая атаксия, изменение содержания белка в ликворе. К другим проявлениям относятся низкий рост, тугоухость, гормональный дефицит. Лечение заболевания симптоматическое.

10.2. СИНДРОМ MELAS (G71.3)

Синдром MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic acidosis, And Stroke-like episodes) — митохондриальная энцефаломиопатия с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами обусловлена мутациями в генах митохондриальной ДНК (mtDNA): *MT-TL1*, *MT-TQ*, *MT-TH*, *MT-TK*, *MT-TS1*, *MT-ND1*. Данные гены обозначают в соответствии с принадлежностью к митохондриям (MT — Mitochondrially encoded) и тем, что они кодируют (например, TL1 — tRNA Leucine 1, то есть кодирует митохондриальную тРНК лейцина-1).

Самая частая мутация, обнаруживаемая при данном синдроме — m. 3243A>G (ген *MT-TL1*).

Заболевание манифестирует в возрасте 5–15 лет с головной боли (мигрень), прогрессирующей наружной офтальмоплегии, острыми инсультоподобными эпизодами с двигательными, зрительными, речевыми расстройствами, ту-

гоухостью, деменцией, миопатией, а также задержкой роста, сахарным диабетом, кардиомиопатией, поражением почек. Лечение заболевания симптоматическое.

10.3. СИНДРОМ MERRF (G71.3)

Синдром MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers) — миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами, также обусловлена мутациями в генах mtDNA: *MT-TK*, *MT-TL1*, *MT-TH*, *MT-TS1*, *MT-TS2*, *MT-TF*. Самая частая мутация, обнаруживаемая при данном синдроме — m. 8344G>A (ген *MT-TK*). Заболевание дебютирует в возрасте 5-15 лет с эпилепсии, также у пациентов развивается энцефаломиопатия, нейропатия, прогрессирующая деменция, иногда множественный симметричный липоматоз. Лечение заболевания симптоматическое.

Контрольные вопросы

1. В чем отличие митохондрий от других органоидов клеток?
2. Какие особенности клиники митохондриальных болезней?
3. Какие биохимические критерии диагностики митохондриальных болезней вы знаете?
4. В чем сходство и отличие различных митохондриальных болезней?
5. Каковы клинико-генеалогические характеристики митохондриального типа наследования?

11. МЕТАБОЛИЗМ ПЕРОКСИСОМ (ПЕРОКСИСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ)

Важнейшие функции пероксисом включают β -окисление очень длинно-цепочечных жирных кислот, промежуточных продуктов синтеза желчных кислот, α -окисление 3-метил жирных кислот (например, фитановой кислоты), биосинтез этерифицированных липидов. Клинические проявления патологии пероксисом возникают в неонатальном периоде (как правило, очень тяжелая, быстро прогрессирующая симптоматика, например, синдром Цельвегера) или позднее: в детском (X-сцепленная адренолейкодистрофия и болезнь Рефсума) или даже взрослом возрасте (X-сцепленная адренолейкодистрофия). Клиническая картина представлена широким спектром симптомов, включающих поражение ЦНС и ПНС (мышечная гипотония, судорожный синдром, глухота, ретинопатия, катаракта, слепота, двигательные нарушения), укорочение проксимальных отделов конечностей, поражение ЖКТ (гепатит, цирроз, гепатомегалия), дисморфические черты (высокий лоб, увеличение родничков, сглаженные супраорбитальные выступы, эпикант, микрогнатия). Диагноз подтверждается биохимическим методом (исследование содержания субстратов, активность ферментов) и молекулярно-генетическим методом (поиск мутаций в соответствующих генах). Для большинства пероксисомных болезней лечение является симптоматическим, для X-сцепленной адренолейкодистрофии может быть рекомендована трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и использование «масла Лоренцо».

11.1. СИНДРОМ ЦЕЛЬВЕГЕРА (Q87.8)

Синдром Цельвегера впервые был описан американским педиатром Гансом Цельвегером в 1964 году.

Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно, встречается с частотой 1:50000 новорожденных и обусловлено мутациями в генах пероксинов *PEX1*, *PEX2*, *PEX3*, *PEX5*, *PEX6*, *PEX10*, *PEX12*, *PEX13*, *PEX14*, *PEX16*, *PEX19*, *PEX26*.

В 60% случаев — в гене *PEX1* обнаруживаются мажорные мутации с.2528G>A, с.2097_2098insT.

Клинические признаки болезни проявляются с рождения и прогрессируют: выраженная гипотония, судороги, дисфункция печени (желтуха, холестаз), укорочение проксимальных отделов конечностей, глухота, ретинопатия, катаракта, пахиполимикрогирия (на мр-томограммах головного мозга).

Характерны дизморфии: плоское лицо, высокий лоб, монголоидный разрез глаз, эпикант, уплощенный затылок, микрогнатия.

Диагностика синдрома основывается на биохимическом анализе крови — определяют нарушение метаболизма жирных кислот пероксисом: повышение соотношения C26/C22 и C24/C22 в плазме и снижение концентрации плазмалогенов C18 и C16 в эритроцитах.

Проводят также секвенирование генов пероксинов для выявления мутаций. Лечение симптоматическое, большинство детей умирают в 1 год жизни.

11.2. БОЛЕЗНЬ РЕФСУМА (G60.1)

Болезнь Рефсума (Refsum disease) обусловлена накоплением в организме фитановой кислоты из-за дефекта фермента фитаноил-КоА гидроксилазы (ген *РНУН*, 6q22), реже — дефекта рецептора PTS2 (ген *PEX7*, 6q22-24).

Клинические признаки болезни появляются в детском или юношеском возрасте. Появляются и прогрессируют полинейропатия, мозжечковая атаксия, глухота, потеря обоняния (аносмия), снижение остроты и концентрическое сужение полей зрения, ночная слепота, пигментный ретинит, ксеродермия кожи. Интеллект, как правило, не страдает.

Диагностика заболевания основана на биохимическом методе (определение содержания фитановой кислоты) и молекулярно-генетическом методе (обнаружение мутаций в генах *РНУН* или *PEX7*).

Лечение основано на строгом соблюдении диеты с ограничением продуктов — источников фитановой кислоты (молока, зеленых растений) и животных жиров жвачных животных и некоторых рыб (тунец, треска, пикша). Проводится также плазмаферез для удаления фитановой кислоты.

11.3. АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ (E71.3)

Адренолейкодистрофия — заболевание, характеризующееся накоплением в организме жирных кислот. X-сцепленный рецессивный тип наследования. Частота встречаемости 1:20000 мальчиков. Болезнь развивается из-за дефицита белка — транспортера очень длинноцепочечных жирных кислот в пероксисомы (ALD). Ген белка локализован на длинном плече X-хромосомы (*ABCD1*, Xq28). Возраст манифестации и спектр клинических симптомов могут варьировать. Самая тяжелая форма: детская церебральная форма начинается в возрасте 4–12 лет с поведенческих нарушений, зрительных, слуховых нарушений, атаксии, прогрессирующей потери когнитивных функций, на мр-томограммах головного мозга признаки лейкодистрофии, также отмечается снижение кортизола в плазме крови. Адреномиелонейропатия развивается у молодых мужчин, редко — у женщин-носительниц, в виде спастического парапареза ног в сочетании с полинейропатией, дисфункции сфинктеров, надпочечниковой недостаточности. Еще одним вариантом является изолированная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона). Диагностика основана на определении уровня жирных кислот с очень длинными цепями в плазме крови больных и молекулярно-генетическом анализе (мутация в гене *ABCD1*).

В лечении болезни применяется диетотерапия с ограничением в пище жирных кислот с очень длинными цепями, а также «масло Лоренцо» (смесь триолеата глицерина и глицерилтриэруката в соотношении 4:1) для ингибирования эндогенного удлинения жирных кислот. Трансплантация костного мозга наиболее эффективна на пресимптоматической стадии.

Контрольные вопросы

1. Какие функции выполняют пероксисомы в клетках человека?
2. Какие методы лечения пероксисомных болезней вы знаете?
3. Охарактеризуйте особенности клинических проявлений синдрома Целльвегера, болезни Рефсума и адренолейкодистрофии.
4. Мутации в каких генах вызывают пероксисомные болезни?
5. Какие методы диагностики используются для выявления пероксисомных болезней?

12. МЕТАБОЛИЗМ ЛИЗОСОМ (ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ)

Лизосомы — это мембранные органеллы клеток всех эукариот, содержащие ферменты и поддерживающие кислую рН для расщепления различных молекул и соединений. Генетические дефекты лизосомных ферментов обычно приводят к накоплению нерасщепленных субстратов внутри органеллы и вызывают прогрессирующее нарушение функции разных систем и органов (соединительная ткань, хрящ, костная ткань, нервная система, паренхиматозные органы). Возраст манифестации различных лизосомных заболеваний может варьировать в широких пределах (от инфантильных до взрослых форм).

Для клинических проявлений лизосомных болезней характерно постепенное начало, прогрессирующее течение, но без острых метаболических кризов.

Вовлечение нервной системы на ранних этапах характеризуется мышечной гипотонией, задержкой моторного, а затем и психоречевого развития, в случаях болезней накопления с преимущественным поражением нервной системы добавляются двигательные нарушения (атаксия, центральные парезы, эпилептический синдром). При некоторых лизосомных заболеваниях находят симптом «вишневой косточки» в области макулы.

Для большинства лизосомных болезней характерна органомегалия (увеличение печени, селезенки, сердца). Вовлечение соединительной ткани, хряща и костей приводит к появлению специфических дисморфических признаков: «грубые черты лица», множественный дизостоз.

В зависимости от нарушения функции фермента и накопления субстрата различают мукополисахаридозы, сфинголипидозы, нейрональный цероид-липофусциноз, заболевания с преимущественным дефектом экспорта из лизосом.

Диагностика заболеваний проводится с использованием инструментальных методов исследования клинически вовлеченных органов и систем (скелет, паренхиматозные органы, органы зрения и слуха, нервная система), специаль-

ных биохимических тестов (определение гликозаминогликанов крови и мочи, исследование активности ферментов в лейкоцитах или фибробластах, в том числе и хитотриазидазы), а также молекулярно-генетического анализа.

В настоящее время разработаны и применяются для лечения лизосомных болезней следующие подходы: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (МПС I типа, болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия); ферментозаместительная терапия (болезнь Гоше, Фабри, Помпе, МПС I, II, VI, IVA типов).

12.1. СФИНГОЛИПИДОЗЫ

Сфинголипиды являются основными компонентами клеточных мембран. Для всех сфинголипидозов характерен общий патогенез — внутриклеточные накопления специфических сфинголипидов в головном мозге, костном мозге, легких, печени и селезенке, которые вызывают характерные клинические проявления. В зависимости от особенностей строения сфинголипидов, накопление которых происходит в организме, выделяют ганглиозидозы (GM₁- и GM₂-ганглиозидозы), церебросидозы (болезнь Гоше, Краббе, метахроматическая лейкодистрофия), а также патологию сфингомиелина (болезнь Нимана-Пика).

12.1.1. GM₁-ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса) (E75.0)

Заболевание обусловлено недостаточностью фермента гексаминидазы А (ген *HEXA*, 15q23), наследуется аутосомно-рецессивно.

Частота встречаемости 1:320000 новорожденных в мире; характерна высокая распространенность гетерозиготного носительства (3%) и значительно большая частота встречаемости болезни у евреев-ашкеназов 1:3500 новорожденных.

Патогенез болезни связан с накоплением в ЦНС ганглиозидов. В зависимости от возраста манифестации и тяжести течения различают 3 клинические формы:

1) детская — смерть в возрасте до 4 лет (через полгода после рождения отмечается мышечная гипотония, которая сменяется спастикой, появляются расстройства глотания, слепота, глухота);

2) подростковая форма — смерть до 16 лет (дисфагия, дизартрия, атаксия, спастический тетрапарез);

3) взрослая форма манифестация в 20–30 лет (прогрессируют неврологические симптомы — атаксия, дисфагия, дизартрия, снижение когнитивных навыков, психические отклонения).

На глазном дне у пациентов выявляется симптом «вишневой косточки», гепатоспленомегалия обнаруживается редко (обычно при варианте болезни Сандхофф). Для *диагностики* биохимический метод (определение активности фермента гексаминидазы) и молекулярно-генетический анализ (определение мутаций в гене *HEXA*). Лечение симптоматическое.

12.1.2. Болезнь Краббе (E75.2)

Заболевание обусловлено недостаточностью фермента галактоцереброзидазы (ген *GALC*, 14q31), вследствие чего в ЦНС накапливаются галактозилцерамиды, что вызывает гибель олигодендроцитов и распад миелиновых волокон с образованием глобоидных клеток (вследствие накопления включений).

Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу, частота встречаемости 1: 100000.

Выделяют несколько форм болезни, отличающихся по возрасту манифестации, степени тяжести клинических проявлений и скорости прогрессирования. Наиболее часто встречается инфантильная форма с возрастом дебюта 3–6 месяцев и проявляющаяся повышенной возбудимостью ребенка, повышением start-рефлекса, нарушением кормления, гипертермией, затем формируется спастический тетрапарез, слепота, глухота.

Диагностика заболевания включает определение активности фермента (галактоцереброзидазы) в лейкоцитах крови и молекулярно-генетический анализ (выявление мутаций в гене *GALC*).

Лечение болезни является симптоматическим, предполагается эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в досимптоматическом периоде.

12.1.3. Болезнь Ниманна-Пика (E75.2)

Болезнь Ниманна-Пика является генетически и клинически гетерогенным заболеванием. Выделяют несколько подтипов болезни: А, В, С, Д, Е. Причиной болезни Ниманна-Пика типов А и В является дефект фермента сфингомиелиназы (ген *SMPD1*, 11p15).

Тип А манифестирует в неонатальном периоде с задержки моторного развития, мышечной гипотонии, нарушении вскармливания, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, позднее формируется задержка нервно-психического развития, глухота, слепота.

Тип В начинается в позднем инфантильном периоде или детском возрасте с гепатоспленомегалии, задержки роста, интеллект, как правило не нарушается. Диагноз подтверждается биохимическим методом (активность фермента сфингомиелиназы) и молекулярно-генетическим анализом.

Причиной болезни Ниманан-Пика типа С является нарушение лизосомального транспорта холестерина, что приводит к его накоплению в лизосомах. Выявлено два мутантных гена: *NPC1* (18q11.2) и *NPC2* (14q24.3), первый вызывает заболевание в большинстве случаев (95%), второй вызывает болезнь лишь в 5% случаев. Возраст начала заболевания варьирует в широких пределах: от перинатального до 50 лет и старше. В клинической картине отмечается гепатоспленомегалия с длительной холестатической желтухой, которая может спонтанно регрессировать или прогрессировать с развитием фатальной печеночной недостаточности. В большинстве случаев тяжесть болезни определяется неврологической симптоматикой. В 20% случаев неврологические симптомы развиваются в раннем детском возрасте, приводя к задержке психомоторного развития, двигательным нарушениям в виде тетрапареза, атаксии. В 60–70% случаев неврологическая симптоматика в виде мозжечковой атаксии и дизартрии, катаплексии, дистонии, судорожного синдрома, вертикального пареза взора (достаточно спе-

цифический признак) и прогрессирующего слабоумия развивается в возрасте от 3 до 15 лет. Лишь в 10% случаев неврологические симптомы развиваются в более позднем возрасте с высокой частотой психических расстройств.

Для подтверждения диагноза используется цитохимический метод (обнаружение накопления производных холестерина в фибробластах, тест с филипином), молекулярно-генетический метод для обнаружения биаллельных мутаций в генах: *NPC1* и *NPC2*.

Для лечения может быть рекомендован препарат **Miglustat** — конкурентный ингибитор фермента глюкозилцерамидсинтазы, катализирующей первый фиксированный этап синтеза гликофинголипидов.

12.1.4. Болезнь Фабри (E75.2)

Болезнь Фабри (болезнь Андерсена-Фабри) обусловлена дефицитом фермента α -галактозидазы А (ген *GLA*, Xq22.1).

Заболевание наследуется по X-рецессивному типу, частота встречаемости 1:40 000 новорожденных.

Патогенез болезни связан с накоплением в ЦНС, ПНС, роговице и почках глоботриаозилцерамида. Заболевание представлено широким спектром клинических симптомов: неврологических, кожных, почечных, кардиальных, глазных. В отличие от болезней с классическим X-сцепленным рецессивным типом наследования, клинические проявления болезни Фабри могут развиваться и у женщин-носительниц мутантного гена.

Наиболее частым симптомом является жгучая или колющая нейропатическая боль, локализованная в кистях и стопах, иногда протекающая в виде кризов с особо мучительной болью.

Среди других проявлений следует отметить кожную симптоматику в виде специфических ангиокератом, поражение почек с развитием нефросклероза и почечной недостаточности, помутнение роговицы, снижение слуха, хроническую усталость, цереброваскулярные нарушения (инсульты), кардиальную патологию (гипертрофия миокарда, аритмии с риском внезапной смерти).

Диагностика заболевания основана на измерении количества накопленного субстрата, измерении активности фермента в лейкоцитах крови, а также молекулярно-генетическом анализе (выявление патогенных мутаций в гене *GLA*).

В лечении применяется фермент — заместительная терапия препаратами: **Agalsidase alfa** или **Agalsidase beta**.

12.1.5. Болезнь Гоше (E75.2)

Болезнь Гоше является заболеванием, при котором нарушается синтез гликофинголипидов вследствие дефицита фермента бета-глюкоцереброзидазы (*GBA*, 1q22).

Выделяют три основных клинических фенотипа (типы 1,2,3), а также вариант поражения плода (отсутствие двигательной активности и анасарка) и вариант с поражением сердца (болезнь Гоше-офтальмоплегия-сердечно-сосудистые кальцификаты).

В большинстве случаев встречается болезнь Гоше 1 типа, она является хронической ненеуропатической формой заболевания. У пациентов наблюдаются гепатоспленомегалия, панцитопения, поражение костей (боли, порой приобретающие особо мучительный характер «костные кризы», некрозы, патологические переломы).

Болезнь Гоше 2 типа — острая нейропатическая форма — характеризуется острым началом в младенчестве, быстро прогрессирующей дисфункцией ствола мозга и приводит к смерти до 2-летнего возраста.

Болезнь Гоше 3 типа — подострая нейропатическая форма — возникает в детстве и характеризуется наряду с системными проявлениями клиникой прогрессирующей энцефалопатии (глазодвигательные расстройства, атаксия, миоклонус-эпилепсия).

Накапливающиеся в клетках ретикулоэндотелиальной системы, печени, селезенки, костного мозга глюкоцереброзиды приводят к появлению специфических клеток Гоше, которые могут быть идентифицированы при исследовании биоптата. Также для подтверждения диагноза следует измерить активность

фермента бета-глюкоцереброзидазы и провести ДНК-диагностику, направленную на поиск биаллельных мутаций в гене фермента.

В настоящее время используются два подхода к лечению заболевания: фермент-заместительная терапия препаратами **Imiglucerase** или **Velaglucerase alfa**, **Taliglucerase alfa**, а также субстрат-редуцирующая терапия: **Miglustat**, **Eliglustat**. Хороший эффект получен при лечении 1 типа заболевания. Для 2 типа заболевания это лечение неэффективно.

12.2. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Мукополисахаридозы (МПС) — группа заболеваний, обусловленных генетическим дефектом ферментов расщепления углеводной части молекулы гликозаминогликанов с их накоплением в организме. Выделяют 7 типов МПС:

- I — Hurler/Scheie syndrome — синдром Гурлера/Шейе (*IDUA*, 4p16)
- II — Hunter syndrome — синдром Хантера (*IDS*, Xq28);
- III — Sanfilippo syndrome — синдром Санфилиппо А (*SGSH*, 17q25), В (*NAGLU* – 17q21), С (*HGNAT*, 8p11), D (*GNS*, 12q14);
- IV — Morquio syndrome — синдром Моркио А (*GALNS*, 16q24.3), В (*GLB1*, 3p22);
- VI — Maroteaux-Lamy syndrome — синдром Марото-Лами (*ARSB*, 5q14);
- VII — Sly syndrome — синдром Слая (*GUSB*, 7q11);
- IX — Natowicz syndrome — синдром Натовича (*HYAL1*, 3p21).

12.2.1. Синдром Гурлера/Шейе (E76.0)

Мукополисахаридоз I типа обусловлен полным отсутствием (вариант Гурлер (Hurler)) или недостаточностью (вариант Шейе (Scheie) и Гурлер-Шейе (Hurler-Scheie)) фермента α -L-идуронидазы (*IDUA*, 4p16.3). Аутосомно-рецессивное наследование. Частота встречаемости 1:100000 новорожденных.

При тяжелой форме Гурлер ведущие симптомы в виде деформации скелета, задержки моторного и умственного развития появляются в возрасте 6–8 ме-

сяцев. Другие проявления заболевания включают помутнение роговицы, гепатоспленомегалию, грыжи, тугоподвижность суставов, ринит, тугоухость, шумное дыхание, кардиальную патологию (поражение клапанов, миокарда, эндокарда, магистральных сосудов), лицевые дисморфии и гирсутизм. После двухлетнего возраста формируется гидроцефалия. Пациенты с вариантом Шейе имеют нормальный или почти нормальный рост и интеллект, из признаков болезни присутствуют помутнение роговицы, тугоподвижность суставов, синдром запястного канала, поражение аортального клапана. Сужение позвоночного канала в шейном отделе может привести к развитию у больных спастического тетрапареза. У пациентов с промежуточным вариантом (вариант Гурлер-Шейе) наблюдаются симптомы поражения скелета и внутренних органов разной степени на фоне нормального или почти нормального интеллекта.

В диагностике заболевания используется биохимический метод (повышение в моче уровня дерматансульфатов и гепарансульфатов и определение активности фермента α -L-идуронидазы в лейкоцитах крови), а также молекулярно-генетический анализ.

Для данной болезни разработана патогенетическая терапия замещение функции фермента при помощи препарата **Aldurazyme**, в случае ранней диагностики эффективна трансплантация гемопоэтических клеток.

12.2.2. Синдром Хантера (E76.1)

X-сцепленный рецессивный тип наследования.

Частота встречаемости 1:100000 новорожденных.

Причиной болезни является полный или частичный дефицит фермента идуронат-сульфатазы (ген *IDS*, Xq28), в результате происходит накопление тех же самых гликозаминогликанов, что и при МПС I: дерматансульфатов и гепарансульфатов.

Первые симптомы болезни появляются у мальчиков с МПС II от 18 месяцев до 4-летнего возраста в виде повторных респираторных инфекций, осложненных отитами, рецидивирующих пупочной и паховых грыж, гепатоспленоме-

галии, тугоподвижности суставов, макроцефалии и поражения кожи (участки, напоминающие апельсиновую корку на плечах, спине, бедрах).

Специфический симптом огрубления черт лица становится очевидным в промежутки от 2 до 4 лет, при легких случаях болезни — позднее.

В случае тяжелого течения болезни наблюдается ранний регресс психомоторного развития и существенное сокращение продолжительности жизни, при легких формах — интеллект и продолжительность жизни почти не страдают.

Диагноз подтверждается обнаружением повышенного количества дермансульфатов и гепарансульфатов в суточной моче, а также по снижению активности фермента в лейкоцитах крови и по наличию мутации в гене *IDS*.

Для лечения разработана ферментозаместительная терапия (препараты **Idursulfase**).

12.2.3. Синдром Санфилиппо (E76.2)

Мукополисахаридоз III (синдром Санфилиппо) обусловлен дефицитом разных ферментов, но при этом в лизосомах накапливается один тип гликозаминогликанов — гепарансульфат.

Различают четыре клинически неотличимых варианта заболевания:

- тип А: (дефицит фермента гепарансульфатазы, ген *SGSH*, 17q25.3);
- тип В (- α -N-ацетилглюкозаминидазы, ген *NAGLU*, 17q21.2);
- тип С (- α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, ген *HGSNAT*, 8p11.21);
- тип D (- N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатазы, ген *GNS*, 12q14.3).

Заболевание манифестирует на втором году жизни ребенка, при этом соматические изменения являются незначительными: отставание в росте, небольшие скелетные изменения, иногда выявляется легкая степень гепатоспленомегалии.

Однако психическое развитие ребенка начинает заметно отставать, начинается постепенный распад приобретенных моторных и психических навыков.

Развернутая картина болезни представлена грубыми нарушениями поведения, деменцией, часто судорожным синдромом, ригидностью суставов, гепатоспленомегалией. Огрубление черт лица выражено слабо.

Диагностика основывается на обнаружении повышенного уровня гепарансульфата в суточной моче, для определения типа заболевания необходимо исследовать активность одного из четырех ферментов в лейкоцитах крови или фибробластах, а также провести молекулярно-генетическую диагностику для выявления биаллельных мутаций в одном из соответствующих генов у пробанда с подтверждением статуса носительства у родителей.

Лечение синдрома Санфилиппо симптоматическое.

12.2.4. Синдром Моркио (E76.2)

Мукополисахаридоз IV — синдром Моркио вызван дефицитом двух ферментов: галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (тип А, ген *GALNS*, 16q24.3) или β -D- галактозидазы (тип В, ген *GLB1*, 3p22.3), при этом в соединительной ткани откладывается кератансульфат. Аутомно-рецессивный тип наследования.

Болезнь проявляется на втором году жизни ребенка отставанием роста, выраженными скелетными деформациями (платиспондилия, сколиоз, кифоз, деформация грудной клетки, X-образная деформация коленей).

Нарушается двигательная функция, как вследствие скелетных аномалий, так и вследствие вторичных неврологических осложнений, обусловленных компрессией неврологических структур, чаще шейных сегментов спинного мозга.

Рост ребенка значительно снижен.

Также отмечается увеличение печени, потеря слуха, помутнение роговицы, дыхательные нарушения, патология клапанного аппарата. Интеллект обычно не нарушен.

Диагноз подтверждается на основании повышенного уровня кератансульфата в суточной моче, снижения активности одного из двух названных ферментов в лейкоцитах крови или фибробластах.

Молекулярно-генетическая диагностика направлена на поиск биаллельных мутаций в одном из двух генов: *GALNS* или *GLB1* у пробанда с подтверждением статуса носительства у родителей.

Для лечения типа 4А разработана ферментозаместительная терапия (препарат **Elosulfase alfa**).

12.2.5. Синдром Марото-Лами (E76.2)

Синдром Марото-Лами обусловлен дефицитом фермента арилсульфатазы В, вследствие мутаций в его гене *ARSB*, расположенном на 5q14.1. В результате в организме накапливается гликозаминогликан: дерматансульфат. *Клиническая картина* представлена как мягкими, медленно прогрессирующими вариантами, так и быстро прогрессирующими тяжелыми формами. Характерными являются низкий рост, множественный дизостоз, тугоподвижность суставов. Другие клинические симптомы включают патологию клапанного аппарата, дыхательные расстройства, гепатоспленомегалию, частые синуситы, отиты, потерю слуха, помутнение роговицы, глаукому, пупочную или паховые грыжи. Хотя интеллектуальный дефицит отсутствует, неврологическая симптоматика, как правило, возникает: компрессия шейных сегментов спинного мозга, гидроцефалия, ведущая к атрофии зрительных нервов и слепоте. *Диагноз* болезни подтверждается определением повышенного уровня дерматансульфата в суточной моче и выявлением снижения активности фермента в культуре лейкоцитов или фибробластов, а также выявлением биаллельных мутаций в гене арилсульфатазы В у пробанда с подтверждением статуса носительства у его родителей. Помимо симптоматического лечения, связанного, в основном, с хирургической коррекцией скелетных дисплазий, в последние годы успешно применяется ферментозаместительная терапия препаратом **Galsulfase**.

12.2.6. Синдром Слая (E76.2)

Заболевание обусловлено дефектом фермента β -глюкуронидазы (*GUSB*, 7q11.21), аутосомно-рецессивный тип наследования. Частота встречаемости 1:1250 000 новорожденных. *Клиническая картина* включает задержку психомоторного развития, гепатоспленомегалию, скелетные дисплазии (тораколумбальный кифоз, килевидная деформация грудной клетки), грубые черты лица, поражение сердца (недостаточность аортального клапана и гипертрофическая кардиомиопатия).

Диагноз болезни подтверждается выявлением снижения активности фермента в культуре лейкоцитов или фибробластов, а также выявлением биаллельных мутаций в гене β -глюкуронидазы у пробанда с подтверждением статуса носительства у его родителей. Лечение синдрома Слая симптоматическое.

12.2.7. Синдром Натовича (E76.2)

Заболевание обусловлено дефицитом фермента гиалуронидазы (ген *HYAL1*, 3p21.31), наследуется по аутосомно-рецессивному типу. *Клинические признаки* синдрома Натовича: низкий рост, периартикулярные узелковые мягкотканые отложения с эпизодами болезненного отека этих масс, умеренные изменения лицевого скелета. Диагностика проводится с использованием молекулярно-генетического анализа. Лечение симптоматическое.

Контрольные вопросы

1. Охарактеризуйте патогенез лизосомальных болезней накопления и определите механизмы развития характерных клинических признаков.
2. Какие типы мукополисахаридозов различают и какие особенности клиники для каждого из них?
3. Назовите критерии диагностики лизосомальных болезней накопления.
4. В чем сходство и отличие клиники различных сфинголипидозов?
5. Для какие лизосомальных болезней накопления разработаны методы патогенетического лечения и в чем они заключаются?

13. БОЛЕЗНИ ТРАНСМЕМБРАННОГО ТРАНСПОРТА ИОНОВ

Трансмембранный транспорт — это перемещение веществ сквозь клеточную мембрану из клетки в межклеточное пространство и/или обратно при помощи активного транспорта, облегченной или простой диффузии.

13.1. МУКОВИСЦИДОЗ (E84.0)

Одно из самых распространенных наследственных заболеваний обмена веществ обусловлено биаллельными мутациями в гене *CFTR* (7q31.2), который кодирует трансмембранный регулятор проводимости ионов натрия и хлора. Самая распространенная (около 70% аллелей) мутация приводит к делеции аминокислоты фенилаланина в 508 положении белка (F508del). Болезнь наследуется аутосомно-рецессивно, частота встречаемости в большинстве европейских стран 1:8000. *Мутации* в гене *CFTR* приводят к нарушению транспорта ионов хлора через мембрану клеток дыхательных путей, поджелудочной железы, кишечника, слюнных и потовых желез, в связи с чем меняется консистенция секрета: он становится густым и вязким и закупоривает протоки желез и бронхов. *Клинические проявления* могут развиваться при рождении (мекониевый илеус) или в раннем детском возрасте в виде повторных бронхитов, осложненных пневмониями, бронхоэктазами, признаков недостаточности функции поджелудочной железы (частый жирный стул), синдром мальабсорбции. В зависимости от преимущественного поражения дыхательной системы или ЖКТ, выделяют кишечную, бронхолегочную и смешанную (70% случаев) формы. *Диагностика* заболевания основана на измерении уровня хлоридов в поте, молекулярно-генетическом анализе (определение мутаций в гене *CFTR*). *Лечение* симптоматическое.

Контрольные вопросы

1. Что означает трансмембранный транспорт?
2. Охарактеризуйте этиологию и эпидемиологию муковисцедоза.
3. Какие клинические проявления муковисцедоза вы знаете?
4. Входит ли муковисцедоз в программу неонатального скрининга?
5. Как диагностируют муковисцедоз?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Решение данных тестовых заданий направлено на освоение профессиональных компетенций ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9.

Выберите один правильный ответ.

1. В МАССОВЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ, ПРОВОДИМЫЙ В РФ, ВКЛЮЧЕНЫ БОЛЕЗНИ, КРОМЕ

- 1) тирозинемии
- 2) фенилкетонурии
- 3) врожденного гипотиреоза
- 4) галактоземии
- 5) муковисцидоза

2. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) аутосомно-доминантный
- 2) аутосомно-рецессивный
- 3) X-сцепленный доминантный
- 4) X-сцепленный рецессивный
- 5) митохондриальный

3. ГАЛАКТОЗЕМИЯ 1 ТИПА (КЛАССИЧЕСКАЯ) ОБУСЛОВЛЕНА ДЕФЕКТОМ ФЕРМЕНТА

- 1) галактоцереброзидазы
- 2) галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы
- 3) галактокиназы
- 4) уридин-галакто-4-эпимеразы
- 5) β -D- галактозидазы

4. В ЛЕЧЕНИИ ГАЛАКТОЗЕМИИ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

- 1) восполнение дефицита фермента
- 2) коррекция выведения продукта
- 3) ограничение количества субстрата в пище
- 4) восполнение дефицита кофактора
- 5) восполнение дефицита конечного продукта

5. К ГЛИКОГЕНОЗАМ НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) болезнь Мак-Ардля
- 2) болезнь Гирке
- 3) болезнь Хантера
- 4) болезнь Помпе
- 5) болезнь Кори-Форбса

6. МАНИФЕСТАЦИЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ В ВОЗРАСТЕ

- 1) до месяца жизни
- 2) на 2–6 месяцах жизни
- 3) на 12–18 месяцах жизни
- 4) на 3–4 годах жизни
- 5) после 10 лет жизни

7. К КЛИНИКЕ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) эпилептический синдром
- 2) умственная отсталость
- 3) кардиомиопатия
- 4) дерматит
- 5) «мышинный» запах

8. АТИПИЧНАЯ ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ ВЫЗВАНА ДЕФИЦИТОМ

- 1) тирозина
- 2) фенилаланина
- 3) свободного карнитина
- 4) биотина
- 5) тетрагидробиоптерина

9. ПАТОГНОМИЧНЫМ ПРИЗНАКОМ ТИРОЗИНЕМИИ 1 ТИПА ЯВЛЯЕТСЯ ПОВЫШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ

- 1) тирозина
- 2) фенилпирувата
- 3) сукцинилацетона
- 4) аллоизолейцина
- 5) аммония

10. ДЛЯ ТИРОЗИНЕМИИ 2 ТИПА ХАРАКТЕРНО ПРЕИМУЩЕСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ

- 1) сердца и мышц конечностей
- 2) кожи и глаз
- 3) печени и почек
- 4) ПНС и почек
- 5) селезенки и костного мозга

11. К ОРГАНИЧЕСКИМ АЦИДУРИЯМ ОТНОСИТСЯ

- 1) лейциноз
- 2) изовалериановая ацидурия
- 3) гомоцистинурия
- 4) тирозинемия
- 5) фенилкетонурия

12. СПЕЦИФИЧЕСКИМ КЛИНИЧЕСКИМ СИМПТОМОМ ИЗОВАЛЕРИА-НОВОЙ АЦИДУРИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) запах «потных ног»
- 2) запах «вареной капусты»
- 3) запах «мышинный»
- 4) запах «карамели»
- 5) запах «рыбы»

13. К КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ ЛЕЙЦИНОЗА НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) угнетение сознания
- 2) запах «карамели»
- 3) снижение аппетита
- 4) алопеция
- 5) гиперкинезы

14. ПАТОГНОМИЧНЫМ БИОХИМИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ ЛЕЙЦИНОЗА ЯВЛЯЕТСЯ ПОВЫШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ

- 1) тирозина
- 2) фенилпирувата
- 3) сукцинилацетона
- 4) аллоизолейцина
- 5) аммония

15. КЛАССИЧЕСКАЯ ГОМОЦИСТИНУРИЯ ВЫЗВАНА ДЕФИЦИТОМ

- 1) цистатион-бета-синтетазы
- 2) идуронат-сульфатазы
- 3) галактокиназы
- 4) галактоцереброзидазы
- 5) метилентетрагидрофолатредуктазы

16. ПРИ ГОМОЦИСТИНУРИИ НАРУШАЕТСЯ ОБМЕН АМИНОКИСЛОТЫ

- 1) валина
- 2) метионина
- 3) гистидина
- 4) триптофана
- 5) лейцина

17. ПАТОГНОМИЧНЫМ БИОХИМИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ БОЛЕЗНЕЙ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МОЧЕВИНЫ ЯВЛЯЕТСЯ ПОВЫШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ

- 1) тирозина
- 2) фенилпирувата
- 3) сукцинилацетона
- 4) аллоизолейцина
- 5) аммония

18. МАНИФЕСТАЦИЯ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИИ 1 ТИПА НЕ ВКЛЮЧАЕТ

- 1) «энцефалитоподобные эпизоды»
- 2) метаболический ацидоз
- 3) двигательные нарушения
- 4) кардиомиопатию
- 5) нарушение сознания

19. ХАРАКТЕРНАЯ НЕЙРОРАДИОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИИ 1 ТИПА ВКЛЮЧАЕТ СИМПТОМ

- 1) «креста»
- 2) «пустой дельты»
- 3) «головы панды»
- 4) «надкушенного яблока»
- 5) «глаз тигра»

20. ПРИ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИИ 1 ТИПА НАРУШАЕТСЯ ОБМЕН АМИНОКИСЛОТЫ

- 1) гистидина
- 2) триптофана
- 3) валина
- 4) метионина
- 5) тирозина

21. СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЗАПАХ НЕ ВОЗНИКАЕТ ПРИ БОЛЕЗНИ

- 1) изовалериановой ацидурии
- 2) тирозинемии I типа
- 3) глутаровой ацидурии
- 4) фенилкетонурии
- 5) лейцинозе

22. ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ СИНДРОМА ЛЕША-НИХЕНА

- 1) аутосомно-рецессивный
- 2) аутосомно-доминантный
- 3) X-сцепленный рецессивный
- 4) X-сцепленный доминантный
- 5) митохондриальный

23. К КЛИНИКЕ СИНДРОМА ЛЕША-НИХЕНА НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) умственная отсталость
- 2) аутоагрессия
- 3) хореоатетоз
- 4) поражение почек
- 5) дерматит

24. ДЕФИЦИТ АЦИЛ-КОА-ДГ — БОЛЕЗНЬ ОБМЕНА

- 1) жирных кислот
- 2) металлов
- 3) углеводов
- 4) аминокислот
- 5) гормонов

25. ПРИ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИИ I ТИПА ДЕФИЦИТ

- 1) глутарил-КоА-дегидрогеназы
- 2) фумарилацетоацетатгидролазы
- 3) глутарил-КоА-оксидазы
- 4) галактоцереброзидазы
- 5) α -глюкозидазы

26. ПРИСТУПООБРАЗНАЯ БОЛЬ В ЖИВОТЕ ВОЗНИКАЕТ ПРИ БОЛЕЗНИ

- 1) острой перемежающейся порфирии
- 2) болезни Менкеса
- 3) галактоземии I типа
- 4) болезни Хантера
- 5) адренолейкодистрофии

27. ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ

- 1) аутосомно-рецессивный
- 2) аутосомно-доминантный
- 3) X-сцепленный рецессивный
- 4) X-сцепленный доминантный
- 5) митохондриальный

28. ПАТОГНОМИЧНЫМ СИМПТОМОМ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) изменение окраски мочи (красная)
- 2) появление запаха «капусты»
- 3) изменение окраски мочи (черная)
- 4) появление запаха «рыбы»
- 5) появление запаха «карамели»

29. ДЛЯ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПОРФИРИНОВ НЕ ХАРАКТЕРНО

- 1) боли в животе
- 2) психические нарушения
- 3) поражение кожи
- 4) полинейропатии
- 5) глухота

30. ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПА ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ ВВОДИТСЯ

- 1) диета с ограничением белка
- 2) диета с ограничением жиров
- 3) раствор глюкозы
- 4) раствор альбумина
- 5) диета с ограничением углеводов

31. К КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИИ ОТНОСИТСЯ

- 1) атеросклероз
- 2) подагра
- 3) ревматизм
- 4) гормональные нарушения
- 5) миастения

32. КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП: КРУПНЫЙ ПЛОД, ОТЕК ЛИЦА, КИСТЕЙ И СТОП, МАКРОГЛОССИЯ, МЫШЕЧНАЯ ГИПОТОНИЯ, ГИПОТЕРМИЯ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ

- 1) болезни Гурлера/Шейе
- 2) болезни Тернера
- 3) болезни Помпе
- 4) врожденного гипотиреоза
- 5) болезни Дауна

33. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА

- 1) 1:10000
- 2) 1:5000
- 3) 1:15000
- 4) 1:30000
- 5) 1:100000

34. К КЛИНИЧЕСКИМ ФОРМАМ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА ОТНОСИТСЯ

- 1) кишечная
- 2) кардиальная

- 3) вирильная
- 4) церебральная
- 5) легочная

35. ДИАГНОСТИКА АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА ОСНОВАНА НА ОПРЕДЕЛЕНИИ СОДЕРЖАНИЯ

- 1) тестостерона
- 2) холестерина
- 3) кортизола
- 4) 17-гидроксипрогестерона
- 5) эстрогенов

36. НАИБОЛЕЕ ЧАСТОЙ ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА ЯВЛЯЕТСЯ ДЕФИЦИТ ФЕРМЕНТА

- 1) α -глюкозидазы
- 2) сфингомиелиназы
- 3) стероид-21-гидроксилазы
- 4) галактокиназы
- 5) β -глюкоцереброзидазы

37. БОЛЕЗНЬ МЕНКЕСА ОТНОСИТСЯ К НАРУШЕНИЯМ ОБМЕНА

- 1) углеводов
- 2) аминокислот
- 3) жирных кислот
- 4) металлов
- 5) гормонов

38. РАЗВИТИЕ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА ОБУСЛОВЛЕНО НАЛИЧИЕМ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ

- 1) АТР7А
- 2) АТР7В
- 3) СР
- 4) НТТ
- 5) НМВS

39. СТАРШИЙ РЕБЕНОК В СЕМЬЕ БОЛЕЕТ GM1-ГАНГЛИОЗИДОЗОМ, ВЕРОЯТНОСТЬ ПОВТОРНОГО РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 0 %
- 2) 25 %
- 3) 50 %
- 4) 75 %
- 5) 100 %

40. ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА НАРУШАЕТСЯ ОБМЕН

- 1) магния
- 2) меди
- 3) железа
- 4) цинка
- 5) селена

41. ФЕНОМЕН «РВАННЫХ КРАСНЫХ ВОЛОКОН» — ПРИЗНАК

- 1) лизосомных болезней
- 2) пероксисомных болезней
- 3) митохондриальных болезней
- 4) болезней обмена жирных кислот
- 5) болезней углеводного обмена

42. ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА КЕРНСА-СЕЙРА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) хромосомная транслокация
- 2) триплоидия
- 3) трисомия X-хромосомы
- 4) делеция mtDNA
- 5) миссенс-мутациями в ядерной ДНК

43. К КЛИНИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ СИНДРОМА КЕРНСА-СЕЙРА НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) пигментная ретинопатия
- 2) прогрессирующий наружный офтальмопарез
- 3) блокада сердечной проводимости
- 4) желтуха
- 5) низкий рост

44. СИНДРОМ MELAS ВКЛЮЧАЕТ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ СИМПТОМЫ, КРОМЕ

- 1) головной боли
- 2) прогрессирующего наружного офтальмопареза
- 3) инсультоподобных эпизодов
- 4) кардиомиопатии
- 5) дерматита

45. СИНДРОМ MERRF ОТНОСИТСЯ К

- 1) болезням обмена аминокислот
- 2) лизосомальным болезням
- 3) пероксисомным болезням
- 4) болезням обмена жирных кислот
- 5) митохондриальным болезням

46. В АББРЕВИАТУРЕ MERRF ОБОЗНАЧЕНЫ СЛЕДУЮЩИЕ СИМПТОМЫ

- 1) митохондриальная энцефалопатия и «рваные красные волокна»
- 2) миоклоническая эпилепсия и «рваные красные волокна»
- 3) мигрень, энцефалопатия и «рваные красные волокна»
- 4) мигрень, эпилепсия и «рваные красные волокна»
- 5) миоклонус, энцефалопатия и «рваные красные волокна»

47. К ПРИЗНАКАМ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО НАСЛЕДОВАНИЯ ОТНОСИТСЯ

- 1) рождение больного ребенка у фенотипически здоровых родителей
- 2) больной отец передает заболевание всем своим дочерям
- 3) больная мать передает заболевание всем своим детям
- 4) больная мать передает заболевание половине сыновей и дочерей
- 5) больной отец передает заболевание всем своим сыновьям

48. КОЛЬЦО КАЙЗЕРА-ФЛЕЙШЕРА ВОЗНИКАЕТ ПРИ БОЛЕЗНИ

- 1) Гоше
- 2) Нимана-Пика (С)
- 3) Фабри-Андерсена
- 4) Вильсона-Коновалова
- 5) Гурлера-Шейе

49. ГЕН БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА РАСПОЛАГАЕТСЯ НА ХРОМОСОМЕ

- 1) 2
- 2) 7
- 3) 13
- 4) 17
- 5) X

50. ГЕН БОЛЕЗНИ МЕНКЕСА РАСПОЛАГАЕТСЯ НА ХРОМОСОМЕ

- 1) 2
- 2) 10
- 3) 13
- 4) 19
- 5) X

51. СИНДРОМ ЦЕЛЬВЕГЕРА ОТНОСИТСЯ К

- 1) болезням обмена аминокислот
- 2) лизосомальным болезням
- 3) пероксисомным болезням
- 4) болезням обмена жирных кислот
- 5) митохондриальным болезням

52. НАКОПЛЕНИЕ В ОРГАНИЗМЕ ФИТАНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРОИСХОДИТ ПРИ БОЛЕЗНИ

- 1) Мак-Ардля
- 2) Рефсума
- 3) Цельвегера
- 4) Леша-Нихена
- 5) Помпе

53. ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ

- 1) аутосомно-рецессивный
- 2) аутосомно-доминантный
- 3) X-сцепленный рецессивный
- 4) X-сцепленный доминантный
- 5) митохондриальный

54. РИСК РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА У СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ, В КОТОРОЙ МАТЬ БОЛЕЕТ ПОРФИРИЕЙ, А ОТЕЦ — ЗДОРОВ

- 1) 0 %
- 2) 25 %
- 3) 50 %
- 4) 75 %
- 5) 100 %

55. РИСК РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА У РОДИТЕЛЕЙ НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

- 1) 0 %
- 2) 25 %
- 3) 50 %
- 4) 75 %
- 5) 100 %

56. РИСК РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО СЫНА У ЖЕНЩИНЫ-НОСИТЕЛЬНИЦЫ МУТАЦИИ В ГЕНЕ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ

- 1) 0 %
- 2) 25 %
- 3) 50 %
- 4) 75 %
- 5) 100 %

57. К КЛИНИКЕ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) поражение белого вещества головного мозга
- 2) надпочечниковая недостаточность
- 3) двигательные нарушения
- 4) поведенческие нарушения
- 5) гипопигментация

58. «МАСЛО ЛОРЕНЦО» ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

- 1) адреногенитального синдрома
- 2) болезни Рефсума
- 3) адренолейкодистрофии
- 4) болезни Цельвегера
- 5) болезни Кернса-Сейра

59. ГЕН АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ РАСПОЛАГАЕТСЯ НА ХРОМОСОМЕ

- 1) 2
- 2) 10
- 3) 13
- 4) 19
- 5) X

60. ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ, ПИГМЕНТНЫЙ РЕТИНИТ, ГЛУХОТА, АНОСМИЯ, КСЕРОДЕРМИЯ КОЖИ, НОРМАЛЬНЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ЯВЛЯЮТСЯ ПРИЗНАКАМИ БОЛЕЗНИ

- 1) Цельвегера
- 2) Рефсума
- 3) острой перемежающейся порфирии
- 4) Леша-Нихена
- 5) адренолейкодистрофии

61. X-РЕЦЕССИВНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ НЕ ХАРАКТЕРНО ДЛЯ БОЛЕЗНИ

- 1) Рефсума
- 2) Менкеса
- 3) Хантера
- 4) Леша-Нихена
- 5) адренолейкодистрофии

62. РИСК РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА У СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ, ГДЕ МАТЬ ГЕТЕРОЗИГОТНА ПО ГЕНУ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ, А ОТЕЦ — ГОМОЗИГОТА ПО РЕЦЕССИВНОМУ ГЕНУ

- 1) 0 %
- 2) 25 %
- 3) 50 %
- 4) 75 %
- 5) 100 %

63. ИЗМЕНЕНИЕ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ ПО МАРФАНОИДНОМУ ТИПУ ХАРАКТЕРНО ДЛЯ

- 1) мукополисахаридоза VI типа
- 2) классической галактоземии

- 3) классической гомоцистинурии
- 4) мукополисахаридозе II типа
- 5) мукополисахаридозе I типа

64. СПЕЦИФИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ — ПОВЫШЕНИЕ В КРОВИ

- 1) сукцинилацетона
- 2) δ – аминолевулиновой кислоты
- 3) аммония
- 4) аллоизолейцина
- 5) фенилпирувата

65. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ВОЗМОЖНА ДЛЯ БОЛЕЗНИ

- 1) Рефсума
- 2) Менкеса
- 3) Санфилиппо
- 4) Леша-Нихена
- 5) адренолейкодистрофии

66. «ПЕРЕКРУЧЕННЫЕ ВОЛОСЫ» ХАРАКТЕРНО ДЛЯ БОЛЕЗНИ

- 1) Рефсума
- 2) Менкеса
- 3) Вильсона-Коновалова
- 4) Леша-Нихена
- 5) Мак-Ардля

67. К ЛИЗОСОМНЫМ БОЛЕЗНЯМ НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) нейрональный цероид-липофусциноз
- 2) мукополисахаридоз II типа
- 3) адренолейкодистрофия
- 4) мукополисахаридоз III типа
- 5) мукополисахаридоз I типа

68. К ЛИЗОСОМНЫМ БОЛЕЗНЯМ НЕ ОТНОСИТСЯ:

- 1) болезнь Хантера
- 2) болезнь Рефсума

- 3) болезнь Гоше
- 4) болезнь Фабри
- 5) болезнь Краббе

69. К ЛИЗОСОМНЫМ БОЛЕЗНЯМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) нарушения обмена жирных кислот
- 2) дислипидемии
- 3) сфинголипидозы
- 4) органические ацидурии
- 5) аминокислотопатии

70. К СФИНГОЛИПИДОЗАМ НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) болезнь Хантера
- 2) болезнь Тея-Сакса
- 3) болезнь Гоше
- 4) болезнь Фабри
- 5) болезнь Краббе

71. НАКОПЛЕНИЕ ГАНГЛИОЗИДОВ ПРОИСХОДИТ ПРИ

- 1) болезни Хантера
- 2) болезни Тея-Сакса
- 3) болезни Гоше
- 4) болезни Фабри
- 5) болезни Краббе

72. РИСК РОЖДЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕБЕНКА У РОДИТЕЛЕЙ — ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ БОЛЕЗНИ ТЕЯ-САКСА

- 1) 0 %
- 2) 25 %
- 3) 50 %
- 4) 75 %
- 5) 100 %

73. БОЛЕЗНЬ ТЕЯ-САКСА ОБУСЛОВЛЕНА ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТА

- 1) α -глюкозидазы
- 2) сфингомиелиназы
- 3) галактоцереброзидазы

- 4) гексаминидазы
- 5) α -галактозидазы

74. К КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ БОЛЕЗНИ КРАББЕ НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) повышенная возбудимость
- 2) спастический тетрапарез
- 3) периферический тетрапарез
- 4) слепота
- 5) глухота

75. ДРУГОЕ НАЗВАНИЕ БОЛЕЗНИ КРАББЕ

- 1) метахроматическая лейкодистрофия
- 2) адренолейкодистрофия
- 3) глобоидно-клеточная лейкодистрофия
- 4) овариолейкодистрофия
- 5) суданфильная лейкодистрофия

76. БОЛЕЗНЬ КРАББЕ ОБУСЛОВЛЕНА ДЕФИЦИТОМ

- 1) α -глюкозидазы
- 2) сфингомиелиназы
- 3) галактоцереброзидазы
- 4) гексаминидазы
- 5) α -галактозидазы

77. СПЕЦИФИЧНО ДЛЯ БОЛЕЗНИ НИМАННА-ПИКА ТИПА С

- 1) атаксия
- 2) гепатоспленомегалия
- 3) вертикальный парез зрения
- 4) дизартрия
- 5) дистония

78. БОЛЕЗНЬ НИМАННА-ПИКА ТИПА С ОБУСЛОВЛЕНА

- 1) нарушением лизосомного транспорта холестерина
- 2) дислипидемией
- 3) дефектом фермента сфингомиелиназы
- 4) нарушением обмена меди
- 5) нарушением расщепления гликогена

79. ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ НИМАННА-ПИКА ТИПА С

- 1) диета с ограничением белков
- 2) субстрат-редуцирующая терапия
- 3) ферментзаместительная терапия
- 4) трансплантация гемопоэтических клеток
- 5) генотерапия

80. БОЛЕЗНЬ НИМАНА-ПИКА ТИПА С ВОЗНИКАЕТ ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ NPC1 И NPC2, ЛОКАЛИЗОВАННЫХ НА ХРОМОСОМАХ:

- 1) 12 и 16
- 2) 14 и 18
- 3) 11 и 16
- 4) 18 и 20
- 5) 17 и 22

81. К КЛИНИЧЕСКИМ СИМПТОМАМ БОЛЕЗНИ ФАБРИ НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) нейропатическая боль
- 2) поражение почек
- 3) кардиомиопатия
- 4) желтуха
- 5) помутнение роговицы

82. СПЕЦИФИЧЕСКИМ КОЖНЫМ ПРОЯВЛЕНИЕМ БОЛЕЗНИ ФАБРИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) ангиокератомы
- 2) кольцевидная эритема
- 3) ангиофибромы
- 4) папилломы
- 5) пятна кофейного цвета

83. ФЕРМЕНТЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ПРИ БОЛЕЗНИ

- 1) Хантера
- 2) Помпе
- 3) Гоше
- 4) Фабри
- 5) Краббе

84. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЕТСЯ БОЛЕЗНЬ ГОШЕ ТИПА

- 1) 1
- 2) 2
- 3) 3
- 4) офтальмоплегический
- 5) перинатальный

85. БОЛЕЗНЬ ГОШЕ ОБУСЛОВЛЕНА ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТА

- 1) глюкоцереброзидазы
- 2) сфингомиелиназы
- 3) галактоцереброзидазы
- 4) гексаминидазы
- 5) галактозидазы

86. К КЛИНИКЕ БОЛЕЗНИ ГОШЕ I ТИПА НЕ ОТНОСИТСЯ

- 1) «костные» кризы
- 2) гепатоспленомегалия
- 3) анемия
- 4) когнитивные нарушения
- 5) патологические переломы

87. ГЕН БОЛЕЗНИ ГОШЕ ЛОКАЛИЗОВАН НА ХРОМОСОМЕ

- 1) 1
- 2) 7
- 3) 13
- 4) 19
- 5) X

88. К МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМ НЕ ОТНОСИТСЯ БОЛЕЗНЬ

- 1) Хантера
- 2) Краббе
- 3) Гурлер
- 4) Моркио
- 5) Слая

89. ПО Х-РЕЦЕССИВНОМУ ТИПУ НАСЛЕДУЕТСЯ

- 1) мукополисахаридоз I типа
- 2) мукополисахаридоз II типа
- 3) мукополисахаридоз III типа
- 4) мукополисахаридоз IV типа
- 5) мукополисахаридоз VI типа

90. К КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ ОТНОСИТСЯ ВСЕ, КРОМЕ

- 1) грубые черты лица
- 2) тугоподвижность суставов
- 3) желтуха
- 4) гепатоспленомегалия
- 5) грыжи

91. ВЫРАЖЕННЫЕ СКЕЛЕТНЫЕ ДЕФОРМАЦИИ И НИЗКИЙ РОСТ ХАРАКТЕРНЫ ДЛЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА ТИПА

- 1) I
- 2) II
- 3) III
- 4) IV
- 5) VII

92. ИНТЕЛЛЕКТ СОХРАНЕН ПРИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЕ ТИПА

- 1) I
- 2) II
- 3) III
- 4) IV
- 5) VII

93. ФЕРМЕНТЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НЕ РАЗРАБОТАНА ДЛЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА ТИПА

- 1) I
- 2) II
- 3) III
- 4) IV
- 5) VI

94. ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ НЕ НУЖНО

- 1) определение активности соответствующего фермента
- 2) определение общего содержания гликозаминогликанов в моче
- 3) кариотипирование
- 4) ДНК-диагностика
- 5) определение содержания фракций гликозаминогликанов в моче

95. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА ОБУСЛОВЛЕН ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТА

- 1) идуронат-сульфатазы
- 2) арилсульфатазы В
- 3) α -L-идуронидазы
- 4) альфа-галактозидазы
- 5) глюкоцереброзидазы

96. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ VI ТИПА НАСЛЕДУЕТСЯ ПО

- 1) аутосомному доминантному типу
- 2) аутосомному рецессивному типу
- 3) X-сцепленному доминантному типу
- 4) X-сцепленному рецессивному типу
- 5) митохондриальному типу

97. ГЕН МУКОВИСЦИДОЗА КОДИРУЕТ

- 1) фениланингидроксилазу
- 2) 21-гидроксилазу
- 3) оксидазу гомогентезиновой кислоты
- 4) трансмембранный регулятор проводимости
- 5) сфингомиелиназу

98. ДЛЯ КЛИНИКИ МУКОВИСЦИДОЗА ХАРАКТЕРНО

- 1) мочекаменная болезнь и синовиты
- 2) поражение суставов и подвывих хрусталика
- 3) потемнение ушных раковин и катаракта
- 4) повторные бронхиты и диарея
- 5) низкий рост и укорочение конечностей

99. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА

- 1) 1:24000
- 2) 1:8000
- 3) 1:16000
- 4) 1:30000
- 5) 1:100000

100. МУКОВИСЦИДОЗ ОБУСЛОВЛЕН НАРУШЕНИЕМ ТРАНСМЕМБРАННОГО ТРАНСПОРТА

- 1) калия
- 2) меди
- 3) хлора
- 4) магния
- 5) железа

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Решение данных ситуационных задач направлено на освоение профессиональных компетенций **ПК-5, ПК-6, ПК-8, ПК-9.**

Задача № 1. На приеме у генетика семья с 7-месячным ребенком. Родители девочки жалуются на задержку развития дочери, частые приступы с потерей сознания и судорогами. Девочка родилась в срок, беременность протекала без осложнений. В роддоме родители отказались от проведения неонатального скрининга. В возрасте 4 месяцев начали замечать задержку моторного развития дочери, ее беспокойное поведение, через месяц появились приступы в виде «кивков», а также с потерей сознания и судорогами. Старший брат девочки 8 лет – здоров. Случаев подобного заболевания среди других родственников не было. Родители девочки здоровы, их брак — неродственный. При исследовании девочки отмечается микроцефалия, участки экзематозного поражения кожи рук и ног, «мышинный» запах от тела ребенка. При неврологическом осмотре выявляется повышение мышечного тонуса в конечностях, сухожильная гиперрефлексия, задержка моторного развития.

1. Какое заболевание можно заподозрить у пациентки?
2. Какие методы исследования можно использовать для подтверждения диагноза?
3. Дефицитом какого фермента вызвана болезнь?
4. На какой хромосоме локализован ген заболевания?
5. Какой принцип лечения болезни используется?

Задача № 2. На консультацию к генетику обратился юноша 17 лет с жалобами на нарушение зрения. В анамнезе у пациента повторные случаи венозных тромбозов, операция по поводу эктопии хрусталика. Родители пациента здоровы, происходят родом из одного небольшого села, сестра и брат больного здоровы. При осмотре: рост 180 см, вес 60 кг, кожные покровы чистые, бледные, на щеках яркий румянец. Долихостеномелия, арахнодактилия, килевидная деформация грудной клетки, сколиоз позвоночника. Интеллект снижен.

1. Какой предварительный диагноз вы поставите?
2. Что лежит в основе болезни?
3. Где локализован мутантный ген заболевания?

4. Какой фермент кодирует данный ген?
5. Какова вероятность повторного рождения ребенка в семье?

Задача № 3. К генетику обратились родители 2-летней девочки с жалобами на отставание в физическом и психомоторном развитии дочки, искривление позвоночника, увеличение размеров живота, наличие пупочной и бедренных грыж, снижение зрения, слуха. Родители девочки здоровы, состоят в неродственном браке. При осмотре выявлено: «грубые черты лица», помутнение роговицы с обеих сторон, смешанная тугоухость, ограничение подвижности коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставов, люмбальный кифоз, гепатоспленомегалия, пупочная и бедренные грыжи. Грубая задержка психоречевого развития.

1. Какой предварительный диагноз вы поставите?
2. Какие методы исследования используют для подтверждения диагноза?
3. Дефицитом какого фермента обусловлена болезнь?
4. Где локализован мутантный ген?
5. Какой принцип лечения вы предложите?

Задача № 4. На консультацию к генетику направлен мальчик 11 лет с жалобами на боли жгучего характера в кистях и стопах, периодические боли в животе, плохую переносимость жары, холода, физических нагрузок. Со слов матери мальчика, у ее отца — деда мальчика, который умер в возрасте 43 лет от хронической почечной недостаточности, также в детском возрасте были боли в руках и ногах. При осмотре: астеническое телосложение, на коже около пупка и боковых поверхностей бедер мелкие безболезненные высыпания синеватого цвета, чуть возвышающиеся над кожей, кожа суховата на ощупь. В неврологическом статусе двигательных, координаторных, чувствительных нарушений не выявлено. Общеклинический и биохимический анализы крови без изменений, в анализе мочи выявлена микроальбуминурия.

1. Какой предварительный диагноз вы поставите?
2. Что лежит в основе болезни?
3. Дефицитом какого фермента вызвано заболевание?
4. Где локализован мутантный ген?
5. Каков риск повторного рождения больного ребенка в семье?

Задача № 5. Девушка 18 лет жалуется на чувство тяжести в правом под-реберье, нечеткость речи, слюнотечение, дрожание рук и головы. Заболела около года назад. Из семейного анамнеза известно, что старший брат пробанда умер в возрасте 16 лет от «какого-то заболевания печени». При осмотре пациентки выявлено: кожные покровы бледноватые, по краю радужки определяется кольцо зеленовато-бурого цвета, живот несколько увеличен в размере, печень +2 см из-под края реберной дуги. Дизартрия, гиперсаливация, крупноразмашистый тремор вытянутых пальцев рук, тремор головы по типу «нет-нет», мышечный тонус в конечностях снижен. В общем анализе крови определяется легкая анемия, тромбоцитопения, в биохимическом анализе крови: гипопропротеинемия, гиперферментемия, снижение церулоплазмина.

1. Какой предварительный диагноз вы поставите?
2. Что лежит в основе болезни?
3. Какие методы исследования вы предложите для подтверждения диагноза?
4. Где локализован мутантный ген?
5. Какой метод лечения вы предложите?

Задача № 6. К генетику обратились родители 8-летнего мальчика с жалобами на нарушение поведение сына: появились странности (мог встать среди урока и начать ходить по классу, беспричинный смех, «терялся» в школе, т.к. не мог найти свой кабинет), снижение успеваемости в школе. Данные симптомы появились 6 месяцев назад, до этого времени жалоб на здоровье мальчика не было. Из семейного анамнеза известно, что родной брат матери умер в возрасте 15 лет от «энцефалита», а родной племянник матери (сын ее сестры) болеет с младшего школьного возраста: нарушение памяти, речи, глотания, прикован к инвалидному креслу. При осмотре пробанда выявлено: участки гиперпигментации кожи в подмышечных и паховых областях; гиперсаливация, беспричинный смех, сила в конечностях достаточная, сухожильные рефлексy повышены с обеих сторон, есть патологические стопные знаки, память, внимание снижены. На мр-снимках головного мозга повышение сигнала белого вещества затылочных и теменных долей больших полушарий.

1. Какой предварительный диагноз вы поставите?
2. Что лежит в основе болезни?
3. Какой метод диагностики вы предложите?

4. Где локализован мутантный ген?
5. Что вы предложите для лечения болезни?

Задача № 7. 3-летний мальчик часто болеет легочными заболеваниями. При осмотре мальчика выявлено: рост 87 см, вес 11 кг, температура тела 36,7°C. Кожные покровы чистые, влажные. В нижних отделах легких на фоне ослабленного дыхания выслушиваются сухие хрипы. Частота дыхания 23 в минуту. Живот несколько вздут, при пальпации безболезненный. Родители ребенка отмечают, что у мальчика частый, светлый стул, с повышенным содержанием жира. Границы печени увеличены на 1,5 см.

1. Какой предварительный диагноз вы поставите?
2. Что лежит в основе болезни?
3. Какой метод диагностики вы предложите?
4. Где локализован мутантный ген?
5. Что вы предложите для лечения болезни?

Задача № 8. У пациента 28 лет появилась боль в животе, с подозрением на «острый» живот был госпитализирован в хирургическое отделение больницы. Из анамнеза выяснилось, что подобные боли в животе возникали и раньше. Две недели назад принимал курс антибиотикотерапии после «простудного» заболевания. На следующий после госпитализации день пациент начал жаловаться на боли в руках и ногах, слабость в них, затруднение глотания, изменение звучности голоса. Из семейного анамнеза известно, что мать пациента с молодости жаловалась на частые боли в животе, несколько раз была госпитализирована с подозрением на острую хирургическую патологию, которая не подтверждалась. При осмотре пробанда: кожные покровы обычного цвета, частота дыхания 26 в минуту, ЧСС — 115 в минуту. Дисфония, дисфагия, дизартрия. Сила в конечностях снижена до 3 баллов, мышечный тонус и сухожильные рефлексy снижены. Гипестезия поверхностной чувствительности по полиневритическому типу. Положительные симптомы натяжения периферических нервных стволов. Моча пациента при стоянии приобретает красный цвет.

1. Какой предварительный диагноз вы поставите?
2. Что вы предложите для подтверждения диагноза?
3. Что лежит в основе болезни?

4. Где локализован мутантный ген?
5. Какой тип наследования данной болезни?

Задача № 9. У новорожденной девочки на четвертой недели жизни появилась вялость, развивается повторная рвота, диарея, а затем — желтуха. Родители девочки сообщили, что и у их первого ребенка (сына), умершего вскоре после рождения, были подобные симптомы. При осмотре выявлено: состояние девочки тяжелое, сопор, кожные покровы и слизистые желтоватого цвета, подкожные петехиальные кровоизлияния, от тела ребенка исходит запах «вареной капусты». Живот увеличен в размере, печень + 4 см из-под края реберной дуги. По данным ультразвукового исследования помимо гепатомегалии выявлена свободная жидкость в брюшной полости. В биохимическом анализе крови – гипогликемия, гипопропротеинемия (в том числе и гипофибриногенемия), гиперферментемия.

1. Какой предварительный диагноз вы поставите?
2. Что вы предложите для подтверждения диагноза?
3. Что является патогномичным признаком болезни?
4. Где локализован мутантный ген?
5. Какие принципы лечения вы предложите?

Задача № 10. К генетику обратились родители 7-летней девочки с жалобами на отставание в росте дочки, ограничение подвижности крупных и мелких суставов, наличие пупочной грыжи, снижение зрения, слуха. Родители девочки здоровы, родом из одного небольшого села. При осмотре девочки выявлены низкий рост, ограничение подвижности коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных суставов, а также межфаланговых суставов, «грубые черты» лица, гирсутизм, помутнение роговицы с обеих сторон, смешанная тугоухость легкой степени, пупочная грыжа. Интеллект сохранен.

1. Какой предварительный диагноз вы поставите?
2. Что вы предложите для подтверждения диагноза?
3. Дефицитом какого фермента обусловлено заболевание?
4. Где локализован мутантный ген?
5. Какой принцип лечения вы предложите?

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Эталоны ответов на тестовые задания

№ вопроса	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ответ	1	2	2	3	3	2	3	5	3	2
№ вопроса	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Ответ	2	1	4	4	1	2	5	4	4	2
№ вопроса	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Ответ	3	3	5	1	1	1	2	1	5	3
№ вопроса	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Ответ	1	4	2	3	4	3	4	2	2	2
№ вопроса	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Ответ	3	4	4	5	5	2	3	4	3	5
№ вопроса	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Ответ	3	2	3	3	2	3	5	3	5	2
№ вопроса	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Ответ	1	3	3	2	5	2	3	2	3	1
№ вопроса	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Ответ	2	2	4	3	3	3	3	1	2	2
№ вопроса	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Ответ	4	1	5	4	1	4	1	2	2	3
№ вопроса	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
Ответ	4	4	3	3	3	2	4	4	2	3

Эталоны ответов на ситуационные задачи

Задача № 1.

1. Предварительный диагноз: фенилкетонурия.
2. Для подтверждения диагноза используются биохимический и молекулярно-генетический методы.
3. Болезнь вызвана дефицитом фенилаланингидроксилазы.
4. Ген локализован на 12 хромосоме.
5. Используется принцип ограничения поступления субстрата с пищей.

Задача № 2.

1. Предварительный диагноз: гомоцистинурия.
2. В основе болезни лежит генная мутация.
3. Мутантный ген локализован на 21 хромосоме.
4. Ген кодирует фермент цистатионин-бета-синтетазу.
5. Вероятность = 25%.

Задача № 3.

1. Предварительный диагноз: синдром Гурлера.
2. Для подтверждения диагноза используются биохимический и молекулярно-генетический методы.
3. Болезнь обусловлена дефицитом фермента α -L-идуронидазы.
4. Мутантный ген локализован на 4 хромосоме.
5. Используется принцип фермент-заместительной терапии.

Задача № 4.

1. Предварительный диагноз: болезнь Фабри.
2. В основе болезни лежит генная мутация.
3. Болезнь вызвана дефицитом α -галактозидазы.
4. Ген локализован на X хромосоме.
5. Риск для мальчиков 50%, для девочек 0%.

Задача № 5.

1. Предварительный диагноз: болезнь Вильсона-Коновалова.
2. В основе болезни лежит генная мутация.
3. Для подтверждения диагноза используются биохимический и молекулярно-генетический методы.
4. Ген локализован на 13 хромосоме.
5. Метод лечения — прием комплексообразователей с медью — купренил.

Задача № 6.

1. Предварительный диагноз: адренолейкодистрофия.
2. В основе болезни лежит генная мутация.
3. Для подтверждения диагноза используются биохимический и молекулярно-генетический методы.
4. Ген расположен на X хромосоме.

5. Для лечения болезни можно предложить трансплантацию гемопоэтических клеток.

Задача № 7.

1. Предварительный диагноз: муковисцидоз.
2. В основе болезни лежит генная мутация.
3. Для подтверждения диагноза используются биохимический и молекулярно-генетический методы.
4. Ген локализован на 7 хромосоме.
5. Для лечения болезни используется симптоматическая терапия.

Задача № 8.

1. Предварительный диагноз: острая перемежающаяся порфирия.
2. Для подтверждения диагноза используются биохимический и молекулярно-генетический методы.
3. В основе болезни лежит генная мутация.
4. Ген локализован на 11 хромосоме.
5. Тип наследования аутосомно-доминантный.

Задача № 9.

1. Предварительный диагноз — тирозинемия.
2. Для подтверждения диагноза используются биохимический и молекулярно-генетический методы.
3. Патогномичным признаком является высокий уровень сукцинилацетона в крови.
4. Ген локализован на 15 хромосоме.
5. Для лечения используется диетотерапия и субстратредуцирующая терапия.

Задача № 10.

1. Предварительный диагноз: мукополисахаридоз VI типа.
2. Для подтверждения диагноза используются биохимический и молекулярно-генетический методы.
3. Болезнь обусловлена дефицитом арилсульфатазы В.
4. Мутантный ген локализован на 5 хромосоме.
5. Для лечения можно предложить фермент-заместительную терапию.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Атлас редких болезней [Электронный ресурс] / Э.А. Абашидзе [и др.]; под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой Л.С. — Электрон. текстовые данные. — Москва: ПедиатрЪ, 2016. — 419 с. — Режим доступа: <http://www.iprbookshop.ru/70788.html>. — ЭБС «IPRbooks»
2. Клиническая генетика / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 592 с.
3. Биохимия: учебник /под ред. Е.С. Северин. — 5-е изд., испр. и доп. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 768 с.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению редких заболеваний: www.med-gen.ru/docs.
5. Информационный портал: www.orpha.net.
6. Информационный портал: www.rarediseases.ru.
7. GeneReviews: www.ncbi.nlm.nih.gov/books.
8. OMIM: www.omim.org/.

Дополнительная:

1. Мустафин, Р.Н. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности / Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова // Вавиловский журнал генетики и селекции. — 2017. — Т. 21. — № 6. — С. 742–749.
2. Анализ генома человека: учебное пособие / Р.Н. Мустафин, А.Х. Нургалеева, Д.С. Прокофьева, Э.К. Хуснутдинова. — Уфа: БашГУ, 2016. — 80 с.
3. Мустафин, Р.Н. Методы анализа генома человека: монография / Р.Н. Мустафин. — Уфа, 2016. — 96 с.
4. Мустафин, Р.Н. Болезни суставов / Р.Н. Мустафин. — Уфа, 2016. — 96 с.

Мустафин Рустам Наилевич
Сайфуллина Елена Владимировна
Мурзабаева Салия Шарифьяновна,
Марданова Альбина Кадимовна,
Хуснутдинова Эльза Камилевна

Наследственные болезни обмена веществ

Учебное пособие

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Подписано к печати 17.04.2020 г.
Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного авторами.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл.-печ. л. 5,17.
Тираж 310 экз. Заказ № 16.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 272-86-31, e-mail: izdat@bashgmu.ru
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России