

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет
Український інститут клінічної генетики

**ЗБІРНИК НАУКОВИХ РОБІТ
І НАЦІОНАЛЬНОГО КОНГРЕСУ
«Рідкісні хвороби та вроджені вади розвитку
як важлива медична та соціальна проблема
XXI століття: діагностика, лікування, профілактика»**

**ДОДАТОК ДО ЖУРНАЛУ
«КЛІНІЧНА ГЕНЕТИКА І ПЕРИНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА»**
(19-22 листопада, Харків, Україна)

1(2013)



Головний редактор:

Гречаніна Олена Яківна — член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету, Директор Українського інституту клінічної генетики ХНМУ, Генеральний директор Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру, Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України «Генетика медична, генетика лабораторна»

Редакційна колегія:

Богатирьова Раїса Василівна — член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор, Міністр охорони здоров'я України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки

Запорожан Валерій Миколайович — академік НАМН України, д-р мед. наук, професор, ректор Одеського національного медичного університету, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки

Лісовий Володимир Миколайович — член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор, ректор Харківського національного медичного університету

Горовенко Наталія Григорівна — член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри медичної та лабораторної генетики НМАПО імені П. Л. Шупика

Гордієнко Ірина Юріївна — д-р мед. наук, професор, завідувач відділення медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Редакційна рада:

Безродна А. І. (Харків), Бужієвська Т. І. (Київ), Волосовець О. П. (Київ), Ворсанова С. Г. (Москва), Галаган В. О. (Київ), Гречаніна Ю. Б. (Харків), Даниленко Н. Г. (Мінськ), Жадан І. А. (Харків), Звягінцева Т. В. (Харків), Іванова І. Б. (Харків), Лебедев І. Н. (Томск), Маталон Р. (Техас), Меєр Д. (Відень), Молодан Л. В. (Харків), М'ясоєдов В. В. (Харків), Назаренко Л. Г. (Харків), Назаренко Л. П. (Томск), Ніколаєва Є. О. (Москва), Папіташвілі А. М. (Тбілісі), Рубінська Н. В. (Харків), Святова Г. С. (Алмати), Сенаторова Г. С. (Харків), Семеонова М. (Софія), Сухоруков В. С. (Москва), Тарабан І. А. (Харків), Танцюра Л. М. (Харків), Юров Ю. Б. (Москва), Юров І. Ю. (Москва)

Журнал «Клінічна генетика і перинатальна діагностика» засновано у липні 2012 р. Свідоцтво про реєстрацію №19197-7996Р

ЗМІСТ

Гречанина О. Я.

Етичні питання пренатальної діагностики: проблеми і перспективи..... 8

«Рідкісні хвороби та вроджені вади розвитку як важлива медична та соціальна проблема XXI століття: діагностика, лікування, профілактика»

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

*Бугаєва Е. В., Алиева Т. Д.*Случай α -аминоадипиновой ацидурии у ребенка при нарушении репродуктивной функции родителей 34*Гречанина О. Я., Гречанина Ю. Б., Молодан Л. В., Здыбська О. П., Бугайова О. В.*

Феномен синтропії – поєднання рідкісного спадкового захворювання хвороби Хантера (мукополісахаридозу II типу) та гомоцистинурії II типу 35

Гречанина О. Я.

Епігенетична хвороба. Олівопонтocerebellарна атрофія. Вторинна мітохондріопатія. Гетерозиготний компаунд MTHFR C677T/MTRR A66G 37

Гречанина Е. Я., Лебединец И. А.

Ассоциация синдрома Берардинелли-Сейпа и наследственной остеодистрофии Олбрайта..... 38

*Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., Молодан Л. В.,**Здыбская Е. П., Бугаева Е. В., Литвинова Л. С.*

Эпигенетическая болезнь: нарушение обмена серосодержащих аминокислот. PTEN-гамартома, TUMOR ассоциированная..... 40

Гречанина Е. Я.

Гомоцистинурия: сложный диагноз при нарушении метилирования 43

Гречанина Е. Я.

Мио-нейро-желудочно-кишечная энцефалопатия. Нарушение активности фермента MTHFR 47

Гречанина Е. Я.

Синдром Ретта у мальчика..... 50

Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., Молодан Л. В., Здыбская Е. П.

Эпигенетическая болезнь, ассоциированная с синдромом MNGIE и гипергомоцистеинемией 52

Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б.

Эпигенетическая болезнь: сочетание хромосомного, генного полиморфизма и митохондриальной дисфункции..... 55

Гречанина Ю. Б., Молодан Л. В., Волобуева И. А.

Описание случая сочетания синдрома Вивера и митохондриальной дисфункции 58

*Гречанина Ю. Б., Белецкая С. В., Канюка М. В., Безродная А. И., Павликова К. В.*Случай нарушения липидного обмена (дефицит β -липопротеинлипазы)..... 60*Гречанина Ю. Б., Белецкая С. В., Молодан Л. В., Колосюк А. С., Канюка М. В.*

Эпигенетическая болезнь: сочетание хромосомного и генного полиморфизма, недостаточности кобаламина 61

Гречанина Ю. Б., Молодан Л. В., Адамян Л. М.

Клинический полиморфизм синдрома Санфилиппо 65

<i>Захарова Н. М., Рябова Ю. В., Сірик М. М., Котляр Л. В.</i> Випадок фенілаланінової фетопатії у двох сибсів при недіагностованій ФКУ у матері	67
<i>Литвинова Л. С., Волобуєва І. А.</i> Случай абдоминальной формы периодической болезни	68
<i>Молодан Л. В., Белецкая С. В.</i> Случай сочетания редкой онкогенетической патологии — болезни Маделунга с гипергомоцистеинемией и дефицитом ферментов фолатного цикла	70
<i>Ткачева Т. М., Белецкая С. В., Дворниченко Н. С., Иванова И. Б., Квитчатая Н. Н., Рубинская Н. В., Колосюк А. С.</i> Семейный случай синтропии структурной хромосомной патологии, митохондриальной дисфункции и гипераммониемии	72
<i>Яновская А. А., Канюка М. В.</i> Случай печеночной порфирии и нарушения обмена серосодержащих аминокислот	73
<i>Яновская А. А., Белецкая С. В., Колосюк А. С., Канюка М. В.</i> Газовая хроматография мочи как метод биохимической уточняющей диагностики наследственных болезней обмена органических кислот	75

ТЕЗИ ДО I НАЦІОНАЛЬНОГО КОНГРЕСУ

«Рідкісні хвороби та вроджені вади розвитку як важлива медична
та соціальна проблема XXI століття: діагностика, лікування, профілактика»

<i>Аверьянов А. И., Краснов А. В., Телитченко А. Г., Глазкова И. В., Головаха Л. Н., Арбузова С. Б.</i> Современная стратегия пренатальной диагностики врожденных пороков сердца	77
<i>Анциупова В. В., Суворова-Григорович А. А.</i> Актуальные проблемы ранней верификации хореи Гентингтона у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями	78
<i>Афанасьева Н. А.</i> Семейный случай лейкоэнцефалопатии с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом у детей (LBSL)	79
<i>Багацкая Н. В., Ковалева В. И., Нефидова В. Е.</i> Особенности спонтанного мутагенеза у детей и подростков с хромосомными и микроделеционными синдромами	80
<i>Баянова М. Ф., Камалиева Б. О., Жумажанова Д. К., Мулеван Л. И., Абильдинова Г. Ж.</i> Использование комплексного цитогенетического исследования при диагностике острых лейкозов у детей	81
<i>Безродная А. И.</i> Генетические особенности манифестации бронхиальной астмы	82
<i>Бугаева Е. В., Ткачева Т. М., Иванова И. Б., Квитчатая Н. Н., Дворниченко Н. С., Рубинская Н. В.</i> Сбалансированные хромосомные аномалии в семьях с нарушением репродуктивной функции	83
<i>Вертелецкий В., Євтушок Л., Зимаєв-Закутня Н., Калинка С., Сосинюк З.</i> Досвід популяційного моніторингу вроджених вад розвитку за міжнародними стандартами у трьох областях України	84
<i>Волобуєва І. А.</i> Характеристика частот поліморфних варіантів генів С677Т МТНFR та А66G МТRR при патології ЦНС	85

Гречанина Е. Я., Будрейко Е. А., Кладченко Т. В. Первый опыт неонатальной диагностики анреногенитального синдрома в украине	85
Гречанина О. Я., Показій Н. О. Диференційна діагностика фенілкетонурії. Досвід 26-річного скринінгу.....	86
Гречанина Ю. Б., Гусар В. А. Характеристика фенотипу пацієнтів із мітохондріальною дисфункцією	87
Гречанина Ю. Б., Гусар В. А., Гречанина О. Я. Вивчення окремих популяційно-генетичних маркерів, притаманних населенню України.....	88
Гречанина Ю. Б., Ефремова О. А. Роль нарушения обмена метионина в формировании клинических признаков синдрома Дауна ...	89
Гречанина Ю. Б., Яновская А. А., Колосюк А. С., Канюка М. В. Опыт взаимодействия педиатра и генетика в диагностике метаболических нарушений	90
Гончаренко Н. І., Лук'янова І. С., Тарасюк Б. А. Значення сонографії для діагностики муковісцидозу	92
Грищенко Н. В., Бичкова Г. М., Зимак-Закутня Н. О., Пацкун Е. Й., Бровко А. О., Тавокина Л. В., Лебедєв І. Н., Лівшиць Л. А. Молекулярно-генетична природа нових мікроделеційних / мікродуплікаційних синдромів з інтелектуальною недієздатністю	92
Євтушок Л. С., Зимак-Закутня Н. О., Долгов В. Б., Коваль Р. І., Куліковський Я. А., Плотка Л. Д., Ціж О. С., Шевчук О. В., Christina Chambers, Kenneth Lyons Jones, Wladimir Wertelecki Покращення раннього виявлення дітей, які зазнали пренатального впливу алкоголю	93
Камалиева Б. О., Боровикова А. В., Сатиева А. А., Шевцов А. Б., Абильдинова Г. Ж. MLPA-анализ в диагностике спинальной мышечной атрофии	94
Ковальчук Л. Є., Кочерга З. Р. Частота та спектр хромосомних аберацій, асоціацій акроцентричних хромосом у новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку	95
Коляда О. К. Генетичні дослідження хворих на паркінсонізм в Україні	96
Кошель І. В., Ерстенюк Г. М., Попович В. І. Біохімічний фенотип хворих на «аспіринову тріаду»	96
Кошель І. В., Попович В. І. Лікування хронічних риносинуїтів, асоційованих із порушенням трансмембранного переносу хлору у дітей.....	98
Кузьміна А. П. Дефіцит згортання у поєднанні з дефектом тромбоцитів – прояви хвороби Вілебранда	99
Кучеренко А. М., Пампуха В. М., Дрожжина Г. І., Лівшиць Л. А. Молекулярно-генетична природа клінічної гетерогенності спадкових дистрофій строми рогівки.....	100
Куракова В. В., Кульбалаєва Ш. А., Галаган В. О., Циганкова М. А., Денисова О. А. Характеристика хромосомної патології серед дітей першого року життя з множинними вродженими вадами розвитку.....	101
Ледашева Т. А., Воробьева К. С. Неопластические изменения при туберозном склерозе	102
Ледашева Т. А., Афанасьев А. П., Кинунен А. А., Блинова В. А. Структура патологии костной системы при нейрофиброматозе 1 типа	102
Ледашева Т. А., Кинунен А. А., Воробьева К. С., Тулуш Е. К., Романенко О. П. Система популяционных регистров и базы данных факоматозов.....	103

Лук'янова І. С., Медведенко Г. Ф., Журавель І. А., Головченко О. В. Тактика постнатального ведення новонароджених з дуктус-залежними вродженими вадами серця	104
Лукьянова И. С., Медведенко Г. Ф., Головченко О. В., Марущенко Л.Л., Журавель И. А. Пренатальные гемorragические поражения головного мозга у новорожденных	104
Мицик Н. Й., Трофімова Н. С., Барвінська О. Ю., Самоненко Н. В., Ольхович Н. В., Пічкур Н. О., Горovenко Н. Г. Використання тандемної мас спектрометрії в діагностиці вроджених помилок метаболізму у пацієнтів України.....	105
Нагимтаева А. А., Назырова Р. А., Назарова Л. К., Жанатаева Д. Ж., Амиров А., Кудрашов Н., Абильдинова Г. Ж. Информационная система регистрации врожденной и наследственной патологии	106
Нагнибіда І. М., Рзаєва Е.М., Галаган В. О. Досвід проведення неонатального скринінгу на адреногенітальний синдром у Херсонській та Миколаївській областях	107
Пишак В. П., Ризничук М. А. Участие генетических факторов в генезе врожденных пороков почек.....	107
Романенко О. П., Верлинская Д. К., Кузнецова Е. Ю. Мониторинг врожденных пороков в системе медико-генетической службы Санкт-Петербурга	108
Саматкызы Д., Баянова М. Ф., Камалиева Б. О., Ибраева А. К., Абильдинова Г. Ж. Изучение активности ферментов при мукополисахаридозах	109
Сорокман Т. В., Підвисоцька Н. І., Поліщук М. І., Попелюк О-М. В. Фактори ризику, що призводять до гомоцистинурії.....	110
Соколик В. В., Шатилло А. В. Конечностно-поясные мышечные дистрофии: возможности индивидуального подбора патогенетической терапии.....	110
Чайковська Г. С., Гнатейко О. З., Куриляк О. Б., Дворакевич О. А. Частота «модельних» вроджених вад розвитку серцево-судинної та травної систем в структурі летальності новонароджених дітей	111
Чернушин С. Ю., Лівшиць Л. А. Дослідження мутацій гена <i>MECP2</i> у хворих із синдромом Ретта	112
Черняева Ю. В. Пренатальная и постнатальная ультразвуковая диагностика синдрома обратного расположения органов	113
Школьніков В. С. Особенности структурной организации сегментов спинного мозга плодов людини з деякими аномаліями розвитку.....	114
Шабанова Е. С., Романенко О. П. О распространенности трисомии 21 в Ленинградской области.....	114
Яновська Г.О., Андрющенко О. М. Неонатальный скринінг на муковісцидоз – переваги неонатальної діагностики	115
Chukwuyem Victor Nnamdi Mucopolysaccharidoses	116
Grechanina U. B., Beletskaya S. V., Bezrodnaya A. I., Pavlikova K. V. Congenital cytomegalovirus infection.....	116
Namasova-Baranova L., Polyakova S., Komarova N., Baydakova G., Jerdev K., Varichkina M., Savostyanov K., Pushkov A., Chetkina T., Evlukhina N., Dvoryakovskiy I., Zeldovich E., Tzigina E., Bakanov M. The results of NTBC treatment of hereditary tyrosinemia type I patienties in Russia – the improvement of liver fibroses stage, rickets and bone density	117

<i>Polyakova S., Komarova N., Varichkina M., Chetkina T., Rusinova D., Smirnov I.</i> Hereditary cholestatic diseases in early ages: Alagille syndrome, Caroli disease, PFIC 1 and 2 and other in comparison with biliary athresia	118
--	-----

ОГЛЯДИ

<i>Гречанина Ю. Б., Белецкая С. В.</i> Литературный обзор по аутизму	119
---	-----

ПРЕЗЕНТАЦІЇ

<i>Гречанина Ю. Б.</i> Діагностика та лікування порушень обміну амінокислот при аутизмі	145
<i>Білецька С. В.</i> Порушення обміну вітамінів групи В та мікроелементів	191

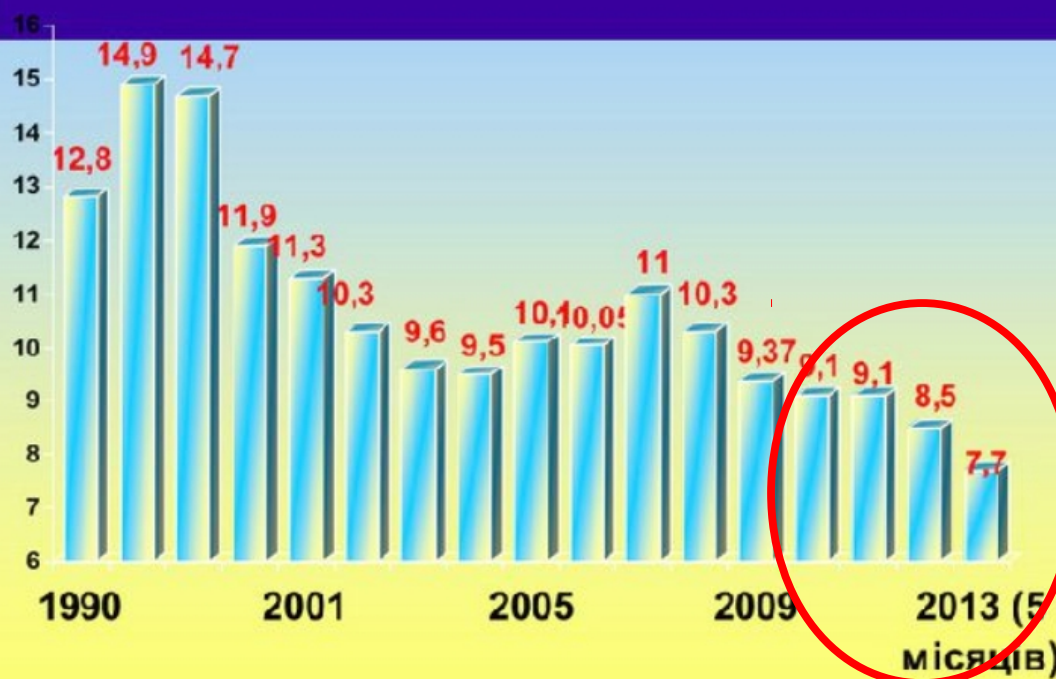
ЕТИЧНІ ПИТАННЯ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ: ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ

*Чл.-кор. НАМНУ
О.Я. Гречаніна*

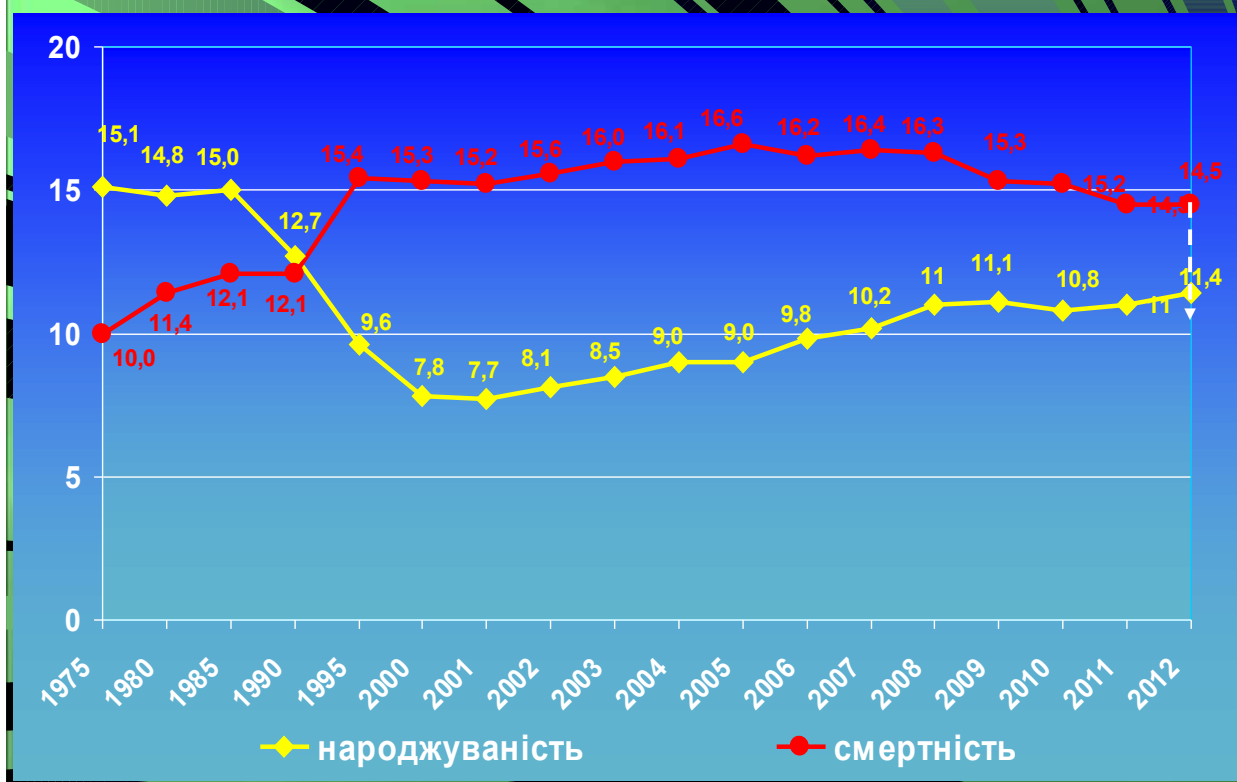
*Український інститут клінічної генетики ХНМУ
Харківський спеціалізований медико-генетичний центр
Харків, Україна
2013 р.*



Смертність дітей першого року (на 1000 живонароджених)



Динаміка народжуваності та смертності в Україні (на 1000 населення)



Порівняльна характеристика ПВР по даним моніторингу в Харківській області з 2009-2012рр.

Захворювання	2009р.		2010р.		2011р.		2012р.	
	Аб. к. вад	Ін. пок.	Аб. к. вад	Ін. пок.	Аб. к. вад	Ін. пок.	Аб. к. вад	Ін. пок.
1. Аненцефалія ↓	-	-	-	-	2	0,75	1	0,36
2. Спінномозкова кила ↓	6	2,19	9	3,39	6	2,26	3	1,09
3. Менінгоцеле ↓	3	1,09	1	0,37	1	0,38	-	-
4. Гідроцефалія ↓	9	3,28	8	3,02	6	2,26	5	1,82
5. Мікроцефалія ↓	9	3,28	8	3,02	8	3,01	8	2,92
6. Анотія	3	1,09	5	1,88	-	-	2	0,73
7. Анофтальмія	-	-	-	-	1	0,38	-	-
8. Мікрофтальмія	-	-	3	1,13	-	-	1	0,36
9. Атрезія хоан	-	-	-	-	-	-	1	0,36
10. Мікротія	3	1,09	3	-	1	0,38	1	0,36
11. Транспозиція великих судин	7	2,55	5	1,88	5	1,88	4	1,46
12. Гіпоплазія лівого серця	1	0,36	2	0,75	2	0,75	2	0,73
13. ПВС ↑	277	100,99	246	92,87	288	108,62	294	107,22
14. Щілина губи і піднебіння	28	10,20	25	9,43	37	13,95	23	8,39
15. Тотальна щілина губи	-	-	-	-	-	-	-	-
16. Атрезія стравоходу ↑	6	2,19	7	2,64	7	2,64	14	5,11
17. Атрезія анусу ↑	4	1,45	5	1,88	4	1,45	9	3,28
18. Атрезія тонкого кишечника ↑	10	3,64	11	4,15	6	2,26	11	4,01
19. Агенезія чи дізгенезія нирок ↑	38	13,85	44	16,61	36	13,57	42	15,32
20. Кістозне ураження нирок	7	2,55	5	1,88	9	3,39	10	3,65
21. Гіпоспадія ↑	44	16,04	63	23,78	65	24,51	74	26,99

Генетичний моніторинг дає можливість надавати медико-генетичну допомогу в неонатальному та ранньому дитячому періодах онтогенезу



Випадок пренатальної ультразвукової діагностики лімфангіоми тулуба у плода у вагітної з гіпергомоцистеїнемією



Пренатальна діагностика вітальної паталогії дає можливість розробити систему реабілітаційних заходів в неонатальному періоді

Редукційні вади розвитку кінцівок



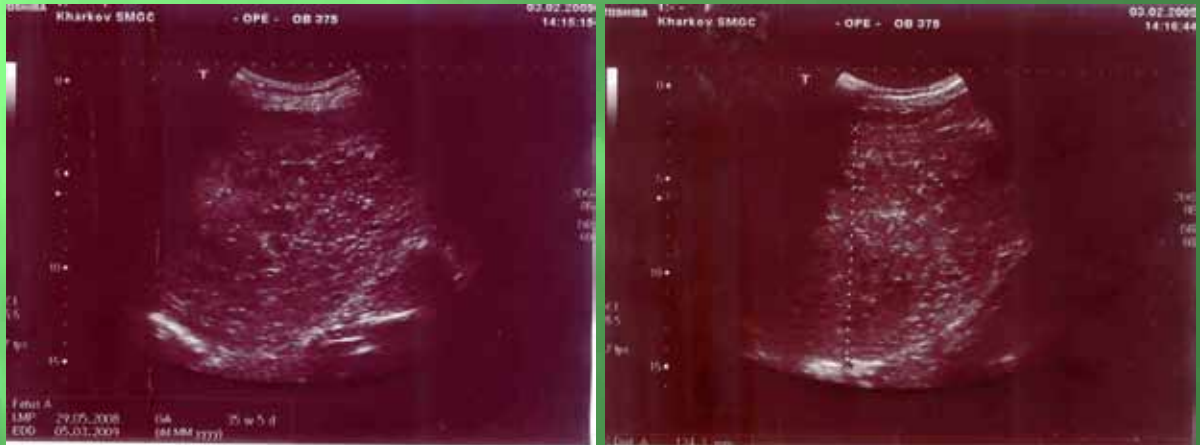
Клишоногість



Пренатальна діагностика синдрому Кліпеля-Треноне



Гамартоз матки при синдромі Кліпеля-Треноне



Вагітність 28-29 тижнів. Поліорганный тромбоз у плода.



Варикозно розширений черевний
відділ пупкової вени



Гіперплазія плаценти

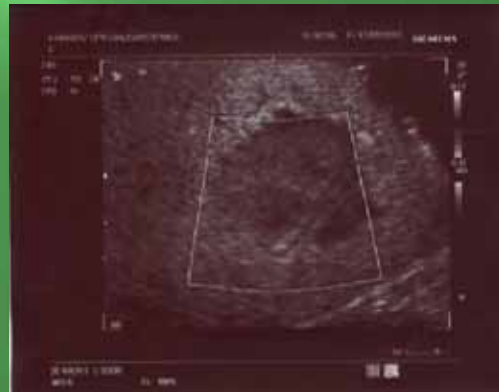


Мальформація пупкових судин



Периваскулярна інфільтрація печінки,
Розширення петлі товстого кишечника,
підвищена ехогенність ендотелію

Вагітність 29-30 тижнів. Гіперплазія плаценти. Хоріоангіома плаценти. Дефект фолатного циклу. Легка форма гомоцистинурії. Вроджена аномалія судин головного мозку. Судинна мальформація в басейні лівої середньої мозкової артерії. Стан після спонтанного субарахноїдального крововиливу у матері. Хронічний арахноїдит.

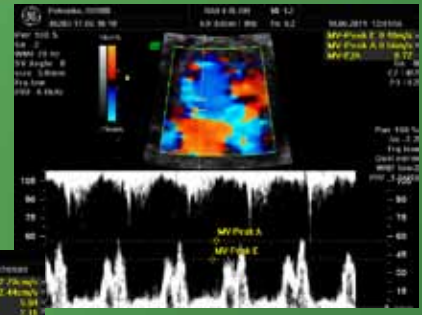


Сімейна форма гіпергомоцистинурії (четверо дітей загинуло в перинатальному періоді від патології ЦНС і судин). Після лікування народилося 3-є здорових дітей, 1 з легкою формою гомоцистинурії. Вагітність 33-34 тижнів. Судинні зміни у плаценті. Розширена пупкова вена. Підвищена ехогенність ендотелію кишковника.

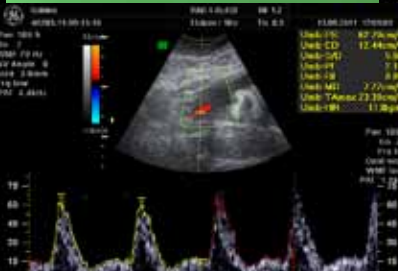




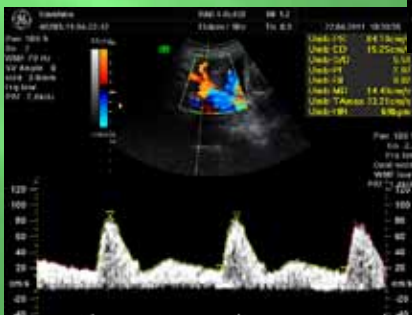
Атриовентрикулярний клапан помірна перегрузка (E та A вровен) в матковій артерії



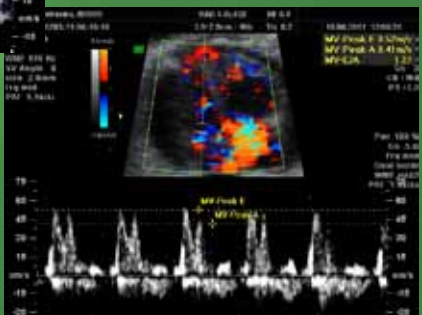
Атриовентрикулярний клапан норма



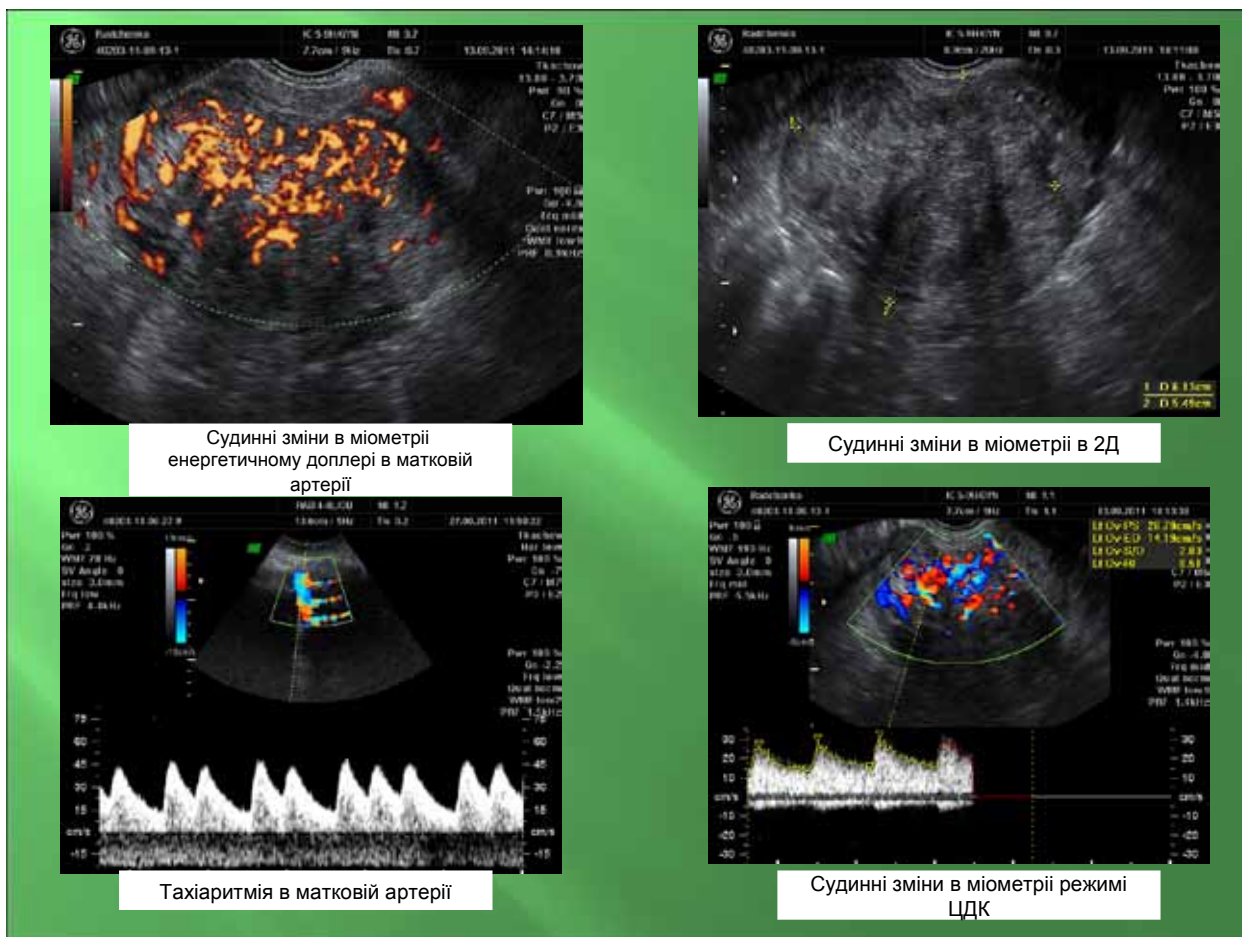
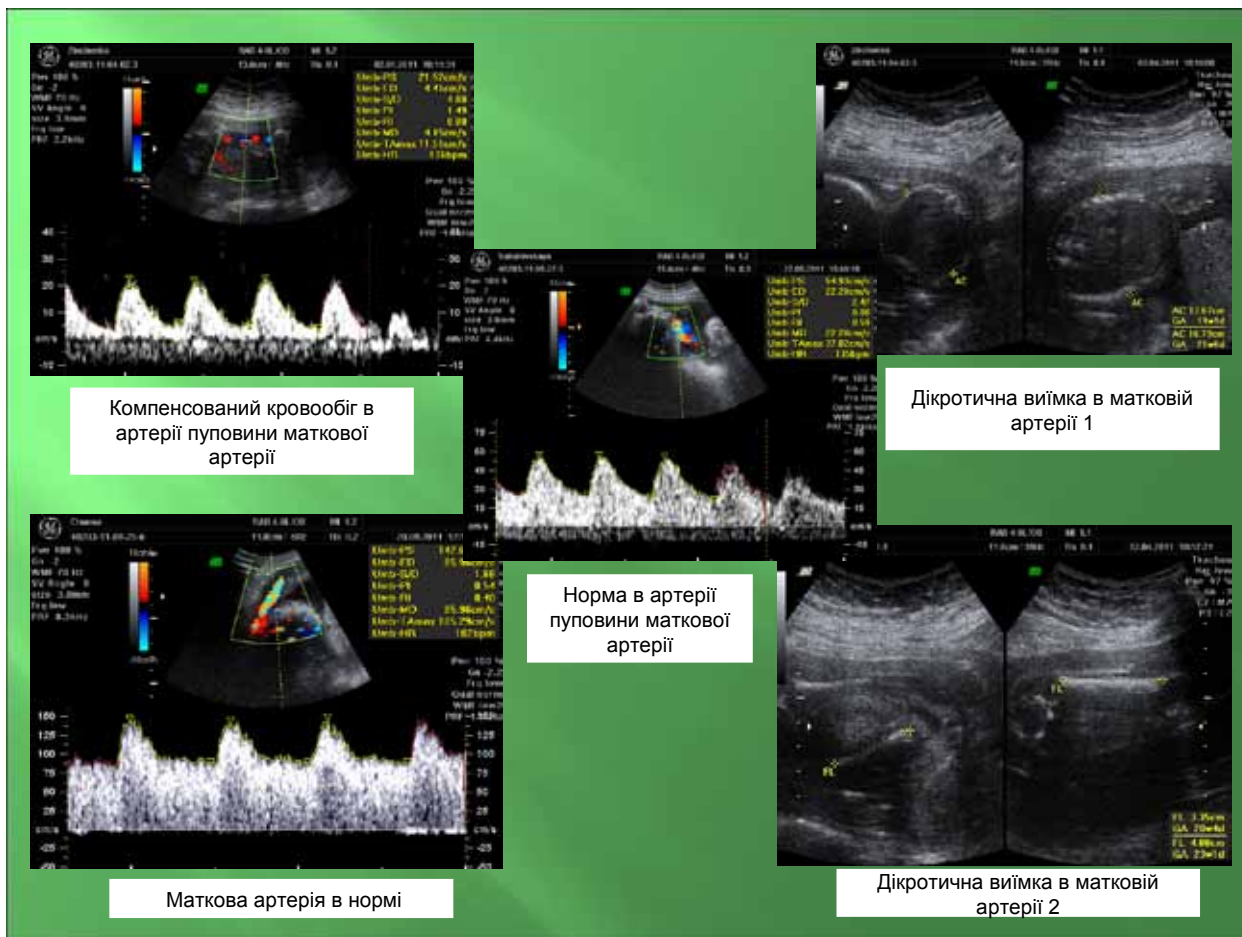
Дікротична виїмка в матковій артерії



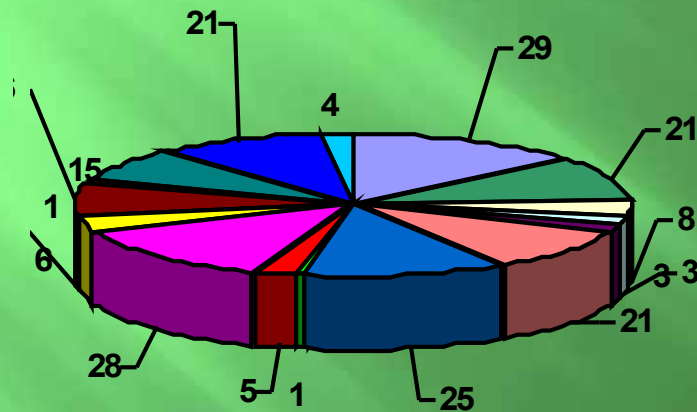
Дікротична виїмка в матковій артерії



Атриовентрикулярний клапан перегрузка кровообіг по дорослому типу



СТРУКТУРА ПРЕНАТАЛЬНО ДІАГНОСТОВАНИХ ВІР ВИГЛЯДАЄ НАСТУПНИМ ЧИНОМ



ЦНС -	13,8%
НУС -	10%
Скелет -	3,8%
ШКТ -	1,4%
Черевна стінка -	1,4%
ВВС -	10%
ВВР судин -	11,9%
ВВР кистей і стоп -	0,5%
Обличчя -	2,4%
МВВР -	13,3%
Легені -	2,8%
Статеві органи -	0,5%
Лімфотична система -	7,6%
Хромосомна патологія -	0,5%
Інші -	7,1%
Маркери хромосоної патології -	9,5%
Пухлини -	1,9%

СПЕКТР ВСТАНОВЛЕНИХ ДІАГНОЗІВ У ВАГІТНИХ ПРИ

ЗВЕРНЕННІ В ХСМГЦ

- Синдром Вандер-Вуда-1
- Синдром Жильбера-3
- Синдром базально-клітинного невуса-2
- Синдром Вільямса-1
- Синдром Кліпеля-Треноне-1
- Гіпохондроплазія-2
- Ангіоматоз-3
- Гомоцистинурія -3
- Сполучно-тканинна дисплазія-628
- Мезодермальна дисплазія-298
- Поліморфізм генів фолатного циклу-96
- Синдром Ренді-Ослера-1
- Синдром Кліпеля-Фейля-1
- Синдром Рейно-1
- Епілептичний синдром-12
- Системна скелетна дисплазія-5
- Синдром Елерса-Даллоса-3
- Синдром Штурга-Вебера-1
- Синдром Червоного вовчка-2

ВІТАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ У ПЛОДІВ

Серед вітальної патології нами були діагностовані:

- Мультикістоз лівої нирки - 9
- Гідронефроз I-II ст. - 20
- Кіста нирок - 7
- Подвоєння нирок - 7
- Дистопія лівої нирки - 1
- Кіста яєчника - 3
- Одностороння ущелина верхньої губи - 2
- Хілоторакс - 2
- Кісти судинних сплетінь - 105
- Косолапість - 2
- Ахондроплазія - 3
- Спонділокостальна дисплазія - 1
- Лімфангіома тулуба - 1
- С-м Кліпеля-Треноне - 1
- Пілорастеноз - 4
- Атрезія кишківника - 1
- Атрезія дванадцятипалої кишки - 1

ЧАСТОТА ВПР ЗА 5 РОКІВ

Обстежено **28 910** вагітних, знайдено - **996** ВПР (3,45%).

ВПР x 10 000

Кількість новонароджених

2008 рік – **27 407** нов.

2009 рік – **27 428** нов.

2010 рік – **26 487** нов.

2011 рік – **26 513** нов.

2012 рік – **27 421** нов.

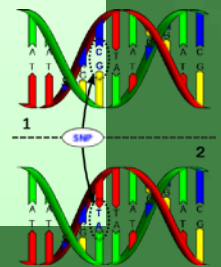
ВСЬОГО : 135 256 нов.

Частота ВПР за 5 років склала **223,11** на 10 000 нов.

Частота ВПР, знайдених пренатально за 5 років - 996.

$$\frac{996 \times 10\,000}{135\,256} = \mathbf{7364} \text{ на } 10\,000 \text{ нов.}$$

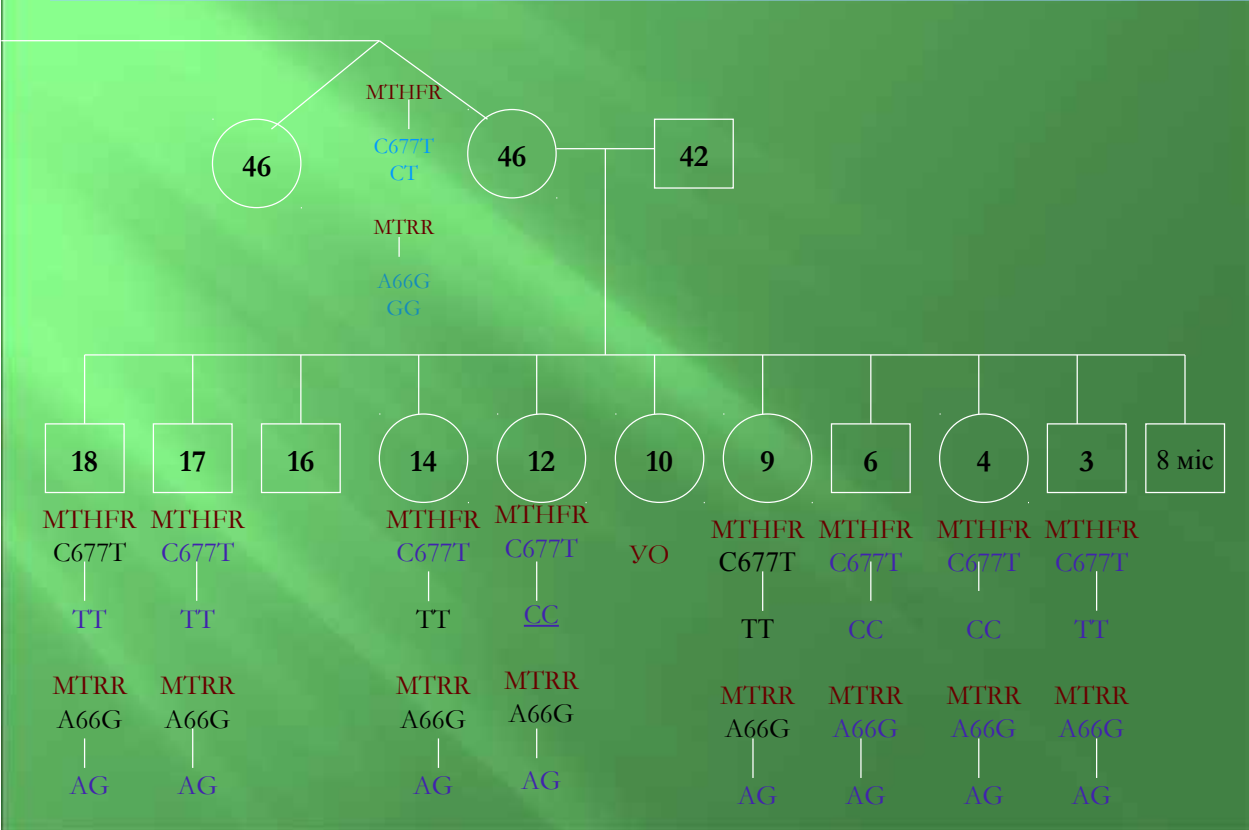
- В теперішній час роль поліморфізмів у здорової та хворої людини інтенсивно вивчається у всьому світі. Поліморфні алелі розглядаються в якості генетичних факторів ризику з урахуванням їх різного впливу на ступінь пошкоджуючих ефектів в функції гена.
- Ті гени, поліморфні алелі, які приймають участь у формуванні спадкової схильності, називаються генами-кандидатами і для кожного поширеного захворювання їх може бути десятки.



- Вважається, що поліморфний алель приймає участь у формуванні спадкової схильності до захворювання в тому випадку, коли його частота у хворих достовірно перевищує контрольний рівень.
- Поліморфізми частіше вважаються варіантом норми, бо мало змінюють білок, який кодують, і саме тому носять нейтральні характеристики.

- Функціонально значущі поліморфні алелі, які впливають на активність білків, що кодують, розташовані в промоторних районах генів.
- Саме тому у пацієнтів, які є носіями поліморфних генів ферментів MTHFR, MTRR, MTR ми спостерігаємо відсутність суттєвих клінічних ознак або проявів, які притаманні гомоцистинурії або порушенню метилювання, або дефектам фолатного циклу.

РОДОВІД БАГАТОДІТНОЇ СІМ'Ї З РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ПОЛІМОРФІЗМІВ



- Нейтральність поліморфізмів вважається умовною, так як при збігу певних факторів та обставин поліморфізми можуть змінювати свою адаптивну роль на патогенну.
- Такими факторами або провокаторами (тригерами) є:
 - НЕАДЕКВАТНЕ ХАРЧУВАННЯ;
 - ІНФЕКЦІЇ;
 - ТРАВМИ;
 - ОПЕРАЦІЇ;
 - ПАЛІННЯ.



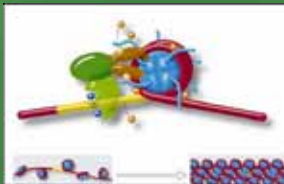
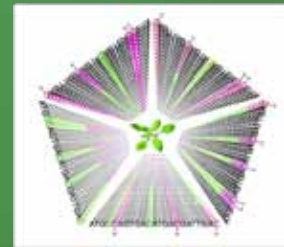
Гомоцистинурії, порушення метилювання, дефіцит фолатів представлені нозологічними одиницями

ГОМОЦИСТИНУРІЇ:

- ❖ Цистатіонін бета-сінтази недостатність (CBS);
- ❖ Метилентетрагідрофолат редуктази недостатність (MTHFR);
- ❖ Комбінована гомоцистинурія та метилмалонова ацидурія, тип C (Cbl C);
- ❖ Комбінована гомоцистинурія та метилмалонова ацидурія, тип D (Cbl D);
- ❖ Метіонін синтази редуктази недостатність (Cbl E);
- ❖ Комбінована гомоцистинурія та метилмалонова ацидурія, тип F (Cbl F);
- ❖ Метіонін синтази недостатність (Cbl G);
- ❖ Комбінована гомоцистинурія та метилмалонова ацидурія, тип J (Cbl J).

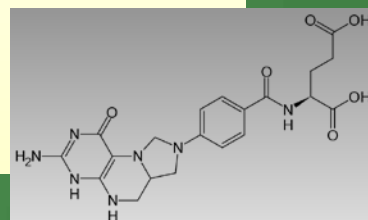
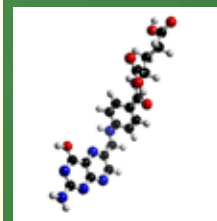
ДЕФЕКТИ МЕТИЛЮВАННЯ

- ❑ Метіонін аденозилтрансферази недостатність I/I 11(MAT)
- ❑ Гліцин N-метилтрансферази недостатність (GNMT);
- ❑ S-аденозилгомоцистеїн гідролази недостатність (SAHH);
- ❑ Аденозин кінази недостатність (ADK).



ДЕФЕКТИ ФОЛАТІВ

- ❑ Метилентетрагідрофолат дегідрогенази недостатність (MTHFD).
- ❑ Вікова мальабсорбція фолатів (GFT).
- ❑ Формімінотрансферази недостатність (FCTD).



У 90 % випадків конфлікти між пацієнтом і лікарем виникають через недостатність комунікативних навичок лікаря.

Етичні питання в генетиці мають найгостріший характер тому що:

1. “Моральність” не встигає за технічним прогресом.
2. Генетика залишається “забороненою” темою, з точки зору моралі, незважаючи на те, що багаточисельні питання медицини можуть бути вирішеними тільки з генетичних позицій.

Проведенню пренатальної діагностики спадкових хвороб повинне передувати медико-генетичне консультування сім'ї

ЕТИЧНІ ПРАВИЛА ЦЬОГО ПРОЦЕСУ:

1. Медико-генетична допомога та пренатальна діагностика повинні бути в рівній мірі доступні усім.
2. Інвазивна пренатальна діагностика повинна надаватися тим, хто її потребує.
3. Пренатальна діагностика повинна бути добровільною.
4. Сім'я повинна бути підготовленою до народження дитини із спадковою патологією.
5. Лікар забов'язаний роз'яснити жінці результати пренатальної діагностики.
6. Прийняття рішення залишається за сім'єю.

Етичні і деонтологічні проблеми пренатальної діагностики:

- Відповідальність лікаря за точність складного діагнозу;
- Ймовірний ризик переривання вагітності;
- Ускладнення інвазивних методів ПД – біопсії амніона, хоріона, плаценти;
- Рішення про переривання вагітності;
- Виникнення морально-психологічних проблем в сім'ї як наслідок отримання інформації про спадкову патологію у плода.

Зростання актуальності етичних проблем в клінічній генетиці та ПД зумовлені:

1. Зростаючим обсягом форм і методів ПД та передімплантаційної діагностики СХ;
2. Запровадження новітніх сучасних технологій ранньої діагностики СХ у тому числі і на передімплантаційному етапі;
3. Поширенням та високим рівнем досліджень з генної інженерії (визначення мутацій, розробка підходів до генотерапії із використанням генних конструкцій, вірусних векторів).

Продовження

4. Підвищенням можливостей медико-генетичного консультування за рахунок гетерозиготного носійства, поширення методів екстракорпорального запліднення, маніпуляцій із культурою клітин, запліднення *in vitro*;
5. Зростанням екологічної напруженості в оточуючому середовищі та проблеми охорони генетичної інформації від негативних факторів.

НОВІ МОРАЛЬНО-ЕТИЧНІ ТА ДЕОНТОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ:

- Зростанням масовості використання високих медичних і генетичних технологій;
- Комерціалізацією медико-генетичної допомоги дітям із спадковою патологією та їх сім'ям;
- Формуванням батьківських асоціацій із різними СХ;
- Поступовим зростанням матеріального забезпечення наукових досліджень та використання високотехнологічних видів допомоги дітям із СХ (виділення коштів для діагностики, лікування і вирішення соціальних проблем).

Н.П. Бочков (2001) вказував на етичні проблеми дотримання чотирьох **ПРИНЦИПІВ** біоетики в медичній генетиці:

- роби благо,
- не нашкодь,
- автономія особистості,
- справедливість,

і трьох **ПРАВИЛ**:

- правдивість,
- конфіденційність,
- інформовану згоду.





ПРИНЦИП «РОБИ БЛАГО»

Залежить від етичних принципів суспільства, що визначають пріоритет блага конкретного індивіда чи блага групи людей, суспільства в цілому.

Саме на цій підставі в США, Данії, Швеції, Німеччині та інших країнах виникли еugenічні програми насильницької стерилізації пацієнтів з відхиленнями в розумовому і фізичному розвитку, було стерилізовано понад півмільйона людей.

Сучасні принципи біоетики зобов'язують шукати компроміс між інтересами суспільства і індивіда.

ПРИНЦИП «НЕ НАШКОДЬ»

- ❑ Особливо важко дотримуватися при проведенні клінічних випробувань генної терапії і нових ліків.
- ❑ Обов'язковість груп порівняння ставить перед лікарем важке завдання - чому одного пацієнта треба лікувати допустимо високо ефективними ліками, а іншого - позбавляти можливості більш якісного лікування?

ПРИНЦИП «АВТОНОМНОСТІ ОСОБИСТОСТІ»

Визнання свободи і гідності пацієнтів: у разі згоди на будь-які втручання (у тому числі публікацію фотографій і т. д.), може легко порушуватися лікарем – генетиком при передачі зразків ДНК за запитом, збереженням і розмноженням клітин і т.і.



ПРИНЦИП «СПРАВЕДЛИВОСТІ»

Не може бути реалізований як рівна доступність медико-генетичної допомоги через систему державної охорони здоров'я, з одного боку, і моральної виправданості нерівності рівня медико-генетичної допомоги в приватному секторі охорони здоров'я, обумовленого ринковими відносинами, - з іншого.

Принцип справедливості відноситься і до розподілу суспільних ресурсів між поколіннями, які вже живуть, і майбутніх.

Н. П. Бочков справедливо написав: «важко припустити, що буде коли-небудь прийнятий принцип безумовного пріоритету прав та інтересів майбутньої людини перед правами та інтересами людей, які вже живуть».



- Як вчинити, якщо дотримання конфіденційності не співпадає з дотриманням принципу «роби благо» або вирішити питання про проведення конкретного клінічного випробування?
- Саме тому для прийняття рішення лікарем в складних моральних випадках потрібна підтримка колег або висновки етичного комітету при установі.

- Пренатальна діагностика може вважатися морально виправданою, якщо вона націлена на лікування виявлених недуг на можливо ранніх стадіях, а також на підготовку батьків до особливого піклування про хвору дитину.
- Абсолютно неприпустимо застосування методів пренатальної діагностики з метою вибору бажаної для батьків статі майбутньої дитини.

Центр допологового виховання дітей



З метою подолання існуючих проблем пренатальної діагностики в ХСМГЦ в 1998 році відкритий центр допологового виховання дітей. Аналогічні центри в той час вже існували у Великій Британії і у Франції

Кількість сімей, які пройшли допологове виховання в ХСМГЦ з 2000 по 2013 рік

№ п/п	Рік	Кількість сімей
1	2000	21
2	2001	48
3	2002	37
4	2003	55
5	2004	68
6	2005	59
7	2006	64
8	2007	188
9	2008	164
10	2009	240
11	2010	181
12	2011	192
13	2012	175
14	2013	151

За 13 років допологового виховання Центр відвідало **1643** сім'ї. З них народилося – **1432** здорових дитини.

ПРОГРАМА «ДОПОЛОГОВЕ ВИХОВАННЯ ДІТЕЙ»



- Знайомство з внутрішньоутробним розвитком дитини;
- Знайомство з психологічним станом дитини;
- Комплекс вправ, які направлені на фізичну підготовку вагітної до пологів;
- Виховання глибокого контакту між батьком, матір'ю і плодом через черевну стінку (за допомогою дотику, розмови, телекомунікації);



- Розвиток інтелектуальної сфери плоду шляхом музичного та мовного звернення, хорового співу, читання віршів, що виховує в дитині почуття прекрасного, допомагає досягти внутрішнього стану гармонії, покращує самопочуття матері, заспокійливо діє на плід, підвищує здатність майбутньої дитини до адаптації;
- Емоційна підтримка жінки на позитивний настрій під час вагітності та пологів, забезпечення нормального перебігу пологів;
- Створення позитивної емоційної сфери плоду через сприйняття кольорового зображення під час малювання матір'ю.



ВИСНОВКИ



- 1) Діалог з малюком встановлює міцний внутрішній зв'язок між батьками і дитиною.
- 2) Спілкування з малюком під час вагітності допомагає прокинутися материнському інстинкту і сприяє формуванню лактаційного нейрогормонального рефлексу.
- 3) Бесіди з малюком, дозволяють підготувати і налаштувати його на пологи, так як він є рівноправним учасником акту свого народження.
- 4) Найголовнішим для розвитку дитини в утробі матері є встановлення системи взаємовідносин, так як мама є «Всесвітом» для своєї дитини.

Женевська декларація Всесвітньої медичної асоціації

Вступаючи в члени медичної спільноти зобов'язані:

- ✓ присвятити своє життя служінню ідеалам гуманності;
- ✓ віддавати своїм вчителям повагу і подяку;
- ✓ виконувати свій професійний обов'язок по совісті і з гідністю;
- ✓ здоров'я пацієнта буде найпершою винагородою;
- ✓ поважати довірені секрети, навіть після смерті пацієнта;
- ✓ підтримувати всіма силами честь і шляхетні традиції медичного співтовариства;
- ✓ колеги стануть братами і сестрами;
- ✓ не дозволяти статі або віку, хворобі або недієздатності, віросповіданню, етнічній чи національній клановості, партійно-політичній ідеології, расовій приналежності, сексуальній орієнтації чи соціальному стану встати між виконанням своїх обов'язків і пацієнтом;
- ✓ проявляти найвищу повагу до людського життя з моменту її зачаття і ніколи, навіть під загрозою, не використовувати свої медичні знання на шкоду нормам гуманності;
- ✓ прийняти на себе ці зобов'язання урочисто, вільно і чесно.



КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

СЛУЧАЙ α -АМИНОАДИПИНОВОЙ АЦИДУРИИ У РЕБЕНКА ПРИ НАРУШЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ РОДИТЕЛЕЙ

Бугаева Е. В., Алиева Т. Д.

Украинский институт клинической генетики ХНМУ

Харьковский специализированный медико-генетический центр, г. Харьков, Украина

Введение

Исследование роли генетических факторов при различных формах нарушения репродуктивной функции у супружеской пары является одним из наиболее перспективных направлений современной генетики и приоритетной областью здравоохранения. Нами проводятся исследования взаимосвязи формирования репродуктивных потерь в семьях с различным отягощенным генетическим фоном.

Результаты

Приводим одно из клинических наблюдений. Семья Я. состоит на учете в ХСМГЦ с 2000 г. Обратилась в сроке беременности 4-5 недель в связи с отягощенным анамнезом (самопроизвольный аборт в сроке 6-7 недель) и угрозой прерывания беременности. Беременная была отнесена к группе высокого акушерского риска по геморрагическим осложнениям, так как при осмотре выявлены фенотипические признаки мезодермальной и соединительно-тканной дисплазии. При обследовании выявлено носительство токсоплазменной инфекции, проведен курс лечения. В сроке гестации 39 недель родился мальчик (путем операции кесарево сечение) с весом 2600 г выписан домой на 10-е сутки. В возрасте 3-х недель в связи с дефицитом массы тела ребенок госпитализирован в неврологический стационар. В фенотипе ребенка обращали на себя внимание множественные стигмы дизэмбриогенеза. В дальнейшем состояние ребенка ухудшилось за счет неврологической симптоматики, сохранились вялость, гиподинамия, гипорефлексия, гипотрофия. Находился в реанимационном отделении, сохранились метаболические нарушения, неврологическая симптоматика, рвота. Судорог не было.

При исследовании свободных аминокислот выявлено повышенное выделение α -аминоадипиновой кислоты с мочой, в крови – снижение глутамина, глицина, аланина, пролина, тирозина, валина, изолейцина, фенилаланина, лейцина, орнитина. В моче выявлен пик недифференцированного вещества. По результатам биохимического обследования заподозрена α -аминоадипиновая ацидурия у ребенка.

В связи с выявленной патологией у ребенка с целью преконцепционной профилактики супруги обследованы в ХСМГЦ. Из анамнеза известно, что ранее супруги проживали в зоне аварии на ЧАЭС. При цитогенетическом исследовании кариотип супруги – 46,XX, G-окраска, 2 % хромосомной нестабильности, супруга – 46,XY, G-окраска, 3 % хромосомной нестабильности. Результаты биохимического обследования подтвердили носительство супругами ацидурии. В комплекс преконцепционной подготовки включена индивидуально подобранная диетотерапия, после проведения которой наступила III беременность, которая в раннем сроке сопровождалась выраженной слабостью, явлениями сильного токсикоза. В сроке 8-9 недель беременность замерла. При цитогенетическом исследовании методом культивирования клеток ворсин хориона – кариотип: 46,XX(80 %)/92,XXXX(20 %). В плане преконцепционной терапии проведена специфическая диетотерапия и витаминотерапия. На фоне проводимой терапии наступила IV беременность, которая замерла в сроке 6-7 недель. Беременность также протекала с выраженными явлениями раннего токсикоза. При исследовании ворсин хориона – кариотип: mos 45,X[5]/45,XX,-18[3]/46,XX [12].

Учитывая данные анамнеза, дополнительных методов исследования, фенотипические признаки ребенка с α -аминоадипиновой ацидурией, можно думать о наличии эпигенетической болезни у супругов. Учитывая наличие двух последующих плодов с мозаичными вариантами хромосомной патологии, имеет место вредное влияние на ранней стадии деления зиготы (нельзя исключить воздействие ионизирующей радиации и инфекции).

Вывод

Данный случай может свидетельствовать о развитии хромосомной нестабильности вследствие влияния вредных внешних факторов (радиация и инфекция). Доза радиации привела к нарушению функции генома и способствовала возникновению повторного случая мозаичной формы хромосомной патологии.

ФЕНОМЕН СИНТРОПІЇ – ПОЄДНАННЯ РІДКІСНОГО СПАДКОВОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ХВОРОБИ ХАНТЕРА (МУКОПОЛІСАХАРИДОЗУ II ТИПУ) ТА ГОМОЦИСТИНУРІЇ II ТИПУ

*Гречаніна О. Я., Гречаніна Ю. Б., Молодан Л. В., Здибська О. П., Бугайова О. В.
Український інститут клінічної генетики ХНМУ, Харків, Україна*

Вступ

Велике поширення в сучасній медицині набуває феномен синтропії. Синтропія – це наявність двох або більше зв'язаних між собою та закономірно перебігаючих захворювань. Кожне з цих захворювань має вплив на перебіг інших патологічних станів. Приводимо власне спостереження поєднання рідкого спадкового захворювання – хвороби Хантера (мукополісахаридозу II типу) та гомоцистинуриї II типу.

Результати та обговорення

Дитина О., 2009 року народження, була направлена Харківською обласною клінічною травматологічною лікарнею у зв'язку з дисплазією сполучної тканини, стигмами дисембріогенезу, вродженим кіфозом для уточнення діагнозу в Харківській спеціалізованій медико-генетичній центрі, де знаходиться під наглядом. При зверненні в ХСМГЦ батьки пред'являли скарги на вальгусну деформацію лівої стопи дитини, кіфосколиотичну деформацію грудного відділу хребта, пупочну килу. Із анамнезу життя та захворювання встановлено, що дитина від першої вагітності, що протікала на тлі загрози переривання у 16 та 28 тижнів. Пологи в терміні 39-40 тижнів, шляхом операції кесаревого розтину (у зв'язку з крайовим передлежанням плаценти). Вага при народженні 3500,0, зріст 52 см. За шкалою Апгар 7-9 балів. Враховуючи пологову травму шийного відділу хребта, асфіксію, дитина була переведена на штучну вентиляцію легенів, на якій знаходилася на протязі 7 діб. На другу добу дитина переведена в перинатальний центр, де знаходилася з діагнозом: спинальна пологова травма шийного відділу, синдром вертебробазиллярної ішемії. Перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гострий період, тяжкий перебіг, синдром пригнічення ЦНС, синдром лікворно-динамічних порушень. Функціональна кардіопатія: ФОВ. Внутрішньоутробна вогнищева пневмонія, тімомегалія 3 ступеню. При ЯМРТ виявлені ознаки легкої внутрішньої, помірної наружної гідроцефалії. Після проведеного лікування дитина в задовільному стані виписана додому. Повторно була госпіталізована через місяць для контрольного обстеження та лікування. У віці 4 місяців хлопчик почав держати голову, в 5-6 місяців – перевертався, в 7 місяців – сидів, в 1 рік ходив самостійно. В віці 1 рік 4 місяці було діа-

гностовано пупочну килу, рекомендовано спостереження в динаміці. В цей період лікарі вперше встановили діагноз: кіфоз грудного відділу хребта. При плановому огляді лікаря-генетика дитина була спрямована на консультацію в Обласну клінічну травматологічну лікарню і рекомендовано обстеження в Харківському спеціалізованому медико-генетичному центрі.

В ХСМГЦ було проведено наступне обстеження:

1. Сомато-генетичне обстеження із синдромологічним аналізом, на підставі якого встановлений діагноз мукополісахаридоз і проведено відповідне обстеження. При огляді звертало на себе увагу: макроцефалія, гротескний вигляд обличчя, затримка психофізичного розвитку, кіфосколиоз нижнього грудного і поперекового відділу хребта, гепатомегалія, порушення зору, міопічний астигматизм.

2. Біохімічний аналіз крові: лужна фосфатаза 1647,1 Од/л (N: до 1107 Од/л), АСТ 52,76 Од/л (N: <48 Од/л), АЛТ 53,73 Од/л (N: <33 Од/л), креатинін 20,04 мкмоль/л (N: 27-62 мкмоль/л).

3. При дослідженні спектру вільних амінокислот крові методом високоефективної рідинної хроматографії – показники в межах референтних значень. ТШХ амінокислот сечі – в межах референтних значень. ТШХ вуглеводів – сліди глюкози.

4. ЦПХ тест (ГАГ сечі) - 831 (N: до 244 од. ЦПХ/г креат.).

5. Біохімічний аналіз фракцій глікозаміногліканів сечі методом тонкошарової хроматографії: дерматансульфат- не виявлений, гепарансульфат- +++, хондроетін-4-сульфата- +++, хондроетін-6-сульфата- +++, кератансульфат- не виявлений. Виявлені зміни відповідають МПС II типу.

6. Газова хроматографія / мас спектрометрія органічних кислот сечі: знайдені метаболіти лікарських препаратів, ознаки порушення обміну гліцину.

7. УЗД внутрішніх органів: Гепатоспленомегалія. Дифузні зміни паренхіми печінки. Гіпокінетичний жовчний міхур з перегином. Збільшення pancreas. Периваскулярна інфільтрація в селезінці. Метаболічні зміни в нирках. Одиничні калікоектазії.

Дитина була консультована експертною радою ХСМГЦ у складі ведучих спеціалістів діагноз

мукополісахаридоз II типу підтверджений і рекомендована ферментно-уточнююча діагностика.

У зв'язку з встановленим клінічним діагнозом мукополісахаридоза проведено обстеження в центрі метаболічних захворювань при ОХМАТ-ДИТ м. Київ:

- дослідження активності лізосомних ферментів α -ідуридаза 21 (N: 25-55) нмоль/год/мг білка;
- ідуонатсульфатаза 0 (N: 19-82) нмоль/год/мг;
- α -глюкозамінідаза 33 (N: 17-35) нмоль/год/мг.

Висновок: активність фермента ідуонатсульфатази відсутня.

При контрольному огляді дитини була звернена увага на наявність у неї ознак судинної патології – мікроангіопатії, зміни шкіри, порушення зору, ознаки лікворно-гіпертензійного синдрому. Проведене ехоенцефалографічне та реоенцефалографічне дослідження 15.01.2011р. підтверджувало наявність судинної патології: знайдені ознаки ВЧТ за рахунок судинного компоненту. Лікворно-гіпертензійний синдром, зниження на 59% тонусу венул, гіпотонус судин, порушення венозного відтоку. В басейні хребтової артерії кровонаповнення знижене, венозний відток порушений. Справа кровонаповнення знижене на 41%, венозний відток порушений. Лівобічна асиметрія кровонаповнення, асиметрія тонусу дрібних артерій та артеріол, зниження тонусу венул. Для з'ясування причини судинних порушень проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів ферментів фолат-

ного циклу, при якому виявлений ген MTHFR C 677T в гетерозиготному стані. В генах факторів згортання поліморфізми не виявлені. При дослідженні поліморфних варіантів, асоційованих з артеріальною гіпертензією виявлений гетерозиготний компаунд AGTI T174M/AGTII M235T.

Знайдені данні підтверджені дослідженням рівня гомоцистеїну, який в динаміці був високим і складав 11,4 мкмоль/л 16.03.2012р. (реф. значення менше 5). Проведене дослідження дозволило доповнити діагноз: Мукополісахаридоз II типу, X-зчеплений тип успадкування. Порушення активності ферменту MTHFR. Гіпергомоцистеїнемія. Гомоцистинурія II типу. Феномен синтропії (конгломерат хвороб). Епігенетична хвороба (порушення метилювання). У ролі тригерів виступає мікстинфекція.

У відповідності із «множинністю» хвороби дитині рекомендовано додати до лікування вітамін B₆ 10 мг на добу 2 тижні, фолієву кислоту – 1 мг на добу, біотин – 1 капсула на добу. Через 2 тижні вимір рівню гомоцистеїну.

При контрольному дослідженні рівень гомоцистеїну знизився до 7,8 мкмоль/л, стан дитини поліпшився.

Висновок

Таким чином, аналіз спостереження свідчить про те, що дитина має ускладнений перебіг основного захворювання МПС II типу і потребує патогенетичного лікування гомоцистинурії II типу.

**ЕПІГЕНЕТИЧНА ХВОРОБА. ОЛІВОПОНТОЦЕРЕБЕЛЛЯРНА АТРОФІЯ.
ВТОРИННА МІТОХОНДРІОПАТІЯ
ГЕТЕРОЗИГОТНИЙ КОМПАУНД MTHFR C677T/MTRR A66G**

Гречаніна О. Я.

*Український інститут клінічної генетики ХНМУ, Харків, Україна
Харьковский специализированный медико-генетический Центр,
г. Харьков, Украина, e-mail: tgc@ukr.net*

Скарги	Загальна слабкість, особливо в нижніх кінцівках, хиткість при ході, слабкість в колінних суглобах, болі в хребті, постійно прогресуючі
Клінічні ознаки	Мозжечково-атактичний синдром, підкорковий синдром, двобічна пірамідна недостатність
Особливості фенотипа	Підвищена вага, невуси. Кліновидний ріст волосся на чолі, виступаюча потилиця, гіпоплазія середньої частини обличчя, кифосколиоз, гіперрухливість суглобів, синофриз, екзофтальм Блідість, мрамуррвість шкіри, акроціаноз долонь, широке обличчя, міопія, короткий ніс, широка грудна клітина, сколіоз.
Дебют захворювання	24 роки
Результати обстеження	Церулоплазмін ↑ Мідь — в межах референтних значень Коефіцієнт дихального контролю ↓ Швидкість фосфорилування ↓ Малат ↓ Сукцинат ↓ Сульфідний тест + Гомоцистеїн ↑ Фолієва кислота ↓ Цианокобаламін — в межах референтних значень Лактат - в межах референтних значень Сечовина ↓ Сечова кислота ↓ Ехографічно — гепатомегалія, підвищення ехоцильності в перипортальній області, ознаки ДЖВШ, периваскулярна інфільтрація в селезінці, підвищена рухливість нирок, метаболічні зміни в нирках, мікроліти. Цитогенетично — каріотип — 46,XY, G-, C-зabarвлення, 1% хромосомної нестабільності При дослідженні поліморфних варіантів генів системи фолатного циклу виявлено гетерозиготний компаунд MTHFR C677T/MTRR A66G.
Родовід	Онкологічна патологія, патологія судин (тромбози, варикозне розширення вен, ІХС, інфаркт міокарда), патологія шлунково-кишкового тракту.
Лікування	Вітамін В ₆ , фолієва кислота, бетаїн, біотін, убіхінон-композитум, цитофлавін, гептрал.

АССОЦИАЦИЯ СИНДРОМА БЕРАРДИНЕЛЛИ-СЕЙПА И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ ОЛБРАЙТА

Гречанина Е. Я., Лебединец И. А.

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина
Харьковский специализированный медико-генетический центр
61022, Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: mgc@ukr.net*

Введение

Синдром Олбрайта – наследственный симптомокомплекс, характеризующийся фиброзной дисплазией костей (часто односторонней) с гиперпигментацией кожи и преждевременным половым созреванием. Болеют преимущественно лица женского пола. Клиническая картина: множественные кистозные очаги остеопороза с участками остеосклероза и гиперостоза (особенно в костях черепа). Это обуславливает патологическую ломкость костей, деформацию костных отверстий, вызывая неврологическую симптоматику, боли. Длинные кости предрасположены к искривлению. Часто патологический процесс носит односторонний характер. При рентгенологическом исследовании костей обнаруживают множество неравномерно расположенных кист на фоне декальцификации и дегенеративно-фиброзных изменений костей. Впервые 2 года жизни на коже появляются светлорозовые пятна различных размеров и неправильных очертаний. Возможны гипертиреоз, экзофтальм, гипертрихоз.

Синдром Берардинелли — Сейпа – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характерное для: тотальным отсутствием подкожно-жирового слоя, большими кистями и стопами, повышенным оволосением лица, шеи, конечностей, густыми курчавыми волосами на голове, гиперпигментация шеи и подмышечных впадин, оттопыренные ушные раковины, гиперплазия миндалин, увеличение полового члена (клитора), внутренних органов (гепатоспленомегалия, нефромегалия, реже – кардиомегалия). У взрослых выявляют инсулинорезистентный сахарный диабет без кетоацидоза. При рентгенографии кисти костный возраст опережает паспортный. В крови снижены показатели гормона роста, инсулина, триглицеридов.

Приводим наше наблюдение: Бая О. С, 28 лет обратилась с жалобами на приступы тонико-клонических судорог с потерей сознания, остановкой дыхания до 3–4 раз в сутки преимущественно в ночное время. После приступа отмечает сонливость, головокружение, сухость во рту, насильственное глотание слюны, шаткость при ходьбе. Также отмечает ноющие боли в височных областях, периодические боли в тазобе-

дренных суставах, ограничение функции левой нижней конечности.

Анамнез заболевания: Болеет с 9 месяцев, когда после прививки АДСМ появилась рвота, сыпь на теле, насильственные повороты глаз в стороны. На 7 день заболевания с остановкой дыхания ребенок госпитализирован в ОРИТ, где установлен диагноз поствакцинального энцефалита. В последующем наблюдалась в ГКБ № 5, приступы продолжались. Каждые пол года проходила курсы лечения, постоянно принимала антиконвульсанты (бензопал, дифинин, люминал) и др., без положительного эффекта. В 9 лет перенесла острый гематогенный остеомиелит шейки левой бедренной кости. С 10 лет (с 1993 года) наблюдается в ХСМГЦ с диагнозом: генетический компаунд в виде генетического варианта синдрома Берардинелли- Сейпа и наследственной остеодистрофии Олбрайта. В 2012 году прошла комплексное обследование, установлен диагноз: эпилепсия с частыми генерализованными приступами ликворной гипертензии, умеренным психоорганическим синдромом Берардинелли-Сейпа и наследственной остеодистрофии Олбрайта. Асептический некроз головки левого бедра. Диспластический деформирующий коксартроз III-IV ст. выраженный болевой синдром, грубое ограничение функции нижней конечности. Ожирение II ст. Диффузный нетоксический зоб I ст., нарушение толерантности к углеводам. Функциональное нарушение менструального цикла. Последствия органического поражения ЦНС с ликворной гипертензией, эписиндром. Метаболическая кардиомиопатия, СН II ст. Стоит на диспансерном учете у эндокринолога, невролога, ортопеда. Постоянно принимает карбамазепин, хлористый кальций, витамин D3. На фоне приема приступы продолжаются, в последнее время приступы участились до 3–4 раз за ночь.

Анамнез жизни: пробанд от первой беременности, протекавшей без осложнений. Роды в сроке гестации 39–40 нед. При рождении рост 58 см, вес 4000 г. Этапы психомоторного развития соответственно возрасту.

Родословная, сведения о состоянии здоровья родителей: у матери два перелома верхних конечностей, у бабушки и дедушки по линии матери переломы конечностей.

В фенотипе обращает внимание избыток подкожной клетчатки, смуглый цвет кожных покровов, круглое лунообразное лицо, низкая носовая перегородка, выступающий лоб, отставание в росте, короткое туловище, укорочение метатарзальных, метакарпальных и фаланговых костей, вальгусная деформация нижних конечностей, деформация зубов, кальцификаты в подкожных тканях, судороги, гиперкинезы, короткие широкие ногти.

Результаты проведенных исследований

В молекулярном анализе выявлен полиморфизм в гене ангиотензина II в гетерозиготном состоянии; полиморфизмы в генах системы фолатного цикла и генах системы свертывания крови не обнаружены.

Кальцитонин крови – 10,3 пг/мг в пределах нормы; электролитов крови: рН-7,4 Ед; Са – 1,3 ммоль/л; Na-137,3 ммоль/л; К-3,93 ммоль/л в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови отмечается повышение холестерина – 6.6 ммоль/л, триглицеридов до 1.68 ммоль/л; остальные показатели – в пределах нормы.

УЗИ внутренних органов: периваскулярная инфильтрация в печени. Признаки ДЖВП, панкреатопатия. Почки: неполное удвоение почечных синусов, метаболические изменения (включение от 3,2 мм.), умеренный уростаз слева (лоханка 25x14 мм., чашечки 9 мм.); Надпочечники не увеличены.

Выводы

Проанализировав данные жалобы, анамнез, особенности фенотипа, данные соматического, дополнительных методов исследования установлен диагноз: Ассоциация синдрома Берардинелли – Сейпа и наследственной остеодистрофии Олбрайта.

Приведенное наблюдение демонстрирует феномен *синтропии* – сочетание у одного больного нескольких заболеваний.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ. PTEN-ГАМАРТОМА, TUMOR АССОЦИИРОВАННАЯ

Гречанина Е. Я., Молодан Л. В., Здыбская Е. П., Гринюк А. В., Бугаева Е. В., Литвинова Л. С.

Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина

Харьковский специализированный медико-генетический Центр,

г. Харьков, Украина, e-mail: tgc@ukr.net

Введение

PTEN (phosphatase and tensin homolog, фосфатаза и гомолог тензина) - белок, кодируемый геном PTEN, участвует в регуляции клеточного цикла, является опухолевым супрессором, функционирует как фосфатаза. Мутации в гене PTEN приводят к развитию опухолей, что обнаруживается во многих новообразованиях. Белок, кодируемый этим геном, является фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатазой. Белок содержит тензин-подобный домен в качестве каталитической части и является белковой тирозиновой фосфатазой. В отличие от других белковых тирозиновых фосфатаз, этот белок преимущественно дефосфорилирует фосфоинозитидные субстраты. Снижает внутриклеточный уровень фосфотидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), а также подавляет сигнальный путь Akt/протеинкиназы В. Белок PTEN содержит фосфатазный домен и C2-домен: фосфатазный домен содержит активный сайт связывания, который и осуществляет ферментативную функцию белка, C2-домен осуществляет прикрепление к фосфолипидной мембране. PTEN взаимодействует с мембрано-связанным PIP3 и дефосфорилирует его. PTEN является частью сигнального пути, который останавливает клеточное деление и индуцирует апоптоз. Это предотвращает бесконтрольный рост клеток и развитие онкологического процесса. Есть данные о том, что PTEN участвует в миграции и адгезии клеток.

При развитии опухолей, мутациях и делециях PTEN белок теряет свою ферментативную активность, что приводит к пролиферации клеток и снижению гибели клеток. Генетическая инактивация PTEN отмечается при глиобластоме, раке матки, раке простаты, а снижение активности PTEN отмечается при раке легких, раке груди. Потеря PTEN чаще всего сопровождается активацией фосфоинозитол-3-киназы.

Цель работы

Изучить клинические и биохимические особенности у пациентки с нарушением обмена серосодержащих аминокислот и PTEN- гамартомой, tumor ассоциированной.

Материалы и методы

Многopараметрическое клиничко-генеалогическое исследование с применением соматогенетического, биохимического, молекулярно-генетического, инструментальных методов исследования.

Результаты исследования

В ХСМГЦ обратилась семья П. с ребенком 12 лет. Диагноз при направлении: врожденная деформация позвоночника. Левосторонняя кривошея. Остеома лобно-теменной области. Состояние после краниопластики. Факоматоз.

Жалобы на момент обращения: на повышенную слабость, утомляемость, боли в правой верхней конечности, во время сна неполное смыкание век, боли в позвоночнике.

Анамнез заболевания и жизни: ребенок единственный в семье. Родилась в сроке 39-40 недель. Роды физические. Вес при рождении – 3350,0, ростом 52 см. В родах – обвитие пуповиной вокруг шеи. Сразу после рождения выявлены «бардового цвета» пятна на коже правой нижней конечности, от мизинца, голени, переходящие на бедро, ягодицу и поясничную область. В возрасте 1 месяца проведена НСГ, выявлены множественные кисты головного мозга. В 6 месяцев выявлена деформация головы. В возрасте 1 года выявлено увеличение бугра лобной кости. В возрасте 2 лет (2003 г) – госпитализирована в нейрохирургическое отделение для обследования. Пальпаторно в лобной области определялся бугор костной плотности, выступающий над уровнем нормальной кости на 1,5 см.

Рентгенография черепа в 2 проекциях – остеома в лобно-теменной области справа. Установлен диагноз: остеома лобно-теменной области. Проведено лечение в 2 этапа: биопсия костной опухоли лобно-теменной области, после получения гистологического заключения о доброкачественности процесса, проведено удаление остеомы, краниопластика. Гистологическое заключение: в препаратах фрагменты костной ткани различной степени зрелости компактного строения. Морфологическая картина соответствует компактной остеоме. Повторная

консультація в 2 года 4 місяця, госпіталізація в нейрохірургічне лікування.

Рентгенографія шийно-грудного відділу позвоночника — деформація тіла Th3.

Огляд ортопеда — дисплазія з'єднаної тканини. ВПР позвоночника — клиновидний Th3. Лівостороння кривошея. Плоско-вальгусна установка стоп.

Огляд окуліста — умерено виражена ангиопатія сітчатки. Дермоїдна кіста кон'юнктиви правого ока. Расходящееся косоглазіє.

В 2005 році проведена рентгенографія черепа в 2-х проекціях: виявлено дефект лобної та темної кісток розмірами 9x9,5 см з фрагментами кістних включень. Клініко-рентгенологічна картина вимагає виключення гіперостеотическої? Конвенситальної? Менингіоми. Факоматоз?

Консультація в Інституті нейрохірургії ім. акад. Ромаданова. Проведено КТ головного мозку — церебральних змін не виявлено. При дослідженні в режимі «кістної ділянки» нижче післяопераційного видалення зміненої кістної ділянки лобної кістки визначається утолщення кістки, розповсюджується на дах орбіти. Огляд нейрохірурга: у дитини має місце остеοфіброзна дисплазія лобної кістки, стан після видалення гіперостоза і краніопластики. Відзначається пролонгація процесу.

В 2006 році проведено КТ головного мозку. КТ — ознаки остеомы крила клиновидної кістки справа, фокальних змін не виявлено.

За даними доплерографічного дослідження магістральних судів артерій голови та шиї виявлено гіперперфузію по загальних сонних артеріях з обох сторін, гіперперфузію в екстра — і інтракраніальних сегментах правої позвоночної артерії.

В 2006 році проведена операція в м. Києві в Інституті нейрохірургії ім. акад. Ромаданова, видалення гіперостоза лобної кістки.

В липні 2007 року проведена операція — видалення дермоїда кон'юнктиви правого ока та остеомы внутрішнього кута правого ока.

Проведено КТ грудного відділу позвоночника: на отриманих томограмах грудного відділу позвоночника руйнування кістної тканини не виявлені. Верхньогрудний відділ позвоночника S-образно викривлений. Тіла позвонків Th1–Th7 деформовані. Висота міжпозвоночних дисків зменшена на рівні Th1–Th9. Міжпозвонокові отвори звужені, паравертебральні м'які тканини без видимих патологічних утворень. Висновок: КТ — картина кифосколиозу грудного відділу позвоночника.

Проведено КТ шийного відділу позвоночника — КТ картина аномалії розвитку шийного відділу позвоночника. Підвищих тіл С2. Стеноз

зы корешкових каналів. Відносний стеноз позвоночного каналу. Стеноз каналу позвоночної артерії на рівні С6.

В 2008 році консультирована в Інституті нейрохірургії ім. акад. Ромаданова, відзначено повільне прогресування процесу остеомы.

В 2009 р. УЗІ органів малого тазу — виявлені кисти яєчників.

КТ брюшної порожнини: КТ-ознак об'ємних утворень в брюшній порожнині не виявлено. КТ органів малого тазу: КТ-картина об'ємного утворення правої яєчниці, з найбільшою ймовірністю характерно для дисгерміногенного процесу. Кистозне утворення лівої яєчниці. Множинні обызвествлення клітчаткі тазу — неможливо виключити системне порушення кальцієвого обміну. КТ-ознаки дисплазії з'єднаної тканини.

В серпні 2011 року видалено фіброму стопи. Гістологічне висновок: описана морфологічна картина може відповідати твердій фіброму, однак не дозволяє виключити фіброматоз. В препаратах — фрагменти фіброзної тканини з розповсюдженим гіалінозом пучків колагенових волокон, місцями покриті епідермісом з вираженим гіперкератозом.

УЗІ серця — ПМК 1 ступеня з регургітацією 1 ступеня. НК 0 ст. МАРС-синдром. Відкрите овальне вікно. АХЛЖ.

В березні 2012 р. проведена КТ нирок: КТ-картина дифузних змін мозкового речовини нирок (пірамідок), більше правої нирки, найбільш відповідуючих нефриту. Специфічних папіліт або метаболічне ураження пірамідок? Дилатація правої ниркової, нижньої порожньої та забрюшинної вен ілеоцекальної локалізації. Ознак патологічних утворень не виявлено. Забрюшинна лімфаденопатія.

04.05.2012 р. проведено оперативне втручання — видалення кисти правої яєчниці. Гістологічно — фолликулярна кіста яєчника з наявністю серозної кисточки в стінці.

В фенотип звертає увагу: зростання 148 см, вага 32 кг, ангиоматоз правої нижньої кінцівки, ягодиці, поперекової області, мраморність шкіри, тонкі, ламкі, асиметрія обличчя, передшлункова фистула, дермоїд внутрішнього вуха, довгий ніс, короткий фільтр, аномалія форми та локалізації зубів, високе небо, коротка шия, лівостороння кривошея, асиметрія, деформація грудної клітки, кифосколиоз груднопоясничного відділу, дермоїд сакрального відділу, дермоїд стопи, зростання шкіри на підшвах по типу «мокасин».

Родословна, дані про стан здоров'я батьків: родословна навантажена мультифакторіальними захворюваннями.

Результаты проведенных исследований

Биохимический анализ крови:

- щелочная фосфатаза — 691 Ед/л,
- общий холестерин — 3,6 ммоль/л, глюкоза — 4,7 ммоль/л,
- АСТ — 50,8 Ед/л,
- АЛТ — 21,7 Ед/л,
- триглицериды — 0,87 ммоль/л,
- мочевина — 3,2 ммоль/л,
- мочевая кислота — 3,07 мг%,
- кальций — 2,34 ммоль/л,
- фосфор — 1,79 ммоль/л,
- креатинин — 35,1 мкм/л,
- креатинкиназа — 125,7 Ед/л,
- лактатдегидрогеназа — 599 Ед/л,
- общий билирубин — 16,5 мкмоль/л,
- гаммаглутаминтрансфераза — 12,2 Ед/л,
- общий белок — 77,4 г/л,
- альбумин — 44,5 г/л.

Гомоцистеин крови — 12,1 мкмоль/л;

Фолиевая кислота — 6,7 нг/мл.

Витамин В₁₂ — 249 пг/мл.

УЗИ внутренних органов: деформация желчного пузыря. Признаки ДЖВП.

УЗИ почек: ветвистый тип строения почечных синусов. УЗ-признаки солевого диатеза.

УЗИ органов малого таза - кисты яичников.

Исследованы полиморфные варианты генов системы фолатного цикла. Обнаружено: ген *MTHFR C677T* в гетерозиготном состоянии, ген *MTRR A66G* в гетерозиготном состоянии, ген *MTR A2756G* в гетерозиготном состоянии.

Цитогенетическое исследование:

кариотип — 46,XX,G,C-окраска, 1 % хромосомной нестабильности.

Гликозамингликаны мочи — 120 Ед;

Оксипролин мочи — 3,2 мг/с;

Креатинин мочи — 0,1 г/л.

Выводы

На основании жалоб, анамнеза заболевания (с раннего возраста выявлена деформация головы, диагностирована остеома лобно-теменной области, оперативное удаление остеомы в 2003 году, в дальнейшем прогрессирование роста остеомы, с последующей операцией в 2006 году, в 2007 году удаление дермоида конъюнктивы правого глаза и остеомы внутреннего угла правого глаза, в 2009 году при проведении УЗИ и КТ органов малого таза — выявлена кистома правого яичника, множественные обызвествления клетчатки таза; удаление фибромы на стопах, с последующим прорастанием ее на этом же месте и появление новых на другой стопе; удаление дермоида внутри правого уха и разрастание нового выше места операции), особенностей фенотипа (ангиоматоз правой нижней конечности с переходом на бедро и правую ягодицу, поясничную область, асимметрия грудной клетки и позвоночника, деформация, выраженный кифосколиоз груднопоясничного отдела, дермоид сакрального отдела позвоночника, дермоиды стоп, дермоид правого уха), данных дополнительных методов исследования (обнаружен гетерозиготный компаунд генов системы фолатного цикла), установлен диагноз: Эпигенетическая болезнь: Нарушение обмена серосодержащих аминокислот. *PTEN* - гамартома, *tumor* ассоциированная.

Рекомендовано:

- Диетотерапия, обогащенная в продуктах питания витамином В₆, фолиевой кислотой. Исключить говядину, бульоны. Ограничить яичный белок, творог, твердый сыр, гречку, пшено;
- Витамин В₆ 30 мг/сутки, 2 недели;
- Фолиевая кислота — 3 мг/сутки, 2 недели;
- Наблюдение невролога, кардиолога, ортопед, нейрохирурга, генетика;
- Контроль гомоцистеина крови;
- Повторный осмотр через месяц.

ГОМОЦИСТИНУРИЯ: СЛОЖНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ НАРУШЕНИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ

Гречанина Е. Я.

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина,
Харьков, пр. Правды, 13, e-mail: mgc@ukr.net*

Пациент Б., 16 лет (01.09.1993 г.р.). Находился на лечении в педиатрическом отделении 16 ГДКБ с 5.12. по 18.12.2009 г., с 1.02. по 15.02.2010 г.

При госпитализации жалобы: головные боли, головокружение, потеря сознания, боли в области сердца, очаговое облысение, боли в животе, болезненность правой конечности.

Из анамнеза болезни известно: проявления заболевания наблюдаются с 4-х летнего возраста и до настоящего времени, имеют медленно прогрессирующее прогрессивное течение. Представление о диагнозе уточнялось и детализировалось в процессе динамического наблюдения за ребенком. На начальных этапах с учетом наличия алопеции, ликворно-гипертензионного синдрома, аффективно-респираторных пароксизмов, хронического гепатита, данных клинического обследования (умеренное повышение меди мочи и крови, снижение церулоплазмينا), диагноз трактовался как гепато-лентиккулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова). С 2002 г., учитывая манифестацию с возрастом новых признаков, проводилась дифференциальная диагностика с гомоцистинурией, синдромом Элерса-Данлоса с нарушением обмена меди (IX тип) и гемохроматозом. Дальнейшее наблюдение за ребенком специалистами МГЦ и врачами смежных специальностей подтвердили прогрессирующую патологию со стороны других органов и систем. Поражение сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления до 145/80 мм рт. ст., аритмия, развитие посткатетеризационного тромбоза правой бедренной вены, а в дальнейшем посттромбофлебитического синдрома правой нижней конечности), алопеция, прогрессирующее образование невусов, поражение ЦНС (ликворо-гипертензионный синдром, аффективно-респираторные пароксизмы, синкопе, подкорковый синдром, пирамидная симптоматика), поражение желудочно-кишечного тракта (эритематозно-эрозивный гастродуоденит) явились основой для расширения и детализации генетического поиска. Появившиеся возможности более углубленного исследования аминокислотного обмена выявили повышение уровня оксипролина, гомоцистеина, что позволило в 2005 г. установить наличие гомоцистинурии 2 типа и дало возможность трактовать болезнь Вильсона-Коновалова как

вторичный процесс, синдром, поражения печени с нарушением обмена меди, церулоплазмина вследствие нарушения обмена серосодержащих аминокислот, гомоцистеинемии и тромбофилии. Генез поражения печени связан с тромбозом мелких вен. Ребенку была назначена элиминационная диета и соответствующее лечение.

Дальнейшее наблюдение за ребенком, молекулярно-генетические исследования (выявленные мутации генов у ребенка и матери) позволили установить диагноз: Эпигенетическая болезнь, дефицит метилтетрагидрофолатредуктазы, лизилоксидазы, тромбофилия, что дало основание направить ребенка на комиссию для решения вопроса о предоставлении социальных льгот. Проведенное дообследование в условиях детской городской клинической больницы полностью подтверждают вовлечение многих органов и систем в патологический процесс, основой которого является наследственное нарушение обмена аминокислот (серосодержащих) — гомоцистинурия- нарушение активности фермента.

Ребенок наблюдается в ГДБ № 19 с 1998 года по поводу хронического криптогенного гепатита. С 2000 г. диагностирован хронический гастродуоденит (гастрит эритематозный, дуоденит эрозивный). Изменения со стороны печени по данным УЗИ стойкие (печень +1,5-2 см, увеличена в размерах, углы долей закруглены, эхогенность паренхимы неравномерно повышена, стенки сосудов эхоплотные).

Из анамнеза установлено, что впервые тромбоз бедренной вены возник в результате катетеризации бедренной вены в 2000 г. с последующим формированием посттромбофлебитического синдрома.

Анамнез жизни:

Ребенок родился от I доношенной, физиологической беременности, I родов в сроке гестации 40 недель.

В родах — однократное обвитие пуповины вокруг шеи. Масса тела при рождении — 3000 г., антропометрия: 52-35-34 см. По шкале Апгар оценен — 8-9 баллов. К груди приложен на вторые сутки жизни. Период адаптации протекал без особенностей. В родильном доме привит БЦЖ (05.09.1993, 0,05, серия 320), осмотрен ортопедом, обследован на ФКУ.

Выписан из родильного дома на шестые сутки жизни 06.09.1993 г., в удовлетворительном состоянии.

До 4,5 мес. находился на грудном вскармливании.

С 3-х месячного возраста начата вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита вакцинами АКДС, ОПВ.

На первом году жизни мальчик рос и развивался соответственно возрасту, до 4,5 мес. находился на грудном вскармливании, перенес ОРВИ, корь, краснуху, взят на диспансерный учет с диагнозом: перинатальная энцефалопатия, гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром тонусных нарушений. Трехкратно привит АКДС, ОПВ. С двух до трех лет мальчик привит против эпидпаротита, проведена I ревакцинация АКДС, I тур иммунизации против полиомиелита, перенес острый обструктивный бронхит. В 2 года 6 мес. выявлен функциональный шум в сердце. С трех до четырех лет ребенок перенес: острый бронхит, очаговое облысение.

Неоднократно осмотрен неврологом как диспансерный больной с диагнозом: резидуально-органическая патология ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром, получал курсы амбулаторного лечения. Консультирован специалистами поликлиники: ортопедом, отоларингологом, хирургом, стоматологом. Патологии не выявлено

В 3 года 8 мес. (май 1997 г.) обследован в научно-исследовательском институте дерматологии и венерологии МЗ Украины, установлен диагноз: очаговое облысение. В июне-июле 1997 г., в возрасте 3 лет 9 мес, находился на обследовании в городской детской больнице № 16 с диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция, диспластическая кардиопатия (две ложные хорды в полости левого желудочка). Консультирован и обследован (ЭЭГ) в Украинском научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии. Заключение: энцефалопатия с синдромом ликворной гипертензии (гидроцефалия), церебростеническим синдромом на резидуально-органическом фоне.

В августе 1998 г., в возрасте 5 лет после дорожно-транспортного происшествия ребенок находился на стационарном лечении в Чугуевской центральной районной больнице с диагнозом: острая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга, ушибленная рана правой теменной области, рваная рана правой окологлазничной области, закрытый перелом обеих костей правого предплечья в нижней трети со смещением.

В октябре 2000 г. консультирован фтизиатром, профессором И. А. Сиренко в связи с уста-

новленным туб. контактом. Получал изониазид 3 месяца.

Мальчик продолжал болеть респираторными заболеваниями органов дыхания и ЛОР-органов: правосторонняя очагово-сливная пневмония, ОРВИ, назофарингит средней тяжести с кишечным синдромом, тубоотиты, двусторонний гнойный этмоидит.

В 2004 г., в возрасте 11 лет, перенес закрытый перелом пястной кости правой кисти со смещением.

Отец (42 года) — здоров.

Мать (37 лет) — признаки микроангиопатий, обнаружен полиморфный вариант гена MTHFR TT.

Брат (3 года) — здоров.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Генеалогические исследования в родословной (психиатрическая патология, онкопатология, заболевания ЖКТ, бесплодные браки).

Объективно:

t - 36,7,

Ps-80 v1',

АД — 110/60 — 140/95 мм. рт. ст.

Состояние средней тяжести. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Вес — 67кг, рост — 172 см. Кожа обычной окраски, на спине множественные невусы. Очаг облысения в затылочной области неправильной формы около 4-5 см. Слизистые розовые, н/м рыхлые. Костно-мышечная система: болезненность правого бедра. Окружность правого бедра — 57 см, окружность левого бедра — 53 см. Периферические группы лимфоузлов по типу микрополиадении. Над легкими перкуторно легочный звук, аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. Сердце — тоны аритмичные, систолический шум. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области. Печень до 2.0 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. С-м Патернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в норме.

Клинический анализ крови:

Дата	НВ, г/л	Эр. 1012	ЦП	Рет. %	Тромб 109	L, 109	Пал %	Сегм %	Эоз. %	Баз. %	Лимф %	Мон %	СОЭ, мм/ч
8.12.	175	5.4	0.9	-	282	7.19	3	42	16	-	29	10	
2.02	145	4.5	0.9	-	200	5.0	2	65	1	-	29	з.	з

Острофазовые показатели 02.02.10: гликопротеиды — 0.349, серомукоиды — 3.4.

Протеинограмма: общий белок 74.8 г/л, альбумины 54.1 %, глобулины: α_1 5.0%, α_2 7.6 %, β 14.4%, γ 21.9%.

Функциональные пробы печени:

АЛТ 0.4 ммоль/л;

шел.фосфат. 2.2 ед.;

тимоловая проба 1.7 ед.;

билирубин общий 20.0 мкмоль/л;
прямой 5.0 мкмоль/л;
непрямой 15.0 мкмоль/л.

Анализ крови на сахар — 5.0 ммоль/л.

ХС крови — 4.9 ммоль/л, β -лп 42 ед.

Мочевая кислота крови — 0.37 моль/л.

Электролиты крови — Са 2.3 ммоль/л,
Р — 1.02 ммоль/л.

Тромбоцитограмма 10.02.10. — 15%,
зр. — 71 %, ст — 10%, фр — 2 %, дег. — 2%.

Адгезивность тромбоцитов 7.12.09. — 23.8%,
2.02.10 — 23.6%;

Ретракция 7.12.09 — 56 %, 2.02.10 — 56%.

АКТ 4.02.10 А-25, Т1-3.2, Т2-10, МА-102,
Ф-54, ИИТ-2.2, протромбиновое время -
93 %.

ИФА ан. крови: 11.12.09 гепатит В (HBsAg) —
отр., гепатит С (сум. АТ) — отр.

Клинический анализ мочи:

Дата	рН	Отн.пл.	Белок	Сахар	Эпит.пуз.	L	Эр	Цилиндры	Соли	Слизь
7.12.	сл.кис.	1011	нет	нет	кое-где	3-4 в п/з	-	-	-	немн.
2.02.	сл.кис.	1024	нет	нет	кое-где	2-4	ед.	-	оксол.	немн.

Ан. мочи по Зимницкому 1015 - 1032.

Геморенальные пробы: мочевины крови - 7.0,
мочевины мочи - 450, креатинин крови - 94.0, ре-
атинин мочи - 19300, фильтрация - 82, реабсор-
бция - 98 %.

Копрограмма — в норме.

Соскоб на энтеробиоз — я/г не обн., ан. кала
на я/гл — не обн.

ЭГДС 08.12.09 г. эритематозная гастропатия,
дуоденопатия,

12.02.10 г. эритематозная гастропатия, эро-
зивная дуоденопатия;

ЭКГ (3.02.10) Синоаурикулярная блокада
II степени, II типа. Нормальное положение
электрической оси сердца. Нарушение проводи-
мости.

Холтеровское мониторирование (08.02.-09.02.10)
За период холтеровского мониторирования в
течение 24 часов зарегистрированы следующие
нарушения ритма и проводимости:

1) синусовая брадикардия 14:05. ЧСС 55 в 1';
21:05 ЧСС 47-52 в 1'; 22:05 ЧСС 42-46 в 1'; 23:05-
0:05 ЧСС 39 в 1'; 2:25 ЧСС 34-35 в 1'.

2) синусовая тахикардия 18:05 ЧСС 115 в 1';
18:45 ЧСС 103 в 1'; 09:44 ЧСС 107 в 1'.

3) синусовая аритмия в 20:25, 20:45, 10:20.

4) миграция водителя ритма от синусового
узла к правому предсердию в 22:05, 22:45, 0:05, 0:
25, 4:05.

5) синоатриальная блокада II ст. II типа в
14:26, 15:05, 05:25, 11:44.

УЗИ 7.12.10: почки расположены обычно,
контуры ровные, экоструктура не нарушена.
Органы брюшной полости: печень до 1.5 - 2.0
см. увеличена в размерах, углы долей закруг-
лены, эхогенность паренхимы неравномерно
повышена. Диаметр сосудов в норме, стенки их
эхоплотные. Желчный пузырь, селезенка пато-
логии не выявлено. Сердце: патологии не вы-
явлено.

**УЗИ доплерография сосудов нижних конеч-
ностей** от 29.12.09. Слева-глубокие, подкожные
вены проходимы, признаков тромбоза, клапан-
ной недостаточности не выявлено. Отток из вен
голеней и стоп не нарушен. Тромбы в просвете
не лоцируются. Справа — в верхней трети общей
бедренной вены визуализируются участки стено-
за, стенка уплотнена, доплерографически —
патологический рефлюкс (посттромботический
стеноз). Основной ствол большой подкожной
вены дилатирован на всём протяжении визуали-
зации. УЗ признаки посттромбофлебитического
синдрома справа.

Реовазография от 15.12.09 в бассейне бед-
ра. Слева — кровенаполнение в норме, тонус
крупных и средних артерий в норме, тонус мел-
ких артерий и артериол в норме, тонус венул в
норме. Справа — кровенаполнение снижено на
26 %, тонус венул снижен на 17 %, легкий гипот-
тонус. Венозный отток нарушен. От 09.02.10 в
бассейне бедра слева — кровенаполнение в нор-
ме, тонус крупных и средних артерий повышен,
тонус мелких артерий и артериол в норме, тонус
венул снижен на 17 %, легкий гипотонус. Спра-
ва - кровенаполнение в норме, тонус крупных и
средних артерий в норме, тонус мелких артерий
и артериол в норме, тонус венул снижен на 32 %,
легкий гипотонус. Правосторонняя асимметрия
кровенаполнения. Правосторонняя асимметрия
тонуса крупных и средних артерий.

**УЗИ доплерография сосудов основания мозга
и их ветвей** от 02.02.10 Признаки дисциркуляции
в вертебробазиллярном и каратидном бассейнах.
Каратидновертебральная недостаточность. При-
знаки венозного стаза в вертебробазиллярном и
каратидном бассейнах. Аритмия!

Эхоэнцефалоскопия от 02.02.10 внутрече-
репная гипертензия 1 ст. Признаки ангиодисто-
нии выражены.

Реография от 02.02.10 Тонус церебральных
сосудов мелкого калибра снижен. Уровень пуль-
сового кровенаполнения в БВСА снижен. Кро-
венаполнение в ВББ асимметричное. КВБК
снижен. Венозный отток затруднён.

Консультації спеціалістів:

Невропатолог 2.02.10. Д-з: вегетативна дисфункція, синдром лкворно-венозної дистензії, синдром периферическої цервікальної недостаточності, перманентне течення. Окуліст 3.02.10. Д-з: наслідкова міопія обох очей.

Серцево-судинний хірург відділення судинної хірургії інституту загальної та неотложної хірургії АМН України Бабынкіна Г.П. 29.12.09. Д-з: посттромбофлебітичний стеноз правої нижньої кінцівки. ХВН II ст.

22.02.2010 г., 13.00 проведено **консилиум**

Склад консилиума:

Директор ХСМГЦ, член-корр. АМНУ д. мед. н. проф. Е.Я. Гречанина.

Зав. кафедрою педіатрії № 2 ХНМУ д. мед. н. проф. Оди́нець Ю.В.

Зав. кафедрою дитячої гастроентерології ХМАПО д. мед. н. проф. Белоусов Ю.В.

Серцево-судинний хірург відділення судинної хірургії інституту загальної та неотложної хірургії АМН України Бабынкіна Г.П.

Головний спеціаліст-педіатр УОЗ Департаменту охорони здоров'я та соціальних питань Харківського міського ради Бичева С. В.

Головний лікар КУОЗ Дитячої міської клінічної лікарні № 16 Харченко Т. В.

Головний лікар КУОЗ Дитяча поліклініка № 16 Божко Т. Н.

Зам. головного лікаря по МЧ КУОЗ Дитячої міської клінічної лікарні № 16, к. мед. н. Раковська Л.А.

Зам. головного лікаря по МЧ КУОЗ Дитяча поліклініка № 16 Калюжна О. А.

Зав. Педіатричним відділенням для дітей старшого віку Осьмачко І. Е.

Висновок. С урахуванням результатів обговорення багаторічних клініко-лабораторних та інструментальних даних спостереження за хворим, консилиум прийшов до висновку про правомірність наступного діагнозу:

Епігенетическа хвороба: вроджене порушення обміну амінокислот (серосодержачих) — гомоцистеїнурія, II тип, з порушенням активності ферменту МТНFR, дефіцитом лізоксидази. Тромбофілія з ураженням органів та систем — шлунково-кишкового тракту (еритематозний гастрит, ерозивний дуоденіт, гепатит); серцево-судинної системи (порушення серцевого ритму та провідності, посттромбофлебітичний синдром правої нижньої кінцівки, хроніческія венозна недостатність Пет.); центральної нервової системи (вегетативна дисфункція, синдром лкворно-венозної дистензії, синдром периферическої цервікальної недостаточності, перманентне течення. Каротидно-вертебральна недостатність з аритмією). Алопеція. Міопія, середньої ступеня, обох очей. Диспластическія остеохондроз шийного відділу хребта, перидуральний реактивний процес на рівні С5-С6.

Рекомендовано:

— нейровітан по 1 т. х 2 рази/сут 1 міс, бетанін по 1 капсулі х 1 рази/сут 14 днів, потім аскорбінова кислота по 0.5 х 2 рази/сут 1 міс, потім вітаміи Е по 100 мг х 1 рази/сут. 1 міс;

— детралекс 1 таб х 2 рази/сут 2 міс;

— альтан 1 таб х 3 рази/сут 1 міс;

— есенціале 1 капсула х 3 рази/сут 1 міс;

— солкосерил 2.0 мл х 1 рази в/м №10

— ритмокор 1 таб х 2 рази/сут 1 міс, потім кардонат 1 капсула х 3 рази/сут 1 міс;

— ноофен 250 мг х 3 рази/сут 2 міс;

— магне В₆ 1 др х 3 рази/сут 1 міс;

2. Ограничення фізическої навантаження, еластическія бинтування правої нижньої кінцівки.

3. Санаторно-курортне лікування.

Ребеночек виписан в задовільному стані. Знаходиться на диспансерному рахунок в ХСМГЦ.

МИО-НЕЙРО-ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ. НАРУШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТА MTHFR

Гречанина Е. Я., Молодан Л. В.

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина,
Харьков, пр. Правды, 13, e-mail: mgc@ukr.net*

Больная Т, 19 лет, жительница Зачепиловского района, не работает. В 2008 году трижды находилась в пульмонологическом отделении ХОКБ. 5 лет назад у больной появились жалобы на дискомфорт со стороны ЖКТ: снижение аппетита, вздутие живота, урчание, запоры. Были проведены рентгенологическое исследование ЖКТ, ирригоскопия, ФГДС, диагностирован хронический гастрит, дуоденит, колит. Проведена терапия омезом, фуразолидоном, денолом эффекта не оказала. В последующем все чаще беспокоил дискомфорт ЖКТ, и, особенно, он стал выраженным в последние 1,5 года: больная отказывалась от приема пищи, нарастало исхудание. Присоединились жалобы со стороны нервной системы: головные боли, головокружение, плохой сон. Больная стала раздражительной, плаксивой. В холодное время года появились синюшность и похолодание кистей, стоп. В детские годы развивалась нормально, проявляла интерес к литературе, спорту. Закончила с отличием 11 классов, но поступать в ВУЗ не решилась по состоянию здоровья.

При поступлении в отделение отмечалось значительное исхудание: вес 36 кг, рост 163 см. обращали на себя внимание внешний вид больной, скелетные аномалии: треугольной формы подбородок, готическое небо /деформация передних зубов, кифоз грудного отдела позвоночника, резко выступающие остистые отростки шейно-грудного отдела позвоночника. Кожа сухая, шелушится. Синдром Рейно верхних и нижних конечностей: стопы и кисти синюшные, холодные, пульс на сосудах не прощупывается. В легких изменения не определялись. Тоны сердца ясные, чистые. Пульс 38-40 ударов в 1 минуту, АД 60/50 мм рт. ст., печень, селезенка не прощупывались. Болезненность по ходу толстого кишечника. Больная была эмоционально лабильна: депрессия чередовалась с резким возбуждением, агрессивностью, плаксивостью, криками, отказывалась от обследования, приема пищи, лекарств.

Клинический анализ крови, биохимические исследования, сахар, коагулограмма, трансаминазы, билирубин крови были в пределах нормы. Однократно определялся белок в моче - 0,033 г/л.

ЭКГ: синусовый ритм, синусовая брадикардия (38-40 уд. в 1 мин), нарушение процессов

реполяризации (отрицательный зубец Т в стандартных и грудных отведениях)

РВГ: резкое снижение объемного кровотока левой стопы, значительное левой голени и правой стопы, умеренное правой голени.

УЗИ сердца: пролапс митрального клапана I ст.

Рентгенологическое исследование ОГК: легкие и сердце в пределах нормы.

Больная консультирована невропатологом, психиатром, психотерапевтом: астенодепрессивный синдром на фоне выраженных соматических нарушений. Терапия антидепрессантами без эффекта. Учитывая клиническую картину: изменения со стороны скелета, кожи, сердечно-сосудистой системы, нервной системы, вегетативные расстройства ЖКТ, нарастание депрессивного синдрома заподозрено генетически детерминированное заболевание. Пациентка направлена на консультацию в ХСМГЦ.

На момент осмотра в ХСМГЦ состояние средней тяжести, пациентка жалоб не предъявляет, относится не критично к состоянию своего здоровья, высказывает суицидальные мысли. Негативно настроена на осмотр. Крайний негативизм по отношению к матери. Отказывается отвечать на вопросы, в связи с чем на прием приглашена мама больной. Мать предъявляет жалобы на резкий дефицит массы тела, аменорею, замкнутость, плохой аппетит, вздутие живота, периодические запоры, нечастые головные боли, повышенную слабость, утомляемость у дочери, появление резкого негативизма в последнее время. Дочь отказывается идти на контакт с матерью.

Дополнительно к анамнезу сообщила, что в 2003 году у пробанда появились жалобы на боли по ходу кишечника, вздутие живота, чувство переполнения желудка. За медицинской помощью не обращалась.

В 2005 году в связи с ухудшением состояния здоровья (участились боли в эпигастриальной области, по ходу кишечника, ухудшился фон настроения, появилась эмоциональная лабильность, склонность к депрессивному состоянию, некоторая замкнутость), была госпитализирована в ОКБ. Диагностирован: Хронический гастродуоденит с нарушением секреторной функции желудка, хронический колит с дисфункцией кишечника по гипомоторному типу, нейроцир-

куляторная дистония смешанного типа, СН-0 ст. Астено-депрессивный синдром с соматоформной вегетативной дисфункцией пищеварительной системы. Был рекомендован прием антидепрессантов.

На фоне приема данных препаратов состояние несколько улучшилось: появился аппетит, улучшилось настроение.

Была выписана под наблюдение гастроэнтеролога, невропатолога. Мать начала замечать нарушение в поведении ребенка: стала замкнутой, недоверчивой, «перебирала» в еде, боялась съесть «нездоровую пищу». Съев небольшое количество еды говорила, что насытилась. Появились нарушения овариально-менструального цикла. На замечания матери о состоянии здоровья реагировала отрицанием болезни. Начала худеть, за 2,5 года похудела на 14 кг (в 2006 году вес – 50 кг, в настоящий момент – 36 кг). На фоне выраженного дефицита массы тела в последние 2 года наблюдается вторичная аменорея.

В последующем пациентка жалоб не предъявляла, девочка становилась все более замкнутой, отмечалась выраженная слабость, появилось частое «урчание кишечника».

Ухудшение состояния нарастало и к февралю-марту 2009 года у пациентки ведущими были: кахексия, нарушение стула, выраженная слабость, утомляемость, выросли эмоционально-волевые нарушения, появился негативизм, замкнутость, подозрительность, негативное отношение к себе и окружающим. В связи с ухудшением состояния 04.03.2008 г. пациентка была повторно госпитализирована в ОКБ, где проходит курс обследования в настоящее время.

Из анамнеза жизни известно, что возраст родителей при рождении пробанда: отцу – 34, матери – 27 лет. Беременность протекала без осложнений. Роды в 39-40 недель – физиологические. Вес при рождении 3800, рост 51 см. Период новорожденности протекал без особенностей, росла и развивалась соответственно возрасту. В возрасте 6 лет перенесла грипп, тяжелое течение, после чего появился запах ацетона изо рта. После инфузионной терапии состояние улучшилось. Месячные с 13 лет. С 2005 года – вторичная аменорея.

В фенотипе – вес 36 кг, рост 163 см, единичные невусы, телеангиэктазии, сухость, бледность кожи, акроцианоз, мраморный рисунок кожи, ломкость ногтей. Тонкие, ломкие волосы на голове, гипертрихоз. Недостаток подкожно-жирового слоя, мышечная гипотония. Выступающий лоб, низкая линия роста волос. Длинное лицо, увеличенные ушные раковины, синофриз, короткий нос, макростомия, недоразвитие верхней и нижней челюсти, кариес, готическое небо, длинная шея, узкая грудная клетка, кифоз, запавший живот, гипермобильность суставов,

плоскостопие, варусная установка стоп, переразгибание коленных суставов. Брадикардия 40 ударов в минуту, пролапс митрального клапана, кахексия.

Клинико-генеалогический анализ выявил отягощенность родословной по сердечно-сосудистой, онкологической патологии, умственной отсталости и бесплодию.

В неврологическом статусе – больная крайне негативно настроена на осмотр, отказывается от осмотра, соглашается на осмотр с определенной долей негативизма, после длительной беседы. Категорически отрицает любые жалобы. В статусе – установочный нистагм, ослаблен акт конвергенции, в остальном черепно-мозговая иннервация без особенностей. Мышечная сила и тонус диффузно снижены. Сухожильные рефлексы оживлены, D=S, ахилловы поликинетичные. Не дает проверить патологические стопные знаки, кординаторные пробы отказывается выполнять. Во время ходьбы атаксии нет. Резко снижен фон настроения. На момент осмотра в статусе имеет место двусторонняя пирамидная недостаточность, депрессивный синдром.

УЗИ внутренних органов: выраженная периваскулярная инфильтрация в печени, перегиб желчного пузыря, признаки панкреатопатии (уменьшение размеров, зернистая структура), косвенные признаки гастрита.

УЗИ почек: правосторонний нефроптоз, периваскулярная инфильтрация, полнокровие почечных синусов.

Консультирована директором ХСМГЦ, чл.-корр. АМНУ, д. мед. н. Е. Я. Гречаниной.

Учитывая жалобы, анамнез, особенности фенотипа, динамику развития заболевания, данные клинико-генеалогического анализа, соматического, неврологического статусов, дополнительных методов обследования можно думать о гомоцистинурии в сочетании с MNGIE синдромом.

Рекомендовано дообследование и проведение ко-факторной терапии.

К терапии добавить: V_6 по 50 мг/сут, фолиевая кислота по 3 мг/сут, рибофлавин по 1 таблетке 3 раза в день.

Осмотр после дообследования для коррекции тактики ведения.

Данные проведенного обследования.

ВЭЖХ: повышение уровня лизина 0,300 (норма 0,083-0,238), остальные показатели в пределах возрастной нормы.

В биохимическом анализе крови – повышен общий холестерин 5,5 ммоль/л (норма 3,08-5,18), остальные показатели в пределах возрастной нормы.

В уринолизисе – отрицательная проба Сулковича.

В ТСХ углеводов мочи – следы глюкозы.

ТСХ АК и углеводов крови, ТСХ АК мочи – нормограмма.

Оксипролин суточной мочи – 29,4 (норма 24,9-48,5).

РВГ верхних и нижних конечностей – синдром Рейно.

ЭКГ – синусовый ритм, синусовая брадикардия 40 ударов в минуту, вертикальная позиция сердца, нарушение процессов реполяризации.

Эхокардиография – пролабирование митрального клапана I степени.

Молекулярно-генетический анализ – исследованы полиморфизмы в генах системы фолатного цикла. Обнаружен полиморфный вариант 677 С→Т МТНFR СТ. Исследованы полиморфизмы фактора FV-генный полиморфизм не обнаружен.

Повторная консультация зав. кафедрой медицинской генетики ХНМУ, чл.-корр. АМНУ, д. мед. н., профессора Гречаниной Е.Я.

Жалобы больной, история развития заболевания, сведения по родословной, прогредившее течение, системные нарушения, а также фенотипические особенности, описанные ранее дают основание считать, что у больной имеет место наследственное нарушение обмена веществ в виде генетического компаунда, результатом которого явилась мио-нейро-желудочно-кишечная энцефалопатия, возникновение которой обусловлено митохондриальной мутацией и снижением активности фермента МТНFR.

За последнюю неделю отмечена положительная динамика: прибавила в весе 400,0 г, стала активнее, улучшилось настроение, ушел негативизм, положительно реагирует на лечение, стала общаться с мамой, уменьшилась слабость, утомляемость, что свидетельствует о необходимости дальнейшей диетотерапии и кофакторной терапии.

Необходимо увеличить дозу V_6 до 100 мг/сут, фолиевой кислоты до 5 мг/сут. К терапии добавить:

- убихинон 2,2 мл в/м 1 раз в 3 дня №10.

- коэнзим Q_{10} 90 мг/сут.

Даны рекомендации по диетотерапии.

Повторный осмотр через 1 месяц.

Заключительный диагноз: мио-нейро-желудочно-кишечная энцефалопатия. Нарушение активности фермента МТНFR.

В дальнейшем на фоне кофакторной терапии у больной отмечена положительная динамика. Через 4 месяца при повторном исследовании состояние больной удовлетворительное: вес увеличился на 4 кг, исчезли проявления функциональных расстройств со стороны нервной системы, ЖКТ, ушел депрессивный синдром. Улучшились показатели гемодинамики: исчезла брадикардия. Нормализовался кровоток верхних и нижних конечностей (РВГ в пределах нормы), менее выраженными стали нарушения процесса реполяризации по данным ЭКГ.

Через 6 месяцев на фоне цикловой кофакторной терапии и диетотерапии отмечена положительная динамика и стабилизация процесса вес 50 кг, чувствует себя удовлетворительно, в неврологическом статусе без очаговости. Рекомендовано продолжить диетотерапию.

Выводы

Представленные данные демонстрируют новый подход в обследовании и ведении больного в настоящее время на стыке нескольких наук (медицинской генетики, внутренней медицины, биохимии, молекулярной генетики), что дает возможность в каждом конкретном случае выбрать индивидуально лечебную тактику с учетом патогенетических механизмов развития патологии, общего состояния больного. Данная тактика позволит достичь наилучшего результата в диагностике и лечении больных с патологией внутренних органов.

СИНДРОМ РЕТТА У МАЛЬЧИКА

Гречанина Е. Я.

*Український інститут клінічної генетики ХНМУ, Харків, Україна,
Харків, пр. Правды, 13, e-mail: mgs@ukr.net*

Введение

Синдром Ретта — одно из наиболее распространенных заболеваний в ряду наследственных форм умственной отсталости у девочек, названное по имени впервые его описавшего австрийского педиатра Андреаса Ретта. В настоящее время накоплено достаточно доказательств генетической природы синдрома Ретта. Так, патология встречается почти исключительно у девочек. Известно несколько описанных случаев возникновения синдрома Ретта у мальчиков.

Диагностические поиски синдрома Ретта должны включать следующие критерии: течение пренатального и перинатального периода без отклонений, нормальную окружность головы при рождении с последующим замедлением роста головы между 5 месяцами и 4 годами; потеря приобретенных целенаправленных движений рук в возрасте от 6 до 30 месяцев, связанную по времени с нарушением общения; глубокое повреждение экспрессивной и импрессивной речи и грубая задержка психомоторного развития; стереотипные движения рук, напоминающие выжимание, стискивание, хлопки, “мытьё рук”, потирание, появляющиеся после потери целенаправленных движений рук; нарушения походки (апраксии и атаксии), выявляющиеся в возрасте 1 — 4 лет. В настоящее время методы терапевтической коррекции данной патологии крайне ограничены и сводятся к симптоматическим средствам.

Под нашим наблюдением состоим 12 больных. У одного из них впервые в Украине найдена мутация K286fs внутри транскрипционного домена.

Целью данного сообщения является демонстрация клинического наблюдения реабилитации ребенка с синдромом Ретта.

Материалы и методы

Соматические исследования, клинично-генеалогические, синдромологический анамнез, дополнительные методы обследования.

Клиническое наблюдение

В ХСМГЦ направлен ребенок в возрасте 3 лет в связи с задержкой стато-кинетического, психического и речевого развития.

На момент поступления имелись жалобы на задержку интеллектуального и речевого развития, повышенную возбудимость, раздражитель-

ность ребенка, отсутствие навыков опрятности, периодические приступы агрессии к себе и окружающим, навязчивые движения рук, периодические запоры.

Анамнез болезни: Мать считает ребенка больным с рождения, когда отмечалась повышенная возбудимость, плаксивость, постоянные запоры. Состоял на “Д” учете у невропатолога. В возрасте 11 мес., после перенесенной кишечной инфекции, исчезли навыки опрятности, участились запоры. В связи с повышенной возбудимостью, задержкой развития, навязчивыми движениями рук в возрасте 2 лет консультирован в ГДБ №5, где установлен диагноз: синдром гипервозбудимости на резидуально органическом фоне. Рекомендовано Глицин, Экстракт валерианы, Персен. Терапия без значительного положительного эффекта. При повторной консультации в возрасте 3 лет установлен диагноз: синдром гипервозбудимости, задержка речевого развития. Аутизм? С этим диагнозом ребенок был направлен в ХСМГЦ.

Анамнез жизни. Родился от третьей беременности в сроке 40 недель. Вес при рождении 3300 гр., рост 50 см. На естественном вскармливании — до 1,2 лет. В анамнезе — респираторные, кишечные инфекции.

Клинично-генеалогический анализ выявил отягощенность родословной по сердечно-сосудистой, онкологической патологии.

В фенотипе пробанда обращают на себя внимание задержка психического развития, навязчивые движения рук, бледность кожных покровов, мышечная гипотония, широкое лицо, гипотелоризм, голубые склеры, длинный фильтр, короткая шея, широкая грудная клетка, брахидактилия.



Рис. Фенотип пробанда

Во время наблюдения в ХСМГЦ проводилось обследование:

- Кариотип – 46ХУ, 14pstk+, G-окраска, С-окраска, 1% хромосомной нестабильности.
- ТСХ аминокислот крови – нормограмма;
- ТСХ углеводов крови – нормограмма;
- Биохимический анализ крови (10.06.07) – кальций 2,05 ммоль/л (N=2,2-2,7 ммоль/л), щелочная фосфатаза – 280,7 Ед/л (N 120-275), общий билирубин – 22,0 мкмоль/л (N до 20,5), остальные показатели в пределах физиологической нормы.
- Хлориды пота – 28,9 ммоль/л (N до 40)
- Исследование аминокислот методом Piko-Tag – показатели в пределах нормы.
- Абдоминальная эхография: умеренные диффузные изменения паренхимы печени. Выраженные признаки холецистохолангита, панкреатопатии. Метаболические изменения в почках, умеренный уростаз
- Исследование полиморфизма генов ферментов фолатного цикла (MTHFR 667 C/T и MTRR 66 A/G) – обнаружен полиморфизм MTHFR 677 TT, MTRR AG.

На основании жалоб, данных анамнеза, клинико-генеалогического анализа, особенностей фенотипа, данных неврологического статуса и результатов дополнительных методов исследования установлен диагноз: синдром Ретта на фоне дефицита метилентетрагидрофолатредуктазы (нарушение метилирования). Хромосомный полиморфизм. Эпигенетическая болезнь.

Назначена терапия – Витамин В₆ по 0,5 таб. 2 раз в день, Фолиевая кислота по 1 мг в день, Поливитамины “Мульти-табс” по 1 таб. 2 раза в день.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика- ребенок стал спокойнее, более внимательным, лучше воспринимает обращенную к нему речь, увеличился словарный запас, значительно уменьшилась стереотипия.

Вывод

Таким образом, правильная интерпретация клинических и биохимических данных позволяет осуществить своевременную диагностику наследственной патологии и разработать комплекс реабилитационных мероприятий, снизить инвалидизацию благодаря индивидуальной коррекции.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С СИНДРОМОМ MNGIE И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

*Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., Молодан Л. В., Здыбская Е. П.
Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина
Харьковский специализированный медико-генетический центр
61022, Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: mgc@ukr.net*

Введение

Синдром MNGIE (Митохондриальная нейрорастроинтестинальная энцефаломиопатия) (СИНДРОМ МИОНЕЙРОГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ; MNGIE), (MITOCHONDRIAL NEUROGASTROINTESTINAL ENCEPHALOPATHY SYNDROME; MNGIE; MYONEUROGASTROINTESTINAL ENCEPHALOPATHY SYNDROME; POLYNEUROPATHY, OPHTHALMOPLEGIA, LEUKOENCEPHALOPATHY, AND INTESTINAL PSEUDO OBSTRUCTION; POLIP SYNDROME; MNGIE WITHOUT LEUKOENCEPHALOPATHY, INCLUDED) обусловлен мутациями гена TP, кодирующего тимидин фосфорилазу (TYMP; MIM *131222). Ген картирован на длинном плече 22 хромосомы (локус 22q13.32-qter.). **Тип наследования:** аутосомно-рецессивный. **Патогенез:** Тимидин фосфорилаза участвует в метаболизме нуклеотидов и ее недостаточность приводит к нарушению процессов репликации мтДНК.

Клинические проявления

Критериями диагноза MNGIE являются: тяжелые нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, задержка физического развития вплоть до кахексии, птоз и наружная офтальмоплегия, сенсомоторная полиневропатия. Возраст начала варьирует от 5 месяцев до 45 лет, как правило, первые симптомы проявляются до 20 лет. Чаще всего заболевание манифестирует симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, которые включают метеоризм, абдоминальные боли, неустойчивый стул, быструю насыщаемость, тошноту, рвоту, симптомы кишечной непроходимости, дисфагию. Неврологические нарушения при этом заболевании характеризуются мотосенсорной полиневропатией с нарушением поверхностной чувствительности по типу “перчаток” и “носков”, снижением силы в дистальных отделах конечностей. В 50% случаев отмечается нейросенсорная тугоухость. Редко наблюдаются пигментная дегенерация сетчатки и интеллектуальные нарушения.

Диагностика

При ЭНМГ выявляют признаки аксональной демиелинизирующей полиневропатии.

У большинства пациентов в цереброспинальной жидкости обнаруживают плеиоцитоз. При МРТ головного мозга выявляют признаки диффузной лейкоэнцефалопатии. В плазме крови выявляют повышение концентрации тимидина и деоксиуридина. Активность тимидин фосфорилазы в лейкоцитах крови снижена и составляет менее 10% от нормы. Также возможно проведение ДНК-диагностики.

Цель работы

Представить случай эпигенетического заболевания, сопровождающегося симптоматикой митохондриальной дисфункции – синдрома MNGIE.

Материалы и методы

Современные и классические: клинико-генеалогический, соматогенетический, биохимический, цитогенетический, молекулярно-генетический, методы визуализации.

Результаты исследования

В ХСМГЦ обратилась семья Т. с ребенком 4 лет.

Диагноз при направлении: Хромосомная патология: микроделеция (1p36.21,p36.13). Билатеральный церебральный паралич спастической и дистонической формы (уровень V в соответствии с классификацией GMFCS). Задержка психомоторного и физического развития.

Сопутствующий диагноз: задержка костного возраста. Дистрофия. Тяжелое расстройство приема пищи. Диагноз установлен в отделении врожденных и наследственных заболеваний с поражением ЦНС Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Анамнез жизни

Ребенок от 2 беременности (1 беременность – медицинский аборт), протекавшей с ОРВИ в 20 недель, 1 преждевременных родов на 27 неделе гестации. Родился мальчик с экстремально низкой массой тела -950 гр., рост-32 см. Роды самостоятельные, в чисто ягодичном предлежании, оценка по шкале Апгар 3/3 балла. Состояние при рождении очень тяжелое, обусловленное симптомами дыхательной недостаточности,

синдромом дихательних расстройств незрелого типа. На 5 сутки жизни ребенок с диагнозом: СДР I типа (ателектазы). Пневмония. Церебральная ишемия II (внутрижелудочковые кровоизлияния). переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Ребенок 49 суток находился на аппаратной ИВЛ (искусственной вентиляции легких). Диагноз в отделении реанимации: Врожденная инфекция (пневмония, омфалит, гнойный конъюнктивит). Церебральная ишемия, неонатальные судороги, угроза ПВЛ (перивентрикулярной лейкомаляции). Синдром брадиаритмии. Гипербилирубинемия в стадии разрешения. Ишемическая нефропатия II степени. Поздний метаболический ацидоз. Вторичная надпочечниковая недостаточность. Микрофтальмия.

На фоне проводимого лечения состояние ребенка стабилизировалось к 2 месяцам. Переведен в детское отделение с диагнозом: Бронхолегочная дисплазия III – IV. Церебральная ишемия III степени, ПВЛ (перивентрикулярная лейкомаляция), кистозная форма. Неонатальные судороги. Вторичная надпочечниковая недостаточность. Ретинопатия: I – II на OD, I степени OS активная фаза. Множественные гемангиомы.

Диагноз при выписке: Недоношенность 27 недель. Внутриутробная пневмония. ПВЛ (перивентрикулярная лейкомаляция) кистозная фаза. Синдром угнетения. Ретинопатия недоношенных II – III степени. Гемангиомы после криодеструкции.

Фенотип: невусы на коже, гемангиомы, мраморность кожи, недостаток подкожной клетчатки, гипертонус мышц, мышечная дистония, асимметричные ушные раковины.

Родословная, сведения о состоянии здоровья родителей: родословная отягощена по мультифакториальной патологии (инсульт, аллергия на растения, ЖКБ, гипотензия).

Жалобы матери ребенка с рождения по сегодняшней день:

1. Отказ ребенка от еды и воды, начиная с грудного возраста. В связи с этим необходимость питания через зонд с 1 года жизни по сегодняшний день. Плач и беспокойство после каждого приема пищи, вздутие живота, колики, рвоты фонтаном, в анамнезе отсутствие самостоятельного стула. Стул после клизмы или стимуляции несформированный, зеленого цвета, с кислым запахом (похож на аммиак) и слизью, чаще жидкий.

2. Задержка набора массы тела и роста в динамике. Гипотрофия.

3. Задержка психомоторного развития ребенка.

4. Психические расстройства (галлюцинации, страхи, истерики, повышенная потли-

вость), панические атаки, аритмия на фоне некоторых продуктов питания.

Результаты проведенных исследований в ХСМГЦ:

- Биохимический анализ крови (от 13 мая 2013 г) – АСТ ↑54,97 Ед/л (норма до 36), фосфор ↑1,87 ммоль/л (норма до 1,78), креатинкиназа ↑309,93 Ед/л (норма до 149), лактатдегидрогеназа ↑639,75 Ед/л (норма до 345), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
- Лактат крови (от 13.05.2013 г) – 62,13 мкмоль/л (норма 18-72);
- Исследование органических кислот мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии (от 13.05.2013 г) – выявлены изменения метаболитов: нарушения микрофлоры ЖКТ;
- Уровень гомоцистеина в крови (от 13 мая 2013 г) – 9,6 мкмоль/л (норма до 5);
- УЗИ ОБП (от 13.05.2013 г) – Деформация желчного пузыря. Признаки ДЖВП. Диффузные изменения паренхимы печени. Почки: Справа – 66×25,7 мм, положение типичное. Лоханка не расширена. Единичные эхогенные включения. Слева – ветвистый тип строения ЧЛК, 60×26,5 мм. Лоханка не расширена. Единичные эхогенные включения. ЧЛК без четкого наружного контура. Надпочечники не визуализируются.

14.05.2013 г. ребенок консультирован членом корр АМНУ, д. мед. н., профессором Е. Я. Гречаниной.

Заключение

Оценивая весь спектр проведенных исследований, динамику развития заболевания от начала беременности, можно предположить, что у ребенка имеет место сложное нарушение функции генома, обусловленное измененным эпигенетическим статусом. В роли триггера выступила инфекция, перенесенная во время беременности; медиатором послужил генетический фон родителей, который и обуславливал нарушение репродуктивной функции семьи. Характер течения беременности подтверждает манифестацию патологии с внутриутробного периода, а после рождения ребенка (роды в 27-28 нед.) продолжала манифестировать возникшая внутриутробная патология на фоне глубокой недоношенности, которая сама по себе сопровождается тяжелыми метаболическими нарушениями.

К настоящему времени сформировалась сложная клиническая картина митохондриальной дисфункции, требующая проведения молекулярно-генетического исследования (поиск мутации ассоциированной с синдромом MNGIE у ребенка и синдромом MELAS у матери).

Катамнез: после рекомендованной комплексной терапии, сочетающей в себе фолатную терапию и терапию, направленную на коррекцию энергетической дисфункции, получена позитивная динамика в развитии ребенка. Рекомендовано продолжать курсовую терапию с контролем показателей митохондриального функционирования и фолатов.

Выводы

Представленный случай ярко характеризует клинический полиморфизм и генетическую гетерогенность, свойственные эпигенетическим болезням и подтверждает известную метаболическую истину о том, что состояние пациента можно улучшить даже при наличии хромосомной патологии, если имеется значимая биохимическая мишень, на которую можно воздействовать.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: СОЧЕТАНИЕ ХРОМОСОМНОГО, ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б.

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина
Харьковский специализированный медико-генетический центр
61022, Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: mgc@ukr.net*

Введение

Термин эпигенетическое заболевание пра-вомерно при наличии статуса нарушенного метилирования. Эпигенетическое заболевание включает в себя множественность нарушений функций генома, как ядерного, так и митохондриального.

Цель работы

Представить случай эпигенетического заболевания, включающего в себя генный и хромосомный полиморфизм, а также митохондриальную дисфункцию, и, как следствие нарушенной работы геномов – гипергомоцистеинемию и нарушение обмена микроэлементов.

Материалы и методы

Современные и классические: клинко-генеалогический, соматогенетический, биохимический, цитогенетический, молекулярно-генетический, методы визуализации.

Результаты исследования

В ХСМГЦ обратилась семья Ф, с ребенком 1 года.

Диагноз при направлении: перинатальное поражение ЦНС, бронхолегочная дисплазия. Направлен Харьковской детской поликлиникой № 16.

Жалобы на момент первичной консультации: на задержку психомоторного развития, ночью вздрагивание во время сна, во время ночного сна задержка дыхания, глухота, запоры.

Анамнез болезни. С момента рождения состояние ребенка тяжелое за счет неврологической симптоматики, кардиореспираторных нарушений, введен курсорф эндотрахеально. В течении 56 суток находился на ИВЛ в перинатальном центре, с периодически возникающим обструктивным синдромом, который был купирован после назначения бензобетала. Учитывая гемодинамические значимый артериальный порок, в возрасте 18 суток жизни произведена операция: клепирование артериального протока (от 22.03.2011 г). Послеоперационный период протекал гладко.

Проведенное обследование в стационаре:

- УЗИ головного мозга - очаги глиоза;
- УЗИ почек – без патологии;

— УЗИ сердца – ФОО (2,0 мм);

— Рентгенография органов грудной клетки (от 04.03.2011 г) – **респираторный дистресс-синдром 1 степени;**

— рентгенография ОГК (от 10.03.2011 г.) – двусторонняя очаговая пневмония, кардиомегалия;

— рентгенография ОГК (от 20.03.2011 г.) – диффузный отек легких, кардиомегалия;

— рентгенография ОГК (от 26.03.2011 г.) – двусторонняя очаговая пневмония, ателектаз верхней доли справа, послеоперационная деформация грудной клетки;

— рентгенография ОГК (от 29.03.2011 г.) – двусторонняя очаговая пневмония. Бронхо-легочная дисплазия I степени.

— рентгенография ОГК (от 15.04.2011 г.) – двусторонняя очаговая пневмония в стадии рассасывания БЛД 1 степени.

— рентгенография ОГК (от 10.05.2011 г.) – остаточные изменения перенесенной пневмонии. Бронхо-легочная недостаточность II-III степени.

В мае 2011 года произведена операция – лазерная коагуляция аваскулярной зоны сетчатки по поводу активной ретинопатии недоношенных обоих глаз.

В период обследования в перинатальном центре проведен курс лечения: бензобетал по 5 мг/кг в сутки в 2 приема; депакин по 5 мг/кг в сутки в 2 приема; ноофен по 20 мг/кг в сутки в 4 приема; пантокальцин по 30 мг/кг в 4 приема; активферрин по 5 капель/кг в 2 приема; сильдерил по 1 мг/кг в 2 приема; фликсотид в небулах по 500 мг 2 раза в день. В связи с тяжестью состояния ребенка вакцинации БЦЖ, гепатита В не проводились. 05.08.2011 г. ребенок переведен в детскую больницу №16 с диагнозом: Перинатальное ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, восстановительный период. Синдром тонусных нарушений. Симптом вегетовисцеральных дисфункций с вегетативными пароксизмами. Эпилептический синдром. Субмикроцефалия. Бронхо-легочная дисплазия, новая форма, стадия ремиссии. Хроническая дыхательная недостаточность. Вторичная кардиопатия, СН 0. Состояние после хирургического закрытия гемодинамически значимого артериального протока.

20.08.2011 г. состояние ребенка ухудшилось, нарастала дыхательная недостаточность, в связи с чем ребенок был переведен в отделение интенсивной терапии.

С 23.08.2011 г по 12.09.2011 г. ребенок неоднократно был осмотрен заведующим кафедрой педиатрии № 2 профессором Одинцом В.Ю., заместителем главного врача Раковиной Л.А., невропатологом Экзарховой А.И., пульмонологом Бирюковой М.К. Были проведены дополнительные обследования:

- пилокарпиновый тест – 36 ммоль/л;
- бактериологический посев из зева на флору – выделен стрептококк пневмонии 5x10, энтерококк фекальный 1x10;
- бактериологический посев мочи – выделен энтерококк фекальный 1x10;
- копрограмма – дрожжевые грибы;
- бактериологический посев из трахеи (ИВЛ) – выделена синегнойная палочка 1x10;
- УЗИ сердца – ФОО 2,2 мм, легочная гипертензия I степени.

Проведено лечение:

- инфузионная терапия: дексаметазон, сибазон, ГОМК, ККБ, атропин, анальгин, аминоксин, ноофен, вектолип, верошпирон, фликсотид, депакин, биотал, преднизолон, креон 10000, цефтазидин, дуфалекс, эктерол.

20.12.2011 г. при проведении аудиограммы выявлена нейросенсорная глухота IV степени.

07.04.2012 г. проведена МРТ головного мозга – данных за очаговое поражение головного мозга, объемное образование мостомозжечковых узлов не выявлено.

Состоит на диспансерном учете у невропатолога доцента Экзарховой с диагнозом: перинатальное гипоксически – ишемическое поражение ЦНС, восстановительный период, с-м вегетативно-висцеральной дисфункции с вегетативными пароксизмами. Эпилептический синдром. Субмикроцефалия. Задержка психомоторного развития.

Анамнез жизни: Ребенок от I беременности, I родов, в сроке гестации 26 недель. При рождении вес 0,940гр, рост 36 см, окружность головы 24 см, окружность грудной клетки 22 см. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания, цервикальной недостаточности, выраженное маловодие. Оценка по шкале Апгар 4-5 баллов, в течение 56 суток ребенок был подключен к ИВЛ.

Родословная, сведения о состоянии здоровья родителей: родословная отягощена по мультифакториальной патологии (бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен нижних конечностей, инсульт).

Результаты последних проведенных исследований в ХСМГЦ:

- Биохимический анализ крови (от 27 августа 2013 г.) – щелочная фосфатаза ↑ 1091,1 Ед/л

(норма до 720), АСТ ↑ 50,01 Ед/л (норма до 48), креатинин ↑ 71,28 Ед/л (норма до 62), лактатдегидрогеназа ↑ 463,62 Ед/л (норма до 395), общий белок ↑ 71,29 г/л (норма до 70), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.

- Анализ свободных аминокислот крови (от 27.05.2013 г.) – глицин ↑ 0,350 ммоль/л (норма до 0,343), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
 - Гомоцистеин 3,8 -6,09- 5
 - Фолиевая кислота 18,07 (4.6-18.7), затем 38,64 (референтные значения 52,55-119,59);
 - Цианокобаламин (витамин В₁₂) - 672.4 пг/мл (референтные значения 191-663), затем 0,156 (референтные значения 0,20-0,40 нмоль/л);
 - Лактат крови (от 27.08.2013 г.) – 0,84 (0,2-2,2);
 - Полиморфизмы: ген MTHFR – норма, MTRR-гетерозигота;
 - Кариотип 46,XY,1qh+;
 - Скрининг-тест мочи (от 29.05.2013г) – удельный вес ↑ 1,005 г/см³ (норма до 1,03), проба на кальций отрицательная (норма положительная), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
 - Исследование органических кислот мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии (от 27.08.2013 г.) – выявлены изменения метаболитов:
 - снижения метаболитов цикла Кребса;
 - истощения глутатиона;
 - чрезмерного роста бактерий в ЖКТ;
 - нельзя исключить понижение аминокислот глицина, истощения глутатиона;
 - понижен общий фон органических кислот;
 - точность анализа снижена в связи с низким уровнем креатинина.
 - Электроэнцефалографическое исследование (от 20.08.2013 г.) – на фоновой кривой регистрируются умеренные диффузные изменения без четко локализованного очага. Признаков дисфункции стволовых структур не зарегистрировано. Пароксизмальная активность не зарегистрирована.
 - УЗИ внутренних органов (29.05.2013 г.) – Признаки ДЖВП. Почки: метаболические изменения (включения 1,2 мм). Надпочечники не изменены.
- Ребенку также был проведен тест на недостаточность гуанидинацетата в связи с выявленным ранее на МРС снижением креатина, тест отрицательный, однако введение в лечение креатина вызвало позитивный эффект в плане укрепления мышц и улучшение тургора кожи. Самостоятельно родителями было проведено исследование порфиринов, которое выявило загрузку ртутью, ксенобиотиками и медью, нарушение усвоения глутена и нарушенный транспорт серотонина.

Ребенок постоянно получает курсовую терапию, включающую диету, обогащенную фолатами, активные формы витаминов В₆ и В₁₂, энерготропную терапию.

Заключительный диагноз: На основании фенотипа, клинической картины, родословной, данных дополнительных и лабораторных методов исследования у пациента, таким образом, на фоне энергетической недостаточности, имеет место эпигенетическая болезнь (хромосомный, генный полиморфизм), митохондриальная дисфункция, гипергомоцистеинемия, нарушение обмена микроэлементов.

На фоне рекомендованной фолатной диеты, активных форм витамина В₆ и В₁₂, бетаина, глю-

тиона, креатина с рибозой и перехода на смесь МСТ состояние ребенка улучшилось. Ребенок нуждается в постоянном наблюдении невролога, генетика, пульмонолога, кардиолога.

Выводы

Таким образом, при комплексной оценке состояния внутренних органов, мозга и изменений на биохимическом, цитогенетическом и молекулярном уровне мы видим проявления нарушенного эпигенетического статуса, состояние пациента можно регулировать только с учетом воздействия на все имеющиеся биохимические мишени.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ СОЧЕТАНИЯ СИНДРОМА ВИВЕРА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Гречанина Ю. Б., Молодан Л. В., Волобуева И. А.

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина
Харьковский специализированный медико-генетический центр
61022, Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: mgc@ukr.net*

Введение

Для синдрома Вивера характерны легкое или умеренное отставание психомоторного развития, нарушения мышечного тонуса (умеренная гипер- или гипотония), низкий хриплый голос, повышенный аппетит при отсутствии гипоталамической дисфункции, в некоторых случаях описаны нарушения глотания и жевания. На МРТ обнаруживаются кисты прозрачной перегородки, увеличение желудочков, базальной и сильвиевой цистерн, межполушарной щели, пахирия, неспецифическая атрофия мозга, расширенные сосуды, повышенная васкуляризация в области средней и левой задней мозговых артерий. Критериями диагноза синдрома Вивера являются: макросомия; макроцефалия; широкое лицо; косоглазие.

Цель работы: представить случай сочетания синдрома Вивера и митохондриальной дисфункции.

Материалы и методы

Современные и классические: клинико-генеалогический, соматогенетический, биохимический, молекулярно-генетический, методы визуализации.

Результаты исследования

В ХСМГЦ обратилась семья П, с ребенком 9 лет.

Диагноз при направлении: Органическое поражение головного мозга, стигмы дизэмбриогенеза. Синдром спастической диплегии, контрактуры голеностопных суставов. Поведенческие нарушения.

Жалобы: При поступлении жалобы на задержку психомоторного развития, контрактуры голеностопных суставов, поведенческие нарушения, нарушение мышечного тонуса, низкий хриплый голос, опережение темпов физического развития.

Анамнез жизни: Перинатальный анамнез отягощен (слабость родовой деятельности, родостимуляция, короткая пуповина). Оценка по шкале Апгар 7-8 баллов. Из роддома выписана на 6 сутки. Ребенок отстает в развитии с первых месяцев жизни - держит голову с 4-х месяцев, пе-

реворачивается со спины на живот с 7 месяцев, берет игрушки в руки с 6-7 месяцев. По данным нейросонографии – киста в области бокового желудочка, венгерулодилатация 1 степени. Получала дегидратационную терапию, массаж.

Особенности фенотипа: невусы, ангиома; мышечная гипотония; долихоцефалия; дисморфизм; косоглазие; короткий фильтр; кариес; сколиоз; фолликулярный кератоз; деформация стопы. оттопыренные ушные раковины; высокое небо; гипермобильность суставов нижних конечностей.

Родословная, сведения о состоянии здоровья родителей: родословная отягощена сердечно – сосудистой патологией, онкопатологией.

Результаты последних проведенных исследований в ХСМГЦ:

- Биохимический анализ крови (от 23 августа 2013 г.) – кальций ↓ 2,17ммоль/л (норма 2,2-2,7), фосфор ↓ 1,02ммоль/л (норма 1,45-1,78), гамаглутаминтрансфераза ↑ 19,52 Ед/л (норма до 17), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
- Высокоэффективная жидкостная хроматограмма аминокислот крови (от 10 июня 2013 г.) – серин ↑ 0,200 ммоль/л (норма 0,092-0,196) все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
- Скрининг – тест мочи (от 10.06.2013 г.) – следы редуцирующих веществ (норма отрицательная).
- Исследованы полиморфные варианты генов системы фолатного цикла. (от 20 июня 2013 г.) Обнаружено: гетерозиготный компунд MTRR A66G/MTR A2756G.
- Газовая хроматография: нарушение окисления жирных кислот, нарушение микрофлоры ЖКТ, недостаточности В₂, В₅.
- Кариотип 46,XX, 3 % хромосомной нестабильности,
- УЗИ внутренних органов (от 15.04.2013 г.) – нерезкие диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Перегиб желчного пузыря. Признаки ДЖВП, гастрита. Периваскулярная инфильтрация в селезенке. Почки – ветвистый тип строения почечных синусов. Метаболические измене-

ния (включения до 2,5 мм). Единичные калкоэктазии до 8 мм. Надпочечники не увеличены, неоднородны.

- Уровень гомоцистеина в крови (от 22 июня 2013 г.) – 5,74 мкмоль/л (норма 5).
- Уровень фолиевой кислоты в крови (от 22.06.2013 г.) – 7,43 нг/мл (норма 5,38).
- Цианокобаламин (витамин B₁₂) (от 22 июня 2013 г.) – 1937 пг/мл (норма 191-663,0).

Заключительный диагноз. На основании жалоб (задержку психомоторного развития, контрактуры голеностопных суставов, поведенческие нарушения, нарушение мышечного тонуса, низкий хриплый голос, опережение темпов физического развития), анамнестических данных (болеет с рождения, прогрессирующее течение заболевания), особенностей фенотипа (невусы, ангиома, мышечная гипотония, долихоцефалия, дисморфизм, косоглазие, короткий фильтр, кариес, сколиоз, фолликулярный кератоз, деформация стопы, оттопыренные ушные раковины, высокое небо, гипермобильность суставов нижних конечностей), клинико-генеалогического анализа (сердечно-сосудистая, онкопатология), а также результатов дополнительных методов исследования (при исследовании полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла в гене MTHFR C677T выявлен полиморфизм гетерозиготном состоянии; изменения в высоко-

эффективной жидкостной хроматограмме аминокислот крови – серин повышен; снижение уровня кальция и фосфора, повышения уровня гамаглутаминтрансферазы в биохимическом профиле) установлен **диагноз**:

Снижение активности ферментов фолатного цикла. Синдром Вивера. Нарушение обмена жирных кислот.

Учитывая наличие митохондриальной дисфункции, пробанд постоянно получает поддерживающие энерготропы, выявлена четкая связь с резким ухудшением состояния при отмене препаратов более чем на три дня, поэтому можно предположить вторичную карнитиную недостаточность. Имеющаяся повышенная хромосомная ломкость свидетельствует о нарушении репарации ДНК. На фоне комплексного лечения с учетом восполнения карнитиновой недостаточности, фолатной диеты, микроэлементов у ребенка наблюдается улучшение состояния, уменьшение аутичных черт и агрессивного поведения, что подтверждает важность биохимической мишени при расстройстве аутичного спектра. Наличие характерной клинической картины синдрома Вивера, повышенная нестабильность генома, наличие полиморфизмов фолатного цикла и митохондриальной дисфункции позволяет говорить об эпигенетическом заболевании.

СЛУЧАЙ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА (ДЕФИЦИТ β -ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ)

Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., Белецкая С. В., Канюка М. В., Безродная А. И., Павликова К. В.

Харьковский специализированный медико-генетический центр,

Харьковский национальный медицинский университет,

г. Харьков, Украина

Введение

Липопротеинлипаза — фермент, относящийся к классу липаз. ЛПЛ расщепляет триглицериды самых крупных по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови — хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности. ЛПЛ регулирует уровень липидов в крови, что определяет её важное значение в атеросклерозе. ЛПЛ синтезируется в большинстве тканей организма кроме печени, где синтезируется специфическая печёночная липаза. Наиболее богаты ЛПЛ сердце, скелетные мышцы и жировая ткань.

Цель: представить случай нарушения липидного обмена с дефицитом β -липопротеинлипазы.

Материалы и методы

Проведена оценка жалоб, анамнестических данных, фенотипа, клинико-генеалогического анализа, а также лабораторные и инструментальные исследования ребенка С. 2009 г. р.

Результаты исследования

— *Родословная* отягощена мультифакторальной патологией (сердечно-сосудистой и онкопатологией);

— *УЗИ* внутренних органов: умеренная гепатомегалия, периваскулярная инфильтрация в печени и селезёнке; перегиб желчного пузыря, признаки ДЖВП. Почки — УЗ-признаки солевого диатеза;

— биохимический профиль сыворотки крови:

- *повышены значительно: триглицериды 16,10 ммоль/л (норма 0,4-1,24),*
- *повышены: АЛТ 55,50 Ед/л (норма до 33), КФК 260,94 Ед/л (норма до 228), общий белок 147,25 г/л (норма 66-87); мочевиная кислота 21,84 ммоль/л (норма 2,0-5,5), АСТ 66,90 Ед/л (норма до 48); фосфор 5,52 ммоль/л (норма 1,45-1,78);*
- *в норме: общий холестерин 4,97 ммоль/л, щелочная фосфатаза 529,0 Ед/л, глюкоза 4,55 ммоль/л, мочевиная 3,21 ммоль/л, кальций 3,24 ммоль/л, ЛДГ 330,23 Ед/л, общий билирубин 6,34 ммоль/л, ГГТ 16,20 Ед/л;*

— *гомоцистеин* и *лактат* крови умеренно повышены; в исследовании *аминокислот крови* методом ВЭЖХ изменений не выявлено;

— исследование полиморфизмов в генах системы фолатного цикла — в генах MTHFR C677T и MTRR 66G обнаружены полиморфизмы в гетерозиготном состоянии;

— *газовая хроматография мочи* — выявлены метаболиты, которые могут быть повышены при чрезмерном росте бактерий в ЖКТ; нельзя исключить незначительные митохондриальные нарушения (в т.ч. в следствии снижения коэнзима Q10), мальабсорбцию фенилаланина и тирозина в ЖКТ; повышение 3-гидроксиметилглутаровой кислоты, которое может быть вызвано нарушением обмена холестерина или коэнзима Q10;

Выводы

На основании жалоб (дефицит массы тела, ежемесячные резкие боли в животе (в анамнезе, до начала терапии), периодическая ходьба на носочках), анамнестических данных (болеет с раннего возраста, положительный эффект на фоне приёма никотиновой кислоты и омакора), особенностей фенотипа (дефицит массы, мраморность кожных покровов, поверхностное расположение подкожных вен, гиперемия ладоней), клинико-генеалогического анализа (сердечно-сосудистая и онкопатология), а также результатов дополнительных методов исследования (гипергомоцистеинемия, высокие уровни триглицеридов, АСТ, АЛТ, мочевиная кислота; при исследовании полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла в генах MTHFR C677T и MTRR 66G обнаружены полиморфизмы в гетерозиготном состоянии) установлен диагноз:

Нарушение липидного обмена (дефицит β -липопротеинлипазы). Полиморфизм генов MTHFR C677T и MTRR 66G в гетерозиготном состоянии. Гипергомоцистеинемия. Назначена корректирующая терапия и получен эффект. Таким образом, описанный случай демонстрирует особенности нарушения липидного обмена (дефицита β -липопротеинлипазы).

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: СОЧЕТАНИЕ ХРОМОСОМНОГО И ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА, НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОБАЛАМИНА

Гречанина Ю. Б., Белецкая С. В., Молодан Л. В., Колосюк А. С., Канюка М. В.

Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина

Харьковский специализированный медико-генетический центр

61022, Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: mgc@ukr.net

Введение

К нарушениям обмена кобаламина относятся следующие заболевания.

Ацидурия метилмалоновая

При этой патологии отмечается высокий уровень метилмалоновой кислоты и повышенная экскреция ее с мочой. Метилмалоновая ацидурия может вызываться как недостаточным поступлением с пищей витамина В₁₂, так и врожденным нарушением его метаболизма, и является наследственным заболеванием, характеризующимся задержкой психического и физического развития, наличием в моче метилмалоновой кислоты, метаболическим кетоацидозом. По патогенезу различают недостаточность метилмалонил-КоА мутазы, мевалонат киназы, метил-малонил-КоА рацемазы и дефекты метаболизма кобаламина.

Манифестация метилмалоновой ацидурии происходит в течение первого года жизни ребенка, характеризуется упорной рвотой, кетоацидозом, нейтропенией и тромбоцитопенией, задержкой психомоторного развития, сниженной сопротивляемостью к инфекционным заболеваниям. Мегалобластов в крови нет. Диагноз подтверждается на основании определения высокой концентрации метилмалоновой кислоты в моче, плазме крови или спинномозговой жидкости; уровень витамина В₁₂ в крови не изменяется, что указывает на врожденный дефект его утилизации (но не всасывания). Заболевание носит выраженный семейный характер.

Кобаламиновые коферменты образуются путём эндоцитоза предшественника, процессинга в лизосомах, освобождения из лизосом, восстановления с последующим аденозилированием или метилированием

Нарушение кобаламинов может происходить разными путями с учетом коферментов:

- Может быть нарушено образование коферментной формы витамина — дезоксиаденозин-кобаламина, вследствие чего затрудняется превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Отмечается избыточное количество метилмалоновой кислоты в крови.
- Может нарушаться образование апофермента метилмалонил-КоА-мутаза, что также

блокирует превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА.

- Сочетанный дефект может затрагивать обе коферментные формы витамина — метил-В₁₂ и д-аденозин - В₁₂. При этом происходит дополнительное метаболическое нарушение, т.к. помимо нарушения обмена метилмалоновой кислоты блокируется также биосинтез метионина из гомоцистеина, следствием чего являются гомоцистинурия и снижение содержания метионина в крови и тканях. В крови обнаруживаются мегалобласты, отмечаются дегенеративные изменения в нервной ткани.

Накопление метилмалоновой кислоты и метилмалонил-КоА тормозит синтез жирных кислот. Изменение вида метаболита, используемого ферментом ацилсинтазой (метилмалонил-КоА вместо малонил-КоА) приводит к появлению жирных кислот необычной структуры с разветвленной цепью; кроме того, накопление в тканях пропионил-КоА (предшественника не используемого метилмалонил-КоА) приводит к увеличению образования жирных кислот с нечетным числом атомов углерода. Все это нарушает биосинтез сложных липидов в нервной ткани, приводит к ее демиелинизации и развитию сопутствующей тяжелой неврологической симптоматики.

Следующая форма — **дефицит мевалонат киназы** (локализация на 12q24, ген МУК). Клинически отмечаются нарушение ЦНС, значительное отставание в росте и развитии, анемия, гепато-спленомегалия, катаракта, мевалоновая ацидемия, мевалонатацидурия.

- **дефицит метилмалонил-КоА мутаза** (ацидурия метилмалоновая, локализация на хромосоме 6p21.2-p12, ген МСМ), множество дефектных аллелей, группа комплементации mut, p). Заболевание относится к группе В₁₂-резистентным формам метилмалоновой ацидурии (от бессимптомной до быстро прогрессирующей, приводящей к летальному исходу сразу после рождения). Клинически отмечаются: эпизоды метаболического кетоацидоза, задержка психического и физического развития, неврологические нарушения, нейтропения, остеопороз. Лабораторно: непостоянная гиперглицинемия, в моче — ме-

тилмалоновая кислота и кетоны с длинной углеродной цепью. Витамин В12 для лечения не используется.

Дефицит метилмалонил-КоА рацемазы (251120, метилмалонил-КоА эпимераза, локализация на 1 р-хромосоме); Клинически схожа с дефицитом мевалонат киназы.

Различают следующие дефекты синтеза В₁₂-коферментов (аденозин- и метилкобаламины): кобаламина А, кобаламина В, кобаламина С, кобаламина D, кобаламина Е, кобаламина F (витамин В₁₂-чувствительные);

Дефект синтеза аденозинкобаламина (кобаламина А). Синтез нарушен в интактной клетке. Клинически возможны кетоацидоз, сопор, кома, спастические парезы, дистония, судорожные припадки, нейтропения, тромбоцитопения, остеопороз, спонтанные переломы, гиперглицинемия.

Дефект синтеза аденозинкобаламина (кобаламина В). Синтез нарушается и в бесклеточной системе. Метилмалоновая ацидурия, чувствительна к витамину В12

Дефект освобождения из лизосом (кобаламина F, болезнь кобаламина F). Дополнительные признаки: кожная сыпь, макроцитоз. Отмечается нарушение высвобождения витамина В₁₂ из лизосом.

Сочетанная недостаточность (кобаламина С) метилмалонил-КоА мутаза и гомоцистеин: (метилтетрагидрофолат метилтрансферазы) — наиболее частая форма дефекта метаболизма кобаламина. В клетках нарушен синтез как аденозил-, так и метилкобаламинов. Отмечается нарушение высвобождения витамина В₁₂ из лизосом. Клинически: острый психоз, апатия, сопор, отставание в умственном развитии, шатающаяся походка, подострая дегенерация спинного мозга, гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, гематурия, протеинурия, гемолитико-уремический синдром, пигментная ретинопатия, марфаноидный фенотип, ВПС, лёгочное сердце, метаболический ацидоз, гастрит. Биохимически определяется гомоцистемия и гомоцистинурия, цистатионурия, метилмалонилацидурия, мегалобластоз, панцитопения

Метилмалоновая ацидемия и гомоцистинурия (кобаламина D). В клетках нарушен синтез как аденозил-, так и метилкобаламинов. Отмечается ранняя манифестация, тяжелое течение. При лабораторном исследовании отмечается гомоцистемия, гомоцистинурия; цистатионемия, цистатионурия, снижение уровня метионина в крови, мегалобластоз, панцитопения.

Дефект обмена витамина В₁₂ типа I (клинически близкая форма — кобаламина D, дефект метаболизма витамина В12, типа II, также имевается кобаламина G).

Гомоцистинурия (кобаламин Е, болезнь кобаламина F) — нарушение высвобождения витамина В12 из лизосом; сюда же отнесена кобаламина G — недостаточность метилтетрагидрофолат метилтрансферазы

Недостаточность метилмалонил-КоА эпимеразы (метилмалонил-КоА рацемазы), считавшейся причиной метилмалоновой ацидурии типа III, отнесена к метилмалоновой ацидурии типа I (недостаточность метилмалонил-КоА мутаза).

Цель работы

Представить случай эпигенетического заболевания, сопровождающегося нарушением обмена серосодержащих аминокислот (недостаточностью кобаламина).

Материалы и методы

Современные и классические: клинико-генеалогический, соматогенетический, биохимический, цитогенетический, молекулярно-генетический, методы визуализации.

Результаты исследования

В ХСМГЦ обратилась семья Л. с ребенком 5 лет.

Диагноз при направлении: Органическое поражение ЦНС в форме выраженной интеллектуальной недостаточности, минимальная мозговая дисфункция, пирамидно-подкорковая недостаточность.

Жалобы на момент обращения: на задержку психического и речевого развития, неадекватное поведение. Ребенок избирателен в еде (не любит гречневую кашу). Отмечается гиперактивность. Периодически отмечаются рвоты.

Анамнез заболевания: Мать считает ребенка больным с рождения, так как ребенок родился отечным, в связи с чем находился в кювезе. Через 3 дня после лечения состояние ребенка улучшилось, отеки уменьшились. В течение первых 2-х месяцев находился на грудном вскармливании, затем, в связи с агалактией у матери, был переведен на искусственное.

В возрасте 8 месяцев мать стала замечать, что ребенок не развивается соответственно своему возрасту, замкнут в себе, не проявляет никакого интереса к чему-либо. Тогда же родители обратились к невропатологу по месту жительства, но диагноз не был установлен.

В 1,5 года ребенок был консультирован логопедом и психиатром районной больницы, был установлен диагноз: задержка психоречевого развития. Рекомендована госпитализация в детское отделение психоневрологической больницы г. Киева, где, после проведенного комплексного обследования был выставлен диагноз:

задержка психоречевого розвитку. Проводилось лікування: Са гопантенат 0,25 мг 2 рази в день. Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендована реабилитация в речевом центре.

С 08.04.2011 г. по 13.05.2011 г. находился на стационарном лечении в Киевской городской психоневрологической больнице № 2. Было проведено медикаментозное лечение и логопедическая коррекция (18 занятий). В динамике — внимание стало более устойчивым, но самостоятельная познавательная активность не формировалась. Был выписан с диагнозом: органическое поражение ЦНС в форме интеллектуальной недостаточности выраженной степени, дизартрией тяжелой степени. Проводилось лечение: кортексин, магникум, занятия с логопедом. С этого времени ребенок является инвалидом детства.

С целью профилактики и перекомиссии на инвалидность, с 05.10.2012 г. по 26.10.2012 г., ребенок находился на стационарном лечении в Киевской психоневрологической больнице № 2, где получил курс медикаментозного лечения, логопедической коррекции, МСТ, игровой терапии. На фоне проведенного лечения улучшился зрительный контакт, расширился пассивный словарь. Выписан с улучшением.

С целью дальнейшего лечения, обследования и уточнения диагноза направлен в ХСМГЦ.

Анамнез жизни: Родился от IV беременности, III родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания, ОРВИ, анемии во II-м триместре. Роды срочные, патологические, со стимуляцией (выскабливание плаценты) в сроке гестации 40 недель. Вес ребенка при рождении 3850 гр., рост 52 см, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов.

Этапы психофизического развития:

— сидит с 6 месяцев;

— ходит с 11 месяцев;

— первые слова с 1-го года, фразовая речь отсутствует;

Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, атопический дерматит. На прививку АКДС отмечено $\uparrow t$ тела до субфебрильных цифр.

С 2010 года состоит на диспансерном учете у детского психиатра, является инвалидом детства. Посещает детский сад, группу ЗПР.

Фенотип: признаки мезодермальной дисплазии.

Родословная, сведения о состоянии здоровья родителей: родословная отягощена по мультифакториальной патологии (инсульт, холецистит, ухудшение зрения, рак пищевода, ВСД, мигрени).

Неврологический статус: признаки пирамидной недостаточности.

Результаты последних проведенных исследований в ХСМГЦ:

- Биохимический анализ крови (от 09 ноября 2012 г.) — лактатдегидрогеназа $\uparrow 370,75$ Ед/л (норма до 345), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
- ТСХ аминокислот крови (от 09.11.2012 г.) — фенилаланин, тирозин, триптофан — 8-9 мг %, валин \uparrow , пролин \uparrow , глицин \uparrow .
- ТСХ углеводов крови (от 09.11.2012 г.) — нормограмма.
- Уринолизис (от 09.11.2012 г.) — удельный вес $\uparrow 1,025$ г/см³ (норма до 1,03), проба на пролин положительная (норма отрицательная), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
- Исследованы полиморфные варианты генов системы фолатного цикла (от 09.11.2012 г.) — обнаружено: ген MTHFR C 677 T в гомозиготном состоянии.
- Уровень гомоцистеина в крови (от 11 мая 2013 г.) — $\uparrow 6,45$ мкмоль/л (норма до 5);
- Уровень фолиевой кислоты в крови (от 11 июня 2013 г.) — 16,15 нг/мл (норма 4,6-18,7).
- Уровень цианкобаламина (B12) в крови (от 11.06.2013 г.) — 540,7 пг/мл (норма 191,0-663,0);
- Анализ крови развернутый (ОАК + СОЭ) (от 11.05.2013 г.) — СОЭ $\uparrow 17$ мм/час (норма 2,0-12,0), эритроциты $\uparrow 4,6$ клеток/л (норма до 4,5), средний объем эритроцитов $\downarrow 74,3$ фл (норма от 78), среднее содержание гемоглобина в эритроците $\downarrow 26,1$ пг (норма от 28), моноциты $\uparrow 13,7$ % (норма до 10), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
- УЗИ ОБП (от 09.11.2012 г.) — умеренные диффузные изменения в паренхиме печени. Признаки ДЖВП, пристеночный осадок в желчном пузыре.
- УЗИ почек (от 09.11.2012 г.): Ветвистый тип строения, деформация почечных синусов. Умеренный уростаз (чашечки до 8 мм). Лоханка справа щелевидная слева 17×9 мм). Выраженные метаболические изменения, микролиты до 3 мм. Надпочечники не увеличены.
- Исследованы полиморфные варианты генов системы фолатного цикла (от 09.11.2012 г.) — обнаружено ген MTHFR C 677 T в гомозиготном состоянии.
- Цитогенетическое исследование (от 09.11.2012 г.) — 46, XY 9gh+, 16gh+, 22ps+, G-C-окр., 1% хромосомной нестабильности.
- Исследование мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии (от 09.11.2012г) — выявлены изменения в группах:

метаболиты обмена серы, недостаточности V_{12} ; метаболиты бактерий; метаболиты приема полифенолов и флавоноидов с пищей.

Заключительный диагноз: На основании жалоб, анамнеза, фенотипа, неврологического статуса, клинической картины, родословной, данных дополнительных и лабораторных методов исследования, у пробанда имеет место: Эпигенетическая болезнь. Хромосомный полиморфизм, генный полиморфизм.

Рекомендовано: диетотерапия (обогащение продуктами питания с высоким содержанием витамина B_6 , фолиевой кислоты, а также ограничение продуктов с высоким содержанием метионина) витамин B_6 , фолиевая кислота, бетаин, наблюдение невролога, гематолога, генетика, контроль гомоцистеина крови.

Выводы

Представленный случай демонстрирует диагностику эпигенетического заболевания в сочетании с нарушением обмена серосодержащих аминокислот, гомоцистинурии. Наличие неизмененного витамина V_{12} не исключает диагноза гомоцистинурии, а свидетельствует о нарушении пути его утилизации. Отечность при рождении, скорее всего, была обусловлена нарушением оттока лимфы, что характерно для последствий сосудистых нарушений при гомоцистинурии. Коррекция обменных нарушений позволяет разработать пути реабилитации и тем самым улучшить состояние пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ СИНДРОМА САНФИЛИППО

Гречанина Ю. Б., Молодан Л. В., Адамян Л. М.

Украинский институт клинической генетики ХНМУ;

Харьковский специализированный медико-генетический центр, г. Харьков, Украина

Резюме. В статье представлен случай клинического наблюдения синдрома Санфилиппо, демонстрирующий высокую гетерогенность и значительный клинический полиморфизм.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, синдром Санфилиппо, кефалогематома.

Резюме: У статті представлено випадок клінічного спостереження синдрому Санфіліппо, що демонструє високу гетерогенність і значний клінічний поліморфізм.

Ключові слова: Мукополісахаридоз, синдром Санфіліппо, кефалогематома.

Summary: In the article, the case of clinical observation of Sanfilippo syndrome, which demonstrates a high heterogeneity and significant clinical polymorphism, has been shown.

Key words: Mucopolysaccharidosis, Sanfilippo syndrome, cephalhematoma.

Введение

Мукополисахаридоз III типа (МПС III, синдром Санфилиппо) – клинически гетерогенное аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное снижением активности одного из 4 ферментов, участвующих в последовательном расщеплении гликозаминогликана гепарансульфата, и приводящее к его чрезмерному накоплению в лизосомах клеток и экскреции этого полисахарида или его фрагментов с жидкостями организма. Характерно: задержка психического и речевого развития, расстройства поведения (гиперактивность, гипертормозимость, неуправляемость, агрессивность, эмоциональную лабильность), нарушения сна. Отмечаются изменения скелета, гепатомегалия, снижение слуха. Рентгенологически выявляют утолщение костей черепа. Существует 4 подтипа МПС III. Тип А, В, С, D; сходные клинически, но отличающиеся биохимическими дефектами. При типе А отсутствует гепаран-N-сульфатаза; В – N-ацетил-а-глюкозаминидаза; С – глюкозамин-ацетилтрансфераза; D – N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатаза.

Цель

Изучить клинический полиморфизм синдрома Санфилиппо.

Материалы и методы

Многopараметрическое клинико-генетическое исследование с применением клинико-генеалогического, соматогенетического, биохимического, молекулярно-генетического, инструментальных и др. методов исследования.

Приводим наше наблюдение. Больной А., 8 лет предъявляет жалобы на практически еже-

дневные головные боли, возникающие преимущественно в вечернее время суток, локализованные чаще в височной области; боли купируются отдыхом, приемом препарата «парацетамол»; мама ребенка считает, что перед появлением особенно интенсивных болей, за несколько часов у ребенка появляется запах ацетона. Также беспокоит головокружение, «мелькание мушек» перед глазами, ощущение потери равновесия. Мама обращает внимание на нарушение походки у ребенка – частые падения; плохую переносимость физических нагрузок, слабость, утомляемость, изменение эмоциональной сферы – эпизоды раздражительности, агрессивность, плохую успеваемость. Из анамнеза заболевания: мама считает ребенка больным с рождения. Мальчик после затяжных родов в течение месяца получал лечение в ХГПЦ по поводу перинатального поражения ЦНС, кефалогематомы. С неонатального возраста был вялым ребенком, с трудом удерживал голову, самостоятельно сидел к 7,5-8 месяцам, стоял с поддержкой к 1 году, ходил к 2 годам, с момента начала самостоятельной ходьбы часто падал. В возрасте 7,5 лет впервые мальчик стал предъявлять жалобы на головные боли, для обследования обратились в ГДБ № 5, осмотрен невропатологом: доброкачественная внутричерепная гипертензия, митотонический и церебрастенический синдром; окулист – ангиопатия сетчатки. С 2005 года наблюдается в ХСМГЦ с диагнозом: Синдром Сан-Филиппо, тип С. За прошедшие 4 года в фенотипе пробанда наметились изменения в виде выраженной оссификации костей черепа и застойные явления в ушных раковинах. Фенотип: повышенная растяжимость кожных покровов, гипергидроз, единичные невусы. Волосы жест-

кие. Недостаток подкожно-жировой клетчатки. Выступающий лоб, увеличенные, оттопыренные, низкорасположенные ушные раковины. Перiorбитальные тени, ангиопатия сетчатки. Широкая переносица, опущенные углы рта. Аномальная локализация зубов. Короткая шея. Узкая грудная клетка. Сколиоз. Гипермобильность суставов.

Результаты проведенных исследований

Кариотип – 46 XY, 2 % хромосомной нестабильности.

Исследованы полиморфизмы в генах системы фолатного цикла. Обнаружен полиморфизм 66 A/G MTRR в гомозиготном состоянии.

Биохимический анализ крови: фосфор – 1,64 ммоль/л (норма 0,87-1,45 ммоль/л), глюкоза – 5,67 ммоль/л (норма 3,3-5,6 ммоль/л), общий холестерин – 3,07 ммоль/л (норма 3,08-5,23 ммоль/л); все остальные показатели в пределах возрастной нормы.

Гомоцистеин крови – 8,5 мкмоль/л (норма < 5 мкмоль/л), фолиевая кислота – 61,54 ммоль/л (норма 52,55-119,59 ммоль/л), витамин В₁₂ – 0,31 нмоль/л (норма 0,20-0,40 нмоль/л).

Анализ фракций ГАГ мочи методом тонкослойной хроматографии: ЦПХ тест – 101 Ед. ЦПХ/г креат. (норма до 100 Ед.ЦПХ/г креат.), дерматансульфат+, гепарансульфат+, хондрои-

тин-4-сульфат+, хондроитин-6-сульфат+, кератансульфат не обнаружен.

Скрининг-тест мочи: проба на пролин положительная.

ТСХ углеводов мочи: следы галактозы; фосфор мочи – 9,5 ммоль/сут (норма 15-40 ммоль/сут), креатинин мочи – 1,82 г/сут (норма 0,5-1,4 г/сут), кальций мочи – 3,13 ммоль/сут (норма 2,5- 7,5 ммоль/сут), ГАГ мочи – 27,9 Ед. ЦПХ/г креат. (норма до 114 Ед.ЦПХ/г креат.).

КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: КТ признаки диспластической дегенеративной протрузии дисков L4/L5, L5/Sal, передний спондилолистез, спондилез на уровне L5, spina bifida Sal.

Выводы

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует высокую гетерогенность, которая прослеживается у пациентов с МПС III в пределах 4 подтипов заболевания и значительный клинический полиморфизм.

С точки зрения эффективности медико-генетической помощи пациентам с МПС III и их семьям особую значимость имеет раннее уточнение диагноза лабораторными методами, что позволит повысить качество жизни не только самих пациентов, но и их семей в целом.

ВИПАДОК ФЕНІЛАЛАНІНОВОЇ ФЕТОПАТІЇ У ДВОХ СИБСІВ ПРИ НЕДІАГНОСТОВАНІЙ ФКУ У МАТЕРІ

Захарова Н. М., Рябова Ю. В., Сірик М. М., Котляр Л. В.
*Обласний центр радіаційного захисту та оздоровлення населення,
обласна медико-генетична консультація, м. Чернігів.*

Вступ

Відомо, що серед потомства жінок, які страждають на ФКУ і не отримують дієту в зрілому віці існує висока частота розумової відсталості. Тяжкість ураження плоду корелює з рівнем фенілаланіну в плазмі матері. Поява ознак патології у потомства не залежить від наявності або відсутності розумової відсталості у жінок і не пов'язане з розвитком у дітей ФКУ.

Методи обстеження

Клініко-генеалогічний метод, синдромологічний аналіз, цитогенетичні методи обстеження (каріотип), біохімічний.

Результати досліджень

В обласній МГК спостерігається родина, в якій є двоє дітей (дівчинка та хлопчик 2002 та 2005 р. н.) з мікроцефалією, розумовою відсталістю, затримкою мовленевого розвитку та подібними черепно-лицьовими дизморфіями. Мати дітей 1979 р. н. знаходиться під наглядом психіатра з діагнозом «Шизофренія. Легка розумова відсталість». До звернення в ОМГК генетиком не обстежувалася.

З аналізу родоводу з'ясовано, що рідний брат матері також страждає розумовою відсталістю та шизофренією. Їхні батьки є вихідцями з одного невеликого села.

Діти народилися від доношених вагітностей з малою вагою 2000 г і 2200 г відповідно, зріст 44 см в обох. Розвивалися з помірною затримкою в статокінетичному та розумовому розвитку. У дівчинки була дисплазія кульшових суглобів. Обидві дитини спостерігались неврологом, а потім психіатром з раннього віку з діагнозом: «На-

слідки пре-перинатального ураження ЦНС, мікроцефалія».

Фенотип дітей був схожий на фенотип при фетальному алкогольному синдромі: мікроцефалія, затримка фізичного розвитку, короткі вузькі очні щілини, двобічний епікант, довгий фільтр, короткий ніс з відкритими вперед ніздрями, коротка шия, мікрогенія, вузький лоб, запала грудна клітина, ознаки дисплазії сполученої тканини. Але при розмові з райпедіатром встановлено, що мати алкоголь або інші речовини не вживала.

Діти були обстежені цитогенетично та біохімічно. Каріотипи 46,XX та 46,XY – нормальний жіночий та чоловічий. ТШХ амінокислот крові та сечі без патології в обох. КТ головного мозку також в нормі.

Оскільки хромосомна, метаболічна та синдромальна патології були виключені, було прийнято рішення обстежити мати на наявність метаболічного захворювання, яке могло б викликати розвиток фетопатії у її дітей. Жінка світлолоаса, світлоока, контактна, специфічного запаху немає, судом ніколи не відмічалось. При урінолізисі проба Фелінга зелена, проба з ДНФГ позитивна; на ТШХ крові та сечі рівень фенілаланіну різко підвищений (до 26 мг%).

Висновок

Таким чином, у жінки був встановлений діагноз «Фенілкетонурія», а у її дітей – «Фенілаланінова фетопатія». Цей випадок є прикладом того, що при наявності у дітей однакової патології, відсутності хромосомних порушень та явних ознак конкретної синдромальної патології, треба обов'язково підозрювати можливість метаболічного дефекту у матері, який може викликати фетопатію у дітей.

СЛУЧАЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ФОРМЫ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Литвинова Л. С., Волобуева И. А.

*Харьковский специализированный медико-генетический Центр,
г. Харьков, Украина, e-mail: mgc@ukr.net*

Введение

Периодическая болезнь (синоним: армянская болезнь, пароксизмальный синдром Джэйн-нуэя-Мозенталя, периодический перитонит, синдром Рейманна, болезнь Сигала-Маму, средиземноморская лихорадка) — сравнительно редкое генетически обусловленное заболевание, проявляющееся периодически рецидивирующим серозитом и частым развитием амилоидоза. Встречается преимущественно у представителей народностей, предки которых жили в бассейне Средиземного моря, особенно у армян, евреев (чаще сефардов), арабов, независимо от места их проживания. Заболевание начинается, как правило, в детском и юношеском возрасте с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола. В зависимости от преобладающей локализации проявлений выделяют четыре варианта периодической болезни: абдоминальный, торакальный, суставной и лихорадочный.

Цель исследования: изучить клинико-генетические особенности периодической болезни.

Результаты исследований

Ребёнок А., 1996 г. р., направлен в ХСМГЦ в связи с частыми резкими болями в животе. Родители предъявляли жалобы на частые интенсивные боли в животе у ребёнка (болевого приступ продолжается до 2-3 дней).

Из анамнеза заболевания известно, что первые боли в животе стали беспокоить в возрасте 4 лет. Консультирован хирургом, предположен мезаденит, однако на фоне проводимого лечения приступы боли продолжали беспокоить. Неоднократно обследован детским инфекционистом, патогенной микрофлоры высеяно не было.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от II беременности, протекавшей без осложнений, II родов физиологических в сроке гестации 39-40 недель. Вес при рождении 3400 гр., рост 54 см; оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Этапы физического и психомоторного развития соответствовали возрасту. Перенёс: ОРЗ, ветряная оспа. Травм, операций не было.

Особенности фенотипа: телосложение нормостеническое, поверхностное расположение подкожных вен, широкое лицо, периорбитальные тени, синофриз, длинный нос, короткий фильтр, гипертрихоз, гипермобильность суставов, клинодактилия III пальца кистей, кисти и стопы холодные на ощупь.

Клинико-генеалогический анализ: у отца и дяди по отцовской линии подобные резкие боли в животе.

При обследовании:

- аминокислоты и углеводы — нормограмма;
- биохимический профиль — умеренное повышение уровня мочевой кислоты (5,82 мг% при норме 2,0-5,5) и ЛДГ (323,29 Ед/л при норме до 290);
- гомоцистеин крови — 10,8 мкмоль/л (норма до 5);
- фолиевая кислота крови — 5,4 нг/мл (нижняя граница нормы);
- витамин В₁₂ крови — 287 пг/мл (норма);
- генетический анализ мутаций гена MEFV 16 хромосомы — обнаружены 2 мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии;
- УЗИ внутренних органов — гепатомегалия, периваскулярная инфильтрация, признаки ДЖВП, неоднородная структура поджелудочной железы; почки — ветвистый тип строения почечных синусов, метаболические изменения (включения до 1,5 мм).

На основании жалоб (частые интенсивные боли в животе у ребёнка (болевого приступ продолжается до 2-3 дней)), анамнестических данных (семья армянской национальности, ребёнок болеет с раннего детства, отсутствие положительного эффекта при лечении мезаденита, отсутствие патогенного возбудителя при инфектологическом обследовании), особенностей фенотипа (телосложение нормостеническое, поверхностное расположение подкожных вен, широкое лицо, периорбитальные тени, синофриз, длинный нос, короткий фильтр, гипертрихоз, гипермобильность суставов, клинодактилия III пальца кистей, кисти и стопы холодные на ощупь), клинико-генеалогического анализа (у отца и дяди по отцовской линии подобные приступы болей в животе), а также результатов дополнительных методов исследования (при генетическом анализе мутаций гена MEFV 16 хромосомы — обнаружены 2 мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии; гипергомоцистеинемия) установлен диагноз: Периодическая болезнь, абдоминальный тип. Гипергомоцистеинемия.

Назначена терапия: фолатная диета (исключить продукты с высоким содержанием метионина и обогащение рациона продуктами с высоким содержанием витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты), колхицин, витамин В₆, фолиевая кис-

лота. На фоне проводимой терапии боли в животе прекратились.

Выводы

При первых проявлениях периодической болезни дифференциальная диагностика бывает трудной и основывается на тщательном исключении болезней со сходной симптоматикой (острые кишечные инфекции, мезаденит, хронический аппендицит, тромбоз вен брыжейки и т. д.). При повторных рецидивах болезни необходимо учитывать выше перечисленные критерии и то, что для периодической болезни характерно удовлетворительное самочувствие больных в межприступный период и резистентность к любой терапии, в том числе антибиотиками и глюкокортикоидами.

нит, хронический аппендицит, тромбоз вен брыжейки и т. д.). При повторных рецидивах болезни необходимо учитывать выше перечисленные критерии и то, что для периодической болезни характерно удовлетворительное самочувствие больных в межприступный период и резистентность к любой терапии, в том числе антибиотиками и глюкокортикоидами.

СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ РАРИТЕТНОЙ ОНКОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ — БОЛЕЗНИ МАДЕЛУНГА С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ И ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Молодан Л. В., Белецкая С. В.

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, ХСМГЦ,
61022, Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: mgc@ukr.net*

Введение

Среди онкогенетических синдромов, сопровождающихся липоматозным поражением, выделяют раритетную форму — болезнь Маделунга. Заболевание манифестирует после 30 лет множественными симметричными липомами в области верхней части спины, шеи и плеч с образованием резко деформирующей шею жировой подушки. В случае сдавления жизненно важных органов проводят хирургическое лечение. В проанализированной нами литературе мы не встретили указаний на возможные биохимические нарушения и молекулярно-генетические особенности при данной патологии

Целью нашей работы было изучение клинических особенностей и поиск возможных биохимических изменений при болезни Маделунга для разработки подходов к ранней диагностике и профилактике опухолевого роста.

Материалы и методы

Болезнь Маделунга диагностирована у одного пациента в возрасте 44 лет. Использованы соматогенетическое исследование с синдромологическим и клинико-генеалогическим анализами, биохимические, цитогенетические, молекулярно-генетические, ультразвуковые методы. Проведена оценка соматического, неврологического статусов.

Результаты и обсуждение

Пациент Б., 44 года был направлен для уточнения диагноза. Диагноз при направлении: Болезнь Маделунга?

Жалобы: на объемное мягкотканное образование на шее, ограничивающее движение головы, аналогичные образования меньших размеров в области затылка, передней брюшной стенки. Из-за опухолевидного образования резко ограничены повороты головы, при этом испытывает чувство напряжения и боли в шейном отделе позвоночника; беспокоит повышенная утомляемость, боли в локтевых и коленных суставах.

Анамнез заболевания: считает себя больным с 2009 года, когда в области затылка появились 2 мягкотканых образования, которые постепенно увеличились до 5-6 см в диаметре, установлен диагноз липоматоз. С мая 2012 года от-

мечен быстрый рост подкожных образований в области затылка, появление мягкотканного образования на шее с прогрессивным ростом, охватывающего всю шею, ограничивающего движения в шее, повороты головы. В ноябре-декабре 2012 года мягкотканые образования появились на животе, мелкие — на руках. Обратился к врачу, диагностировано опухолевое поражение шеи неясной этиологии, пациент был направлен на консультацию к онкологу. 11.12.2012 г. консультирован в НИИ медицинской радиологии. В клинике Института проведено УЗИ мягких тканей шеи — выявлено диффузное разрастание жировой ткани. Заподозрена болезнь Маделунга. Для уточнения диагноза пациент был направлен в ХСМГЦ.

Из анамнеза жизни известно, что родился вторым ребенком в семье. Рос и развивался соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний отмечает ОРЗ, пневмонию.

В фенотипе обращают внимание: гиперстеническое телосложение, невусы, широкое лицо, экзофтальм, голубые склеры, длинный нос, короткий фильтр, кариес, множественный распространенный липоматоз — наиболее выраженное поражение в области шеи, где расположено больших размеров мягкотканное образование, охватывающее всю шею в виде жировой подушки, распространяющееся на область шейного утолщения, паравертебрально до уровня D₂-D₃, область надплечий, ограничивающее движения в шее, повороты головы, мягкотканые образования в области затылка, живота, конечностей, из-за опухолевидного образования в области шеи практически не может повернуть голову, голова имеет вынужденное положение, гипертелоризм сосков, остеохондроз, акроцианоз ладоней, мраморность кожи кистей, стоп.

Клинико-генеалогический анализ выявил отягощенность родословной по сердечно-сосудистой (гипертоническая болезнь, вегето-сосудистая дистония), неврологической (отек головного мозга, умственная недостаточность, цефалгический синдром) и мультифакториальной патологии ЖКТ, репродуктивным потерям.

Результаты проведенных в ХСМГЦ исследований

Биохимический анализ крови — повышен уровень щелочной фосфатазы — 282 Ед/л (нор-

ма до 270), лактатдегідрогеназы – 299,39 Ед/л (норма до 248), гаммаглутаминтрансферазы – 93,99 Ед/л (норма 10-71), снижен уровень глюкозы – 4,16 ммоль/л (норма 4,22-6,11), остальные показатели в пределах референтных значений.

ТСХ аминокислот крови – (фенилаланин, тирозин, триптофан) – 9-10 мг%, умеренное повышение уровня валина, аланина, глицина, аспарагиновой кислоты. ТСХ углеводов крови – нормаграмма. Лактат крови – 0,82 ммоль/л.

Гомоцистеин крови – 13,83 мкмоль/л (норма 3,7-11).

Кариотип – 46, XY, G-, C-окраска, 2% хромосомной нестабильности.

Исследованы полиморфные варианты генов системы фолатного цикла. Обнаружен гетерозиготный компаунд MTHFR C677T / MTR A2756G.

УЗИ внутренних органов брюшной полости – признаки ДЖВП, панкреатопатии, умеренный двусторонний гидрокаликоз (чашечки 7,5 мм), метаболические изменения (включения до 2,5 мм).

Пациент консультирован директором ХСМГЦ д. мед. н., доцентом Гречаниной Ю. Б.,

заместителем директора по медицинской части, к.мед.н., доцентом Молодан Л.В.

На основании жалоб, анамнеза, особенностей фенотипа, данных клинико-генеалогического анализа, соматического, неврологического статусов, результатов дополнительных методов исследования установлен диагноз: Болезнь Маделунга. Гипергомоцистеинемия. Дефицит ферментов фолатного цикла.

Разработана индивидуальная тактика ведения, направленная на предупреждение опухолевого роста и коррекцию выявленных метаболических изменений.

Выводы

Таким образом, в нашем наблюдении имело место сочетание редкой онкогенетической патологии - болезни Маделунга с гипергомоцистеинемией и дефицитом ферментов фолатного цикла. Выявленные метаболические нарушения позволили разработать индивидуальную тактику ведения больного, направленную на профилактику опухолевого роста и коррекцию выявленных метаболических нарушений.

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СИНТРОПИИ СТРУКТУРНОЙ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ, МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ГИПЕРАММОНИЕМИИ

*Ткачева Т. М., Белецкая С. В., Дворниченко Н. С., Иванова И. Б.,
Квитчатая Н. Н., Рубинская Н. В., Колосюк А. С.*

Харьковский специализированный медико-генетический центр, Харьков, Украина

Введение

В настоящее время в практике медико-генетического консультирования выделяют явление синтропии, а именно – наличие двух или более связанных между собой и закономерно развивающихся заболеваний. Это могут быть мутации хромосом в соматических клетках, ведущие к образованию неспецифических хромосомных аномалий, и не ведущих к определенному фенотипу, характерному для отдельного хромосомного синдрома; а также различные нарушения метаболизма, например гипераммониемия. Это нарушение обмена веществ, проявляющееся в недостаточности цикла ферментов мочевины, приводящее к отравлению организма аммиаком.

Цель. Описание семейного случая синтропии транслокации между хромосомами 17 и 20 у ребенка и отца, митохондриальной дисфункцией и гипераммониемией.

Материалы и методы

Проводилось сомато-генетическое, клинико-генеалогическое, биохимическое и цитогенетическое обследование семьи, обратившейся за медико-генетическим консультированием в связи с заболеванием ребенка и дальнейшим планированием беременности. Кариотипирование проводилось по общепринятым методикам культивирования клеток *in vitro*, приготовление хромосомных препаратов с применением рутинного и дифференциальных методов окрашивания, анализ хромосом на компьютерной диагностической системе Metasystems фирмы Carl Zeiss.

Результаты исследований

Семья обратилась в ХСМГЦ в связи с заболеванием ребенка – задержка психомоторного развития. Ребенок девочка 3 лет от II беременности, I-х физиологических родов в сроке гестации 40 нед. Масса при рождении 3750 гр., рост 52 см. При первичном осмотре фенотипически обращали на себя внимание: нормостеническое телосложение, бледность кожных покровов, поверхностное расположение подкожных вен, брахицефалия, широкое лицо, голубые склеры, короткий нос, гипермобильность суставов. Родословная отягощена сердечно-сосудистой патологией (варикозное расширение вен, инсульт).

Из анамнеза семьи известно также, что было 2 беременности, замершие в сроке 7 недель гестации. Фенотип родителей без особенностей.

Из биохимических изменений крови обнаружено повышение уровня лактатдегидрогеназы – 534 (при норме до 395 Ед/л), что может свидетельствовать о митохондриальной дисфункции. Отмечено также повышение уровня аммиака до 76,89 (при норме 18-72 мкмоль/л), что указывает на нарушение в цикле мочевинообразования - гипераммониемию.

Заболевание гипераммониемия обусловлено генетически детерминированным дефицитом N-ацетилглутаматсинтетазы, обеспечивающей синтез N-ацетилглутамата, который служит активатором первого этапа цикла образования мочевины. Тип наследования – аутосомно-рецессивный. Ген NAGS локализован на длинном плече хромосомы 17, в регионе 17q21.31. Исходя из этих данных, родители являются гетерозиготными носителями данной патологии. Выраженные клинические показатели у ребенка свидетельствуют о проявлении данной мутации в признак.

Кариотип пробанда: 46,XX,der(17),t(17;20)(p13;q11). Кариотип отца - 46,XY,der(17),t(17;20)(p13;q11); кариотип матери: 46,XX.

Среди хромосомных аномалий у супружеских пар наиболее часто встречаются сбалансированные транслокации, при которых, как правило, фенотип супругов нормальный. Ребенок может унаследовать такую же сбалансированную транслокацию, которая есть у родителя. Для носителей сбалансированной транслокации существует повышенный риск рождения ребенка с определенной степенью задержки. Репродуктивные потери в семье обусловлены структурной хромосомной патологией у мужа.

Выводы:

Сопутствующие хромосомной патологии обменные нарушения позволяют подобрать эффективные индивидуальные реабилитационные мероприятия, направленные на лечение и улучшение качества жизни пациента. Эффективно помочь таким семьям избежать рождения больного ребенка может проведение пренатальной диагностики – цитогенетическое исследование плода.

СЛУЧАЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРФИРИИ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

Яновская А. А., Канюка М. В.

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина
Харьковский специализированный медико-генетический Центр,
г. Харьков, Украина, e-mail: tgc@ukr.net*

Введение

Порфирии – это группа заболеваний, обусловленных нарушениями биосинтеза различных порфиринов. Порфирии возникают в результате ферментативного блока на этапах биосинтеза гемма, характеризуются повышенным выделением порфиринов или их предшественников с мочой и фекалиями. В зависимости от места первичного накопления порфиринов выделяют печеночные и эритропоэтические Порфирии.

Накопление метаболитов вызывает повышенную кожную фоточувствительность при эритропоэтических порфириях, а также нейровисцеральные нарушения (боли в животе, рвота, запор, сердечно-сосудистые нарушения, невропатия) при печеночных порфириях.

Нарушения обмена аминокислот представляют собой распространенные врожденные дефекты метаболизма, которые могут проявляются задержкой темпов развития, энцефалопатией, полиорганными нарушениями; имеют прогрессирующий характер течения.

Цель работы: изучить клинические и биохимические особенности у ребенка со сложными метаболическими нарушениями.

Материалы и методы

Семья с больным ребенком; клиничко-лабораторное, соматогенетическое обследование.

Результаты исследований

Приводим клиническое наблюдение. Ребенок Д был направлен на обследование в ХСМГЦ в возрасте 3 месяцев с жалобами на дефицит веса, жидкий стул с примесями, беспокойство, срыгивания, тремор ручек.

Из анамнеза: с 3 недель ребенок лечился в ХГПЦ с диагнозом: гипотрофия, перинатальное поражение ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром, железодефицитная анемия I ст, метаболическая кардиопатия.

В 3 месяца взят на учет в ХСМГЦ, обследован.

При ТСХ аминокислот крови была выявлена умеренная гипераминоацидемия, подбиралось питание с невысоким содержанием белка. В 6 месяцев был осмотрен неврологом в МГЦ, заключение: гипертензионно-гидроцефальный

синдром, проводилось лечение (диакарб, аспаркам, кавинтон). У ребенка отмечались проявления соединительнотканной дисплазии.

После года у ребенка появились рвоты во время и после еды; на фоне ОРЗ после рвоты стал вялым, слабым, в течении нескольких дней очень много спал. Проходил лечение в ГДКБ№8 по поводу дизбактериоза кишечника, гидроцефального синдрома. В моче был ацетон +++++, глюкоза 3,8. Отмечалась повышенная потливость, наличие специфического «гнилостного» запаха.

При УЗИ – диффузные изменения в печени, холангит, панкреатопатия.

В крови – умеренное повышение щелочной фосфатазы, АСТ, АЛТ; в моче – следы пролина, повышен индикан, кетокислоты. Был консультирован профессором Е. Я. Гречаниной, проводился дифференциальный диагноз между органической ацидурией и порфирией. Назначалась диета с ограничением молока, белка; препараты карнитина. Общее состояние улучшилось.

В 2006 г. обратился в связи с появлением жалоб на жидкий стул со слизью, боли в животе, выпадения прямой кишки (самостоятельно вправленное матерью). Отмечалась обостренная реакция на звуковые раздражители; сонливость – на погоду, иногда головокружения. Пристрастия в еде: не любит гречку, любит рыбу, макароны, сосиски, мясо.

Лечился в ХОДКБ с диагнозом: тромбоцитопатия, вторичный неспецифический колит. При обследовании: антитела к глиадину в норме, снижение гликозамингликанов крови, повышение аминолевуленовой кислоты при нормальном уровне уро-, копропорфиринов.

Назначался кардонат, цитрагинин, витаминотерапия, диета – с положительным эффектом.

В дальнейшем были жалобы на утомляемость, периодические боли в животе, тошноты, ацетонемические рвоты. Наблюдался в ОДКБ с диагнозом: хронический неязвенный колит; тромбоцитопатия Гланцмана; гиперметропия слабой степени обоих глаз. Ацетонемический синдром. Эмоционально-лабильный синдром, церебральная ангиодистония.

Анамнез жизни: родился от II беременности, в сроке гестации 39 нед., с весом 2950 г.

Этапы развития соответственно возрасту.

Родословная отягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям (варикозное расширение вен, внепеченочная портальная гипертензия, тромбофлебит, инфаркт миокарда), заболеваниями скелета, почек, желудочно-кишечного тракта.

Результаты проведенных исследований:

– ВЭЖХ аминокислот крови – без изменений; гомоцистеин крови – 5,7 (до 5 мкмоль/л)

– ТСХ углеводов – норма.

– Молекулярный анализ: полиморфизм в генах фолатного цикла – обнаружен гетерозиготный компаунд 677 ст МТНFR/ 66 ас МТRR

– Биохимический анализ крови – транзитное снижение уровня Ca^{2+} 2,04 (2,1 – 2,55), железа. Щелочная фосфатаза, холестерин, глюкоза, АСТ, АЛТ, триглицериды, мочевины, КФК, ЛДГ, ГГТ – в пределах возрастной нормы. Транзитное повышение АЛТ, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты.

– Уринолизис – транзитное повышение индикана, кетокислот, следы пролина, углеводов.

– УЗИ внутренних органов: умеренное повышение эхоплотности печени, полнокровие печеночных вен; ДЖВП, панкреатопатия.

– АЛК (аминолевуленовая кислота) мочи – 36,9; 32,9; 35,7 (3,8-19,0). Копропорфирины – норма.

– Проба на порфириноген мочи – слабо положительна

Диагноз:

Печеночная порфирия, тромбоцитопатия Гланцмана. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот, дефицит ферментов фолатного цикла (гетерозиготный компаунд 677ст МТНFR/ 66 ас МТRR).

Выводы

Приведенное наблюдение демонстрирует феномен *синтропии* - сочетание у одного больного нескольких обменных нарушений. Наблюдение показывает необходимость исследования обмена аминокислот, порфиринов у детей с полиорганными нарушениями (полинейропатия, абдоминальные симптомы, гипотрофия); необходимость продолжать поиск при выявлении одного метаболического дефекта для подбора адекватной терапии и реабилитации.

ГАЗОВАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ МОЧИ КАК МЕТОД БИОХИМИЧЕСКОЙ УТОЧНЯЮЩЕЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ОБМЕНА ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ

*Яновская А. А., Белецкая С. В., Колосюк А. С., Канюка М. В.
Харьковский специализированный медико-генетический Центр,
г. Харьков, Украина, e-mail: tgc@ukr.net*

Введение

Определение концентрации органических кислот в биологических жидкостях является необходимым условием диагностики широкого спектра врождённых и приобретённых нарушений обмена органических кислот. Органические кислоты являются ключевыми метаболитами практически всех путей промежуточного метаболизма: аминокислот, углеводов, жирных кислот, пуринов, пиримидинов, а также метаболитами лекарственных препаратов и продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Количественное определение органических кислот мочи особенно важно для диагностики органических ацидурий – наследственных нарушений промежуточного метаболизма с характерным накоплением карбоксилых кислот.

Исследование органических кислот включает в себя 4 этапа:

- экстракция кислот из биологических жидкостей;
- получение триметилсилил производных органических кислот;
- разделение полученных образцов с использованием газовой хроматографии масс-спектрометрии;
- идентификация и количественный расчёт метаболитов с использованием компьютерной программы.

Количественный расчёт органических кислот мочи проводится в перерасчёте на уровень креатинина, согласно принятым в мировой медицине единицам измерения.

Цель исследования: диагностировать наследственные болезни обмена органических кислот мочи с помощью газовой хроматографии.

Материалы и методы исследования

Приводим собственное наблюдение диагностики глутаровой ацидурии I типа. Больной Е., 2010 г. р., направлен в ХСМГЦ в связи с задержкой темпов психо-моторного развития.

Родители предъявляли жалобы на задержку темпов психомоторного развития (голову не удерживает, не сидит), задержку речевого развития (не говорит), беспокойный сон.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 5 месяцев на фоне ОРВИ с повыше-

нием температуры тела появились судорожные приступы в виде фиксации взора, тонического напряжения конечностей. Госпитализирован в стационар, состояние оценено как тяжёлое: ребёнок был вялым, сонливым; двигательная активность резко снижена; голову не удерживал; периодически наблюдался симптом Греффе; орофациальные, торсионные гиперкинезы, мышечная дистония на гипотоничном фоне; рефлексы с рук снижены, с ног оживлены. В крови отмечалась анемия (гемоглобин 104, 105 г/л). При ЯМРТ головного мозга (22 марта 2011 г.) выявлено: смешанная гидроцефалия; киста промежуточного паруса, гипотрофия лобных и височных долей. Глазное дно без патологии.

Установлен диагноз: нейро-дегенеративное заболевание нервной системы.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от III беременности, протекавшей без осложнений, III родов физиологических в сроке гестации 39-40 недель. Вес при рождении 4490 гр., рост 57 см; оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. До 5 месяцев физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту, в 5 месяцев пытался самостоятельно сидеть.

Особенности фенотипа: телосложение астеническое, поверхностное расположение подкожных вен, бледность и мраморность кожных покровов, периорбитальные тени, макроцефалия, выступающие лобные бугры, короткий нос, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, гипертрихоз на спине, гипермобильность суставов, клинодактилия III пальца кистей.

Клинико-генеалогический анализ: у родственников I-II степени родства сердечно-сосудистая (варикозное расширение вен, инсульт, ишемическая болезнь сердца) и онкопатология.

Результаты исследований

– биохимический анализ крови: сывороточное железо 8,29 (9,0-21,5); уровень глюкозы, лактата, холестерина, мочевой кислоты, билирубина в пределах нормы;

– исследование мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии: глутарат 1849,5 ммоль/моль креат (до 3,62 ммоль/моль креат); умеренное повышение ряда других органических кислот;

– гомоцистеин крови – 8,4 мкмоль/л (норма до 5);

– исследование полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла – выявлен ген MTRR A66G в гомозиготном состоянии;

– ЯМРТ головного мозга: смешанная гидроцефалия; киста промежуточного паруса, гипотрофия лобных и височных долей;

– УЗИ внутренних органов: умеренное повышение эхоплотности печени; признаки ДЖВП; неоднородная структура поджелудочной железы.

– исследование методом ПДРФ гена GCDH (глутаровая ацидемия, тип 1) обнаружена мутация Arg402Trp в гомозиготном состоянии.

На основании жалоб (задержка психомоторного и речевого развития), анамнестических данных (острое начало заболевания в возрасте 5 месяцев), особенностей фенотипа (макроцефалия, клинические признаки дефицита ферментов фолатного цикла), клинико-генеалогического анализа (сердечно-сосудистая и онкопатология), а также результатов дополнительных методов исследования (выраженное повышение уровня глутарата при проведении газовой хроматографии мочи; обнаружена мутация Arg402Trp в гомозиготном состоянии; гипергомоцистеинемия).

При исследовании полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла выявлен ген

MTRR A66G в гомозиготном состоянии) установлен диагноз – врождённое нарушение обмена органических кислот – глутаровая ацидурия, тип I. Полиморфизм гена MTRR A66G в гомозиготном состоянии. Гипергомоцистеинемия.

Даны рекомендации: диетотерапия с ограничением белка (триптофана, лизина, метионина), обогащение рациона продуктами с высоким содержанием витаминов B₆, B₁₂ и фолиевой кислоты, карнитин.

Выводы

Описанный метод является важным в диагностике метаболических нарушений благодаря тому, что с его помощью можно определять широкий спектр различных органических соединений. Вместе с этим данный метод является достаточно сложным и для его реализации необходимы глубокие узкоспециализированные знания в области органической и биологической химии. Основываясь на опыте работы ХСМГЦ и метаболических центров за рубежом, оптимальный результат в диагностике и лечении нарушений метаболизма достигается при тесном сотрудничестве врача-генетика и врача-биолога.

ТЕЗИ ДО І НАЦІОНАЛЬНОГО КОНГРЕСУ

«Рідкісні хвороби та вроджені вади розвитку як важлива медична та соціальна проблема ХХІ століття: діагностика, лікування, профілактика»

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

*Аверьянов А. И., Краснов А. В., Телитченко А. Г., Глазкова И. В., Головаха Л. Н., Арбузова С. Б.
Донецкий областной специализированный центр медицинской генетики
и пренатальной диагностики, г. Донецк*

Введение. Пороки сердца являются одними из наиболее распространенных врожденных пороков развития, и в то же время, одними из наименее точно диагностируемых пренатально. Сложившаяся ситуация обусловлена не только сложностью и многообразием анатомических форм врожденных пороков сердца (ВПС), но и несовершенством методологических подходов к дородовой диагностике сердечно-сосудистых аномалий. До сих пор преобладает установка на проведение целенаправленного поиска ВПС в селективных группах риска, между тем как в них встречается не более 10% случаев из всех зарегистрированных. Использование современных возможностей пренатальной диагностики в сочетании с четкими алгоритмами верификации диагноза должно привести к повышению степени выявления врожденных пороков сердца.

Цель. Оценка эффективности нового подхода к пренатальной диагностике врожденных пороков сердца, основанного на безвыборочном дородовом скрининге врожденных аномалий.

Материалы и методы. В рамках массового дородового скрининга на протяжении 2007-2010 годов была обследована безвыборочная группа из 24026 беременных женщин, прошедших этапные ультразвуковые исследования на протяжении I-III триместров гестации. Эхография проводилась с использованием аппаратов «ATL HDI 4000» (США) и «Aplio XG» (Япония). Во всех случаях получена полная анамнестическая информация, а также сведения об исходах беременности и здоровье ребенка. При дородовом выявлении аномалий сердечнососудистой системы плода проводилась обязательная верификация диагноза путем сопоставления с патоморфологическими данными и данными инструментальных постнатальных исследований.

Результаты. Всего в обследованной группе выявлено 205 крупных гемодинамически значимых порока сердца плода. Установлено, что в 91,3% случаев пороки сердца были выявлены в семьях без отягощенного соматического и семейного анамнеза. Диагностика начиналась в I триместре беременности и включала оценку эхографических маркеров ВПС (увеличение воротникового пространства, трикуспидальная регургитация, аномальный кровоток в венозном протоке) и использование расширенного ультразвукового протокола с изучением трех стандартных эхокардиографических срезов (четырёхкамерного среза, среза через три сосуда, среза через дугу аорты и артериальный проток). По результатам скрининга I триместра (наличие хотя бы одного маркера, изменение обычного изображения стандартных эхокардиографических срезов, наличие сочетанной патологии) была сформирована группа риска из 487 беременных. Во II триместре в этой группе по данным экспертной эхокардиографии было выявлено 78 (9,8%) врожденных порока сердца. В целом, степень выявления ВПС в зависимости от гестационного срока составила: в I триместре - 33,7% всех случаев, во II триместре - 64,3%, в III триместре - 2% аномалий с поздней манифестацией. Благодаря предложенному последовательному диагностическому подходу в обследованной выборке женщин суммарно выявлено 71,7% аномалий сердца и магистральных сосудов. Чувствительность диагностики пороков сердца в обследованной группе по результатам пре- и постнатальной верификации составила 97,6%.

Выводы. Стратегия пренатальной диагностики врожденных пороков сердца, основанная на проведении массового безвыборочного скрининга, начиная с I триместра беременности, поднимает дородовое выявление аномалий сердечно-сосудистой системы на качественно новый уровень и является более эффективной, чем диагностика пороков сердца в селективных группах риска.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ВЕРИФИКАЦИИ ХОРЕИ ГЕНТИНГТОНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Анциупова В. В., Суворова-Григорович А. А.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра фтизиатрии, иммунологии, аллергологии и медицинской генетики, кафедра психиатрии и наркологии, г. Луганск, Украина

Введение. Хорея Гентингтона – нейродегенеративное наследственно обусловленное аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью (80-85%). Возникает вследствие динамической мутации гена гентингина, расположенного в коротком плече четвертой хромосомы, что приводит к образованию мутантного белка гентингина (интегрин), который оказывает токсическое действие на клетки и вызывает болезнь. Хорея Гентингтона проявляется психическими нарушениями, достигающими деменции и нарастающим хореическим гиперкинезом. На ранних стадиях заболевания, пациенты не всегда обращаются за медицинской помощью, как правило, данную патологию выявляют психоневрологи в стадии развернутой клиники. Постановка диагноза на основании клинических проявлений может быть затруднена, особенно в атипичных случаях. Пациенты могут наблюдаться с различными психическими расстройствами, неврологической симптоматикой и только при ретроспективном анализе родословной, выявлении семейного характера заболевания можно заподозрить наследственную причину патологии. В таких случаях с целью выявления мутантного аллеля необходимо применение молекулярно-генетических методов диагностики.

Цель исследования. Обоснование необходимости медико-генетического консультирования и применение современных молекулярно-генетических методов при семейном характере нейродегенеративных заболеваний с поздней манифестацией.

Материалы и методы. Обследованы три поколения семьи, в которой имелись случаи нейродегенеративной патологии. Использованы клиникопсихопатологический, экспериментально-психологический, инструментальный (МРТ, ЭЭГ, РЭГ), сомато-генетический, клинко-генеалогический, молекулярно-генетический методы исследования.

Результаты и обсуждение. Психоневрологом на медико-генетическую консультацию был направлен пациент, 36 лет, русский, уроженец Луганска, образование высшее техническое, частный предприниматель, женат, имеет трех дочерей 11, 9 и 2 лет. В течении 5 лет отмечает колебания настроения в сторону тревожности, вспышки гнева в кругу семьи, заикание в стрессовых ситуациях. На протяжении последнего года испытывает трудности при необходимости сосредоточиться, отмечает снижение трудоспособности, что связывает с загруженностью на работе. Во время осмотра суетлив, неусидчив. Анализ родословной. У бабки пробанда после 40 лет появились нарушение координации и признаки деменции, умерла в психиатрической больнице в возрасте 62 лет. Мать пробанда, 58 лет, первые признаки психического нарушения проявились в возрасте 38 лет в виде навязчивой ревности, появилась неврологическая симптоматика (тики, суетливость), на протяжении последних 6 лет является инвалидом I группы по неврологическому заболеванию. У младшего брата с пубертатного периода отмечается аддитивное поведение, склонность к паразитическому существованию, в моторной сфере – тики, суетливость, неусидчивость. Учитывая анализ родословной, пробанд и его брат были отнесены в группу риска по аутосомно-доминантному нейродегенеративному заболеванию (эмпирический риск 50%). В результате проведения ДНК-анализа, у пробанда в одной из 4-й хромосом выявлено увеличение числа копий CAG-повтора (CAG)_n, (n1<35, n2=43), локализованного в 5-области гена IT-15: является носителем хореи Гентингтона. Эмпирический риск для его потомства составляет 50%. Для выявления мутантного гена и дальнейшего прогноза рекомендована ДНК-диагностика детям пробанда.

Выводы. Внедрение в практику психоневролога обязательное медико-генетическое консультирование пациентов с нейродегенеративными заболеваниями необходимо и особенно важно в неясных случаях, а также при неполном проявлении симптомов. Использование современных методов диагностики наследственных заболеваний, в частности молекулярно-генетических, позволяет выявить этиологический фактор, т. е. верифицировать диагноз, даёт необходимую информацию для корректного прогноза по данному заболеванию у кровных родственников, а также возможность предупреждения наследственной патологии у будущего потомства.

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИИ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СТВОЛА МОЗГА, СПИННОГО МОЗГА И ПОВЫШЕННЫМ ЛАКТАТОМ У ДЕТЕЙ (LBSL)

Афанасьева Н. А.

*Крымский республиканский специализированный медико-генетический центр,
г. Симферополь, Украина*

Введение. В 2003 году M. Van der Knaap с соавторами было открыто новое заболевание из группы лейкоэнцефалопатий – LBSL, характеризующееся мозжечковыми, пирамидными нарушениями, поражением задних столбов спинного мозга и специфичной картиной при МРТ, в 2007 году G.Scherer и соавторами были выявлены молекулярно-генетические основы заболевания. Было высказано предположение, что заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Целью данной работы является изучение клинических проявлений, нейрорадиологического и молекулярно-генетического обследования двух детей в семье с подозрением на нейродегенеративное заболевание.

Методы и материалы: клиничко-генеалогический анамнез, физикальное и психоневрологическое обследование пациентов, компьютерная томография и магнитно-резонансное исследование головного мозга, молекулярно-генетическое обследование семьи.

Результаты и обсуждение. Обследована семья П., имеющая двух детей с нейродегенеративным заболеванием. Родители и двое старших детей здоровы, в роду подобных случаев не встречалось. Дочь С., 2008 года рождения, беременность и роды без особенностей, масса при рождении – 3440 г, развивалась по возрасту, в 8 месяцев перенесла тяжелую ОРВИ, после которой стала отставать в моторном развитии. При обследовании в 1 год 5 месяцев самостоятельно не ходит, мышечный тонус снижен, сухожильные рефлексы торпидные, контактна, говорит несколько слов. Проведено: КТ головного мозга – симметричное снижение плотности белого вещества полушарий головного мозга и мозжечка; МРТ – повсеместное повышение интенсивности МР-сигнала от белого вещества головного мозга, мозжечка, спинного мозга на T2 ВИ; ТМС – данных за нарушение обмена аминокислот, органических аминокислотопатий, митохондриального β -окисления не выявлено; метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Краббе, спинальная мышечная атрофия исключены. Была диагностирована лейкодистрофия неуточненного генеза.

Сын А., 2011 года рождения, в 1 год 3 месяца не сидит, не ходит самостоятельно, психическое развитие соответствует возрасту. В неврологическом статусе: нистагм, снижение мышечного тонуса, отсутствие коленных рефлексов. На КТ и МРТ головного и спинного мозга – картина, аналогичная сестре.

Проведенное молекулярно-генетическое обследование семьи выявило у детей две мутации в гене DARS2, который кодирует mtAspRS (mitochondrial aspartyl-tRNA synthetase): Chr.1: 173800770 T>C, с.492+2 T>C отцовского происхождения и Chr.1: 173797459 с.228-12 C>G материнского. Подобные изменения обнаруживаются у больных лейкоэнцефалопатией с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом в пораженном белом веществе (LBSL).

Выводы. Клиническая картина и специфичные особенности МРТ головного и спинного мозга указывают на наличие данного заболевания у детей. Молекулярно-генетическое обследование семьи убедительно показывает аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания, позволяет провести пренатальную диагностику.

ОСОБЕННОСТИ СПОНТАННОГО МУТАГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОМОСОМНЫМИ И МИКРОДЕЛЕЦИОННЫМИ СИНДРОМАМИ

Багацкая Н. В., Ковалева В. И., Нефидова В. Е.
ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН»,
Украина, 61153, Харьков, пр. 50-лет ВЛКСМ, 52-А,
e-mail: iozdp@ukrpost.ua, n_bagatskaya@mail.ru

Введение. Одной из чрезвычайно важных и сложных проблем, которые привлекают внимание генетиков, являются наследственные заболевания, частота которых существенно возрастает в последние десятилетия. Наследственные заболевания могут проявляться в виде пороков развития или других патологических состояний детского возраста. Аномалия одного или нескольких детерминант пола, поломка комплексного механизма «запускающего» физическое и половое развитие, могут привести к многообразию клинических форм нарушений половой дифференцировки. Различные хромосомные aberrации, генные мутации, способствуя нарушению гормонального баланса или изменению рецепции гормонов в эмбриональном периоде, могут быть причинами врожденных аномалий полового развития. Кроме того, врожденные нарушения половой дифференцировки также могут быть обусловлены различными эмбриотоксическими факторами (интоксикацией, инфекцией, травмами, воздействием лекарственных препаратов), нарушением гормонального баланса у беременной в ответственные за формирование полового тракта периоды эмбрионального развития.

Цель исследования – изучить состояние хромосомного аппарата у детей и подростков с подозрением на хромосомную патологию.

Материалы и методы. Цитогенетическое исследование было проведено у 67 больных обоего пола, обследованных в ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН»: 17 мальчиков и 50 девочек. Из них 7 детей с синдромом Прадера-Вилли (2 девочки и 5 мальчиков); 45 девочек с синдромом Шерешевского-Тернера; 15 мальчиков с синдромом Клайнфельтера. Контрольную группу составили 40 здоровых пробандов (29 девочек и 11 мальчиков) в возрасте 7-18 лет, которые были отобраны при проведении эпидемиологических исследований. При исследовании спонтанного мутагенеза количество метафаз составляло: 3524 – в контрольной группе и 2210 в группе больных детей обоего пола (из них 238 – у больных с синдромом Прадера-Вилли; 506 – в группе мальчиков с синдромом Клайнфельтера; 1466 – в группе девочек с дисгенезией гонад (синдромом Шерешевского-Тернера)), которые изучались с помощью бинокулярных микроскопов «Leica Galen III», «Ergoval» и «Leica CME», окуляр 10x18, объектив 100x, бинокулярная насадка 1,25x.

Применяли дифференциальное GTG- окрашивание и, в некоторых случаях, С- и Q-окраску. В отдельных случаях больным проводили методику FISH на интерфазных и метафазных хромосомах. Статистические расчеты выполнены с использованием прикладного пакета программ *Excel*, *SPSS Statistics 17,0*. Для выявления значимости различий между сравниваемыми показателями использовали критерий Стьюдента и χ^2 .

Результаты исследований. Среди мальчиков с нарушениями половой системы регулярная форма синдрома Клайнфельтера была установлена у 46,7 % мальчиков, мозаичная – у 53,3 %. Уровень aberrаций хромосомного типа в группе больных мальчиков регистрировался значимо чаще, чем у здоровых сверстников (5,71 и 4,39 % соответственно, $\chi^2 = 7,79$; $p < 0,01$). Оценивая общую частоту aberrаций хроматидного и хромосомного типа у больных мальчиков, установили повышение этих показателей (3,36%) в сравнении со здоровыми мальчиками (1,63%; $\chi^2 = 4,46$; $p < 0,05$). Вместе с тем, частота всех нарушений хромосом у больных с синдромом Клайнфельтера составила 3,56%, что почти в 2 раза превышало уровень нарушений хромосом у здоровых сверстников (1,95%; $\chi^2 = 1,85$; $p > 0,05$). У одного больного с синдромом Клайнфельтера кариотип имел три клона клеток – *mos 45,X / 46,Xder(Y) / 47,XXY*.

Среди девочек с дисгенезией гонад у 31,1 % была установлена регулярная моносомия X – синдром Шерешевского-Тернера; у 68,9 % девочек – мозаичная форма синдрома. В общей группе девочек частота хромосомных aberrаций составила 3,14 %, что в 1,5 раза выше, чем у здоровых сверстниц (2,26 %, $p < 0,05$). У девочек с регулярной формой синдрома уровень хромосомных aberrаций был 3,96 %; у девочек с мозаичной формой синдрома – 3,42 %. У всех обследованных регистрировались aberrации хроматидного (одиночные фрагменты), хромосомного (парные фрагменты, разрывы по центромере, терминальные делеции) и геномного (полиплоидные клетки) типов. Среди интересных цитогенетических находок следует отметить наличие мозаичного кариотипа с изохромосомой –

mos 45,X/46,Xi(X)p/46,XX; кариотипа *mos*45,X/47,XXX/46,XX; кариотипа с радиальной X-хромосомой – *mos* 45,X/46,XX, r/46,XX.

У больных с синдромом Прадера-Вилли (СПВ) был установлен мозаичный мужской и женский кариотип с микроделецией длинного плеча 15 хромосомы – *mos* 46,XY,del (15)(q11-13)/46,XY; *mos* 46,XX,del (15)(q11-13)/46,XX. Спонтанный уровень хромосомных нарушений у больных с синдромом Прадера-Вилли составил 2,52 %, что в 1,5 раза выше, чем в группе здоровых сверстников (1,95 %). У больных мальчиков значимо чаще регистрировалось увеличение частоты преждевременного расхождения центромер (0,42% у больных с СПВ; $\chi^2 = 4,77$; $p < 0,05$) и делеции короткого плеча (0,42 % у больных с СПВ; $\chi^2 = 4,77$; $p < 0,05$) при полном отсутствии данных нарушений у здоровых лиц.

Выводы. Таким образом, проведение цитогенетического исследования позволило установить кариотип и уровень хромосомных aberrаций обследованных пациентов.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

Баянова М. Ф., Камалиева Б. О., Жумажанова Д. К., Мулеван Л. И., Абильдинова Г. Ж.
Национальный научный центр материнства и детства, Астана, Казахстан

Введение. Определение специфических генетических изменений лейкозных клеток позволяет судить о типе лейкозного процесса и прогнозировать течение острых лейкозов у детей.

Цель. Изучение эффективности комплексного использования стандартного цитогенетического (СЦИ) и молекулярно-цитогенетического методов диагностики (FISH) при диагностике острых лейкозов у детей.

Материалы и методы исследований. Материалом для исследования явились клетки костного мозга пациентов с острыми лейкозами. При культивировании клеток костного мозга применялся стандартный метод кратковременного культивирования с учетом оптимальной плотности клеток. Молекулярно-цитогенетические исследования были проведены в аккредитованной лаборатории, соответствующего стандарту СТ РК ИСО 15189-2008. Интерпретацию анализов осуществляли по Международной номенклатуре ISCN (2013).

Результаты и обсуждение. Были изучены 344 кариотипа костного мозга детей с острыми лейкозами, среди которых 80 % (275) детей были с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) и 20 % (69) с острыми миелобластными лейкозами (ОМЛ). Изменения кариотипа бластных клеток костного мозга были обнаружены в 55 случаях, причем 65 % случаев характерные для ОЛЛ. Спектр хромосомного профиля острых лейкозов был представлен структурными (82 %) и числовыми (18 %) цитогенетическими нарушениями кариотипа. Среди наиболее частых цитогенетических аномалий при ОЛЛ были выявлены транслокации t(9;22)(q34;q11) в 12 случаях, транслокации t(4;11)(q21;q23) в 8 случаях, трисомия 21 хромосомы в 6 случаях. Наиболее частой причиной ОМЛ были транслокации t(8;21)(q22;q22) в 11 случаях, трисомия 8 хромосомы в 6 случаях. Молекулярно-цитогенетический метод (FISH) был использован в комплексе со СЦИ, при котором BCL/ABL был определен в 35% случаев ОЛЛ, а RUNX1/RUNX1T1 в 25% случаев при ОМЛ, как результат слияния кодирующих областей двух генов.

Выводы. Таким образом, использование цитогенетического и молекулярно-цитогенетического методов диагностики острых лейкозов позволяет дифференцировать не только форму лейкоза, но и мониторить лечение заболевания.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Безродная А. И.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина, e-mail: tgc@ukr.net

Введение. Антигенспецифические иммунные механизмы патогенеза бронхиальной астмы (БА) опосредованы Т-клетками. Этот процесс ассоциирован с аллельными вариантами генов интерлейкинов. Важным для болезней полигенной природы является изучение возраста манифестации, который имеет диагностическое и прогностическое значение. Так ранний или поздний дебют патологии коррелирует с манифестацией заболевания у потомства, в частности, при БА, вследствие чего возникает антиципация: у потомка болезнь начинается в более раннем возрасте, чем у родителя. Знание точных количественных характеристик возрастного проявления болезни может использоваться в генетическом прогнозировании и задавать ориентиры при планировании профилактических мероприятий, которые до и после возрастной манифестации болезни имеют разное клинико-генетическое содержание.

Цель исследования – оценить коэффициент корреляции между возрастом манифестации БА у родителей и потомков и частоты генотипов IL4 C-589T, IL17F His-161 Arg у пробандов с разными степенями тяжести БА.

Материалы и методы исследования. Анализировался полиморфизм генов IL4 (C-589T), IL17F (His-161 Arg) на базе ХСМГЦ методом ПЦР с помощью тест-систем ООО НТП «Литех». Генеалогическая информация о 269 больных БА (165 женщин и 104 мужчины). Возраст женщин от 18 до 85 лет, возраст мужчин от 19 до 80 лет. В 70 родословных имелись данные о возрасте манифестации заболевания у пробанда и родителя. Распределение возраста манифестации заболевания во всех группах соответствовало нормальному закону распределения Гауса. Вычислен коэффициент корреляции Пирсона (r) и его статистическая ошибка (s_r). Проверка статистических гипотез о равенстве коэффициентов корреляции в парах родственников проведена с помощью t критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. По вышеуказанным генам зафиксировано носительство нормального аллеля с большей частотой, чем полиморфного для представителей с легкой интермитирующей БА. Носители Htzg-полиморфизма по гену IL17F чаще встречаются среди тяжелой персистирующей формы. По гену IL4 вышеуказанный полиморфизм встречается с одинаковой частотой у больных с I и IV формами тяжести, II и III формами тяжести.

Между возрастом манифестации БА у родителей и потомков в изученной выборке имеется прямая связь. Величина коэффициента корреляции для пар родитель-потомок составляет 0,54 ($p < 0,001$). Наблюдается вариация коэффициентов корреляции в зависимости от пола больных. Самая сильная коррелятивная связь была обнаружена в парах «мать-потомок» ($r = 0,73$). В парах «отец-потомок» этот показатель в два раза меньше ($r = 0,36$). При сравнении этих показателей между собой для достижения порогового значения уровня значимости $p_1 = 0,05$ (5%) мощности критерия не хватило. Однако полученный результат ($t_{\text{фактическое}} = 1,8$) показывает, что наблюдается тенденция большего сходства потомка с матерью, чем с отцом. Более высокая степень сходства потомков с родителем женского пола по сравнению с родителем мужского пола, хорошо известно в генетике и получило название «материнский эффект».

Вывод. Знание точных количественных характеристик возрастного проявления болезни может использоваться в медико-генетическом консультировании. Носители Htzg-полиморфизма по гену IL17F чаще встречаются среди тяжелой персистирующей формы. Hmzg полиморфизм по аллелю C-589T гена IL4 не встречается среди больных с I и III формами тяжести.

СБАЛАНСИРОВАННЫЕ ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ В СЕМЬЯХ С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Бугаева Е. В., Ткачева Т. М., Иванова И. Б., Дворниченко Н. С., Рубинская Н. В., Квитчатая Н. Н.

*Харьковский национальный медицинский университет,
Харьковский специализированный медико-генетический центр,
Харьков, Украина, e-mail: tgc@ukr.net*

Введение. В современном медико-генетическом консультировании значительное место занимает обследование супружеских пар с репродуктивными потерями. Генетические причины играют большую роль при невынашивании беременности. Примерно у 3-5 % супругов с привычным невынашиванием беременности обнаруживаются хромосомные аномалии, самыми частыми из которых являются сбалансированные реципрокные транслокации или робертсоновские транслокации.

Реципрокная транслокация не проявляется у носителя фенотипически, так как при этом сохраняется баланс генов. При потере двумя акроцентрическими хромосомами коротких плеч и соединении их центромерами может образовываться одна метацентрическая хромосома. Такие транслокации называются робертсоновскими.

Материалы и методы исследований. Цитогенетическое исследование проводилось методом культивирования лимфоцитов периферической крови *in vitro* по стандартным методикам.

Результаты исследований и их обсуждение. Проведен сравнительный анализ сомато-генетического, клинко-генеалогического и цитогенетического обследования 10 супружеских пар, обратившихся в ХСМГЦ за последние 5 лет с репродуктивными потерями.

У всех мужчин из обследуемых пар был обнаружен кариотип 45,XY,der(13;14)(q10;q10), у двух из которых в генетическом анамнезе был поставлен диагноз бесплодие I (мужской фактор). У двух других мужчин с таким же кариотипом был диагноз при обращении хромосомная патология у первого ребенка и множественные врожденные пороки развития у ребенка. У женщин из анализируемой группы были различные варианты робертсоновских транслокаций, у всех был диагноз при направлении невынашивание беременности. У женщины из супружеской пары с кариотипом 45,XX,der(14;14)(q10;q10) в анамнезе наблюдалось 5 самопроизвольных аборт. У пациентки с кариотипом 45,XX,der(14;21)(q10;q10) в анамнезе было рождение ребенка с болезнью Дауна.

Предполагают, что у пациентов с транслокациями возрастает вероятность рождения детей с хромосомной патологией, моногенными заболеваниями, врожденными пороками развития, а также с болезнями геномного импринтинга. Носители структурно аномальных хромосом, в частности робертсоновских транслокаций, являются группой повышенного риска возникновения однородительских дисомий, которые являются одним из проявлений геномного импринтинга и определяются как дифференциальное выражение генов на основе их родительского происхождения.

Выводы. Наши результаты согласуются с уже имеющимися данными о значимости робертсоновских транслокаций в репродуктивных потерях у супружеских пар. Полученные данные подтверждают необходимость проведения каждой супружеской паре с нарушением репродуктивной функции и бесплодием медико-генетического консультирования с обязательным цитогенетическим обследованием.

ДОСВІД ПОПУЛЯЦІЙНОГО МОНІТОРИНГУ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ЗА МІЖНАРОДНИМИ СТАНДАРТАМИ У ТРЬОХ ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ

Вертелецький В.⁽¹⁾, Євтушок Л.^(1,2), Зимак-Закутня Н.^(2,3), Калінка С.^(1,4), Сосинюк З.^(1,2)

⁽¹⁾Міжнародний благодійний фонд «ОМНІ- мережа для дітей», м. Рівне, Україна

⁽²⁾Рівненський обласний клінічний лікувально- діагностичний центр імені Віктора Поліщука, м. Рівне, Україна

⁽³⁾Хмельницький міський перинатальний центр, м. Хмельницький, Україна

⁽⁴⁾Волинське обласне дитяче територіальне медичне об'єднання, м. Луцьк.

Вступ. Вроджені вади розвитку (ВВР) є однією з головних причин малюкової смертності, захворюваності та інвалідності, а тому суттєво впливають на стан здоров'я населення. Системи популяційного моніторингу ВВР відіграють важливу роль у зборі даних про ВВР, а також надають можливість здійснювати науковий аналіз і оцінювати ефективність методів опіки та запобігання.

Мета. Визначити популяційні частоти ВВР. Створити мережу для співпраці та інфраструктуру з метою досліджень причин виникнення ВВР, впровадження профілактичних ініціатив, лікування дітей і опіки їх родин.

Матеріали і методи. Для реалізації поставлених завдань було обрано три основні стратегії:

1) стажування лікарів (насамперед, медичних генетиків, неонатологів) та англомовних інформаційних спеціалістів;

2) створення ресурсних інформаційних ОМНІ- центрів з особливою увагою до електронних джерел інформації і телекомунікації, україномовної сторінки в IBIS – Міжнародних інформаційних системах з вроджених вад розвитку (<http://www.ibis-birthdefects.org/start/ukrainian/index.htm>);

3) підтримка партнерства на національному і міжнародному рівнях. Об'єм даних про ВВР, які збираються, відповідає вимогам МОЗ України, а також Міжнародної Палати Систем Моніторингу і Досліджень ВВР (ICBDSR), Європейської організації систем моніторингу ВВР – ЄВРОКАТ (EUROCAT), Спільної Ініціативи з Дослідження Порушень Фетального Алкогольного Спектру (CIFASD).

Результати та їх обговорення. У співпраці з МБФ «ОМНІ- мережа для дітей» та міжнародними партнерами у Волинській, Рівненській і Хмельницькій областях створено популяційні реєстри новонароджених дітей і системи активного популяційного моніторингу ВВР за міжнародними стандартами, які не тільки є важливим джерелом даних в системі МОЗ України, але й додають українські дані до світових систем, відкриваючи шляхи для участі у міжнародних дослідницьких проектах. Збір та аналіз даних, що проводиться за методологією ЄВРОКАТ та ICBDSR дозволяє контролювати їх повноту і якість, відслідковувати частоти ВВР та часові тренди, а також знаходити контрасти в їх пропорціях. Завдяки успішному впровадженню активного популяційного моніторингу «Україна: Програма запобігання ВВР ОМНІ- мережі» стала членом цих організацій.

Впровадження в Україні активного популяційного моніторингу ВВР за міжнародними стандартами, на нашу думку, є успішним. У процесі моніторингу створюються ресурси для кращого розуміння причин виникнення ВВР в Україні і, відповідно, здійснення більш ефективної профілактики та реалізації наукових проектів і досліджень.

Висновки. Отримані результати свідчать про важливість продовження, поглиблення і вдосконалення моніторингу ВВР. У процесі моніторингу лікарі – неонатологи, медичні генетики відіграють провідну роль, яка полягає у поєднанні раннього виявлення ВВР, пре- і постнатальної медичної опіки та профілактики.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ C677T MTHFR ТА A66G MTRR ПРИ ПАТОЛОГІЇ ЦНС

Волобуєва І. А.

Харківський спеціалізований медико-генетичний центр, м. Харків, Україна, e-mail: tgc@ukr.net

Вступ. З 2008 року в ХСМГЦ вивчається вплив поліморфних варіантів генів системи фолатного циклу C677T MTHFR та A66G MTRR на ураження центральної нервової, серцево-судинної, шлунково-кишкової та скелетної систем (О.Я. Гречаніна, Ю.Б. Гречаніна, В.А. Гусар, І.А. Волобуєва). В продовження вивчення проблеми патології центральної нервової системи (ПЦНС), спираючись на той факт, що за даними генетичного моніторингу 2000 – 2006 рр. була виявлена частота захворювань, що значно перевищує світові дані, проведено дослідження по вивченню генетичної компоненти в розвитку патологічних станів, а саме досліджували розподіл генотипів та алелей, а також зустрічаємість комбінацій поліморфних варіантів генів C677T MTHFR та A66G MTRR, що є одним із факторів виникнення ПЦНС.

Матеріали та методи. У дослідженні прийняли участь 140 пацієнтів з різноманітною патологією ЦНС: затримка психомоторного розвитку, розлади аутистичного спектру, дефекти неавральної трубки, органічні і перинатальні враження ЦНС та ін. Молекулярно-генетичне дослідження проводилось на базі ХСМГЦ у три етапи. З венозної крові екстрагували ДНК експрес-методом за допомогою реагентів НПФ «Літех» згідно інструкції виробника, далі проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) (тест-системи для ампліфікації НПФ «Літех»), продукт ПЛР оцінювали в 3% агарозному гелі та з додаванням інтеркалюючого фарбника Sybr Green I в режимі реального часу.

Результати та обговорення. За геном C677T MTHFR спостерігався наступний розподіл генотипів: CC- 43,60%, CT – 48,60%, TT – 7,8%, частота патологічного алеля склала 0,32. За геном A66G MTRR – AA – 26,4 %, AG- 37,9%, GG – 35,7%, частота патологічного алеля – 0,54. Частота патологічного алеля гена C677T MTHFR в групі обстежених дещо вища ніж в загально-популяційній вибірці (0,27). Серед комбінацій генотипів найчастіше зустрічався гетерозиготний компаунд CT/ AG -19,3%, найрідше – гомозиготний компаунд TT/GG – 2,1%. У групі пацієнтів з ПЦНС гетерозиготний компаунд зустрічався частіше ніж в загально-популяційній вибірці (18,3%).

Висновки. Порівнюючи отримані дані з загально-популяційною виборкою можна зробити висновок про вклад мутації в гені C677T MTHFR на розвиток патології ЦНС як окремого чинника, та в комбінації з A66G MTRR у стані подвійної гетерозиготи. Дані можуть бути основою для встановлення причин вад розвитку та індивідуального підходу до лікування в кожному окремому випадку.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ НЕОНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА В УКРАИНЕ

Гречанина Е. Я., Будрейко Е. А., Кладченко Т. В.

*Харьковский специализированный медико-генетический центр,
г. Харьков, Украина, e-mail: tgc@ukr.net*

Введение. Аденогенитальный синдром (АГС) (врожденная дисфункция коры надпочечников, АГС) – группа заболеваний, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, которые участвуют в биосинтезе кортизола в коре надпочечниковых желез. Известно по меньшей мере пять наследственных дефицитов ферментов, обеспечивающих синтез стероидов: 21-гидроксилаза, холестеролдесмолаза, 3-β-гидроксистероиддегидрогеназа, 11-β-гидроксилаза, 17-α-гидроксилаза. Недостаточная активность каждого из этих ферментов обуславливает разнообразие клинических проявлений заболевания. 90-95 % всех случаев заболевания связано с дефицитом 21-гидроксилазы. Ранняя диагностика и своевременная терапия позволяет избежать тяжелых последствий: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, ошибки в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочек, бесплодия, нарушение полового созревания и роста.

Цель исследования. Установить популяционную частоту АГС в Украине, изучить ранние признаки АГС для адекватной тактики лечения.

Материалы и методы исследования. Неонатальный скрининг проводился путем определения уровня 17-ОН-прогестерона в сухих пятнах крови на специальной фильтровальной бумаге.

Результаты и обсуждение. В Харьковском специализированном медико-генетическом центре (ХСМГЦ) с 2012г. начат массовый скрининг новорожденных на АГС. За время проведения скрининга было обследовано 53036 детей из четырех областей Украины (Харьковской, Полтавской, Черниговской, Сумской). При первичном исследовании образцов новорожденных г. Харькова и области было выявлено 50 детей с повышенным уровнем 17-ОН-прогестероном, новорожденных г. Полтавы и области – 23, новорожденных г. Чернигова и области – 8, новорожденных г. Сумы и области – 41. При проведении ре-тестов у новорожденных г. Харькова и области получено 22 отрицательных результата, новорожденных г. Полтавы и области – 10, новорожденных г. Чернигова и области – 5, новорожденных г. Сумы и области – 28. Так как не во всех бланках был указан гестационный возраст новорожденных при заборе первичного материала, при проведении второго этапа скрининга уточнялся гестационный возраст, и принималось решение о необходимости проведения ре-теста.

В 2012 г. был выявлен и установлен диагноз у одного ребенка. У новорожденного (мальчик доношенный) при первичном скрининге уровень 17-ОН-прогестерона был 94,8 нг/мл, при проведении ретеста уровень 17-ОН-прогестерона был 239 нг/мл. Ребенок был обследован в ХСМГЦ врачом-генетиком и эндокринологом, установлен диагноз АГС и назначено лечение. При проведении медико-генетического консультирования было установлено, что в этой семье у сибса пробанда (девочка 12 лет) в трехлетнем возрасте в ХСМГЦ был установлен диагноз АГС, вирильная форма.

В 2013г. в ХСМГЦ был выявлен еще один ребенок (мальчик доношенный). Диагноз АГС был установлен ребёнку в перинатальном центре, куда он был госпитализирован для уточнения диагноза в связи с ухудшением состояния здоровья. Уровень 17-ОН-прогестерона в сухих пятнах крови составлял 48,8 нг/мл на фоне приема преднизалона и кортинефа.

Выводы. Как можно более быстрая доставка первичных образцов крови в лабораторию и быстрое проведение ретестов, в случае необходимости, корректное заполнение бланков, строгое соблюдение алгоритма проведения процедуры исследования, позволяет своевременно установить диагноз у пациентов как с сольтерьющей формой, так и вирильной формой до того, как разовьется острая надпочечниковая недостаточность. Дальнейшая оптимизация проведения скрининга позволит минимизировать последствия и улучшить качество жизни детей и в последствии взрослых с АГС.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ. ДОСВІД 26-РІЧНОГО СКРИНІНГУ

Гречанина О. Я., Показій Н. О.

*Харківський національний медичний університет, Український інститут клінічної генетики,
Харківський спеціалізований медико-генетичний центр, tgc@ukr.net*

Вступ. Фенілкетонурія (ФКУ) - одна з найкраще вивчених хвороб, що відносяться до спадкових порушень обміну речовин (СПОР). Це дефект метаболізму амінокислоти фенілаланіну (ФА). Класична ФКУ - аутосомно-рецесивне захворювання, яке обумовлене мутацією гена фенілаланін-4-гідроксилази (PAH), локалізованого на 12q24 [2]. В PAH локалізовано більше 100 мутацій, включаючи заміни, інсерції, делеції.

В 80-ті роки ХХ сторіччя були розроблені методи молекулярної діагностики, які дозволили ідентифікувати мутації, що приводять до розвитку захворювання. В даний час відомо більше 300 мутацій, унаслідок яких розвивається ФКУ або гіперфенілаланінемія (ГФА). За допомогою цих методів з'явилася можливість виявляти гетерозиготних носіїв, що дуже важливо при проведенні медико-генетичного консультивання.

Мета. Визначити характер генетичної гетерогенності ФКУ в регіоні дослідження.

Матеріали та методи дослідження. Харківським спеціалізованим медико-генетичним центром (ХСМГЦ) спільно з Полтавською медико-генетичною консультацією була проведена молекулярно-генетична діагностика для визначення характеру мутацій в 42 родинах, що мають дітей, хворих на ФКУ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати дослідження та їх обговорення. В централізованій лабораторії ХСМГЦ за період проведення скринінгу з 1985 р. по теперішній час було обстежено 1380739 новонароджених 4-х областей України на ФКУ, виявлено 210 хворих: в Харківській області обстежено 642971 новонароджених, виявлено 78 хворих; в Полтавській області обстежено 284558 новонароджених, виявлено 53 хворих; в Чернігівській області обстежено 237458, виявлено 44 хворих; в Сумській області обстежено 215796 новонароджених, виявлено 35 хворих.

Як свідчать наведені дані найбільш висока частота спостерігається в Полтавській області (1:5369). Найбільш низька – в Харківській області (1:8243).

Аналіз зустрічаємості поліморфних алелів є найбільш інформативним для подальшого пошуку асоціацій ДНК-маркерів зі схильністю до спадково обумовлених хвороб в популяції. Селективний скринінг ДНК 42 родин з ФКУ дозволив визначити мутантний ген та підтвердити діагноз на молекулярному рівні.

Мутація R408W зустрічалась в 34 родин (81 %), у 23 (68 %) родин діти були гомозиготними носіями по мутації R408W. Мутація P281L зустрічалась в одній родині, мутація R158Q - в одній родині, мутація Y414C – в одній родині, мутація IVS10 – в одній родині, в 6-х родин була визначена не ідентифікована мутація. Дослідження генетичної гетерогенності дозволило визначити превалюючу мутацію для даної популяції, якою є мутація R408W.

З метою диференційної діагностики клінічних форм ФКУ, при виявленні гіперфенілаланінемії (ГФА), яка резистентна до лікування спеціалізованими продуктами харчування з низьким вмістом ФА, був проведений селективний скринінг атипичних форм ФКУ. Дослідження були виконані в лабораторії клінічної хімії та біохімії м.Цюрих, Швейцарія, проф. Нінад Блау. Досліджено 22 зразка крові (19 дітей з ГФА). Були отримані наступні дані:

- зниження активності дегідроптеринредуктази (ДГПР) – 9 (40,91 %),
- зниження рівня неоптерина – 10 (45,45 %),
- зниження рівня біоптерина – 2 (9,09 %),
- дефект ДГПР, редукція активності ферменту – 2 (10,53 %);
- часткова редукція активності, можливо, гетерозиготне носійство ДГПР – 4 (21,05 %) обстежених.

Висновки. Використання програм скринінгу дозволяє оцінити деякі особливості Північно-Східної популяції. Масовий скринінг дає можливість попередити розвиток важких клінічних проявів рецесивних порушень в популяції. Клініко-генетична оцінка новонароджених дозволяє не тільки виявити родини з вродженою та спадковою патологією, але й проводити ранню та індивідуальну корекцію порушень метаболізму в залежності від клініко-генетичної форми захворювання.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МІТОХОНДРІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Гречаніна Ю. Б., Гусар В. А.

Український інститут клінічної генетики ХНМУ, м. Харків, Україна, e-mail: mgc@ukr.net

Вступ. Поліорганність уражень при мітохондріальних порушеннях, прогресивний плин, тяжкий перебіг з кінцевою інвалідизацією, зростаюча кількість нозологічних форм, яким притаманні клінічний поліморфізм і генетична гетерогенність, наявність порушень енергетичного обміну не тільки при успадкованих, але і при набутих патологічних станах, ставили питання про визначення самого поняття мітохондріальної патології. І тільки інтенсивне вивчення мітохондріального геному і мітохондріальних хвороб дало можливість узагальнити це поняття і визначити його як МТХД – типовий патологічний процес, для якого не існує нозологічної і етіологічної специфічності (В.С. Сухоуков, 2007; І.Ф. Беленичев, В.І. Чернія, 2010) і вважати МТХД новим патобіохімічним механізмом нейродегенеративних розладів широкого спектру.

Мета дослідження. Вивчити фенотипові ознаки МТХД при різних етіологічних варіантах.

Матеріали і методи. Комплексне клініко-генетичне обстеження 203 пацієнтів із клінічно встановленим діагнозом МТХД (основна група - ОГ) і 142 особи без ознак МТХД (контрольна група – КГ). Проаналізовано 2445 молекулярно-генетичних досліджень поліморфізмів мтДНК та поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу та 49 «точкових» мутацій.

Результати дослідження. Аналіз фенотипу пацієнтів із МТХД виявив найбільш значущі зміни у м'язовій та нервовій системі. Клінічно спостерігалась різна ступінь м'язової гіпотонії, в окремих випадках – дистонії. Морфологічно ці клінічні ознаки характеризувались симптомом «червоних рваних волокон», при поляграфічному дослідженні в таких випадках відзначалось зниження ферментної активності, при електронній мікроскопії – знайдені структурні і кількісні зміни мітохондрій, що супроводжувались м'язовою слабкістю, підвищеною стомлюваністю, дифузними м'язовими болями, атрофією і гіпотрофією м'язів. Такі зміни в ОГ1 знайдені у 103 (60,10 %) пацієнтів, тоді як в КГ – лише у 17 (11,97 %) осіб мали слабке ураження м'язів. Знайдені зміни підтверджені статистичними розрахунками і демонструють різницю фенотипових ознак між основною і контрольною групами. Поглиблене вивчення стану центральної нервової системи у обстежених пацієнтів дозволило знайти широкий діапазон змін, який свідчить, з одного боку, про діагностичну значущість клінічних ознак ураження ЦНС для діагностики МТХД, з другого – про певну специфічність, притаманну мітохондріальним дисфункціям. Генералізоване порушення травлення пов'язане з мітохондріальною дисфункцією – нейро-шлунково-кишковою енцефалопатією (MNGIE-синдром). При цьому захворюванні дебют кишкових симптомів спостерігався у дитячому або у постпубертатному періоді і виявлявся у вигляді хронічної діареї, стазу, нудоти і блювання, що призводило до виснаження і кахексії. Електрофізіологічні дослідження виявляли захворювання нервової системи і внутрішніх органів поряд з порушенням серцевої провідності; біохімічно мав місце лактат-ацидоз. Позакишкові симптоми відзначались різноманітністю, однак усі вони були характерними для МТХД. Крім ураження ШКТ, відзначалась затримка росту; з боку головного мозку – лейкоцистозія, клінічно – атаксія, офтальмоплегія, птоз, нейросенсорна глухота. Ураження черепно-мозкових нервів супроводжувалось дизартрією, дисфонією, прозопоплегією, нерідко розвивалась блокада серця. У хворих спостерігалась нестерпність фізичних навантажень, слабкість і «рвані червоні волокна», виявлені при біопсії м'язів. Перебіг синдрому MNGIE у всіх спостереженнях (12 пацієнтів) в процесі лікування змінився із прогресивного на стан тривалої ремісії. Грудна клітина була зміненою у 109 пацієнтів ОГ1 (53,69 %), проти 46 осіб КГ (32,39 %) Ці дані свідчать про те, що при МТХД слабкість м'язового каркасу і вторинна сполучнотканинна дисплазія стають причинами скелетних порушень.

Висновки. Відмічене найчастіше включення в патологічний процес органів і систем при поліморфізмах мтДНК тРНК – лізін: 8697G/A; 8860G; 8701G/A; 8856G/A; 8860A (CRS); 8251G/A; 8472C/T; 8448T/C; 8994G/A; 8337T/C; 8794C/T; 8584G/A; 8701A/G та при амінокислотній заміні тРНК-лізін (syn, thr/ala, pro/leu, met/val, met/thr, his/tyr, ala/thr) при цьому енцефалопатії частіше були асоційовані із поліморфізмом тРНК-лізін та новими мутаціями (тРНК-лейцин) (3624 A/G; 3594C/T; 3705G/A; 3505A/G; 3552T/A). Ураження м'язової, травної, офтальмологічної, серцево-судинної, ендокринної системи частіше було асоційовано з поліморфізмами тРНК-лізін. Ці дані доводять клінічну значущість поліморфізмів мтДНК як негативних мутацій у формуванні клінічних ознак МТХД.

ВИВЧЕННЯ ОКРЕМИХ ПОПУЛЯЦІЙНО-ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ, ПРИТАМАННИХ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ

Гречаніна Ю. Б., Гусар В. А., Гречаніна О. Я.

Український інститут клінічної генетики ХНМУ, м. Харків, Україна, e-mail: mgc@ukr.net

Вступ. Вивчення окремих популяційно-генетичних маркерів, притаманних населенню України, дозволяє оцінити епідеміологію спадкових захворювань, механізми формування фенотипових ознак та взаємодії факторів, які формують геномне здоров'я. Проведено дослідження характеру поліморфізмів мтДНК та епідеміологію поліморфних варіантів генів фолатного циклу за допомогою молекулярно-генетичних методів.

Мета дослідження: вивчити окремі популяційно-генетичні маркери притаманні населенню України.

Матеріали і методи. За допомогою сомато-генетичного, молекулярно-генетичного методів досліджень вивчено 57 пацієнтів з клінічно встановленим діагнозом мітохондріальної дисфункції, 86 осіб контрольної групи і 200 осіб із популяції українців в трьох поколіннях.

Результати дослідження. Розрахунок частот гаплотипів у популяційній вибірці показав наявність вираженого європеїдного компонента, представленого відповідними гаплогрупами (H, U, J,

T, V, HV, pre-V, I, W, X, N), сумарна частота яких склала 95,6 % з розподілом на групи H-33,5 %, U-20,9 %, J-11,7 %, T-6,7 %, V-5,4 %, HV-3,7 %, pre-V-2,9 %, I-2,1 %, W-2,1 %, X-2,5 %, N-1,2 %. Найбільша поширеність належала гаплогрупам H, U, J, T (72,8 %). Виявлена монголоїдна домішка (гаплогрупи A, B, C, D і Z) із частотою 2,0 %. Аналіз отриманих даних продемонстрував наявність євроспецифічних гаплогруп мтДНК: H, pre-v, V, J, T, U5, I, W, X, частота яких була 24,0 %, 2,0 %, 2,0 %, 12,0 %, 16,0 %, 18,0 %, 2,0 %, 2,0 % і 8,0 % відповідно, сумарна частота становить 86,0 %. Азійські гаплогрупи C і A виявлені із частотою 4,0 %. Висока частота гаплогруп T(16,0 %), U5(14,0 %), X(8,0 %) у досліджуваній вибірці, у порівнянні з контрольною, ймовірніше обумовлена нестабільністю позицій 16189 (тип мутації T→C, групи типів мтДНК U, T, X) і 16294 (тип мутації T→C, групи типів мтДНК T, U, X), що втримуються в основних нуклеотидних мотивах даних гаплогруп. Вказані позиції змінюють швидкість темпів мутацій і тим обумовлюють високу частоту МТХД. Встановлені 55 поліморфних позицій із найбільш варіабельними 16189 і 16204, визначений поліморфізм в генах тРНК^{lys} та тРНК^{leu} кодуючого регіону. Поліморфізми в гені тРНК^{leu} знайдені в типах ГВСІ, які визначають гаплогрупи 3705G/A – H; 3624 A/G – J; 3594 C/T – X; 3336 T/C – N1a; 3552 T/A – C. Відмічена в окремих випадках наявність широкого спектру поліморфізмів, які характеризували гаплогрупу T (1888G/A, 8697 G/A, 8860G, 11251 A/G, 11719 G/A, 11812 A/G, 14766 C/T, 14905 G/A, 15326 A/G, 15452 C/A, 15607 A/G, 15928 G/A) у пацієнтів із м'язовою гіпотонією, яка перебігає прогресивно. Знайдені поліморфізми у пацієнтів із типами ГВС I мтДНК, які визначають гаплогрупи H (8860G, 15326A/G, 14553 C/T (Val→ile)) та X (14470 T/C, 17196 G/A), мутація комплексу ND5 12706 C (Phe→leu) дозволили припустити вплив генетичного фону як одного із додаткових механізмів мутаційного процесу.

Проведене дослідження генетичної епідеміології поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу у 200 новонароджених із популяції. Були вивчені генотипи та частоти алелів МТНFR C677T, A1298C, G1793A, MTRR A66G, RFC-1 G80A. Отримані дані свідчать про те, що українській популяції (у порівнянні із іншими популяціями) притаманна низька поширеність індивідів гомозиготних за алелем 677T МТНFR (7,04 %) і значна – за гетерозиготних 677CT (40,70%). Фермент МТНFR є ключовим ферментом не тільки для фолатного циклу, а і для метаболізму інших біологічно-активних процесів. Причетність мутації МТНFR C677T з одного боку до епігенетичних процесів, з другого – до маніфестації багатьох поширених хвороб доведена багаточисельними даними. Нами отримані дані про важливість взаємодії двох вивчених типів поліморфізмів - мітохондріального і поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу.

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МЕТИОНИНА В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СИНДРОМА ДАУНА

Гречанина Ю. Б., Ефремова О. А.

*Харьковский национальный медицинский университет,
Харьковский специализированный медико-генетический центр,
г. Харьков, Украина, e-mail: mgc@ukr.net*

Введение. В настоящее время, несмотря на развитие медико-генетического консультирования, пренатальной диагностики, частота синдрома Дауна (СД) в Украине остается стабильной. Хотя понимание СД как метаболической болезни до сих пор не распространено, с нашей точки зрения, увеличение дозы генов хромосомы 21 может быть причиной, биохимических нарушений, которые проявляются клеточной дисфункцией и формируют уникальный патогенез СД. Подавляющее большинство биохимических процессов в организме человека осуществляются в пределах циклов, среди которых фолатный цикл (ФЦ) занимает особое место, так как участвует в регуляции генной активности через феномен метилирования и влияет на многочисленные генетические процессы. Недостаток транссульфатирования гомоцистеина вследствие низкой активности цистатионин-бета-синтазы (CBS) ведет к формированию признаков соединительнотканной дисплазии (СТД) в симптомокомплексе гомоцистинурии. При СД, наоборот, имеет место тройная доза гена CBS. Поэтому мы предположили, что повышенная экспрессия признаков СТД у пациентов с СД может указывать на недостаточность метаболизма ФЦ, обусловленную носительством определенных генотипов по

полиморфным локусам метилентетрагидрофолат – редуктазы (*MTHFR* C677T) и метионин синтазы – редуктазы (*MTRR* A66G).

Цель исследования. Выявление возможного влияния полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла на метаболические и клинические изменения у пациентов с СД.

Материалы и методы исследования. Общая выборка составила 133 пробанда: основная группа – 81 ребенок с СД, контрольная группа 52 ребенка. Методы исследования: сомато-генетическое исследование с синдромологическим анализом, цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические исследования, статистические.

Результаты и обсуждение. Исследование полиморфных вариантов генов ферментов ФЦ позволило установить вероятную распространенность среди детей с трисомией по хромосоме 21 носителей AG генотипа гена *MTRR* (53,3% при 28,9% в контроле, $p < 0,05$), а в контроле - GG генотипа данного локуса (44,2% и 25,4%, $p < 0,05$). В структуре компаундов *MTHFR/MTRR* отмечено достоверное накопления среди детей с СД случаев 677CC/66AG (30,7% при 15,4% в контроле), тогда как в контроле - 677CT/66GG (30,8% и 8,0% соответственно).

У пациентов с СД из Харьковской популяции установлено статистически значимое повышение по сравнению с контролем частоты признаков соединительнотканых дисплазий: кожи и подкожно-жировой клетчатки (67,4% и 22,6%), черепно-лицевого скелета (90,2% и 35,1%), костно-мышечной системы (78,7% и 29,7%), развитие которых достоверно связан с наличием генотипов *MTHFR* N / *MTRR* Htzg и *MTHFR* Htzg / *MTRR* Htzg.

Исследование аминокислот позволило установить достоверное снижение уровня метионина у детей с СД (в 24,3% при 8,7% в контроле, $p < 0,05$), что соответствует патогенетическим характеристикам нарушения биогенеза метионина: при снижении активности фермента *MTRR*, вследствие наличия полиморфных вариантов гена. Установлены статистически значимые изменения признаков фенотипа, ассоциированные с низким уровнем метионина. Средний уровень гомоцистеина у больных с СД составил $4,5 \pm 1,2$ мкмоль/л, у детей контрольной группы - $5,3 \pm 1,4$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Таким образом, средний уровень гомоцистеина у пробандов с СД был достоверно (на 17,8%) ниже, чем у детей контрольной группы.

Выводы. Полученные результаты позволили сделать вывод, что на тяжесть течения СД влияют не только развитие гипогомоцистеинемии с последующей гипометионинемией и дефицитом метилирования, но и наличие низкофункциональных аллелей ФЦ, особенно в сочетании с дефицитом витаминов В₁, В₉, В₁₂. С одной стороны, это является теоретическим обоснованием целесообразности разделения больных на группы тяжести заболевания, а с другой – требует разработки программы индивидуализации терапии каждого больного.

ОПЫТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕДИАТРА И ГЕНЕТИКА В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

*Гречанина Ю. Б., Яновская А. А., Колосюк А. С., Канюка М. В.
Харьковский специализированный медико-генетический Центр, Украина*

Введение. Манифестация врожденных дефектов метаболизма часто провоцируется интеркуррентными заболеваниями; в связи с этим проводилось обследование детей с подозрительными на дефекты метаболизма симптомами в педиатрической клинике общего профиля.

Цель работы — изучить спектр нарушений метаболизма у детей, находящихся в педиатрической клинике общего профиля.

Материалы и методы. Проводилось обследование детей сотрудниками Украинского института клинической генетики и ХСМГЦ на базе стационара ОДКБ № 1.

Детям проводилось сомато-генетическое обследование, уточняющая лабораторная диагностика в лабораториях ХСМГЦ, клинико-генеалогический анализ; после уточнения диагноза назначалась метаболическая терапия.

Результаты и обсуждение. В детском стационаре общего профиля в 2012 году было консультировано генетиком и обследовано 140 детей; из них 50 детей были направлены на консультацию в связи с врожденными пороками развития. В остальных случаях причины направления были следующими: эписиндром, в сочетании с полиорганными нарушениями – 19 детей; неврологические

нарушения с отрицательной динамикой, угнетение ЦНС – 24 ребенка; геморрагический синдром с кровоизлияниями в головной мозг, надпочечники – 11 детей; а также гипотрофия либо паратрофия, гастроэнтероколит, гепатопатия, ацетонемические рвоты, ЗПМР, бронхиальная обструкция, кожные поражения.

У 10 из обследованных детей была впервые выявлена хромосомная патология; у 9 были диагностированы моногенные синдромы. 93 детям проведено обследование в лаборатории ХСМГЦ с целью уточнения характера обменных нарушений. Направлялись они с неврологическими, полиорганными нарушениями неясного характера, когда тяжесть состояния ребенка не могла быть объяснена выставленным диагнозом, анте-перинатальным поражением.

У детей с геморрагическими поражениями (кровоизлияния в головной мозг, надпочечники; геморрагии на коже; анемия), судорогами были исследованы гены фолатного цикла. Исследование проведено у 40 детей, полиморфные варианты генов выявлены у 38.

Кроме этих случаев, нарушения в обмене серосодержащих АК методом ВЭЖХ аминокислот, анализа мочи методом газовой хроматографии диагностированы у 8 детей.

Еще у 17 детей с подозрением на нарушение обмена аминокислот при исследованиях методом ВЭЖХ, ТСХ в 11 случаях выявлены другие аминоацидопатии; у 6 детей изменений не выявлено.

В 37 случаях проводилось исследование мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии – в основном это были дети в реанимационных отделениях с проявлениями церебрально-го угнетения, апное, аритмией, судорогами, синдромом полиорганной недостаточности, состояние которых не могло быть объяснено. Изменения были выявлены в 36 случаях, и лишь в одном исследовании изменений не выявлено.

Диагностированы врожденные дефекты метаболизма:

- миохондриопатии с резко выраженными нарушениями обмена в цикле Кребса, ферментах дыхательной цепи – 3 случая
- нарушения в обмене жирных кислот – 3 случая
- органические ацидурии – 2 случая (4-гидроксималяновая ацидурия – 1 случай, болезнь кленового сиропа 1 случай).

В остальных случаях в спектре органических кислот были выявлены умеренно выраженные изменения, требующие динамического наблюдения для уточнения диагноза:

- нарушениями обмена в цикле Кребса, ферментах дыхательной цепи – в 15 случаях
- кетоз – в 8 случаях
- нарушения в обмене серосодержащих аминокислот, кобаламина – в 7 случаях
- дефицит витаминов группы В – в 11 случаях
- нарушения в обмене нейротрансмиттеров – в 4 случаях
- нарушения в обмене пуринов, пиримидинов – в 3 случаях
- другие аминоацидопатии – в 4 случаях.

Уровень аммиака крови исследован у 21 ребенка, гипераммониемия выявлена в 18 случаях.

Уровень лактата крови исследован у 21 ребенка, лактат-ацидоз выявлен в 15 случаях.

Причиной направления детей с выявленными нарушениями обмена наиболее часто были: задержка в развитии, судороги, кома; желтуха; дыхательные, сердечно-сосудистые расстройства, ацетонемические рвоты.

При оценке фенотипа у детей с выявленными нарушениями обмена с большой частотой встречались следующие особенности: гипотрофия либо паратрофия, изменение формы головы, короткий либо клювовидный нос, короткая шея; дерматит; вальгусная деформация стоп, коленных суставов, относительное укорочение длинных трубчатых костей.

Выводы. Частота выявленных нарушений среди обследованных оказалась высокой по сравнению с общепопуляционными частотами. Это может быть связано с большой концентрацией детей с наследственной патологией в стационарах, так как катаболические состояния, являющиеся результатом инфекций, лихорадки, вакцинации, хирургические вмешательства могут инициировать манифестацию метаболического нарушения; а также с отбором детей для проведения обследования.

В связи с этим для уточнения диагноза и разработки адекватной метаболической терапии необходимо медико-генетическое консультирование с проведением уточняющей лабораторной диагностики.

ЗНАЧЕННЯ СОНОГРАФІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ МУКОВІСЦИДОЗУ

*Гончаренко Н. І., Лук'янова І. С., Тарасюк Б. А. **

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

*ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ **

Вступ. Муковісцидоз (МВ, CF; OMIM:219700) - спадкова поліорганна патологія, зумовлена мутацією в гені трансмембранного регулятора провідності CFTR. На сьогоднішній день в усьому світі профілактика спадкових хвороб має велике медико-соціальне значення. Своєчасна діагностика, ранній початок комплексного лікування, активне диспансерне спостереження хворих дозволяють уповільнити ранню інвалідизацію дітей та збільшити тривалість життя.

Мета визначити значення ехографії привушної залози для оцінки стану залозистих органів при захворюванні на муковісцидоз.

Матеріали і методи дослідження. Проведено обстеження 32 пацієнтів, з них – 12 пацієнтів (віком від 4 до 11 років), хворих на муковісцидоз та 20 дітей (віком від 3 до 12 років) – група контролю. Дослідження проводилось на ультразвукових приладах “Sonoline G-40”, “Acuson X3000 PE” (“Siemens”, Німеччина) з використанням лінійного датчика VF10-5 МГц. Вивчали пошарові зрізи паренхіми привушних залоз, що дозволило отримати чітке зображення як поверхневих, так і глибоких відділів залози. Оцінювали ехографічні показники стану поверхні та текстури паренхіми привушної залози: стан капсули, контури залози, структура та ехогенність, наявність додаткових включень.

Результати та їх обговорення. При ультразвуковому дослідженні у дітей групи контролю привушні залози мали рівний контур, однорідну структуру, середню ехогенність, капсула не візуалізувалась, додаткові утвори не виявлялись. У 50 відсотків пацієнтів основної групи (4 пацієнти з легким ступенем тяжкості, 2 пацієнти – з середнім ступенем) виявлено підвищення ехогенності залози, неоднорідність структури з крапчатими гиперехогенними включеннями, контури рівні, капсула не візуалізувалась. У 33,3 % (4 дітей із середнім ступенем тяжкості) додатково виявлені лінійні гиперехогенні включення. У 16,7% (2 дітей із високим ступенем тяжкості) привушні залози мали неоднорідну структуру, підвищену ехогенність, ущільнену капсулу та нерівні контури. Виявлені ехографічні показники позитивно корелювали з показниками потової проби.

Висновки. УЗД привушних залоз може бути використане як допоміжний критерій оцінки ураження залозистих органів при захворюванні на муковісцидоз.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ПРИРОДА НОВИХ МІКРОДЕЛЕЦІЙНИХ/МІКРОДУПЛІКАЦІЙНИХ СИНДРОМІВ З ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЮ НЕДІЄЗДАТНІСТЮ

*Грищенко Н.В.¹, Бичкова Г.М.², Зимаць-Закутня Н.О.³, Пацкун Е.Й.⁴, Бровко А.О.⁵,
Тавокіна Л.В.⁵, Лебедєв І.Н.⁶, Лівшиць Л.А.⁷*

¹Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ, Україна.

²ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини» НАМН України, Київ, Україна

³Хмельницька обласна медико-генетична консультація, Хмельницький, Україна

⁴Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака, Ужгород, Україна

⁵Клініка ISIDA, Київ, Україна

⁶ФДБУ «НДІ медичної генетики» СВ РАМН, Томськ, Росія

⁷Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ, Україна.

Вступ. Останнім часом значного прогресу було досягнуто в дослідженнях асоціації варіацій числа копій генів (CNV – copy number variation) з розвитком різних неврологічних захворювань завдяки впровадженню новітніх технологій кількісного повногеномного аналізу, в т.ч. порівняльної повногеномної гібридизації (CGH-аналіз). За результатами CGH аналізу було описано низку нових неврологічних та нейропсихічних синдромів, до розвитку яких призводять геномні реорганізації

типу CNV. Також ідентифіковано нові чутливі до дози гени-кандидати, залучені у розвиток і функціонування центральної нервової системи.

Мета роботи. Ідентифікація нових патогенних геномних реорганізацій типу CNV, дослідження їх молекулярно-генетичної природи та асоціації з клінічними проявами у пацієнтів з інтелектуальною недієздатністю (ІН) неясного генеза.

Матеріали і методи. Клініко-генеалогічне дослідження пацієнтів з ІН, цитогенетичне та молекулярно-генетичне дослідження геномних реорганізацій та аналіз їх походження в зразках ДНК пацієнтів за допомогою CGH-аналізу на мікрочипах високої роздільної здатності, повнохромосомного FISH-аналізу, кількісної ПЛР у реальному часі, біоінформаційний аналіз результатів.

Результати та обговорення. У пацієнтів з різним ступенем інтелектуальної недієздатності, затримкою розвитку та мови ідентифіковано нові, унікальні, можливо патогенні CNV. У 5 пацієнтів виявлено делеції *de novo* хромосомної ділянки 16p11.2-12.2 різної протяжності та у 2 - геномні реорганізації хромосомної ділянки 10q25.3-26.3, які були успадковані у складі незбалансованих транслокацій від здорових батьків-носіїв сбалансованих хромосомних реорганізацій. Показано, що делеції ділянки 16p11.2 асоційовані із порушеннями розвитку мови – синдром дитячої апраксії мови (CAS syndrome - childhood apraxia of speech) та зниженням інтелекту середньої тяжкості (IQ 68-45), в той час як делеції ділянки 16p12.2 виявлено у пацієнтів із важкою інтелектуальною недієздатністю (IQ 30) та затримкою розвитку. Також встановлено, що як делеція так і дуплікація ділянки 10q25.3-26.3 асоційовані з розвитком важкої синдромальної ІН (IQ 18 та 43, відповідно), що свідчить про наявність в цій хромосомній ділянці чутливих до дози генів, зміна геномних копій яких призводить до порушень ЦНС.

Подальше дослідження цих реорганізацій, особливо порівняльний аналіз асоціації генотип-фенотип у хворих із різними за розміром CNV в однакових хромосомних локусах дозволить видокремити спільні ділянки та ідентифікувати нові гени, залучені в патогенез ІН. Зараз аналіз отриманих результатів триває.

Висновки. Ідентифіковано нові патогенні геномні реорганізації в хромосомних ділянках 16p11.2-12.2 та 10q25.3-26.3, які асоційовані порушеннями розвитку і функціонування ЦНС. Ці порушення призводять до розвитку нових синдромальних форм ІН.

Дослідження виконувалися в рамках проекту CHERISH, 7-ї Рамкової програми ЄС (угода № 223692).

ПОКРАЩЕННЯ РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ ДІТЕЙ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВПЛИВУ АЛКОГОЛЮ

*Євтушок Л. С.^(1,6), Зимак-Закутня Н. О.^(2,6), Долгов В. Б.⁽²⁾, Коваль Р. І.^(2,4),
Куліковський Я. А.⁽¹⁾, Плотка Л. Д.⁽¹⁾, Ціж О. С.⁽¹⁾, Шевчук О. В.⁽³⁾,
Christina Chambers⁽⁵⁾, Kenneth Lyons Jones⁽⁵⁾, Wladimir Wertelecki⁽⁶⁾*

⁽¹⁾Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр імені Віктора Поліщука,
м. Рівне, Україна;

⁽²⁾Хмельницький міський перинатальний центр, м. Хмельницький, Україна;

⁽³⁾Рівненська обласна дитяча лікарня, м. Рівне, Україна;

⁽⁴⁾Хмельницька міська дитяча лікарня, м. Хмельницький, Україна;

⁽⁵⁾Department of Pediatrics, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA;

⁽⁶⁾Міжнародний благодійний фонд «ОМНІ-мережа для дітей», м. Рівне, Україна.

Вступ. Вплив алкоголю під час вагітності – одна з основних причин вроджених вад і порушень розвитку у дітей, серед яких фетальний алкогольний синдром (ФАС) є найбільш важким. Рання діагностика ФАС сприяє застосуванню спеціальних програм раннього втручання, що має позитивний вплив на розвиток дітей.

Мета. Визначити популяційну частоту ФАС та оцінити стан раннього виявлення дітей, які зазнали пренатального впливу алкоголю.

Матеріали і методи. За сприяння міністерства охорони здоров'я України, міжнародного співробітництва та співпраці з міжнародним благодійним фондом «ОМНІ-мережа для дітей», з 2000 року у Рівненській області та з 2002 року у Хмельницькій області запроваджена система популяційно-

го моніторингу ВВР за міжнародними стандартами, включаючи ФАС. На кожного новонародженого у Рівненській та Хмельницькій областях лікарі-неонатологи заповнюють реєстраційну форму «Повідомлення про народження дитини та наявність вроджених вад розвитку» («Повідомлення»), яка містить, зокрема, інформацію про ризик пренатального впливу алкоголю. Ці реєстраційні форми систематично переглядаються медичними генетиками. У 2005 році Європейська організація систем моніторингу вроджених вад розвитку (EUROCAT) надала статус повного члена нашій програмі («Україна: Програма запобігання вродженим вадам розвитку ОМНІ- мережі»). Членство у EUROCAT дає змогу порівнювати частоти ФАС у країнах Європи. У 2005 році започатковане партнерство з міжнародним консорціумом з дослідження порушень фетального алкогольного спектру (CIFASD). Було проаналізовано 208772 проспективно зібраних неонатальних «Повідомлень», клінічні дані щодо діагнозу та дані щодо фаху лікаря, який вперше запідозрив наявність у дитини ФАС. Також проаналізовано результати систематичного скринінгу 11909 вагітних жінок щодо вживання алкоголю. Пріоритетним напрямком нашої діяльності також є освітні програми для медичних фахівців, зокрема, лікарів- неонатологів та широкого загалу щодо діагностики і запобігання ФАС.

Результати. За 2005- 2011 рр. лікарі Рівненської і Хмельницької областей діагностували ФАС у 120 дітей. У 37 випадках діагноз вперше був запідозрений при первинному неонатальному огляді, а у 26 випадках – медичними генетиками. Слід зазначити, що у 48% випадків ФАС був вперше запідозрений лікарями-неонатологами відділень патології новонароджених і педіатрами. У Будинках дитини перебували 43 (35,8%) дітей із ФАС. 10 (8,3%) дітей із ФАС померли у віці до 1 року. За результатами скринінгу вагітних жінок, 9,2% дітей знаходилися у групі ризику щодо пренатального впливу алкоголю та потребували ретельного огляду неонатологами та нагляду педіатрами.

Висновок. Згідно результатів наших досліджень, популяційна частота ФАС у Рівненській і Хмельницькій областях за 2005- 2011 рр. є однією з найвищих у Європі- 5,46 на 10000 народжених. Лікарі- неонатологи, які здійснюють первинний огляд новонародженої дитини, відіграють дуже важливу роль у ранній діагностиці ФАС. Завдяки проведеним тренінгам з діагностики ФАС для лікарів- неонатологів, педіатрів, генетиків та скринінгу вагітних жінок щодо вживання алкоголю у Рівненській і Хмельницькій областях покращилося раннє виявлення дітей із ФАС.

MLPA-АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

*Камалиева Б. О., Боровикова А. В., Сатиева А. А., Шевцов А. Б., Абильдинова Г. Ж.
Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана, Республика Казахстан*

Введение. Спинальная мышечная атрофия (СМА) представляет собой аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся дегенерацией α -мотонейронов передних рогов спинного мозга. Принято выделять три основные формы СМА: атрофию Вернига-Гофмана, атрофию Кугельберга-Веландера и промежуточную форму. Известно, что эти клинические формы обусловлены делецией в гене SMN (survival motor neurons), имеющем 2 копии теломерную - SMN1, и центромерную - SMN2. Обнаружение делеции 7 и/или 8 экзонов гена SMN1 в гомозиготном состоянии позволяет подтвердить диагноз СМА у больного, а повышение количества копий гена SMN2 способно компенсировать нехватку белка SMN, приводя к смягчению течения заболевания (формы II-III), в то время как отсутствие гена NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein gene) указывает на крупную делецию в локусе SMN.

Цель: изучить значение мутаций в генах SMN1, SMN2 и NAIP в диагностике спинальной мышечной атрофии и определить связь между мутацией и тяжестью клинических проявлений.

Материалы и методы. Было обследовано 38 детей с подозрением на спинальную атрофию Вернига-Гофмана и Кугельберга-Веландера. Из цельной крови пациентов была выделена геномная ДНК с применением набора Wizard® Genomic DNA Purification kit (Promega). В дальнейшем была проведена диагностика с использованием метода MLPA на 96-капиллярном автоматическом анализаторе 3730xl DNA Analyser.

Результаты и обсуждение. Методом MLPA-анализа подтверждены мутации в генах SMN1, SMN2 и NAIP у 14 из 38 обследованных детей. В результате, у 4 из 5 обследуемых с амиотрофией Вернига-Гофмана обнаружены делеции 7 и/или 8 экзонов генов SMN1 и SMN2, и у одного пациента диагностирована делеция 7 экзона гена SMN1, а также делеция гена NAIP5. У 8 пациентов из 9 с болезнью

Кугельберга-Веландера виявлені делеції 7 и/или 8 екзонов гена SMN1 с увеличением числа копий гена SMN2, и у одного пациента была выявлена делеция 7 экзона генов SMN1 и SMN2.

Выводы. Таким образом, метод MLPA позволяет не только подтвердить диагноз спинальной амиотрофии, но и уточнить клиническую форму СМА в зависимости от выявленных изменений в генах SMN1, SMN2 и NAIP.

ЧАСТОТА ТА СПЕКТР ХРОМОСОМНИХ АБЕРАЦІЙ, АСОЦІАЦІЙ АКРОЦЕНТРИЧНИХ ХРОМОСОМ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

Ковальчук Л. Є., Кочерга З. Р.

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Івано-Франківськ, Україна

Вступ. Зростання мутагенного забруднення довкілля негативно впливає на розвиток ембріона та плода, формування генотипу та фенотипу майбутньої дитини. Важливою кількісною характеристикою соматичного мутагенезу є частота спонтанних хромосомних аберацій (ХА).

Мета дослідження: встановлення частоти та спектру ХА, асоціацій акроцентричних хромосом (ААХ) у здорових новонароджених та при затримці внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) з різних екологічних районів Прикарпаття.

Матеріал і методи досліджень. Матеріалом для дослідження були метафазні пластинки лімфоцитів пуповинної крові 187 здорових новонароджених та 181 новонародженого зі ЗВУР з різних районів Івано-Франківської області.

Результати досліджень та їх обговорення. Загальна частота ХА у новонароджених із ЗВУР була у 1,12 рази більшою, ніж у здорових новонароджених з усіх досліджуваних районів. Встановлено відмінність спектру ХА в районах з хімічним і радіаційним забрудненням у всіх новонароджених. Частота клітин з ААХ, як один з показників імуногенетичного статусу, переважала у новонароджених із ЗВУР, особливо у новонароджених із зон хімічного та радіаційного забруднення. Середня частота асоціацій на одну клітину у дітей із ЗВУР була більшою у зоні екологічного комфорту у 1,19 рази, у зонах хімічного та радіаційного забруднення відповідно у 1,14 та 1,23 рази ($p < 0,05$) на противагу до здорових новонароджених. Число асоційованих хромосом в одній клітині було найнижчим у здорових новонароджених із зони екологічного комфорту. Таким чином, синдром ЗВУР є мультифакторною патологією, в реалізації якої важливу роль відіграють спадкові і зовнішні чинники середовища. Частота ХА корелювала з показниками частоти ААХ (варіювали від 0,68 до 0,84), що підтвердило вплив екологічних умов проживання на імуногенетичний статус та адаптивні можливості новонароджених.

Висновки:

- 1) доведено перевагу хромосомних аномалій та здатності до ААХ у новонароджених із ЗВУР;
- 2) встановлено зростання частоти спонтанних ХА та ААХ у новонароджених з екологічно несприятливих районів.

ГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ХВОРИХ НА ПАРКІНСОНІЗМ В УКРАЇНІ

Коляда О. К.

Інститут Геронтології НАМН України, Київ, Україна

Вступ. Хвороба Паркінсона (ХП) відноситься до числа найбільш важких і поширених нейродегенеративних захворювань людини, характеризується хронічним прогресуючим перебігом, порушенням функції базальних гангліїв і важкою інвалідизацією хворих. При аналізі великих вибірок хворих було доведено, що наявність позитивного сімейного анамнезу є одним з провідних факторів ризику розвитку ХП. Для паркінсонізму є чітка тенденція до внутрішньосімейного накопичення випадків захворювання, а позитивний сімейний анамнез був знайдений у 10–24% хворих, причому ризик виникнення хвороби серед родичів першого ступеня споріднення варіює від 4 до 10%, значно перевищуючи (в 2–7 разів) загальнопопуляційний, що говорить про актуальність пошуку генів що приймають участь у розвитку захворювання.

Метою роботи є дослідження ролі поліморфних варіантів ряду генів та довжини теломер у розвитку хвороби Паркінсона.

Матеріалом для дослідження були зразки крові 216 пацієнтів з ХП та 300 осіб без неврологічних захворювань. Генотипування проводили методами ПДРФ, ПЛР в реальному часі та секвенування.

Результати. В результаті роботи створено банк ДНК пацієнтів з встановленим діагнозом ХП та людей відповідного віку без неврологічних порушень з України. Вперше в Україні проведено генотипування за мажорними мутаціями генів спадково-сімейних форм паркінсонізму (PRKN, LRRK2, SNCA, GBA) та генів CYP1A1, GSTM1, та APOE серед даної групи пацієнтів. Вперше у пацієнтів з України визначена довжина теломерних ділянок в лейкоцитах та клітинах буккального епітелію.

Висновки. За результатами роботи можна зробити висновок про те, що в Україні наявні специфічні мажорні мутації в гені PRKN та GBA що призводять до розвитку ХП, в той час як поширені в Європі мутації в гені LRRK2 не зустрічаються в українській популяції. Виявлено підвищений ризик розвитку ХП у носіїв нульового алелю за геном GSTM1 та гетерозигот e3/e4 за геном APOE. Встановлена кореляція між наявністю коротких теломерних повторів в клітинах буккального епітелію та віком прояву симптомів ХП, в той час як такої закономірності не виявлено при вивченні лейкоцитів.

БІОХІМІЧНИЙ ФЕНОТИП ХВОРИХ НА «АСПІРИНОВУ ТРІАДУ»

Кошель І. В., Ерстенюк Г. М., Попович В. І.

*Івано-Франківський національний медичний університет,
вул. Галицька 2, Івано-Франківськ, Україна, 76003.*

e-mail: porovuchvasyl@gmail.com

Вступ. Гіперчутливість або непереносимість до ацетилсаліцилової кислоти до останнього часу пояснювалась неімунологічними механізмами, оскільки визначити сенсibilізацію до вказаного препарату ні при БА, ні при РС не вдавалось. Таку парадоксальну дію аспірину пов'язували із порушенням метаболізму арахідонової кислоти, а причиною його порушення вбачали у прийомі аспірину або інших не стероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Сьогоднішній концептуальний підхід до АТ полягає у погляді на її етіопатогенез, як метаболічної хвороби (ензимопатії). Принципова позиція патогенезу АТ, як метаболічної хвороби, полягає у первинному, генетично-детермінованому дефекті ключового ферменту метаболізму ненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової – циклооксигенази (рис. 1). **Клініко-біохімічний метод** дозволив визначити біохімічний фенотип організму при АТ – від первинного продукту гена (функція ЦОГ) до кінцевих метаболітів.

Результати та обговорення. Розшифровка біохімічного фенотипу хвороби дала можливість виділити головну ланку патогенезу – “генетичний блок” фізіологічного метаболізму АК з наступним порушенням ланцюга біохімічних процесів. Як наслідок порушення функції ЦОГ, блокується циклооксигеназний шлях метаболізму жирних кислот (зокрема арахідонової). Накопичення продуктів обміну речовин вище генетичної блокади приводить до інактивації фосфоліпаз, які приймають



Рис. 1 Схема «біохімічного фенотипу» хворого на аспіринову триаду

участь в метаболізмі фосфоліпідів клітинних мембран. Для метаболізму накопичених продуктів включаються обхідні шляхи. Найбільш важливі з них - активація ліпооксигеназ та ферментів перекисного окислення. Це закінчується накопиченням великої кількості лейкотрієнів (ЛТ), вільних радикалів, ліпоперекисів і ін. В фізіологічних умовах інтенсивність обхідних процесів невелика, в крові визначається тільки слідові значення їх метаболітів. ЛТ, як продукти ліпооксигеназного шляху, проявляють виразні біологічні ефекти, вони посилюють проникність судин і індукують утворення слизистого секрету. Крім того, ЛТ є потужним еозинофільним хемоатрактантом — еотаксином. Еотаксини відіграють основну роль в вибірковій міграції еозинофілів *in vivo* та *in vitro*. Фактично, в контексті хронічного запалення і поліпозного росту було продемонстровано, що еотаксини відповідають за накопичення еозинофілів в запальних тканинах, особливо в тканинах багатих ІЛ-5. Просочування і накопичення плазменних білків в тканинах поряд з еозинофільним запаленням, як проявами біологічних ефектів лейкотрієнів, є основною патогенетичною ланкою поліпозного росту. Крім того, накопичення фосфоліпідів і еотаксинів (зокрема лейкотрієнів) реалізовує механізми затримки апоптозу, а саме ці процеси є провідними в формуванні поліпозного росту.

Особливістю патогенезу метаболічних хвороб є не тільки інтоксикація метаболітами вище генетичної блокади і обхідного шляху, а і дефіцит очікуваних після генетичної блокади продуктів, зокрема простагландинів. Посилене накопичення ЛТ при відсутності антагоністичного впливу ПГ, сприяє швидкій реалізації їх біологічних ефектів в тканинах, особливо в слизовій оболонці респіраторного тракту. У хворих розвивається картина РС, спочатку не продуктивного, а потім поліпозного. Бронхіальна астма, яка як правило розвивається на фоні РС, набуває неприривно-прогресивного перебігу із схильністю до частих астматичних статусів. Патогенез АТ як метаболічного захворювання чітко обґрунтовує прогресивний, тяжкий, рецидивуючий перебіг як поліпозу, так і бронхіальної астми, який пов'язаний з безперервним накопиченням агресивних метаболітів. Власне цими процесами і пояснюється резистентність захворювання до традиційних методів лікування.

В перебігу любого метаболічного захворювання є метаболічні кризи, які провокуються так званими ініціюючими факторами. При АТ таким чинником є ацетилсаліцилова кислота. Загальновідомо, що її прийом значно погіршує перебіг захворювання, зокрема закладання носа і бронхоспазм, аж до розвитку тяжкого астматичного стану. У пацієнтів, в яких діагноз АТ не встановлений, прийом аспірину викликає клінічну маніфестацію захворювання. Враховуючи особливу тяжкість симптомів РС і БА в таких випадках, треба говорити про розвиток у хворих метаболічного кризу, який на жаль розцінюється сьогодні як реакція гіперчутливості на прийом аспірину.

Висновки. Подальше вивчення особливостей біохімічного фенотипу, а відповідно і закономірностей формування та перебігу АТ, як метаболічної хвороби, дасть змогу розробки етіопатогенетично обґрунтованих методів ефективного лікування та ранньої діагностики цієї тяжкої інвалідизуючої хвороби.

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ РИНОСИНУЇТІВ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ПОРУШЕННЯМ ТРАНСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСУ ХЛОРУ У ДІТЕЙ

Кошель І. В., Попович В. І.

*Івано-Франківський національний медичний університет,
вул. Галицька 2, Івано-Франківськ, Україна, 76003
e-mail: popovychvasyl@gmail.com*

Вступ. В останні роки збільшується кількість дітей, хворих на хронічні гнійні, гнійно-гіперпластичні риносинуїти, причому часто захворювання набуває прогресуючого характеру та погано піддається традиційним методам лікування. В багатьох випадках причиною є дисфункція білка CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator), що відповідає за транспорт іонів хлору через мембрани клітин. Значна кількість CFTR знайдена в субмукозних залозах дихальних шляхів. Порухення транспорту хлору проводить до зміни проникності мембран для молекул води і, як наслідок, дегідратації та згущенню секрету. В'язкий і густий слиз паралізує роботу мукоциліарного транспорту (МТС). Вірусні і вірусно-бактеріальні асоціації на фоні різкого порушення МТС приводять до формування хронічного рецидивуючого запального процесу.

Муколітична терапія є невід'ємною частиною лікування риносинуїтів. Синупрет, попри секролітичну дію, яка співставима з деякими синтетичними препаратами, володіє ще протизапальною, імуномодуючою, противірусною та антибактеріальною дією. Згідно новітніх даних Синупрет підвищує проникність CFTR-каналів, покращує проникність і секрецію хлоридів респіраторним епітелієм, що посилює гідратацію золь фази, нормалізує в'язкість секрету і активує МТС.

Метою дослідження було дослідження ефективності Синупрету у дітей з хронічним гнійним та гнійно-гіперпластичним риносинуїтом, асоційованим з функціональною неповноцінністю хлорних каналів.

Матеріали і методи. Клінічний діагноз у всіх пацієнтів визначався на підставі скарг, анамнезу, клініко-ендоскопічного, радіологічного дослідження, доповнювався лабораторними дослідженнями. Функціональна неповноцінність хлорних каналів визначалась за допомогою «потового» тесту. Клінічно значимою вважалась концентрація хлоридів поту понад 30 ммоль/л.

Результати і обговорення.

Досліджувана (основна) група: 7 хворих дітей у віці від 3 до 17 років, що отримували «Синупрет» в звичайному віковому дозуванні 3 рази на день в комплексі з базовою терапією (туалет, анемізація носової порожнини, іригаційна терапія сольовими розчинами, топічні гормональні та антибактеріальні засоби). **Контроль:** ретроспективні дані цих же хворих, які до встановлення функціональної неповноцінності хлорних каналів в комплексі з базовою терапією отримували синтетичний секретолітик. Клінічна оцінка ефективності препарату «Синупрет» проводилась на 3-й, 10-й та 14-й день лікування. Дані порівнювались із станом до лікування.

Утруднення носового дихання і значна кількість виділень в перший день лікування відмічалось у всіх без винятку хворих. Початок регресії цих симптомів відбувався вже на третю добу лікування.

На 10-у добу стан значно покращився у всіх хворих. На 14-й день лікування практично у всіх дітей відмічали значне покращення носового дихання і зменшення гнійних виділень, в той час, як у цих же хворих до призначення Синупрета (контроль) полегшення не відмічалось протягом останніх двох тижнів. Констатовано достовірну різницю в результатах лікування цих хворих.

Висновки. На нашу думку, поєднання дії лікарських засобів, що є складовими частинами «Синупрета», дозволило ефективно вплинути на основні ланки патогенезу риносинуїту, включаючи порушення трансмембранного переносу хлору. Так, активізація природної секреції залоз та покращення реології слизу, що вкриває слизову оболонку носа та синусів, яка відбувалась під впливом «Синупрета», через активізацію функції МТС призводила до швидкого звільнення порожнини носа та пазух. Препарат за рахунок збалансованої системної та топічної дії своїх компонентів забезпечував антисептичний та протинабряковий ефект. Це сприяло швидкому відновленню носового дихання та забезпечило зменшення кількості патологічних виділень. Завдяки використаному препарату вже з перших днів вдалося звести до мінімуму патофізіологічні передумови персистування тяжкого симптомокомплексу, характерного для хронічних риносинуїтів з метаболічно детермінованим запаленням, що тяжко піддається традиційному лікуванню.

ДЕФІЦИТ ЗГОРТАННЯ У ПОЄДНАННІ З ДЕФЕКТОМ ТРОМБОЦИТІВ – ПРОЯВИ ХВОРОБИ ВІЛЕБРАНДА

Кузьміна А. П.

Кафедра терапії, кардіології і сімейної медицини ФПО ДЗ ДМА, м. Кривий Ріг

Вступ. Хвороба Вілебранда представляє собою спадкове захворювання системи гемостазу, яка характеризується виникненням кровотеч різної локалізації як спонтанних, так і після травм внаслідок кількісного або якісного порушення синтезу фактора фон Вілебранда. Розповсюдженість хвороби Вілебранда складає 1-2 % в популяції. Хвороба успадковується за аутосомно-домінантною або аутосомно-рецесивною ознакою. Хворобою Вілебранда страждають як особи чоловічої, так і жіночої статі. Ураховуючи аутосомно-домінантний тип успадкування, генетичний ризик для нащадків складає 50% незалежно від статі. Як відомо, синтез фактора Вілебранда відбувається в ендотелії судин і в мегакаріюцитах. У тромбоцитах фактор Вілебранда зберігається в «гранулах». З ендотелію походить 75 - 85% циркулюючого фактора Вілебранда, а з мегакаріюцитів — 15 - 25%. У ділянках пошкодження судинної стінки фактор Вілебранда виконує роль з'єднання між субендотеліальними структурами і рецептором глікопротеїном Іb на мембрані тромбоцитів. Рецептор на мембрані тромбоцитів глікопротеїн Іb /ІІІа має ділянку для зв'язування з фактором Вілебранда. Фактор Вілебранда забезпечує стабільність фактора VIII. Ген фактора Вілебранда розташований на короткому плечі хромосоми 12, містить 52 екзона. Інформаційна РНК кодує поліпептидний ланцюг з 2813 амінокислотних залишків, яка представляє собою білки - попередник фактора Вілебранда. Фактор Вілебранда забезпечує стабільність фактора VIII.

Мета дослідження: визначити особливості клінічних ознак хвороби Вілебранда, обумовленої частковим кількісним дефіцитом фактора Вілебранда на відміну від набутого синдрому Вілебранда.

Матеріали і методи. Серед пацієнтів визначали активність фактора Вілебранда (агрегацію тромбоцитів, індуковану ристоцетином); антиген фактора Вілебранда; прокоагулянтну активність фактора згортання VIII. Варіабельність цих значень в динаміці (достатньо однієї з характерних для Вілебранда), з тимчасовими інтервалами в 3-4 місяці була характерна для помірнотяжких і легких форм хвороби Вілебранда. Лише в одному випадку спостерігали тяжку форму 2В підтипу хвороби Вілебранда (з низькою концентрацією ристоцетина менше 0.8 мг/мл). Саме при підтипі 2В відзначається підвищена спорідненість фактора Вілебранда до рецептора на мембрані тромбоцитів глікопротеїну Іb.

Результати дослідження. За 30 років спостереження (населення міста — 700 000) у хворих з геморагічними проявами лише в 4 випадках встановлена хвороба Вілебранда. Тоді, як набутий синдром Вілебранда визначався у 18 % пацієнтів з аутоімунними і 21 % лімфопроліферативними хворобами (n=50). Серед 4 пацієнток з хворобою Вілебранда на наявність кровоточивості у родичів вказувала тільки одна. Перші прояви хвороби виникали у підлітковому віці. Геморагічний синдром може проявлятися вже в дитячому віці і характеризується частими і тривалими кровоточивостями з носа, підшкірними крововиливами. У однієї хворої був ускладнений акушерський анамнез у вигляді ге-

морогагічного синдрому в пологах і в ранньому періоді після пологів, гіперменоррея. У 4 пацієнтів з хворобою Вілебранда тяжкість клінічного перебігу хвороби відрізнялася частотою геморагічних проявів і інтенсивністю кровотеч. Клінічні прояви зазвичай мінімальні, але травми або операційні втручання були загрозливими. Поширення спонтанних крововиливів часто обмежувалися шкірою і слизовими оболонками. Відносно часто були носові кровотечі і менорагії. Симптоми кровоточивості варіювали від помірно виражених до важких. Геморагічний синдром виникав спонтанно або після невеликої травми при проведенні оперативних втручань. Кровотечі з ясен (спонтанно або після невеликої травми). Носові кровотечі, підшкірні крововиливи, гемартрози великих суглобів, гематоми. Найбільш важкий перебіг геморагічного діатезу спостерігався під час або незабаром після перенесених інфекційних захворювань. Найбільш вірогідним пусковим механізмом кровотечі на тлі інфекції є порушення проникності судин (діapedезний тип). У 1 хворої з важкою формою захворювання гематоми, крововиливи в підшкірну клітковину і м'язові тканини спостерігалися переважно після травм. У пацієнтів з хворобою Вілебранда геморагічний синдром виявлявся не завжди, періоди загострення чергувалися з періодами повної або майже повної відсутності геморагій. У 2 пацієнтів хвороба Вілебранда поєднувалася з ознаками мезенхімальної дисплазії: підвищеною розтяжністю шкіри, слабкістю зв'язок, з підвищеною рухливістю суглобів, пролабіруванням стулок клапанів серця. У 1 пацієнтки спостерігали рецидивуючі аневризми (в око, периферійні судини). Усіх пацієнтів визначалося подовження АЧТЧ (розбіжності до 14 %), що вказує на дефіцит факторів згортання. Як відомо, рівень фактора Вілебранда – 20 % і менше є свідченням дефіциту XII, XI, IX, а 30 % і менше – дефіциту VIII, а також наявності в плазмі крові їх інгібіторів. Подовження АЧТЧ свідчить про дефіцит факторів згортання крові VII, V, X, II.

На відміну від наведеного у осіб жіночої статі, що страждають на аутоімунні та лімфопроліферативні хвороби внаслідок особливостей фізіологічної будови організму, пов'язаних з репродуктивною функцією, спостерігався частіший прояв геморагічних симптомів. Близько 45 % жінок з синдромом Вілебранда страждають менорагіями. Рецидивуючі маткові кровотечі, що продовжуються більше 10 днів, супроводяться постгеморагічною анемією. Незначне подовження АЧТЧ було свідченням дефіциту факторів XII, XI, IX (при рівні фактора приблизно – 60 %) або VIII (70 % і менше). Агрегація тромбоцитів, індукована ристоцетином знижувалася.

Висновки. Таким чином, підозра на хворобу Вілебранда і необхідність її діагностики виникає при будь-якій тривалій кровотечі, незалежно від її локалізації. Діагноз встановлюється на підставі комплексного обстеження, що включає генеалогічні дані, оцінку клінічних проявів і результатів дослідження показників плазмового і тромбоцитарного гемостаза.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ПРИРОДА КЛІНІЧНОЇ ГЕТЕРОГЕННОСТІ СПАДКОВИХ ДИСТРОФІЙ СТРОМИ РОГІВКИ

Кучеренко А. М.^{1,2}, Пампуха В. М.¹, Дрожжина Г. І.³, Лівшиць Л. А.¹

¹Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ, Україна

²Київський національний університет ім. Т. Шевченка, ННЦ «Інститут біології», Київ, Україна

³Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України, Одеса, Україна.

Вступ. Мутації в гені *TGFBI* зумовлюють групу дистрофій строми рогівки (ДСР) з аутосомно-домінантним типом успадкування. Найпоширенішим ускладненням ДСР є рецидивуючі ерозії рогівки (РЕ), які відрізняються за ступенем супутнього запалення. IL-1 β , IL-6, IL-8 та IL-10 – основні цитокіни, залучені до загоєння РЕ.

Мета. Дослідити спектр та походження мутацій гена *TGFBI* у хворих на різні клінічні форми ДСР, визначити асоціацію певних мутацій гена *TGFBI* з фенотипічними проявами ДСР, а також дослідити асоціацію між поліморфізмами – 511С/Т гена *IL1B*, – 174 G/С гена *IL6*, – 781С/Т гена *IL8* й – 592 С/А гена *IL10* та ризиком розвитку РЕ у таких пацієнтів.

Матеріали і методи досліджень. Матеріалом дослідження були зразки крові хворих на спадкові форми ДСР (n=94) та членів їхніх родин, а також осіб із загальної популяції України (n=105). Генотипування проведено за допомогою ПЛР з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Результати досліджень та їх обговорення. У хворих на ДСР встановлено асоціацію мутацій гена *TGFBI* з клінічними проявами ДСР: решітчастої I типу (Arg124Cys), III типу (His626Arg), I/IIIa типу (Thr538Arg), вузликової I типу (Arg555Trp) та Тіля-Бенке (Arg555Gln). Ідентифіковано раніше неопи-сану нуклеотидну транзицію с.1673T>C, яка призводить до заміни Leu558Pro в білку TGFBI. Частота носіїв алелю -174C гена *IL6* в групі без PE (50 %) достовірно нижче порівняно з групою з PE (78,0%). Частота генотипу -592CC гена *IL10* достовірно нижче в групі пацієнтів з PE (51,8%) порівняно з популяційним контролем (67,3 %). Носії алеля -781C гена *IL8* з ДСР мають вп'ятеро вищий ризик розвитку PE (OR=5, 208; CI 95%: 1,282 - 21,16).

Висновки. Вперше визначено спектр мутацій гена *TGFBI*, які спричинюють спадкові дистрофії строми рогівки у пацієнтів з України. Ідентифіковано нову мутацію Leu558Pro в гені *TGFBI* у пацієнтів з атипічною дистрофією строми рогівки. Алелі -174C гена *IL6* та -781C гена *IL8* можуть розглядатися як генетичні маркери ризику розвитку рецидивуючих ерозій у пацієнтів зі спадковими дистрофіями строми рогівки.

ХАКТЕРИСТИКА ХРОМОСОМНОЇ ПАТОЛОГІЇ СЕРЕД ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ З МНОЖИННИМИ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Куракова В. В., Кульбалаєва Ш. А., Галаган В. О., Циганкова М. А., Денисова О. А.
 Спеціалізований Медико-генетичний центр (СМГЦ), Національна дитяча спеціалізована лікарня
 «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м.Київ, Україна

Вступ. На сьогоднішній день в структурі перинатальної та малюкової смертності новонароджених множинні вроджені вади розвитку (МВВР) займають одне із провідних місць. По даним ВООЗ, в світі щорічно народжується 4-6 % дітей з вродженими вадами розвитку, летальність при яких складає 30-40 %. Часто причиною виникнення МВВР є наявність незбалансованих перебудов хромосом у дитини, які виникають спонтанно, або успадковуються від батьків – носіїв збалансованих транслокацій.

Щорічно загальна кількість звернень в СМГЦ становить біля 14000, включаючи дітей –більше 35 %; 10,2 % – це діти віком до одного року. Серед усіх пацієнтів, які направляються на цитогенетичне обстеження в СМГЦ, більше 30 % складають пацієнти першого року життя (госпітальна вибірка), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в різних відділеннях лікарні (53,4 %) та амбулаторні хворі (46,6 %). При проведенні медико-генетичного консультування (МГК) пацієнтам з МВВР та підозрою на хромосомну патологію (16 %) було назначено каріотипування.

Результати та обговорення. На цитогенетичне обстеження за період з 2008 до 2012 рр. було направлено 88 дітей віком до одного року з підозрою на хромосомну патологію, які проживають в різних областях України. Серед них в 11 % випадків була виявлена незбалансована хромосомна патологія, а в 2 % мав місце хромосомний поліморфізм у вигляді 1qh+, 9ph.

Виявлена хромосомна патологія була у вигляді делецій в різних хромосомах: del(8)(q13→q22), del(11)(q24→qter), del(2)(q37.3), del(X)(q23→qter); в одному випадку – add(5)(?:q35→pter), а також один випадок дицентричної хромосоми – dic(9;10)(p24;q26). Незбалансовані хромосомні перебудови у вигляді синдромів діагностовано у 2,3% випадків, а саме: синдром «котячого крику» - del(5)(p15.1→pter) та мозаїчного варіанту синдрому Клайнфельтера, уточненого FISH-методом – nuc ish mos 49,XXXXY(DXZ1×4,DYZ1×1)[446]/48,XXXY(DXZ1×3,DYZ1×1)[49]/47,XXY(DXZ1×2,DYZ1×1)[5]. Серед успадкованих від батьків хромосомних аномалій мали місце такі випадки: 1. Каріотип дитини – 46,XY,der(1)t(1;11)(1pter-1q44::11q24-qter)mat, утворений збалансованою транслокацією материнського походження: 46,XX,t(1;11)(1q44;11q24). 2. Каріотип дитини – 46,XY,der(11)t(4;11)(p13;q2-5)pat, утворений збалансованою транслокацією батьківського походження 46,XY,t(4;11)(p13;q25).

Висновок. При проведенні МГК дітей з МВВР та підозрою на хромосомну патологію не достатньо використання стандартного цитогенетичного методу для верифікації діагнозу. Ефективність консультування та якість діагностики буде залежати від змоги застосування високочутливих молекулярно-цитогенетичних та молекулярно-генетичних методів – CGH, arrayCGH та ПЛР.

НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ТУБЕРОЗНОМ СКЛЕРОЗЕ

*Ледашева Т. А.^{1,2}, Воробьева К. С.³
ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова¹,
СПб ГКУЗ Диагностический центр (медико-генетический)², ГБУЗ ЛОКБ³,
Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Введение. Туберозный склероз (ТС) (синонимы: эпилоя, болезнь Бурневилля – Прингла, синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости, МІМ:191100) – заболевание из группы факоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования. Специфичными признаками являются опухоли ЦНС, кожи и внутренних органов. Структурные аномалии головного мозга включают кортикальные и субкортикальные гамартомы, субэпендимальные узлы и гигантоклеточные астроцитомы.

Цель. Диагностика и анализ неопластических изменений ЦНС в структуре ТС.

Материалы и методы. Клинико-неврологическое, комплексное лучевое и инструментальное обследование больных позволило уточнить диагноз ТС у 86 пробандов из 76 семей.

Результаты и обсуждение. Основным показанием к проведению лучевых методов исследования являлось наличие эпилептических пароксизмов. КТ головного мозга проведена 29 % пациентов и в 87,5 % случаев диагностированы кальцификаты с типичной локализацией в стенках боковых желудочков. МРТ сделана 52,6 % больных и в 100 % выявлена патология. Структурные изменения в виде кортикальных и субкортикальных туберсов визуализировались в 82 % случаев, из них 79 % имели множественные очаги с элементами петрификации. Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома передних рогов боковых желудочков диагностирована в двух случаях. Фоновые изменения были представлены грубыми диффузными атрофиями, демиелинизирующими изменениями и комбинированными формами неокклюзионной наружной и внутренней гидроцефалии.

Выводы. Патологические изменения при ТС характеризуются клинической вариабельностью и полисистемностью. Тяжесть заболевания определялась вовлечением в процесс головного мозга и внутренних органов, прежде всего почек. Учитывая высокий риск развития неопластических процессов, рекомендуется регулярное диспансерное обследование больных ТС с использованием комплексной лучевой диагностики, включая ежегодное проведение КТ/МРТ и ультразвуковой диагностики, для выявления патологии в доклинической стадии, а также своевременного начала патогенетической терапии с использованием препарата эверолимус.

СТРУКТУРА ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗЕ 1 ТИПА

*Ледашева Т. А.^{1,2}, Афанасьев А. П.³, Кинунен А. А.^{1,2}, Блинова В. А.²
ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова¹, СПб ГКУЗ Диагностический центр
(медико-генетический)², СПб ГПМУ³, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Введение. Нейрофиброматоз I типа (НФ1) (МІМ:162200) является одним из наиболее часто встречающихся генетически детерминированных заболеваний с поражением нервной системы, кожи, глаз, внутренних органов и костных изменений, составивших по разным источникам 51-74 %.

Цель работы заключалась в анализе структуры костной патологии и результатов оперативного лечения ортопедических изменений у больных с НФ1.

Материалы и методы. Клинико-невролого-ортопедическим методом с применением комплексной лучевой диагностики (рентгенография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование) обследовано 576 больных с НФ1.

Результаты. Патология опорно-двигательного аппарата при НФ1 диагностирована у 96 % пробандов. Спектр изменений был представлен клинически значимой задержкой роста (23 %) с несоответствием костного и паспортного возраста (65,9 %). Одним из наиболее частых и тяжелых поражений костной системы являлась деформация позвоночника в виде сколиоза/кифосколиоза (76,5 %),

наиболее быстро прогрессирующая в период полового созревания. Хирургическое лечение проведено 121 пациенту в возрасте 6-17 лет. Постооперационный период сопровождался большим количеством осложнений и потерей коррекции. Второй по частоте патологией, требующей оперативного вмешательства, были врожденные ложные суставы, относящиеся к заболеваниям, ассоциированным с НФ1 (13,9 %). Хирургическое лечение проведено в 100 % случаев с положительным эффектом в виде полного восстановления функций, но в динамике у всех пробандов отмечено прогрессирование процесса в виде развития опухолей ЦНС. Другие изменения нижних конечностей (9,2 %) были представлены нейрофибромами трубчатых костей (36,1 %), неостогенными фибромами голени (3,8 %), множественными экзостозами (2,1 %) и т.д.

Выводы. Регулярное диспансерное наблюдение с проведением комплексного клиничко-лучевого обследования и профилактические мероприятия, должны способствовать предупреждению развития тяжелых ортопедических осложнений или началу своевременной терапии костной патологии при НФ1.

СИСТЕМА ПОПУЛЯЦИОННЫХ РЕГИСТРОВ И БАЗЫ ДАННЫХ ФАКОМАТОЗОВ

*Ледашева Т. А.^{1,2}, Кинунен А. А.^{1,2}, Воробьева К. С.³, Тулуш Е. К.^{1,2}, Романенко О. П.^{1,2}
ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова¹, СПб ГКУЗ Диагностический центр
(медико-генетический)², СПб ГПМУ³, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Введение. Под Медицинским Регистром (МР) понимают единую электронную систему сбора, хранения и обновления достоверных данных об эпидемиологической и клинической картине одного или нескольких заболеваний, а также анализ полученных результатов и построение прогнозов. База данных (БД) – это совокупность систематизированных материалов, которые могут быть найдены и обработаны с помощью вычислительной системы. Любые вне компьютерные хранилища информации БД не являются.

Цель исследования. Разработка и ведение МР и БД факоматозов (БДФ) - многоуровневых информационно-аналитических систем, направленных на улучшение специализированной помощи конкретному пациенту.

Материалы и методы. БДФ МГЦ Санкт-Петербурга (СПб) содержит сведения более чем о 1000 больных с различными формами факоматозов, родившихся в 1930-2012 гг. и представлена, преимущественно, нейрофиброматозом 1 типа (НФ1) (576 больных из 384 семей) и туберозным склерозом (ТС) (86 больных из 75 семьи). У 22 больных из 19 семей диагностирована атаксия-телеангиэктазия (АТ). БДФ состоит из 20 статических и 20-90 динамических показателей. Комплекс программ (Microsoft Excel) работает на ПЭВМ под управлением операционной системы WINDOWS 2007.

Результаты и обсуждение. БДФ свидетельствовала о росте заболеваемости НФ1 в 1984-94 гг. и сохраняющегося высоким до настоящего времени. В 2012 г. в 2,5 раза увеличилось количество случаев ТС по сравнению с предыдущим пятилетием. Обследование родственников I-II степени родства позволило диагностировать НФ1 в 32,9 %, ТС в 13,4%, АТ в 19 % случаев. На основании МР и БДФ сопоставлена частота факоматозов в СПб с мировыми данными, отмечен рост НФ1 и ТС в определенные годы, уточнена встречаемость семейных случаев, проведен анализ клинического течения, катамнестических данных, эффективности медико-генетического консультирования и ПД.

Выводы. Профилактика моногенной патологии возможна только при хорошо налаженной системе регистрации семей с наследственной патологией и динамическом пополнении БД постоянно функционирующих МР.

ТАКТИКА ПОСТНАТАЛЬНОГО ВЕДЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ДУКТУС-ЗАЛЕЖНИМИ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

*Лук'янова І. С., Медведенко Г. Ф., Журавель І. А., Головченко О. В.
ДУ «І ПАГ НАНУ», Київ, Україна*

Вступ. Гемодинаміка великої групи складних вроджених вад серця (ВВС), залежить від функціонування відкритої артеріальної протоки (ВАП) та відкритого овального вікна (ВОВ). При їх природному закритті виникає критична ситуація, яка реалізується або через синдром прогресуючої артеріальної гіпоксемії, або через синдром серцевої недостатності.

Мета. Визначити тактику постнатального ведення новонароджених з дуктус-залежними вродженими вадами серця.

Матеріали та методи. Обстеження вагітних проводили в оптимальні терміни гестації для пренатальної ЕхоКГ (20-22, 30-32 тижні вагітності). Клінічне та ехокардіографічне обстеження новонародженого з підозрою на вроджену ваду серця здійснювали в перші години після народження з визначенням тактики лікування.

Результати та їх обговорення. Обстежено 4875 новонароджених, з них у 192 дітей діагностовано вроджені вади серця. У 160 (83,3 %) вади було виявлено у внутрішньоутробному періоді та підтверджені у перші години після народження. Вади з дуктус-залежним системним кровоотоком (синдром гіпоплазії лівих відділів серця, перервана дуга аорти, критична коарктація аорти) виявлені у 39 (20,3 %) дітей. Вади з дуктус-залежним легенеvim кровообігом (критична атрезія легеневої артерії, трикуспідальна атрезія, гіпоплазія правих відділів серця) виявлені у 45 малюків (23,4 %).

Підтримка функціонування ВАП здійснювалася постійною інфузією простогландина Е1. Крім того, для нормального кровообігу необхідним є відкрите овальне вікно достатніх розмірів. В разі закриття овального вікна новонароджений терміново скеровувався в кардіохірургічний стаціонар для проведення процедури Рашкінда (ендоваскулярна балонна атріосептотомія).

До транспортування в спеціалізований кардіохірургічний стаціонар дітям проводилося лікування, яке включало: інфузійну, кардіотонічну, антибактеріальну (при підозрі на внутрішньоутробне інфікування) терапію; штучну вентиляцію легень при прогресуючій дихальній недостатності.

Висновки. З метою надання кваліфікованої кардіологічної допомоги новонародженим з вродженими вадами серця рекомендовано:

- організація скрінінгового обстеження вагітних в оптимальні терміни гестації для пренатальної ЕхоКГ (20-22, 30-32 тижні вагітності);
- проведення клінічного та ехокардіографічного обстеження новонародженого з підозрою на вроджену ваду серця в перші години після народження;
- проведення комплексного медикаментозного лікування до транспортування дитини в кардіохірургічний центр.

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ

*Лукьянова И. С., Медведенко Г. Ф., Головченко О. В., Марущенко Л. Л., Журавель И. А.
ГУ «И ПАГ НАМН Украины», Киев, Украина*

Введение. Внутрочерепные кровоизлияния у новорожденных возникают в течение раннего неонатального периода и обусловлены различными этиологическими факторами: дистрессом плода на фоне плацентарной дисфункции, травмой и асфиксией в родах, внутриутробной инфекцией. В некоторых случаях геморрагические поражения головного мозга возникают еще в пренатальном периоде.

Целью исследования явилось изучить возможности диагностики пре- и постнатальных кровоизлияний с использованием методов нейровизуализации.

Матеріали і методи. Под наблюдением находилось 760 новорожденных. Нейросонография и доплерометрия сосудов головного мозга проводилась при помощи ультразвуковых аппаратов «Medison - SA9900», Корея и «Acuson X300» Siemens с использованием линейного трансдюсера с частотой 7,5 -10 МГц и микроконвексного трансдюсера с частотой 5 -7,5 МГц.

Результаты и обсуждение. У 201 ребенка диагностировано поражение головного мозга с развитием внутричерепных геморрагий различной степени тяжести и локализации. У 173 женщин данной группы во время беременности отмечались нарушения гемодинамики в системе «мать-плацента-плод». У 11 из них при проведении фетальной НСГ отмечалась асимметрия размеров передних рогов и одностороннее расширение сосудистого сплетения бокового желудочка. 10 детей этой группы родились недоношенными, преждевременное родоразрешение проводилось в связи с развитием дистресса плода с нарушением кровотока в артериях пуповины и венозном протоке. На сонограммах в первые сутки жизни в области герминального матрикса и каудоталиямических вырезок отмечены признаки перенесенных внутриутробных субэпендимальных кровоизлияний с формированием мелких псевдокист. У 4-х детей при проведении НСГ в первые часы жизни после рождения в паренхиме полушарий визуализировались образования больших размеров гетерогенной структуры с нечеткими границами и неровными контурами. Состояние при рождении было очень тяжелым. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, дети умерли на 1-2 сутки жизни. При патоморфологическом исследовании выявлены массивные паренхиматозные кровоизлияния в полушариях с деструкцией паренхимы мозга и желудочковой системы, не позволяющие определить первичный источник геморрагии. Следует отметить, что в двух случаях отмечались изменения со стороны кровотока у матери и у новорожденного в виде выраженной тромбоцитопении. При анализе течения беременности и родов было констатировано, что ведущими звеньями патогенеза, вероятно, являются нарушения гемодинамики в артериях пуповины с реверсными или нулевыми значениями диастолического кровотока, приводящие к включению механизмов централизации кровообращения плода с перераспределением в пользу сердца и обеднением регионального кровотока со спазмом сосудов головного мозга, почек, кишечника. Нельзя исключить также влияние нарушений гемостаза, тромбоцитопений у плода различной этиологии (аутоиммунной, лекарственной, инфекционной).

Выводы. Первостепенная роль в диагностике внутричерепных кровоизлияний у плода принадлежит фетальной эхографии и доплерографии. Особенную группу риска составляют плоды с задержкой внутриутробного развития, нарушениями фетоплацентарного кровотока, заболеваниями крови у матери.

При подозрении на внутричерепные кровоизлияния следует проводить дифференциальную диагностику с артериовенозными аномалиями и внутричерепными опухолями, используя ЦДК и МРТ головного мозга.

ВИКОРИСТАННЯ ТАНДЕМНОЇ МАС СПЕКТРОМЕТРІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ВРОДЖЕНИХ ПОМИЛОК МЕТАБОЛІЗМУ У ПАЦІЄНТІВ УКРАЇНИ

*Мицик Н. Й., Трофімова Н. С., Барвінська О. Ю., Самоненко Н. В., Ольхович Н. В.,
Пічкур Н. О., Горovenko Н. Г.*

Центр метаболічних захворювань, НДСЛ «ОХМАТДИТ», м.Київ, Україна

Вступ. Важливу роль в діагностиці спадкових хвороб обміну відіграють методи газової, високоефективної рідинної хроматографії та хроматомасс-спектрометрії. Тандемна масс-спектрометрія представляє собою комбіновану систему високоефективної рідинної хроматографії з масс-детектором, що дозволяє отримувати кількісну та якісну інформацію про речовину або суміш речовин в біологічному матеріалі. На сьогоднішній день застосування тандемної масс спектрометрії (MS/MS) для скринінгу вроджених порушень метаболізму дозволяє змінити перебіг цих хвороб та зменшити рівень смертності від них.

Мета дослідження: визначення рівня амінокислот та ацилкарнітинів у пацієнтів України з підозрою на вроджені порушення метаболізму.

Матеріали та методи дослідження. Зразки сухих плям крові були зібрані у пацієнтів різної вікової групи з усіх областей України, що звернулись за консультацією в центр метаболічних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» у проміжку з 2011 по 2013 рік. Ацилкарнітини та амінокислоти були проана-

лізовані у вигляді бутілових ефірів на приладі AB Sciex 2000 LC/MS/MS методом тандемної мас-спектрометрії.

Результати дослідження. Методом тандемної мас-спектрометрії було обстежено 2250 пацієнтів з підозрою на спадкові порушення метаболізму. Під час аналізу результатів цих обстежень було зафіксовано 56 пацієнтів, у яких спостерігались специфічні зміни в концентраціях амінокислот та ацилкарнітинів, що становить 2,5 % від загальної кількості обстежених. Серед них 16 пацієнтів було з аміноацидеміями (29 %), 6 з органічними ацидеміями (11 %), 3 з хворобами порушення обміну жирних кислот (5 %), 3 з порушеннями транспорту карнітину (5 %), 3 з біотинідазною недостатністю (5 %) та 26 з вторинним зниженням рівня карнітину в крові (46 %). Також було виявлено 33 випадки з неспецифічними амінокислотними та ацилкарнітиновими профілями (1,5 %). Підтверджуючу діагностику виявлених випадків проводили з використанням біохімічних та молекулярно-генетичних методів

Висновки. Селективний скринінг з використанням LC/MS/MS є високо інформативним для ранньої детекції вроджених помилок метаболізму, однак вимагає застосування додаткових методів для остаточного підтвердження однозначного діагнозу.

ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА РЕГИСТРАЦИИ ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

*Нагимтаева А. А.¹, Назырова Р. А.¹, Назарова Л. К.¹, Жанатаева Д. Ж.¹,
Амиров А.², Кудрашов Н.², Абильдинова Г. Ж.¹*

*Национальный научный центр материнства и детства¹ (г. Астана, Республика Казахстан)
Карагандинский государственный технический университет²
(г. Караганда, Республика Казахстан)*

Введение. На сегодняшний день назрела необходимость планирования и прогнозирования экономических затрат для проведения превентивных профилактических мероприятий по снижению младенческой смертности, инвалидизации от врожденной и наследственной патологии.

Цель разработать информационную систему регистрации врожденной и наследственной патологии для оценки риска, прогнозирования, и планирования.

Материалы и методы. Система регистрации содержит информацию о паспортных данных пациента, клинического отделения, № истории болезней или родов, течение беременности, родословная, показания к инвазивной пренатальной диагностике, результаты ультразвукового и биохимического скрининга, результаты исследования). При постановке диагноза были применены клинико-генетический, цитогенетические, молекулярно-генетические методы (FISH, ПДРФ, MLPA, масс-спектрометрические и флуориметрические методы).

Результаты и обсуждение. В базе данных содержится информация о более 2500 случаях пациентов и плодов с врожденной и наследственной патологией. В структуре патологии преобладают врожденные пороки развития, в том числе 21 форма ВПР обязательного учета согласно Международного Регистра EUROCAT. Частота ВПР составила 1225 (49 %) случая. Наибольший удельный вес приходится на пороки развития нервной системы – 221 (18 %). Хромосомная патология составила 625 (25 %). В общее число хромосомных аномалий входит патология, диагностированная в ходе пренатального и постнатального кариотипирования. Наиболее часто из хромосомной патологии был выявлен синдром Дауна, занимая существенную долю – 331 (53 %). Моногенная патология была выявлена в 650 (26 %) случаях. Среди моногенной патологии преобладали несовершенный остеогенез – 43 (6,6 %) и хондродистрофия – 36 (5,5 %).

Выводы. Таким образом, информационная система позволяет определить частоту, структуры и динамику наследственной и врожденной патологии для выполнения диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

ДОСВІД ПРОВЕДЕННЯ НЕОНАТ АЛЬНОГО СКРИНІНГУ НА АДРЕНОГЕНІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ У ХЕРСОНСЬКІЙ ТА МИКОЛАЇВСЬКІЙ ОБЛАСТЯХ

Нагнибіда І. М., Рзаєва Е. М., Галаган В. О.

Спеціалізований медико-генетичний центр (СМГЦ),

*Національна дитяча спеціалізована лікарня (НДСЛ) «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ, Україна
screeninglabokhmatder@gmail.com*

Вступ. Своєчасна діагностика одного з найрозповсюдженіших генетичних захворювань дозволяє надати не лише комплексне лікування в повному обсязі, а й діагностувати хворобу в доклінічній стадії. Враховуючи досвід іноземних дослідників очікувана частота захворювання при використанні скринуючих програм має становити при достатньому охопленні для популяції України 1:2500 новонароджених.

Мета. Аналіз частоти АГС серед новонароджених Миколаївської та Херсонської областей за період 2012-2013 рр.

Матеріали і методи. Матеріалом для обстеження були зразки сухої крові, взяті на 3-7 добу у новонароджених дітей на тест бланки з фільтрувального паперу (№903, для забору зразків біологічних рідин, Україна). Визначення рівня 17-ОН-прогестерону в сухих зразках крові проводилося з використанням тест-наборів Neonatal 17-ОН-Progesterone FEIA (AniLabystems, Finland), комп'ютерної програми та багатофункціонального аналізатора «VIKTOR» (Wallac, Finland).

Міжлабораторний контроль якості проводився за допомогою програм зовнішньолабораторного контролю якості – NEQAS UK (Великобританії) та CDC (США).

Результати досліджень та їх обговорення. За період з березня 2012 року до вересня 2013 до лабораторії неонатального скринінгу СМГЦ НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України надійшло 37984 зразків, з них – 18200 з Херсонської області і 19784 з Миколаївської. Первинно підвищений результат був у 626 випадках, що складає 1,65 %, з них – 318 випадків у Миколаївській і 308 – у Херсонській областях (1,6 % і 1,7 % - відповідно). Діагноз підтвердився у трьох випадках, коли концентрація 17ОН-прогестерону в первинних зразках знаходилась в межах 23 – 200нг/мл.

Висновок. Частота АГС серед новонароджених Миколаївської і Херсонської областей за 2012-2013 рр. склала 1:12661. Отриманий показник вказує на необхідність в подальшому обстеженні дітей за більш тривалий період.

УЧАСТИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ГЕНЕЗЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ПОЧЕК

Пишак В. П., Ризничук М. А.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы (Украина)

Введение. Врождённые пороки развития (ВПР) у детей — актуальная проблема современной педиатрии. Высокая распространённость и постоянный рост случаев ВПР во всем мире, значимый их вклад в структуру причин младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности у детей. Ежегодно в Украине рождается 4500-5000 детей с врожденной патологией. Пороки развития органов мочевой системы занимают одно из лидирующих мест в структуре хронических заболеваний почек.

Целью исследования является оценка особенностей генетических факторов в проявлениях поликистоза почек у детей.

Материалы и методы исследования. Исследовано 403 плода с врожденными пороками развития и выделено 81 случай аномалий мочевой системы. Изолированные пороки мочевой системы встречались в 65 случаях, а 16 пороков — в составе множественных аномалий. Использовался ретроспективный метод исследования путем изучения регистрационных генетических карт (ф. № 149/у) за 2004-2008 гг.

Результаты и обсуждение. При анализе распространенности врожденных пороков развития у новорожденных аномалии мочевой системы занимают пятое место (2,19 ‰) среди всех пороков. Среди плодов мужского пола данные аномалии встречались чаще (59,3 %) чем у плодов женского пола (40,7 %). Пороки развития почек были представлены гидронефрозом одно- или двусторонним (37,1 %), мультикистозом одно- или двусторонним (30,8 %), агенезией/гипоплазией почек (17,3%) и поликистозом одно- или двусторонним (14,8%). Поликистоз у лиц мужского пола встречался в 3 раза чаще, мультикистоз — 1,8 раза, гидронефроз — в 1,5 раза. Только агенезия/гипоплазия почек превалировала у лиц женского пола в 1,8 раз. Факторами риска развития аномалий мочевой системы были: пол плода — мужской (OR = 1,5; 95 % CI 0,4-3,2), возраст беременной (до 20 лет) (OR = 1,2; 95 % CI 0,2-7,6), вторая (OR = 3,0; 95 % CI 1,1-7,5) и третья беременность (OR = 2,2; 95 % CI 0,2-16,6), фетоплацентарная недостаточность (OR = 1,1; 95 % CI 0,3-3,9), обвитие пуповины шеи плода (OR = 1,6; 95 % CI 0,4-4,6), маловодие (OR = 3,9; 95 % CI 1,6-4,8).

Выводы. Среди плодов мужского пола аномалии мочевой системы встречаются чаще (59,3 %). Наиболее распространенным является гидронефроз (37,1 %). Факторами риска развития аномалий мочевой системы были: пол плода — мужской, возраст беременной (до 20 лет), вторая и третья беременность, фетоплацентарная недостаточность, обвитие пуповины шеи плода, маловодие.

МОНИТОРИНГ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ В СИСТЕМЕ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Романенко О. П., Верлинская Д. К., Кузнецова Е. Ю.

ГКУЗ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

Введение. В последние годы особое внимание уделяется проблеме увеличения частоты врожденных пороков развития (ВПР).

В Санкт-Петербурге ведется мониторинг ВПР у детей до 3 лет, в том числе у новорожденных по регистрации родильных домов. В задачи мониторинга входит создание базы данных эпидемиологической информации о ВПР, наблюдение за частотой отдельных врожденных пороков, оценка влияния факторов риска, связанных с окружающей средой. В работе проанализированы данные мониторинга с 2000 по 2012 год, прослежена динамика частоты зарегистрированных ВПР, проведена оценка факторов риска, связанных с окружающей средой. Данные мониторинга дают возможность оценить эффективность пренатальной диагностики, проводимой в Санкт-Петербурге.

Результаты. За 2000-2012 гг. в Санкт-Петербурге зарегистрировано 13680 врожденных пороков, из них у новорожденных — 5164. Анализ частоты ВПР у детей до 3 лет (2000 — 2009 г. рождения) выявил снижение этой частоты с 29,4 ‰ в 2000 году до 22,9‰ в 2009 г. В то же время частота ВПР, регистрируемая среди новорожденных, увеличилась с 12,1‰ в 2000г. до 16,2 ‰ в 2012 г. Это увеличение связано с улучшением диагностики ВПР пренатально и у новорожденных, а также с большим вниманием к их регистрации.

С наибольшей частотой встречаются пороки развития сердечно-сосудистой (ССС) и костно-мышечной систем (КМС), на долю которых приходится более 50% всех регистрируемых ВПР. За последние 5 лет несколько снизилась частота ВПР ССС — с 9,35 ‰ в 2005 г. до 7,98 ‰ в 2009 г. Частота пороков костной системы существенно не изменилась.

Мониторинг ВПР предполагает изучение влияния экологической обстановки в городе на формирование ВПР у детей в зависимости от места проживания семьи ребенка, особенно женщин во время беременности. Совместно с лабораторией экогенетики Санкт-Петербургского Педиатрического медицинского университета (зав. — проф. О.И.Янушанец) изучено влияние экологической обстановки на частоту ВПР у новорожденных в 12-ти районах Санкт-Петербурга. В результате анализа экологической ситуации в районах города по комплексной оценке выделены районы с наиболее неблагоприятной экологической обстановкой. Однако, прямой корреляционной зависимости между экологической обстановкой и частотой ВПР у новорожденных в разрезе районов города не получено.

Выводы. Эффективность пренатальной диагностики можно оценить по динамике общей частоты ВПР, частотам отдельных пороков, а также снижению доли ВПР в младенческой смертности и инвалидизации детей. Снижение общей частоты ВПР связано с улучшением методов пренатальной диагностики и введением за эти годы новых методов, например, комбинированного скрининга

в 1 триместре беременности. Что касается отдельных пороков, то методы пренатальной диагностики (УЗД, биохимические и цитогенетические методы) позволили значительно снизить частоту ВПР центральной нервной системы, множественных ВПР, болезни Дауна и некоторых других пороков. Это снижение нашло свое отражение в младенческой смертности и инвалидизации детей. Младенческая смертность от пороков развития снизилась с 1,8 ‰ в 1997 году до 0,7 ‰ в 2008 г. Снижение детской инвалидности зависит как от пренатальной диагностики, так и от мероприятий, включающих раннюю диагностику, хирургическую коррекцию ряда ВПР, реабилитационных мероприятий. Доля ВПР в детской инвалидности в результате этих мероприятий снизилась с 29 % в 1996 г. до 23,7 % в 2008 г. Дальнейшее ведение и анализ данных мониторинга внесет свой вклад в обоснованное проведение профилактических и лечебных мероприятий.

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ПРИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАХ

*Саматкызы Д., Баянова М. Ф., Камалиева Б. О., Ибраева А. К., Абильдинова Г. Ж.
АО «Национальный научный центр материнства и детства», Астана, Казахстан*

Введение. В современной медицине одной из основных актуальных задач является проблема ранней диагностики и лечения наследственных болезней обмена веществ. В настоящее время имеются адекватные методы патогенетической терапии для многих нозологических форм, которые, особенно на ранних этапах, позволяют смягчить тяжесть заболевания и, в определённых случаях, достигнуть стойкой ремиссии или относительного выздоровления. Известно, что первичный дефект ферментов при разных типах мукополисахаридоза различен, и в настоящее время идентифицируется методом определения активности ферментов из сухих пятен крови.

С целью уточнения типов мукополисахаридоза было проведено изучение первичного дефекта ферментов для назначения ферментозаместительной терапии.

Материалы и методы. Методом тандемной масс-спектрометрии у 22 пациентов была изучена активность ферментов: β – galactosidase, α – iduronidase, iduronate-2-sulfatase, arylsulfatase-B в сухих пятнах крови. При проведении тандемной масс-спектрометрии использовались стандарты операционной деятельности (СОП).

Результаты. В результате исследования диагноз мукополисахаридоз был подтвержден у 10 (42 %) пациентов. Среди них МПС I типа установлен у 3 пациентов, у которых было обнаружено снижение активности фермента α -L-идуронидазы до 33,6 при норме 450-2614 nmol/spot*20h. У 3 пациентов отмечалось снижение фермента iduronate-2-sulfatase до 0 при норме 0,02-0,25 nmol/spot*21h, что характерно для МПС II типа. В 1 % случаев был обнаружен МПС IV типа, у пациента обнаружено снижение фермента β -galactosidase до 0,11, что в 5-10 раз ниже нормальных показателей. Снижение фермента Arylsulfatase - B до 0,03 при норме 0,14-0,7 nmol/spot*21h отмечалось у троих пациентов, что характерно МПС VI типа.

Пациентам, у которых подтвержден диагноз МПС I, II, VI типов назначена ферментозаместительная терапия. При своевременном назначении терапии у пациентов отмечался положительный клинический ответ в виде увеличения подвижности суставов, снижения выраженности болевого синдрома, улучшения дыхания, нормализации сна.

Выводы. Таким образом, своевременная диагностика — измерение активности ферментов и назначение определенной ферментозаместительной терапии позволяет улучшить качество жизни пациентов.

ФАКТОРИ РИЗИКУ, ЩО ПРИЗВОДЯТЬ ДО ГОМОЦИСТИНУРІЇ

*Сорокман Т. В., Підвисоцька Н. І., Поліщук М. І., Попелюк О.-М.В.
Буковинський державний медичний університет*

Вступ. Дослідження останніх років свідчать про важливість процесу метилювання в етіології та патогенезі багатьох спадкових захворювань, що відкриває нові можливості їх лікування. В даний час дослідження поліморфізму ДНК-локусів дозволяють вирішувати не лише еволюційно-генетичні завдання, але й є базою для генетичного харчування.

Їжа містить відновлені поліглутамати, які гідролізуються за допомогою фермента птеройлполіглутамат-гідролази до моноглутамату, щоб бути абсорбованими в проксимальному відділі кишківника. Фолатний цикл пов'язаний з незамінною амінокислотою метіоніном. Метіонін є донором метильних груп (-CH₃), які приймають участь у «включенні» та «виключенні» генної активності. Відомо, що харчові чинники (дефіцит у раціоні продуктів, що містять фолієву кислоту, вітаміни В₆, В₁₂, В₂, надлишок білкової їжі, що призводить до високого вмісту метіоніну, надлишок кави, чаю, а також/або порушення всмоктування харчових інгредієнтів у кишківнику) та окремі лікарські засоби (антагоністи фолієвої кислоти (метотрексат) і піридоксину, протисудомні, контрацептиви, гормональні засоби, пеніциламін, холестирамін, L-допа) можуть впливати на розвиток гомоцистинурії.

Мета дослідження – оцінити частоту зустрічності ймовірних зовнішніх чинників, що впливають на розвиток гомоцистинурії.

Матеріал та методи. Проаналізовані анкетні дані 10 сімей із гомоцистинурією, які знаходяться на обліку в медико-генетичному відділі. Всього проанкетовано 66 осіб (22 дітей та 44 дорослих). Ймовірні чинники згруповані наступним чином: харчові, медикаментозні, шкідливі звички.

Результати дослідження. За результатами анкетування встановлено, що у всіх анкетованих зареєстровано наявність харчових факторів. Зокрема, на дефіцит продуктів, що містять фолієву кислоту вказали 72,7 % осіб, вітамінів групи В – 42,4 %, на надмірне вживання чаю – 42,4 %, кави – 60,6 %, на надлишок білкової їжі не вказала жодна особа.

Серед групи медикаментозних чинників найчастіше траплялася вказівка на постійне та тривале вживання контрацептивів (78,2 %), 22,7 % вказали на вживання гормональних засобів, 10,6 % – на вживання протисудомних (діазепам).

Що стосується шкідливих звичок, то на зловживання алкоголем вказали 31,8 % осіб, на куріння – 72,7 % осіб.

Висновки. Таким чином, виявлені ймовірні чинники необхідно враховувати при плануванні лікування та спостереження за сім'ями з гомоцистинурією.

КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНЫЕ МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Соколик В. В., Шатилло А. В.

ГУ «Институтневрологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», Харьков, Украина

Введение. Конечностно-поясные мышечные дистрофии (КПМД) являются типичными заболеваниями, которые отвечают определению «редкие» как по распространённости (1:15000), так и по критерию существенной инвалидизации больного. КПМД объединяют группу генетически обусловленных заболеваний, проявляющихся прогрессирующей слабостью и атрофией преимущественно проксимальных групп мышц. По этому признаку в группу КПМД также входит и мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наиболее распространённый вариант КПМД (1:4–6 тыс.). КПМД характеризуются широкой вариабельностью клинических фенотипов и большим пулом мутаций в целом ряде генов. В настоящее время нет возможности медикаментозно компенсировать функциональную неполноценность мутантных структурных белков миоцитов у больных КПМД. Однако можно по-

пытаться увеличить устойчивость клеточных мембран к действию механического стресса с помощью разнообразных биологически активных веществ и фармпрепаратов.

Цель исследования состояла в оценке возможности скрининга потенциально эффективных фармпрепаратов на мононуклеарах периферической крови (МПК) больных МДД.

Материалы и методы исследования. МПК выделяли из цельной крови путём центрифугирования при 1,5 тыс. об./мин в течение 20 мин на градиенте плотности фикола/урографин. Механическое повреждение мембран моделировали действием ультразвука (УЗ) с экспозицией 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 и 3 мин на модифицированном устройстве МУССОН-1. Механическую устойчивость мембран МПК к УЗ определяли с помощью витального красителя *нейтрального красного*, а метаболическую активность мононуклеаров – в присутствии *ресазурина*. Изучали эффективность *in vitro* б-липоевой кислоты, Эссенциале Н, преднизолона, глутаргина, лизиноприла, топиромата, витаминов Е и Д₃, по сравнению с 0,9 % NaCl.

Результаты и обсуждение. Показано, что целостность мембран МПК пациентов с МДД нарушается уже через 0,5 мин действия УЗ, а полное разрушение через 1,5-2 мин. У здоровых детей соответствующего пола и возраста устойчивость мембран к УЗ была выше: 1-1,5 мин и 2,5-3 мин, соответственно. Выявлено, что преднизолон и глутаргин у МПК пациентов с МДД смещали оба интервала до нормальных величин. Витамин Е защищал мононуклеары больных от разрушения во всём временном диапазоне действия УЗ. Остальные препараты оказались малоэффективны. Далее установили, что двухминутная экспозиция УЗ угнетала метаболическую активность мононуклеаров больных МДД в 2 раза сильнее, чем у здоровых. Преднизолон, глутаргин, топиромат, витамины Е и Д₃ восстанавливали метаболическую активность МПК пациентов с МДД на 40, 80, 90, 60 и 65 %, соответственно.

Вывод. Разработанная методика измерения механической устойчивости МПК достаточно информативна и может быть использована в клинике для предварительной оценки потенциально эффективных для модификации течения КПМД препаратов.

ЧАСТОТА «МОДЕЛЬНИХ» ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА ТРАВНОЇ СИСТЕМ В СТРУКТУРІ ЛЕТАЛЬНОСТІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Чайковська Г. С., Гнатейко О. З., Куриляк О. Б., Дворакевич А. О.**

Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів, Україна)

**Обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ» (м. Львів, Україна)*

Вступ. До критеріїв оцінки стану здоров'я популяції відносяться показники здоров'я дітей та частота розповсюженості вроджених вад розвитку (ВВР), які займають одне із перших місць в дитячій смертності – 3,1 %, а серед дітей першого року життя – 21,9 % захворюваності та інвалідності. Вроджені вади серця (ВВС) у дітей – це один з провідних показників в структурі летальності новонароджених дітей і немовлят першого року життя. Щороку в Україні народжується до 4 – 5 тисяч дітей з вродженими вадами серця, які є актуальною проблемою пренатальної та ранньої діагностики ВВС, вивчення їх розповсюженості для проведення одного із основних своєчасно корегуючого кардіо-хірургічного лікування дітей. Патологія травної системи відноситься до «модельних» вад розвитку і посідає значне місце по летальності серед малюкової смертності. В першу добу помирає 5,8 % дітей, 19,7 % – в ранній неонатальний період, решта до 10 % новонароджених помирає протягом місяця. Відсоток ізольованої патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) серед ВВР є мінімальний, в порівнянні із супутніми вадами розвитку – серцево-судинної, легеневої, хромосомної патологій та іншими множинними вадами розвитку. На зниження дитячої смертності має значення удосконалення ранньої діагностики вад розвитку ВВС та ШКТ, їх своєчасне хірургічне лікування, формування єдиної етапної реанімаційної допомоги вагітним жінкам і новонародженим дітям індивідуально в кожному районі області, диспансерного спостереження та формування єдиної системи моніторингу ВВР.

Метою роботи було ретроспективне вивчення частоти «модельних» вроджених вад розвитку серцево-судинної та травної систем в структурі летальності новонароджених дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласній дитячій клінічній лікарні «ОХМАДИТ» м. Львова з 2006 по 2010 роки.

Для матеріалів досліджень були використані дані архівної документації – історій хвороб дітей, які знаходилися на лікуванні в Обласній дитячій клінічній лікарні м. Львова за п'ять років, протоколів патологоанатомічних досліджень, медична документація історії пологів, карти розвитку новонароджених та дітей. Проводився поглиблений аналіз історій померлих дітей за п'ять років, вивчалися всі причини, що привели до летальності, серед яких вивчали вклад вроджених вад розвитку в структуру летальності, прицільно – «модельні» вади розвитку, а саме вади серцево-судинної та травної систем. Враховано всі нозологічні форми ВВР згідно МКХ-10 перегляду.

Результати досліджень. Аналіз летальності дітей за даний період показав, що у стаціонарі померла 251 дитина віком від 0 дня до 18 років, із них 171 дитина із ВВР (68,1%), на період новонародженості припадає 64,3% випадків летальності. Вроджена патологія серця у дітей першого року життя серед ВВР зустрічалась в кожній третій дитині з частотою q 0,32 і кожна друга дитина з ВВС помирала протягом першого року життя в залежності від нозологічної форми вади.

Середній вік матері становив $(30,4 \pm 2,3)$ років. Перша вагітність (50,9% випадків) закінчилася народженням дитини з ВВС. У 37,7% вагітних спостерігався гістоз I-шої половини вагітності та загроза викидня, гострі респіраторно-вірусної інфекції в групі вагітних жінок з ВВР зустрічались у 40,0%, екстрагенітальна патологія – у 28,3%. При детальному клініко-генеалогічному аналізі виявлена висока частота (q 0,43) наявності ВВР та спадкової патології в сім'ї, що могли бути і/або були причиною виникнення даної соціально-медичної патології серцево-судинної системи. Летальність серед немовлят першого року життя між статтю відрізнялась і становила 1 : 2,25, тобто хлопчики помирали майже у 2,5 рази частіше, тоді як в періоді новонародженості дівчатка помирали у співвідношенні 1,7 : 1. За місцем проживання переважали мешканці міста.

В структурі летальності новонароджених патологія розвитку ШКТ зустрічається із частотою q 0,23 від всіх ВВР і 17,2% від всіх померлих новонароджених дітей і залежить від дефекту вади. Летальність із вадами розвитку травної системи в загальній групі новонароджених дітей спостерігається у хлопчиків з частотою q 0,60 і частіше із сільської місцевості – 67,7%, а в середньому по роках летальність складає – 21,9%. Питома вага летальності немовлят першого року життя з ВВР ШКТ суттєво зменшується до 18,5% і частота становить q 0,10 від загального числа померлих дітей. Не виявлено достовірної тенденції між статтю та місцем проживання, хоча в окремо взяті роки частіше хворіють хлопчики з міста. Середній вік матерів становив $(24,8 \pm 1,01)$ років і у 52% випадках сягав від 20 до 27 років, лише у 12% – до 20 років. Перша вагітність (48,0% випадків) закінчилася народженням дитини з ВВР травної системи, а при другій вагітності у 40,0% дітей. Гістоз I-шої половини вагітності спостерігався у 24,0% жінок, загроза викидня – 64,0%, гострі респіраторно-вірусної інфекції протягом вагітності зустрічались у 68,0% та екстрагенітальна патологія – у 40,0% випадків. Виявлено, що 64,0% вагітних жінок вперше проходили УЗД в терміні після 14 тижнів вагітності.

Висновки. Таким чином, наявність ймовірних факторів ризику виникнення патології ВВР засвідчує важливість і значимість медико-соціальної проблеми охорони материнства і дитинства, створення єдиного реєстру ВВР, медико-генетичного консультування сімей, в яких є або народилися діти з ВВС та травної системи при наступному плануванні вагітності.

ДОСЛІДЖЕННЯ МУТАЦІЙ ГЕНА *MESP2* У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ РЕТТА

Чернушин С. Ю., Лівшиць Л. А.

Інститут молекулярної біології генетики НАН України, Київ, Україна

Вступ. Синдром Ретта - психоневрологічне спадкове захворювання, що зустрічається майже виключно у дівчат з частотою 1:10000 та спричиняє важку розумову відсталість. Встановлено, що розвиток синдрому Ретта зумовлений наявністю мутацій у гені *MESP2*. Ген *MESP2* локалізований в хромосомній області Xq28. На сьогоднішній день ідентифіковано 1061 мутацію гена *MESP2*.

Мета. Розробка методики аналізу мутантних варіантів 2-го та 3-го екзону гена *MESP2*, за допомогою якої дослідити спектр мутацій гена *MESP2* у хворих з клінічними проявами синдрому Ретта.

Матеріали і методи досліджень. З огляду на велику кількість ідентифікованих мутацій в гені *MESP2* та в більшості випадків спорадичну природу захворювання, нами обрано як метод ідентифікації мутацій денатуруючий градієнтний гель-електрофорез, який вважається одним з найефективніших дозволяє виявляти мутації майже зі 100% точністю. Принцип методу ґрунтується на розді-

ленні дволанцюгових фрагментів ДНК за допомогою електрофорезу в акриламідному гелі з лінійним градієнтом денатуруючих агентів (сечовина, формамід).

Результати досліджень та їх обговорення. Оптимізовано температурно-часовий режим ампліфікації 2 та 3 екзонів гена *MECP2*, умови та склад геля для проведення денатуруючого градієнтного гелю - електрофорезу. За допомогою розробленої методики досліджено послідовність 2 та 3 екзонів гена *MECP2* у 14-ти хворих з клінічними проявами синдрому Ретта та виявлено 5 мутантних профілів послідовності 3-го екзону. За допомогою секвенування за Сенгером послідовності 3-го екзону ідентифіковано вже відомі мутації R168X (502C>T), A140V (419C>T), T158M (473C>T), R133C (397C>T) та T158P (472 T>G).

Висновки. Розроблено методику аналізу послідовностей 2 та 3 екзонів гена *MECP2*, яка може бути використана для проведення молекулярно-генетичного аналізу хворих з клінічними проявами синдрому Ретта та іншими когнітивними порушеннями, які асоційовані з мутаціями гена *MECP2*.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ И ПОСТНАТАЛЬНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ОБРАТНОГО РАСПОЛОЖЕНИЯ ОРГАНОВ

Черняева Ю. В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

Введение. Синдром обратного расположения органов – редкое врожденное состояние с предположительно аутосомно-рецессивным типом наследования. В 5-10% сочетается с врожденными аномалиями сердечно-сосудистой системы и иной патологией.

Цель работы: оценка на клиническом примере возможностей ультразвукового исследования в пренатальной диагностике синдрома обратного расположения органов.

Материал и методы. Проведено ультразвуковое исследование (сканеры EnVisor C и Phillips HD11, конвексный мультислотный датчик 2,0-5,0 МГц, секторный неонатальный датчик 4-8 МГц) плода в сроки гестации 36-37 нед. и новорожденного, рентгенография органов грудной клетки новорожденного.

Результаты и обсуждение. Синдром обратного расположения органов был заподозрен впервые в сроке 37 нед.; при скрининговых ультразвуковых осмотрах в 12 и 20 нед. аномалий развития у плода не было выявлено. При ультразвуковом исследовании органов грудной клетки и брюшной полости определили правостороннее расположение сердца, под ним в правой половине живота расположены желудок и селезенка; печень и желчный пузырь – слева. Других пороков развития, доступных для ультразвуковой визуализации, не обнаружили. Проведена тщательная ультразвуковая оценка сердца плода и магистральных сосудов, данных за врожденные пороки не найдено. Роды срочные, вагинальные, мальчик весом 3 650 г, оценка по Апгар 8-9 баллов. У новорожденного сердце аускультативно определялось в правой половине грудной клетки. Постнатальная эхокардиография – сердце расположено в правой половине грудной клетки, врожденных пороков сердца не обнаружено. Проведена эхография органов брюшной полости: печень и желчный пузырь расположены в левой половине, размеры и эхоструктура соответствовали возрастной норме, патологических изменений не выявлено. Селезенка и желудок расположены в правой половине брюшной полости. Выполнена обзорная рентгенография: правостороннее расположение сердца, газовый пузырь желудка определяется в эпигастральной области справа, печень – в левом подреберье.

Выводы. Таким образом, пренатальный эхографический диагноз был подтвержден данными постнатальных исследований. Пренатальный поиск должен быть в первую очередь направлен на исключение врожденных пороков сердца и сочетанных аномалий развития для определения прогноза.

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ СЕГМЕНТІВ СПИННОГО МОЗКУ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ З ДЕЯКИМИ АНОМАЛІЯМИ РОЗВИТКУ

Школьніков В. С.

*Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова,
кафедра анатомії людини (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)*

Вступ. Для розуміння суті виникнення вад розвитку спинного мозку у дітей, потрібно знати ембріогенез та динаміку становлення спинного мозку протягом внутрішньоутробного періоду онтогенезу, приділяючи увагу морфологічним і анатомо-гістологічним особливостям.

Метою дослідження є, вивчення структурної організації сегментів спинного мозку плоду людини зі спинномозковою грижею (міеломенінгоцеле) та плодів-торакопагів людини (сіамські близнюки). Порівняти отримані результати з аналогічними у плодів людини без аномалій розвитку.

Проведено анатомо-гістологічне, імуногістохімічне та морфометричне дослідження спинного мозку плодів людини віком 17 – 18 тижнів внутрішньоутробного розвитку без вроджених вад та плодів людини з вищевказаними аномаліями і однаковим гестаційним терміном (17-18 тиж. внутрішньоутробного розвитку).

Результати та обговорення. Встановлені наступні особливості структурної організації сегментів спинного мозку при порівнянні плоду людини із спинномозковою грижею та плодів-торакопагів з плодами без аномалій розвитку: значне відставання у рості та розвитку сегментів, про що свідчать їх морфометричні параметри та ступінь проліферації клітин мантійного шару стінки центрального каналу; різний розподіл сірої та білої речовини у сегментах протягом спинного мозку; відмінності у кількості та топографії комплексів нейронних груп сірої речовини; різний ступінь формування провідних шляхів. Потрібно зазначити, що при порівнянні спинного мозку торакопагів цілісна структура сегментів збережена. У зв'язку з порушенням розвитку грудних та поперекових хребців і виникненням міеломенінгоцеле у плоду зі спинномозковою грижею, спостерігається порушення цілісної структури відповідних сегментів, які складають попереково-крижове стовщення, при збереженій цитоархітектоніці передніх рогів, та подвоєння центрального каналу в місці деформації.

Висновки. Таким чином, в результаті проведеного дослідження були встановлені особливості структурної організації сегментів спинного мозку плодів людини з міеломенінгоцеле та торакопагів при порівнянні з плодами людини без аномалій розвитку.

О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТРИСОМИИ ХРОМОСОМЫ 21 В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Шабанова Е. С., Романенко О. П.

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Комбинированный скрининг беременных первого триместра на сегодняшний день является наиболее эффективным методом профилактики рождения детей с трисомией хромосомы 21. В Ленинградской области биохимический скрининг на PAPP-A и своб. -ХГЧ в 9-13 недель беременности начал функционировать с конца 2007 года, но имел сложности в организации в виду реформирования существующих медико-генетических подразделений. Ультразвуковое скринирующее исследование I триместра носило централизованный характер, но охватывало не более трети всех беременных Ленинградской области, остальные пациентки проходили ультразвуковое исследование в Санкт-Петербурге, частных центрах и УЗ-кабинетах районных поликлиник.

Цель. Оценить распространенность трисомии хромосомы 21 в Ленинградской области в 2008-2011 гг.

Материалы и методы. Распространенность синдрома Дауна изучалась на базах лаборатории молекулярно-генетических и цитогенетических исследований Детской Клинической Больницы Ленинградской области, Медико-Генетического Центра и НИИАГ им. Д. О. Отта по данным журналов цитогенетических исследований. В анализ были включены все случаи живорождения детей

с трисомією 21 хромосоми от матерей, існуючих постійне місце реєстрації в Ленінградській області.

Результати і обговорення. Нами були отримані дані про 94 випадках живородження дітей з трисомією 21 хромосоми. Діагноз був встановлений клінічно за характерними фенотипічними проявами і підтверджено цитогенетичними дослідженнями у дітей з періоду новонародженості до 5 років. Число родов за період з 2008 по 2011 рік становило 59445 (ЕМІСС). Розповсюдженість трисомії 21 хромосоми за 2008 рік становила 1,9‰, що перевищує аналогічне значення по Санкт-Петербургу 2,5 рази. В 2009 і 2010 році виявлено зниження частоти до 1,2 і 1,3‰ відповідно, однак в 2010 році розповсюдженість знову становила 1,9‰. Аналогічні показники в Санкт-Петербурзі мали тенденцію до поступового зростання, але їх значення не перевищували 0,99‰.

Висновки: Незважаючи на проведення комбінованого скринінгу першого триместру у вагітних, функціонування кабінету пренатальної діагностики, частота народження дітей з трисомією хромосоми 21 в Ленінградській області перевищує середній показник по Російській Федерації (1,02‰ - Демикова Н. С., Кобринський Б. А.) і є однією з найвищих в Російській Федерації. Потрібні додаткові заходи по вдосконаленню організації скринінгу I триместру у вагітних жінок.

ДОСВІД НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Яновська Г. О., Андрущенко О. М.

Харківський спеціалізований медико-генетичний центр, г. Харків, Україна, e-mail: mtc@ukr.net

Вступ. Моногенне захворювання, обумовлене мутацією гена ТРБМ (трансмембранного муковісцидозного регулятора), що характеризується ураженням ендокринних залоз життєво важливих органів та систем, має, зазвичай, важкий перебіг і прогноз. Після виділення муковісцидозу (МВ) в окрему нозологічну категорію його відносили до розряду «фатальних» або «летальних» захворювань, оскільки середня тривалість життя не перевищувала 5 років. Близько 5% населення світу є гетерозиготними носіями гена МВ. В світі їх близько 275 мільйонів, в країнах СНГ – понад 12,5 мільйони. Одним з практично важливих підходів до раннього виявлення МВ є скринінг новонароджених. Мається позитивний досвід його застосування у ряді країн.

Мета дослідження. Визначити ефективність неонатального скринінгу новонароджених на МВ.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження рівня імунореактивного трипсину (ІРТ) в суших плямах крові виконувалося за допомогою флуоресцентного імуноаналізу з дозволом у часі з використанням багатфункціонального аналізатора VICTOR та тест-систем DELFIA Neonatal IRT kit.

Результати. З квітня 2012 року в централізованій лабораторії ХСМГЦ було обстежено 52191 новонароджених, в тому числі:

- Харківська область – 22566;
- Полтавська область – 12151;
- Чернігівська область – 8081;
- Сумська область – 9393.

У 191 новонародженого (0,37 %) був визначений підвищений рівень ІРТ у первинному зразку. При дослідженні отриманих 106 ре-тестів (55,5%) новонароджених визначені нормальні результати рівня ІРТ, у 6 (3,14%) новонароджених спостерігався підвищений рівень ІРТ з подальшим нормальним визначенням рівня хлоридів поту (до 40 ммоль/л). У 12 (6,28%) новонароджених спостерігався підвищений рівень ІРТ у ре-тесті. Діти проходять дообстеження для подальшого встановлення діагнозу. В Харківській області був виявлений 1 новонароджений з МВ, у якого рівень ІРТ при первинному скринінгу склав 305,8 нг/мл (при нормі до 70 нг/мл), результат повторного дослідження – 172,5 нг/мл (при нормі до 40 нг/мл). Діагноз підтверджений при проведенні потового тесту та молекулярно-генетичного дослідження, дитина обстежена в ХСМГЦ, знаходиться на обліку і отримує необхідну терапію.

Висновки. Скринінг на МВ дозволяє своєчасно здійснювати адекватні лікувально-реабілітаційні заходи, що позитивно позначаються як на стані хворих, так і на середній тривалості їх життя. Раннє виявлення хворих на муковісцидоз дає можливість як медико-генетичного консультування, так і допологової ДНК-діагностики. Скринінг дозволить визначити частоту МВ в різних регіонах країни і/або етнічних групах, що важливо для планування обсягу лікувально-профілактичної допомоги цій категорії хворих. За попередніми даними помилково позитивні результати (транзиторна гіпер-

трипсинемія) можуть зустрічатися у новонароджених з низькими показниками за шкалою APGAR, а також у здорових носіїв мутацій (в 3 рази частіше, ніж у популяції), які потребують подальшого вивчення. Необхідно враховувати, що помилково негативні результати скринінгу на МВ можуть зустрічатися при меконієвої непрохідності у новонароджених з МВ; тому всіх дітей з меконієвою непрохідністю необхідно направляти на дослідження хлоридів поту, незалежно від результатів скринінгу, а також при підозрі на ураження легень — ізольованій легеневій формі МВ.

MUCOPOLYSACCHARIDOSES

Chukwuyem Victor Nnamdi
Kharkiv National Medical University

BACKGROUND: The mucopolysaccharidoses are a group of inherited metabolic diseases in which a defective or missing enzyme causes large amounts of complex sugar molecules to accumulate in harmful amounts in the body's cells and tissues. This accumulation causes permanent, progressive cellular damage that affects appearance, physical abilities, organ and system functioning, and, in most cases, mental development.

PURPOSE: The aim of this work is to provide an overview of mucopolysaccharidosis.

Material and methods: Enzymatic diagnosis of mucopolysaccharidosis.

RESULTS: Seven different types of mucopolysaccharidosis have been diagnosed in a large number of individuals. The prevalence ranged from 1 per 100,000 newborns for mucopolysaccharidosis type 1. Approximately 1 in 100,000 to 1 in 170,000 males for mucopolysaccharidosis type 2 (hunters syndrome). With Sanfilippo syndrome being the most common with an occurrence in 1 per 70,000 neonates.

CONCLUSIONS: Mucopolysaccharidosis is an autosomal recessive disorder, meaning that only individuals inheriting the defective gene from both parents are affected. However, they are relatively prevalent and represent a vital health setback in our society today. Their early diagnosis and possible remedies are of utmost importance even though researches are still being conducted on some of them.

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Grechanina U. B., Beletskaya S. V., Bezrodnaya A. I., Pavlikova K. V.
Kharkiv National Medical University,
Department of Medical Genetics, Kharkov, Ukraine

Actuality: Congenital cytomegalovirus (CMV) - a viral disease, which manifests itself polymorphic clinical symptoms with the defeat of the salivary glands, visceral organs, central nervous system and the formation of giant cells with typical intranuclear and cytoplasmic inclusions. Causes of genes mutations.

Objective: Early diagnosis of congenital CMV infection.

Materials and Methods: Patient N. born in 2012, was observed in HSMC in connection with the diagnosis of multiple stigma of disemбриogenesis, congenital CMV infection, delayed physical and motor development.

The results of the study:

- study of polymorphic variants of the genes of folate cycle - MTRR A66G polymorphism is found in the homozygous state;
- blood chemistry - alkaline phosphatase 1378.2 U / L (normal up to 1107), total cholesterol 2.77 mmol / L (normal 2,90-5,18), glucose 4.96 mmol / L (normal), AST 35.51 U / L (normal), ALT 22.03 U / L (normal), triglycerides 1.72 mmol / L (normal 0,4-1,24), urea 3.51 mmol / L (normal) Uric acid is 2.32 mg% (normal), calcium 2.59 mmol / L (normal), phosphorus 2.16 mmol / L (normal), creatinine 39.69 m / l (normal), CPK 244.42 U / l (normal), LDH 369.02 U / L (normal), total bilirubin 2.39 mmol / L (normal), GGT 12.53 U / L (normal), total protein, 63.28 g / l (normal), albumin, 45.02 g / l (normal);

- amino-acids of blood - increased levels of threonine (0.225 mmol / l at a rate of 0,040-0,204) and methionine (0.045 mmol / l at a rate of 0,022-0,043);
- Lactate – 1.84 mmol / L (normal);
- Gas chromatography of urine – identified metabolites of exogenous origin;
- homocysteine of blood – 6.1 mmol / L (normal up to 5);
- Folic acid blood – more than 24 ng / mL (normal, more than 5.38);
- Vitamin B12 of blood – more than 2000 pg / mL (normal, 211-911);
- cortisol, testosterone, 17-OH-progesterone blood – the norm;
- Discovered MTRR A66G polymorphism in the homozygous state;
- Ultrasound of the internal organs - an excess of gall bladder symptoms dizgenezia of biliary, perivascular infiltration in the spleen, kidney - pathology detected, the adrenal glands are not visualized.

In connection with the identified polymorphisms MTRR A66G, the metabolism of cyanocobalamin, homocysteine, the amino acids to probands were given recommendations: a power to exclude meat broths, control blood levels of homocysteine, rehabilitation measures in Hospital № 1, observation of a pediatrician, neurologist, ophthalmologist, infectious disease; medical check-up in HSMGC.

Conclusions. The clinical features thanks to modern genetics can identify key errors of metabolism are associated with congenital CMV infection, which can be influenced.

THE RESULTS OF NTBC TREATMENT OF HEREDITARY TYROSINEMIA TYPE 1 PATIENTIES IN RUSSIA – THE IMPROVEMENT OF LIVER FIBROSES STAGE, RICKETS AND BONE DENSITY

Namasova-Baranova L., Polyakova S., Komarova N., Baydakova G.¹, Jerdev K., Varichkina M., Savostyanov K., Pushkov A., Chetkina T., Evlukhina N., Dvoryakovsky I., Zeldovich E., Tzigina E., Bakanov M.

Scientific Center of children's health of Russian academy of medical science, Moscow, Russia

¹ - Center of Medical Genetics of Russian academy of medical science, Moscow, Russia

Background. Effectiveness of nitisinone treatment in hereditary Tyrosinemia type 1 patients (HT1) is well known. We started to treat patients on advanced stages of disease with cirrhotic liver and severe rickets with slender hope for success.

Material/patients The effectiveness of nitisinone was evaluated in 11 children from Russian population.

HT1 was confirmed in 12 children (f/m: 5/7) at the age 37[6; 244] months by elevated succinylacetone level in the urine, amino acid profile and detection of 2 mutations in FAH gene. Cirrhosis was confirmed in most (9 from 12) children, one 10 y/o girl with late diagnosis has been administered to liver transplantation without NTBC treatment. The initial dose of NTBC was 1,5-2 mg/kg in 6 subacute HT1 patients of the age less than 12 months, 0,6-1 mg/kg - with chronic HT1 patients older than 36 mns. The regress of the morphological signs of cirrhosis associated with the AFP normalization was confirmed by various methods of visualization (MRI, CT), radioisotope scanning and fibroelastography. Excellent results of treatment allowed us to avoid needle liver biopsy. The unexpected regression of liver cirrhosis was confirmed by different methods of visualization in 9 pts. Two incomppliant patients demonstrated poor results – the same stage of fibrosis.

Two boys with HT1 of 5 and 13 years who started nitisinone treatment in 2009 and 2011 respectively, had a growth deficit of more than 3SD. Both had severe phosphate diabetes, complete Fanconi syndrome (hypophosphatemia, hypocalcaemia, glucosuria, great bicarbonate deficiency, metabolic acidosis). Prior to initiation of therapy both children were immobile. Besides NTBC patients received calcitriol, phosphates, calcium and other adjuvant therapy. Bone mineral density and bone age was determined by densitometry. First child demonstrated normalization of bone mass (from initially BMD =0,56) and bone density (with initial Z-score = -3) in 1.5 years after NTBC treatment and second child showed significant improvement of BMD and Z-score after 2 years of NTBC treatment. Both started to walk without assistance after orthopedic bone reconstructive surgery. Parathyroid hormone levels returned to normal. Patients stopped losing calcium and phosphorus with the urine. The patient's height increased in 4 and 2 years by 24 and 20 cm respectively. Two reconstructive operations on lower extremities have been performed in half year period: wedge resection of saber deformed bones of legs and hips with metal osteosynthesis.

HEREDITARY CHOLESTATIC DISEASES IN EARLY AGES: ALAGILLE SYNDROME, CAROLI DISEASE, PFIC 1 AND 2 AND OTHER IN COMPARISON WITH BILIARY ATHRESIA

*Polyakova S., Komarova N., Varichkina M., Chetkina T., Rusinova D., Smirnov I.
Moscow, Scientific center of children's health of Russian Academy of medical science.*

High cytotoxicity (>5 norm), jaundice with conjugated hyperbilirubinemia, hypo- and discolored stool are the signs of extrinsic and intrinsic biliary obstruction in combination with hepatocellular injury and sinusoid/duct cholestasis. Early diagnosis of BA -biliary atresia (best before 2 months of age) and surgical correction (portoenteroanastomosis by Kasai) is determined to save a liver preventing of cholestatic hepatitis and cirrhosis. Differential diagnosis includes other cholestatic disease of non-infectious origin.

The similar clinical manifestation of various cholestatic diseases sometimes needs a complex of biochemistry, visual and functional investigations, isotope scanning, and gene sequencing. We want to present our experience in management of 12 patients with Alagille syndrome, 4 - with Caroli syndrome and disease, 8 children with PFIC 1 and 2 (confirmed with gene sequence), non-syndromic duct hypoplasia (n=6), BA (n= 30).

Alagille syndrome diagnosis is based on the confirmation of three of the five major phenotypic traits, which confirm abnormal tissues formation during embryogenesis.

Liver transplantation is indicated not only for children with decompensated cirrhosis, but also with the severe itching, even if patient demonstrates normal protein- synthetic function of the liver and the absence of coagulopathy. Symptomatic treatment as AS and other forms of intrahepatic hypoplasia is based on UDCA (10-40 mg / kg / day in 1-2 doses), fat-soluble vitamins A, E, D and K, correction of the bone metabolism (calcitriol, calcium supplements and phosphorus). Diet was to offer special blends rich medium chain triglycerides.

We can conclude, that the isotope scanning is the most informative method for liver and biliary tract investigation and does not need a special preparation or anesthesia, and has a small radiation exposure. The most important are the half-life of isotope activity over the liver and the emergence of activity on the area of the intestine. Isotope activity in the liver persists more than 24 hours in case of BA and does not appear in the intestine. Constructing curves from different areas (liver segments, portal tract, choledochus zone, gall-bladder and duodenum) allow to imagine the pathophysiology of biliary excretion and anatomical characteristics of the child - the level of blockade, intra- /extra hepatic cholestasis.

ОГЛЯДИ

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР ПО АУТИЗМУ

Гречанина Ю.Б., Белецкая С.В.

Введение

Аутизм в настоящее время становится одной из глобальных проблем человечества. В последние годы говорят об эпидемии аутизма по всему миру. В марте 2012 года Центр по контролю заболеваемости и профилактике США (CDC), государственное агентство по эпидемиологии, пересмотрело данные о распространенности аутизма. Новое число - 1 из 88 детей. Это на 23% больше, чем предыдущая оценка - 1 из 110 детей по данным на 2009 год. И это на 78% больше, чем оценка того же агентства на 2007 год - 1 из 150 детей. Как и ранее, большинство случаев приходится на мальчиков - аутизм встречался у 1 мальчика из 54, по сравнению с 1 девочкой из 252, то есть соотношение больных и здоровых мальчиков в скором будущем будет составлять 1:1. То есть частота встречаемости расстройств аутичного спектра выше, чем изолированных глухоты и слепоты вместе взятых, чем синдрома Дауна или детских онкозаболеваний, и частота встречаемости аутизма продолжает увеличиваться.

Эксперты предупреждают, что не стоит считать, что такая распространенность касается только детей - среди взрослых она может быть не меньше. Статистика была получена CDC на основе данных Сети мониторинга аутизма и нарушений развития, которая проводила эпидемиологический скрининг детей в различных медучреждениях в 14 американских штатах. Исследователи сети провели анализ медицинских карт и образовательных записей десятков тысяч детей в возрасте 8 лет из 14 разных регионов. Они учитывали как диагностированное расстройство аутистического спектра (РАС), так и наличие симптомов, которые подходят под такое расстройство.

В предыдущих отчетах CDC уровни распространенности сильно варьировались в зависимости от конкретного учреждения, что говорит о разнице в скрининговых программах и доступности записей. Ученые также выявили небольшую, но стабильную зависимость распространенности от этнической группы ребенка. Распространенность среди белых детей составила 1 из 83, по сравнению с 1 из 127 среди латиноамериканцев и 1 из 98 среди афроамериканцев. Это может отражать разницу в доступности скрининга и медицинских услуг в различных сообществах, а не

реальную разницу в распространении. Эксперты подчеркивают, что важно уделять внимание не только самому росту выявленных случаев, но и тем случаям, которые до сих пор не выявлены, так как это лишает детей своевременной помощи, особенно в этнических меньшинствах и среди бедного населения.

Есть косвенные указания на то, что реальный уровень распространения аутизма в США, да и в других странах, может быть еще выше. Например, в 2011 году в Южной Корее было проведено исследование среди школьников, в котором детей непосредственно обследовали, а не изучали записи о них. И в этом исследовании уровень распространения оказался 1 из 38 школьников. Две трети детей, у которых во время исследования был выявлен аутизм, не имели никакого диагноза (Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators. Prevalence of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. MMWR Surveill Summ. 2012; 61(3): 1-19.)

Учитывая эпидемиологические данные, становятся остро вопросы выработки алгоритма диагностики и тактики ведения детей с аутизмом и аутистичным спектром нарушения поведения, основанных на основных принципах современной медицины - персонализация, профилактика, партнерство, прогноз. Вселенной аутиста и его постоянным источником наблюдения является семья, а чаще всего мать. Недостаточность знаний и четкой схемы обследования и лечения детей с аутизмом порождают самостоятельный неконтрольный поиск родителями информации, в том числе, в сомнительных источниках средств массовой информации, особенно на интернет-форумах. На гребне волны повышенного информационного спроса на реабилитацию и лечение детей с аутизмом пользуются успехом специалисты, отличительной чертой которых является безапелляционность суждений, высокие неконтрольные дозировки различных препаратов, как сугубо психиатрических так и биологически активных добавок. Для того, чтобы сделать попытку проанализировать все имеющиеся подходы к трактовке, лечению, реабилитации и профилактике возникновения аутизма, необходимо их систематизировать.

Впервые термин «аутистический» был употреблен Блейлером в 1908, который использовал это слово (от греческого «autos», означающее «сам») для описания ухода от социальной жизни, наблюдающегося у взрослых людей, больных шизофренией. Но как самостоятельная проблема был впервые описан доктором Каннером в 1943 году в книге «Аутистические нарушения эмоционального контакта». Именно он определил ряд признаков, характерных всем аутистам.

В 1944 году, всего один год спустя после того, как Каннер опубликовал свою работу, австрийский терапевт Ганс Аспергер опубликовал диссертацию, посвященную «аутистической психопатии» у детей.

Долгое время аутизм считался только психиатрической или психологической проблемой, его даже путали достаточно долго с шизофренией. В 1971 г. он был окончательно отделен от шизофрении (KoIvin, 1971). В дальнейшем была доказана генетическая природа аутизма (Rutter, 1998), который занял в психиатрии то же место, что и шизофрения в отношении как тяжести, так и принципов установки диагноза.

Определение

По данным современных авторов (Geschwind D. H. (2008), London E. (2007), Fernandez V.A. (2010), Е. Я. Гречанина (2013)), **аутизм** представляет собой сложное нейробиологическое нарушение, являющееся результатом действия пре-, интра- и постнатальных факторов, генетических, эко- и эпигенетических воздействий, как на строение, так и на функцию генома.

Учитывая комплексное воздействие разнообразных факторов на формирование аутизма, существуют разные взгляды на определение самого понятия. В строго психиатрическом смысле **аутизм** — тяжёлое психическое расстройство, гетерогенный синдром, который характеризуется нарушениями в трёх сферах:

- недостаток социальных взаимодействий;
- нарушенная взаимная коммуникация;
- ограниченность интересов и повторяющийся репертуар поведения.

Помимо основной триады признаков при данной болезни может также наблюдаться умственная отсталость, эпилептиформные проявления, микроаномалии и пороки развития (Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T., 2009).

У эзотериков существует альтернативное мнение, что аутисты наравне с детьми **индиго** являются представителями будущей расы людей (Нэнси Энн Тэпп, Карен Дэнрич, 2003).

Клинико-психологические аспекты аутизма

Характерными чертами расстройств аутистического спектра являются:

1. **Нарушения коммуникации** резко затрудняют (в тяжелых случаях совсем исключают) возможность обучения, и преодоление (или хотя бы смягчение) коммуникативных проблем является первостепенной задачей, как по значению, так и по очередности решения. Следует помнить, что речь идет о нарушениях не средств и форм коммуникации (сенсорные функции, речь) и не об обеднении утаиваемого потока информации (интеллектуальная недостаточность), но о нарушениях общения как такового, нарушениях, не зависящих от желания или нежелания (капризности, невоспитанности и т.д.) аутичного ребенка.

2. **Нарушения речевого развития** при детском аутизме многообразны и являются одним из наиболее частых непосредственных поводов обращения родителей к специалисту. Среди наиболее частых симптомов следует отметить мутизм (отсутствие речи), эхолалии (повторение сказанного другим человеком), большое количество слов-штампов и фраз-штампов, «фонографическую» речь, неспособность к диалогу, неологизмы, позднее появление в речи и неправильное употребление личных местоимений (особенно «Я»), нарушения звукопроизношения и грамматического строя речи и др.

При организации воспитания и обучения детей с аутизмом необходимо учитывать их **особенности восприятия**. К таким особенностям относят гиперсензитивность, фрагментарность, гиперселективность, симультанность и трудности восприятия сукцессивно организованных (то есть разворачивающихся во времени) явлений. Сенсорная **гиперсензитивность** проявляется чаще всего в сниженном пороге дискомфорта, непереносимости раздражителей, интенсивность которых вполне приемлема для ребенка с нормальным развитием. В других случаях, словно в запредельном торможении, ребенок реагирует на сенсорные раздражители крайне слабо, парадоксально (слабый раздражитель вызывает сильный ответ, сильный раздражитель - слабый ответ) или даже не реагирует вообще. Гиперсензитивность лежит в основе некоторых страхов, наблюдаемых при аутизме.

Фрагментарность подразумевает неравномерность реакции на качественные характеристики сенсорных сигналов: например, повышенное внимание к цвету при относительно безразличии к форме и размеру в зрительном восприятии, высокая чувствительность к тембральным характеристикам звука в ущерб частототональным и динамическим в слуховом восприятии и т.п. На более высоком уровне это проявляется

в повышенном внимании к деталям объекта, тогда как объект как целое не воспринимается и по прямому назначению в игре не используется: ребенок часами крутит колесико машины, но ни кубики, ни песок в ней не возит и кукол в ней не катает.

4. **Неравномерность развития психических функций** является одной из наиболее характерных особенностей аутизма, что отражает ведущее место асинхронии среди механизмов развития аутистического дизонтогенеза. При детском аутизме неравномерность развития проявляется также в том, что отмечаются разнообразные по степени и спектру нарушения различных высших психических функций (память, внимание, целенаправленность и др.), нарушения силы, подвижности, устойчивости, темпа нейродинамики и др.

5. **Повышенную пресыщаемость** при аутизме связывают с низким общим, прежде всего психическим тонусом и рассматривают как механизм, ограничивающий взаимодействие с окружающим, любую деятельность на наиболее глубоком, базальном уровне. Наступление пресыщения по времени индивидуально и зависит от глубины аутистических расстройств, от характера деятельности и отношения к ней ребёнка.

6. **Стереотипное, однообразное поведение** является одной из наиболее характерных особенностей детей с аутизмом. Стереотипии проявляются очень разнообразно: в любом виде деятельности (двигательные, сенсорные, идеаторные и т.д.), в рутинных привычках и ритуалах. При аутизме стереотипии направлены в основном на аутостимуляцию и носят патологический характер; они отличаются большой стойкостью, труднопреодолимы.

7. У подавляющего большинства детей с аутизмом **слабо развита или не развита вообще способность к подражанию, имитации**, что создает значительные трудности в обучении, поскольку, прежде всего в дошкольном воспитании и в начальной школе (особенно для детей со сниженным интеллектом), показ, образец являются важнейшим способом обучения или наущения.

8. Очень важны **особенности интеллектуального развития**. По данным зарубежных и отечественных авторов от 70 – 75 % детей с аутизмом (особенно при атипичном аутизме) страдают той или иной степенью интеллектуальной недостаточности. Неравномерность развития аутичных расстройств ярко проявляется и в отношении интеллектуальных функций. Так развитие одних интеллектуальных функций может опережать возрастную норму, других — значительно отставать.

Классификация

В настоящее время используется несколько классификаций нарушений аутистического спектра. Все описанные ниже классификации аутистических симптомов у детей в своей основе содержат этиологические факторы и клинические проявления и, по сути, содержательно не отличаются друг от друга.

В психиатрической практике применяется **Международная классификация болезней 10-го пересмотра** (1994) под рубрикой «Классификация психических и поведенческих расстройств». Она включает следующие разделы:

F84 Общие расстройства развития

F84.0 Детский аутизм (аутистическое расстройство, инфантильный аутизм; инфантильный психоз; синдром Каннера), при развитии до 3-летнего возраста

F84.1 Атипичный аутизм (атипичный детский психоз; умеренная умственная отсталость с аутистическими чертами), при развитии в 3-5 лет

F84.2 Синдром Ретта

F84.3 Другое дезинтегративное расстройство детского возраста (дезинтегративный психоз; синдром Геллера; детская деменция; симбиотический психоз)

F84.4 Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями

F84.5 Синдром Аспергера; аутистическая психопатия; шизоидное расстройство детского возраста

F84.8 Другие общие расстройства развития

F84.9 Общее расстройство развития, неуточненное.

В 1997 г. научным центром психического здоровья российской академии наук утверждена следующая **классификация аутизма**:

1. Детский аутизм эндогенного генеза (*возникший без внешней видимой причины*):

- синдром Каннера (*классический вариант детского аутизма*);
- инфантильный аутизм (*фактически это начальные проявления любой формы аутизма, «удобный ребенок» в возрасте от 0 до 12-18 месяцев*);
- детский аутизм (*ранее относили к шизофрении, но в отличие от взрослых, на фоне лечения состояние постепенно улучшается*);
- синдром Аспергера (*интеллект сохранен, отмечается замкнутость, странная и витиеватая речь, чаще всего обучение в общеобразовательных школах*).

2. Органический аутизм (*причина проявления аутизма — гидроцефалия, гипоксия, родовая травма*)

и т.д., стойкое улучшение на фоне лечения неврологической патологии).

3. Аутистически подобные синдромы при хромосомных, обменных и других нарушениях (при синдроме Дауна, фенилкетонурии, туберозном склерозе и т.д.).

4. Синдром Ретта (неуточненного генеза).

5. Аутистически подобные синдромы экзогенного генеза (аутистические проявления возникли под воздействием внешних факторов):

- психогенный парааутизм (стресс причина аутистических проявлений — осиротелость, состояние после пребывания в стационаре и т.д.).

6. Аутизм неясного генеза.

Другими исследователями предпринимались отдельные попытки классификации детей с аутизмом по характеру социальной дезадаптации. Например, Л. Винг (1997) разделяла аутичных детей на три группы в соответствии с их способностью вступать в социальный контакт:

1) «одинокое», которые не вовлекаются в общение;

2) «пассивные»;

3) «активные, но нелепые».

Наилучший прогноз в дальнейшем психическом развитии, по мнению автора, был у «пассивных».

Для психологов и педагогов особый интерес представляет классификация О. С. Никольской, Е. Р. Баенской и М. М. Либлинга (1997), построенная с учетом степени тяжести аутистических проявлений и ведущего патофизиологического синдрома. Авторами были выделены четыре группы:

- дети I группы характеризуются наиболее глубокой аффективной патологией, их поведение носит полевой характер, они мучительны, не только не владеют формами контакта, но и не испытывают потребности в нем, у них наблюдается почти полное отсутствие навыков самообслуживания;
- дети II группы отличаются более целенаправленным поведением, спонтанно у них вырабатываются самые простейшие стереотипные реакции и речевые штампы, при адекватной длительной коррекции дети могут освоить навыки самообслуживания и элементарного обучения, ведущим патофизиологическим синдромом в данной группе является отвержение окружающей реальности;
- дети III группы характеризуются большей произвольностью в поведении, в отличие от детей I и II групп, они имеют более сложные формы аффективной защиты, что проявляется в формировании патологических влечений, в компенсаторных фантазиях, у детей этой группы более высокий уровень развития речи;

- дети IV группы характеризуются менее глубоким аутистическим барьером, меньшей патологией в аффективной и сенсорной сферах, в их статусе на первый план выступают неврозоподобные расстройства, что проявляется в робости, пугливости, основным патофизиологическим синдромом является повышенная ранимость при взаимодействии с окружающими.

Данная классификация далеко не универсальна, так как в ее основе лежат психолого-педагогические наблюдения и в ней не отражены этиологические и патогенетические параметры аутизма у детей.

Специальный комитет Американского психиатрического общества в пятой редакции Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5), которое опубликовано 18 мая 2013 года обозначило следующие фундаментальные изменения:

- во-первых, редакция упраздняет те формы аутизма, которые выделялись ранее, включая синдром Аспергера. Теперь любая форма аутизма имеет одно название — расстройство аутистического спектра.
- во-вторых, сейчас выделяются три вида симптоматики таких расстройств — социальные нарушения, дефицит коммуникации и повторяющееся/ограниченное поведение. Теперь в США будет выделяться лишь две группы симптомов — нарушения социальной коммуникации и повторяющееся/ограниченное поведение. (Huerta M, Bishop SL, Duncan A, Hus V, Lord C. Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children With DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. Am J Psychiatry. 2012; 169(10): 1056-64.)

Этиология и патогенез

Этиология расстройств аутистического спектра и умственной отсталости во многих случаях сложна и не определяется единой причиной, поэтому выявление множества хромосомных и генных нарушений, а также влияния факторов внешней среды, которые лежат в основе аутистических расстройств, значимо для понимания нейробиологических механизмов, лежащих в основе поведенческих и когнитивных расстройств. В настоящее время существует несколько теорий возникновения аутизма. Все они подразделяются на негенетические и генетические. Такое разделение условно, поскольку в каждом конкретном случае, как правило, просматривается совокупность возможных этиопатогенетических факторов развития патологии. Кроме того, негенетические факторы часто являются триггерами развития различных метаболических нарушений.

К негенетическим факторам относятся:

1. Инфекция – в основном микст-инфекция, часто длительная, вялотекущая, хроническая, персистирующая. По современным данным косвенными «авторами» возникновения аутичности являются все варианты бактериальной, грибковой и вирусной инфекции, в том числе, и поствакцинальной (Сингх В. К., Томсон В., 2001).

Результаты исследования, проведенного на мышах летом 2012 года, могут подсказать, как именно инфекция и нарушения иммунной системы связаны с развитием аутизма.

Исследователи смоделировали на мышах материнскую инфекцию во время беременности. Результатом стала чрезмерно активная иммунная система и аутоподобное поведение у потомства. Более того, ученые смогли избавиться от некоторых видов такого поведения с помощью «перезагрузки» иммунной системы потомства путем пересадки костного мозга.

Воспалительные процессы во время беременности приводили к тому, что у потомства был пониженный уровень регуляторных Т-клеток, которые «успокаивают» иммунную систему. Хотя модель на животных имеет очень ограниченное значение, исследование предполагает, что ключевую роль в развитии аутизма может играть иммунная система матери во время беременности.

Кроме того, ученые проверили, существует ли причинно-следственная связь между проблемами иммунной системы и напоминающим аутизм поведением. Они пересадили затронутому потомству костный мозг нормальных мышей, что «вернуло» их иммунную систему к норме. Это же уменьшило поведение, напоминающее аутизм у людей.

Эксперты согласны в том, что данные, полученные на мышах, нельзя переносить на людей. Да и пересадка костного мозга – рискованная процедура, которую никогда нельзя будет использовать для лечения аутизма. Однако это важный шаг для последующего изучения связи иммунной системы и аутизма среди людей. Вполне возможно, в будущем появятся препараты для людей с аутизмом, которые будут корректировать именно иммунные нарушения. (Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PH. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109(30))

2. Применение матерью во время беременности сильнодействующих препаратов (в том числе гормональная сохраняющая терапия, антибактериальная и противовирусная терапия), воздействие потенциальных тератогенов (алкоголь, наркотики, рентгенологическое обследование, профессиональные вредности, электромагнитное излучение, раннее ультразвуковое

обследование эмбриона (Каролина Роджерс, 2006, Паско Ракич, 2006)), несоответствующее собственному обмену питанием. Одно из исследований изучало связь между аутизмом и курением во время беременности. Исследование было основано на анализе записей о новорожденных, всего в него включили более 3000 детей, у которых был диагностирован аутизм. Ученые обнаружили повышенный риск синдрома Аспергера среди тех детей, чьи матери курили во время беременности. (Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, et al. Maternal Smoking during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Environ Health Perspect*. 2012; 120(7): 1042-1048.).

Два исследования были посвящены полихлорированным бифенилам (ПХБ). Это токсические вещества, используемые в производстве, они были распространены в окружающей среде до того как Конгресс США запретил их применение в 1979 году. Одно исследование, проведенное на лабораторных культурах ткани, и другое исследование, проведенное на лабораторных крысах, показали, что ПХБ могут нарушать развитие связи между ключевыми клетками мозга. В обоих исследованиях применялась та же степень контакта с ПХБ, которая может произойти в реальных условиях. Что касается возможной связи между ПХБ и аутизмом, то другое исследование Института MIND сравнило уровни ПХБ в посмертных образцах ткани мозга людей с аутизмом и тех людей, которые были не затронуты аутизмом. Ученые обнаружили повышенное содержание одного из ПХБ – ПХБ-95 – в мозгу тех людей, у которых была форма аутизма, связанная с мутациями в хромосоме 15. Только одна из этих мутаций была связана с повышенным содержанием ПХБ, однако причины этого до сих пор неясны. Ученые предполагают, что эта мутация не дает организму выводить ПХБ, а отравление этими веществами, в свою очередь, приводит к аутизму. *Ученые также проанализировали ткань мозга на метилиацию ДНК – это эпигенетический маркер, связанный со сниженной генной активностью. Исследователи обнаружили сниженную метилиацию в мозгу людей с повышенным уровнем ПХБ. Это говорит о том, что нормальная активность генов в клетках мозга была «неправильно включена», и нормальные функции мозга оказались нарушены.* (Mitchell MM, Woods R, Chi LH, et al. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder. *Environ Mol Mutagen*. 2012; 53(8): 589-98)

3. Перинатальная патология. У детей с аутизмом встречается большее число случаев повреждения мозга по сравнению с общей популяцией, возникших в период беременности, родов или

после рождения. Современными методами исследования КТ, ЯМРТ, у таких детей выявляется патология височных, реже лобных долей. Около 50% детей с аутизмом имеют те или иные признаки нарушений или дисфункций ствола мозга. При проведении ЭЭГ исследования, особенно видео ЭЭГ-мониторинга в период сна обнаруживаются патологические паттерны знаки в различных областях мозга чаще в височных, лобных и центральных областях. Частота встречаемости этих паттернов одинакова у детей с аутизмом как с высоким, так и с низким уровнем интеллектуального развития. Среди наиболее распространённых теорий, связанных с пре-, пери- и постнатальным поражением головного мозга, выделяют следующие:

- избыток нейронов, ведущий к избытку локальных связей в ключевых участках мозга (Courchesne E. et al, 2007),
- нарушение нейромиграции на ранней стадии развития (Schmitz C. et al, 2008),
- разбалансировка возбуждительно-тормозных нейросетей (Persico AM et al, 2006),
- нарушение формирования синапсов и дендритных шипиков (S Udhof TC, 2008; Kelleher RJ III et al, 2008; Tuchman R, et al, 2009),
- нарушение иммунной активности в критических периодах нейроразвития является частью механизма при некоторых формах расстройств аутистического спектра (Ashwood P. et al, 2006).

4. Вакцинация — в настоящее время существует несколько теорий относительно связи вакцинации и развития аутистических расстройств:

неблагоприятное воздействие консервантов (ртуть, в частности, её производное тимеросал); непосредственное повреждающее действие микроорганизмов живых вакцин; последующие после вакцинации аутоиммунные сдвиги (Сингх В. К., Томсон В., 2001).

5. Нарушения всасывающей функции кишечника (выявляются приблизительно у 85 % детей, страдающих аутизмом). У большинства детей аутистов есть нарушения пищеварения в виде чрезмерного роста грибов типа *Candida*, аллергия на пищевые продукты или гиперчувствительность. Кроме того, большая роль отводится дефициту металлотioneина — белка с высоким содержанием цистеина. Это вещество связывает тяжёлые металлы, подавляет рост грибов в кишечнике, а также расщепляет казеин и глютен.

6. Аутоиммунная теория развития аутизма (Singh VK, 2004 г.). Автор предполагает, что вызванная вирусами аутоиммунная реакция, направленная на миелин развивающегося мозга, может повредить анатомическое развитие нервных путей у детей, больных аутизмом. Возможность такого предположения основана на том, что скорость передачи нервных импульсов в существенной степени зависит от структурных особенностей изолирующей миелиновой оболочки, которая соединяет нервные волокна, и диаметра аксона. Анатомические изменения могут в конечном счете привести к пожизненным нарушениям высших психических функций, таких как обучение, память, коммуникация, социальные взаимоотношения и т.д.

Таблица 1

Синдромы ассоциированные с аутизмом

№	Синдромы	Гены, ассоциированные с синдромами	Процент пациентов с синдромами, сопровождающиеся с аутизмом	Процент пациентов с аутизмом, которые имеют указанные симптомы
1	15q dup Синдром Ангельмана	UBI3A (и другие)	> 40	1,2
2	16p11 del	Ген неизвестен	высокая	1
3	22q del	SHANK3	высокая	1
4	Синдром кортикальной дисплазии, фокальной эпилепсии	CNTNAP2	~ 70	редкие
5	Синдром хрупкой X-хромосомы	FMR1	25% мужчин; 6% - женщин	1-2
6	Гобарт синдром	GOUBIRT, многие локусы	25	редкие
7	Потоцкого-Любского синдром	хромосомы UOS 17 p 11	~ 90	не известно
8	Смита-Лемли-Опица синдром		50	редкие
9	Синдром Ретта		Все индивидуумы, имеющие синдром Ретта	~ 0,5
10	Тимоти синдром		60-80	неизвестно
11	Туберозный склероз		20	-1

7. Существует гипотеза, согласно которой повреждение клеток мозга и рост числа случаев аутизма могут быть связаны с загрязнением атмосферы выхлопными газами автомобилей. Исследователи медицинского факультета Университета Южной Калифорнии проследили, что среди детей, рожденных матерями, живущими в пределах 300 метров от крупной автомагистрали в Лос-Анджелесе или Сан-Франциско, вероятность аутизма вдвое выше, независимо от пола и этнической принадлежности самого ребенка, возраста матери, влияния табачного дыма и прочих факторов. Выводы были опубликованы в 2012 г. в журнале *Environmental Health Perspectives*. По существующей на сегодня доказанной теории причина эпидемии аутизма и других хронических заболеваний — нарастающее количество тяжелых металлов в окружающей среде (свинец, кадмий, мышьяк и т.д.) (Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. *Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism*. *Arch Gen Psychiatry*. Published online Nov 2012.)

К генетическим причинам развития аутизма относятся:

1. Хромосомная патология и хромосомный полиморфизм. Хромосомная патология представлена числовыми и структурными аномалиями, аутичные расстройства наблюдаются при изменении количества как аутосом так и половых хромосом.

Хромосомный полиморфизм представляет собой экстремальное увеличение или уменьшение размеров гетерохроматиновых участков хромосом, инверсии этих участков (частичные или полные), а также двойные или увеличенные спутники (или спутничные нити) хромосом. Ряд исследователей отмечают экстремальные хромосомные варианты у детей с врожденными пороками развития, с синдромом Дауна и другой хромосомной патологией, у детей с аутизмом (С.Г. Ворсанова, В.Ю. Воинова, И.Ю. Юров, О.С. Куринная, И.А. Демидова, Ю.Б. Юров, 2009 г.).

2. Моногенная патология - обусловлена мутациями в генах. К наиболее частым синдромам, ассоциированным с аутизмом относятся синдром Ретта, синдром Ангельмана, Тимоти, синдром кортикальной дисплазии и фокальной эпилепсии, синдром Гобарта, Поттоцкого-Любского, Смита-Лемли-Опица, Прадера-Вилли, наследственные болезни обмена (аминоацидопатии, нарушение в цикле мочевинообразования, органические ацидурии и т.д.).

Кроме синдромальной патологии, в настоящее время всё большее значение придается обнаружению так называемых «генов-кандидатов», мутации в которых наиболее часто (но не всегда) ассоциируются с аутизмом. За последние годы было идентифицировано несколько десятков ге-

нов-кандидатов и несколько сотен хромосомных аномалий (геномных перестроек) при аутизме.

В ряде исследований обсуждается роль окситоциновых рецепторов (OXTR) в развитие аутизма (Gregory S.G., Connelly J.J, Towers A.J. et al., 2009). Так, было установлено, что у лиц с аутизмом имеется делеция гена OXTR материнского происхождения. С другой стороны, авторы отмечают, что у некоторых пациентов с аутизмом делеция отсутствовала, но отмечалось повышенное метилирование гена OXTR. Кроме того, была изучена экспрессия OXTR в клетках периферической крови и коры височной доли головного мозга. В результате была выявлена сниженная экспрессия гена OXTR у лиц с аутизмом по сравнению с контрольной группой. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что эпигенетические изменения, которые приводят к аутизму (эффект подавления экспрессии гена OXTR), проявляются на ранних этапах развития. Исследования с участием европеоидов и монголоидов Китая также дали основания для возможности связывания делеции гена OXTR с аутизмом (Wennter AK, Kamp-Becker I, Hesse P, Schulte-Körne G, Strauch K, Remschmidt H (September 2009)).

Большинство работ по изучению расстройств аутистического спектра посвящено изучению генов, продукты которых принимают участие в формировании и функционировании ЦНС. Это могут быть мутации в генах нейротрансмиттеров, белков, участвующих в транспорте нейротрансмиттеров, рецепторов постсинаптических клеток, белков, контролирующих межклеточные взаимодействия и миграцию нейронов во время развития мозга.

Исследования 2012 года показали, что с развитием аутизма связаны сотни небольших мутаций, а не только гены высокого риска. Каждое из подобных генетических изменений встречается редко, однако все вместе эти мутации отвечают примерно за четверть случаев аутизма. Более того, многие из них — это мутации *de novo*, то есть спонтанные мутации. Это мутации, которые есть в генетическом коде детей, но их нет в генетическом коде родителей. Вероятно, что эти мутации возникли в сперматозоиде, яйцеклетке или на ранних стадиях развития эмбриона. Более того, эти исследования показали, что небольшие мутации чаще встречаются у детей, родившихся у родителей более старшего возраста, особенно у отцов старшего возраста.

В четырех статьях, опубликованных разными исследовательскими командами в журнале *Nature*, ученые использовали установление последовательности ДНК, чтобы проанализировать геномы семей, где есть один ребенок с аутизмом. Ученые искали изменения *de novo* в активной,

Таблиця 2

Перечень и описание локусов, вовлеченных в этиологию расстройств аутистического спектра

№ *	Характеристика	Локализация	№ *	Характеристика	Локализация	№ *	Характеристика	Локализация
1.1	Делеция	1p36	7.4	RELN	7q22	15.3	Дупликация	15q11–15q13
1.2	Ассоциация	1q21–1q23	7.5	MET	7q31	15.4	Ассоциация	15q22–15q26
1.3	DISC1	1q42	7.6	Делеция	7q31	16.1	TSC2	16p13
2.1	NRXN1	2p16	7.7	Ассоциация	7q32–7q34	16.2	Делеция	16p11
2.2	Делеция	2q24	7.8	CADPS2	7q31	16.3	Дупликация	16p11
2.3	Ассоциация	2q24–2q31	7.9	Ассоциация	7q34–7q36	16.4	Делеция	16q21
2.4	SLC25A12	2q24	7.10	CNTNAP2	7q35–7q36	17.1	Делеция	17p12
2.5	Делеция	2q37	7.11	EN2	7q36	17.2	Дупликация	17p12
3.1	OXTR	3p25	8.1	Дупликация	8p23	17.3	SLC6A4	17q11
3.2	Делеция	3p14	9.1	Ассоциация	9p24	17.4	Ассоциация	17q11–17q21
3.3	Дупликация	3p14	9.2	Делеция	9q12	17.5	ITGB3	17q21
3.4	Ассоциация	3q22	9.3	Ассоциация	9q33	19.1	Ассоциация	19p13
3.5	Ассоциация	3q25–3q27	9.4	Ассоциация	9q34	20.1	Делеция	20p13
3.6	Делеция	3q27–3q28	9.5	TSC1	9q34	20.2	Делеция	20p13
4.1	Делеция	4q21	10.1	PTEN	10p14–10p15	21.1	Ассоциация	21q11
4.2	Делеция	4q21–4q23	10.2	Делеция	10q11–10q21	21.2	Делеция	21q22
4.3	Ассоциация	4q22–4q25	10.3	Дупликация	10q23	22.1	Делеция	22q13
4.4	Делеция	4q35	11.1	Ассоциация	11p12–11p13	22.2	SHANK3	22q13
5.1	Ассоциация	5p15	11.2	DHCR7	11q13	X.1	NLGN4X	Xp22
5.2	Ассоциация	5p13–5q11	11.3	Ассоциация	11q13–11q14	X.2	NLGN3	Xq13
5.3	Ассоциация	5q12	12.1	CACNA1C	12p13	X.3	Ассоциация	Xq21–Xq25
6.1	GRIK2	6q21	12.2	AVPR1A	12q14–12q15	X.4	Дупликация	Xq24
6.2	ANKK1	6q23	13.1	Дупликация	13q14	X.5	FMR1	Xq27
7.1	Делеция	7p21	14.1	Ассоциация	14q23	X.6	MECP2	Xq28
7.2	Делеция	7q11	15.1	UBE3A	15q11			
7.3	Ассоциация	7q22–7q32	15.2	GABRB3	15q12			

Примечание. * – № : первая цифра – номер хромосомы; вторая – число и номер нарушения в данной хромосоме (Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И. А., Юров И. Ю., 2013).

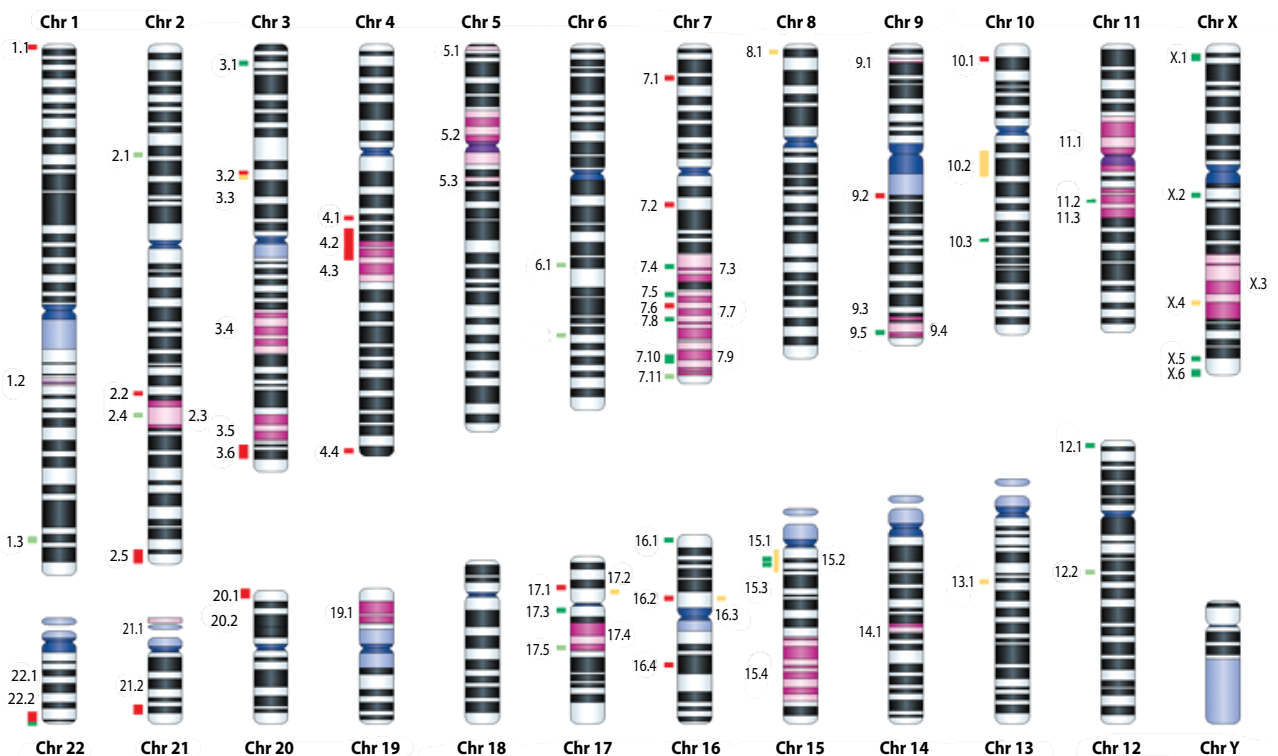


Рис. 1. Локусы, вовлеченные в этиологию аутизма

№	Характеристика	Позиція	№	Характеристика	Позиція	№	Характер
1.1	Утрата	1p36	7.4	<i>RELN</i>	7q22	15.3	Приращение
1.2	Связь	1q21–1q23	7.5	<i>MET</i>	7q31	15.4	Связь
1.3	<i>DISC1</i>	1q42	7.6	Утрата	7q31	16.1	<i>TSC2</i>
2.1	<i>NRXN1</i>	2p16	7.7	Связь	7q32–7q34	16.2	Утрата
2.2	Утрата	2q24	7.8	<i>CADPS2</i>	7q31	16.3	Приращение
2.3	Связь	2q24–2q31	7.9	Связь	7q34–7q36	16.4	Утрата
2.4	<i>SLC25A12</i>	2q24	7.10	<i>CNTNAP2</i>	7q35–7q36	17.1	Утрата
2.5	Утрата	2q37	7.11	<i>EN2</i>	7q36	17.2	Приращение
3.1	<i>OXTK</i>	3p25	8.1	Приращение	8p23	17.3	<i>SLC6A4</i>
3.2	Утрата	3p14	9.1	Связь	9p24	17.4	Связь
3.3	Приращение	3p14	9.2	Утрата	9q12	17.5	<i>ITGB3</i>
3.4	Связь	3q22	9.3	Связь	9q33	19.1	Связь
3.5	Связь	3q25–3q27	9.4	Связь	9q34	20.1	Утрата
3.6	Утрата	3q27–3q28	9.5	<i>TSC1</i>	9q34	20.2	Утрата
4.1	Утрата	4q21	10.1	Утрата	10p14–10p15	21.1	Связь
4.2	Утрата	4q21–4q23	10.2	Приращение	10q11–10q21	21.2	Утрата
4.3	Связь	4q22–4q25	10.3	<i>PTEN</i>	10q23	22.1	Утрата
4.4	Утрата	4q35	11.1	Связь	11p12–11p13	22.2	<i>SHANK3</i>
5.1	Связь	5p15	11.2	<i>DHCR7</i>	11q13	X.1	<i>NLGN4X</i>
5.2	Связь	5p13–5q11	11.3	Связь	11q13–11q14	X.2	<i>NLGN3</i>
5.3	Связь	5q12	12.1	<i>SACNA1C</i>	12p13	X.3	Связь
6.1	<i>SKIK2</i>	6q21	12.2	<i>AVPR1A</i>	12q14–12q15	X.4	Приращение
6.2	<i>AHH</i>	6q23	13.1	Приращение	13q14	X.5	<i>FMRI</i>
7.1	Утрата	7p21	14.1	Связь	14q23	X.6	<i>MECP2</i>
7.2	Утрата	7q11	15.1	<i>UBE3A</i>	15q11		
7.3	Связь	7q22–7q32	15.2	<i>GABRB3</i>	15q12		

кодирующей белки, части генома (составляет примерно 2% от общего генома). Все четыре исследования определили, что такие мутации значительно чаще встречаются у людей с аутизмом. Это повышает вероятность, что у них оказался затронут один или несколько генов, которые отвечают за раннее развитие мозга.

Исследования также предполагают, что такие небольшие мутации чаще встречаются у детей отцов более старшего возраста, это значит, что они могут быть связаны со спонтанными мутациями в сперматозоидах отца. (Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012; 488(7412): 471-5.; Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012; 485(7397): 237-41.; O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. 2012; 485(7397): 246-50.; Neale BM, Kou Y, Liu L, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*. 2012; 485(7397): 242-5.)

Выделенные локусы, вовлечённые в этиологию аутизма (Бретта С. Абрахамса и Даниэля Х. Гешвинда «Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology») (рис. 1):

Цифры в колонках таблицы, содержащих идентификационные номера, соответствуют цифрам на схематических изображениях отдельных хромосом. *AHH* (полное название «Abelson helper intergration site 1»); *AVPR1A* кодирует рецептор 1A аргининавазопрессина; *SACNA1C* — компонент управляемых напряжением кальциевых каналов L-типа; *CADPS2* — Ca²⁺-dependent activator protein for secretion 2; *CNTNAP2* — трансмембранный контактин-ассоциированно-подобный белок 2; *DHCR7* — 7-дегидрохолестерин-редуктазу; *DISC1* — белок «нарушенный при шизофрении-1»; *EN2* — белок «engrailed homeobox 2»; *FMRI* — белок «fragile X mental retardation 1»; *GABRB3* — A- рецептор-бета-3 гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); *GRIK2* — glutamate receptor ionotropic kainate 2 precursor; *ITGB3* — интегрин бета-3; *MECP2* — метил-СpG-связывающий белок 2; *MET* — met прото-онкоген; *NLGN3* — нейролигин-3; *NLGN4X* — белок «neuroligin 4 X-linked»; *NRXN1* — нейрексин-1; *OXTK* — рецептор окситоцина;

TEN — гомолог фосфатазы и тензина; *RELN* — рилин; *SHANK3* — белок «SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3»; *SLC25A12* — solute carrier family 25 (митохондриальный переносчик Ара-лар) member 12; *SLC6A4* — solute carrier family 6 (транспортёр нейромедиатора серотонина) member 4; *TSC1* ответственен за туберозный склероз 1-го типа; *TSC2* — за туберозный склероз 2-го типа; *UBE3A* кодирует белок убиквитин-лигазы ЕЗА.

3. Экспансия тринуклеотидных повторов — это патологическое состояние (вариант генетической мутации), характеризующийся появлением в ДНК повторов тринуклеотидов, которые могут приводить к дезорганизации функционирования ДНК или синтезу патологического белка, накапливающегося в клетках, что приводит к их гибели. Экспансия тринуклеотидных повторов приводит к развитию синдрома Мартина-Белла, сопровождающегося аутичным расстройством поведения.

4. Митохондриальные болезни — связаны с мутациями митохондриальной или ядерной ДНК (мтДНК или яДНК), с врожденной недостаточностью митохондриальных ферментов Тканевого дыхания, а также со вторичными структурно-функциональными митохондриальными нарушениями (эндо- или экзогенными). У значительного количества пациентов с аутизмом, исследования обнаружили свидетельства митохондриальной дисфункции без классических признаков, присущих митохондриальной болезни (Daniel A. Rossignol, J. Jeffrey Bradstreet). Одно из первых исследований, предположивших митохондриальную дисфункцию при аутизме, использовало магнитно-резонансную спектроскопию для исследования энергетического метаболизма в мозгу пациентов с аутизмом путём измерения уровней фосфокреатина, АТФ, АДФ и неорганических фосфатов и дальнейшего сравнения этих уровней с нейротипичными пациентами. Эксперимент показал, что фосфокреатин был ниже в группе с аутизмом, что согласуется с увеличенным расходом фосфокреатина для поддержки уровня АТФ (аденозин трифосфат) в головном мозге, и эти данные коррелировали с речевыми нарушениями и нейрофизиологическими проблемами. Нарушения функции митохондрий может также снизить уровень глутатиона и привести к хроническим желудочно-кишечным проблемам, судорогам и мышечной гипотонии у аутистов.

5. Эпигенетические эффекты — возникают под воздействием экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на экспрессию генов без нарушения структуры геномной ДНК. По мнению ряда учёных (БьБапеп N.0., 2009), эпигенетические модификации, включающие метилирование цитозина и посттрансляцион-

ную модификацию гистонов, обуславливают механизмы модулирования экспрессии генов, на которые могут влиять и некоторые факторы внешней среды. Классическим примером регуляции экспрессии генов с помощью эпигенетических механизмов является геномный импринтинг. Выявлены также гены, экспрессия которых регулируется с помощью метилирования ДНК, включая *RELN* (один из генов-кандидатов аутизма). Поскольку метилирование ДНК может быть модифицировано под влиянием мутаций при контакте беременной женщины с некоторыми веществами или подобного контакта в постнатальном периоде, то это позволяет сделать вывод о наличии взаимосвязи между экспрессией генов и влиянием факторов внешней среды. По нашему мнению, изучение эпигенетических механизмов, принимающих участие в развитии аутизма, открывает перспективы для разработки лечения этой патологии.

Метилирование — простой химический процесс, при котором метильная группа (атом углерода и три атома водорода) связывается с другими молекулами (рисунок 1). Аномальное метилирование ведет к нарушениям на протяжении всей жизни, от зачатия нового организма до смерти. Эта простая биохимическая реакция имеет большое значение для синтеза ДНК, «включения» и «выключения» генов в клетке, детоксикации и обмена веществ.

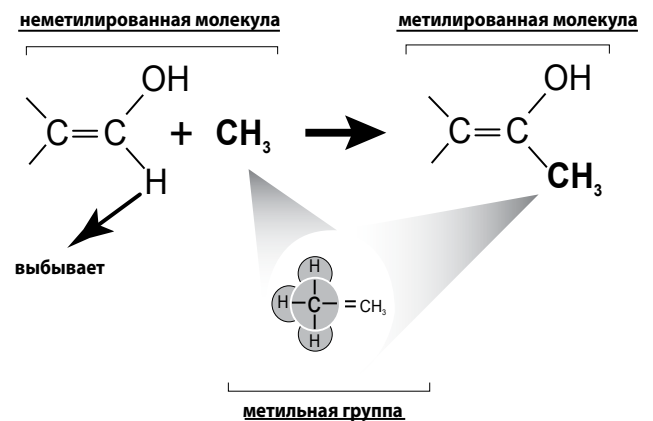


Рис. 2. Процесс метилирования

Метилирование признано главным модификатором генома, центральным путем всех метаболических событий в жизнедеятельности организма.

Оптимизация функции метилирования, по мнению А. Уаэко (2010), становится моделью для управления генетическим полиморфизмом, который оказывает влияние на многие важные биологические события в организме.

Функция метилирования:

- Метилирование ДНК необходимо для поддержания дифференциальной экспрессии отцовской и материнской копии

генов, подверженных геномному импринтингу.

- Для стабильного сайленсинга генов на неактивной X-хромосоме.
- От метилирования ДНК зависят стабильная транскрипционная репрессия провирусных геномов и эндогенных ретротранспозонов.
- Метилирование ДНК участвует в установлении и поддержании тканеспецифичных паттернов экспрессии генов в ходе развития.
- Отсутствие метилирования ДНК уменьшает надежность поддержания числа хромосом, что приводит к хромосомным aberrациям.

Целостность систем метилирования определяет в значительной степени геномное, а значит и психическое, и физическое и репродуктивное здоровье. Появились исследования, которые проливают свет на то, как факторы внешней среды могут индуцировать эпигенетические изменения, которые могут иметь длительные биологические эффекты (En Li, Adrian Vira, 2010).

Метилирование также помогает организму избавиться от токсинов тяжелых металлов, в том числе от ртути, свинца, сурьмы и мышьяка. Если метилирование у ребёнка нарушено, эти токсичные металлы накапливаются, что негативно влияет на многие функции организма. Если химический анализ волос на содержание минералов выявляет повышенный уровень токсичных тяжёлых металлов в организме, это говорит о нарушении метилирования.

С.А. Назаренко (2004) был одним из первых отечественных ученых, глубоко изучивший проблему эпигенетических болезней. Им разработана классификация, которая позволяет увеличивать нозологический ассортимент известных

заболеваний, у которых можно предположить эпигенетическую основу (табл. 3)

Сопоставляя имеющиеся характеристики аутизма с классификацией С.А. Назаренко, было высказано мнение, что аутизм может быть отнесен к эпигенетическим болезням с нарушением эпигенетического статуса всего генома (глобальный эффект) (Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., 2013).

Все большее значение приобретает в связи с системным характером патологии изучение генного полиморфизма. Генный полиморфизм – генетическое событие, при котором изменяется строение генов и это влияет на функцию белков. Если изменяется лишь одна буква в генетическом коде, это называется однонуклеотидным полиморфизмом. Примером такого полиморфизма является полиморфные варианты генов ферментов фолатного цикла, который приобретает все больший интерес из-за его участия в эпигенетическом процессе метилирования ДНК.

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Метаболизм фолатов (производных фолиевой кислоты) – важное звено первичного метаболизма клетки. Обмен фолатов является поставщиком одноуглеродных фрагментов для та^х жизненно важных клеточных процессов как регенерация метионина, биосинтез пуриновых нуклеотидов и превращение уридинмонофосфата в тимидилат, метилирование ДНК и РНК. Одноуглеродные остатки, поступающие в обмен фолатов, образуются при катаболизме некоторых аминокислот (серина, глицина, гистидина), а также при катаболизме холина. Нарушения метаболизма фолатов влияют на стабильность

Таблица 3

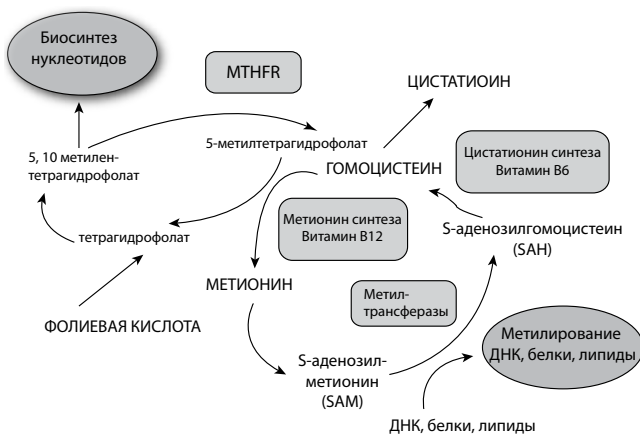
Классификация эпигенетических болезней человека

Нарушение эпигенетического статуса отдельных участков генома (локальный эффект)	Нарушение эпигенетического статуса в генома (глобальный эффект)
1. Болезни, обусловленные унаследованными мутациями, нарушающими моноаллельную экспрессию генов — болезни геномного импринтинга (синдромы Видемана-Беквита, Прадера-Вилли, Энгельмана)	1. Болезни, обусловленные унаследованными мутациями генов, продукты которых вовлечены в поддержание уровня метилирования ДНК или модификации структуры хроматина — Синдромы Ретта, ATR-X, Рубинштейна-Тейби, Коффи Лоури
2. Болезни, обусловленные нарушенным статусом метилирования отдельных генов в результате de novo возникших мутаций в соматических клетках: а) раковые болезни, связанные с потерей импринтинга, приводящей к активации неактивного гена или подавлению экспрессии активного гена; б) раковые болезни, обусловленные гиперметилированием промоторов генов опухолевых супрессоров и их инактивацией	2. Болезни, обусловленные глобальным нарушением метилирования генома в результате de novo возникших мутаций в соматических клетках — раковые болезни, связанные с глобальным гипометилированием генома, приводящим к активации онкогенов, ретротранспозоновой хромосомной нестабильности

ДНК, причём двумя способами. Первый относится к синтезу нуклеотидов *de novo*. Низкий уровень 5,10-метилентетрагидрофолата приводит к подавлению синтеза тимидилата. Как следствие, увеличивается соотношение уридин/тимин, повышая вероятность ошибочной встройки уридина в при синтезе ДНК. Устранение уридина ДНК-гликозилазой может приводить к одно- и двуцепочечным разрывам. К тому же несбалансированный нуклеотидный пул нарушает процессы репарации, приводя к повреждению ДНК.

Второй способ относится к продукции S-аденозинметионина. Недостаточный уровень S-аденозинметионина в клетке приводит к недостаточному метилированию ДНК, что вызывает нарушение хромосомной сегрегации и аномальную генную экспрессию.

Гипометилирование промоторных регионов генов-супрессоров опухолей (также как гиперметилирование промоторных регионов проонкогенов) может вызывать селективный рост и трансформацию клеток. Данные процессы могут лежать в основе канцерогенеза. Дефицит фолата, а также нарушение функции метаболизирующих гомоцистеин ферментов (MTHFR, CBS, MTR, MTRR являются ключевыми), приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием, механизм которого определяется несколькими биохимическими каналами и связан с нарушением эндотелиальной функции. Повышение уровня гомоцистеина в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект, влияет на психо-речевое развитие, социализацию.



В настоящее время метаболизм фолатов признан основой метаболизма клетки (Е. Я. Гречанина и соавт., 2009; Г. Р. Акопян, 2012).

В 2008 году исследователями R. Matalon, K. Michals-Matalon, G. Bhatia, A. V. Burlina, A. P., Burlina, C. Braga, L. Fiori, M. Giovannini,

E. Grechanina, P. Novikov, J. Grady, S. K. Tying, F. Guttler установит частоты указанных полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла в Украине и определит высокую степень ассоциации с различной наследственной и не наследственной патологией. Было высказано предположение о глобальном влиянии обмена метионина на биосинтез белков и полифункциональный характер этого цикла. Такое предположение подкреплялось утверждением A. Bender et al. 2008, что аминокислота метионин играет значительную роль в эволюции, она накопилась в белках дыхательной цепи митохондрий и выступает в роли естественного антиоксиданта.

В фолатном цикле осуществляется:

- синтез нуклеиновых кислот;
- синтез биологически активных веществ: адреналина, мелатонина, креатинина, фосфолипидов, полиаминов (спермитидины и спермины), глютаминовой кислоты, дигидро-тетрагидробиоптерина, оксида азота;
- эпигенетические изменения ДНК (метилирование), РНК, хроматина, аминокислот, белков, липидов.

В настоящее время стало очевидно, что если в организме человека активность фермента фолатного цикла — метилентетрагидрофолатредуктазы снижена, это приводит к нарушению метилирования (включения и выключения генной активности) и тогда запускаются многие наследственные и мультифакториальные синдромы.

Гречаниной Е. Я. и соавт. проведено исследование частоты выявления полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла в нашей популяции (табл. 4).

Таблица 4

Частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов C677T MTHFR и A66G MTRR (n=4586)

Полиморфизмы	Генотипы и аллели	Популяционная выборка n=200, %	Выборка пациентов n=4586, %	Ожидаемая частота генотипов, %
C677T MTHFR	CT	40.7	1994/43,48	1926,12/ 42
	TT	7.04	416/9,07	412,74/9
	CC	52.26	2175/47,42	2247,14/49
	T	27.39	30,81	
A66G MTRR	AG	43.0	2015/43,93	2248,05/ 49
	GG	35.5	1615/35,21	1490,0/32,5
	AA	21.5	955/20,82	847,95/ 18,5
	G	57.0	57,18	
A2756G MTR (965)	AG		334/34,61	341,8/35,4
	GG		55/5,69	51,0/5,3
	AA		552/57,20	572,2/ 59,3
	G		23,00	

Была высказана и подтверждена гипотеза: недостаточность металльных групп вследствие снижения активности ферментов фолатного цикла, может влиять на эпигенетический статус,

приводя к запуску епігенетических нарушений. В сложном механизме регуляций активности генома значительную роль играют епігенетические модификаторы. Снижение активности ферментов фолатного цикла и недостаточность кофакторов сопровождаются нарушением метилирования, а дефект работы донора металльных групп – метионина, влечет за собой длинную цепь генетических событий, в которые вовлечены полиморфные аллели и гены, которые регулируют метаболизм фолатов и влияют на фенотипические проявления мутаций.

Степень развития гипергомоцистеинемии зависит от содержания в рационе фолиевой кислоты, кобаламина (B_{12}), пиридоксина (B_6), рибофлавина (B_2), серина, глицина, холина, бетаина, цистеина.

Идентификация нарушений фолатного цикла включает: определение наследственной мальабсорбции фолиевой кислоты, вызванной мутациями в гене, кодирующем транспортер фолиевой кислоты; дефицит формиминотрансферазы, вызванный мутацией в гене *FTCD*; дефицит метилентетрагидрофолат редуктазы, вызванный мутацией в гене *MTHFR*; дефицит функциональной метионин синтазы, как результат мутаций в гене *MTR*, поражающих именно метионинсинтазу (*cbIG*) или мутаций, поражающих белок метионинсинтазы редуктазы (*cbIG* из-за мутации в гене *MTRR*); церебральный дефицит фолиевой кислоты, вызванный мутациями в гене *folr1*; дефицит трехфункционального фермента, содержащего метилентетрагидрофолат дегидрогеназу, метилентетрагидрофолат циклогидролазу и формилтетрагидрофолат синтазу, вызванный мутациями в гене *MTHFD1* (Мак Гилл, Розенблатт и д-р Вотчине).

Необходимо отметить, что обмен фолатов может быть изменён вследствие нарушения их транспорта и переноса. У человека к транспортерам фолата через мембранные барьеры относятся:

- связанный с переносом протонов транспортер фолатов (PCFT; ген *SLC46A*), высокопроизводительная низкоаффинная система, которая опосредует поглощение пищевого фолата при низком pH в верхней части тонкой кишки, а также участвует в активном транспорте его в головной мозг;
- редуцированный переносчик фолатов (RFC; ген *SLC19A1*), двунаправленная система транспорта фолатов через мембраны;
- рецептор фолатов 1 (альфа, ген *FOLR1*), высокоаффинная система с низкой производительностью, основной транспортер через гематоэнцефалический барьер, действует на основе эндоцитоза, также обнаружен в других органах (например, в почках);
- рецептор фолатов 2 (ген *FOLR2*), фолат-связывающий белок в плаценте, эритроцитах.

К другим причинам снижения концентрации церебральных фолатов (5-MTHF) относятся:

- негенетические причины: недостаточность пищевого фолата, резекция кишечника, рак, использование антифолатных лекарственных средств, L-дофа, печёночная недостаточность, целиакия;
- аутоантитела к рецепторам фолатов;
- недостаточность декарбоксилазы ароматической L-аминокислоты (AADC);
- недостаточность серина;
- недостаточность дигидроптеридинредуктазы (DHPR);
- митохондриальные нарушения.

В 2012 г. для *Vademecum Metabolicum* (Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke) была разработана новая классификация нарушения обмена серосодержащих аминокислот, участвующих в функционировании фолатного цикла (табл. 5).

Классификация нарушений обмена серосодержащих аминокислот

№ п/п	Наименование заболевания
1	<i>Изолированная гиперметионинемия</i> Признаки: Зачастую протекает бессимптомно; может сопровождаться появлением запаха, напоминающего капусту, задержкой умственного развития неврологическими нарушениями, демиелинизацией Фермент: Метионинаденозилтрансфераза I/III типов; ген <i>MAT1A</i> Диагн.: ↑↑ метионин Лечение: Диета с ограничением потребления метионина Дифференциальная диагностика: Недостаточность глицин N-метилтрансферазы (gen GNMT): ↑↑ метионин, S-аденометионин; ↓ S-аденозилгомоцистеин
2	<i>Недостаточность S-аденозилгомоцистеингидролазы</i> Признаки: Прогрессирующая задержка умственного развития, неврологические нарушения, гипомиелинизация и атрофия белого вещества головного мозга Диагн.: ↑ метионин; ↑↑ S-аденометионин; S-аденозилгомоцистеин; ↑ креатинкиназа полиморфизм гена <i>AHCU</i> Лечение: Диета с ограничением потребления метионина
3	<i>Недостаточность метионинсинтазы (болезнь cblG)</i> Признаки: В ₁₂ -дефицитная анемия, прогрессирующая задержка умственного развития неврологические нарушения, психиатрические расстройства Диагн.: ↑ гомоцистеин; ↑ метионин; органические кислоты (в моче): ↑ метилмалоновая кислота (нарушение обмена кобаламина) положительная проба с нитропруссидом; полиморфизм гена <i>MTR</i> Лечение: ОН-кобаламин, бетаин, фолевая кислота (в возрастных дозировках)
4	<i>Лёгкая гипергомоцистеинемия</i> Признаки: Фактор риска (в связи с недостаточностью фолата) при ранней сосудистой болезни в 30-ти и 40-летнем возрасте (инфаркты, тромбоэмболии — не касается детского возраста); ↑ риск возникновения дефектов нервной трубки при материнской гипергомоцистеинемии Причины: гомозиготность по полиморфизму A222V (677C > T) MTHFR; дефицит фолиевой кислоты и витамина В ₁₂ Диагн.: ↑ гомоцистеин крови Лечение: Фолиевая кислота, витамин В ₆
5	<i>Классическая гомоцистанурия</i> Признаки: Марфаноподобный внешний вид, эпилепсия, задержка умственной: развития, прогрессирующая близорукость (ранний симптом), вывих хрусталика, остеопороз, тромбоэмболия Маниф.: Прогрессирующая болезнь, обычно начинается в школьном возрасте Фермент: Цистатионин-бета-синтаза (ген <i>CBS</i>) Диагн.: ↑ метионин, ↑↑ гомоцистеин, ↓ цистин; положительная проба с нитропруссидом ДД: Нарушения синтеза метионина; дефекты обмена кобаламина Лечение: В ₆ , фолиевая кислота; если это не оказывает воздействия: диета с ограничением потребления метионина, бетаин, гидроксокобаламин, витамин С
6	<i>Недостаточность сульфитоксидазы и недостаточность кофактора молибдена</i> Кофактор молибдена (MoCo) состоит из молибдена, связанного с модифицированным птеринном. Он входит в состав четырёх ферментов, включая ксантиноксидоредуктазу и сульфитоксидазу (ген <i>SUOX</i>). Биосинтез кофактора молибдена связан с тремя белками, кодируемыми генами <i>MOCS1</i> , <i>MOCS2</i> и <i>CEPH</i> . Клинические симптомы идентичны с недостаточностью кофактора молибдена и изолированной недостаточностью сульфитоксидазы (встречается реже). Признаки: Инфантильная эпилептическая энцефалопатия; прогрессирующая задержка психомоторного развития, тяжёлая микроцефалия; позже: вывих хрусталика Диагн.: Сульфитный тест (свежая моча) положительный; ↑ таурин, ↑ сульфоцистеин, ↓ цистин, ↓ гомоцистеин. <i>Недостаточность кофактора молибдена</i> : ↓↓ мочева кислота (в сыворотке), ↑↑ ксантин; мутации: <i>MOCS1</i> > <i>MOCS2</i> Лечение: отсутствие специфического лечения при недостаточности кофактора молибдена типа В (мутации <i>MOCS2</i>)
7	<i>Прочие нарушения, связанные с серосодержащими аминокислотами</i>
8	<i>Цистатионинурия (недостаточность цистатионин-гаммалазы, ген <i>CTH</i>)</i>

Метионин и гомоцистеин играют основную роль в цитозольном переносе металльных групп. Этот перенос является основой функционирования многих метаболических путей, в т. ч. синтеза креатина, холина и адреналина, а также метилирования ДНК. Вот почему изучение уровня креатина и холина в мозге с помощью спектроскопии является чрезвычайно важным для диагностики всех нарушений и клинических признаков при подозрении на нарушения обмена метионина. В Украине больших успехов в этом методе исследования достигла профессор Рожкова З. З., с которой мы плодотворно сотрудничаем.

Нами отмечено, что гомозиготный характер полиморфизма означает более выраженную степень снижения активности фермента. Но гомозиготный генотип и гомозиготный компаунд нескольких полиморфизмов встречается реже, чем все другие комбинации генотипа. Клиническая выраженность при таких генотипах не всегда адекватна количеству вовлеченных копий. Если человек является носителем специфической мутации, то это не всегда означает, что активность определенной функции обязательно снизится. Ниже приводится краткая информация о генах, которые включены в комплексную панель анализа метилирования при аутизме (Ату Уаэко, 2010).

Полиморфный вариант гена COMT U158M, H62H, 61

Основной функцией этого гена является участие в расщеплении дофамина. Дофамин — это нейротрансмиттер, принимающий участие в формировании поведенческих реакций и внимания. Дофамин способствует появлению приятных ощущений, влияет на процессы мотивации и обучения. Дофамин вырабатывается во время позитивного мышления. COMT, подвергаясь расщеплению, приводит к образованию другого нейротрансмиттера - норэпинефрина. COMT также вовлекается в соответствующие преобразования эстрогенов в организме. Активность COMT часто ассоциируют с чувствительностью к боли, поэтому гомозиготы COMT могут быть более чувствительны к боли.

Полиморфный вариант гена VDR/Taq and VDR/Fok (витамина D рецептор)

Панель содержит часть рецепторов витамина D, Taq а также Fok сайтов. В то время как изменение Fok было связано с регуляцией сахара в крови, изменения Taq может повлиять на уровень дофамина. По этой причине важно исследовать композицию COMT и VDR / Taq и делать выводы на основе совокупности результатов этих двух участков.

Полиморфный вариант гена MAO A R297R (моноаминоксидаза А)

MAO участвует в расщеплении нейромедиаторов серотонина и дофамина в организме. Уровень MAO связан с настроением, дисбаланс уровня серотонина ассоциируют с депрессией, агрессией, тревогой. MAO A локализован на X-хромосоме и считается X- сцепленным признаком, который не проявляется у мужчин. Так как X-хромосома к мужчине может прийти только от матери, это означает, что MAO-мутации отца (или их отсутствие) не играет роли у сына. У женщин каждая X-хромосома наследуется от одного из родителей, что отражает MAO-статус обоих родителей.

Полиморфный вариант гена ACAT 102 (ацетил коэнзим А ацетилтрансфераза)

ACAT играет роль в липидном обмене, способствует предотвращению накопления избыточного холестерина в определенных частях клетки в организме. ACAT также участвует в образовании энергии в организме, способствует распаду белков, жиров и углеводов из пищи. Отсутствие ACAT также может привести к истощению витамина B₁₂, который необходим в цикле метилирования.

Полиморфный вариант гена ACE (ангиотензин конвертирующий фермент ACE)

Различные факторы, в том числе и питание, могут влиять на активность гена ACE, изменения которого могут привести к повышенному артериальному давлению. Высокая активность ACE может быть связана с повышенной тревожностью, снижением памяти и процесса обучения, привести к выведению минералов из организма вследствие снижения экскреции натрия с мочой и калия. В ситуации хронического стресса может привести к дополнительным накоплениям натрия и увеличению экскреции калия. В том случае, если функция почек нарушена, это может привести к удержанию и калия в организме.

Полиморфный вариант гена MTHFR A1298C, C677T, (метилентетрагидрофолатредуктаза)

Продукт гена MTHFR находится на критической точке в цикле метилирования. Участвует в нормализации уровня гомоцистеина. Некоторые мутации в гене MTHFR ассоциированы с риском сердечно-сосудистых заболеваний, рака, могут играть роль в изменении уровня нейромедиаторов серотонина и дофамина, а общее число сочетаний с различной патологией человека превышает 600 наименований нозологических единиц заболеваний.

Полиморфний варіант гена *MTR A2756G/MTRR A66G, H595Y, K350A, R415T, S257T, 11* (метионинсинтеза/метионинсинтаза рвдуктаза)

Ети два продукта гена працюють разом, і беруть участь в перетворенні гомоцистеїна в метіонін. Підвищені рівні гомоцистеїна є факторами ризику при ряду патологій, включаючи хвороби серця, хвороба Альцгеймера і ще 156 нозологічних одиниць. Як і в випадку з COMT і VDR / Taq, MTR і MTRR слід вивчати в парі друг з другом. Мутації в MTR можуть збільшувати активність продукту цього гена так, що це призводить до більшому споживанню B12 як кофактора. З іншого боку, останні публікації показують, що A66G мутації в MTRR зменшують активність фермента. Незалежно від того, яка теорія правильна, порушення циклу вітаміну B12 або активності функції метилювання в цій точці, в лікуванні використовується вітамін B12 як кофактор.

Полиморфний варіант гена *ВНМТ 1,2,4,8* (бетаїн гомоцистеїн метилтрансфераза)

Продукт цього гена займає центральне місце в короткому шляху метилювання, здійснює реметилювання гомоцистеїна в метіонін. Полиморфізми гена можуть впливати на виникнення стресу, на рівень кортизолу і норепінефрину.

Полиморфний варіант гена *АНСУ 1,2,19* (*S* аденозилгомоцистеїн гідролаза)

Різні мутації в АНСУ можуть впливати на рівні гомоцистеїна, а також аміаку в організмі.

Полиморфний варіант гена *CBS C699T, A360A, N212N* (цистатіонін-бета-синтаза)

Фермент CBS в основному діє як шлюз між гомоцистеїном і транссульфуванням метіоніну, який генерує аміак в організмі. Слід відзначити, що кінцеві продукти, які утворюються в кінці перетворення метіоніну, які надзвичайно важливі для організму — це глутатіон і таурин. Але є і побічні продукти (надлишок аміаку і сульфідів), які є токсичними для організму.

Полиморфний варіант гена *S11MT C1420T* (серії гідроксиметилтрансфераза)

Продукт цього гена бере участь в синтезі нової ДНК і в перетворенні гомоцистеїна в метіонін. Ети блоки, беручи участь в синтезі нової ДНК, впливають на здатність регулювати продукт цього гена, а тим самим, впливають на процес метилювання. Це викликає накопичення гомоцистеїна і дисбаланс в інших проміжних зв'язках в організмі.

Полиморфний варіант гена *NOS D298E* (оксид синтаза азота)

NOS фермент грає важливу роль в детоксикації аміаку в циклі мочевины. Лица, які гомозиготні по NOS, мають фермент з меншою активністю. NOS мутації можуть впливати на регуляцію CBS аж до збільшення рівня аміаку, який генерується CBS.

Полиморфний варіант гена *SUOX S3 70S* (сульфід оксид азоту)

Продукт цього гена сприяє детоксикації сульфідів в організмі. Сульфід генерується як природний побічний продукт циклу метилювання, а також поступає в організм з їжею. Сульфід в формі консервантів на основі сірки, використовується для запобігання або зменшення обесцвічення світлих фруктів і овочів, запобігання появленню чорних плям на креветках і омарах, гальмує ріст мікроорганізмів в ферментованих їдощових продуктах (наприклад, вино), і здатні підтримувати активність деяких лікарських препаратів. Сульфід може також використовуватися для відбілювання їдощового крохмалю, запобігання ржавчини і накипи в бойлерах, які використовуються для приготування парової їдощови, і навіть в виробництві целюлози для упакування їдощових продуктів. Один з ста людей сульфід-чутливі, і близько 5% страждають від астми. Людина може зіткнутися з проблемою сульфід-чутливості в будь-який момент життя. Вчені не вказують точно найменшої концентрації сульфідів, необхідних, щоб викликати реакцію. Затруднене дихання є найбільш поширеним симптомом. Сульфід виділяє газоподібний діоксид сірки, який може викликати подразнення в легенях, і викликати важкий приступ астми для тих, хто страждає частими бронхоспазмами. Сульфід може викликати відчуття стеснення в грудях, нудоту, крапивницю і, в рідких випадках, більш важких алергічних реакцій. Мутації в SUOX можуть бути фактором ризику розвитку деяких видів раку, включаючи лейкоз.

Таким чином, огляд функціональних характеристик продуктів поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу, показує причину клінічного поліморфізму аутизму незалежно від того, який генотип характерний для даного пацієнта. Це означає, що клінічний поліморфізм аутизму, з яким ми зустрічаємося у кожного хворого, має генетичне походження, закладене різноманітністю одноступінчатих поліморфізмів. Цей факт підкреслює важливість абсолютно персоналізованого і системного підходу як в діагностиці, так і в лікуванні і реабілітації хворих з аутизмом.

Представленные данные позволяют понять, почему при аутизме в процесс вовлекаются многие органы и системы, почему нет единой молекулярной находки, которая бы позволила называться мутацией, приводящей к возникновению аутизма. А80 можно отнести к состояниям, которые развиваются вследствие проявления дезадаптации, когда геномное здоровье как многокомпонентное составляющее, нарушается и в основе этого нарушения лежит дисгармония между генетической информацией и внешней средой.

Клиника

Синдром Ретта

К настоящему времени большинство исследователей предполагают, что синдром Ретта — не нейродегенеративное прогрессирующее мозговое поражение, а, скорее, генетическое нарушение развития мозга, и связывают данный синдром с нарушениями в X-хромосоме. Среди других возможных механизмов наследования обсуждается также митохондриальная модель, предложенная в 1989 году Eeg-Olofsson O. и соавторами на основании найденных ими структурных изменений митохондрий и метаболических аномалий, указывающих на митохондриальную дисфункцию (примерно у 50 % девочек с синдромом Ретта обнаруживается умеренное повышение молочной и пировиноградной кислот в крови или ликворе).

Синдром Ретта представляет собой *тяжелое наследственное заболевание, сопровождающееся нарушениями нервно-психического развития*. Работы, посвященные изучению молекулярных механизмов развития синдрома Ретта, доказывают важную роль гена MECP2 в манифестации заболевания. Частота синдрома Ретта составляет 1 на 10 000–15 000 детей женского пола, а в отдельных регионах — 1 на 3000. Географическое распространение синдрома Ретта неравномерно. Отмечено скопление больных в определенных небольших сельских районах «Ретт-ареалы», что может быть связано с существующими популяционными изолятами. Такая концентрация заболевания наблюдается в Норвегии, Италии, Албании и Венгрии.

Ген MECP2 является геном-регулятором транскрипции, локализован на длинном плече X-хромосомы Xq28. Продуктом гена является метил CpO-связывающий белок, играет центральную роль в сайленсинге генов. Наряду с другими метилсвязывающими белками (MBD1, MBD2, MBD3 и MBD4), принимает участие в одной из главных модификаций генома — метилировании ДНК. Семейство метилсвязывающих белков способно только к специфическому связыванию с метилированной ДНК. Белок, в зависимости от контекста вовлекается в подавление

или активацию генов. Пока остается неизвестно, какие конкретно гены подвергаются воздействию метилсвязывающего белка, но с большой вероятностью эти гены важны для нормального функционирования ЦНС. Не все мутации гена являются патогенными, на сегодняшний день наиболее значимыми мутациями считаются восемь рекуррентных мутаций, нонсенс мутации в начале последовательности и в доменах MBD и TRD, а также крупные делеции в кодирующей последовательности этого гена. Идентифицировано несколько типов мутации: однонуклеотидные замены, крупные делеции, дупликации. Изучение функциональных последствий мутаций гена MECP2 показывает, что они приводят к изменению структуры белка, изменению его количества, потере селективности по отношению к CpG-сайтам, понижению стабильности распределения белка в клетке. В результате связывание белка оказывается неполноценным, нарушается «правильная» регуляция транскрипции. Гены, которые должны были экспрессироваться, остаются «выключенными», и наоборот, активируются те гены, которые должны были «молчать». Этот дефект, вероятно, приводит к нарушению функционирования нервных клеток.

Было замечено, что у всех пациентов с синдромом Ретта определялся особый вариант поздно реплицирующейся хромосомы X (тип C), что является следствием нарушения последовательности репликации. Синдром Ретта крайне редко встречается у лиц мужского пола, и только при наличии дополнительной X-хромосомы (XXY) в кариотипе в регулярной или мозаичной форме. Если дополнительная X-хромосома в клетках крови не обнаружена, это может быть свидетельством наличия тканевого мозаицизма. В остальных случаях наступает внутриутробная гибель плода.

Поскольку синдром Ретта относится к эпигенетическим болезням и заболеваниям с аутистическим расстройством, мы склонны считать, что эта модель подкрепляет предположения о вовлечении эпигенетических нарушений в формирование аутизма.

В ante- и перинатальный периоды развития, а также в первое полугодие жизни, развитие детей часто расценивается как нормальное. Однако во многих случаях наблюдаются врожденная гипотония, небольшое отставание в становлении основных двигательных навыков (сидения, ползания, ходьбы), которые часто либо остаются нераспознанными, либо недооцениваются.

В течении заболевания часто выявляют *четыре стадии*.

Возраст, в котором впервые отмечаются отклонения в развитии детей, колеблется от 4 месяцев до 2,5 лет; чаще всего от 6 месяцев до 1,5 лет. Первые признаки болезни включают замедление

психомоторного розвитку ребенка и темпов роста головы, потерю интереса к играм, диффузную мышечную гипотонию. Это I стадия заболевания — **стагнация**.

Далее следует **период регресса** (II стадия) нервно-психического развития, который начинается, как правило, в возрасте 1-3 лет и сопровождается приступами беспокойства, «безутешного крика», нарушением сна. В течение нескольких недель — месяцев ребенок утрачивает ранее приобретенные навыки, в частности, пропадают целенаправленные движения рук, он перестает говорить. Одновременно появляются характерные стереотипные движения, напоминающие «мытьё рук». У более чем половины детей наблюдаются аномалии дыхания в виде апноэ, чередующиеся с периодами гипервентиляции, возможно появление судорожных припадков. Важным симптомом является потеря контакта с окружающими, что часто ошибочно интерпретируется как аутизм. На этой стадии заболевание развивается столь быстро и драматично, что клиницисты нередко ставят детям диагноз энцефалита.

По окончании фазы регресса наступает III стадия, охватывающая длительный период дошкольного и раннего школьного возраста. В это время состояние детей относительно стабильно. На первый план выступают глубокая умственная отсталость, судорожные припадки, а также разнообразные экстрапирамидные расстройства, среди которых наиболее часто наблюдаются дистония мышц, атаксия, гиперкинезы и др. В то же время приступы беспокойства проходят, сон улучшается, становится возможен эмоциональный контакт с ребенком.

К концу первого десятилетия жизни начинается IV стадия — **прогрессирование двигательных нарушений**. Пациенты становятся обездвиженными, нарастают спастичность, мышечные атрофии и вторичные ортопедические деформации (в частности, сколиоз), появляются вазомоторные расстройства, особенно выраженные на нижних конечностях, отставание в росте без задержки полового созревания, а у ряда больных развивается кахексия. В то же время судороги становятся реже, возможно эмоциональное общение с больным. В таком состоянии пациенты могут пребывать десятки лет.

Подразделение синдрома Ретта на стадии является довольно условным, так как четких границ между ними выявить не удастся, и наблюдается прогрессивное течение болезни.

Ниже приведена характеристика отдельных наиболее важных клинических признаков синдрома Ретта.

Движение рук. Потеря (нарушение) целенаправленных движений рук, таких как манипулирование игрушками, держание бутылочки, про-

исходит чаще в возрасте 6-8 месяцев, но иногда они сохраняются до 3-4 лет. Одновременно с этим появляются отличительные стереотипные движения рук, которые наблюдаются почти все время, пока пациент бодрствует. Чаще эти движения напоминают «мытьё рук», их сжимание, стискивание, хлопки обычно на уровне груди, лица, иногда за спиной. Другими стереотипными движениями могут быть сосание или кусание рук, постукивание ими по груди или лицу. Стереотипные движения рук имеют место во всех случаях заболевания и расцениваются как наиболее характерные признаки синдрома Ретта.

«Приобретенная» микроцефалия. Округлость головы пробандов при рождении оценивается как нормальная. Приостановка роста головы совпадает с манифестацией заболевания и является следствием замедления роста мозга.

Познавательная деятельность. Больные имеют крайне ограниченные интеллектуальные, речевые и адаптивные способности. Для их оценки используются стандартные психологические тесты, которые выявляют отставание умственного развития (у большинства пациентов в возрасте от 1,5 и более лет оно оценивается ниже, чем у детей 8-месячного возраста). Дети, достигшие определенного уровня развития речи, общения и социальной адаптации, после манифестации заболевания утрачивают эти навыки. Со слов родителей, экспрессивная и импрессивная речь и социальные навыки теряются в среднем в возрасте 4-11 месяцев, а навыки самообслуживания — в 12-14 месяцев.

Атаксия и апраксия. Нарушения координации движений (атаксия) и затруднения в планировании действий (апраксия) охватывают как движения туловища, так и конечностей. Указанные расстройства проявляются в виде отрывистых резких движений, нарушения равновесия, тремора, ходьбы на широко расставленных негнущихся ногах с раскачиванием из стороны в сторону. Ряд пациентов при ранней манифестации заболевания не успевают приобрести навык ходьбы. Большинство детей с синдромом Ретта, умеющих ходить, постепенно теряют эту способность по мере прогрессирования болезни.

Дыхательные расстройства. Наиболее часто встречаются такие дыхательные аномалии, как нерегулярное дыхание, приступы гипервентиляции, апноэ продолжительностью иногда 1-2 минуты, которого достаточно, чтобы вызвать цианоз и даже обморок. Дыхательные нарушения наблюдаются только в состоянии бодрствования и отсутствуют во время сна.

Судороги. Около 50-80 % девочек с синдромом Ретта имеют эпилептические приступы, которые могут быть различных типов и плохо поддаваться терапии антиконвульсантами. Наиболее часто наблюдаются генерализованные тонико-клони-

ческие припадки, комплексные и простые парциальные судороги, дроп-атаки. Судорожные приступы широко варьируют по частоте, однако становятся реже по мере развития заболевания. Следует отметить наличие у пациентов парциальных неэпилептических проявлений, которые часто ошибочно интерпретируются как судороги: это апноэ, тремор, резкие движения, эпизоды пристального взгляда с замиранием двигательной активности, пароксизмальные усиления стереотипий. У больных проводился видео- и ЭЭГ-мониторинг, который позволил доказать, что перечисленные симптомы не связаны с судорожными изменениями на ЭЭГ. Таким образом, часто имеет место гипердиагностика судорог при синдроме Ретта, что ведет к необоснованному назначению антиконвульсантов.

Сколиоз. Искривление позвоночника имеет минимум половина пациентов с синдромом Ретта. Сколиоз является следствием дистонии мышц спины и прогрессирует по мере развития заболевания.

Практически во всех случаях, даже у тех пациентов, которые не имеют клинических судорог, наблюдаются аномалии на электроэнцефалограмме, начиная примерно с двухлетнего возраста. На фоне появления целого спектра клинических симптомов наблюдается увеличение амплитуды и снижение частоты фонового ритма в период бодрствования, а также эпилептиформные разряды, количество которых значительно больше во время сна. Такое сочетание замедления фонового ритма в период бодрствования и повышенной пароксизмальной активности во время сна существенно облегчает диагностику синдрома Ретта и может считаться его дополнительными диагностическими критериями. В большинстве случаев наблюдается характерная эволюция изменений на ЭЭГ. Примерно с шестилетнего возраста доминирует монотонный α -ритм, который в дальнейшем, после 20 лет, имеет тенденцию локализации в центрально-париетальной области.

Методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии, как правило, не дают дополнительной информации о поражении ЦНС при этом заболевании. Так, при компьютерной томографии отмечена субатрофия коры головного мозга, а магнитно-резонансная томография обнаруживает билатеральную атрофию в лобно-височных областях коры больших полушарий и признаки атрофии мозжечка лишь на третьем-четвертом десятилетии жизни.

Метод позитронной эмиссионной компьютерной томографии выявил значительное снижение общего церебрального кровотока при синдроме Ретта по сравнению с контролем. Наибольшее его снижение наблюдается в префронтальной и темпоро-париетальной областях

больших полушарий, среднем мозге и верхней части мозгового ствола, что указывает на ослабление метаболизма в этих структурах и напоминает распределение мозгового кровотока у детей грудного возраста.

Критерии диагностики

Диагноз синдрома Ретта основывается на распознавании характерной клинической картины. Для этого Международной ассоциацией по изучению синдрома Ретта предложена группа диагностических критериев, которые разделены на необходимые, дополнительные и исключающие. *Классическая форма* синдрома Ретта может быть диагностирована, если у пациента присутствуют все необходимые критерии. Следует отметить, что женский пол не входит в их число, поскольку это могло бы уклонить врачей от поиска мальчиков с синдромом Ретта. Вторая группа состоит из дополнительных критериев, многие из которых обычно имеются у больных, но ни один из них не является обязательным для постановки диагноза. Третья группа — исключающие критерии, одного из которых достаточно, чтобы отвергнуть синдром Ретта у пробанда.

Диагностические критерии синдрома Ретта (по Trevathan et al., 1998) включают необходимые критерии:

- нормальные пренатальный и перинатальный периоды;
- нормальная окружность головы при рождении с последующим замедлением роста головы между 5 месяцами и 4 годами;
- потеря приобретенных целенаправленных движений рук в возрасте от 6 до 30 месяцев, связанная по времени с нарушением общения;
- глубокое повреждение экспрессивной и импрессивной речи и грубая задержка психомоторного развития;
- стереотипные движения рук, напоминающие выжимание, стискивание, хлопки, «мытьё рук», потирание, появляющиеся после потери целенаправленных движений рук;
- нарушения походки (апраксии и атаксии), выявляющиеся в возрасте 1-4 лет.

Диагноз считается предварительным до двух-пятилетнего возраста.

Хотя исследователи единодушны в том, что в развитии патологии наследственные факторы играют существенную роль, их мнения относительно механизмов наследования синдрома Ретта расходятся.

Дополнительные критерии включают:

- дыхательные расстройства в виде периодических апноэ во время бодрствования, перемежающихся гипервентиляцией, форсированного изгнания воздуха и слюны, аэрофагии;

- судорожные припадки;
- спастичность, часто сочетающуюся с дистонией и атрофией мышц;
- периферические вазомоторные расстройства,
- сколиоз,
- задержку роста,
- гипотрофичные маленькие ступни,
- электроэнцефалографические аномалии (медленный фоновый ритм в состоянии бодрствования и периодическое замедление ритма (3-5 Гц),
- эпилептиформные разряды без или с наличием клинических судорог).

К исключаящим критериям относят:

- очевидность внутриутробной задержки роста,
- органомегалию или другие признаки болезней накопления,
- ретинопатию или атрофию дисков зрительных нервов,
- микроцефалию при рождении,
- доказательство перинатально приобретенного повреждения мозга,
- существование идентифицированного метаболического или другого прогрессирующего неврологического заболевания,
- приобретенные в результате тяжелой инфекции или черепно-мозговой травмы неврологические нарушения.

У ряда больных клинические признаки не соответствуют полностью классическому течению синдрома Ретта. Эти случаи классифицируют либо как неполные, либо как *атипичные формы заболевания*.

При неполной форме у больного присутствуют многие, но не все из необходимых симптомов. Этим характеризуются легкие варианты болезни. Атипичные формы — это случаи синдрома Ретта, которые соответствуют всем необходимым критериям диагностики, но имеют отклонения от типичного течения. В частности, при атипичной форме синдрома с ранним началом судорог эпилептические приступы являются дебютом заболевания. Атипичная форма синдрома Ретта (5%) возникает при мутации *CDKL5* в гене *Xq22*. Раннее начало эпилепсии не оказывает существенного влияния на течение и прогноз болезни, однако вызывает дифференциально-диагностические трудности. При атипичном варианте синдрома с частично сохраненной речью больные имеют некоторые речевые навыки, течение заболевания у них более мягкое, чем при классической форме, а уровень общения значительно выше. Известны также атипичные варианты синдрома с аномальным развитием ребенка с рождения, поздним началом фазы регресса, сюда же относят случаи синдрома Ретта у мальчиков.

Прогноз

Диагностика синдрома Ретта стала возможна не более чем 15 лет назад, поэтому прогноз при этой патологии остается недостаточно ясным. Некоторые пациенты погибают в детском и юношеском возрасте, обычно в результате дистрофии, осложнений, связанных с нарушением вентиляции легких вследствие сколиоза, иногда во время эпилептического статуса. Однако ряд больных достигает возраста 20-30 и более лет. Часть из них обездвижены и прикованы к инвалидным коляскам, другие имеют сохранные двигательные функции; причем их состояние остается относительно стабильным с течением времени или даже наблюдается небольшая положительная динамика в ряде симптомов. Таким образом, характер течения синдрома Ретта широко варьирует.

Синдром Мартина-Белла

Развитие синдрома связано с экспансией единичных тринуклеотидов (ЦГГ) в X хромосоме приводит к недостаточной экспрессии белка ПУНИ, который необходим для нормального развития нервной системы. Существует четыре основных состояния хромосомного участка подверженного нарушениям при синдроме ломкой X хромосомы, которые относятся к удлинению повторяющихся последовательностей CGG. Нормальное количество повторов (отсутствие синдрома) от 29 до 31. Премутация от 55 до 200 повторов (синдром не развивается). Полная мутация более 200 повторов (обычно от 230 до 4000) — проявляются синдром, промежуточное состояние или аллели серой зоны от 40 до 60 повторов.

Мутация в этом гене встречается приблизительно у одного из 2000 мужчин и у одной из 259 женщин. Распространённость непосредственно заболевания приблизительно 1 из 4000 мужчин и 6000 женщин. Экспансия повторяющихся CGG кодонов в такой степени приводит к метилированию части ДНК и, как следствие, фактическому прекращению экспрессии белка РМШ. Подобное метилирование локуса РМШ в хромосоме *Xq27.3*, как предполагают, является причиной сужения X хромосомы, которая под микроскопом кажется хрупкой; в связи с этим синдром получил своё название. Мутация гена *FMR1* приводит к подавлению транскрипции белка *FMRP*. У здоровых индивидов *FMRP*, считают, регулирует значительную популяцию мРНК: *FMRP* играет важную роль в обучении и запоминании, а также принимает участие в развитии аксонов, формировании синапсов, появлении и развитии нервных связей.

Синдром ломкой X хромосомы сцепленное с полом доминантное заболевание с редуцированной пенетрантностью.

Мальчики рождаються з більшою масою тела — от 3,5 до 4 кг. Первым признаком, который заставляет заподозрить заболевание — является макроорхизм при отсутствии эндокринной патологии. Также есть определённые фенотипические признаки: большая голова с высоким и широким лбом, длинное лицо с увеличенным подбородком, несколько уплощённая средняя часть лица, тупой, слегка клювовидно загнутый кончик носа. Уши большие, иногда оттопыренные, низко расположенные. Кисти и стопы широкие, дистальные фаланги пальцев также широкие, суставы имеют повышенную подвижность. Кожа нередко гиперэластична. Часто встречаются светлоокрашенные радужные оболочки, светлые волосы. Не обязательно встречаются все признаки — могут быть один или несколько.

Неврологическая симптоматика неспецифична, определяется как и у всех детей с умственной отсталостью. Наблюдается некоторая мышечная гипотония, дискоординация движений. Также могут быть глазодвигательные, пирамидные и экстрапирамидные нарушения.

Главным симптомом синдрома является интеллектуальное недоразвитие и своеобразная речь. Такие больные говорят быстро, сбивчиво, имеются выраженные эхолалии и персеверации (бормочущая речь). Также могут быть нарушения поведения в виде агрессивности, двигательной расторможенности. В качестве одной из частых психопатологических особенностей отмечена шизофреноподобная симптоматика, включающая в себя подпрыгивания, похлопывания руками, повороты вокруг своей оси, встряхивание кистями, «манежный» бег, разнообразные гримасы, монотонное хныканье.

Синдром Аспергера

Синдром Аспергера — одно из общих (первазивных) нарушений развития, характеризующееся серьёзными трудностями в социальном взаимодействии, а также ограниченным, стереотипным, повторяющимся репертуаром интересов и занятий. От раннего детского аутизма он отличается прежде всего тем, что речевые и когнитивные способности в целом остаются сохранными. Синдром часто характеризуется также выраженной неуклюжестью.

Хотя лица с синдромом Аспергера имеют тенденцию к лучшему когнитивному функционированию, чем аутисты, степень пересечения синдрома Аспергера с высокофункциональным аутизмом остаётся неясной. В целом, между синдромом Аспергера и аутизмом относительно мало различий в параметрах, связанных с их причинами.

Стандартное предположение заключается в том, что синдром Аспергера и аутизм имеют общую причину и являются разными проявлениями

одного и того же нарушения. В опубликованном в 2008 году обзоре классификационных исследований делается вывод, что результаты исследований в целом не поддерживают различия между диагнозами, а самые заметные отличия групп происходят от различий в IQ.

Диагностика

Диагноз аутизм устанавливается на основании комплексных исследований и включает в себя консилиум врачей нескольких специальностей: психолога, невропатолога, психиатра, психотерапевта, педиатра, логопеда-дефектолога и генетика. Основополагающим является характеристика поведенческих реакций. Методиками, дающими информацию о сфере влечений, сфере общения, восприятия, мелкой моторике, интеллектуальном развитии, речи, игре, навыках социального поведения, являются:

- опросник для диагностики аутизма, адаптированный вариант (Autism Diagnostic Interview - ADI-R)
- шкала наблюдения для диагностики аутизма (Autism Diagnostic Observation Schedule - ADOS)
- шкала наблюдения для диагностики аутизма — общий вариант (Autism Diagnostic Observation Schedule - Generic - ADOS-G)
- шкала рейтинга детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale - CARS)
- поведенческий опросник для диагностики аутизма (Autism Behavior Checklist - ABC)
- опросник родителей для диагностики аутизма (Autism Diagnostic Parents Checklist - ADPC).

Алгоритм обследования пациента с аутичным спектром нарушения поведения в ХСМГЦ (Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., 2013):

- Первичная консультация (сбор жалоб, анамнеза, оценка родословной и фенотипа);
- Общеклиническое обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимический профиль, копрограмма, кал на дисбактериоз и т.д.);
- Цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови с использованием G и C окраски, определение хромосомной нестабильности;
- Выявление метаболических нарушений (газовая хроматография мочи, ВЭЖХ аминокислот крови, лактат, аммиак, гомоцистеин, фолиевая кислота, витамин B12 крови; порфирины и биоптерины, соли тяжёлых металлов, нейротрансмиттеры и т.д.);
- Инфектологическое обследование (бактериальное, вирусологическое);
- Иммунограмма;

- Функциональные методы исследования (УЗИ, ЯМРТ головного мозга, ЭЭГ, РЭГ, ЭхоЭС, ЭМГ, МРС головного мозга);
- Биопсия мышц с определением активности митохондриальных ферментов и патоморфологическим исследованием тканей (при подозрении на митохондриальную болезнь);
- Молекулярно-генетические методы.

Необходимо ещё раз подчеркнуть, что программа обследования подбирается строго индивидуально!

Лечение

Целями терапии аутичных расстройств являются:

- необходимость справляться с поведенческими и эмоциональными проблемами, которые влияют на развитие;
- способствование социальному и коммуникативному развитию ребенка с аутизмом;
- развитие интересов и особых способностей, которые проявляют многие дети с аутизмом;
- развитие адаптивных способностей и усиление когнитивных и аффективных функций для развития приспособляемости;
- оказание информационной поддержки родителям и специалистов другого профиля, наблюдающих ребенка.

Комплексное лечение состоит из специальных образовательных программ, развивающих социальные, когнитивные и разговорные навыки, диеты и медикаментозной терапии.

К основным психологическим методам коррекции аутизма относятся: организация общего позитивного фона в процессе коррекции, развитие эмоциональной сферы, коррекция негативизма, трансформация страхов, агрессий и аутоагрессий, игровая терапия, сказкотерапия, песочная терапия, структурированное обучение, программы изменения поведения, занятия с логопедом, физическая терапия и эрготерапия, монтессори.

В настоящее время в целях медикаментозной терапии применяют препараты группы ноотропов, нейрометаболиков, антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, серталин, циталопрам и др), антиконвульсанты, психостимуляторы, что часто приводит к усилению гиперактивности; снотворные, в частности мелатонин.

Согласно данным проф. Афанасьева В. В. (2010), для получения наиболее выраженного положительного эффекта при назначении нейроритмопротекторов, необходимо учитывать взаимодействие каждого препарата с определёнными

ми рецепторными системами. На этой основе подобраны наиболее эффективные комбинации препаратов (Афанасьев В. В., 2012):

глиатилин +

V_6 , V_1 , глюкоза, цитофлавин (рибоксин), церебролизин, мексидол (V_1 , V_6 , панангин), панангин, липоевая кислота, цераксон (после его введения через 20 минут дать глиатилин), актовегин, семакс, статины - усиление эффекта;

цераксон +

Нимодипин, мексидол — усиление эффекта;
цитофлавин +

Глюкоза, циклоферон, мексидол, V_6 , V_1 , папаверин, актовегин (+ V_1 , V_6 , глюкоза) - усиление эффекта;

мексидол +

Цераксон, цитофлавин - усиление эффекта.

Важно отметить, что распространенные и рекламируемые методики терапии расстройств спектра аутизма высокими дозами витаминов, секретин, аминокислотами, хелирование (выведение тяжелых металлов), мануальной терапии, протикандидозной терапии (рекомендации движения DAN! (Defeat Autism Now! - Победим аутизм сейчас!), не имеют убедительных научных доказательств эффективности. Полное исключение из питания всех молочных и мучных продуктов является не только значительным ограничением рациона ребенка, лишением его часто любимой еды, — у некоторых детей это может перерасти в многолетнее «зацикливание». Это не значит, что для детей с аутизмом она вообще не нужна, т.к. если у некоторых из них есть признаки пищевой аллергии, если при обследовании выявлена непереносимость глютена и/или казеина, то в таком случае им показано провести диетотерапию (О. Романчук, 2009).

Диетотерапия должна подбираться индивидуально в соответствии с выявленными метаболическими нарушениями. Основные её принципы заключаются в исключении (или ограничении) тех продуктов, в которых в наибольшем количестве содержится вещество, накапливающееся в организме (или его предшественник). И, наоборот, в случае выявленного дефицита показано усиленное его введение в рацион.

Медикаментозная терапия также опирается на диагностированные обменные нарушения (Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., 2013):

— *митохондриальная дисфункция:*

1. кофакторы ферментных реакций энергетического обмена (карнитин, никотинамид, рибофлавин);
2. переносчики электронов в дыхательной цепи митохондрий (коэнзим Q , янтарная кислота, цитохром C и др.);

3. антиоксиданти (вит. Е, вит. С); димефос фон, улучшающий функции митохондрий, снижающий лактат-ацидоз.

При варианте митохондриальной патологии в условиях первичного или вторичного дефицита карнитина и транспорта жирных кислот с успехом применяется L-карнитин.

— нарушение фолатного цикла:

1. в питании ограничение продуктов с высоким содержанием метионина; обогащение рациона продуктами с высоким содержанием витаминов группы В;

2. кофакторная терапия (витамин В₆, фолиевая кислота, метилкобаламин, бетаин, пантотеновая кислота, ниацин).

— аминокислотапатии:

Тирозин	Повышение: специальные смеси без фенилаланина и тирозина, витамин В ₆
	Снижение: тирозин (Vita-Tyrosine, Vitaline), витамин С, ниацин
Метионин	Повышение: ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием метионина, витамин В ₆ , магний
	снижение: метионин
Цистин	Повышение: ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием цистеина (соя, семечки, горох, мука, яйца, свинина, лосось, грецкие орехи, кукурузная мука, неочищенный рис, молоко), рибофлавин
	Снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием цистеина
Аспарагиновая кислота	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагиновой кислоты (высокобелковые продукты — мясо, молочные продукты, яйца), витамин В ₆ (ускоряет превращение аспарагиновой кислоты в янтарную), магний, цинк
	Снижение: когитум, панангин, аспаркам
Глутаминовая кислота	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутаминовой кислоты (сыр, зеленый горошек, утка, гусь, цыпленок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукуруза, яйца, молоко, соя, треска, судак, хлеб); витамин В ₆ (ускоряет превращение аспарагиновой кислоты в янтарную), β-аланин, лейцин, ниацин
	Снижение: глутаминовая кислота
Глутамин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутамин (сыр, зеленый горошек, утка, гусь, цыпленок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукуруза, яйца, молоко, соя, треска, судак, хлеб), витамин В ₆
	Снижение: глутаргин, глутамин (Vitaline)
Аспарагин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагина (молоко, сыворотка, мясо, домашняя птица, яйца, рыба, морепродукты, спаржа, помидор, бобовые, орехи, семена, соя, цельные зерна)
	Снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аспарагина, магний
Аланин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аланина (животные белки, авокадо, молочные продукты, овес, зародыши пшеницы), витамин В ₆
	Снижение: пантотеновая кислота
Лейцин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лейцина (бурый рис, бобы, мясо, орехи, соевая и пшеничная мука), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина), витамин В ₆
	Снижение: лейцин в таблетированной форме, ВСАА ² (лейцин, изолейцин и валин), лизин (Vitaline) (усиление всасывания лейцина)
Изолейцин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием изолейцина (миндаль, кешью, куриное мясо, турецкий горох, яйца, рыба, чечевица, печень, мясо, рожь, большинство семян, соевые белки), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина), витамин В ₆
	Снижение: ВСАА (лейцин, изолейцин и валин)
Серин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием серина (мясные и молочные продукты, пшеничная клейковина, арахис и соевые продукты), глицина и треонина (источники серина)
	Снижение: витамины В ₆ , В ₃ и фолиевая кислота, магний
Таурин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием таурина, метионина и цистеина, витамины Е, С, коэнзим Q10
	Снижение: витамин В ₆ , таурин (Vitaline), кратал (таурин + экстракт плодов боярышника и пустырника)
Треонин (снижает мышечный тонус)	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием треонина (соя, горбуша, семга, молочные продукты, яйца, орехи, бобы); при сопутствующем дефиците метионина назначить метионин (ингибирование всасывания треонина), витамин В ₆ , цинк;
	Снижение: витамины В ₃ , В ₆ , магний, лизин (Vitaline) (улучшает всасывание треонина);

Пролин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием пролина, глутаминовой кислоты и орнитина
	Снижение: пролин (Vitaline)
Гистидин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием гистидина (свинина, птица, сыр и зародыши пшеницы), низкобелковое питание
	Снижение: АТФ-лонг (АТФ, калий и магний), фолиевая кислота
Аргинин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина (шоколад, кокосовые орехи, молочные продукты, желатин, мясо, овес, арахис, соевые бобы, грецкие орехи, белая мука, пшеница и пшеничные зародыши, орехи, кукуруза, желатин, шоколад, изюм, овсяная крупа, кунжут), лизин (Vitaline) (ингибирование всасывания аргинина)
	Снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина, аргинин (Vitaline)
Валин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием валина (соя и другие бобовые, твердые сыры, икра, творог, орехи и семечки, мясо и птица, яйца, значительно меньше валина в крупах и макаронах), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина), витамин В ₆
	Снижение: ВСАА (лейцин, изолейцин и валин)
Глицин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глицина, витамины В ₆ , В ₂ , В ₅
	Снижение: глицин, бетаин (глицин является его предшественником)
Лизин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лизина (рыба, птица, молоко, зародыши пшеницы, бобовые, арахис, желтки яиц), витамин В ₆ , ниацин, витамин С
	Снижение: лизин (Vitaline), L-карнитин (лизин является его предшественником и его дефицит сопровождается дефицитом карнитина); лейцин в таблетированной форме (усиливает всасывание лизина)
Триптофан	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием триптофана (мясо, рыба, творог, сыр, яйца, горох, фасоль и, особенно, соя), витамин В ₆ , ниацин
	Снижение: обогащение рациона углеводами, триптофан (Vitaline)
Орнитин	Повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина — предшественника орнитина (шоколад, кокосовые орехи, молочные продукты, желатин, мясо, овес, арахис, соевые бобы, грецкие орехи, белая мука, пшеница и пшеничные зародыши, орехи, кукуруза, желатин, шоколад, изюм, овсяная крупа, кунжут), витамин В ₆ , магний
	Снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина
Фенилаланин	Повышение: низкобелковая диета, специальные смеси без фенилаланина и тирозина
	Снижение: препараты фенилаланина и тирозина

Международная группа ученых не исключает, что ей удалось впервые выявить потенциально излечимую форму аутизма. Благодаря секвенированию части генома шести детей, страдающих очень редко встречающейся разновидностью заболевания, у всех была найдена мутация, из-за которой в организме очень низок уровень содержания нескольких незаменимых аминокислот, дефицит которых можно возместить специальной диетой. Работа опубликована 6 сентября в журнале *Science*. Секвенирование их экзонов — части генетического набора, отвечающей за кодирование белков — выявило мутацию в гене *BCKDK*, которая инактивирует фермент *BCKD*-киназу. Благодаря этому ферменту в организме поддерживается нормальный уровень трех аминокислот с разветвленной цепью — валина, лейцина и изолейцина — необходимых для синтеза ряда белков и других биологически важных компонентов. В отличие от других аминокислот, они не синтезируются организмом, а по-

ступают с пищей. Тестирование показало, что у всех исследуемых детей после еды в крови очень низкий уровень аминокислот с разветвленной цепью. Аминокислоты с разветвленной цепью, также, как и другие виды аминокислот, преодолевают гемэнцефалический барьер с помощью белков-транспортеров. В случае дефицита валина, лейцина и изолейцина, транспортеры начинают переносить в мозг более крупные молекулы других аминокислот, которые в итоге занимают их место. После того, как диета больных детей была обогащена валином, лейцином и изолейцином, уровень аминокислот с разветвленной цепью в их крови нормализовался, однако научно подтвержденного улучшения состояния их здоровья пока получено не было. Авторы планируют провести клинические испытания диетического метода терапии этой формы аутизма, а также продолжить поиски пациентов с мутацией в гене *BCKD*-киназы (*Mutations in BCKD-kinase Lead to a Potentially Treatable Form of Autism with*

Epilepsy (Science 19October, 2012: Vol. 338 no. 6105 pp. 394-397 DOI: 10.1126/science. 1224631)

— дефіцит мікро- і макроелементов:

1. обогашення раціону продуктами з високим вмістом дефіцитного елемента;
2. медикаментозна терапія.

Більшість вітамінів не синтезуються в організмі людини. Тому вони повинні регулярно і в достатньому кількості надходити в організм з їжею або в вигляді препаратів.

Відхилення складають вітамін К, достатню кількість якого в нормі синтезується в товстому кишечнику людини за рахунок діяльності бактерій, і вітамін В₃, синтезується бактеріями кишечника з амінокислоти триптофану. Вітаміни групи В беруть участь в процесах метилювання, порушення якого найчастіше діагностується у дітей з аутизмом і аутистичним спектром порушення поведінки.

— порушення в циклі мочевинообрання:

1. низькобелкова дієта з обмеженням в раціоні білка до 1, 5 г на 1 кг ваги дитини в добу;
2. препарати, покращують функцію печінки (де відбувається детоксикація аміаку) і сприяють виведенню аміаку (глутаргін, гепамерц).

— порушення окислення жирних кислот:

1. гіполіпідемічне харчування (в грудному віці переводити дитину на штучну суміш, що містить переважно середньланцюгові жирні кислоти).

Широко розповсюджене біомедицинське лікування, основними методами якого є:

- безглютенна і безказеїнова дієта;
- обогашення мінералами і вітамінами;
- антикандидозні препарати, ферменти і пробіотики;
- хелірування (виведення важких металів).



Недостатками біомедицинського лікування є:

- не беруться до уваги індивідуальні особливості обміну конкретного дитини;
- не проводиться моніторинг показників обміну в час лікування.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аутизм / Под.ред. проф. Э. Г. Улумбекова. — М. : Гэотар-мед, 2002.
2. Башина В. М. Аутизм в детстве / В. М. Башина. — М. : Медицина, 1999. — 240 с.
3. Богдашина О. Аутизм: определение и диагностика / О. Богдашина. — Донецк : ООО Лебедь, 1999. — 112 с.
4. Бородин Л. Г. Опыт амбулаторной фармакотерапии детей, больных аутизмом // Аутизм и нарушения развития. — 2004. — № 3 — С. .
5. Бычкова Е. Дети дождя: все об аутизме / Е. Бычкова // Няня. — 2001. — № 12. — С. 14.
6. Веденина М. Ю. Использование поведенческой терапии аутичных детей для формирования навыков бытовой адаптации. Сообщение II / М. Ю. Веденина, О. Н. Окунева // Дефектология. — 1997. — № 3. — С. 15–20.
7. Гилберг К. Аутизм: медицинские и педагогические аспекты / К. Гилберг, Т. Питерс. — СПб. : ИСПиП, 1998. — 124 с.
8. Грэндин Т. Отворяя двери надежды. Мой опыт преодоления аутизма / Т. Грэндин, М. М. Скариано. — М. : Центр лечебной педагогики, 1999. — 228 с.
9. Жуков Д. Е. Центральные личностные функции у родителей детей с синдромом РДА // Биопсихосоц. парадигма медицины и её влияние на развитие психоневрологич. науки и практики : материалы науч.-практ. конф. молодых ученых (СПб, 28 февраля — 3 марта 2002 г.) — СПб. : Изд. НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2004. — 244 с.
10. Кривелен В. К проблеме аутизма // Детский аутизм : Хрестоматия ; Сост. Л. М. Шипицына. — СПб. : Международный университет семьи и ребенка им. Р. Валленберга, 1997 — 254 с.
11. Лебединская К. С. Медикаментозная терапия раннего детского аутизма / К. С. Лебединская // Дефектология. — 1994. — № 2. — С. 3–8.
12. Микиртумов Б.Е. Ранний детский аутизм / Б. Е. Микиртумов, А. Г. Кошавцев, С. В. Гречаный // Клиническая психиатрия раннего детского возраста. — СПб. : Питер, 2001. — С. 121–136.
13. Никольская О.С. Аутичный ребенок: пути помощи / О. С. Никольская, Е. Р. Баенская, М. М. Либ-

- линг. — М. : Теревинф, 2000. — 336 с — (Особый ребёнок).
14. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение / Х. Ремшмидт ; [Пер.с нем.]. — М. : Медицина, 2003. — 120 с.
 15. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма / С. Г. Ворсанова Ю. Б. Юров, А. П. Сильванович [и др.] // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — № 4, — С. 356–367.
 16. Черная В. Н. Влияние синтетического треонина на процессы всасывания аминокислот в кишечнике / В. Н. Черная, О. В. Хомякова, С. Я. Коваль // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского ; серия «Биология, химия»*. — 2006. — Т. 19 (59), № 2. — С. 91–96.
 17. Шипицына Л. М. Детский аутизм. Хрестоматия / Учебное пособие для студ. высш. и сред. пед., психол. и мед. учеб. заведений. Сост. Л. М. Шипицына / Ин-т спец. педагогики и психологии, Междунар. ун-т семьи и ребенка им. Р. Валленберга ; 2-е изд. — СПб. : Дидактика Плюс, 2001. — 368 с.
 18. Эпигенетика / [под ред.: С. Д. Эллис, Т. Дженуейн, Д. Рейнберг]. — М. : Техносфера, 2010. — 496 с.
 19. Abrahams B. S. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology / B. S. Abrahams, D. H. Geschwind // *Nat. Rev. Genet.* — 2008. — Vol. 9, N 5. — P. 341–355.
 20. Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorders / M. Huerta, S. L. Bishop, A. Duncan [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 2012. — Vol. 169, N 10. — P. 1056–1064.
 21. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators. Prevalence of autism spectrum disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008 / Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators ; [U.S. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention] // *MMWR Surveillance Summaries*. — 2012. — Vol. 61, N 3. — P. 1–19
 22. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism / S. J. Sanders, M. T. Murtha, A. R. Gupta [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 485, N 7397. — P. 237–241.
 23. Dover C. J. How to diagnose autism / C. J. Dover, A. Le Couteur // 2007. — *Arch. Dis. Child.* — Vol. 92, N 6. — P. 540–545.
 24. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level / A. K. Wermter, I. Kamp-Becker, P. Hesse [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* — 2010. — Vol. 153B, N 2. — P. 629–639.
 25. Hamilton A. F. Emulation and mimicry for social interaction: a theoretical approach to imitation in autism / A. F. Hamilton // *Q. J. Exp. Psychol. (Hove)*. — Vol. 61, N 1. — P. 101–115.
 26. Hoffmann G. F. *Vademecum metabolicum: diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism* / G. F. Hoffmann, J. Zschocke. — 3rd ed. — Stuttgart : Schattauer Verlag, 2011 — 184 p.
 27. Leskovec T. J. Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents / T. J. Leskovec, B. M. Rowles, R. L. Findling // 2008. — *Harv. Rev. Psychiatry*. — Vol. 16, N 2. — P. 97–112.
 28. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder / M. M. Mitchell, R. Woods, L. H. Chi [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* — 2012. — Vol. 5, N 8. — P. 589–598.
 29. Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network / A. E. Kalkbrenner, J. M. Braun, M. S. Durkin [et al.] // *Environ. Health Perspect.* — 2012. — Vol. 120, N 7. — P. 1042–1048.
 30. Minshew N. J. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization / N. J. Minshew, D. L. Williams // *Arch. Neurol.* — 2007. — Vol. 64, N 7. — P. 945–950.
 31. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation / E. Y. Hsiao, S. W. McBride, J. Chow [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2012. — Vol. 109, N 31. — P. 12776–12781.
 32. Mutations in BCKD-kinase lead to a potentially treatable form of autism with epilepsy / G. Novarino, P. El-Fishawy, H. Kayserili [et al.] // *Science*. — 2012. — Vol. 338, N 6105. — P. 394–397.
 33. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders / B. M. Neale, Y. Kou, L. Liu [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 485, N 7397. — P. 242–245.
 34. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk / A. Kong, M. L. Frigge, G. Masson [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 488, N 7412. — P. 471–475.
 35. Rossignol D. A. Evidence of mitochondrial dysfunction in autism and implications for treatment / D. A. Rossignol, J. J. Bradstreet // *Am. J. Biochem. Biotech.* — 2008. — Vol. 4, N 2. — P. 208–221.
 36. Schaefer G. B. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders / G. B. Schaefer, N. J. Mendelsohn // *Genet. Med.* — 2008. — Vol. 10, N 1. — P. 4–12.
 37. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations / B. J. O'Roak, L. Vives, S. Girirajan [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 485, N 7397. — P. 246–250.
 38. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism / H. E. Volk, F. Lurmann, B. Penfold [et al.] // *JAMA Psychiatry*. — 2013. — Vol. 70, N 1. — P. 71–77.
 39. Yasko A. Autism: pathways to recovery / Dr. Amy Yasko. Bethel, Maine, 2004. — 228 p. — (Neurological Research Institute).

ПРЕЗЕНТАЦІЇ

Діагностика и лечение
нарушений обмена аминокислот
при аутизме

Ю.Б.Гречанина



«если лекарство подходит всем, значит оно не подходит никому».



Когда АУТИЗМ и аутистические черты поведения имеют метаболическую основу – это, с одной стороны, ухудшает тяжесть течения, с другой – дает конкретное направление лечения.



- **С того момента, когда человек стал вмешиваться в действие естественного отбора, последнему приходится менять уровни своего влияния, переходя с одного этапа онтогенеза на другой.**
- **Так, попытки сохранения прерывающейся в ранние сроки беременности с помощью мощных лекарственных средств, приводят к мнимой победе – частота рождения детей с врожденной и наследственной патологией по нашим данным возрастает в 4 раза. (Е.Я.Гречанина, 2012)**

Признаки метаболических нарушений мы можем наблюдать еще внутриутробно и в периоде новорожденности



Цвет мочи

Цвет	Соединение	Нарушение, источник нарушения
Голубой	Индикан	Синдром голубых пеленок, нарушение (болезнь) Хартнапа
Коричнево-голубой	Гомогентизиновая кислота	Алкаптонурия
Коричневый	Метгемоглобин	Миоглобинурия
Коричнево-красный	Гемоглобин/ метгемоглобин	Гемоглобинурия
Красный	Эритроциты	Гематурия
Красный	Порфирины	Порфирия
Красный	Пиразолон	Лекарственные средства
Красный	Фенолфталеин	Химикалии
Светло-красный	Ураты	Физиологическое, гиперурикозурия
Красный	Свекла	Вызванное питанием
Желтый	Рибофлавин	Витамины

Запах мочи

Затхлый, мышиный	Фенилуксусная кислота	Классическая ФКУ
Кленового сиропа или жженого сахара	2-Оксоизооканроновая кислота 2-Оксо-3-метилвалериановая кислота	Болезнь «кленового сиропа» (MSUD)
Потных ног	Изовалериановая кислота	Изовалериановая ацидемия. 3-окси-3-мегилглугаро-вая ацидурия, множественные дефекты ацил-CoA-дегидрогенирования (MAD)
Кошачьей мочи	3-Оксиизовалериановая кислота	3-Метилкротонилглицинурия, множественная недостаточность карбоксилазы
Капусты	2-Оксимасляная кислота	Малабсорбция метионина, тирозинемия 1
Прогорклого масла	2-Оксо-4-метиолмасляная кислота	Тирозинемия 1
Кислотный	Метилмалоновая кислота	Метилмалоновая ацидемия
Сернистый	Сероводород	Цистинурия
Рыбного рынка	Триметиламин	Триметиламинурия

Патогенез метаболических болезней может быть выражен схематично:

Мутантный аллель



Патологический первичный продукт (чрезмерный, недостаточный, аномальный, отсутствует)



Нарушение цепи биохимических процессов



Патология внутри клетки



Патология органов



Патология организма

Акушерский анамнез при метаболических заболеваниях

- **С**понтанный аборт или мертворождение в анамнезе должны расцениваться как элиминация нежизнеспособного ребенка.
- **М**ужской пол такого плода может говорить об X - сцепленной форме метаболических заболеваний;
- **Н**аличие патологических изменений у беременной, таких как затянувшийся токсикоз или острая жировая дистрофия печени, могут быть следствием нарушения у плода окисления жирных кислот.

Механизмы запуска метаболического криза при НБО

(по Johannes Zschocke, Georg F. Hoffmann, 1999)

Механизмы запуска	Группы нарушений
Голодание, инфекции, лихорадка, операции, травмы	Нарушение метаболизма белков, углеводов, энергетического метаболизма
Высокое употребление белка и/или белковый катаболизм	Нарушение метаболизма белков: аминокацидемии, органические ацидурии, дефекты цикла мочевины
Изменения при потреблении углеводов	Митохондропатии
Быстро абсорбируемые углеводы	Гиперинсулинизм, митохондропатии

Механизмы запуска метаболического криза при НБО

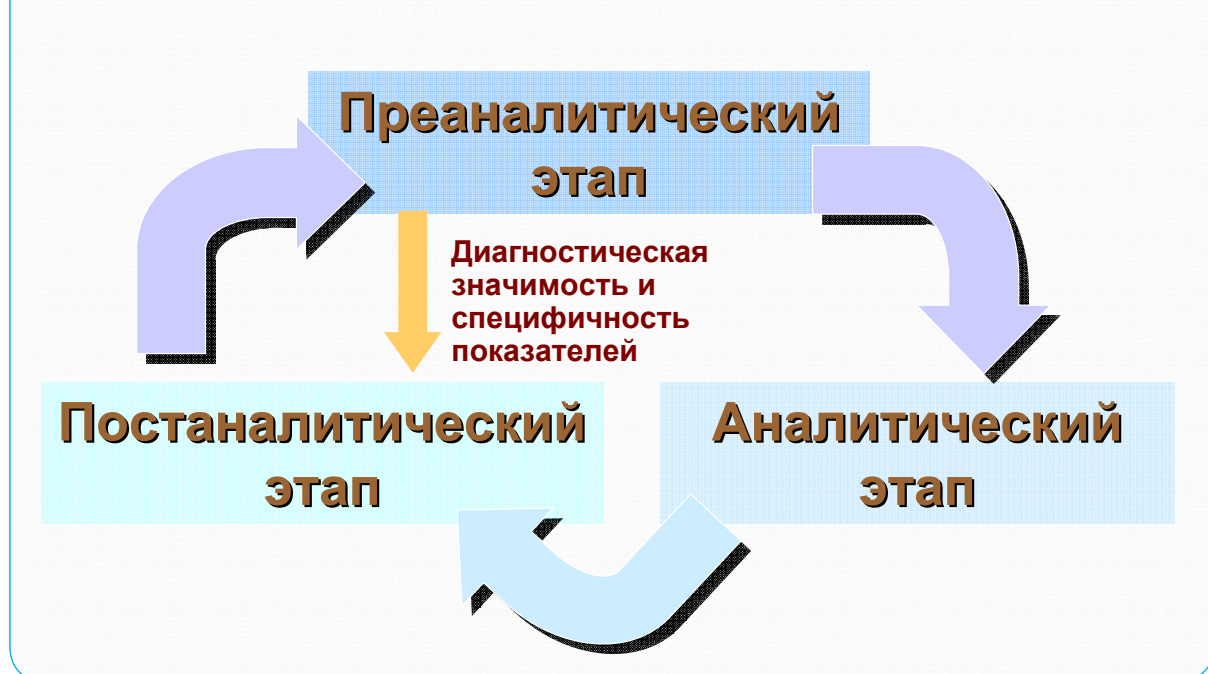
(по Johannes Zschocke, Georg F. Hoffmann, 1999)

Фрукты, столовый сахар (сахароза)	Непереносимость фруктозы
Лактоза, молочные продукты	Галактоземия
Высокое потребление жира	Нарушение окисления жирных кислот, дефицит липопротеинлипазы, дефицит глициролкиназы, непереносимость глицерина
Лекарства	Порфирии, недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, нарушения окисления жирных кислот

Когда надо подозревать нарушенный обмен веществ?

- летаргия
- отказ от еды
- потеря веса
- нарушение дыхания
- гипотермия
- гипотония
- необычные движения
- гепатомегалия
- судороги
- полиорганные изменения
- кома

Этапы лабораторного исследования



• Преаналитический этап:

- Сомато-генетическое исследование
- синдромологический и клинико-генеалогический анализ
- подготовка пациента для исследования
- сбор образцов биологического материала
- Хранение и транспортировка образцов

Органические кислоты - низкомолекулярные соединения, являющиеся продуктами обмена аминокислот, углеводов, липидов и биогенных аминов.

- **Органические ацидурии (ацидемии) – группа наследственных заболеваний, характеризующаяся нарушением промежуточного обмена с накоплением карбоксильных кислот. Токсические соединения нарушают внутриклеточные метаболические пути, включая катаболизм глюкозы (гликолиз), синтез глюкозы (глюконеогенез), обмен аминокислот и аммиака, метаболизм пуринов, пиримидинов, а также жиров.**

Типы органических ацидурий (ОА)

- **ОА, обусловленные недостаточностью ферментов, участвующих в преобразовании аминокислот (лейцина, изолейцина, валина, лизина, тирозина, γ -аминомасляной кислоты).**
- **ОА, обусловленные нарушением биоэнергетических процессов (цикл Кребса), тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток**
- **ОА, обусловленные нарушением транспорта или митохондриального окисления жирных кислот.**

1-ая группа - клинические проявления:

- манифестация в периоде новорожденности
- (или в раннем возрасте)
 - ☆ 📱 острое начало
 - ☆ 📱 судороги
 - ☆ 📱 апноэ, одышка
 - ☆ 📱 повышенная возбудимость (или угнетение) ЦНС
 - ☆ 📱 мышечная гипотония
 - ☆ 📱 анорексия
 - ☆ 📱 рвота
 - ☆ 📱 иногда экстрапирамидные расстройства

2 ая группа - клинические проявления:

Манифестация преимущественно в детском возрасте;
задержка развития;
резкая мышечная слабость;
дыхательные расстройства;
кардиомиопатия, нарушения ритма;
беспокойство или сонливость;
судороги, атаксия;
нистагм, атрофия зрительных нервов;
ацидоз, накопление лактата, пирувата.

3-я группа - клинические проявления :

- **различное время манифестации;**
- **упорная рвота;**
- **мышечная слабость;**
- **гипотония;**
- **эпизоды мышечных болей и миоглобинурии;**
- **синдром Рейе;**
- **гепатомегалия, жировая инфильтрация печени;**
- **гипогликемия с гипокетонемией**

Specialised Medical Genetic Centre. Kharkiv, Ukraine.

Organic acids analysis

PATIENT DATA				PRERUN RESEARCH			
Sample Num	133	compound	result	norm range	compound	result	norm range
Registr	06.02.2012	Krea level, mmol/L	23.89		Bilirubin, mg/dl	otr	negative
Patient(FIO)	Borisyuk I.V	Reduction Probe	sledi	negative	Urobilinogen, mg/dl	N	negative
		Ketoacid	otr	negative	pH	6.0	5.0-7.0
Sender m	Age 47	Lejcinoz test	otr	negative	Specific Gravity	1.030	1.005-1.030
Doctor(FIO)	E.Ya. Grechanina, Molodan L.V.	Cistina	otr	negative	Blood, mg/dl	+0.09	negative
Gen card		Sulfit test, mg/l	otr	negative	Ketone, mg/dl	otr	negative
Diagnosis	obsledovanie	Glucose, mg/dl	N	normal	Nitrits	otr	negative
		Protein, mg/dl	+15	negative	Leucocytes, Leu/ul	otr	negative

RESULT OF QUANTITY ORGANIC ACIDS ANALYSIS							
Name of organic acids	Result (mmol/mo l crea)	Reference value (mmol/mol crea)	Name of organic acids	Result (mmol/mo l crea)	Reference value (mmol/mol crea)	Name of organic acids	Result (mmol/mo l crea)
Lactic	4.75	2.09 - 31.52	Uracil*	0.2		Tartaric	n.d.
Glycolic	53.61	8.3 - 138.26	Glyceric	n.d.	n.d.	Suberic*	0.24
2-Hydroxybutyric	0.22	0 - 0.20	Fumaric*	0.03	0.2 - 0.8	n-Acetyl-L-aspartic*	n.d.
Oxalic	16.05	18.59 - 198.52	Glutaric	n.d.		Orotic*	n.d.
3-Hydroxybutyric	n.d.		Thymine	n.d.		Azelaic*	0.36
Malonic	n.d.		3-methylglutaric	n.d.	0 - 1.01	Citric	107.43
2-Hydroxyglutaric	present	0 - 1.41	D-malic	n.d.	0 - 6.21	Isocitric	15.33
Adipic	n.d.	0 - 469.43	Adipic	0.12	0 - 7.90	N-acetyltyrosine	n.d.
Glucosaminic	n.d.	1.9 - 6.5	5-Oxoproline	13.84	1.20 - 21.89	Succinylacetone	n.d.
Valeric	n.d.		3-methyladipic	0.69	0 - 3.22		
Succinic	0.38	0.34 - 20.81	Pimelic	0.11	0 - 0.96		

RESULT OF SEMIQUANT ORGANIC ACIDS ANALYSIS					
Compounds name	Result	norm U/mol Crea	Compounds name	Result	norm U/mol Crea
1-Hydroxyisobutyric acid:	6.2	0.72 - 12.69	Oxoglutaric acid:	n.d.	3.16 - 57.85
Caproic acid:	0.8		4-hydroxybenzoic acid:	17	0 - 40.92
Levulinic acid:	14.4		p-hydroxyphenylacetic acid:	47.8	14.77 - 175.08
3-hydroxypropionic acid:	n.d.		2,5 furandicarboxylic acid:	n.d.	9.23 - 344.78
Cresol:	34.6	0 - 384.12	Furoylglycine:	0.8	n.d.
2-Hydroxyisobutyric acid:	4.2	0.75 - 7.33	Isocitric lactone:	n.d.	0 - 34.53
β-hydroxybutyric acid:	21.2	0.17 - 60.47	Aconitic acid:	1.8	0.51 - 17.37
4-Hydroxyisovaleric acid:	2	0 - 22.89	Vanillic acid:	n.d.	n.d.
2-Ethylhydroxyacetic acid:	3.8	0.79 - 16.69	Homovanillic acid:	15.4	20.05 - 101.34
Urea:	583.8	0.66 - 1188.61	Gentisic acid:	n.d.	3.66 - 131.32
Acetoacetic acid:	n.d.	0 - 31.15	p-hydroxymandelic acid:	57	
Caproic acid:	n.d.		Hippuric acid:	3005	94.31 - 2046.05
Phosphoric acid:	1.8	0 - 478.19	3-(3-Hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid:	6.6	1.08 - 42.13
β-hydroxybutyric acid:	1.8	0.50 - 7.97	Isohomovanillic acid:	69.4	72.02 - 269.51
Methylsuccinic acid:	0.4	0.15 - 1.74	Hydroxyphenylacetic acid:	2.2	2.08 - 29.76
4-Hydroxyvaleric acid:	n.d.	0 - 0.23	Indoleacetic acid:	14.5	8.83 - 223.76
Phthalonic acid:	1.4	2.43 - 60.96	3-methoxy-4-hydroxyphenyl-3-hydroxypropionic acid:	13.6	6.29 - 310.10
5-hydroxyhexanoic acid:	n.d.		Palmitic acid:	139.6	36.37 - 402.39
4-deoxythreonic acid:	107.8	11.21 - 141.95	Salicylic acid:	n.d.	0 - 55.58
Phenoxyacetic acid:	n.d.	0 - 18.02	3-hydroxysebacic acid:	n.d.	0 - 3.24
3-Methylglutaconic acid:	1	2.14 - 20.48	3-hydroxyhippuric acid:	n.d.	0 - 6.84
3,4-Dihydroxybutyric acid:	5.2	1.00 - 16.92	linoic acid:	1.8	0 - 27.37
4-hydroxycyclohexylcarboxyl	n.d.	0 - 14.97	Oleic acid:	22.2	7.10 - 73.61
Sumik's	15	3.44 - 133.51	p-hydroxyhippuric acid:	n.d.	0 - 441.29
2-hydroxyphenylacetic acid:	0.4		5-Hydroxyindoleacetic acid:	22	0 - 223.43
2-hydroxyglutaric:	0.8	0 - 4.16	Stearic acid:	53.2	30.23 - 345.18
3-Hydroxyphenylacetic acid:	88.4	3.16 - 164.31	Hydroxyproline dipeptid:	n.d.	0 - 248.50
3-hydroxymethylglutaric:	n.d.	0.21 - 5.18			

Date: "07" 02 2012 Signature: *Popelida, Larisa*

Харьковский Специализированный Медико-Генетический Центр, Украина					
Исследование органических кислот мочи					
ФИО Пациента		Возраст	11 м	Регистрационный №	543
ФИО Врача	доц. Гречанина Ю.Б.	Пол	м	Дата приема	08.04.2013
Диагно	СТД			Генетическая карта	2013
Предварительные исследования					
Вещество	Результат	Норма	Вещество	Результат	Норма
Креатинин, ммоль/л	7.62 ↑	0.71 - 5.6	pH	5.0	5.0-7.0
Кетоацетаты	отр.	отсутствуют	Уровень глюкозы	>1.030 ↑	1.005-1.030
Глюкоза, мг/дл	N	N (норма)	Кальций, мг/дл	отр.	отсутствует
Белок, мг/дл	++100 ↑	отсутствует	Кальций, мг/дл	отр.	отсутствует
Билирубин, мг/дл	отр.	отсутствует	Нитриты	отр.	отсутствует
Уробилиноген, мг/дл	N	N (норма)	Лейкоциты, лейкоц	отр.	отсутствует
1. Метаболиты цикла Кребса и состояния активности ферментов дыхательной цепи					
Вещество	Состоит в группе(ях)	Результат	Норма		
Citric	11, 14	31.53	25.7 - 848.57	mmol/mol KREA	
Aspartic	2, 11, 13, 14	10.47	0 - 35.51	Umol/mol KREA	
Isovaleric	12, 13, 14	56.8	5.7 - 133.99	mmol/mol KREA	
Oxoglutaric	7, 9, 11, 12, 13, 14	182.72	0 - 677.2	Umol/mol KREA	
Succinic	2, 11, 12, 13	2.78	2.51 - 127.6	mmol/mol KREA	
Fumaric	7, 11, 12	6.02	1.2 - 25.25	mmol/mol KREA	
Malic	7, 12	n.d.	0 - 47.26	mmol/mol KREA	
2-hydroxyglutaric (см. Oxoglutaric)	7, 9, 11, 12, 13, 14	33.09 ↑	0 - 18.88	Umol/mol KREA	
Malonic (пигмент, угнетение ферментов цикла)		n.d.	n.d.	mmol/mol KREA	
Methylmalonic (угнетение ферментов цикла)	7	1.76	0 - 1.92	Umol/mol KREA	
Tartratic (угнетение ферментов цикла)	7, 9, 17	n.d.	n.d.	mmol/mol KREA	
Lactic	5, 8, 12, 13	41.13	6.32 - 142.49	mmol/mol KREA	
Pyruvic	5, 12, 14	present	-	Umol/mol KREA	
Tyrosiglycine	2, 11	21.93 ↑	n.d.	Umol/mol KREA	
3-hydroxymethylglutaric	7, 11, 12	14.18	0 - 33.1	Umol/mol KREA	
2. Метаболиты обмена серы: индикаторы активности витаминов B12 и фолиевой кислоты; недостаточности Молибдена (Mo); индикаторы Цистина (Cys), метионина (Met); нарушения процессов метилирования					
Сульфиды (Mo, метаболизм серы)	17	100	↑	отсутствуют	m/l
Проба на цистин		отр.		отрицательная	-
Methylmalonic (B12)		n.d.		0 - 8.24	mmol/mol KREA
Vanilmandelic (нарушения процессов метилирования, Mo)	10, 12, 13	1031	↑	0 - 778.6	Umol/mol KREA
Homovanillic (нарушения процессов метилирования)	10, 12, 13	119.03		0 - 365.66	Umol/mol KREA
Uracil (орниевая кислота)	5, 6	6.29		0 - 10.87	mmol/mol KREA
Tyrosiglycine (Met)	1, 11	21.93 ↑		n.d.	Umol/mol KREA
Succinic (Met)	1, 11, 12, 13	2.78		2.51 - 127.6	mmol/mol KREA
3-hydroxypropionic (B12)	8, 12, 13, 15	13.32		0 - 24.66	Umol/mol KREA
Ethylmalonic (B12)	4, 12	5.16		0 - 18.49	Umol/mol KREA
3-Hydroxybutyric (B12)	4	13.57 ↑		n.d.	mmol/mol KREA
Acetoacetic (B12)	4	5.06		0 - 29.58	Umol/mol KREA
5-Oxoprolinone (Cys)	8, 9, 13, 14, 15	116.5 ↑		15.82 - 74.46	Umol/mol KREA
Acornic (Cys)	1, 11, 13, 14	10.47		0 - 35.51	Umol/mol KREA
Phthalacetic				-	Umol/mol KREA
3. Метаболиты оксалатов					
Oxalic	12	41.67		30.05 - 219.6	mmol/mol KREA
Glycolic	8, 12	52.91		10.79 - 607.58	mmol/mol KREA
Glyceric	8, 12	n.d.		n.d.	mmol/mol KREA

4. Кетоновые тела, метаболиты окисления жирных кислот					
Кетоны		отр.		отсутствуют	
3-Hydroxybutyric	2	13.57 ↑		n.d.	
Acetoacetic	2	5.06		0 - 29.58	
Acrylic	12	7.98		0 - 36.92	
Suberic	12	0.2		0 - 9.8	
Sebacic				-	
Pinelic	11, 17	0.39		0 - 1.82	
Adelic	17	0.28		0 - 13.4	
3-methyladipic	12	12.01 ↑		0 - 2.58	
Ethylmalonic	2, 12	5.16		0 - 18.49	
Methylsuccinic	12	0.18		0 - 3.15	
3-Hydroxyvaleric		13.79		0 - 37.86	
2-Hydroxybutyric	5, 12, 13	2.01 ↑		0 - 1.54	
2-Hydroxyhexanoic				0 - 1.8	
3-Hydroxyhexanoic				0 - 4.74	
5-Hydroxyhexanoic		n.d.		0 - 4.48	
7-Hydroxyoctanoic				-	
2-Hydroxyadipic				0 - 17.68	
3-Hydroxyadipic				0 - 1.27	
3-Hydroxydodecanoic				-	
3-oxoadipic				-	
3-oxoheptanoic				-	
2-hydroxyheptanoic				-	
Decanedioic				-	
Dodecanedioic				-	
2-Hydroxysebacic				-	
Hexanoxyglycine				-	
Butyrylglycine				-	
5. Промежуточные продукты гликолиза и метаболизма углеводов					
Глюкоза		N		N (норма)	
Проба на восстанавливающие вещества		gl.	↑	отрицательная	
Lactic	1, 8, 12, 13	41.13		6.32 - 142.49	
Pyruvic	1, 12, 14	present		-	
2-Hydroxybutyric	4, 12, 13	2.01 ↑		0 - 1.54	
2,3-Dihydroxybutyric		51.06		0 - 122.74	
2,4-Dihydroxybutyric		5.88		0 - 24.4	
3,4-Dihydroxybutyric		77.27		0 - 82.8	
Pyruvone				0 - 22	
Uracil	2, 6	6.29		0 - 10.87	
Pantoylactone				-	
Trioxolactone				-	
Erythrono-1,4-tetronic				0 - 1.49	
6. Метаболиты пиримидинов					
Uracil	2, 5	6.29		0 - 10.87	
Thymine		n.d.		n.d.	
Orotic	12, 13, 14	n.d.		n.d.	

Харьковский Специализированный Медико-Генетический Центр, Украина					
Исследование органических кислот мочи					
ФИО Пациента	Возраст	Пол	Регистрационный №	3	
ФИО Врача	доц. Гречанина Ю.Б.	М	Дата приема	543 08.04.2013	
Вещество	Состоит в группе(ах)	Результат	Норма		
7. Метаболиты грибов и дрожжей					
Sumiki's (5-hydroxymethyl-2-furoic)		2.36	0 - 55.12	Umol/mmol KREA	
2,5 furodicarboxylic		n.d.	0 - 23.4	Umol/mmol KREA	
Furoylglycine	17	n.d.	n.d.	Umol/mmol KREA	
Tartaric	1, 9, 17	n.d.	n.d.	mmol/mol KREA	
Methylmaleic	1	1.76	0 - 1.92	Umol/mmol KREA	
Oxoglutaric	1, 9, 11, 12, 13, 14	182.72	0 - 677.2	Umol/mmol KREA	
Fumaric	1, 11, 12	6.02	1.2 - 25.25	mmol/mol KREA	
Malic	1, 12	n.d.	0 - 47.26	mmol/mol KREA	
3-hydroxymethylglutaric	1, 11, 12	14.18	0 - 33.1	Umol/mmol KREA	
8. Метаболиты бактерий					
3-(3-Hydroxyphenyl)-3-hydroxypropionic acid (Clostridial marker) (Phe, Tyr)		42	0 - 18.14	Umol/mmol KREA	
3-hydroxyphenylpyruvic (Phe, Tyr)			n.d.	Umol/mmol KREA	
Hydrocaffeic (DHPPA) (beneficial bacteria)			-	Umol/mmol KREA	
3-Hydroxyphenylacetic (Phe, Tyr)		22.2	0 - 12.4	Umol/mmol KREA	
3-hydroxyhippuric (Phe, Tyr)	11	5.15	n.d.	Umol/mmol KREA	
p-hydroxyhippuric (Phe, Tyr)	11, 16	427.3	0 - 405.21	Umol/mmol KREA	
4-hydroxybenzoic (Phe, Tyr)	11	137.65	15.92 - 273.2	Umol/mmol KREA	
p-hydroxyphenylacetic (Phe, Tyr)	11	331.49	0 - 837.9	Umol/mmol KREA	
2-hydroxyphenylacetic (Phe, Tyr)	11, 13	1.07	0 - 11	Umol/mmol KREA	
Hippuric (Phe, Tyr)	9, 11, 15, 16	5092.18	0 - 2181.85	Umol/mmol KREA	
Benzoic (Phe, Tyr)	15	n.d.	0 - 2.14	mmol/mol KREA	
p-Cresol (Phe, Tyr)	14	1403.15	0 - 281.05	Umol/mmol KREA	
4-hydroxycyclohexylcarboxylic (Phe, Tyr)	11	n.d.	0 - 2.02	Umol/mmol KREA	
4-hydroxycyclohexylacetic (Phe, Tyr)	11		n.d.	Umol/mmol KREA	
Indoleacetic (Trp)	11	108.38	0 - 261.14	Umol/mmol KREA	
Gentisic (Trp)		45.06	0 - 199.1	Umol/mmol KREA	
Indolelactic (Trp)	11		-	Umol/mmol KREA	
5-Hydroxyindoleacetic (Trp)	10, 11	576.23	0 - 583.56	Umol/mmol KREA	
Lactic	1, 5, 12, 13	41.13	6.32 - 142.49	mmol/mol KREA	
Glycolic	3, 12	52.91	10.79 - 607.58	mmol/mol KREA	
Glycenc	3, 12	n.d.	n.d.	mmol/mol KREA	
Salicylic	14	26.44	n.d.	Umol/mmol KREA	
Tricarballic			-	Umol/mmol KREA	
Methylcitric	12, 15		-	Umol/mmol KREA	
3-hydroxypropionic	2, 12, 13, 15	13.32	0 - 24.66	Umol/mmol KREA	
5-Oxoproline	2, 9, 13, 14, 15	116.5	15.82 - 74.46	mmol/mol KREA	
Levulinic		16.05	0 - 21.69	Umol/mmol KREA	
9. Метаболиты костной и соединительной ткани, нарушении обмена АК Проллина (Pro), Глицина (Gly)					
Phosphoric (Витамин D)		322.1	0 - 871.43	Umol/mmol KREA	
Hydroxyproline dipeptid (Витамин С)	12	165.95	n.d.	Umol/mmol KREA	
5-Oxoproline	2, 8, 13, 14, 15	116.5	15.82 - 74.46	mmol/mol KREA	
Tartaric (Гиалуриновая кислота)	1, 7, 17	n.d.	n.d.	mmol/mol KREA	
Oxoglutaric (His, Arg, Pro)	1, 7, 11, 12, 13, 14	182.72	0 - 677.2	Umol/mmol KREA	
L или Hippuric (Gly)	8, 11, 15, 16	5092.18	0 - 2181.85	Umol/mmol KREA	

Харьковский Специализированный Медико-Генетический Центр, Украина					
Исследование органических кислот мочи					
ФИО Пациента	Возраст	Пол	Регистрационный №	4	
ФИО Врача	доц. Гречанина Ю.Б.	М	Дата приема	543 08.04.2013	
Вещество	Состоит в группе(ах)	Результат	Норма		
10. Метаболиты нейротрансмиттеров					
Vanilmandelic (Норадреналин)	2, 12, 13	1031	0 - 778.6	Umol/mmol KREA	
Homovanilic (Допамин)	2, 12, 13	119.03	0 - 365.66	Umol/mmol KREA	
5-Hydroxyindoleacetic (Серотонин)	8, 11	576.23	0 - 583.56	Umol/mmol KREA	
3,4-dihydroxyphenylacetic (Допамин)		38.93	0 - 49	Umol/mmol KREA	
p-hydroxymandelic (тирамин, p-оптамин, p-инэфолон)		165.53	0 - 173.49	Umol/mmol KREA	
11.1 Метаболиты АК Фенилаланина (Phe), Тирозина (Tyr)					
2-hydroxyphenylacetic (Phe, Tyr)	8, 13	1.07	0 - 11	Umol/mmol KREA	
p-hydroxyphenylacetic (Phe, Tyr)	8	331.49	0 - 837.9	Umol/mmol KREA	
Phenylactic (Phe, Tyr)	14		-	Umol/mmol KREA	
Mandelic (Phe, Tyr)	14		-	Umol/mmol KREA	
Phenylpyruvic (Phe, Tyr)			-	Umol/mmol KREA	
Phenylacetic (Phe, Tyr)			-	Umol/mmol KREA	
Sumiki's (5-hydroxymethyl-2-furoic) (Phe)		2.36	0 - 55.12	Umol/mmol KREA	
N-acetyltyrosine (Tyr)	15	0.06	n.d.	mmol/mol KREA	
4-hydroxyphenylpyruvic (Phe, Tyr)	12, 13, 15	9.52	0 - 28.57	Umol/mmol KREA	
Hydroxyphenylacetic (Phe, Tyr)	12, 13, 15	47.66	0 - 167.01	Umol/mmol KREA	
Homogentisic (Phe, Tyr)	12, 13		-	Umol/mmol KREA	
4-hydroxybenzoic (Phe, Tyr)	8	137.65	15.92 - 273.2	Umol/mmol KREA	
p-hydroxyhippuric (Phe, Tyr)	8, 16	427.3	0 - 405.21	Umol/mmol KREA	
3-hydroxyhippuric (Phe, Tyr)	8	5.15	n.d.	Umol/mmol KREA	
Hippuric (Phe, Tyr)	8, 9, 16, 16	5092.18	0 - 2181.85	Umol/mmol KREA	
4-hydroxycyclohexylcarboxylic (Phe, Tyr)	8	n.d.	0 - 2.02	Umol/mmol KREA	
4-hydroxycyclohexylacetic (Phe, Tyr)	8		n.d.	Umol/mmol KREA	
Fumaric (Phe, Tyr)	1, 7, 12	6.02	1.2 - 25.25	mmol/mol KREA	
11.2 Метаболиты АК Триптофана (Trp), Лизина (Lis), Гистидина (His), Аргинина (Arg)					
Pimelic (Lys)	4	0.39	0 - 1.82	mmol/mol KREA	
Glutaric (Lys, Trp, B2)	12, 14	1.51	0 - 3.38	mmol/mol KREA	
5-Hydroxyindoleacetic (Trp)	8, 10	576.23	0 - 583.56	Umol/mmol KREA	
Indoleacetic (Trp)	8	108.38	0 - 261.14	Umol/mmol KREA	
Indolelactic (Trp)	8		-	Umol/mmol KREA	
Oxoglutaric (His, Arg, Pro)	1, 7, 9, 11, 12, 13, 14	182.72	0 - 677.2	Umol/mmol KREA	
11.3 Кетоз; метаболиты АК с разветвленной цепью: Лейцина (Leu), Изолейцина (Ile), Валина (Val)					
Тест на кетокислоты при лейцинозе		отр.	отрицательный		
3-methylglutaric (Leu)		0.16	0 - 0.5	Umol/mmol KREA	
3-methylglutaconic (Leu)		38.07	0 - 36.41	Umol/mmol KREA	
isovalericiglicic (Leu)			n.d.	Umol/mmol KREA	
3-methylcrotonylglycine (Leu)			-	Umol/mmol KREA	
2-Hydroxyisovaleric (Leu)			0 - 15.04	Umol/mmol KREA	
3-hydroxyisovaleric (Leu)	12	18.85	0 - 13.11	Umol/mmol KREA	
3-hydroxymethylglutaric (Leu)	1, 7, 12	14.18	0 - 33.1	Umol/mmol KREA	
Hydroxyisobutyric (Ile)		9.85	0 - 14.48	Umol/mmol KREA	
Erythronic (Ile)		116.27	0 - 110.63	Umol/mmol KREA	
2-Ethylhydracrylic (Ile)		33.64	0 - 1.2	Umol/mmol KREA	
γ-glycylglycine (Ile)	1, 2	21.93	n.d.	Umol/mmol KREA	
2-Methylbutyrylglycine (Ile)			-	Umol/mmol KREA	
3-Hydroxyisobutyric (Val, тимин)		22.49	0 - 16.6	Umol/mmol KREA	
isobutyrylglycine (Val)			n.d.	Umol/mmol KREA	
Succinic (Leu, Ile, Val)	1, 2, 12, 13	2.78	2.51 - 127.6	mmol/mol KREA	

Харьковский Специализированный Медико-Генетический Центр, Украина					
Исследование органических кислот мочи					
ФИО Пациента	Кл.	Возраст	11 м	Регистрационный №	543
ФИО Врача	доц. Гречанина Ю.Б.	Пол	М	Дата приема	08.04.2013
Вещество	Состоит в группе(ах)	Результат	Норма		
11.4 Метаболиты АК Глутамина (Gln), Глутаминовой кислоты (Glu), Аспарагиновой кислоты (Asp), истощения глутатина					
γ-5-Oxoprolin (γ-glutamine)	14	116.5	↑	15.82 - 74.46	mmol/mol KREA
γ-Citrin (γ-glutamine)	1	31.53		25.7 - 648.57	mmol/mol KREA
γ-Aconitic (γ-glutamine)	1, 2, 13, 14	10.47		0 - 35.51	Umol/mmol KREA
α-Ketoglutaric (Glu, Gln)	1, 7, 9, 11, 12, 13, 14	182.72		0 - 677.2	Umol/mmol KREA
N-Acetyl-L-aspartic (Asp, Glu, Gln, Cu)	13	464.75	↑↑	0 - 32.3	mmol/mol KREA
12.1 Индикаторы активности витаминов В1 (тиамина), В3 (никотинамида, РР)					
2-ketoisovaleric (B1, B3)					
Lactic (B1, B3)	1, 5, 8, 12, 13	41.13		6.32 - 142.49	Umol/mmol KREA
Pyruvic (B1, B3)	1, 5, 12, 14	present		-	Umol/mmol KREA
2-Hydroxybutyric (B1, B3)	4, 5, 12, 13	2.01	↑	0 - 1.54	mmol/mol KREA
α-Ketoglutaric (B1, B3)	1, 7, 9, 11, 12, 13, 14	182.72		0 - 677.2	Umol/mmol KREA
Fumarcic (B3)	1, 7, 11	6.02		1.2 - 25.25	mmol/mol KREA
Malic (B3)	1, 7	n.d.		0 - 47.26	mmol/mol KREA
Isocitric (B3)	1, 13	56.8		5.7 - 133.99	mmol/mol KREA
γ-Homovanilic (B3)	2, 10, 12, 13	119.03		0 - 365.66	Umol/mmol KREA
Orotic (B3)	6, 12, 13, 14	n.d.		n.d.	mmol/mol KREA
12.2 Индикаторы активности витаминов В2 (рибофлавина), В5 (пантотеновой кислоты)					
Glutaric (B2)					
Ethylmalonic (B2, B5)	11, 12, 14	1.51		0 - 3.38	mmol/mol KREA
Methylsuccinic (B2, B5)	2, 4	5.16		0 - 18.49	Umol/mmol KREA
3-methyladipic (B2, B5)	4	0.18		0 - 3.15	Umol/mmol KREA
Adipic (B2, B5)	4	12.01	↑	0 - 2.58	mmol/mol KREA
Suberic (B2, B5)	4	7.98		0 - 36.92	mmol/mol KREA
Suberic (B2, B5)	4	0.2		0 - 9.6	mmol/mol KREA
α-Ketoglutaric (B2, B5)	1, 7, 9, 11, 12, 13, 14	182.72		0 - 677.2	Umol/mmol KREA
γ-Vanilmandelic (B2)	2, 10, 12, 13	1031	↑	0 - 778.6	Umol/mmol KREA
γ-Homovanilic (B2)	2, 10, 12, 13	119.03		0 - 365.66	Umol/mmol KREA
2-ketoisovaleric (B1, B3)	12, 13			-	Umol/mmol KREA
12.3 Индикаторы активности витамина В6 (пиридоксина)					
Orotic					
Oxalic	6, 12, 13, 14	n.d.		n.d.	mmol/mol KREA
Glycolic	3	41.67		30.05 - 219.8	mmol/mol KREA
Glycolic	3, 8	52.91		10.79 - 607.58	mmol/mol KREA
Glyceric	3, 8	n.d.		n.d.	mmol/mol KREA
γ-Vanilmandelic	2, 10, 12, 13	1031	↑	0 - 778.6	Umol/mmol KREA
γ-Homovanilic	2, 10, 12, 13	119.03		0 - 365.66	Umol/mmol KREA
12.4 Индикатор активности витамина В8 (биотина, Н)					
3-Hydroxyisovaleric					
Methylcitric	11	18.65	↑	0 - 13.11	Umol/mmol KREA
3-hydroxypropionic	8, 15			-	Umol/mmol KREA
3-hydroxypropionic	2, 8, 13, 15	13.32		0 - 24.66	Umol/mmol KREA
Lactic	1, 5, 8, 12, 13	41.13		6.32 - 142.49	mmol/mol KREA
12.5 Индикаторы активности коэнзима Q10					
3-hydroxymethylglutaric					
Lactic	1, 7, 11	14.18		0 - 33.1	Umol/mmol KREA
Lactic	1, 5, 8, 12, 13	41.13		6.32 - 142.49	mmol/mol KREA
Pyruvic	1, 5, 12, 14	present		-	Umol/mmol KREA
Succinic	1, 2, 11, 13	2.78		2.51 - 127.6	mmol/mol KREA
Glutaric	11, 12, 14	1.51		0 - 3.38	mmol/mol KREA

Харьковский Специализированный Медико-Генетический Центр, Украина					
Исследование органических кислот мочи					
ФИО Пациента	Кл.	Возраст	11 м	Регистрационный №	543
ФИО Врача	доц. Гречанина Ю.Б.	Пол	М	Дата приема	08.04.2013
Вещество	Состоит в группе(ах)	Результат	Норма		
12.6 Индикатор активности витамина С (аскорбиновой кислоты)					
Hydroxyproline dipeptid	9	165.95	↑	n.d.	Umol/mmol KREA
Hydroxyphenylactic	11, 13	47.66		0 - 167.01	Umol/mmol KREA
4-hydroxyphenylpyruvic	11, 13, 15	9.52		0 - 26.57	Umol/mmol KREA
Homogentisic	11, 13			-	Umol/mmol KREA
13.1 Индикаторы недостаточности микроэлементов: Железа (Fe), Меди (Cu)					
Hydroxyphenylacetic (Fe)					
4-hydroxyphenylpyruvic (Fe, Cu)	11, 12, 15	47.66		0 - 167.01	Umol/mmol KREA
Homogentisic (Fe)	11, 12	9.52		0 - 26.57	Umol/mmol KREA
γ-Vanilmandelic (Fe, Cu)	2, 10, 12	1031	↑	0 - 778.6	Umol/mmol KREA
γ-Homovanilic (Fe)	2, 10, 12, 13	119.03		0 - 365.66	Umol/mmol KREA
2-hydroxyphenylacetic (Fe)	8, 11	1.07		0 - 11	Umol/mmol KREA
Aconitic (Fe)	1, 2, 11, 14	10.47		0 - 35.51	Umol/mmol KREA
N-Acetyl-L-aspartic (Cu, Asp, Glu, Gln)	11	464.75	↑↑	0 - 32.3	mmol/mol KREA
13.2 Индикаторы недостаточности микроэлементов: Магния (Mg)					
Succinic					
α-Ketoglutaric	1, 7, 9, 11, 12, 14	182.72		0 - 677.2	Umol/mmol KREA
Isocitric	1, 12, 13, 14	56.8		5.7 - 133.99	mmol/mol KREA
γ-Hydroxypropionic	2, 8, 12, 15	13.32		0 - 24.66	Umol/mmol KREA
γ-Oxoprolin	2, 8, 9, 14	116.5	↑	15.82 - 74.46	mmol/mol KREA
γ-Homovanilic	2, 10, 12, 13	119.03		0 - 365.66	Umol/mmol KREA
2-ketoisovaleric	12			-	Umol/mmol KREA
Orotic	6, 12, 14	n.d.		n.d.	mmol/mol KREA
13.3 Индикаторы недостаточности других микроэлементов:					
Марганец (Mn), Цинк (Zn), Хром (Cr), Ванадий (V), Селен (Se)					
Isocitric (Mn)	1, 12, 13, 14	56.8		5.7 - 133.99	mmol/mol KREA
Lactic (Zn)	1, 5, 8, 12	41.13		6.32 - 142.49	mmol/mol KREA
2-Hydroxybutyric (Cr, V)	4, 5, 12	2.01	↑	0 - 1.54	mmol/mol KREA
γ-Oxoprolin (Se)	8, 9, 14, 15	116.5	↑	15.82 - 74.46	mmol/mol KREA
14. Метаболиты, которые могут быть повышены при отравлении					
γ- или γ-5-Oxoprolin					
Orotic	6, 12, 13	n.d.		n.d.	mmol/mol KREA
Glutaric	11, 12	1.51		0 - 3.38	mmol/mol KREA
α-Ketoglutaric (изменяется при отравлении мышьяком, отравлении As, Hg, Cd)	1, 7, 9, 11, 12, 13	182.72		0 - 677.2	Umol/mmol KREA
Pyruvic (отравление Al, Hg, As)	1, 5, 12	present		-	Umol/mmol KREA
Citrin (отравление Al, Hg, As)	1, 11	31.53		25.7 - 648.57	mmol/mol KREA
Aconitic (отравление Al, Hg, As)	1, 2, 11, 13	10.47		0 - 35.51	mmol/mol KREA
Isocitric (отравление Al)	1, 12, 13	56.8		5.7 - 133.99	mmol/mol KREA
Phenol (компонент пластмасс, содержится в выхлопных газах)		13.05		0 - 20.42	Umol/mmol KREA
o-Cresol (отравление Фенолом)	8	1403.15	↑	0 - 281.05	Umol/mmol KREA
Mandelic (отравление толуолом, ароматическими растворителями)	11			-	Umol/mmol KREA
Phenoxacetic (отравление пестицидами; прием левокарнитина V)		n.d.		0 - 141.61	Umol/mmol KREA
Salicylic (отравление аспирином, прием аспартама)	8	28.44	↑	n.d.	Umol/mmol KREA
Phenobarbital				-	Umol/mmol KREA

Харьковский Специализированный Медико-Генетический Центр, Украина						
Исследование органических кислот мочи						
ФИО Пациента	[REDACTED]			Возраст	11 м	Регистрационный №
ФИО Врача	доц. Гречанина Ю.Б.			Пол	М	Дата приема
Вещество	Состоит в группе(ах)	Результат	Норма			
15.1 Метаболиты, которые могут повышаться при приеме противосудорожных препаратов (могут вызвать кетоз; изменения в группах метаболитов – 4, 11, 3)						
N-Acetyltirosine	11	0.06	↑	n.d.	mmol/mol KREA	
4-hydroxyphenylpyruvic	11, 12, 13	9.52		0 - 28.57	Umol/mmol KREA	
Methylcitric	8, 12			-	Umol/mmol KREA	
Valproic				-	Umol/mmol KREA	
2-n-propyl-3-hydroxyvaleric				-	Umol/mmol KREA	
(Z)-2-propyl-3-oxopentanoic				-	Umol/mmol KREA	
Hexane-1,3-dicarboxylic (2-n-propylglutaric)				-	Umol/mmol KREA	
3-Hydroxypropionic	2, 8, 12, 13	13.32		0 - 24.66	Umol/mmol KREA	
4-hydroxybutyric (Метаболит ГАМК)	17			-	Umol/mmol KREA	
15.2 Другие лекарственные препараты и метаболиты лекарственных препаратов						
Glycerol	17	n.d.		0 - 1184	mmol/mol KREA	
Maleic		n.d.		n.d.	Umol/mmol KREA	
3-hydroxybenzoic				n.d.	Umol/mmol KREA	
Cyclohexanone				-	Umol/mmol KREA	
Methylparaben				-	Umol/mmol KREA	
Acetylsalicylate				-	Umol/mmol KREA	
Paracetamol		280.24		-	Umol/mmol KREA	
Paracetamol glucopyranoside		present		-	Umol/mmol KREA	
Benzamid				-	Umol/mmol KREA	
2-aminobenzoic				-	Umol/mmol KREA	
Pantothenic		2.35		0 - 15.62	Umol/mmol KREA	
Ascorbic				-	Umol/mmol KREA	
Chloramphenicol				-	Umol/mmol KREA	
5-Oxoprolinone (прием противовирусных или противомикробных препаратов; ацетаминофена, vigabatrin, nutramigen)	2, 8, 9, 13, 14	116.5	↑	15.82 - 74.46	mmol/mol KREA	
Benzoic (прием бензоатов)	8	n.d.		0 - 2.14	mmol/mol KREA	
Hippuric (прием бензоатов)	8, 9, 11, 16	5092.18	↑	0 - 2181.85	Umol/mmol KREA	
16. Метаболиты приема полифенолов и флавоноидов с пищей						
Ferulic				0 - 17.78	Umol/mmol KREA	
Hippuric	8, 9, 11, 15	5092.18	↑	0 - 2181.85	Umol/mmol KREA	
Hydroxycinnamic				-	Umol/mmol KREA	
Caffeic				-	Umol/mmol KREA	
p-hydroxyhippuric	8, 11	427.3	↑	0 - 405.21	Umol/mmol KREA	
3-methoxy-4-hydroxyphenyl-3-hydroxypropionic		14.74		0 - 37.37	Umol/mmol KREA	
4-hydroxyphenylhydroxylacrylate				-	Umol/mmol KREA	
m-Coumaric				-	Umol/mmol KREA	
Sinapic				-	Umol/mmol KREA	
Gallic				-	Umol/mmol KREA	
Pyrogallol				-	Umol/mmol KREA	
Guaiacol				-	Umol/mmol KREA	
Pyrocatechol				-	Umol/mmol KREA	
Hydroquinone				-	Umol/mmol KREA	

Харьковский Специализированный Медико-Генетический Центр, Украина						
Исследование органических кислот мочи						
№	[REDACTED]			Возраст	11 м	Регистрационный №
ФИО Пациента	[REDACTED]			Пол	М	Дата приема
ФИО Врача	доц. Гречанина Ю.Б.			Дата приема	08.04.2013	
Вещество	Состоит в группе(ах)	Результат	Норма			
17. Прочие метаболиты и вещества						
Тест на сульфиды (консерванты E221 – E223)	2	100	↑	отрицательный	мг/л	
Urea		11.45		0 - 1979.48	Umol/mmol KREA	
Uric				0 - 20.59	Umol/mmol KREA	
Tartaric (Винная кислота)	1, 7, 9	n.d.		n.d.	mmol/mol KREA	
Furoylglycine (образуется в жареной пище)	7	n.d.		n.d.	Umol/mmol KREA	
Glycerol	15	n.d.		0 - 1184	mmol/mol KREA	
Vanillic		83.04	↑	n.d.	Umol/mmol KREA	
3,5-dihydroxybenzoic				n.d.	Umol/mmol KREA	
Isocitric lactone		n.d.		0 - 69.79	Umol/mmol KREA	
Citric acid ethyl ester				-	Umol/mmol KREA	
Caffeine				-	Umol/mmol KREA	
4-hydroxybutyric	15			-	Umol/mmol KREA	
Pimelic (метаболит пластмас)	4, 11	0.39		0 - 1.82	mmol/mol KREA	
Azelic (метаболит пластмас)	4	0.28		0 - 13.4	mmol/mol KREA	
2-methylglutaric				-	Umol/mmol KREA	
2-methylglutaconic				-	Umol/mmol KREA	
5hydroxy-n-valeric		n.d.		0 - 1.68	Umol/mmol KREA	
Caproic		1.77		0 - 40.54	Umol/mmol KREA	
Caprilic		3.54		0 - 97.67	Umol/mmol KREA	
Capronic		7.81		0 - 266.41	Umol/mmol KREA	
Capric				-	Umol/mmol KREA	
Lauric		107.73	↑	0 - 63.25	Umol/mmol KREA	
Miristic				-	Umol/mmol KREA	
Inotic		5		0 - 67.08	Umol/mmol KREA	
Oleic		22.83		0 - 312.33	Umol/mmol KREA	
Stearic		56.66		74.1 - 1443.05	Umol/mmol KREA	
Arachidonic				-	Umol/mmol KREA	
Glucosamin				-	Umol/mmol KREA	
Vanyllactic				-	Umol/mmol KREA	
КОММЕНТАРИИ:						
Выявлено значительное повышение N-ацетил-L-аспарагиновой кислоты						
Выявлены изменения метаболитов:						
<ul style="list-style-type: none"> - серы; - соединительной ткани; - кетоза, АК с разветвленной цепью; - недостаточности C, Cu; - чрезмерного роста бактерий в ЖКТ; 						
- Точность анализа снижена в связи с высоким уровнем креатинина						

16 мая 2013 г.

Подпись: Канюка М.В.

Различают следующие нарушения обмена АК: *Нарушения детоксикации аммиака*

- * Расщепление белка приводит к образованию большого количества азота – вещества, высоко токсичного для ЦНС. Азот обычно преобразуется в мочевину и выделяется с мочой.
- * Дефекты ферментов цикла мочевины и другие нарушения детоксикации аммиака проявляются клинически в виде энцефалопатии и гипераммониемии
- * Исследование метаболизма должно включить анализ аминокислот крови и мочи и определение оротовой кислоты в моче.

Нарушения транспорта аминокислот

- Дефект кишечного и/или почечного транспорта АК может быть:
 - бессимптомным
 - проявляться клинически как дефицит незаменимых аминокислот или как результат нарушения транспорта АК (например триптофана при болезни Хартнупа)
 - сопровождаться увеличением мочевой концентрации нерастворимых АК, приводя к нефролитиазу (например, цистин при цистинурии)

В результате накопления токсических метаболитов при врожденных ошибках метаболизма АК

- развиваются патологические изменения со стороны различных органов и систем;
- повышается риск развития энцефалопатии;
- появляются стойкие неврологические нарушения

Клинические особенности некоторых аминокислотопатий

- сочетание умственной отсталости (УО) с судорогами (некетотическая гиперглицинемия, ФКУ, нарушение метаболизма АК цикла мочевины, гиперлизинемия);
- сочетание УО с патологией зрения (гомоцистинурия);
- сочетание УО с поражением кожи (ФКУ, наследственная ксантурурия, гистидинемия);
- сочетание поражения печени и центральной нервной системы (аргининемия);
- нарушения слуха (гиперпролинемия).

Соотношение аланин/лизин >3 указывает на нарушение энергетического обмена (сопровождается повышением пирувата)

Повышение уровня глицина (+аланин) указывает на гипераммониемию

Методы, используемые для диагностики нарушений метаболизма АК

- ✧ **Уринолизис** - качественные и количественные реакции. Материал для исследования - утренняя моча
- ✧ **Тонкослойная хроматография**. Материал - кровь, моча суточная.
- ✧ **Классические биохимические показатели и ферменты** (глюкоза, Са, Р, ЛДГ, КК и др.)
- ✧ **Количественный анализ аминокислот методом ВЭЖХ, Waters.**
- ✧ **Массовые скрининги** - программы новорожденных: диагностика ФКУ. Материал - сухие пятна крови
- ✧ **Перспективные исследования** - количественный анализ органических та жирных кислот с использованием тандемной масс-спектрометрии

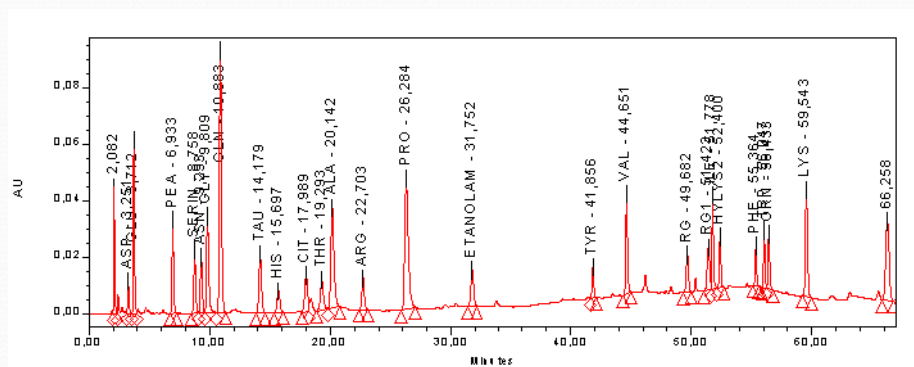
Содержание аминокислот в биологических жидкостях зависит от метаболического состояния:

- При заборе крови после приема пищи повышается содержание незаменимых аминокислот (LYS, PHE, TYR, VAL, LEU, ILE, GLN, CIT);
- Длительное голодание с кетозом - повышение аминокислот с разветвленной цепью (VAL, ILE, LEU)
- Неспецифические изменения:
 - гемолиз, позднее центрифугирование вызывают:
 - ↓ARG, ↑ASP, GLU, ORN, TAU;
 - Длительное хранение проб при комнатной температуре - ↓GLN, ASN, CYS, HOCYS; ↑ASP, GLU

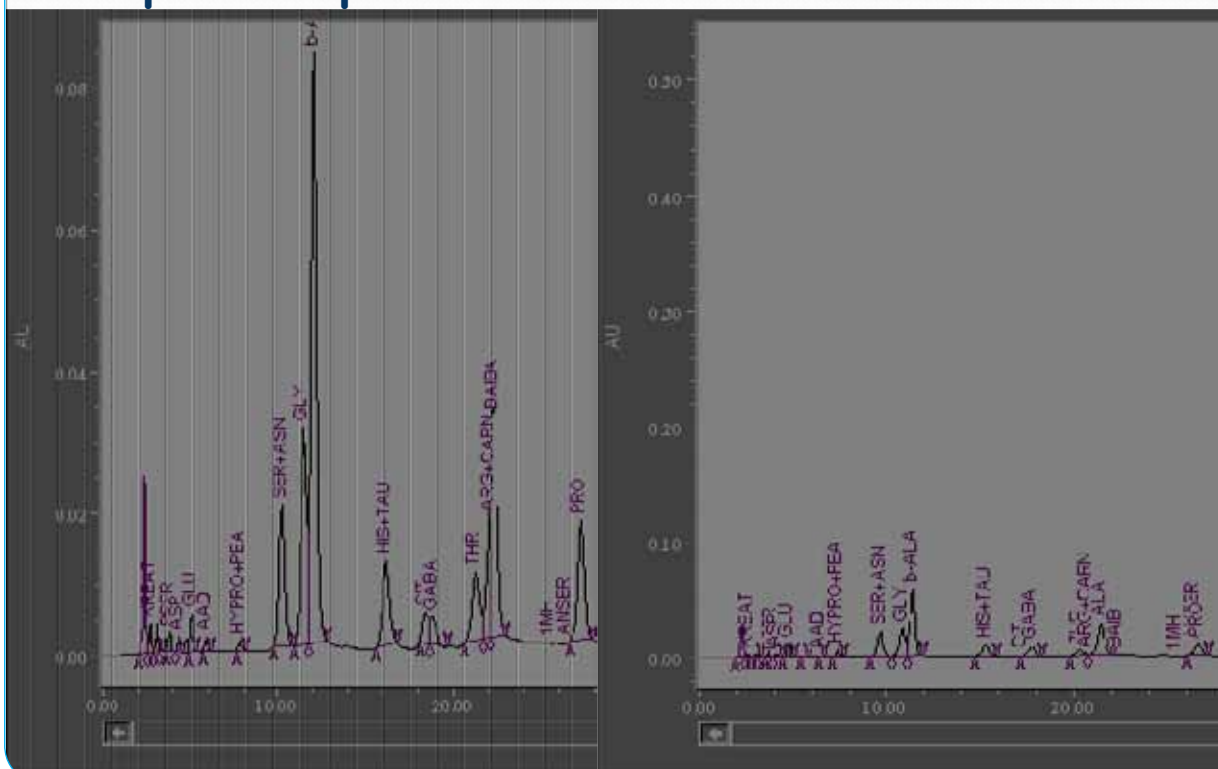
Профиль аминокислот

- Алиментарная нагрузка
- Заболевания печени
- Применение (лекарства, диета и пр.) триглицеридов со средней цепью
- Использование ЭДТА в качестве антикоагулянта при заборе крови
- Лечение бензоатом, пировиноградной или вальпроевой кислотами
- Дефект карнитина

Хроматографічний профіль. Пролинемія



Хроматограми сыворотки крови в норме и при ФКУ



Лабораторные критерии постановки диагноза конкретной аминокислотопатии

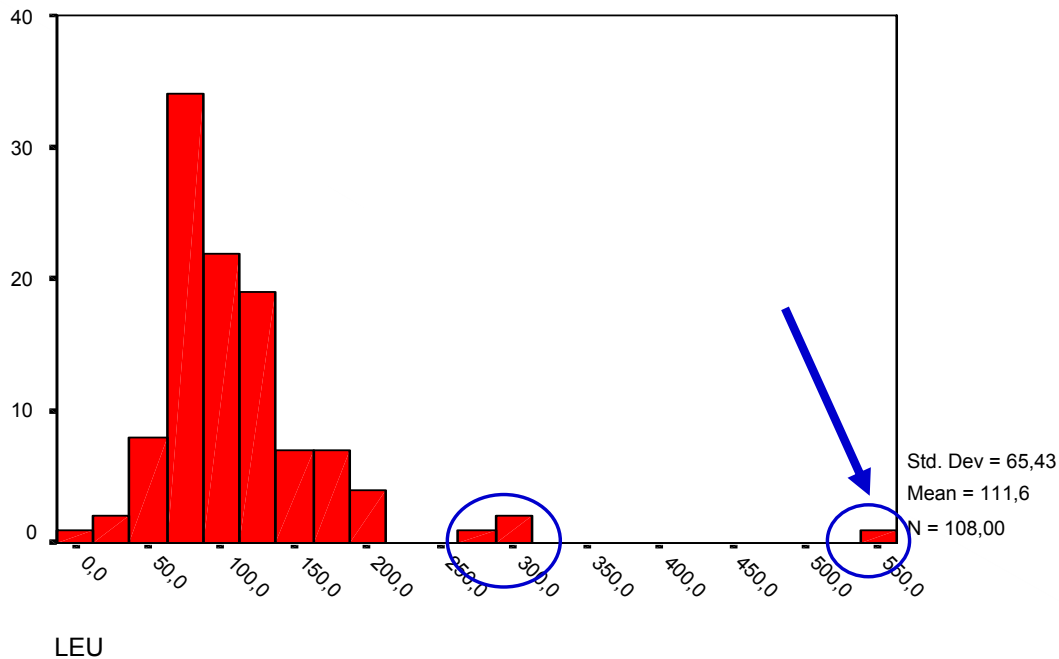


Схема обследования больного с подозрением на нарушение обмена серусодержащих АК

Система	Симптомы/ маркеры	Новорожденные	Дети
Уникальные клинические признаки	Задержка развития	±	±
	Нарушения поведения	±	±
	Мегалобластная анемия		±
Специальные лабораторные исследования	Гомоцистеин (моча, кровь)	↑	↑
	Метилмалоновая кислота (моча)	↑	↑
	Метионин (кровь)	↓- норма	↓ - норма
Рутинные лабораторные исследования	Макроцитарная анемия		±
	Гиперсегменты нейтрофилов		±
	Тромбоцитопения		±

Схема обследования больного с подозрением на нарушение обмена серусодержащих АК

Система	Симптомы/ маркеры	Новорожденные	Дети
ЦНС	Умственная отсталость		±
	Гипотония	±	±
	Летаргия	±	±
	Судороги	±	±
	Спастичность		±
	Миелопатия		±
	Нарушения речи		±
	Деменция		±
	Острый психоз		±
Глаза	Дегенерация сетчатки		±

Характерные дефициты аминокислот при аутизме

- Согласно дан!-теории снижен таурин, и рекомендован его прием в большой дозе при хелировании
- При статистическом исследовании Moreno-Fuentaygor et al., проведенном в 1996 году, доказано, что у 50% детей уровень таурина был повышен, что объяснялось компенсаторным характером.

Статистическое исследование 330 анализов в ХСМГЦ показало его повышение в 56% случаев (что соответствовало серьезным исследовательским данным), а снижение всего в 1 случае.

- В отношении других аминокислот ДАН-теория **пластична** в объяснении (снижение аминокислот в плазме, не связанное с диетой ДАН-теория связывает с двумя известными эффектами ртути: ингибирование выработки соляной кислоты в желудке, и ингибирование различных протеаз и пептидов, что создает проблемы для всасывания аминокислот), но **самоуверенна** в лечении: “тесты могут быть не лучшими индикаторами, реальное испытание терапии надежнее”.

- ДАН-теория сразу же рекомендует увеличивать количество протеинов (белков в пище).
- Подключаются производители БАД, чаще всего применяя Биошейп и Противити (изолейцин, метионин, валин, лейцин, триптофан, фенилаланин, лизин, валин), уверяя потребителя в том, что “нет ни одного человека, которому бы не был показан периодичный прием аминокислот”.

Исследование детей младше 10 лет, проведенное в 1996 году, показало, что концентрации глутамата и аспартата оказались достоверно повышенными, а глутамина и аспарагина – пониженными, а у половины детей наблюдалось повышение таурина.

- **Высказано предположение о том, что отклонение от нормы уровней глутамата может быть вызвано присутствием повышенных количеств этой аминокислоты в пище, а может носить и эндогенный характер (быть результатом нарушений метаболизма глутамата, блокировки рецепторов или изменений функции переносчиков). Повышение концентрации таурина, скорее всего, носит компенсаторный характер.**

- **Был сделан вывод, что больные аутизмом дети рождаются в семьях с нарушениями регуляции метаболизма аминокислот, что служит указанием на биохимическую основу данного заболевания.**

- По мнению Бокша И.С., 2005., такие изменения аминокислот соответствуют глутаматной нейромедиаторной системы и
 - нарушения структуры (или изменения скорости синтеза) компонентов нейромедиаторных систем (рецепторов и переносчиков), в частности, глутаматной, а также холинергической, серотонинергической, дофаминергической, ГАМКергической, а также метаболизма нейромедиаторов играют центральную роль в развитии аутизма

- Снижение незаменимых аминокислот подтверждается исследованиями (G. Novarino et al, 2012), объясняется это мутацией в гене ВСКДК, которая инактивирует фермент ВСКД-киназу.

Когда помогают рекомендации ДАН!

- При содержании в пробиотиках L-глутамина!
- При **лабораторном подтверждении** снижения аминокислот

При наших исследованиях:

- Не выявлено **снижения:**
 - Аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, аммиака;
- **Повышения:**
 - лизина, метионина, лейцина, тирозина.

- Наиболее часто встретилось **снижение**:
 - валина, лизина, лейцина, изолейцина, глутамина, тирозина, фенилаланина, метионина, треонина; (**незаменимые аминокислоты**). **СООТВЕТСТВУЕТ МИРОВЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ**)
 - **Повышение**:
 - аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, орнитина (**заменимые аминокислоты, нейромедиаторы возбуждения**), аммиака **СООТВЕТСТВУЕТ МИРОВЫМ ИССЛЕДОВАНИЯМ**)

Рекомендовано ограничить продукты (при повышении глутаминовой кислоты):

- Творог;
- Яйца;
- Говядина, куры, треска;
- Каши (кроме гречневой), горох;
- Макароны;
- Хлеб (особенно пшеничный);
- Печенье

Рекомендовано обмежити
продукти (при підвищенні
аспарагинової кислоти):

- Яйця;
- Говядина;
- кури;
- треска;
- Рис, гречка, овсянка;
- пшено;
- горох.

Рекомендовано додати в
питання (при зниженні
незаменимих амінокислот):

- Творог и молочные продукты;
- Яйца;
- Говядина, кури, треска;
- Каши (гречка, пшено, горох);
- Макароны;
- Хлеб (особенно пшеничный);
- Печенье.

Лечение нарушений обмена АК зависит от формы заболевания и клинической картины

- Большинство этих заболеваний поддаются диетическому лечению путем ограничения белков и аминокислот, вовлеченных в патологический метаболизм;
- Другой терапевтической тактикой, которая успешна при лечении гепаторенальной тирозинемии является ингибирование биохимических реакций, предшествующих метаболическому блоку;
- Введение больших количеств никотиновой кислоты - кофактора триптофана (в случае дефицита триптофана при болезни Хартнапа);
- Назначение пенициллина при цистинурии предотвращает почечную колику путем образования растворимых дисульфидов с пистеином

В период острых кризов рекомендуется:

- Прекращение обычной диеты;
- Частое введение обильного питья, содержащего глюкозу.
- Частота, количество и концентрация вводимого питья зависит от возраста ребенка и основного заболевания.
- При нарушениях цикла мочевины важно увеличить введение лекарственных средств, способствующих выведению азота
- При органических ацидемиях обычно назначают карнитин (+Гли при ИВА).
- При нарушении обмена АК с разветвленной цепью их уровень может быть снижен только за счет образования белков; для увеличения биосинтеза вводят полимеры глюкозы

- При фенилкетонурии - диета с низким содержанием фенилаланина
- Лекарственная терапия заключается в назначении лекарственных средств, влияющих на метаболизм аминокислот: витаминны В, С, липоевая кислота, органические кислоты, кальций, глицерофосфаты, цинк-содержащие лекарственные средства
- Для всех групп заболеваний – необходимость индивидуального подхода к лечению каждого ребенка

Частый дефицит при аутизме по данным мировой литературы

- **МЕТАЛЛОТИОНЕИН** - небольшой, обогащенный цистеином белок, способный связывать двухвалентные металлы. Роль металлотioneина состоит в регуляции концентрации в клетке таких микроэлементов, как цинк и медь, а также в связывании ядовитых тяжелых металлов, например, кадмия и ртути.

МНЕНИЕ ДАН!

- 1. Металлотионеин должен быть реактивирован и восстановлен постепенно. По этой причине цистеин не усваивается, пока цинк и другие биоэлементные препараты не назначаются сроком не менее, чем на 3-4 месяца. Если металлотионеин активизировать слишком быстро, может произойти серьезное ухудшение, потому что возникнет перегрузка тяжелыми металлами путей циркуляции. Часто без применения цистеина медно-цинковый баланс не может быть полностью восстановлен.
- 2. Цистеин, необходимый для синтеза металлотионеина оказывает лучший эффект в виде глутатиона (GSH.) Он расщепляется в кишечнике до цистеина с минимумом побочных эффектов.
- 3. Цистеин (GSH) в комбинации с цинком и глутатионом - лучший способ избавиться от избыточной меди и тяжелых металлов.

- Глутатион (2-амино-5-[[2-[(карбоксиметил)амино]-1-(меркаптометил)-2-оксоэтил]амино]-5-оксопентановая кислота, англ. glutathione, GSH) — это трипептид γ -глутамилцистеинилглицин. Глутатион содержит необычную пептидную связь между amino-группой цистеина и карбокси-группой боковой цепи глутамата. Важность глутатиона в клетке определяется его антиоксидантными свойствами. Фактически глутатион не только защищает клетку от таких токсичных агентов, как свободные радикалы, но и в целом определяет редокс-статус внутриклеточной среды

- Альтернативы непосредственному применению глутатиона включают ***N-ацетилцистеин, внутривенный цистеин, липоевую кислоту***. На деле, это может оказаться более эффективным методом увеличения уровня глутатиона. Эти методы также могут иметь побочные эффекты и потому должны применяться под наблюдением специалиста.
- ***Побочные эффекты***: некоторые дети не переносят глутатион, и могут проявить временный регресс в поведении, особенно если вы начали сразу с большой дозы. Тем не менее, поднятие уровня глутатиона имеет решающее значение в способности организма ребенка к детоксикации.

- ***Цистеин и цистин***.
- Могут связываться со ртутью и таким образом выводить вновь в кровь ртуть, осевшую в тканях. При этом может усилиться ртутное отравление за счет перераспределения ртути в другие органы (возможно, в мозг).
- Замечательная питательная среда для дрожжевой инфекции.
- **Уровень цистеина в крови у аутичных детей может быть и так уже высоким.**

- ***N*-ацетил-*L*-цистеин (НАС)**
- Может связываться со ртутью и переносить ее через мембраны клеток.
- Хорошая питательная среда для дрожжевой инфекции.
- Может быстро поднять внутриклеточный уровень глутатиона, что очень полезно для восстановления дефицита антиоксидантов, но использовать лучше в комбинации с димеркаптосукциновой кислотой DMSA или после того, как ртуть в основном выведена из крови и тканей. Используйте с крайней осторожностью у детей, у которых **высокий уровень цистеина**.

МНЕНИЕ ДАН!

- 4. Металлотионеин содержит много серных остатков. Введение дополнительной серы в форме MSM может помочь в восстановлении функции металлотионеина кишечника, печени и мозга. Аутичные дети выделяют в два раза больше серы с мочой по сравнению с нормальными детьми, а в крови содержится только 1/5 часть от нормального значения

МНЕНИЕ ДАН!

- Должно быть принято во внимание, что в некоторых случаях происходит трансформация аутизма в состояние с эмоциональным сверхвозбуждением. Это можно объяснить тем фактом, что быстрое увеличение цинка в кишечнике может привести к быстрому синтезу металлотионеина, который временно блокирует цинк, который должен поступить в кровь, приводя к выраженному психическому возбуждению и гиперактивности. **Однако, это - признак того, что идёт восстановление!!!!**

- 12. В дополнение к аминокислоте цистеину металлотионеин содержит 13 других аминокислот. Многие дети аутисты неспособны расщеплять белки до аминокислот, необходимых для синтеза белка металлотионеина. Введение аминокислотных комплексов может быть важным шагом в процессе лечения. Пищу, приготовленную в микроволновой печи нужно абсолютно избегать, потому что происходит денатурация белков и разрушение флавоноидов.

Правильные рекомендации ДАН:

- Когда назначаются биоэлементные препараты для восстановления функции металлотioneина и ребёнок реагирует, показывая в анализах нормальный медно-цинковый индекс, можно заключить, что функция металлотioneин была восстановлена. Недостаток метиловых групп компенсируется применением аминокислоты метионина, кальция, магния и витамина В6. Кальций важен для уменьшения уровня гистамина. Гипометилирование гистамина выравнивает его повышение. Гистамин служит медиатором в мозге.

Из 150 детей, состоящих на учете только за последний год

- **Соотношение полов** составило 1:3,5 (Ж:М), что соответствует мировым данным.
- Основными жалобами были:
 - - задержка психо-речевого развития – 100%;
 - - отсутствие зрительного контакта и указательного жеста – 63%;
 - - гиперактивность, агрессивность – 88%;
 - - стереотипии – 85%;
 - - нарушение стула (запоры, склонность к поносам) – 79%;
 - - эписиндром – 22%;
 - - ощущение необычного запаха от тела, мочи, кала, пота – 34%;
 - - частая рвота – 21%;
 - - явления атопического дерматита (чаще неизвестной этиологии и резистентные к проводимой гипосенсибилизирующей терапии) – 51%.

- По **времени манифестации** заболевания:
 - - первый год жизни – 34%;
 - - 1-3 года – 66%.
- Родители связывают **начало заболевания**:
 - - вакцинация – 31%;
 - - инфекционные заболевания с антибиотикотерапией – 15%;
 - - введение в рацион высокобелковых продуктов питания (обогащение рациона) – 2%;
 - - стресс – 2%;
 - - ни с чем не связывают – 50%.

- **Особенности течения беременности и родов**:
 - - ранний токсикоз – 72%;
 - - анемия – 22%;
 - - угроза прерывания беременности и гормональная терапия – 47%;
 - - беременность наступила с помощью ЭКО – 3%;
 - - инфекции половых путей – 49%;
 - - ОРВИ, герпетическая инфекция, грипп – 69%;
 - - слабость родовой деятельности, стимуляция – 66%;
 - - стремительные роды – 18%.

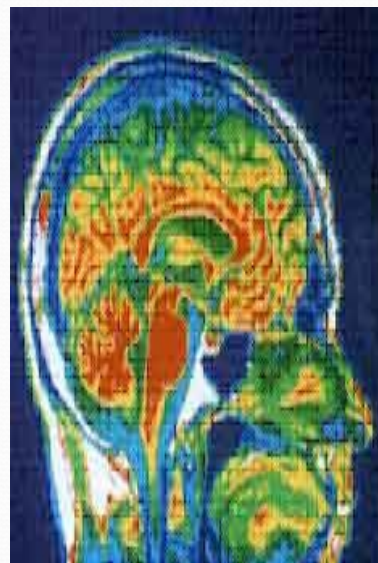
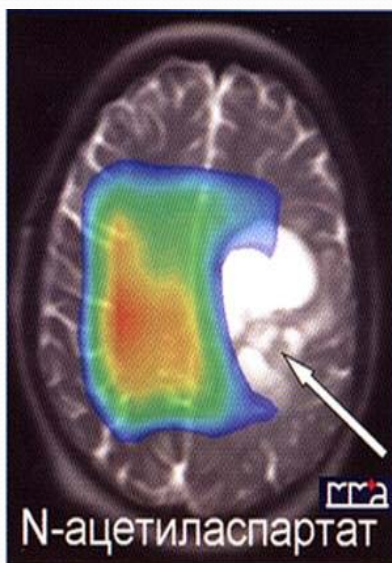
Особенности периода новорожденности:

- - затяжная конъюгационная желтуха – 33%;
- - перинатальное поражение ЦНС – 58%;
- - судорожный синдром – 13%;
- - дисбактериоз – 45%;
- - выраженные опрелости – 10%.

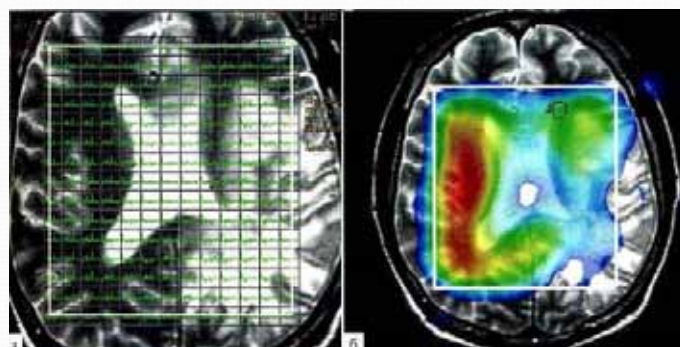
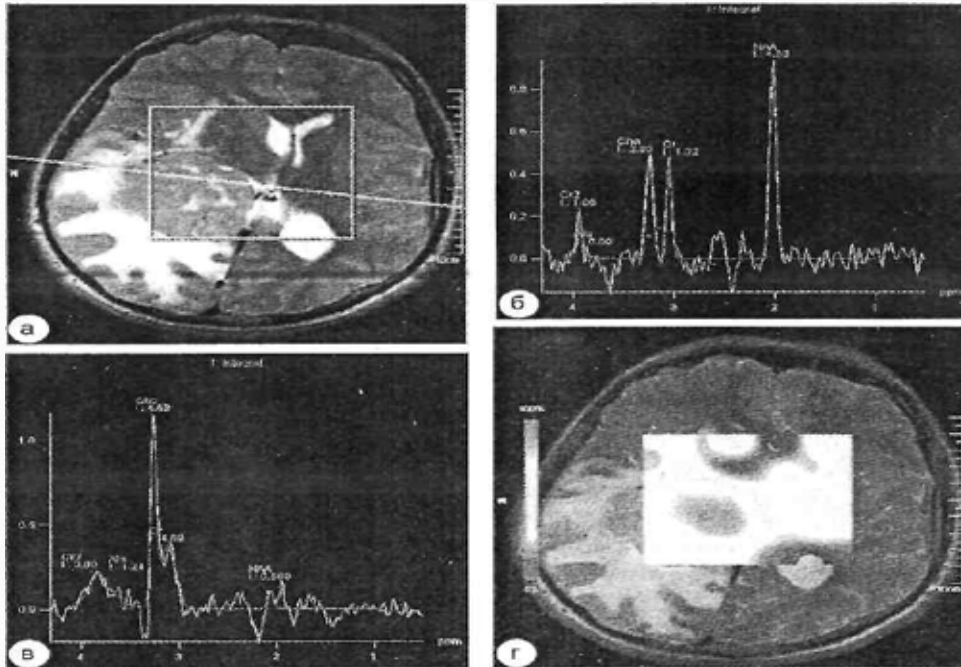
Особенности фенотипа:

- - поверхностное расположение подкожных вен – 88%;
- - бледность и сухость кожных покровов – 90%;
- - мраморность кожных покровов – 74%;
- - ярко-розовые ладони – 87%;
- - проявления атопического дерматита – 34%;
- - изменения со стороны скелета (нарушение осанки, гипермобильность суставов, плоскостопие) – 76%.

- При анализе родословной:
- - сердечно-сосудистая патология – 98%;
- - онкопатология – 75%;
- - сахарный диабет – 34%.
- 14% детей на момент консультации и обследования придерживались безглютеновой и безказеиновой диеты.



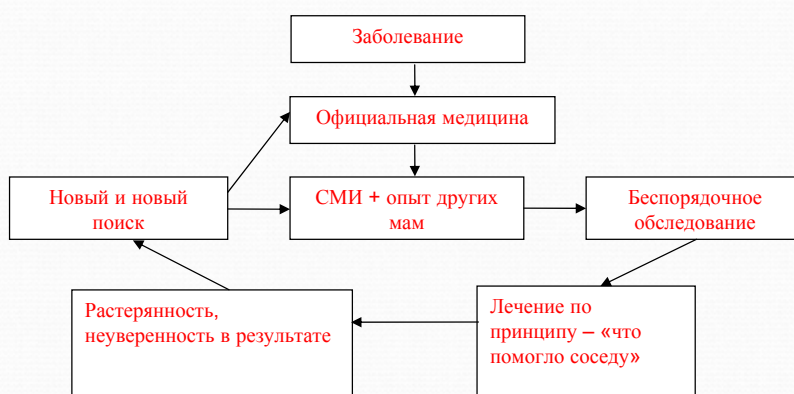
Протонная (^1H) МР-спектроскопия. Снижение содержания N-ацетиласпартата (NAA) (в) в менингиоме (а), по сравнению с нормальным спектром с противоположной стороны (б). (Труфанов, 2013)



Наше наблюдение

- МРС ребёнок гиперактивен и агрессивен)
заключение: В спектрах сигналы N-ацетиласпартата, креатина, холина, лактата, миоинозитола. В лобно-височных долях правого полушария наблюдаются сигналы **глутамата и глутамина**, а также **лактата**.

Мамин путь



Путь, рекомендованный метаболистом



ПРИМЕРАМИ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ МЫ ПОДТВЕРЖДАЕМ СКАЗАННОЕ

Диагноз	Уточненный диагноз				Лечение			Эффект
	Биохим.	Молек.	Клин.	Диетотерапия	Кофакторное	Реабилитация		
Шизофрения +C677T MTHFR Hmzgt	+	+	+	+	+	+	выздоровление	
Нейрофиброматоз полиморфизм		+	+	+	-	+	Ремиссия длительная	
Туберозный склероз полиморфизм	+	+	+	+	-	+	Длительная ремиссия рассасывания опухолей	
Шизофрения Нарушение обмена триптофана полиморфизм	+	+	+	+	+	+	Полное выздоровление	
Расслаивающий миелит 3 наблюдения полиморфизм	+	+	+	+	+	+	Выздоровление. Возвращение к труду	
Туберозный склероз полиморфизм	+	+	+	+	-	+	Длительная ремиссия. Возвращение к труду	

Сочетание нейроцитопротекторов**Глиатилин +**

В6, В1, глюкоза, цитофлавин (рибоксин), церебролизин, мексидол (В1, В6, панангин), панангин, липоевая кислота, цераксон (после его введения через 20 минут дать глиатилин), актовегин, семакс, статины – усиление эффекта;

Нимодипин, препараты кальция, глюкозиды, эуфиллин, клофелин – антагонизм;

Актовегин +

Глюкоза – усиление эффекта;

Цераксон +

Нимодипин, мексидол – усиление эффекта;

Цитофлавин +

Глюкоза, циклоферон, мексидол, В6, В1, папаверин, актовегин (+ В1, В6, глюкоза) – усиление эффекта;

Эуфиллин, кофеин – антагонизм;

Мексидол +

Цераксон, цитофлавин – усиление эффекта;

Антибиотики – снижение активности;

Церебролизин +

Глицин – антагонизм.

ЛЕЧЕНИЕ АМИНОЦИДОПАТИЙ

Тирозин

- повышение: специальные смеси без фенилаланина и тирозина;
- снижение: тирозин (Vita Line);

Метионин

- повышение: ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием метионина, витамин В6;
- снижение: метионин

Цистин

- повышение: ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием цистеина (соя, семечки, горох, мука, яйца, свинина, лосось, грецкие орехи, кукурузная мука, неочищенный рис, молоко);
- снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием цистеина;

Аспарагиновая кислота

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагиновой кислоты (высокобелковые продукты – мясо, молочные продукты, яйца), витамин В6 (ускоряет превращение аспарагиновой кислоты в янтарную);
- снижение: когитум, панангин, аспаркам;

Глутаминовая кислота

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутаминовой кислоты (сыр, зелёный горошек, утка, гусь, цыплёнок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукуруза, яйца, молоко, соя, треска, судак, хлеб), витамин В6 (ускоряет превращение аспарагиновой кислоты в янтарную); β-аланин; лейцин;
- снижение: глутаминовая кислота;

Глутамин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутамин (сыр, зелёный горошек, утка, гусь, цыплёнок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукуруза, яйца, молоко, соя, треска, судак, хлеб);
- снижение: глутаргин, глутамин (Vita Line);

Аспарагин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагина (молоко, сыворотка, мясо, домашняя птица, яйца, рыба, морепродукты, спаржа, помидор, бобовые, орехи, семена, соя, цельные зёрна);

- снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аспарагина;

Аланин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аланина (животные белки, авокадо, молочные продукты, овёс, зародыши пшеницы);

- снижение: пантотеновая кислота;

Лейцин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лейцина (бурый рис, бобы, мясо, орехи, соевая и пшеничная мука), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина);

- снижение: лейцин (таб.), ВСАА (лейцин, изолейцин и валин); лизин (Vita Line) – усиление всасывания лейцина;

Изолейцин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием изолейцина (миндаль, кешью, куриное мясо, турецкий горох, яйца, рыба, чечевица, печень, мясо, рожь, большинство семян, соевые белки), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина);

- снижение: ВСАА (лейцин, изолейцин и валин);

Серин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием серина (мясные и молочные продукты, пшеничная клейковина, арахис и соевые продукты), глицина и треонина (источники серина);

- снижение: витамин В6, В3 и фолиевая кислота;

Таурин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием таурина, метионина и цистеина;

- снижение: витамин В6, таурин (Vita Line), кратал (+экстракт плодов боярышника и пустырника);

Треонин (снижает мышечный тонус)

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием треонина (соя, горбуша, семга, молочные продукты, яйца, орехи, бобы); при сопутствующем дефиците метионина назначить метионин (ингибирование всасывания треонина);
- снижение: витамин В3, В6, магний, лизин (Vita Line) - (улучшает всасывание треонина);

Пролин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием пролина, глутаминовой кислоты и орнитина;
- снижение: пролин (Vita Line);

Гистидин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием гистидина (свинина, птица, сыр и зародыши пшеницы), низкобелковое питание;
- снижение: АТФ-лонг (+ АТФ, калий и магний);

Аргинин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина (шоколад, кокосовые орехи, молочные продукты, желатин, мясо, овес, арахис, соевые бобы, грецкие орехи, белая мука, пшеница и пшеничные зародыши, орехи, кукуруза, желатин, шоколад, изюм, овсяная крупа, кунжут); лизин (Vita Line) – ингибирование всасывания аргинина;
- снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина, аргинин (Vita Line);

Валин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием валина (соя и другие бобовые, твердые сыры, икра, творог, орехи и семечки, мясо и птица, яйца, значительно меньше – в крупах и макаронах), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина);
- снижение: биодобавка ВСАА (лейцин, изолейцин и валин);

Глицин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глицина;
- снижение: глицин, бетаин (т.к. его предшественником является глицин);

Лизин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лизина (рыба, птица, молоко, зародыши пшеницы, бобовые, арахис, желтки яиц);
- снижение: лизин (Vita Line), L-карнитин (т.к. лизин является его предшественником и дефицит лизина сопровождается дефицитом карнитина); лейцин в таб. (усиливает всасывание лизина);

Триптофан

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием триптофана (мясо, рыба, творог, сыр, яйца, горох, фасоль и, особенно, соя);
- снижение: обогащение рациона углеводами, триптофан (Vita Line);

Орнитин

- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина-предшественника (шоколад, кокосовые орехи, молочные продукты, желатин, мясо, овес, арахис, соевые бобы, грецкие орехи, белая мука, пшеница и пшеничные зародыши, орехи, кукуруза, желатин, шоколад, изюм, овсяная крупа, кунжут);
- снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина;

Фенилаланин

- повышение: низкобелковая диета, специальные смеси без фенилаланина и тирозина;
- снижение:

Аминокислотные композиты

- Провит-Р (капсулы 200, 220, 500 мг)** – глицин, аланин, глутамин;
- Глюкаприм-Р (капсулы 200, 250, 500 мг)** – глицин, серин;
- Витамикст-Р (капсулы 200, 500 мг)** – аланин, аргинин, глутамин;
- Аминокомпозит-Р (капсулы 100, 150, 250, 300 мг)** – лейцин, изолейцин, валин;
- Олдарин (капсулы 100, 150, 180, 200 мг)** – цистеин, цистин;
- Аминопуринол (капсулы 330 мг)** – лизин, лейцин, рибоксин, глутаминовая кислота;
- Нейродин (капсулы 100, 150, 200, 250 мг)** – лизин, аргинин;
- Нейровит-Р (капсулы 100, 150, 200, 250 мг)** – аргинин, лизин;
- Аминовил-Р (капсулы 200, 250, 500 мг)** – аланин, глицин;
- Цереброн (капсулы 100, 150, 200, 250 мг)** – аланин, аспартат магния;
- Эвит (капсулы 150, 200, 250, 500 мг)** – аланин, гистидин;
- Прима-ФР (капсулы 150, 200, 400, 500 мг)** – тирозин, фенилаланин;
- Глюканал-Ф (капсулы 150, 170, 200 мг)** – фенилаланин, тирозин;
- Виторат (капсулы 100, 150 мг)** – аланин, лейцин;

Аминокислоты	Эффект
треонин + лизин	взаимное усиление всасывания
треонин + метионин	замедление всасывания обеих аминокислот
треонин + триптофан	усиление всасывания триптофана и ингибирование всасывания треонина
лейцин + изолейцин + валин	замедление всасывания изолейцина и валина
лизин + аргинин	замедление всасывания аргинина
глицин + метионин	замедленное всасывание обеих аминокислот
лизин + лейцин	взаимное усиление всасывания

Спасибо за
внимание

Нарушение обмена витаминов группы В и микроэлементов

Белецкая С. В.

Харьковский специализированный
медико-генетический Центр

- **Витамины** (от лат. *vita* -«жизнь») — низкомолекулярные органические соединения различной химической природы, необходимые для нормальной жизнедеятельности и обладающие высокой биологической активностью.

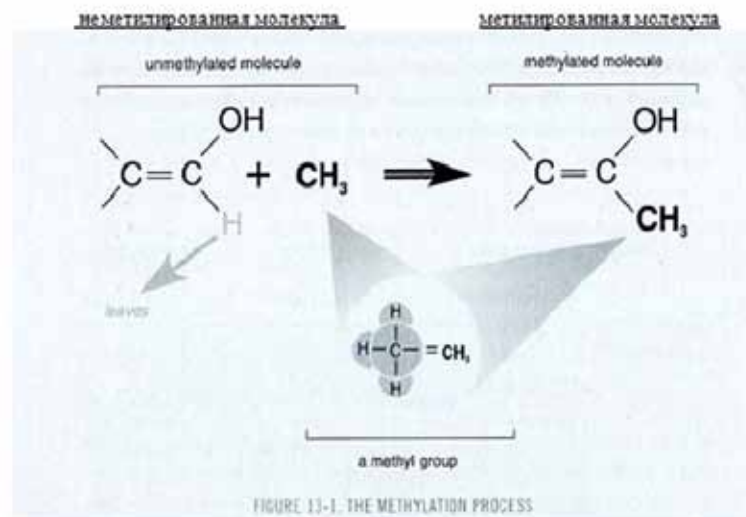


- Большинство витаминов не синтезируются в организме человека. Поэтому они должны регулярно и в достаточном количестве поступать в организм с пищей или в виде препаратов. Исключения составляют витамин К, достаточное количество которого в норме синтезируется в толстом кишечнике человека за счёт деятельности бактерий, и витамин В₃, синтезируемый бактериями кишечника из аминокислоты триптофана.

Витамины группы В участвуют в процессах метилирования, нарушение которого наиболее часто диагностируется у детей с аутизмом и аутистическим спектром нарушения поведения.

Метилирование — простой химический процесс, при котором метильная группа — атом углерода и три атома водорода — связывается с другими молекулами. Аномальное метилирование ведет к нарушениям на протяжении всей жизни, от зачатия нового организма до смерти. Эта простая биохимическая реакция имеет большое значение для синтеза ДНК, «включения» и «выключения» генов в клетке, детоксикации и обмена веществ.

Метилирование помогает организму избавиться от токсинов тяжелых металлов, в том числе от ртути, свинца, сурьмы и мышьяка. Если метилирование у ребёнка нарушено, эти токсичные металлы накапливаются, что негативно влияет на многие функции организма. Если химический анализ волос на содержание минералов выявляет повышенный уровень токсичных тяжёлых металлов в организме, это говорит о нарушении метилирования.



выбывает

метильная группа

РИСУНОК 1. ПРОЦЕСС МЕТИЛИРОВАНИЯ

Самый простой способ проверить, нормально ли проходит метилирование в организме – это измерить уровень гомоцистеина, фолиевой кислоты и витамина В12 крови. Повышение уровня гомоцистеина в крови происходит вследствие снижения его метилирования.



Многие данные подтверждают, что высокий уровень гомоцистеина связан с нехваткой в организме витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты (витамин В9), которые являются кофакторами (стимуляторами) ферментов, участвующих в функционировании фолатного цикла.

Статистика ХСМГЦ (100 детей):

- Изменения при определении уровня витаминов группы В выявлены в 65%;
- Снижение уровня фолиевой кислоты крови – 23%;
- Повышение уровня фолиевой кислоты (приём мегадоз или церебральный дефицит) – 11%;

- Снижение уровня витамина В12 – 18%;
- Повышение уровня витамина В12 (приём мегадоз или церебральный дефицит) – 21%;
- Выявление в газовой хроматографии мочи метаболитов, которые указывают на недостаточность витаминов группы В – 47%.

- Подбор лечебной дозы витаминов основан на 3 составляющих:
1. Возраст пациента (доза чётко соответствует возрастным нормам);
 2. Исходные уровень витамина в крови;
 3. Нормализация уровня или её отсутствие в процессе динамического наблюдения.



■ При ДАН! терапии не один из вышеперечисленных критериев не учитывается!

Опасности передозировки витаминов группы В (гипервитаминоза):

- Исходное нарушение обмена усугубляется новой интоксикацией;
- Страдают паренхиматозные органы (в первую очередь печень);
- Аллергические реакции;
- Переизбыток витамина В12 приводит к гиперактивности, в будущем возможно угнетение процесса кроветворения;

- Гипервитаминоз витамина В6 вызывает полинейропатию, ухудшение моторики у пациентов;
- Переизбыток фолиевой кислоты нередко является пусковым фактором развития онкопатологии.

■ Лечение мегадозами (нередко с положительным эффектом) и игнорирование резкого повышения уровня витамина в крови можно сравнить с одним из видов наркомании, когда используются так называемые энерготоники – человек получает положительный эффект в виде отличного настроения, ясности мышления, длительной работоспособности... Исход через года известен всем...

■ Витамин B6 улучшает всасывание магния из желудочно-кишечного тракта и его проникновение в клетки. Если уровень магния (в крови и моче) в пределах нормы, то никакой необходимости в его дополнительном приёме нет! Исключение составляет нарушение обмена допамина, когда положительный эффект наблюдается именно от лечения витамином B6 совместно с магнием (под контролем гомова-ниловой кислоты в моче). В ДАН! терапии принято назначать витамин B6 только с магнием, опять же, не зная исходных показателей обмена...

- При проведенні газової хроматографії/масс-спектрометрії в 24% випадків виявлено зниження рівня вітаміна В5 (пантотенова кислота). Нами помічено, що у ряду дітей з аутистичним спектром порушення поведінки такої дефіцит поєднувався з специфічним запахом сирого м'яса від тіла і з рота. Корекція рівня вітаміна В5 приводила до зникнення запаху

В ряду випадків більш виражений позитивний ефект спостерігався при корекції харчування з багаченням раціону продуктами з високим вмістом необхідного вітаміна



Недостаточность макро- и микрорэлементов

Наиболее часто у детей с аутизмом и аутистическим спектром нарушения поведения в газовой хроматографии мочи выявлен дефицит магния (23%), цинка (9%), селена (9%) и молибдена (7%).



Дефицит магния

- Нарушение обмена углеводов;
 - Нарушение обмена нейротрансмиттеров;
 - Длительный дефицит приводит к накоплению в организме Ni, Pb, Cd, Be, Al.
- При передозировке препаратами магния возникает мышечная гипотония, слабость, сонливость.

Дефицит цинка

- Нарушение работы оксидантной системы;
- Гормональный дисбаланс;
- Нарушение функционирования генома (входит состав цинк-содержащих нуклеотидов);
- Накопление тяжёлых металлов;
- Иммунологические нарушения, в т.ч. аллергия;

Дефицит селена

- Снижение функции щитовидной железы;
- Накопление токсинов и тяжёлых металлов (селен является антагонистом ртути и мышьяка; защищает организм от накопления кадмия, свинца и таллия);
- Снижение энергетического обмена (при участии селена образуется 80% молекул АТФ, участвует в синтезе коэнзима Q10);
- Снижение оксидативной системы;

Дефицит молибдена

- Повышенная раздражительность, гиперактивность;
- Нарушение метилирования (молибден входит в состав сульфитоксидазы);
- Торможение катаболизма метионина;
- Накопление меди в организме.

Таким образом, дефицит витаминов группы В, а также макро- и микроэлементов часто диагностируется у детей с аутизмом и аутистическим спектром нарушения поведения. Нормализация их уровня должна быть строго индивидуальной и впоследствии контролироваться исследованием крови и мочи.

Спасибо за внимание!



Відповідальний за випуск: Карпенко М. П.
Комп'ютерне верстання: Макеєва Н.

Підписано до друку 01.11.2013 р. Формат 60x84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умв. др. арк. 25,5. Наклад 500 пр.

Видавництво: ТОВ фірма «НТМТ»
Адреса: 61166, м. Харків, пр. Леніна 58, к. 106
Тел./факс. (057)763-03-72
E-mail: ntmt@mail.ru
Виготовлено: ТОВ «НТМТ»