

Наследственная болезнь: как своевременно поставить диагноз?

А. А. Логинова, к.м.н., врач первой квалификационной категории, доцент¹, врач-неонатолог²

¹Кафедра педиатрии института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

²ГБУЗ Самарской области «Самарская городская детская клиническая больница имени Н. Н. Ивановой № 1», г. Самара

Hereditary disease: how timely diagnosis?

A. A. Loginova

Samara State Medical University; Samara City Children's Clinical Hospital; Samara, Russia

Резюме

Современное развитие генетики требует от практического врача совершенствования знаний в области наследственных болезней. В статье представлены случаи клинического наблюдения детей раннего возраста с псевдогипоальдостеронизмом, материнской фенилкетонурией, синдромом Смита-Лемли-Опица и другими заболеваниями.

Ключевые слова: наследственная болезнь, диагностика, дети.

Summary

Modern development of genetics requires that practitioners develop knowledge in the field of hereditary diseases. The article presents the clinical observation of young children with pseudo-hypoaldosteronism, maternal phenylketonuria, a syndrome of Smith-Lemley-Opitz and other diseases.

Key words: hereditary disease, diagnostics, children.

Развитие медицинской генетики в настоящее время во многом изменило представление о наследственных болезнях. Однако в практической медицине диагностика наследственных болезней часто вызывает затруднения. Основная причина ошибок диагностики связана с разнообразием наследственных болезней, сходством наследственных болезней с другими инфекционными и соматическими болезнями, а также с редкостью наследственных болезней. Таким образом, диагноз наследственной болезни может быть поставлен лишь тогда, когда врач выделит отдельные, может быть, даже незначительные признаки в единую схему и объединит их в одно заболевание, а еще тогда, когда сможет вспомнить том, что он где-то, когда-то смог получить информацию о аналогичном клиническом случае.

При написании статьи была поставлена **цель:** показать, с чего начинается формирование диагноза наследственного заболевания, как меняются терапия и прогноз для ребенка и общества в случае правильной диагностики.

Материалы, использованные в статье, являются собственными клиническими наблюдениями.

Система скрининга беременных и новорожденных существенно облегчила диагностику наследственных болезней, однако несвоевременная диагностика приводит к ошибкам. Приведем клинический пример.

Клинический пример 1

В возрасте трех месяцев в педиатрическое отделение поступила в порядке перевода из другого стационара девочка с диагнозом «врожденная дисфункция надпочечников. Реконвалесцент ОРВИ, бронхолит». Выписка из истории болезни содержала следующую информацию: ребенок родился от третьей беременности, вторых родов. Первый ребенок здоров, вторая беременность закончилась выкидышем. Настоящая беременность протекала без особенностей. Роды произошли в срок. Вес при рождении ребенка 3980 г, длина 57 см. В возрасте трех недель ребенок был госпитализирован с жалобами на вялость, потерю веса, упорные срыгивания, склонность к запорам. При обследовании обращали на себя внимание изменения в биохимическом анализе крови: гипокалийемия, гипонатриемия, гипохлоремия. Уровень кортизола повышен. При ультразвуковом исследовании желчного

пузыря обнаружены гиперэхогенные включения. Отмечено также повышение уровня трансаминаз печени. Неонатальный скрининг на муковисцидоз был положителен, но ре-тест дал отрицательный результат. В течение одного месяца состояние ребенка все еще оставалось нестабильным. Он дважды перенес острую вирусную инфекцию с развитием бронхолита. В связи с выраженными электролитными нарушениями возникло подозрение на врожденную дисфункцию коры надпочечников, поэтому ребенок был переведен в стационар, на базе которого находился Детский областной эндокринологический центр. При поступлении состояние ребенка тяжелое. Ведущим синдромом является поражение респираторного тракта: синдром бронхиальной обструкции. Дыхательная недостаточность II–III степени. Кожные покровы бледные, пастозные. Грудная клетка бочкообразной формы. В легких дыхание ослаблено. Большое количество разнокалиберных хрипов, малопродуктивный кашель.

Данные за дисфункцию коры надпочечников не подтвердились (при врожденном заболевании надпочечников уровень кортизола снижается и возникает гиперкалийемия).

Ребенку проведены «потовые пробы» (положительные трижды: 100, 103 и 106 мм/л хлорида натрия), выполнена бронхоскопия (обнаружена стекловидная густая мокрота), сделана компьютерная томография легких (выявлены явления фиброза). Диагноз «муковисцидоз» подтвержден. Назначены ингаляции дорназы альфа, антибактериальные, инфузионная терапия, выпаивание раствором хлорида натрия. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Ложноотрицательный результат связан с нарушением сроков проведения ре-теста: он проведен на втором месяце жизни, а рекомендован в сроке 21–28 дней.

Электролитные изменения были обусловлены проявлениями синдрома «псевдо-Барттера» — это симптомокомплекс, характеризующийся гипокалиемией, гипохлоремией, метаболическим алкалозом, обезвоживанием, повышенной активностью ренина плазмы крови, повышенным содержанием альдостерона в крови. У младенцев с муковисцидозом с еще не совершенной системой терморегуляции (в жарком климате или при повышении температуры тела) происходит повышенное выделение хлорида натрия с потом, а концентрация натрия и других солей в крови снижается.

В клиническом примере основной правильной диагностики стали электролитные нарушения у младенца. В клиническом примере 2 у ребенка тоже отмечены электролитные нарушения, но результаты обследования привели к диагностике другого редкого доброкачественно наследственного заболевания у двух детей в одной семье.

Клинический пример 2

В 2009 году в педиатрическое отделение для новорожденных детей был переведен из другого отделения мальчик в возрасте одного месяца. Мать предъявляла жалобы на повышение температуры тела и появление гнойных выделений из наружного слухового прохода, отказ от еды, периодические срыгивания. Ребенок родился с массой тела при

рождении 3200 г, при поступлении в возрасте месяца — 2960 г. Течение беременности и родов у матери без особенностей, ребенок в семье первый. Наследственные заболевания мать отрицала, однако отмечала, что ее родственники по мужской линии очень любят соленую пищу. Забор крови на неонатальный скрининг был осуществлен в роддоме, но на момент поступления ребенка результат еще не был готов. При обследовании в биохимическом анализе крови выявлены гиперкалиемия, гипонатриемия и гипохлоремия. Ребенок был осмотрен детским эндокринологом. Учитывая выявленные электролитные изменения, отрицательную весовую кривую и плохой аппетит, был выставлен предварительный диагноз «адреногенитальный синдром, сольтеряющая форма». Проводилась заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Однако при наблюдении за ребенком отмечена следующая особенность: как только осуществляли перевод с парентерального на энтеральный прием гормонов (разведение препарата проводили физиологическим раствором), ребенок переставал прибавлять в весе, ухудшался аппетит, нарастали электролитные нарушения. К этому моменту были получены результаты обследования на гормоны: кортизол и его метаболиты были в пределах нормы. Проведено исследование содержания в крови альдостерона, концентрация которого составила 3527 нм/л, что в три раза выше нормы. На основании динамики заболевания и клинико-лабораторных данных был поставлен диагноз: «псевдогипоальдостеронизм». Гормональные препараты были отменены. Ребенку назначено регулярное выпаивание соленой водой.

В 2016 году в нашем отделении оказался еще один ребенок (мальчик) из этой семьи. Он был переведен из родильного дома с вегетовисцеральными нарушениями, также определялись гиперкалиемия, гипонатриемия. Неонатальный скрининг на адреногенитальный синдром: норма. Анамнестические данные о заболевании брата помогли поставить

диагноз за считанные дни, ребенок дополнительно получал солевой раствор хлорида натрия и был выписан домой. Со слов матери, старший ребенок в семье чувствует себя в настоящее время хорошо.

У детей псевдогипоальдостеронизм I типа — аутосомно-доминантный вариант, который относится к группе наследственных нарушений электролитного метаболизма и проявляется гиперкалиемией и метаболическим ацидозом при нормальном уровне гломерулярной фильтрации. Эта форма проявляется у новорожденных и характеризуется потерей соли вследствие нечувствительности клубочков почек к минералокортикоидам. При этой форме в первые 2–3 года жизни отмечается уменьшение клинических симптомов и нарушений метаболизма, что позволяет отменить терапию.

Часто в постановке диагноза наследственного заболевания врач наталкивается на препятствия в виде семейной тайны.

Клинический пример 3

В педиатрическое отделение для новорожденных детей поступает новорожденный мальчик. Ребенок родился от первой беременности, которая, со слов матери, протекала без особенностей. Вес ребенка при рождении 2400 г, рост 48 см. При обследовании выявлены врожденный порок сердца, микроцефалия, мышечная гипотония, гипорефлексия. Неонатальный скрининг на фенилкетонурию резко положительный. При обращении в медико-генетический центр оказалось, что мать ребенка наблюдалась до 15 лет у генетика с диагнозом «фенилкетонурия». Она в течение последних семи лет не соблюдала диету, при наступлении беременности информацию о своем заболевании в женской консультации скрыла, генетика не посещала. Ребенку был поставлен диагноз «материнская фенилкетонурия».

Женщинам, больным фенилкетонурией, уже на этапе планирования беременности для рождения здорового ребенка обязательно строгое соблюдение диеты. Если этого не происходит,

фенилаланин матери оказывает токсическое воздействие на плод, формируются врожденные пороки развития, внутриутробная гипотрофия, нарушается развитие нервной системы. В перспективе с вероятностью 90% регистрируется умственная отсталость у ребенка.

Приведем еще один клинический пример, когда диагностика генетического заболевания позволила избежать судебного иска.

Клинический пример 4

В педиатрическое отделение для новорожденных детей поступил новорожденный ребенок с необычной родовой травмой. В родах при плановом кесаревом сечении у ребенка происходит разрыв кожи в паховых областях. Ребенку наложены хирургические швы. Родители обвиняют акушера-гинеколога, что он допустил возникновение родовой травмы. При клиническом осмотре обращали на себя внимание мышечная гипотония гипореклексия ребенка, вялость при сосании, кожные покровы очень нежные, рваные раны заживали очень медленно. При целенаправленном сборе анамнеза было выяснено: родители из Азербайджана, являются двоюродными братом и сестрой, но этот факт при обращении в женскую консультацию и родильный дом был скрыт. При обследовании выявлен наследственный синдром Элерса-Данлоса, для которого характерны спонтанные разрывы мягких тканей.

Синдром Элерса-Данлоса — наследственная системная соединительнотканная дисплазия, обусловленная недостаточным развитием коллагеновых структур, при этом синдроме может быть выражена гипермобильностью суставов, необычайная ранимостью и растяжимостью кожи, склонностью к кровоизлияниям и кровотечениям, деформацией позвоночника и грудной клетки, миопией, косоглазием, птозом внутренних органов и проч.

Часто в диагностике наследственных болезней подозреваются один генетический диагноз, а при обследовании и клиническом наблюдении устанавливается совсем другой.

Клинический пример 5

В 2013 году в педиатрическое отделение для новорожденных детей поступил ребенок с признаками дизморфии: узкое длинное туловище, микроцефалия, макроглоссия, наложение второго пальца рук на третий, анальная ямка, кожная синдактилия 2–3 на ногах, аномальное расположение пальцев на ногах, расщелина мягкого неба, врожденный сколиоз. Полидактилия правой стопы, костно-суставная форма. Полидактилия правой кисти, кожная форма. Дисплазия тазобедренных суставов. Плосковальгусная деформация стоп. Половые органы сформированы по типу интерсекс — в больших половых губах пальпируются яички, имеется вход во влагалище, клитор увеличен. Тургор тканей снижен. Гипореклексия, мышечная гипотония. Самостоятельно не сосет. Из анамнеза стало известно, что ребенок родился от второй беременности у молодой женщины (первая — выкидыш). Беременность протекала так: ОРВИ в 12–13 недель, ХФПН, многоводие. Резус-отрицательная кровь без титра антител. Высокий риск хромосомной патологии плода по синдрому Патау, проводилось кариотипирование плода — получен нормальный мужской кариотип. Первые роды в 42–43 недели самопроизвольные с массой плода 2730 г и длиной 47 см, окружность головы 31 см, окружность груди 33 см.

В динамике у ребенка реализовалась внутриутробная инфекция, отмечены эпизоды нарушения толерантности к питанию, появилась зависимость от кислорода.

Учитывая отсутствие хромосомной патологии, диагностический поиск был направлен на клиническую диагностику моногенного заболевания. Нарушение толерантности к питанию, нарушение половой дифференцировки, шестипалость позволили заподозрить у ребенка синдром Смита-Лемли-Опица, определен уровень холестерина, который оказался низким: 2,1–1,6 мкмоль/л. При молекулярно-генетическом исследовании диагноз подтвержден. Был поставлен клинический диагноз «синдром Смита-Лемли-Опица. Первичная

легочная гипертензия. Расщелина мягкого неба. Врожденный сколиоз. Полидактилия правой стопы, костно-суставная форма. Полидактилия правой кисти, кожная форма. Дисплазия тазобедренных суставов. Плосковальгусная деформация стоп. Тестикулярная феминизация, неполная форма. Урогенитальный синус. Аномалия развития трахеобронхиального дерева».

Осложнения: хроническая пневмония, буллезная форма. Сердечно-легочная недостаточность.

Фон: пре- и постнатальная гипотрофия II степени.

В возрасте четырех месяцев ребенок погиб.

Синдром Смита-Лемли-Опица — аутосомно-рецессивное заболевание, наиболее часто встречается у людей европеоидной расы (1 : 30000). Патогенез заболевания связан с нарушением метаболизма холестерина. Мутации структурного гена для микросомной D 7-стеролредуктазы, приводящие к ее недостаточности в печени, почках, тонком кишечнике, эндокринных железах. Клинический фенотип заболевания гетерогенен от крайне тяжелых к крайне легким формам. Во время беременности отмечаются снижение двигательной активности плода, внутриутробная гипотрофия. Возраст начала болезни — неонатальный период. Назначается диета, обогащенная холестерином, как мера, облегчающая течение заболевания.

Кариотипирование существенно облегчает диагностику наследственных болезней.

Клинический пример 6

В 2016 году в педиатрическое отделение для новорожденных детей из родильного дома поступила новорожденная девочка. Поводом для перевода послужило наличие стигм дисэмбриогенеза, характерных, по мнению неонатолога родильного дома, для синдрома Дауна: монголоидный разрез глаз, низкорасположенные ушные раковины, брахицефалия. При осмотре в отделении при осмотре предварительный диагноз вызвал сомнения: мышечный тонус

и рефлексы у новорожденной близки к физиологическим, каких либо иных признаков синдрома Дауна, кроме вышеописанных, не выявлено. Проведено полное обследование: данных за пороки развития не получено. При исследовании кариотипа выявлена трисомия по X-хромосоме.

Синдром трисомии по X-хромосоме (синдром «суперженщины») встречается с частотой 1 : 1 000, но в большинстве случаев без заметных признаков патологии, поэтому 90% трисомий по X-хромосоме остаются невыявленными. Девочки могут иметь умеренные лицевые аномалии: вертикальные складки кожи, охватывающие внутренние углы глаз, гипертелоризм. Большинство младенцев также имеют сниженный мышечный тонус и клинодактилию, в некоторых случаях появляются признаки дисгенезия яичников

и (или) матки, задержка или, наоборот, преждевременное половое созревание. Трисомии по X-хромосоме часто связаны с задержками в речевом и нервно-психическом развитии. Интеллект, как правило, в пределах нормы. IQ может быть лишь на 10–15 пунктов ниже нормы. Девочки начинают разговаривать в возрасте около 12–18 месяцев и в более старшем возрасте имеют логопедические проблемы.

Выводы

1. Диагностика наследственного заболевания — реальная возможность современной практической медицины.
2. Целенаправленная диагностика, даже у ребенка с заболеванием с плохим прогнозом, имеет большое значение с точки зрения генетического консультирования членов семьи.

3. Алгоритм диагностики должен начинаться с врача первичного звена, так как он должен маршрутизировать пациента на обследование и консультации в специализированный центр.

Список литературы

1. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник: учебное пособие для студентов медицинских вузов и после-дипломного образования / С. И. Козлова, Н. С. Демикова. — 3-е издание, переработанное и дополненное. — Москва: Товарищество науч. изд. КМК: Авторская академия, 2007. — 448 с.
2. Студеникин В. М. Фенилкетонурия у детей и ее лечение / В. М. Студеникин, Т. Э. Боровик, Т. В. Бушуева Т. В. // Лечащий врач. 2011. № 9. — С. 55–59.
3. Лазарева Н. Н. Случай псевдогипоальдостеронизма у новорожденного мальчика / Н. Н. Лазарева, Е. С. Жукова, А. А. Логинова и др. // Журнал педиатрии им. Г. Н. Сперанского. — 2011. — № 3, т. 90. — С. 149–150.



Чего хотят женщины: новая эпоха онлайн консультаций

Телемедицина — это инновационное направление в здравоохранении, использующее современные технологии для диагностики, обмена информацией и удаленных медицинских консультаций.

По данным ВЦИОМ, 80% россиян являются пользователями интернета, а 62% «серфят» на просторах Всемирной паутины ежедневно (среди молодежи от 18 до 24 лет эта доля превышает 95%). Поэтому нет ничего удивительного в нашем желании изучить тему, погуглить симптомы и самостоятельно проверить рекомендации врача. Женское здоровье — одна из тех сфер, где оперативная и своевременная консультация с врачом особенно актуальна.

Согласно статистике¹, наибольшее количество онлайн-запросов от женщин связано с нарушениями цикла, болям внизу живота, диагностики беременности, эмоциональным переживаниям и экстренной контрацепции. Поэтому в дополнение к личным визитам к врачу приходят другие полезные инструменты, образовательные проекты и ресурсы. Один из них — сайт smartcontraception.ru. Сайт, являющийся научно-образовательным проектом, включает в себя видеолекции, записи вебинаров, статьи и обзоры по различным вопросам, связанным с женским здоровьем и контрацепцией.

В мае 2018 года совместно с сервисом Qapsula на портале smartcontraception.ru был запущен партнерский проект: пользователи портала smartcontraception.ru получили возможность перейти на сайт Qapsula, где можно задать вопрос врачу-гинекологу. Сервис позволяет пациенту

обращаться к врачам в одном из удобных форматов: видео, почта, чат. Пациенты-пользователи могут направить врачу сообщение и узнать мнение независимого специалиста, получить более четкое представление о дальнейшем обследовании или необходимом лечении.

Даже после очной консультации с опытным специалистом и в условиях ограниченного времени не всегда удается получить ответы на все имеющиеся вопросы, касающиеся совместимости препаратов, побочных эффектов, рекомендованного обследования, советов по диете и модификации образа жизни. Например, в результате пациентка может прекратить прием КОК из-за временных побочных эффектов. При этом речь идет не столько о плохой переносимости метода, сколько о быстрых и компетентных ответах на вопросы пациентки, которые возникают после очного визита. И в большинстве таких случаев — удаленная консультация: подробное обсуждение ситуации с врачом онлайн и незначительные изменения режима применения препарата, назначенного на очном визите (или коррекция контрацептивной комбинации), способны устранить возникший дискомфорт. Для того чтобы узнать ответы на многие интересующие вопросы, нужно всего лишь иметь доступ к сети.

За время работы сервиса на Qapsula было обработано уже более 7 000 вопросов, поступивших от пользователей smartcontraception.ru.

¹По данным Qapsula.

