

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель председателя Ученого
медицинского совета Департамента
здравоохранения города Москвы


И. В. Костомарова
« 30 » сентября 2015

Первый заместитель руководителя
Департамента здравоохранения

г. Москва

Н. Н. Потекаев
« 24 » сентября 2015

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ
ДЕТСКОГО НЕВРОЛОГА

Методические рекомендации № 24

Главный внештатный детский
специалист невролог
Департамента здравоохранения
города Москвы

Т. Т. Батышева


« 24 » сентября 2015

Москва

2015

Учреждение разработчик: ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы.

Составители: директор ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор **Т.Т. Батышева**; врач - генетик ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук **О. Б. Кондакова.**, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы, кандидат медицинских наук **О. В. Квасова.**

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова **А.Ю.Асанов.**

Назначение: для детских неврологов, педиатров, психотерапевтов, врачей отделений медицинской реабилитации, подростковых терапевтов.

Данный документ является собственностью Департамента Здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные заболевания встречаются в практике врачей всех специальностей. Доля наследственной патологии составляет значительную часть в структуре детской заболеваемости, смертности и инвалидности. По данным ВОЗ, 5-7% новорожденных имеют различную наследственную патологию. Врожденные аномалии развития занимают первое место среди причин детской инвалидности. В России ежегодно рождается около 30 тыс. детей с врожденными наследственными заболеваниями, среди них от 70 до 75% инвалиды. Врожденные и наследственные болезни составляют 25% и занимают второе место среди главных причин смерти детей до 1 года.

Наследственная патология характеризуется некоторыми специфическими признаками, которые необходимо знать врачу любой специальности: семейным характером заболеваний, хроническим, прогрессирующим рецидивирующим течением, наличием специфических симптомов наследственной патологии, полиорганностью поражения, врожденным характером заболевания и резистентностью к наиболее распространенным схемам терапии.

Наследственными являются заболевания, вызванные мутациями. Мутации могут быть геномными, хромосомными или генными.

Диагностика наследственных болезней основана на данных клинического осмотра, клинико-генеалогического исследования (сбор родословной) и результатах лабораторных исследований. Клиническими признаками наследственных заболеваний являются врожденные пороки развития (большие аномалии развития) и малые аномалии развития (стигмы дисэмбриогенеза, микропризнаки).

Малые аномалии развития (МАР) возникают на стадии гистогенеза и являются неспецифическими признаками нарушенного эмбрионального морфогенеза, которые обусловлены наследственной патологией, тератогенным воздействием или являются случайными отклонениями в развитии. Они могут возникать практически во всех органах, но при диагностике наследственных болезней, как правило, анализируют стигмы дисэмбриогенеза, выявляемые при внешнем осмотре больного.

Следует учитывать общее количество малых аномалий развития (в норме до 5), их характер и специфические сочетания, а также национальную принадлежность обследуемого пациента. Некоторые стигмы дисэмбриогенеза имеют возрастную динамику и претерпевают значительные изменения по мере роста и развития ребенка.

При классификации малых аномалий развития выделяют альтернативные (преаурикулярные фистулы, крыловидные складки), измерительные (гипотелоризм глаз, арахнодактилия) и описательные (структура волос).

В таблице 1 представлены наиболее часто встречающиеся МАР.

Врожденный порок развития (ВПР) - это морфологический дефект органа, выходящий за пределы вариаций его нормального строения и приводящий к нарушению функции. ВПР - следствие нарушенного органогенеза. Врожденные пороки развития - это гетерогенная группа аномалий, к возникновению которых приводят как генетические нарушения, так и неблагоприятные факторы внешней среды.

Частота ВПР среди новорожденных составляет 2-3 %, а частота пороков, выявляемых в более поздние сроки, достигает 5%. ВПР представляют значительную проблему для здравоохранения, так как вносят существенный вклад в структуру детской (15-20 %), перинатальной (15-20%) и младенческой смертности (25%).

Существует несколько классификаций врожденных пороков развития. Классификация, основанная на этиологическом принципе, включает хромосомные нарушения (25%), генные мутации (20%), тератогенные (8%), мультифакториальные пороки развития (32%) врожденные пороки развития неустановленной этиологии (15%). К тератогенным факторам относятся лекарственные препараты (н/р тетрациклины), биологические факторы (вирус краснухи, цитомегаловирус) и другие. Мультифакториальные ВПР вызваны совместным действием наследственных и экзогенных факторов, причем ни один из них отдельно не является причиной порока. Классификация ВПР по механизмам возникновения включает мальформации, дизрупции, деформации и дисплазии.

По проявлениям выделяют изолированные ВПР – пороки одного органа (дефект межпредсердной перегородки сердца, агенезия мозолистого тела), системные – пороки в пределах одной системы органов (ВПР ЦНС), множественные врожденные пороки развития – пороки, выявляемые одновременно в двух и более системах (сердечно-сосудистой, половой, ЖКТ).

Таблица 1. Наиболее часто встречающиеся малые аномалии развития.

| | |
|----------------|--|
| Голова | Выступающий лоб, выступающий/ плоский затылок, долихо- и брахицефалия, низкий/высокий рост волос на лбу |
| Глаза | Эпикант, монголоидный/антимонголоидный разрез глазных щелей, гипер- и гипотелоризм глазных щелей, блефарофимоз, голубые склеры, телекант |
| Волосы | Гипер- и гипотрихоз, синофриз, аномальный завиток, низкий рост волос на лбу/шее, клиновидный рост волос на лбу |
| Челюсти | Микрогнатия, микрогения, прогения |
| Рот | Макро- и микростомия, «карпий» рот, рот с «опущенными» уголками, длинный/короткий фильтр, высокое небо, макроглоссия |
| Ушные раковины | Микро- и макроотия, низкорасположенные, оттопыренные, ротированные, асимметричные, преаурикулярные папилломы и фистулы, насечки на мочке уха |
| Нос | Широкая, запавшая переносица, открытые вперед ноздри, широкий кончик носа, гипоплазия крыльев |
| Шея | Короткая шея, крыловидные складки |
| Грудная клетка | Гипертелоризм сосков, полителия |
| Конечности | Долихостеномиелия, брахи-, арахно-, кампто- и синдактилии, изменения дерматоглифики (поперечная борозда) |
| Кожа | Де- и гиперпигментные пятна, гемангиомы |

Хромосомные болезни и микроцитогенетические синдромы

Хромосомные болезни (ХБ) занимают одно из ведущих мест в структуре врожденной и наследственной заболеваемости человека. ХБ – это группа тяжелых наследственных заболеваний, вызванных изменением числа хромосом в кариотипе или структурными изменениями отдельных хромосом. Данная группа заболеваний характеризуется множественными врожденными пороками развития, задержкой внутриутробного и постнатального роста, отставанием психомоторного развития, черепно-лицевыми дизморфиями, нарушением функций нервной, эндокринной и иммунной систем.

Частота хромосомных аномалий составляет 5-7 на 1000 новорожденных. Частота хромосомных аномалий среди спонтанных выкидышей первого триместра составляет около 30%. В группе детей с врожденными пороками развития доля хромосомных аномалий составляет 4-8 %, а среди больных с умственной отсталостью – 10-35%.

Этиологическими факторами хромосомной патологии являются все виды хромосомных мутаций (делеция, дупликация, инверсия, транслокация) и некоторые геномные мутации (анеуплоидии, триплоидии, тетраплоидии). К анеуплоидиям относятся трисомии по аутосомам, поли- и моносомии по половым хромосомам. К микроцитогенетическим относятся синдромы, обусловленные микроделециями или микродупликациями, которые, как правило, не выявляются при рутинном исследовании кариотипа.

Диагноз основан на данных клинической картины, лабораторных и инструментальных исследований, подтверждается исследованием кариотипа или микроматричным хромосомным анализом. Алгоритм диагностики хромосомных болезней и микроцитогенетических синдромов приведен на схеме 1.

Синдром Вольфа-Хиршхорна

Синдром описан в 1965 году независимо немецкими генетиками во главе с U.Wolf и американскими, возглавляемыми K. Hirshhorn. Частота данного синдрома составляет 1: 20000 - 50000 новорожденных. Синдром обусловлен делецией сегмента короткого плеча четвертой хромосомы. Для полного проявления фенотипа необходима делеция терминального участка 4p16.3. Большие делеции, выявляемые при рутинном исследовании кариотипа, ассоциированы с тяжелым фенотипом с множественными ВПР. Соответственно, микроделеция участка 4p16.3, подтверждаемая только молекулярными методами, ассоциирована с более мягким фенотипом без мальформаций. Среди детей с синдромом Вольфа-Хиршхорна преобладают девочки, м:ж=1:2. К минимальным диагностическим критериям синдрома относятся: типичные лицевые дизморфии, умственная отсталость, задержка роста, судороги или изменения ЭЭГ (выявляемые у 90% больных).

Во время беременности характерно: снижение двигательной активности плода, гипотрофия плаценты. Средняя масса детей при рождении у доношенных детей составляет 2000. Отмечается врожденная гипотония с мышечной гипотрофией, резкая задержка физического и психомоторного развития. Черепно-лицевые аномалии включают: умеренно выражен-

ную микроцефалию, выступающий лоб, клювовидный нос с выступающим надпереносьем («шлем греческого воина»), гипертелоризм глазных щелей, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, страбизм, птоз, микрофтальмию, катаракту, низкорасположенные крупные, оттопыренные ушные раковины, «карпий» рот, расщелину губы и неба, короткий фильтр, микрогнатию. Для больных с синдромом Вольфа-Хиршхорна характерен иммунодефицит.

Более чем у 50% детей с этим синдромом имеются ВПР внутренних органов (сердце, почки, ЖКТ). Описаны ВПС (ДМПП, ДМЖП, пороки различных клапанов), гипоплазия легких, диафрагмальная грыжа, незавершенный поворот кишечника, гипоплазия почек, односторонняя агенезия почек, крипторхизм, гипоспадия, аномалии ребер и позвонков, сколиоз, кифоз, остеопороз. По данным МРТ головного мозга выявляется: гипоплазия мозжечка, полость прозрачной перегородки, агенезия мозолистого тела, отсутствие обонятельных трактов, микрогирия, миграционные дефекты, гидроцефалия.

Прогноз заболевания обусловлен размером делеции, спектром ВПР и тяжестью судорог. Смертность в первые два года жизни составляет 34%. Для подтверждения диагноза проводят исследование кариотипа, молекулярно-генетические исследования (FISH, микроматричный хромосомный анализ). Дифференциальный диагноз проводят с другими хромосомными аномалиями. Лечение симптоматическое.

Синдром Лиссэнцефалии (Синдром Миллера – Дикера)

Синдром Миллера-Дикера (СМД) описан в 1963 году Джеймсом Миллером, а в 1969 году - Гансом Дикером с соавторами. Синдром обусловлен микроделецией короткого плеча 17 хромосомы - del (17)(p13.3). Клинические проявления синдрома связаны с геном LIS1. Соотношение полов М:Ж=1:1.

Клинические признаки СМД включают классическую лиссэнцефалию (пахигирия, практически полное отсутствие извилин мозга), микроцефалию, выступающий затылок, высокий лоб, суженный в височных областях, антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм глаз, ротированные ушные раковины со сглаженным рисунком, маленький нос и подбородок, «карпий» рот, микрогнатию, полидактилию, камподактилию, поперечную ладонную складку, гипертрихоз лица, низкий рост. Неврологические проявления СМД представлены выраженным отставанием в психо-моторном развитии, умственной отсталостью, мышечной гипотонией, затруднениями при глотании, апноэ, повышением сухожильных рефлексов, децеребрационной ригидностью. Судороги, как правило, манифестируют с первых дней или месяцев жизни. Преимущественно протекают по типу инфантильных спазмов, реже имеют фокальный или генерализованный характер.

Классическая лиссэнцефалия (лиссэнцефалия I типа), выявляемая при этом заболевании, является самым частым типом данного ВПР и обусловлена нарушением нейрональной миграции, возникающим на 12-16 неделях внутриутробного развития. Толщина коры головного мозга резко увеличена до 10-20 мм (в норме 1-5 мм), поражение извилин выражено больше в

задних отделах мозга, отсутствуют другие мальформации головного мозга. При СМД описаны следующие ВПР: врожденный порок сердца, агенезия почек, атрезия двенадцати-перстной кишки, крипторхизм.

Диагноз основан на данных клинической картины и МРТ, подтверждается молекулярно-генетическими методами. Дифференциальная диагностика проводится с хромосомной патологией, синдромом Цельвегера, другими типами лиссэнцефалий. Лечение симптоматическое.

Синдром Смита-Магениса

Синдром Смита-Магениса (ССМ) впервые описан Энн Смит в 1982 году, а в 1986 году совместно с Эллен Магенис было опубликовано полное клиническое описание синдрома. Синдром обусловлен интерстициальной делецией короткого плеча 17 хромосомы - del (17)(p11.2) в 75-90% случаев. В 10-25% случаев заболевание обусловлено точечной мутацией в гене RAI1. Тип наследования - аутосомно-доминантный. Частота данного синдрома составляет 1:25000 новорожденных.

ССМ характеризуется специфическим фенотипом, отставанием умственного и физического развития, поведенческими особенностями. Во время беременности в 50% случаев описано снижение двигательной активности плода. Вес и рост детей при рождении не отличается от нормы, хотя в последующем часто эти признаки отстают от возрастных нормативов.

К черепно-лицевым дизморфиям при ССМ относят брахицефалию, широкую уплощенную среднюю часть лица, выступающий лоб, синюфриз, запавшее переносье, широкое основание носа, телекант, монголоидный разрез глаз, глубокопосаженные глаза, короткий фильтр, прогнатию, аномалии зубов, вывернутую вверх верхнюю губу. В период младенчества у больных отмечаются плохое сосание, глотание, снижение мышечного тонуса, увеличена продолжительность сна. Позднее отмечают: мышечная гипотония, гипорефлексия, судороги (15%), периферическая нейропатия (75%), снижение чувствительности к боли.

ССМ характеризуется умеренной или глубокой умственной отсталостью (IQ 20-78), нарушениями поведения (гиперактивность с дефицитом внимания, агрессия, особенно аутоагрессия со склонностью к нанесению самоповреждений), нарушениями сна (раннее засыпание, прерывистый сон, частые, ранние пробуждения, сонливость в течение дня), обусловленные нарушением секреции мелатонина. У больных отмечается грубый голос, снижение слуха (по проводящему или нейросенсорному типу).

Со стороны органа зрения выявляют миопию, катаракту, отслойку сетчатки, дисплазию радужки. Для ССМ характерны низкий рост, сколиоз, брахидактилия с коническими пальцами, врожденный порок сердца, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Диагноз подтверждается с помощью молекулярно-цитогенетических методов (микроматричный хромосомный анализ, FISH). Дифференциальный диагноз проводится с другими микроцитогенетическими синдромами с нарушением поведения, синдромом Мартина-Белл. Лечение симптоматическое.

Синдром Прадера-Вилли

Синдром Прадера-Вилли (СПВ) характеризуется ожирением, гипотонией, умственной отсталостью, низким ростом, гипогонадотропным гипогонадизмом, косоглазием, маленькими кистями и стопами. Синдром описан в 1956 году Андреа Прадер и Генрихом Вилли. Частота СПВ составляет 1:15000. СПВ первое заболевание человека, при котором был описан геномный импринтинг. При таких заболеваниях гены экспрессируются дифференцировано в зависимости от родительского происхождения. При СПВ происходит потеря импринтированного материала с отцовского локуса.

Большинство случаев СПВ (70%) обусловлено делецией участка 15q11-13 (хромосома отцовского происхождения), 28% случаев - однородительской дисомией, когда обе 15 хромосомы имеют материнское происхождение, в 1% выявляется мутация центра импринтинга, описаны несбалансированные транслокации, затрагивающие область 15q11-13.

Во время беременности характерно слабое шевеление и тазовое предлежание плода. Новорожденные с СПВ имеют выраженную мышечную гипотонию, трудности при вскармливании из-за проблем с сосанием, слабый крик, крипторхизм. Дети имеют выраженную задержку моторного развития (салятся к 1 году, начинают ходить к 2-м годам), плохую координацию, судороги. Мышечный тонус улучшается с возрастом. В возрасте 1-6 лет возникает гиперфагия, приводящая к ожирению. Характерна легкая или умеренная умственная отсталость, проблемы с обучением. СПВ часто имеют поведенческие проблемы (повышенный аппетит, большие одержимы поиском пищи, часто истеричны и упрямы).

Большая часть симптомов при СПВ обусловлена гипоталамической дисфункцией. Для больных с СПВ характерен низкий рост, который обусловлен дефицитом гормона роста. Описаны нарушения сна, проявляющиеся центральными или обструктивными апноэ, нарколепсией.

Характерные лицевые черты включают долихоцефалию, узкий бифронтальный диаметр, монголоидный разрез глазных щелей, узкую переносицу, тонкую верхнюю губу, маленький рот с опущенными уголками. У больных с СПВ отмечается клинодактилия, синдактилии. Со стороны костной системы выявляются сколиоз, кифоз, остеопороз. Отмечается задержка полового развития.

Разработаны диагностические критерии СПВ. Для постановки диагноза СПВ в возрастной группе до 3-х лет необходимо набрать не менее 5 диагностических критериев (3 из которых большие), а в возрастной группе старше 3 лет - 8 критериев, из которых 4 относятся к большим.

Таблица 2. Диагностические критерии СПВ.

| Большие критерии | Малые критерии |
|---|---|
| Инфантильная центральная гипотония | Снижение двигательной активности плода и увеличенная продолжительность сна в младенчестве |
| Проблемы со вскармливанием в младенчестве | Нарушения сна и/или апное во сне |
| Быстрый набор веса в 1-6 лет | Низкий рост |
| Характерные лицевые черты | Гипопигментация кожи и волос |
| Гипогонадизм | Маленькие кисти и стопы |
| Задержка развития и/или умственная отсталость | Узкие кисти |
| | Сходящиеся косоглазие и/или миопия |
| | Дефекты артикуляции |

Дифференциальный диагноз следует проводить с синдромом Ангельмана, Мартина-Белл, Коэна, Барде-Бидля.

Диагноз подтверждается молекулярно-генетическими методами (метилирование, FISH, микроматричный хромосомный анализ). Для лечения больных с СПВ применяется гормон роста.

Синдром Ангельмана

Синдром Ангельмана (СА) – наследственное заболевание, характеризующееся задержкой развития, умственной отсталостью, тяжелой задержкой речевого развития и атаксией. СА описан в 1965 году Гарри Эйнджелменом. Частота заболевания: 1:12000-1:20000.

Клиническая картина обусловлена в 70% случаев микроделецией 15q11.2-q13 материнского происхождения, в 25% - мутацией гена UBE3A, в 2% - отцовской однородительской дисомией по 15 хромосоме, в 2-3% - мутацией центра импринтинга. Клиническая картина варьирует по степени тяжести в зависимости от генетического механизма возникновения синдрома.

Для заболевания характерны выраженная задержка моторного развития, мышечная гипотония, тяжелая умственная отсталость, особенности поведения (аутистические черты, разнообразные стереотипии, приступы немотивированного смеха). Отсюда название СА - синдром «смеющейся куклы». У больных снижена потребность во сне. Как правило, речь у больных с СА отсутствует, возможны единичные слова. Для больных СА характерна специфическая походка, напоминающая движения марионетки, руки при этом согнуты в локтевых и лучезапястных суставах, отмечается атаксия, тремор конечностей.

Черепно-лицевые дизморфии представлены микробрахицефалией, глу-

боко посаженными глазами, страбизмом (42%), прогнатией. В случае если СА обусловлен микроделецией, у больных отмечаются светлые волосы (65%) и светлая кожа. Судороги, как правило, возникают в 18-24 месяца и выявляются более чем у 85% больных, в то время как специфические изменения на ЭЭГ – в 92% случаев. МРТ головного мозга у больных с СА демонстрирует умеренную кортикальную атрофию.

Дифференциальный диагноз проводится с другими микроделеционными синдромами с нарушением поведения. Диагноз подтверждается молекулярно-генетическими методами (анализ метилирования, FISH, микроматричный хромосомный анализ). Специфического лечения не разработано.

Синдром Беквита-Видемана

Синдром Беквита-Видемана (СБВ) – это самый частый наследственный синдром с опережением физического развития, характеризующийся предрасположенностью к образованию опухолей. Относится к болезням генетического импринтинга - заболеваниям, при которых в определенном участке генома экспрессируются аллель только одного из родителей.

Первыми синдром описали Джон Беквит в 1969 году в Калифорнии и Ганс-Рудольф Видеман в 1964 году в Германии. Частота заболевания 1:15000. Только 10-15 % случаев являются семейными и имеют аутосомно-доминантный тип наследования с низкой пенетрантностью.

Клинические проявления СБВ широко вариабильны. Средний вес новорожденных составляет 4000 г, длина тела 52, 6 см. В период новорожденности крупный язык затрудняет кормление и частично перекрывает дыхательные пути.

Таблица 3. Диагностические критерии синдрома Беквита-Видемана.

| Основные | Дополнительные |
|--|--|
| Макроглоссия | Неонатальная гипогликемия |
| Насечки на передней поверхности ушной раковины | Характерное лицо с гипоплазией средней трети |
| Макросомия | Расхождение прямых мышц живота |
| Омфалоцеле, пупочная грыжа | Опережение костного возраста |
| Висцеромегалия | Гиперхолестеринемия |
| Гемигипертрофия | Гиперлипидемия |
| Эмбриональные опухоли (опухоль Вильямса, гепатобластома, нейробластома, рабдомиосаркома) | Гипокальциемия |

Поражение ЦНС при СБВ включают задержку моторного и психо-речевого развития, изменения мышечного тонуса, микроцефалию, судороги,

атаксию, страбизм. МРТ головного мозга: корково-подкорковая атрофия, гипоплазия мозжечка, агенезия/гипоплазия мозолистого тела с аномалиями строения.

Дифференциальный диагноз следует проводить между другими синдромами с опережением физического развития, конституциональной макросомией.

Показано повышение частоты заболевания при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

Вероятность опухолевого роста составляет примерно 6,5 % и особенно высока у детей с гемигипертрофией. Больным в период до 10-летнего возраста необходимо рекомендовать УЗИ внутренних органов 1 раз в 3 месяца (для исключения нефробластомы и гепатобластомы) и определение уровня α -фетопротеина в крови 1 раз в год. Иногда из-за выраженной макроглоссии производят частичную резекцию языка.

Моногенные болезни

Моногенные наследственные болезни занимают особое место в патологии человека. Большинство из них встречаются редко или даже очень редко. Но по данным проведенных генетико-эпидемиологических исследований распространенность моногенных наследственных болезней в российских популяциях может достигать 1% и более. В настоящее время описано более 5000 нозологических форм. Моногенные болезни обусловлены мутациями на уровне гена. Мутации представлены делециями, инсерциями, миссенс-мутациями, нонсенс - мутациями, нарушениями сплайсинга, процессинга, экспансией тринуклеотидных повторов, регуляторными мутациями. По типу наследования выделяют: аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные доминантные, X-сцепленные рецессивные заболевания, болезни с нетрадиционным наследованием (митохондриальное наследование, болезни геномного импрингнга, болезни экспансии тринуклеотидных повторов).

Особую группу наследственных заболеваний нервной системы представляют заболевания с экспансией нестабильных тринуклеотидных повторов. В геноме человека существуют микросателлитные повторы (2-5 пар оснований), для которых характерно изменение не одного нуклеотида на другой, а изменение (увеличение) количества повторов. Микросателлитные повторы входят в состав генов и имеют тенденцию к самопроизвольному увеличению количества – экспансии. При превышении некоего нормального числа тринуклеотидных повторов в гене возникает мутация, приводящая к заболеванию. Тринуклеотидные повторы являются крайне нестабильными и их число имеет тенденцию к нарастанию в последующих поколениях. К этой группе заболеваний можно отнести синдром Мартина - Белл и атаксию Фредрейха.

Синдром ломкой X-хромосомы

Синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина-Белл) (OMIM 300624) является самой частой причиной умственной отсталости в со-

четании с аутизмом, а также второй по частоте причиной умственной отсталости после трисомии 21. Впервые заболевание описано в 1943 году Дж. Мартином и Джулией Белл. Тип наследования – X-сцепленный доминантный. Частота заболевания у мужчин: 1:2500 -1:4000, у женщин: 1:7000-1:8000. У этих больных при цитогенетическом исследовании в дистальном участке длинного плеча X-хромосомы обнаруживаются участки, характеризующиеся повышенной ломкостью в фолатдефицитной среде. Синдром относится к «болезням экспансии» тринуклеотидных повторов и обусловлен увеличением количества повторов ЦГГ в гене FMR1 (Xq27.3). В норме число повторов ЦГГ равно 5-54, число повторов 55-199 характеризуют премутацию, а более 200 повторов – заболевание.

В период младенчества у больных отмечается задержка моторного развития, обусловленная мышечной гипотонией. После первого года жизни выявляется задержка психо- речевого развития. В детстве интеллект может быть выше, затем происходит его снижение. Степень умственной отсталости колеблется от легкой до тяжелой, при этом QI составляет от 20 до 70 у мужчин и может достигать 80 у женщин. Особенности поведения представлены синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, аутизмом, депрессией, тревожностью, агрессией и аутоагрессией. Судороги, как правило, манифестируют в возрасте 6-24 месяцев. Для заболевания также характерны гипермобильный синдром, сколиоз, плоскостопие, воронкообразная грудная клетка, пролапс митрального клапана, грыжи. У больных с синдромом Мартина-Белл в постпубертатном периоде выявляется макроорхизм. У некоторых пациентов с фенотипом синдрома Прадера-Вилли развивается ожирение и гиперфагия. Описаны нарушения сна, иногда с обструктивными апноэ, частые отиты, синуситы, снижение зрения. Со стороны желудочно-кишечного тракта отмечаются рвоты, рефлюкс.

Черепно-лицевые дизморфии включают макроцефалию, диспластичные крупные оттопыренные ушные раковины, длинное узкое лицо, выступающий лоб и подбородок, лицевую асимметрию, высокое небо, неровный зубной ряд, страбизм, нистагм, астигматизм, птоз.

У 25% женщин с премутацией в гене FMR1 развивается овариальная недостаточность. У мужчин и женщин с премутацией в возрасте 50 лет и старше может развиваться X- ассоциированный синдром тремор/атаксия. В 1993 году был выявлен второй вариант синдрома ломкой X-хромосомы (FRAXE, ген FMR2) также сопровождающийся умственной отсталостью.

Диагностика синдрома ломкой X-хромосомы основана на молекулярно-генетических подходах. Они включают как анализ метилирования в локусах FRAXA и FRAXE, так и исследование длины экспансии тринуклеотидных повторов в соответствующих областях генов (определение числа CGG повторов). Таким образом, наличие у пациента умственной отсталости, особенно в сочетании с аутистическими проявлениями, выявляемая у женщин ранняя дисфункция яичников, появление в семье атипичного тремора и атаксии у мужчин пожилого возраста являются показаниями для обследования на синдром ломкой X-хромосомы.

Атаксия Фридрейха

Атаксия Фридрейха (болезнь Фридрейха, OMIM 229300) является самой частой формой наследственной атаксии. Заболевание описано в 1863 году немецким профессором Н. Фридрейхом. Частота заболевания по данным разных авторов колеблется от 1:22000 до 1:100000. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Частота гетерозиготного носительства составляет 1:100 человек. Заболевание обусловлено экспансией тринуклеотидных повторов GAA в 1-м интроне гена FXN (9q13-21.1). Число копий повторов GAA в норме равно 5-30, при патологии оно увеличивается до 70-1000. Выраженная экспансия повтора GAA приводит к полной утрате функции гена фратаксина. С патогенетической точки зрения атаксия Фридрейха может рассматриваться как вариант митохондриального заболевания.

Манифестация атаксии Фридрейха происходит между 8 и 15 годами. Средний возраст манифестации симптомов составляет $10,5 \pm 7,5$ лет. Важная особенность клинической картины - мультиорганный характер поражения, при которой неврологические проявления сочетаются с экстракраниальными симптомами. Характерными клиническими признаками атаксии Фридрейха являются смешанная атаксия, дизартрия, сухожильная арефлексия, снижение суставно-мышечной и вибрационной чувствительности, амиотрофии. В 70% случаев первым симптомом заболевания является прогрессирующее расстройство походки. Атаксия при ходьбе обусловлена сенситивным и мозжечковым компонентами. Затем возникает динамическая атаксия конечностей, изменяется почерк, появляется интенционный тремор. При классической форме заболевания угнетение сухожильных рефлексов является одним из ранних симптомов атаксии Фридрейха. Слабость мышц сопровождается развитием гипотонии, мышечных атрофий. По данным литературы у 10-15% больных рефлексы могут оставаться сохранными или даже повышаться на фоне нарастающей пирамидной спастичности. На поздней стадии заболевания ходьба становится невозможной из-за прогрессирующей слабости и атаксии.

При ЭНМГ отмечается аксональная сенсорная нейропатия.

При МРТ выявляется уменьшение поперечного размера спинного мозга, мозжечок остается сохранным долгое время.

К экстракраниальным проявлениям атаксии Фридрейха относятся костные деформации (стопа Фридрейха, сколиоз), кардиомиопатии, эндокринные расстройства (гипогонадизм, сахарный диабет), поражение органа зрения (нистагм, ЧАЗН, дефекты полей зрения).

Проводится молекулярно-генетическая диагностика атаксии Фридрейха – поиск мутаций в гене FXN.

Дифференциальный диагноз следует проводить с клинически сходными формами атаксий и наследственными болезнями обмена веществ: атаксией с изолированным дефицитом витамина E, спино-церебеллярными атаксиями I, II и III типов, наследственными мотонейропатиями, болезнью Рефсума, абетапопротеинемией, денторубропаллидо-лузарной атрофией, Gm1- и Gm2-ганглиозидозами, галактосиалидозом, поздними формами болезни Нимана-Пика.

Спинальная мышечная атрофия

Спинальная мышечная атрофия представляют собой группу аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дегенерацией передних рогов спинного мозга, приводящих к симметричной мышечной слабости и атрофии проксимальных мышц конечностей. Это второе по частоте аутосомно-рецессивное заболевание после муковисцидоза. Выделяют инфантильную острую форму (СМА I) (болезнь Верднига-Гоффмана), инфантильную хроническую, промежуточную форму (СМА II) и ювенильную (болезнь Кюгельбергера-Веландер) (СМА III). Заболевание обусловлено делецией гена SMN 1 (5q13.2) более чем в 95% случаев. Частота: 1:6000-8000 новорожденных для СМА I (частота гетерозиготного носительства - 1:40), для СМА II и СМА III частота составляет 1:24000. Заболевание связано с дегенерацией передних мотонейронов передних рогов спинного мозга и ядер черепно- мозговых нервов.

СМА I (болезнь Верднига-Гоффмана). Возраст манифестации до 6 месяцев. Первые признаки заболевания могут отмечаться уже во внутриутробном периоде слабым шевелением плода в 30% случаев. Мышечная слабость и гипотония отмечаются с первых дней жизни у 60 % больных. Более 95% больных имеют признаки заболевания к 3-м месяцам. Неврологический статус укладывается в понятие «вялого ребенка». Характерна симметричная мышечная слабость в проксимальных отделах конечностей. Как правило, нижние конечности поражены больше, чем верхние. Мышечный тонус диффузно снижен, активные движения конечностей ограничены. Сухожильные рефлексы, как правило, отсутствуют. Рефлексы новорожденных (в т. ч. защитный и сосательный) угнетены. При пассивном удержании ребенка в вертикальном положении опора на нижние конечности отсутствует. Дети не способны сидеть без поддержки. Психическое развитие соответствует возрасту. Характерны мышечные атрофии, фасцикуляции, фибрилляции в языке. Грудная клетка деформирована. Мышечная слабость распространяется и на дыхательную мускулатуру. Ослабление функции дыхательных мышц и диафрагмы компенсируется включением в процесс дыхания мышц живота. Бульбарная дисфункция представлена плохим сосанием, глотанием, нарушениями дыхания. Описаны ВПС (ДМПП, ДМЖП). Самая частая причина смерти - респираторные инфекции. Средняя продолжительность жизни составляет 7 месяцев.

СМА II. Приблизительно 50% от всех случаев составляет СМА II. Так называемый промежуточный тип. Манифестация от 6 до 18 месяцев. Сначала поражаются проксимальные отделы нижних, затем верхние конечности. Характерна задержка моторного развития. Большинство детей не способны самостоятельно сидеть и стоять к году. Возникает регресс моторных навыков. Глубокие рефлексы снижаются. На первый план выступают мышечная слабость и гипотония. Возникают контрактуры в крупных суставах, X-образная деформация нижних конечностей. Специфическим признаком является постуральный тремор в пальцах рук. Характерны отчетливые мышечные атрофии, псевогипертрофии некоторых мышц, мы-

шечно-скелетные деформации. Продолжительность жизни от 2-х лет до 3 десятилетия жизни.

СМА III. Манифестация после 18 месяцев. Характеризуется медленно прогрессирующей проксимальной слабостью. Большинство больных могут стоять и ходить. Заболевание прогрессирует медленно. Характерны псевдогипертрофии, крампи, фасцикуляции в конечностях, тремор рук. Сухожильные рефлексы с рук снижены, с ног отсутствуют. Продолжительность жизни может быть не изменена.

При ЭНМГ выявляют признаки поражения клеток переднего рога спинного мозга.

Дифференциальный диагноз следует проводить с врожденными мышечными дистрофиями, врожденными миопатиями, нарушениями метаболизма углеводов, миастениями, первичным боковым склерозом.

Проводится молекулярно-генетическая диагностика спинальной мышечной атрофии: поиск делеций в гене SMN 1.

Лечение СМА симптоматическое. В настоящее время несколько препаратов для лечения СМА находятся в стадии клинических разработок. Олесоксим (TRO19622) – экспериментальный препарат, предназначенный для защиты двигательных (моторных) нервных клеток. ISIS-SMNRx – это антисмысловой олигонуклеотидный препарат, способный увеличивать уровень выживания двигательных нейронов. Третью фазу клинических испытаний на пациентах с СМА проходит препарат, названный ASO (antisense oligonucleotide).

Мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера

Мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера – одна из самых частых форм нервно-мышечной патологии детского возраста, относящаяся к дистрофинопатиям. Заболевание описано G.Duchenne в 1868 году. Заболевание представляет собой прогрессирующую проксимальную мышечную дистрофию, обусловленную снижением количества дистрофина в мышцах, что приводит к их дегенерации, а впоследствии снижению двигательной активности, ортопедическим осложнениям и сердечно-легочной недостаточности. Тип наследования – X-сцепленный рецессивный, то есть этим заболеванием болеют только мальчики, а женщины являются носителями гена данного заболевания. Частота мышечной дистрофии Дюшенна - 1:3500 новорожденных мальчиков, при этом 1/3 случаев заболевания представлена спонтанными мутациями. Мышечная дистрофия Беккера является второй по частоте (1:30000 мальчиков).

Заболевание обусловлено патологией белка дистрофина, дефектного при прогрессирующей мышечной дистрофии (ПМД). Ген дистрофина (DMD) локализуется на коротком плече X-хромосомы (локус p21) и кодирует большой белок Dp427, который является компонентом цитоскелета клеточной мембраны. В норме дистрофин выявляется не только в скелетных мышцах, но также в гладких мышцах, мышце сердца и мозге. Недостаток прогрессирующей «утечкой» внутриклеточных компонентов, что приводит к резкому повышению КФК.

ПМД Дюшенна (ОМIM 310200) характеризуется ранним началом и относительно быстрым прогрессированием процесса. У части детей отмечается задержка моторного развития уже на 1-2 году жизни. Как правило, дети с ПМД начинают ходить к 1,5 годам. Первые признаки заболевания в виде мышечной слабости появляются в возрасте 2-5 лет. Как правило, около 75% больных манифестируют к 4-м годам. Дети начинают испытывать затруднения при ходьбе по лестнице, вставании с пола, перестают бегать, изменяется походка. Приемы Говерса являются результатом слабости проксимальных групп мышц бедра. Характерна мышечная гипотония, отсутствие коленных сухожильных рефлексов и рефлексов с рук. Ахилловы рефлексы остаются сохранными даже в поздней стадии заболевания. Развивается умеренный сколиоз, увеличивается поясничный лордоз. У 60% больных возникают псевдогипертрофии икроножных (а затем дельтовидных и ягодичных) мышц за счет разрастания жировой и соединительной ткани. Постепенно развиваются гипотрофии мышц бедер и тазового пояса. У 30% больных отмечаются крампи в икроножных мышцах. Макроглоссия встречается у 30% больных. Возможны контрактуры в коленных, тазобедренных и локтевых суставах. Верхние конечности вовлекаются в процесс на поздней стадии заболевания. Потеря ходьбы происходит в промежутке между 7 и 13 годами. Характерна умственная отсталость легкой степени (20% могут иметь более тяжелую), средний IQ равен 85, что ниже среднего в общей популяции. На поздних стадиях заболевания характерны легочная гиповентиляция, дыхательная недостаточность, ДКМП, сердечная недостаточность. Продолжительность жизни до 20 лет.

При лабораторных и инструментальных исследованиях выявляют: массивный подъем КФК в крови, в 50-300 раз превышающий нормальные значения. В биохимическом анализе крови также повышены уровни трансаминаз, альдолазы, лактатдегидрогеназы. Выявляют миопатические изменения на ЭНМГ и отсутствие дистрофина, дегенерацию миофибрилл с фиброзом и жировой инфильтрацией при мышечной биопсии. Изменения ЭКГ представлены глубоким зубцом Q, высоким зубцом R, инверсией зубца T, блокадой ножек пучка Гисса).

Около 20% женщин-носительниц могут иметь легкую мышечную слабость, у 8% женщин-носительниц развивается ДКМП.

ПМД Беккера (ОМIM 300376) является аллельной формой к ПМД Дюшенна, характеризуется сходными клиническими проявлениями, более поздним началом и более мягким течением. Средний возраст манифестации около 12 лет. Пациенты доживают до 3-5 десятилетия жизни.

Диагностика основана на данных молекулярно-генетического исследования: поиск делеций и дупликаций в гене дистрофина. В 60% случаев заболевание обусловлено протяженными делециями гена DMD, в 10% случаев – дупликациями, а в 30% случаев выявляются точковые мутации.

Лечение симптоматическое, включающее курсы стероидной терапии и хирургическое лечение. Препараты для лечения ПМД Дюшенна находятся в стадии клинических испытаний. Препарат Трансларна (аталурен) (3-я

стадия клинических испытаний) разрабатывается для больных с ПМД Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией в гене DMD. Действие препарата направлено на восстановления нарушенного синтеза дистрофина. Также проводится клинические испытания препарата этеплирсен (AVI-4658).

Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузен)

В настоящее время описано 4 типа нейрофиброматоза. Наибольшее клиническое значение имеют два основных типа - тип I (классический) и тип II (двусторонний акустический или центральный).

Нейрофиброматоз I типа (НФ –1), известный как болезнь Реклингхаузен или периферический нейрофиброматоз, относится к группе факоматозов (греч. *rhakos* – пятно). Болезнь впервые описана немецким патологоанатомом Фридрихом фон Реклингхаузенем в 1882 году. НФ –1 представляет собой одно из наиболее частых моногенных заболеваний человека, встречающееся с частотой 1:2500-1:3000, и самое частое - из группы гамартозов. Тип наследования – аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью. Приблизительно половина пораженных является первым случаем заболевания в семье, что обусловлено возникновением новой мутации в гене.

Заболевание обусловлено различными мутациями или крупными делециями в гене NF1, который располагается на длинном плече 17 хромосомы (17q11.2)[. В гене описано более 250 мутаций. Наиболее тяжелую клиническую картину вызывают полные делеции гена. Продукт гена нейрофибромин является опухолевым супрессором, отвечающим за контроль клеточного роста.

НФ–1 - это мультисистемное генетическое заболевание, которое характеризуется кожными, неврологическими и ортопедическими проявлениями. Заболевание имеет четкую возрастную динамику возникновения клинических симптомов. Первым и постоянным симптомом заболевания являются пятна цвета «кофе с молоком» (фр. *safe-au-lait*, англ. *milk coffee*), которые у 2/3 пораженных появляются с рождения. Окраска пятен варьирует от светло-бежевого до тёмно-коричневого цвета. Как правило, пятна имеют ровные, четкие контуры, округлую форму, гладкую поверхность и не выступают над уровнем кожи. Гистологически пятна представлены скоплением в дерме меланобластов и меланоцитов с включениями меланина. Количество пятен постоянно увеличивается с возрастом больного. Гиперпигментные пятна выявляются у 99% детей старше года. У взрослых больных некоторые пятна «кофе с молоком» могут исчезать. У больных с НФ –1 также можно обнаружить единичные депигментные пятна.

Мелкие гиперпигментные пятна, похожие на веснушки, располагающиеся в подмышечных и паховых областях, являются вторым кожным проявлением НФ –1. Они редко присутствуют при рождении, а к 7 годам выявляются у 90% больных. Реже «веснушки» могут быть расположены на шее, лице, диффузно по всему телу.

Основной тип опухолей представлен нейрофибромами. Нейрофибромы являются постоянным и важнейшим диагностическим симптомом НФ –1.

Нейрофибромы - это доброкачественные опухоли, образующиеся из оболочек нервов, содержащие в своем составе шванновские клетки, а также фибробласты и клетки периневрия. Эти опухоли представляют собой небольшие и ограниченные новообразования, располагающиеся в коже, подкожной клетчатке, спинномозговых корешках или разрастающиеся далеко по ходу периферических нервов. Опухоли, как правило, безболезненные, медленно развивающиеся и редко проявляют себя клиническими симптомами. Нейрофибромы локализуются на туловище, конечностях, внутренних органах, редко на лице и шее. Подкожные нейрофибромы можно определить только пальпаторно. Подкожные и кожные нейрофибромы редки у маленьких детей и, как правило, возникают к 6 и более годам. По данным литературы у 48% больных они выявляются к 10 годам, а у 84% - к 20 годам. У взрослых больных количество нейрофибром варьирует от нескольких десятков до нескольких сотен. Быстрый рост нейрофибром наводит на мысль о злокачественной трансформации. В некоторые периоды жизни отмечается ускоренный рост нейрофибром: период полового созревания, беременность (рост старых и появление новых нейрофибром), возраст 50-70 лет. Плексиформные нейрофибромы, развивающиеся на крупных нервах и нервных стволах, описаны более чем у 1/4 пациентов с НФ -1. Они являются большими по размерам, диффузными, локально инвазивными. Плексиформные нейрофибромы могут сопровождаться гиперпигментацией или гипертрихозом на поверхности, вызывать боль, быть ассоциированными с костными эрозиями.

Гамартомы радужки, известные как узелки Лиша к 10 годам выявляются у 70% больных.

Для больных НФ -1 характерен легкий сколиоз, который может приобретать быстро прогрессирующее течение у детей моложе 10 лет. Костные аномалии могут быть клинически «молчащими» и представлены интрамедуллярным фиброзом, кортикальным истончением, позвоночными дуральными эктазиями. Для больных с НФ -1 в детстве характерен остеопороз, обусловленный повышенным уровнем костной резорбции.

Разработаны клинические критерии нейрофиброматоза. Наличие 2-х из 7 имеющихся критериев позволяет поставить диагноз НФ -1. Многие из этих признаков появляются в позднем детстве или юношестве и не позволяют поставить диагноз НФ-1 в первые годы жизни. У 97% пациентов клинический диагноз уже поставлен к 8 годам.

Клинические критерии НФ -1:

1. Шесть или более пятен цвета кофе с молоком или гиперпигментных пятен $d=5$ мм в детском возрасте до пубертата, $d=15$ мм после пубертатного периода.
2. Множественные, похожие на веснушки, пигментные пятна в подмышечной или паховой областях (более 2-х областей).
3. Наличие 2-х и более типичных нейрофибром или 1 плексиформной нейрофибромы.
4. Глиома зрительного нерва.
5. Две или более гамартомы радужки (узелки Лиша), часто выявляе-

мые только при обследовании офтальмологом с помощью щелевой лампы.

6. Дисплазия клиновидной кости или типичные аномалии длинных трубчатых костей, такие как псевдоартрозы.
7. Наличие родственника I степени родства (т.е. отца, матери, брата, сестры) с нейрофиброматозом I типа.

При НФ-1 частота опухолей ЦНС составляет 5-30%. Опухоли представлены глиомами зрительного нерва (1,5-7,5% появляется в среднем к 5 годам), другими астроцитомы, шванномами, менингиомами, эпиндимомами, невриномами слухового нерва, нейрофибромами. Клиническая картина при опухолях ЦНС будет зависеть от их размеров, месторасположения и вовлечённых в патологический процесс образований. Озлокачествление нейрофибром наступает редко. Для возникновения злокачественной опухоли должна произойти мутация аллельного нормального гена NF1. Чаще всего развивается нейрофибросаркома или нейробластома. Вероятность их возникновения составляет 3—15 %.

Трудности в обучении и /или синдром гиперактивности с дефицитом внимания встречается приблизительно у 40% больных с НФ –1. Меньшая часть больных имеет более выраженный когнитивный дефицит в виде легкой или умеренной умственной отсталости. Средний IQ равен 88. Около 30% больных имеет нарушения аутистического спектра.

Для больных с НФ –1 характерны макроцефалия, низкий рост, артериальная гипертония. Более чем у 1% больных с НФ –1 отмечается симметричная сенсорная аксональная нейропатия. Продолжительность жизни больных с НФ –1 на 8 лет меньше средней продолжительности жизни в общей популяции.

Дифференциальный диагноз следует проводить с изолированными пятнами типа «кофе с молоком», нейрофиброматозом II типа, синдромами Легиуса, Мак-Кьюна-Олбрайта, акустической невриномой, глиомами ствола мозга, низкодифференцированными астроцитомы, менингиомами, инфарктами спинного мозга.

Возможно проведение оперативного лечения. Показаниями для него являются резкая болезненность или изъязвление опухоли, затруднение движений, сдавление или смещение жизненно важных органов. В некоторых случаях к операции прибегают с косметической целью.

Патогенетическое лечение НФ –1 находится в фазе клинических исследований. Показана эффективность ингибиторов Ras (типифарниба) и пирфенидона.

Туберозный склероз

Туберозный склероз (ТС) — это наследственное заболевание из группы факоматозов, которое характеризуется широким спектром клинических проявлений и прогрессирующим течением. При этом заболевании развиваются множественные доброкачественные опухоли (гамартомы) и другие изменения в различных органах, в том числе в коже, головном мозге, гла-

зах, почках, печени, легких и сердце. Bourneville описал неврологические проявления заболевания в 1880 г.

Частота ТС - 1:6000 - 10 000. Тип наследования – аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью и вариабильной экспрессивностью. Приблизительно 2/3 всех случаев заболевания обусловлены новыми (спонтанными) мутациями.

ТС – генетически гетерогенное заболевание. Выделяют ТС 1-го типа, обусловленный мутацией в гене TSC1, локализованном на 9 хромосоме (9q34), кодирующем белок гамартин. Приблизительно 10-30% случаев ТС обусловлено мутациями в гене TSC1. ТС 2-го типа, обусловленный мутацией в гене TSC2, локализован на 16 хромосоме (16p13) и кодирует белок туберин. Показано, что у пациентов с мутацией TSC1 заболевание течет более мягко, а мутации в гене TSC2 обуславливают более тяжелое течение заболевания.

Гены TSC1 и TSC2 являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста. Белковые продукты генов TSC1 (гамартин) и TSC2 (туберин) образуют гетеродимер, способный ингибировать опосредованный комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) сигнальный каскад. Данный каскад является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток. Гиперактивация каскада mTORC1, ведущая к усилению клеточной пролиферации, считается важным звеном злокачественной трансформации. Туберозный склероз обусловлен мутацией генов TSC1 или TSC2, содержащейся во всех клетках организма. При возникновении опухоли в клетке-родоначальнице опухолевого клона происходит новая мутация второго парного аллеля этого же гена.

Диагностика заболевания основывается на совокупности клинических симптомов и данных лабораторных исследований. ТС можно диагностировать внутриутробно, используя ультразвуковое исследование или магнитно-резонансную томографию, чтобы выявить ранние изменения головного мозга и сердца. Однако в большинстве случаев ТС диагностируется в грудном или раннем детском возрасте.

В 1998 г. на согласительной конференции Национального института здоровья (НИН) США клинические признаки ТС были разделены на большие и малые критерии. Для постановки несомненного (окончательного) диагноза ТС необходимо наличие двух больших или одного большого и двух малых критериев. Рекомендации по диагностике были обновлены в 2012 г.

Таблица 4. Диагностические критерии ТС.

| Большие критерии: | Малые критерии: |
|--|-----------------------------------|
| Гипопигментированные пятна (≥ 3) | Пятна типа конфетти на коже |
| Ангиофибромы (≥ 3) или бляшки на лбу | Дефекты эмали зубов (≥ 3) |
| Ногтевые фибромы (≥ 2) | Фибромы полости рта (≥ 2) |
| Пятна «шагреновой кожи» или множественная коллагенома | Депигментированные пятна сетчатки |
| Множественные гамартомы сетчатки | Множественные кисты почек |
| Кортикальная дисплазия (≥ 3) | Непочечная гамартома |
| Субэпендимальные узлы (≥ 2) | |
| Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы (≥ 2) | |
| Рабдомиома сердца | |
| Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) | |
| Ангиомиолипомы почек (≥ 2) | |

Потвержденная патогенная мутация генов TSC1 или TSC2 является достаточной для постановки диагноза ТС.

Поражение ЦНС при туберозном склерозе представлены туберами (95-100%), субэпендимальными узлами (95-98%), радиальными миграционными трактами (30-95%), субэпендимальными гигантоклеточными астроцитомами (5-20%).

Туберы представляют собой участки фокальной корковой дисплазии со сниженным числом ГАМКергических нейронов и характеризуются потерей классической 6-слойной цитоархитектуры коры мозга. Туберы единичные или множественные, размером от нескольких мм до нескольких см, располагаются над одной или несколькими прилегающими бороздами. В 54% случаев туберы кальцифицированы. Существует топографическая связь между наличием фокуса на ЭЭГ и тубером, выявленным при МРТ. Эпилептические приступы могут исходить из нормальной коры, окружающей тубер, которая является зоной «перевозбужденных» нейронов. Тубер может быть и неэпилептогенным.

Субэпендимальные узлы (СЭУ) - множественные, размером 2-10 мм, локализуются в стенках боковых желудочков, частично или полностью кальцифицированы. Существует прямая зависимость между тяжестью эпилепсии при ТС и числом корковых туберсов и СЭУ.

Радиальные миграционные тракты, т. е. поражение белого вещества головного мозга, представляют собой группы гетеротопических кластерных клеток, соединяют эпендиму стенок желудочков и туберы, являются эпилептогенными зонами.

Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА) представляет собой медленно растущую глионейрональную опухоль, не способную к спонтанной регрессии. Опухоль располагается у отверстия Монро, достигая в диаметре более 5 мм, с подтвержденным ростом, накапливает контрастный препарат. Рост опухоли связан с риском развития острой гидроцефалии.

СЭГА чаще наблюдаются при TSC2, обычно появляются в возрасте 4-10 лет, но иногда появляются антенатально или в период новорожденности, трансформация СЭУ в СЭГА чаще всего происходит в первые два десятилетия жизни. При увеличении диаметра до 10 мм и более опухоли могут нарушать циркуляцию ЦСЖ и приводить к прогрессирующему увеличению размеров боковых желудочков и повышению внутричерепного давления.

Симптоматическая эпилепсия наблюдается у 92% больных ТС. У 63% больных эпилептические приступы появляются на первом году жизни. Типы судорог включают: инфантильные спазмы (38% больных), фокальные приступы. У 1/3 пациентов судороги резистентны к противоэпилептической терапии. У 30% больных выявляется глубокая умственная отсталость. Нарушения поведения у больных с ТС представлены аутизмом, агрессией, аутоагрессией, гиперактивностью, описаны нарушения сна.

Кожные изменения при ТС представлены гипопигментными пятнами, ангиофибромами лица, участками «шагреновой кожи», околоногтевыми фибромами, фиброзными бляшками, белыми прядями волос.

Гипопигментные пятна являются одним из наиболее частых кожных проявлений ТС (90%). Могут обнаруживаться с рождения и являются одним из первых манифестных признаков заболевания. С возрастом наблюдается тенденция к увеличению их числа. Число гипопигментных пятен варьирует от 3-4 до 100 и более. Наиболее характерная форма пятна – овальная, похожая на лист ясеня. Размеры варьируют от 1 до 12 см. Реже встречается множество мелких пятен по типу «конфетти». Описаны также пигментные пятна цвета «кофе с молоком» (16% случаев).

Ангиофибромы лица (47-90%) встречаются у детей старше 5 лет, представляют собой папулы 1-4 мм в диаметре с гладкой поверхностью розового или красного цвета, располагающиеся симметрично на щеках, носу и подбородке по типу «крыльев бабочки».

Участок «шагреновой кожи» (50%) представляет собой соединительнотканый невус, который появляется, как правило, на втором десятилетии жизни и располагается в пояснично-крестцовой области.

Фиброзные бляшки (20-40% случаев) появляются на первом году жизни и являются одним из первых признаков заболевания. Фиброзные бляшки шероховатые на ощупь, выступают над окружающей кожей, чаще локализуются на лбу, иногда на волосистой части головы.

Околоногтевые фибромы (17-52%) представляют собой тусклые, красные или мясного цвета папулы или узелки, растущие от ногтевого ложа или вокруг ногтевой пластинки. Обычно появляются на втором десятилетии жизни, чаще на ногах, более характерны для женщин.

Мягкие фибромы (30% больных) – это множественные или единичные мягкие образования на ножках, мешотчатой формы, растущие на шее, туловище, конечностях.

Поражение сердца при ТС представлено рабдомиомами – опухолевидными образованиями, возникающими в связи с неправильным формированием эмбриональных тканевых комплексов. Этот тип опухолей

характеризуется интраэкстрамуральным или экстрамуральным ростом. По количеству рабдомиомы могут быть в виде единичного узла или множественными (45-92% случаев). Опухоли располагаются в желудочках, чаще в левом, чем в правом, межжелудочковой перегородке, папиллярных мышцах. Клинические симптомы рабдомиом у детей различаются в зависимости от возраста, относительных размеров и локализации опухоли. Основными симптомами является сердечная недостаточность, предсердные и желудочковые аритмии, блокады сердца, шумы, гидроперикард, кардиомегалия.

Поражение органа зрения представлено гамартомами. У большинства больных гамартомы существуют бессимптомно и не претерпевают изменений в течение жизни больного или постепенно регрессируют.

Патология почек занимает третье по частоте место среди клинических проявлений ТС и представлена ангиомиолипомами и кистами почек. Ангиомиолипому — наиболее частое проявление ТС (80% пациентов). Осложнениями ангиомиолипом почек являются гематурия и кровотечения. Кисты почек обнаруживаются у 20% мужчин и 9% женщин с ТС. Патология почек, как правило, прогрессирует и приводит к формированию хронической почечной недостаточности.

Поражение легких представлено лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ), который обнаруживается у 30-40% больных. В зависимости от степени выраженности и распространенности заболевания макроскопические изменения варьируют от единичных кист до диффузных кистозных изменений с обеих сторон от верхушек до оснований легких. ЛАМ проявляются прогрессирующей одышкой, повторными пневмотораксами, накоплением хилезного выпота в полости плевры и редкими эпизодами кровохарканья.

Таблица 5. Возраст больных к периоду манифестации симптомов ТС.

| | |
|--|--|
| С 20-й недели в/у развития до рождения | Рабдомиома сердца |
| Перинатальный период | Субэпендимальные узлы, опухоли мозга, множественные кисты почек, фиброзные бляшки на лбу |
| Период новорожденности | Фокальные эпилептические приступы с/без вторичной генерализации |
| До 1 года | Инфантильные спазмы, с-м Веста, гипопигментные пятна на коже, задержка психомоторного развития, гамартомы сетчатки |
| До 5 лет | С-м Ленокса- Гасто, аутизм, трудности с обучением, ангиофибромы лица |
| 6-12 лет | Умственная отсталость, тяжелое течение эпилепсии, СЭУ, СЭГА |
| Взрослые | Нормальный интеллект (при отсутствии эпилепсии), ангиомиолипому почек, ЛАМ, околоногтевые фибромы |

До 2012 года лечение ТС носило симптоматический характер. В 2012 году был зарегистрирован препарат эверолимус (торговое название афинитор), который влияет на основное звено патогенеза при ТС (является ингибитором сигнального пути mTOR) и уменьшает рост опухолей в ЦНС и почках. Препарат также способствует уменьшению числа эпилептических приступов и снижает степень выраженности ангиофибром лица.

Эверолимус назначается пациентам с СЭГА, у которых невозможно проведение нейрохирургического лечения или оно сопряжено с большим риском. Назначение эверолимуса показано больным с ТС в возрасте старше 3 лет, имеющим СЭГА, если имеются противопоказания к хирургическому лечению:

1. противопоказана анестезия или само хирургическое вмешательство,
2. невозможно радикальное удаление опухоли,
3. имеется атипичная локализация или особое расположение опухоли, когда операция может привести к осложнениям,
4. отмечается агрессивный рост опухоли или возобновление роста опухоли после уже проведенной резекции,
5. имеется отказ от проведения операции.

Эверолимус является активным ингибитором роста и пролиферации опухолевых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов. Он уменьшает объем СЭГА параллельно с уменьшением объема ангиомиолипом почек и ангиофибром лица. Афинитор (эверолимус) в настоящее время выпускается в форме таблеток по 2, 5, 5 и 10 мг, а также диспергируемых таблеток.

Афинитор следует назначать внутрь 1 раз в сутки в одно и тоже время каждый день либо с пищей или без неё. Таблетки афинитора следует запивать стаканом воды, и не следует разжевывать или разламывать. Оптимальная продолжительность лечения эверолимусом пока не установлена. В настоящее время рекомендуется продолжать непрерывную терапию до сохранения эффекта или развития неприемлемой токсичности.

Наследственные болезни обмена веществ

Особое место среди моногенных заболеваний занимают наследственные болезни обмена веществ (НБО). Эти заболевания обусловлены мутациями в генах, кодирующих чаще всего ферменты, реже - транспортные и сигнальные белки. В настоящее время описано более 500 нозологических форм. Суммарная частота НБО составляет 1:3000-5000 новорожденных. Наиболее часто встречается аутосомно-рецессивный тип наследования. При диагностике биохимические маркеры заболевания в десятки раз отличаются от нормы. Для этой группы заболеваний существует возможность метаболической коррекции.

К признакам, позволяющим заподозрить НБО, можно отнести:

1. Наличие «светлого промежутка»
2. Симптомокомплекс «вялого ребенка»
3. Мышечная гипотония, сменяющаяся мышечной дистонией и спастичностью на 1-2 году жизни

4. Снижение сухожильных рефлексов
5. Неонатальные судороги
6. Трудности вскармливания: нарушение сосания и глотания
7. Нарушения дыхания: апноэ, тахипноэ
8. Увеличение печени и селезенки
9. Анорексия, рвота, плохая прибавка в весе

Таблица 6. Возраст манифестации различных классов наследственных болезней обмена веществ.

| Классы НБО\возраст манифестации | Неонатальный период | Детский возраст | Юношеский возраст |
|--|---------------------|---------------------------------|-------------------|
| Органические ацидурии | ++++ | + (отдельные клинические формы) | - |
| Дефекты цикла мочевины | ++++ | + | - |
| Лейциноз | ++++ | ++ | - |
| Гиперглицинемия некетотическая | ++++ | - | - |
| Другие аминокислотопатии | ++++ | + | - |
| Нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот | + | ++++ (ранний детский возраст) | - |
| Митохондриальные болезни | ++ | ++++ | ++ |
| Лизосомные болезни накопления | - | ++++ | + |
| Нарушения углеводного обмена | ++ | +++ | - |
| Дефекты обмена пуринов и пиримидинов | - | + | - |
| Пероксисомные болезни | ++ | ++++ | + |

Митохондриальные болезни

Митохондриальные болезни (МБ) – это гетерогенная группа наследственных болезней, обусловленная нарушениями в дыхательной цепи митохондрий. Суммарная частота митохондриальных болезней составляет от 1:5000-1:10000. Впервые митохондриальная патология была описана в 1962 году Luft с коллегами. Наиболее распространенными типами наследования МБ являются митохондриальный и аутосомно-рецессивный, в тоже время описаны аутосомно-доминантный и X-сцепленный типы наследования.

Описаны специфические черты МБ, которые характерны только для этой группы заболеваний. Во-первых, скорость мутаций мтДНК в 10 раз превышает скорость мутаций в ядерной ДНК, что объясняет высокую частоту

этой группы заболеваний. Во-вторых, для МБ характерен широкий внутрисемейный полиморфизм, включающий проявления заболевания от легких до тяжелых форм в рамках одной семьи. В данном случае внутрисемейный полиморфизм будет обусловлен процентом мутантной митохондриальной ДНК (мтДНК) в тканях. Поскольку, при МБ в одной клетке или ткани могут одновременно присутствовать нормальные и мутантные молекулы мтДНК (феномен гетероплазии). Кроме того, при МБ в одной семье могут быть выявлены больные с поражением разных органов и систем, что объясняется неравномерным распределением мутантной мтДНК в различных тканях.

Болезни дыхательной цепи митохондрий обусловлены нарушениями пяти ферментных комплексов дыхательной цепи митохондрий, которые обеспечивают заключительный этап клеточного дыхания и синтез АТФ.

Классификация МБ включает заболевания, вызванные мутациями мтДНК, которые подразделяют на точковые мутации (синдромы LHON, NARP, Ли, MERRF, MELAS, MMC) и крупные перестройки (синдромы KSS, CPEO, Пирсона), а также заболевания, обусловленные мутациями ядерной ДНК, включающими мутации генов, кодирующих комплексы дыхательной цепи митохондрий и белки, необходимые для их сборки (синдром Ли) и мутации ядерных генов, вызывающих мутации в мтДНК (синдром CPEO/CPEO+, болезнь Альперса).

Диагностика МБ основывается на определении окислительно-восстановительного статуса клетки, морфологическом исследовании биоптата мышц и результатах ДНК-диагностики. Исследование окислительно-восстановительного статуса клетки включает определение концентрации лактата, пирувата и кетоновых тел в крови до и после пищевой нагрузки или нагрузки глюкозой, а также определение концентрации лактата в ЦСЖ. Морфологическое исследование биоптата мышц включает гистохимическое определение ферментов и их активности, выявление «рваных красных волокон».

Синдром Лея (болезнь Ли, подострая некротизирующая энцефаломиелопатия)

Синдром Лея - самое частое заболевание из группы митохондриальных болезней, манифестирующее в раннем детском возрасте, характеризующееся прогрессирующими неврологическими расстройствами. Заболевание чрезвычайно генетически гетерогенное, так как к заболеванию могут приводить, по меньшей мере, мутации 15 различных генов. Впервые заболевание описано в 1951 году современным английским патоморфологом Denis Leigh. Тип наследования митохондриальный или аутосомно-рецессивный.

Возраст дебюта заболевания чаще варьирует от 1 до 5 лет, но возможно начало заболевания и в подростковом возрасте. Заболеванию могут предшествовать вакцинация или интеркуррентные инфекции. Первые признаки заболевания, возникающие в младенчестве, обычно представлены нарушениями вскармливания: плохим сосанием, рвотой, отказом от еды, дисфагией, диареей, что приводит к плохому набору веса и задержке роста. У больных описаны сонливость или повышенная возбудимость. Судороги

могут быть одним из первых симптомов заболевания. В начале заболевания они имеют преимущественно миоклонический характер, затем развиваются генерализованные эпилептические приступы. Затем появляется регресс психомоторного развития, мышечная гипотония, дистония, хореоформные гиперкинезы, атаксия, окуломоторные аномалии (офтальмопарез, нистагм), эпизоды апноэ и тахипноэ. Клинические симптомы Болезни Лея включают атрофию зрительных нервов, бульбарные нарушения. Описаны мягкие формы заболевания, протекающие с задержкой психомоторного развития. Течение заболевания варьируемо. Эпизоды клинического ухудшения могут чередоваться с эпизодами коротко временного улучшения. При вовлечении в процесс периферической нервной системы отмечается атрофия мышц, арефлексия, периферическая нейропатия.

При МРТ головного мозга находят симметричные изменения в подкорковых образованиях головного мозга, мосте, продолговатом и спинном мозге, возможно поражение белого вещества полушарий с формированием кист. При ЭНМГ выявляют признаки демиелинизации.

Диагноз подтверждается молекулярно-генетическими исследованиями ядерных и митохондриальных генов. Специфического лечения не разработано. Проводится метаболическая и симптоматическая терапия.

Метахроматическая лейкодистрофия

Метахроматическая лейкодистрофия (МХЛ) – наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления с прогрессирующим нейродегенеративным течением. МХЛ была описана в 1933 г. Greenfield. Это одна из самых частых лейкодистрофий: частота заболевания составляет 1:40000. Оба пола поражаются с одинаковой частотой. Выделяют 4 типа заболевания в зависимости от возраста манифестации: поздний инфантильный, ранний ювенильный, поздний ювенильный и взрослый.

Клинические признаки метахроматической лейкодистрофии обусловлены дефицитом лизосомного фермента арилсульфатазы А, ген который картирован на длинном плече 22 хромосомы (22q13.31). Некоторые пациенты с этим заболеванием имеют нормальный уровень арилсульфатазы А. В этом случае клинические признаки МХЛ связаны с недостаточностью белка-активатора - сапозина В, который вовлечен в распад сульфатидов. Оба биохимических дефекта приводят к нарушению отщепления сульфата от церебросидсульфатов в клетках белого вещества головного мозга и периферических нервов и в результате - к накоплению сульфатидов в тканях невралного и неневралного происхождения, таких как почки и желчный пузырь.

При гистологическом исследовании тканей обнаруживают метахроматические гранулы. Внутрилизосомное накопление липидов вызывает гибель нейронов и глиальных клеток.

Все типы МХЛ протекают с прогрессирующим ухудшением моторной и нейрокогнитивной функций. Различные типы заболевания перекрываются по клинической картине. Заболевание быстро прогрессирует у молодых пациентов и более медленно течет во взрослом возрасте. Судороги могут встречаться

при любой форме МХЛ и могут быть первым клиническим симптомом заболевания. Самой частой формой МХЛ является поздняя инфантильная форма.

У пациентов с поздней инфантильной формой заболевание манифестирует в возрасте от 6 месяцев до 4 лет нарушением походки, регрессом моторного развития, атрофией дисков зрительных нервов и снижением глубоких сухожильных рефлексов, мышечной гипотонией. Затем развивается нижняя спастическая диплегия, атаксия, а позже спастический тетрапарез. Потеря моторной и когнитивной функций происходит быстро и смерть наступает в течение 5 лет после манифестации клинических симптомов.

У больных с ранней ювенильной формой заболевания (4-6 лет) заболевание манифестирует регрессом моторных навыков, более очевидными становятся нарушения походки, атаксия, гипорефлексия сменяется гиперрефлексией, судорогами, снижением когнитивной функции. Заболевание прогрессирует медленнее, чем при поздней инфантильной форме, смерть наступает через 10-15 лет после манифестации заболевания, больные редко достигают 20-летнего возраста. Характерны острые холециститы, панкреатиты, кровотечения из желудочно-кишечного тракта.

Поздняя ювенильная (6-16 лет) и взрослая формы манифестирует нарушениями поведения и снижением когнитивной функции, плохой успеваемостью в школе и проблемами на работе. Затем возникают нарушения моторной функции. Поведенческие проблемы могут ошибочно расцениваться как дебют психиатрических заболеваний. Пациенты с поздней ювенильной формой часто доживают до взрослого возраста. При взрослых формах описаны дистония и хореоформные движения.

Таблица 7. Клинические признаки различных форм метакроматической лейкодистрофии.

| Клинический признак/форма | поздняя инфантильная форма | ранняя ювенильная форма | поздняя ювенильная и взрослая формы |
|---|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| Регресс моторных и психоречевых навыков | + | + | - |
| Нарушения походки | + | + | + |
| Мышечная гипотония | + | + | +- |
| Тремор, туловищная атаксия | +- | + | +- |
| Судороги | + | + | + |
| Атрофия дисков зрительных нервов | + | + | + |
| Деменция | - | - | + |
| Нарушения поведения | - | + | + |
| Психозы | - | - | + |

Периферическая нейропатия является важной чертой наследственных заболеваний метаболизма липидов миелина, таких как метахроматическая лейкодистрофия и болезнь Краббе. При проведении ЭНМГ выявляют снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам. Высокий уровень белка находят в спинно-мозговой жидкости. При проведении МРТ отмечаются очаговые изменения белого вещества.

Диагноз подтверждается измерением активности арилсульфатазы в лейкоцитах и фибробластах.

Дифференциальный диагноз следует проводить с болезнью Краббе, X-сцепленной адренолейкодистрофией, другими формами лейкодистрофий, множественным сульфатазным дефицитом, синдромом гиперактивности с дефицитом внимания, шизофренией.

Эффективного лечения заболевания не разработано. Проводится симптоматическая терапия. На стадии разработки находится фермент-заместительная терапия - препарат «метазим» (фирмы Zumenex), предназначенный для лечения поздней инфантильной формы заболевания. При поздней инфантильной и ювенильной формах проводится трансплантация костного мозга.

Болезнь Краббе

Болезнь Краббе (БК) – заболевание из группы сфинголипидозов с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное дефицитом лизосомного фермента галактозилцерамид β -галактозидазы (GALC). В 1916 году R. Krabbe описал клиническую картину заболевания, характеризующегося спастичностью, и быстрым прогрессированием. Частота заболевания составляет 1:100000. Оба пола поражаются с одинаковой частотой. БК – гетерогенное заболевание, в большинстве случаев обусловленное мутациями в гене GALC, который картирован на длинном плече 14 хромосомы (14q31.3).

GALC участвует в распаде галактозилцерамида, являющегося важным компонентом миелина, и других сфинголипидов, включая психозин. Галактозилцерамид содержится в большом количестве в миелине, который синтезируется олигодендроглией и шванновскими клетками, и практически отсутствует в других органах за исключением почек. Накопление галактозилцерамида в лизосомах приводит к появлению глобоидных клеток, которые являются гистологическим маркером БК. Галактозилсфингозин (психозин), который является высокотоксичным веществом, вызывает гибель клеток олигодендроглии. Быстрая деструкция олигодендроглии приводит к распаду миелина и дальнейшему снижению его продукции.

БК подразделяется на 4 подтипа в зависимости от возраста манифестации: инфантильный, поздний инфантильный, ювенильный и взрослый.

Самой частой формой заболевания является инфантильная или классическая форма, составляющая 85-90% случаев. Манифестация заболевания происходит в возрасте 3-6 месяцев. Первая стадия заболевания включает гипервозбудимость, мышечный гипертонус, гиперестезию, плохую прибав-

ку в весе, рвоту, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипертермию и задержку психо-моторного развития, следующую за периодом нормального развития. Вторая стадия заболевания включает регресс психо-моторного развития, повышение мышечного тонуса, опистотонус, гиперрефлексию, судороги, атрофию дисков зрительных нервов, гипотрофию. На третьей стадии происходит потеря произвольных движений, возникает децеребрационная поза, слепота, глухота, пациенты перестают реагировать на внешние стимулы.

Поздняя инфантильная форма течет сходно, но менее быстро. После периода нормального развития от 6 месяцев до 3-х лет возникает раздражительность, мышечный гипертонус, атаксия, задержка психо-моторного развития, прогрессирующее ухудшение и потеря зрения.

Клинические признаки заболевания при поздно манифестирующих формах включают парестезии, снижение мышечной силы, спастичность, атаксию, парезы, задержку, далее регресс психомоторного развития, судороги, атрофию дисков зрительных нервов, потерю зрения, слепоту.

Возраст манифестации ювенильной формы БК варьирует от 3 до 8 лет. Возникает быстрый психомоторный регресс. Взрослая форма манифестирует в возрасте старше 8 лет и проявляется периферической нейропатией, церебеллярной дисфункцией, спастичностью и нарушением корковых функций. В редких случаях заболевание манифестирует психическими нарушениями. В большинстве случаев смертельный исход наступает в течение 3-х лет после манифестации клинических симптомов.

При ЭНМГ описано снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам.

При МРТ головного мозга – поражение подкорковых структур, белого вещества мозжечка, пирамидных трактов, поражение мозолистого тела.

Диагноз подтверждается определением активности фермента галактоцереброзидазы в лейкоцитах крови или культуре кожных фибробластов.

Дифференциальный диагноз следует проводить с GM2-ганглиозидозом, болезнью Гоше, метахроматической лейкодистрофией, дефицитом сфингомиелиназы. Специфической терапии для лечения БК не разработано. На доклинической стадии заболевания при всех клинических формах используется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Таким образом, на основании анамнеза, клинической картины, данных родословной, результатов проведенных исследований, врач может заподозрить наследственную патологию у ребенка. Затем с помощью цитогенетических, молекулярно-генетических или биохимических методов поставить правильный диагноз, что позволит уточнить прогноз течения заболевания, в ряде случаев назначить специфическое лечение, определить прогноз дальнейшего деторождения в семье и предотвратить рождение больного ребенка.

Схема 1. Алгоритм диагностики хромосомных болезней и микроцитогенетических синдромов



