

A close-up photograph of two hands gently holding a baby's head. The hands are positioned on either side of the baby's head, with fingers resting on the forehead and temples. The baby's head is the central focus, and the background is a soft, out-of-focus light blue and white. The overall mood is one of care and protection.

МОНОГЕННІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ХВОРОБИ

ФЕНО-, ГЕНО-, ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
СУЧАСНОЇ ПАТОЛОГІЇ
НЕРВОВО-ПСИХІЧНОГО РОЗВИТКУ.
"ПРО ЩО МОВЧАТЬ ДІТИ?"

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет
Харківське функціональне об'єднання "ГЕНОМІКА"**

**МОНОГЕННІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ХВОРОБИ.
ФЕНО-, ГЕНО-, ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
СУЧАСНОЇ ПАТОЛОГІЇ НЕРВОВО-ПСИХІЧНОГО РОЗВИТКУ.
"ПРО ЩО МОВЧАТЬ ДІТИ?"**

**Альбом-презентація для здобувачів вищої медичної освіти,
лікарів-інтернів, лікарів – слухачів циклів післядипломної освіти**

Затверджено Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 9 від 29.05.2025.

**Харків
ХНМУ
2025**

Моногенні та епігенетичні хвороби. Фено-, гено-, та епігенетичні особливості сучасної патології нервово-психічного розвитку. "Про що мовчать діти?" : альбом-презентація для здобувачів вищої медичної освіти, лікарів-інтернів, лікарів – слухачів циклів післядипломної освіти / упоряд. О. Я. Гречаніна, Т. В. Фролова, Я. Р. Гречанін та ін. Харків : ХНМУ, 2025. 150 слайдів.

Упорядники: О. Я. Гречаніна
Т. В. Фролова
Я. Р. Гречанін
Ю. М. Купріянчук
Ю. Б. Гречаніна
Л. А. Вигівська
Д. В. Школьнікова
О. В. Бугайова
Л. В. Молодан
Н. О. Показій
О. Ю. Вернігор
І. М. Щербіна

Загальні зміни людського життя на Планеті Земля охоплюють, перш за все, його здоров'я і нездоров'я. Захворювання людей все частіше стають своєчасно невідомими, внаслідок складного сполучення симптомів, безлічі екзогенних та ендогенних тригерів, наявності впливу епігеномних факторів та порушень функцій мітохондрій.

Попередній аналітичний період розвитку (до 2000 р. – чоловічий) логічно перейшов у 2000 р. у період синтетичний – так званий жіночий за ствердженням генетики. У минулому тисячолітті людство потребувало вивчення і заглиблення знань функції окремих органів і систем задля формулювання діагнозу – гастрит, коліт, гайморит та ін.

Так виник найважливіший напрямок у медицині – аналітичний і з'явилася велика кількість талановитих спеціалістів – терапевтів, окулістів, ортопедів та ін.

На сьогодні глибокі знання кожного органу і системи показали крайню необхідність індивідуального підходу до оцінки здоров'я людини, яка є СИСТЕМОЮ. Тому з новим тисячоліттям, коли людство перейшло до іншого – синтетичного періоду (жіночого) в розвитку знань, такі природні явища та закономірності потребують зміни в уявленні людського організму, як системи (можливо, і комп'ютерної!).

Задля цього потрібні нові сучасні знання на фундаменті системного уявлення про життя. Першими, хто повинен володіти цими знаннями, стають вчителі, викладачі, носії оновлених знань. Цей складний і важливий процес потребує прискореного вивчення нових досягнень науки і наукової практики на тлі досвіду, накопиченого роками.

У даному науковому виданні представлені методичні рекомендації, які демонструють досвід об'єднання генетика і вузького спеціаліста в переході до персоналізованої діагностики, навчання і персоналізованої практики водночас за принципом –

ЧУЮ / БАЧУ (ЧИТАЮ) – ДІАГНОСТУЮ – ЛІКУЮ – ПОПЕРЕДЖУЮ

МІСІЯ об'єднання

Учбово-лікувально-наукове функціональне об'єднання "ГЕНОМІКА" (в подальшому – ФОГ) розробило та запровадило з 1986 р. Єдину консолідовану систему медико-генетичної допомоги населенню згідно з наказами МОЗ.

Ця система надає допомогу населенню з усіх регіонів України (за Наказом МОЗ – 6 областей, за зверненням лікарів та самих пацієнтів – із всіх регіонів України, ближнього та дальнього зарубіжжя).

На базі вказаної установи, яка і виникла шляхом об'єднання кафедри акушерства ХНМУ, здійснюється освітницька робота, яка завжди була і залишається головною метою триєдності –

Навчати – Діагностувати – Лікувати – Попереджувати.

Розроблені і впроваджені Учбові програми згідно з правилами програмного забезпечення освітньої діяльності ХНМУ, акредитовані відповідно до існуючих Положень.



Кожна зі складових ФОГ виконує свої функціональні обов'язки: КНП ХОР "МСМГЦ-ЦР(О)З" надає поліклінічну висококваліфіковану та високоспеціалізовану медико-генетичну допомогу пробандам та сім'ям зі складними захворюваннями як успадкованого, так і набутого характеру, міждисциплінарною командою, що складається з лікарів Центру та викладачів кафедри за принципом ВООЗ 1+5 (пацієнт + лікар-генетик, лікар-спеціаліст, лікар-лаборант-біохімік, лікар-молекулярний генетик (біотехнолог), лікар-цитогенетик) (відповідно до вимог МОЗ України, НСЗУ, ВООЗ) і пожиттєво забезпечує необхідні консультації генетика у всіх поліклінічних установах м. Харкова, центрах первинної медичної допомоги регіону обстеження та інших містах і селищах, які не входять до регіону, а звертаються за бажанням і спрямуванням лікарів різних фахів із різних регіонів України.



Така клінічна база з самого початку її роботи стала основою освітньої роботи як співпрацівників кафедри, так і КНП ХОР "МСМГЦ-ЦР(О)З", що дозволило, перш за все, забезпечити знанням генетики викладачів кафедри, які співпрацюють водночас і на кафедрі і в Центрі, надаючи усі види медико-генетичної допомоги пацієнтам як поліклінічного характеру, так і стаціонарного.

Кожний центр первинної медичної допомоги в Харківській області за весь час існування установи має особистого лікаря генетика-куратора, зокрема з колективу кафедри, що є обов'язковими умовами для них.



МЕТА:

- ❖ Надання доступної, якісної та безпечної персоналізованої медико-генетичної допомоги пацієнтам та їх сім'ям на всіх етапах життя людини (перинатальному та постнатальному періоді онтогенезу) з підозрою на різні види спадкових уражень, визначення ризику виявленої спадкової та набутої патології для інших членів сім'ї, при складних нез'ясованих діагнозах пацієнтів різного віку, в умовах еволюційної дезадаптації, військової та вірусної агресії та їх попередження завдяки переконцепційній пренатальній, неонатальній та постнатальній пожиттєвій допомозі.

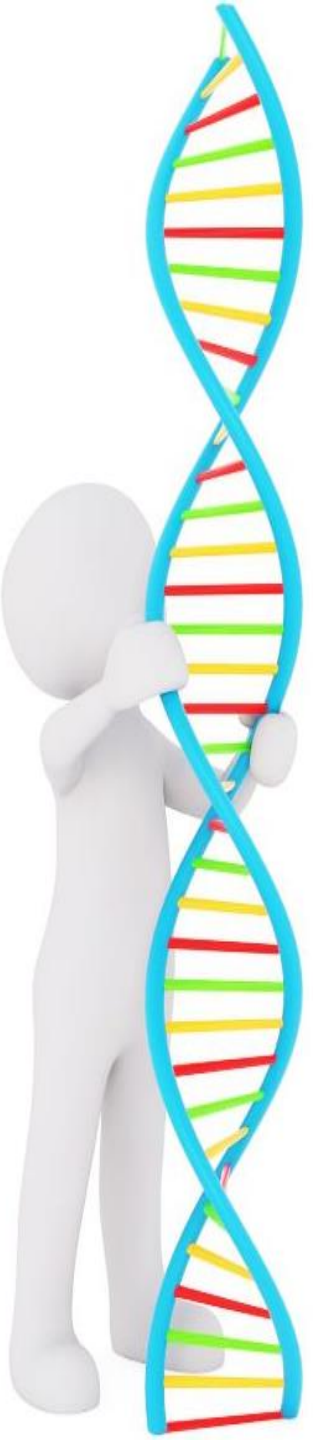
Головний принцип –

НАВЧИТИ,

ПІДТВЕРДИТИ,

ВИЛІКУВАТИ

❖ Створення реальних і віртуальних (офлайн, онлайн та змішаних) можливостей для навчання основам діагностики, лікування та профілактики складних захворювань сьогодення, до яких причетні як спадкові порушення, так і набуті тригерні фактори екзогенного та ендогенного характеру, виходячи із сучасного положення, що і спадкові і набуті захворювання різними шляхами, але обов'язково пов'язані з генетичною інформацією кожної людини. Просвітницький процес, організований нами згідно із сучасними досягненнями науки задля підтримки зв'язку з новими світовими знаннями і набутим досвідом у ФОГ працює у вигляді так званих професорських лекцій (елективний) і обов'язковий для всіх співробітників ФОГ. А також проводяться щотижневі клінічні розбори хворих під час загальної ранкової зустрічі об'єднаного колективу. Клінічні розбори проводяться як лікарями, так і викладачами.



Наявність у об'єднання можливостей готувати студентів не тільки теоретично, але й надавати їм можливість оволодіти професійними навичками існує в установі завжди, бо генетика розвивалась у регіоні завжди поруч із усіма лабораторними методами діагностики. Наявність відповідних площ і обладнання дає можливість слухачам (бакалаврам і магістрам) оволодіти всіма навичками фізичного і лабораторного обстеження, слухачі мають реальну можливість оглянути пацієнта своїми руками (офлайн) або очима (онлайн). Така доступність до оснащення і приладів створена роками психологією колективу, бо частіше за все співпрацівників ми набирали протягом десятиріч із учнів минулого. Саме це створило системний стиль праці. При такій умові виконання мети, місії і візії тільки і є можливим.



❖ Проведення наукових досліджень із використанням сучасних технологій для вивчення як етнічних особливостей захворювань популяції і середовища, в якому вона проживає, так і визначення генетичного ризику в кожній сім'ї, і різноманіття рідкісних генетичних і негенетичних захворювань з метою впровадження всіх рівнів персоналізованої медицини.



ВІЗІЯ

- Створення безпечного простору сучасної та якісної медико-генетичної персоналізованої допомоги, задовольняючи потреби наших пацієнтів командою професіоналів у максимально складних умовах еволюційної дезадаптації внаслідок перебудов життя на планеті, поєднаних із військовою та вірусною агресією, наслідком яких є індивідуальний та соціальний стрес високої напруги.
- Створення умов і реалізація освітнього процесу в умовах такого клінічного забезпечення – можливості для студентів, інтернів, викладачів інших спеціальностей та інших слухачів здобути ці знання, які відповідають сучасним світовим нормам і демонструють можливості українського освітнього процесу опанувати світовий рівень і показати свої наробки.

ЦІННОСТІ

- **Висока якість** надання найкращих можливостей опанування новими знаннями з клінічної геноміки сучасної патології у дітей і дорослих, медичних послуг пацієнтам за допомогою втілення персоналізованої системи із використанням роботи експертних рад, консилиумів та міждисциплінарної взаємодії, роботи в режимах онлайн та офлайн.



- **Безпека** – створена та вдосконалюється система оцінки безпечності медичних послуг, яка повинна бути персоналізованою і проводитися відповідною групою фахівців (зокрема лікарів-консультантів, дієтологів та фармацевтів). Використання сучасних правових норм у забезпеченні як рівня взаємодії "пацієнт–лікар", так і "учень (слухач)–пацієнт".
- **Пацієнторієнтованість та студенторієнтованість та їх взаємодія** – сприйняття пацієнтів та їх сімей як партнерів у процесі лікування, створення інформаційного відділу для сімей, який забезпечує реальну можливість партнерського підходу.



- Сприйняття здобувачів освіти як "комп'ютерного процесора", який приймає, інтегрує і на виході передає своїм майбутнім пацієнтам інформацію.
- Професіоналізм – постійне здобуття нових знань як лікарями, так і здобувачами освіти, як учасниками діагностичного процесу за допомогою клінічних розборів реальних випадків успішної або неуспішної діагностики, внутрішні онлайн-конференції випадків, діагностична суть яких залишається невстановленою більш ніж за 3–4 міс за допомогою консилиумів. Отримання нових теоретичних знань зі світового та особистого досвіду діагностики та ведення пацієнтів із генетичною патологією завдяки функціональній взаємодії з відповідними професіоналами за принципом Міждисциплінарної команди (ВООЗ).

ЦІННОСТІ

Розвиток та інновації – універсальність надання медико-генетичної допомоги та її персоналізація, впровадження інноваційних технологій діагностики і лікування на рівні світових стандартів та використання втілених і застосованих на практиці методичних рекомендацій, адаптованих в об'єднанні задля викладацького процесу.

Робота в команді – внесок кожного співробітника в досягнення поставлених завдань (індикаторів), дотримання медичної етики, деонтології, вдосконалення якості медичних послуг та викладацького рівня.

Співчуття і повага – кожен пацієнт і здобувач знань заслуговує на увагу, співчуття і повагу його особистості, незалежно від статі, віку, національності, мови спілкування, раси, добробуту.

ЦІННОСТІ

Надійність – надання нових знань, медичної допомоги пацієнтам постійно, без перерви на війну та вірусну агресію.

Відповідальність – необхідність відповідати за свої дії.

Колегіальність – постійний самоаналіз і співробітництво, а також створення системи довіри на основі паритету відповідальності й обсягу роботи.

Відкритість – дотримання принципів чесності і порядності в особистих і колективних діях.

Конфіденційність – абсолютне збереження "лікарської таємниці".



На прикладі конкретних спостережень можливо побачити порядок дій лікаря та викладача, які забезпечують доказовий варіант надання конкретного догляду за сім'ями зі складними захворюваннями з підозрою на спадкову патологію.

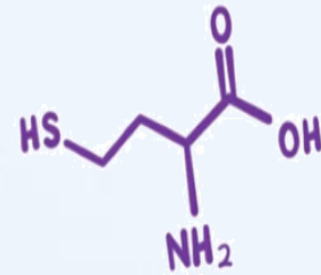
Починаються демонстрації з отримання класичних складових медичної інформації задля пошуку першопричини складних коморбідних станів у дітей із загальними ознаками порушень нервово-психічного розвитку на прикладі спадкових метаболічних захворювань.

У вигляді клінічного зразка взяте поширене в Україні метаболічне порушення – гомоцистинурія (ГЦУ), частота якої має високу розбіжність залежно від форми ГЦУ.

Попередні наукові дослідження з вивчення частоти всіх видів і форм порушення обміну амінокислоти метіоніну та її похідних, проведене саме вперше в Україні командою дослідників ФОГ разом із професором Рубеном Маталоном (Техаський університет, США) Гречаніною О., Гречаніною Ю., Гусар В., Васильєвою О., Озеровою Л., Микитенко Н.

Частота цього різновиду спадкового порушення висока. І висока частота носійства цього клінічно поліморфного захворювання, до якого в різних варіаціях залучаються майже всі органи і системи людського організму. Важливість так званого фолатно-метіонінового циклу в житті кожної людини неоціненна, він створює найважливішу систему – метилювання, основу епігенетики.

Гомоцистинурія (ГЦУ) – генетично гетерогенне спадкове захворювання з групи аміноацидопатій, обумовлене порушенням метаболізму сірковмісних амінокислот, в першу чергу, метіоніну. Головним маркером є підвищення рівня гомоцистеїну при тому, що профіль амінокислот при різних формах ГЦУ значно відрізняється.



HOMOCYSTEINURIA

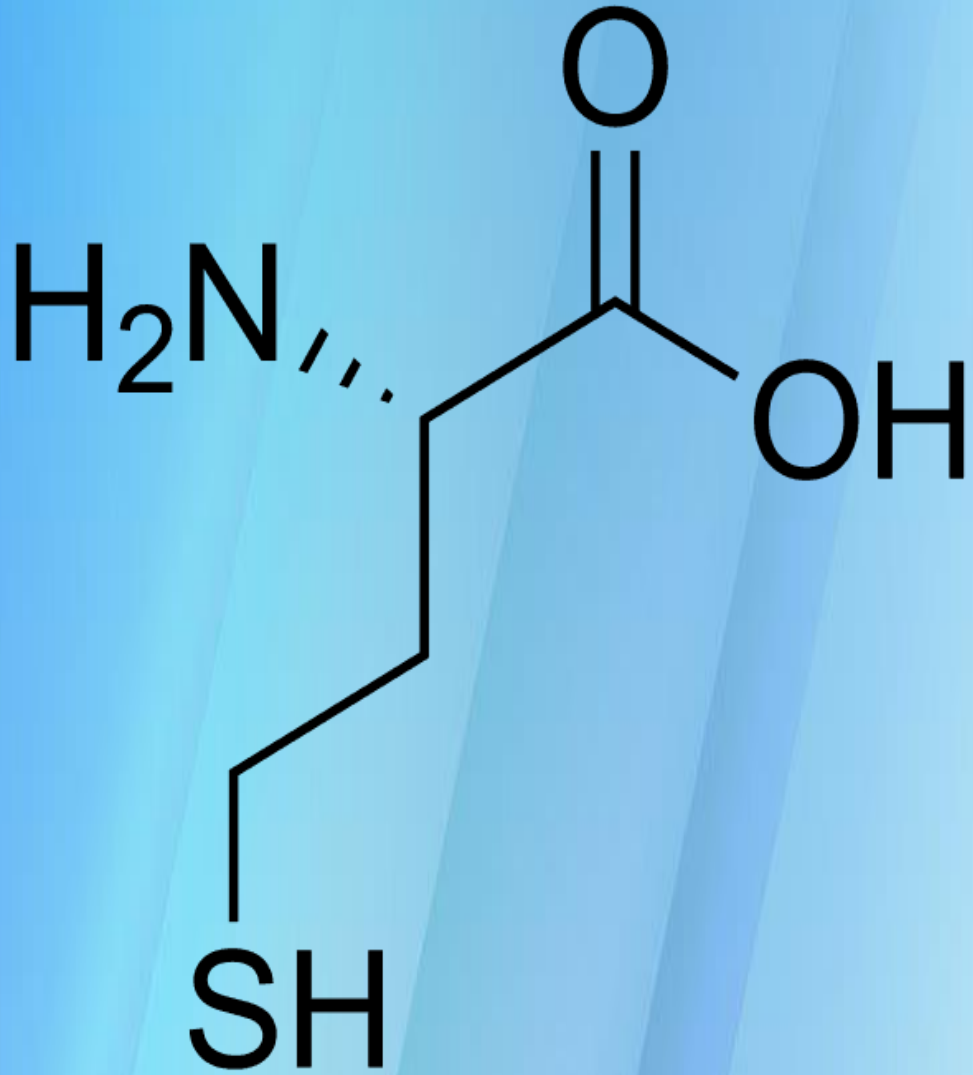
"HOMOCYSTEINE"
= METABOLITE of METHIONINE
SUBSTANCE in URINE

* ↑↑↑ HOMOCYSTEINE in URINE

* OTHER PROBLEMS in:

- ~ CONNECTIVE TISSUE
- ~ MUSCLES
- ~ BRAIN
- ~ HEAR





Вперше ГЦУ було описана в 1962 р. Джеррітсеном та співробітниками (США), Карсоном та Нейлом (Північна Ірландія). В обох випадках пацієнтів досліджували у зв'язку із розумовою відсталістю.

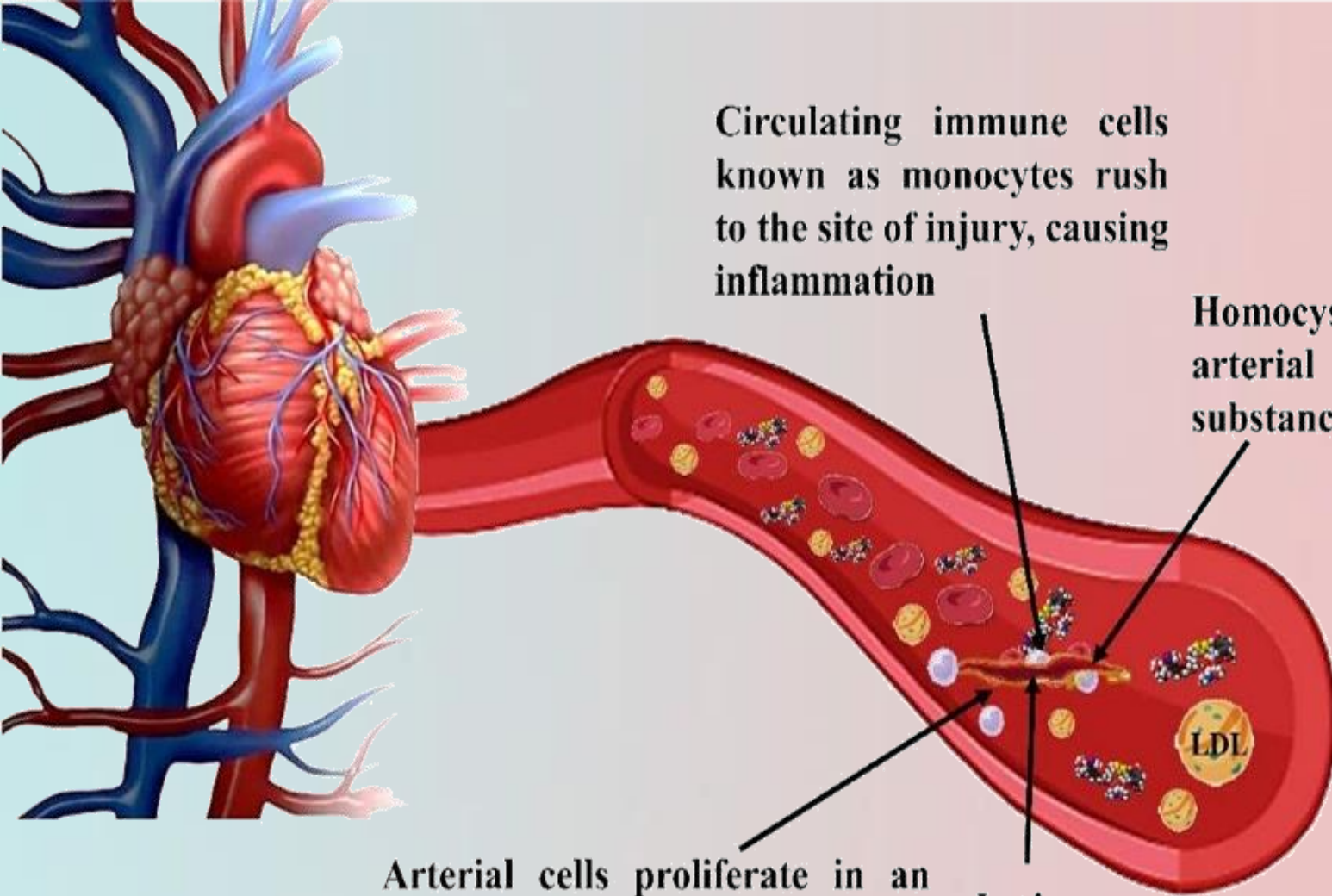
Частота виявлення класичної гомоцистинурії,
спричиненою мутацією гену ферменту цистатіонін бета синтаза (CBS)
у світі нерівномірна: у середньому становить 1:34 000 новонароджених,
у країнах, де проводять скринінг з виявлення ГЦУ,
показник варіює від 58 000 до 1 000 000 (Японія)



ГЦУ частіше діагностується при окремих проявах порушення різних органів:

- дисфункції щитовидної залози;
- хронічній гіперглікемії;
- онкогематологічних захворюваннях;
- псоріазі;
- палінні (за наявними даними, кожна випалена за день сигарета збільшує рівень гомоцистеїну на 1 % у жінок та на 0,5 % – у чоловіків)
- зловживанні кави (у осіб, які вживають більше шести чашок кави на день, рівень гомоцистеїну на 2–3 мкмоль/л вище, ніж у тих, хто не п'є кави, оскільки кофеїн здатний пригнічувати метіонінсинтазу).





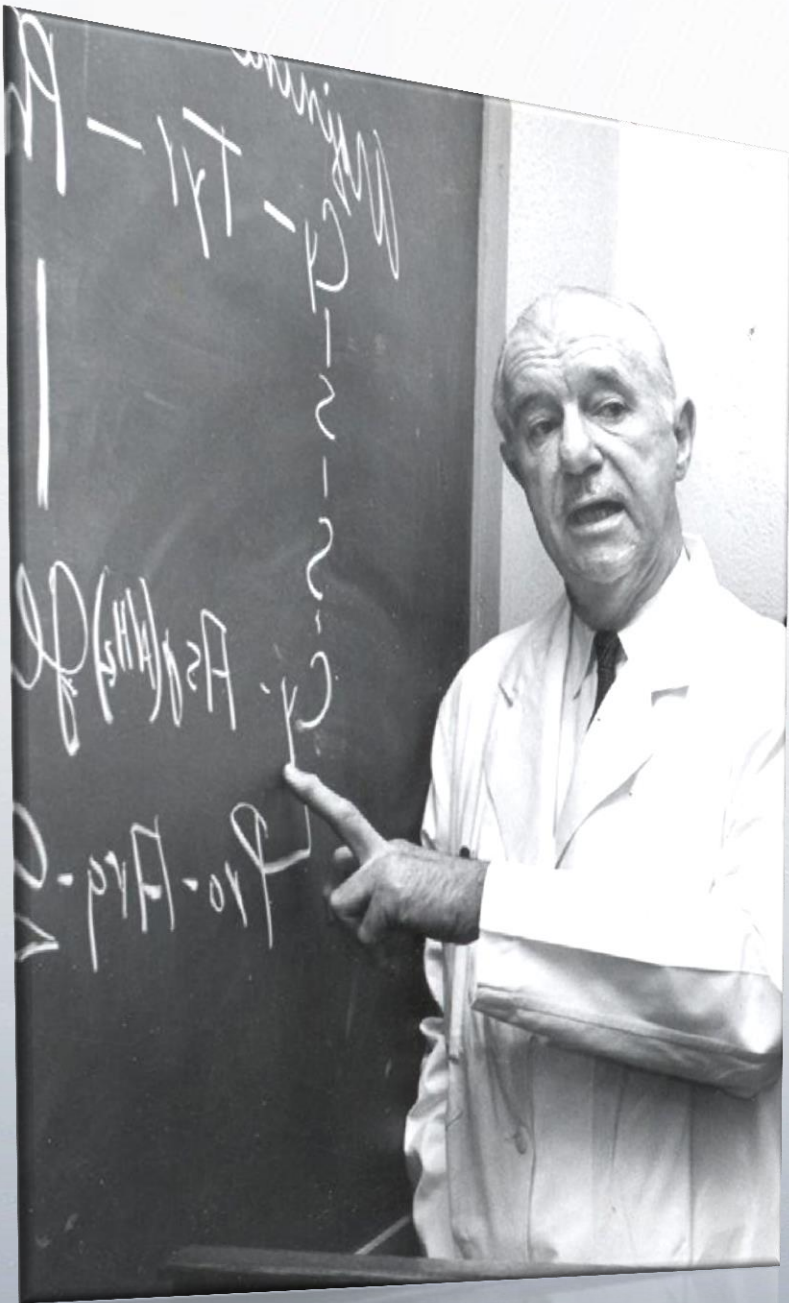
Circulating immune cells known as monocytes rush to the site of injury, causing inflammation

Homocysteine injures the arterial wall, and fatty substances accumulate

Arterial cells proliferate in an effort to heal the lesion, causing plaque to form on the vessel lining.

Lesion

Високий рівень гомоцистеїну в плазмі крові потрібно розглядати як фактор ризику розвитку як атеросклеротичного, так і тромбогенного ураження судин.



ГОМОЦИСТЕЇН

Біохімік Вінсент дю Вінью / Vincent du Vigneaud (18.05.1901 – 11.12.1978) вперше синтезував нову, раніше невідому амінокислоту шляхом впливу на метіонін сірчаною кислотою. Отримане з'єднання відрізнялося від цистеїну на один вуглецевий атом і тому було названо "гомоцистеїн" (1932–1933).

Гомоцистеїн (ГЦ) є неструктурною дисульфідною амінокислотою з однією метиленовою групою. Він синтезується з метіоніну видаленням термінальної метильної групи. Важливо відмітити, що гомоцистеїн не надходить з їжею, не є вітаміном і не входить до складу білків організму людини. В нормі гомоцистеїн синтезується з метіоніну у багатостадійному процесі.



У нормі ГЦ знаходиться в клітинах у низьких концентраціях – < 1 мкмоль/л і в плазмі – $5-15$ мкмоль/л. Однак вважається, що рівні $6,3$ мкмоль/л становлять підвищений ризик. Кожні 5 мкмоль/л можуть збільшити ризик ішемічної хвороби серця приблизно на 20% , також підвищення його рівня в сироватці крові призводить до утворення некротичних дегенеративних ділянок у нирках, селезінці, слизовій оболонці шлунка, кістковій системі, судинах, пошкодженні інтими артерій середнього або крупного калібру з наступною агрегацією на ній тромбоцитів.

До патологічного нагромадження гомоцистеїну можуть призводити як генетично детерміновані дефекти у ферментах, так і нестача вітамінів В6, В9, В12 та фолієвої кислоти у харчовому раціоні. Крім того, підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові може спостерігатися при тривалому прийомі деяких препаратів, їх впливом на шлях метаболізму гомоцистеїну, що вимагають участі вітамінів як кофакторів або субстратів ферментів. Рівень ГЦ підвищує збагачена білком їжа в сироватці крові на 10–15 % через 6–8 год, що пояснює вищі показники гомоцистеїну увечері.

В 6

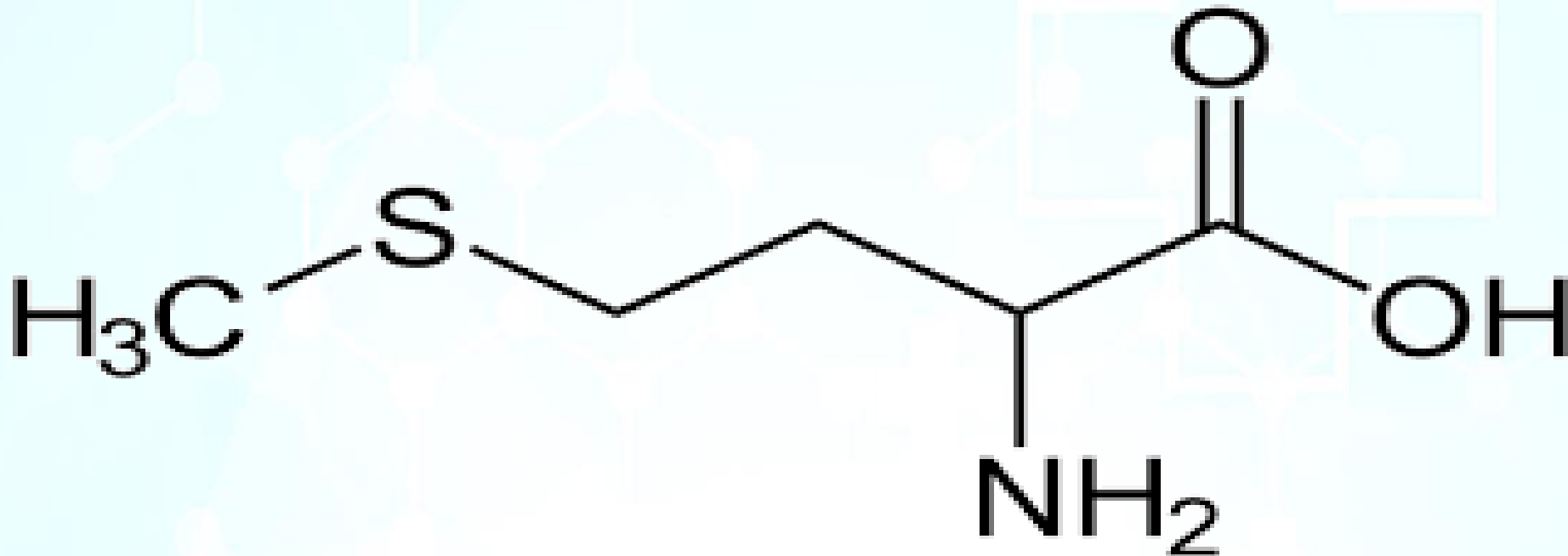
В 9

В 12

ВАЖЛИВІ, ЯК ТРИ
ОСНОВНІ КОЛЬОРИ

МЕТІОНІН

Метіонін є однією з дев'яти незамінних амінокислот і єдиною сірковмісною, яка слугує попередником для всіх інших сірковмісних амінокислот та їх похідних. Метіонін безперервно регенерується з гомоцистеїну через одновуглецевий метаболізм.



Метіонін має унікальні функції:

- бере участь у реакціях трансметилювання;
- слугує донором метильних груп у синтезі біологічно активних речовин;
- бере участь у синтезі нуклеїнових кислот.

Метіонін є акцептором метилу для 5-метилтетрагідрофолат-гомоцистеїн-метилтрансферази (метіонін-синтази) в єдиній реакції, а також є метильним акцептором у катаболізмі бетаїну

Класифікація ГЦУ:

Клініко-генетичні форми гомоцистинурії

- Гомоцистинурія обумовлена порушенням транссульфурації (класична гомоцистинурія):
 - В6-залежна
 - В6-резистентна
- Гомоцистинурія обумовлена порушенням реметилювання

Ступені тяжкості ГЦУ:

- легка – 15–30 мкмоль/л;
- середня – 31–100 мкмоль/л;
- тяжка – > 100 мкмоль/л

СУЧАСНА КЛАСИФІКАЦІЯ ГЦУ З ГЕНЕТИЧНИМИ ТА БІОХІМІЧНИМИ ДЕФЕКТАМИ

Захворювання (номер OMIM)	Дефіцит ферменту	Ген (локус)	Тип успадкування
Класична гомоцистинурія (# 236200)	Цистатіонін бета-синтаза	CBS (21q22.3)	AR
Тяжка форма дефіциту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) (# 236250)	Метилентетрагідрофолатредуктаза	MTHFR (1p36.22)	AR
Метилмалонова ацидурія та гомоцистинурія, тип cblC (# 277400)	Метилмалоніл-КоА мутаза та метіонінсинтаза – активність ферментів порушується вторинно через відсутність кофактора	MMACHC (1p34.1)	AR
Метилмалонова ацидурія та гомоцистинурія, тип cblC, дигенний (epi-cblC # 277400)	Метилмалоніл-КоА мутаза та метіонінсинтаза – активність ферментів порушується вторинно через відсутність кофактора	PRDX1 (1p34.1) MAHCC (1p34.1)	AR
Метилмалонова ацидурія та гомоцистинурія, тип cblD (# 277410)	Метилмалоніл-КоА мутаза та метіонінсинтаза – активність ферментів порушується вторинно через відсутність кофактора	MMADHC (2q23.2)	AR

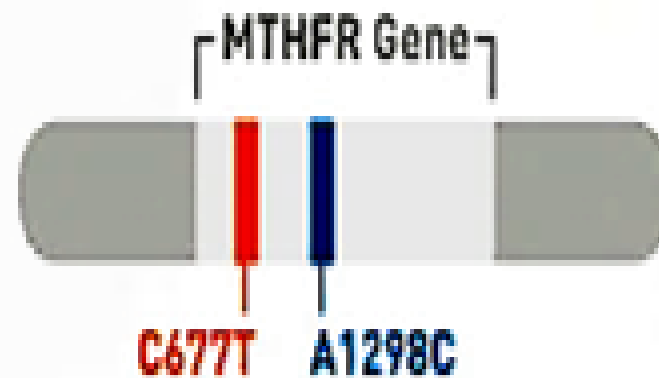
Захворювання (номер OMIM)	Дефіцит ферменту	Ген (локус)	Тип успадкування
Гомоцистинурія-мегалобластна анемія, тип cыE (# 236270)	Редуктаза метіонінсинтази – активність ферменту порушується вторинно через відсутність кофактора	MTRR (5p15.31)	AP
Метилмалонова ацидурія та гомоцистинурія, тип cыF (# 277380)	Метилмалоніл-КоА мутаза та метіонінсинтаза – активність ферментів порушується вторинно через відсутність кофактора	LMBRD1 (6q13)	AP
Гомоцистинурія-мегалобластна анемія, тип cыG (# 250940)	Метіонінсинтаза – активність ферменту порушується вторинно через відсутність кофактора	MTR (1q43)	AP
Метилмалонова ацидурія та гомоцистинурія, тип cыJ (# 614857)	Метилмалоніл-КоА-мутаза та метіонінсинтаза – активність ферментів порушується вторинно через відсутність кофактора	ABCD4 (14q24.3)	AP
Метилмалонова ацидурія та гомоцистинурія, тип cыX (# 309541)	Транскрипційна регуляція мМАСНС. Метилмалоніл-КоА мутаза та метіонінсинтаза – активність ферментів порушується вторинно через відсутність кофактора	HCFC1 (Xq28)	XP
Дефіцит метилен-тетрагідрофолат дегідрогенази (# 617780)	5,10-метилен-тетрагідрофолат дегідрогеназа, 5,10-метеніл-тетрагідрофолат циклогідролаза, 10-формілтетрагідрофолат синтетаза	MTHFD1 (14q23.3)	AP
Дефіцит транскобаламіну II (# 275350)	Транскобаламін, клітинна доставка cыI	TCN2 (22q12.2)	AP
Метилмалонова ацидурія та гомоцистинурія, тип TcыR (# 613646)	TcыR клітинний рецептор	CD320 (19p13.2)	AP

Критерії постановки діагнозу класичної форми гомоцистинурії, пов'язаної з мутаціями гена CBS:

- Фенотипові особливості: м'яке світле волосся, легкий рум'янець на щоках, блакитний колір райдужки, кіфосколіоз, деформація грудної клітини.
- Морфаноподібний фенотип: високий зріст, астенична тілобудова, довгі тонкі кінцівки, арахнодактилія кистей та ступень.
- Підвивих кришталика, катаракта.
- Парези, паралічі.
- порушення ходи.
- Підвищення рівня метіоніну в сироватці крові та сечі.
- Зниження цистину в сироватці крові та сечі.
- Мутації гена CBS.
- Підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові

Критерії постановки діагнозу гомоцистинурії, обумовленої дефіцитом МТНFR:

- При ранній маніфестації: мікроцефалія, порушення набору ваги, порушення вигодовування, блідість шкірних покривів, апное, м'язова гіпотонія, затримка психомоторного розвитку, судоми.
- При пізній маніфестації: психіатричні порушення, когнітивні порушення, атаксія, парепарез/тетрапарез спастичний, екстрапірамідні порушення, парестезії.
- Високий рівень гомоцистеїну.
- Знижений або нормальний рівень метіоніну.
- Нормальний рівень метилмалонової кислоти.
- Мутації гена МТНFR



Оскільки у скаргах пацієнтів із порушенням нервово-психічного розвитку присутні багаточисельні вказівки на різні ураження багатьох органів і систем, збір анамнестичних даних і оцінка статусу на час звернення набуває необхідності глибокого вивчення усіх органів і систем за схемою соматогенетичного дослідження із синдромологічним аналізом.

Ця схема свого часу була розроблена нами на основі класичної морфологічної оцінки як хворого пацієнта, так і на підставі постмортальної системи оцінки.

Виходячи з рівня сучасної оцінки за допомогою клінічного секвенування, збір скарг, як і оцінка потенціальних тригерних факторів, набуває найважливішого значення, бо саме такий ретельний аналіз проявів хвороби ми в подальшому будемо зіставляти з фенотиповою оцінкою генома задля точної діагностики.

ПАЦІЄНТ А. 5 років

Скарги на:

- затримку мовного розвитку
- розумову відсталість
- порушення координації
- хиткість при ходьбі
- головні болі з відчуттям тиску на очі
- короткозорість
- гіперактивність
- підвищену збудливість
- інструкції виконує вибірково
- часті вірусні захворювання

АНАМНЕЗ ЖИТТЯ

Дитина від третьої вагітності других пологів (перша вагітність завмерла, друга вагітність – дівчинка).

Вагітність перебігала без ускладнень.

Пологи на 36-му тижні вагітності.

Вага при народженні 3 400 г, зріст 52 см.

Розвивався згідно з віковими етапами.

АНАМНЕЗ ЗАХВОРЮВАННЯ

- ❖ 20.03.2023 – головний біль, біль у животі, блювання дворазово.
- ❖ Після цього блювання було одноразово 05.04.2023.
- ❖ Стаціонарне лікування за місцем проживання без ефекту.
- ❖ З погіршенням стану проведено консультацію та госпіталізовано до НДСЛ "Охматдит"
- ❖ З 06.04.2023 по 15.07.2023 стаціонарне лікування.
- ❖ Встановлений діагноз: ***Постковідний синдром. ЕБВ – інфекція, фаза реплікації. Тромбоз верхнього сагітального, лівого поперечного, сигмоподібного синусів, окремих поверхневих кортикальних вен.***



На тлі терапії (фраксипарин, ксарелто, вазапростан, судинні препарати) стан дитини з позитивною динамікою, виписана під амбулаторне спостереження. У клініці зберігалася помірна хиткість при ході.



З метою уточнюючої діагностики використаний пошук візуальних біомаркерів.

МРТ головного мозку від 01.09.2023: порівняно з 22.06.2023 – стабільні хронічні тромботичні нашарування у верхньому сагітальному синусі на рівні стоку з ознаками сповільнення току; потовщення дуплікатури ТМО, частковий тромбоз одиничної кортикальної вени справа.

Поява дифузного посилення лептоменінгеального судинного рисунка супра- та субтенторіально – враховуючи клінічні дані, не можна виключити появу менінгіту. Зберігається розширення лікворних просторів зорових нервів, медіалізації кришталиків, розширення перивазальних просторів. Мінімальні зміни сигналу в кортикальних відділах півкуль та зубчастих ядрах мозочка (судинного, постзапального характеру).



НАЦІОНАЛЬНА
ДИТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ
«ОХМАТДИТ»

У заключенні з виписки з НДСЛ "ОХМАТДИТ" МОЗ України
від 28.11.2023 встановлено діагноз:

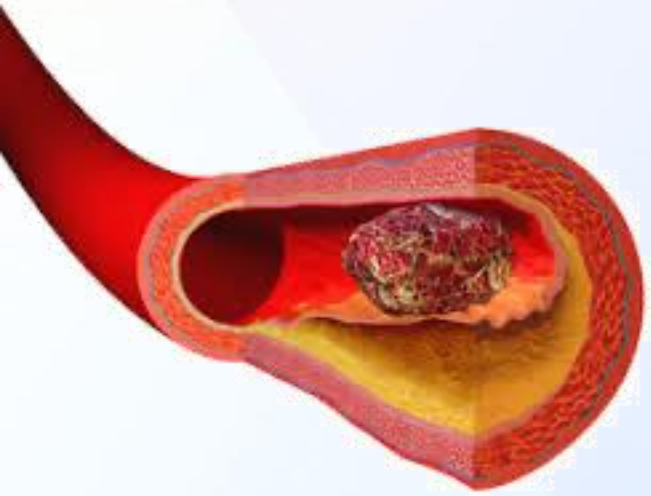
Спадкове порушення обміну сірковмісних амінокислот:

Гомоцистинурія внаслідок дефіциту цистатіонін-бета-

синтази, аутосомно-рецесивний тип успадкування.



МРТ головного мозку від 07.02.2024: порівняно з 01.09.2023 – погіршення диференціації відомих хронічних тромботичних нашарувань у верхньому сагітальному синусі та на рівні стоку, зберігаються зміни сигналу в даних зонах та ознаки сповільнення току (вірогідно наслідки тромбозу, сповільнена реканалізація), зміни конвекситальних вен. Зберігається розширення перивазальних просторів, розширення лікворних просторів зорових нервів, непрямі ознаки набряку ДЗН. Медіальна сублюксація та атипова форма кришталиків – може бути вродженого, системного характеру (зокрема на тлі гомоцистинурії).

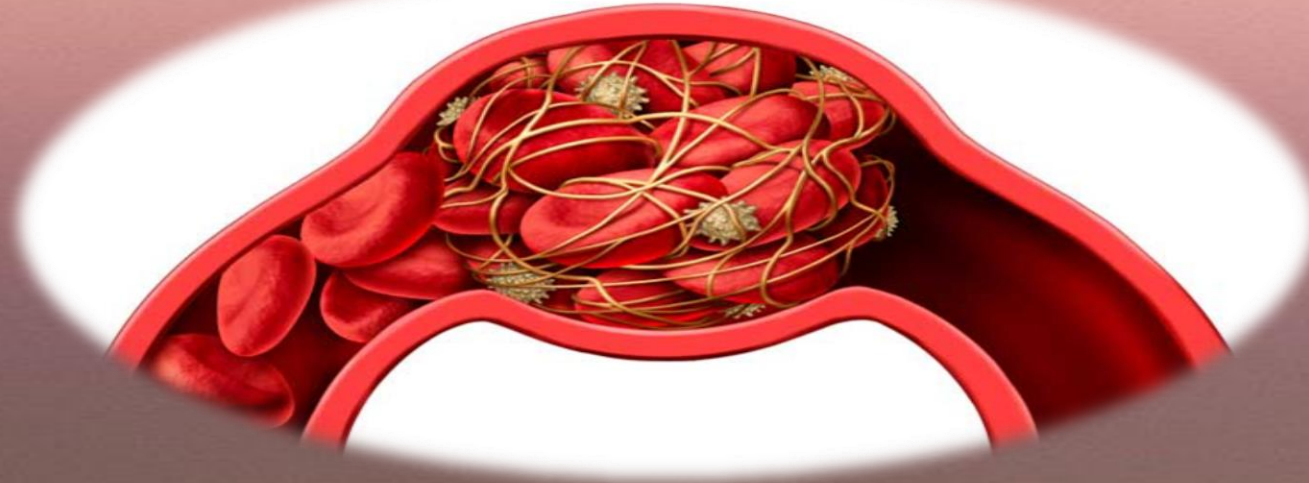


НДСЛ "ОХМАТДИТ" МОЗ України
від січня 2024 встановлено діагноз:

*Негнійний тромбоз внутрішньочерепної венозної системи.
Постковідний синдром. ЕБВ – інфекція, фаза?
Тромбоз верхнього сагітального,
лівого поперечного, сигмоподібного синусів,
окремих поверхневих кортикальних вен
на етапах зворотного розвитку.*



За даними МРТ головного мозку, МР-ангіографії, МР-спектроскопії від 19.07.2024: порівняно з попередніми дослідженнями зберігаються ознаки сповільнення току сегментів верхнього сагітального синусу, зміни конвекситальних вен (вірогідно наслідки тромбозу, сповільнена реканалізація). Без змін залишаються розширення перивазальних просторів, розширення лікворних просторів зорових нервів, непрямі ознаки набряку ДЗН. Відмічена медіальна сублюксація та атипова форма кришталиків – може бути вродженого, системного характеру (зокрема на тлі гомоцистинурії).



Проведене комбіноване молекулярно-генетичне дослідження як поліморфних варіантів генів ферментів фолатно-метіонінового циклу, згортання крові та інших, так і клінічне екзомне секвенування WES.

Результати молекулярно-генетичного дослідження:

CBS c.430G>C (p.Glu144Gln) гетерозигота ПАТОГЕННИЙ

CBS c.770C>T (stop. Thr257Met) гетерозигота ПАТОГЕННИЙ

UGT1A1 c. 41–40dup (non-coding) гетерозигота ПАТОГЕННИЙ

GRIN2D c. 2945C>T (p.Ala982Val) гетерозигота Невизначеного значення

KMT2A Збільшення (Екзони 27–36) кількість копій = 3 Невизначеного значення

ACADS c. 625G>A (p.Gly209Ser) гомозиготний Доброякісний (повідомлювальний варіант)

CHIT1 c. 304G>A (p.Gly102Ser) гетерозигота Доброякісний (повідомлювальний варіант)

FAH c. 1021C>T (p.Arg341Trp) гетерозигота Доброякісний (псевдодефіцитний алель)

GALC c. 1685T>C (p.Ile562Thr) гомозиготний Доброякісний (псевдодефіцитний алель)

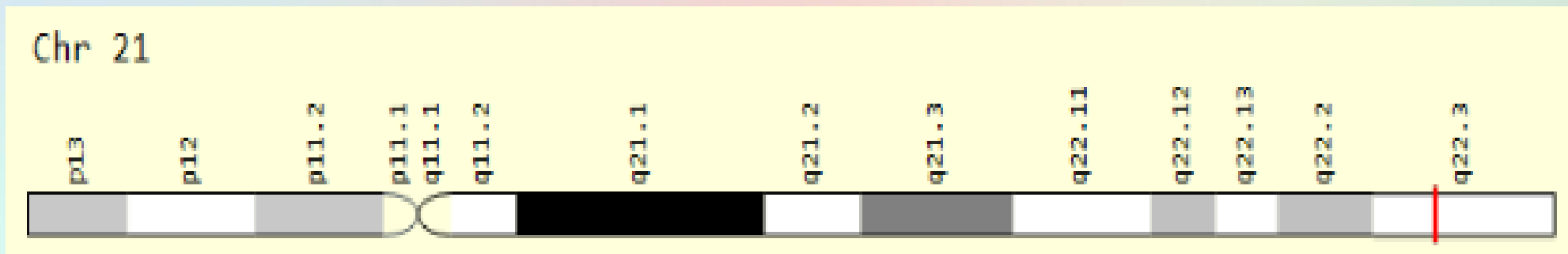
GALC c. 550CT (p.Arg184Cys) гетерозигота Доброякісний (псевдодефіцитний алель)

Біотехнологом Д. В. Школьніковою разом із О. Я. Гречаніною
проведений генетичний аналіз і генетичний звіт
отриманих результатів молекулярно-генетичного дослідження
з метою пошуку можливих механізмів впливу
на ступінь експресії генів та їх взаємодії,
тобто лікування через нормалізацію
виявлених біомаркерів як фізичних, так і біохімічних.

CBS
с . 430G>C (p.Glu144Gln)
гетерозигота
ПАТОГЕННИЙ

CBS
с. 770C>T (p.Thr257Met)
гетерозигота
ПАТОГЕННИЙ

Білок, кодований цим геном, діє як гомотетрамер, каталізуючи перетворення гомоцистеїну в цистатіонін, що є першим кроком у шляху транссульфурації. Кодований білок алостерично активується аденозилметіоном і використовує піридоксальфосфат як кофактор. Дефект цього гена може спричинити дефіцит цистатіонін-бета-синтази, що призводить до гомоцистинурії. Цей ген носить у собі значну роль у клітинному виробництві сірководню [RefSeq, лютий 2016 р.]



Згідно з каталогом GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=CBS>) біомаркерами для цього гена є:

- Рівень бетаїну в плазмі
- Зріст тіла
- Рівень гомоцистеїну
- Визначення метаболітів у сироватці крові
- Вірусне навантаження
- Кількість нейтрофілів
- Кількість мієлоїдних лейкоцитів
- Рівень селену
- Алергічні захворювання
- Індекс маси тіла
- Кількість лейкоцитів
- Шизофренія
- Рівень загального холестерину
- Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності

Молекулярна функція гена

(https://glm.genecards.org/FindGenes?gene=CBS&attribute=ontologies&utm_source=genecards&utm_medium=banner&utm_campaign=genecards&utm_content=banner_ontologies):

- Каталітична активність
- Активність цистатіонін бета-синтази
- Забезпечує зв'язування з білками
- Ліазна активність
- Забезпечує зв'язування кисню
- Забезпечує зв'язування ферментів
- Забезпечує зв'язування гема
- Забезпечує зв'язування піридоксальфосфату
- Забезпечує зв'язування убіквітину з білковою лігазою
- Забезпечує активність гомодимеризації білка
- Забезпечує зв'язування іонів металу
- Забезпечує активність нітритредуктази (утворення NO)
- Забезпечує зв'язування оксиду азоту
- Забезпечує модифіковане зв'язування амінокислот
- Забезпечує зв'язування S-аденозил-L-метіоніну



Фенотип

(https://glm.genecards.org/FindGenes?gene=CBS&attribute=phenotypes&utm_source=genecards&utm_medium=banner&utm_campaign=genecards&utm_content=banner_phenotypes):

- Глобальна затримка розвитку
- Епілепсія
- Cutis marmorata
- Остеопороз
- Інтелектуальна недостатність
- Гіпертонія
- Rectus carinatum
- Воронкоподібна грудна клітина
- Депресія
- Нетипова поведінка
- Психоз
- Скупченість зубів
- Ектопія кришталика

Атрофія зорового нерва

- Амбліопія
- Початок з неонатального періоду
- **Підвищений рівень печінкових трансаміназ**
- порушення зору
- Короткозорість
- Відшарування сітківки ока
- Високий зріст/непропорційно високий зріст
- Катаракта
- Глаукома
- Кіфосколіоз
- Сколіоз
- **Знижена активність цистатіонін-бета-синтази у культивованих фібробластах**
- Кіфоз

- **Підвищений рівень метіоніну в крові**

- Високе дугоподібне піднебіння
- Обмеження рухливості суглобів
- Розлад особистості
- Пахова грижа
- Аутосомно-рецесивне успадкування
- Грижа
- Genu valgum
- Підшкірний крововилив
- Венозний тромбоз
- Тромбоемболія
- Аномалія пігментації сітківки
- Рідке волосся на голові
- Панкреатит
- Інфаркт міокарда
- Пролапс мітрального клапана
- Гіпопігментація шкіри
- Перебільшена увігнутість передньої або задньої поверхні тіла хребця, тобто верхня і нижня кінцеві пластинки хребця вдавнені всередину
- Поганий набір ваги
- Арахнодактилія «павукові пальці»
- Артеріальний тромбоз

- Артеріозна мальформація
- Порушення обміну амінокислот
- Геміплегія/геміпарез
- Гепатомегалія
- Стеатоз печінки
- Інсульт
- Генералізований остеопороз
- Підвивих кришталіка
- Кропив'янка
- Підвищена частота переломів
- Церебральна ішемія
- **Рівень метіоніну в сечі вище верхньої межі норми**
- Ламке волосся
- Шлунково-кишковий крововилив
- Легенева емболія
- Внутрішньочерепний крововилив
- **Гіпергомоцистинемія**
- Гомоцистинурія
- Варикозне розширення вен стравоходу
- Анорексія

Біологічні процеси

(https://glm.genecards.org/FindGenes?gene=CBS&attribute=ontologies&utm_source=genecards&utm_medium=banner&utm_campaign=genecards&utm_content=banner_ontologies):

- Бере участь в ендохондральному окостенінні
- Бере участь у ремоделюванні кровоносних судин
- Метаболічний процес цистеїну
- Бере участь у процесі біосинтезу цистеїну із серину
- Бере участь у метаболічному та катаболічному процесі L-серину
- Бере участь у метаболічному процесі супероксиду
- Метаболічний процес
- Процес біосинтезу амінокислот
- Бере участь у регуляції передачі сигналу, опосередкованого оксидом азоту
- Бере участь у процесі біосинтезу цистеїну через цистатіонін
- Бере участь у процесі біосинтезу цистеїну
- Бере участь у транссульфурації
- Бере участь у катаболічному процесі L-цистеїну
- Бере участь у морфогенезі мозочка
- Реакція на рівень поживних речовин
- Бере участь у захисті ДНК
- Бере участь у негативній регуляції апоптозу
- Бере участь у катаболічному та метаболічному процесі гомоцистеїну
- Бере участь у відповіді на фолієву кислоту
- Бере участь у відповіді клітин на гіпоксію
- Бере участь у підтримці діаметра кровоносних судин

Захворювання

(<http://www.malacards.org/search/results?q=CBS>):

- Гомоцистинурія внаслідок дефіциту цистатіонін-бета-синтази
- Гомоцистинурія
- Гіпергомоцистеїнемія
- Гомоцистеїнемія
- Аневризма аорти, сімейна торакальна 4-й тип
- Сімейний тип аневризми грудної аорти та розшарування аорти
- Захворювання сполучної тканини
- Сімейна ектопія Lentis
- Остеосаркома кістки
- Дефіцит вітаміну B12
- Синдром Елерса–Данлоса, судинний тип
- Ектопія Lentis 1, ізольована, аутосомно-домінантна
- Синдром Марфана
- Ангіопатія, спадкова, з нефропатією, аневризмами та м'язовими судомами
- Хвороба Моя-Моя
- Синдром Аневризми аорти Лойса-Дітца
- Бічний аміотрофічний склероз 1

- Аутосомно-домінантна атрофія зорового нерва, класична форма
- Аневризма аорти
- Синдром Елерса–Данлоса
- Дефіцит 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-ліази
- Абдомінальне ожиріння-метаболічний синдром 1
- Гіперінсулінемічна гіпоглікемія, сімейна, 2
- Синдром артеріальної звивистості
- Спадковий легеневий альвеолярний протеїноз
- Рідкісна генетична хвороба нирок
- Вроджене порушення деглікозилювання 1
- Дефект серцевої провідності
- Епілепсія
- Дефіцит карнітин-пальмітоїлтрансферази II, інфантильна форма
- Дефіцит 3-метилкротоніл-КоА-карбоксилази
- Розвиткова та епілептична енцефалопатія 29
- Епілепсія, ідіопатична генералізована
- Аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка
- Розлад спектра аутизму
- Алакрина, ахалазія та синдром порушення інтелектуального розвитку

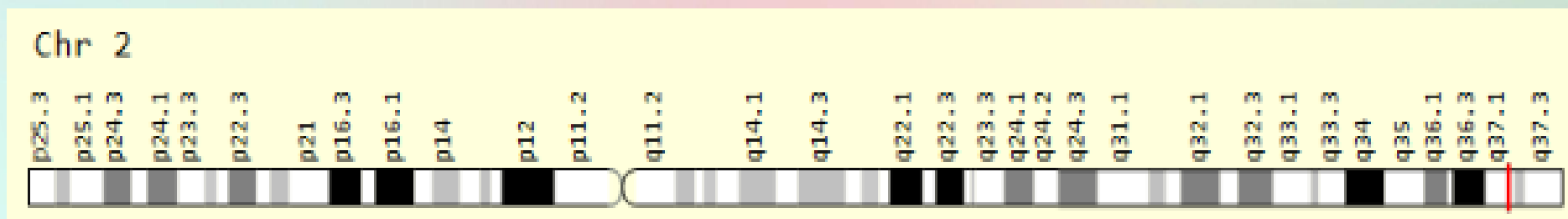
UGT1A1
c.-41_-40dup (Non-coding)
гетерозигота
ПАТОГЕННИЙ

Цей ген кодує UDP-глюкуронозилтрансферазу, фермент шляху глюкуронізації, який перетворює малі ліпофільні молекули, такі як стероїди, білірубін, гормони та ліки, на водорозчинні метаболіти, що виділяються. Цей ген є частиною складного локусу, який кодує кілька UDP-глюкуронозилтрансфераз.

Локус включає тринадцять унікальних альтернативних перших екзонів, за якими слідує чотири загальні екзони.

Чотири з альтернативних перших екзонів вважаються псевдогенами.

Мутації в цьому гені призводять до синдромів Кріглера–Найяра типів I та II і до синдрому Жильбера [RefSeq, липень 2008 р.]





Згідно з каталогом

GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=UGT1A1>)

біомаркерами для цього гену є:

- Рівень білірубіну
- Рівень білівердину
- Вимірювання метаболітів сироватки
- Безсоння
- Вимірювання UDP-глюкуронозилтрансферази 1–6
- Рівень загального холестерину
- Рівень білка крові
- Вимірювання холестерину ліпопротеїдів невисокої щільності
- Гіпербілірубінемія
- Визначення холестерину ліпопротеїнів низької щільності
- Жовчнокам'яна хвороба
- Вимірювання тироксину
- Вимірювання протеїн-тирозинкінази-6
- Відсоток жиру в організмі
- Вимірювання альдостерону
- Вимірювання уратів
- Мінеральна щільність кісткової тканини хребта

Молекулярна функція гену

(https://glm.genecards.org/FindGenes?gene=UGT1A1&attribute=ontologies&utm_source=genecards&utm_medium=banner&utm_campaign=genecards&utm_content=banner_ontologies):

- Забезпечує зв'язування ретиноевої кислоти
- Забезпечує активність інгібіторів ферментів
- Забезпечує зв'язування стероїдів
- Активність UDP-глікозилтрансфери
- Забезпечує активність глюкуронозилтрансфери
- Трансферазна активність
- Активність глікозилтрансфери
- Забезпечує зв'язування ферментів
- Забезпечує активність гомодимеризації та гетеродимеризації білка

Фенотип

(https://glm.genecards.org/FindGenes?gene=UGT1A1&attribute=phenotypes&utm_source=genecards&utm_medium=banner&utm_campaign=genecards&utm_content=banner_phenotypes):

- Затримка мовленнєвого розвитку
- Епілепсія
- Тривала неонатальна жовтяниця
- Жовтяниця
- Інтелектуальна недостатність
- Погіршення/порушення пам'яті
- Знижена тканинна активність UDP-глюкуронілтрансферази
- Підвищена концентрація циркулюючих печінкових трансаміназ
- Порушення слуху
- Неонатальна гіпербілірубінемія
- Параліч окорухового нерва
- Аутосомно-рецесивне успадкування
- Дитяча м'язова гіпотонія
- Печінкова недостатність
- Тремор
- Енцефалопатія
- Захворювання жовчних шляхів
- Некон'югована гіпербілірубінемія
- Неонатальна некон'югована гіпербілірубінемія

Біологічні процеси

(https://glm.genecards.org/FindGenes?gene=UGT1A1&attribute=ontologies&utm_source=genecards&utm_medium=banner&utm_campaign=genecards&utm_content=banner_ontologies):

- Бере участь у розвитку печінки
- Процес ліпідного обміну
- Бере участь у кон'югації білірубіну
- Бере участь у метаболічному процесі ксенобіотиків
- Бере участь у гострофазовій реакції
- Бере участь у реакції на поживні речовини
- Бере участь у метаболічному процесі естрогену
- Відповідь на ксенобіотичний стимул
- Реакція на органічні речовини
- Бере участь у відповіді на ліпополісахариди
- Відповідь на гормональний стимул

- Бере участь у метаболічному процесі ретиноєвої кислоти
- Бере участь у відповіді на голодування
- Реакція на етанол
- Негативна регуляція процесу метаболізму жирних кислот
- Бере участь у негативній регуляції метаболічного процесу стероїдів
- Відповідь на стероїди
- Відповідь на глюкокортикоїди
- Бере участь у клітинній глюкуронізації
- Бере участь у відповіді на глюкокортикоїдний стимул
- Негативна регуляція активності глюкуронозилтрансферази
- Негативна регуляція клітинної глюкуронізації

ЗАХВОРЮВАННЯ

(<http://www.malacards.org/search/results?q=UGT1A1>):

- Синдром Кріглера–Найяра, 1-й тип, 2-й тип
- Синдром Жильбера
- Гіпербілірубінемія, транзиторна сімейна неонатальна
- Порушення обміну білірубіну

Виходячи з клінічних ознак (фенотип пацієнта), оцінки характеру молекулярних проявів (фенотип гену), біологічних функцій гену, використовуються інші види досліджень, які зможуть охарактеризувати окремі гілки метаболізму. Це, перш за все, біохімічне дослідження амінокислот, органічних кислот, ацикларнітинів, мікроелементів, металів, кофакторів і вітамінів, без яких гени не функціонують. Усі додаткові біомаркери носять індивідуальний характер залежно від самої персони – пацієнта.

КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ

	<u>26.06.2019</u>	<u>16.09.2022</u>	<u>09.12.2023</u>	<u>23.12.2023</u>	<u>20.01.2024</u>	<u>06.02.2024</u>	<u>11.05.2024</u>	<u>18.07.2024</u>	<u>22.07.2024</u>
Тромбоцити	↑459×10 ⁹ клітин/л (160,0–390,0)	N	N	N	N	N	N	N	↑476,00×10 ⁹ /л (130–440)
Моноцити	↑13,7 % (2,0–10,0)	↑10 % (3–9)	↑10,7 % (2,0–10,0)	↑9 % (1,5–8,5)	↑13 % (1,5–8,5)	N	↑15,8 % (1,5–8,5)	N	N
Лейкоцити	N	↑18,34×10 ⁹ /л (5–12,0)	↑63,8 % (26,0–60,0)	N	N	N	N	N	N
Нейтрофіли	N	↑13,96×10 ⁹ /л (1,55–6,84)	N	N	↓29 % (40–60)	N	N	N	N
Нейтрофіли	N	N	↓21,4 % (25,0–60,0)	↓23 % (40–60)	N	N	↓29,7 % (40–60)	N	N
Сегментоядерні нейтрофіли	N	↑71 % (30–52)	N	N	N	N	N	↑56 % (30–52)	↓33 % (41–61)
Лімфоцити	N	↓11 % (35–70)	N	↑67 % (25–55)	↑56 % (25–55)	N	51,5 % (25–55)	↓20 % (35–70)	N
Тромбокрит	N	N	N	↑0,382 % (0,14–0,28)	↑0,310 % (0,14–0,28)	↑0,521 % (0,108–0,282)	↑0,409 % (0,14–0,28)	N	N
Низька щільність гемоглобіну	N	N	N	↓0,7 % (1,1–12,1)	↓0,9 % (1,1–12,1)	N	N	N	N

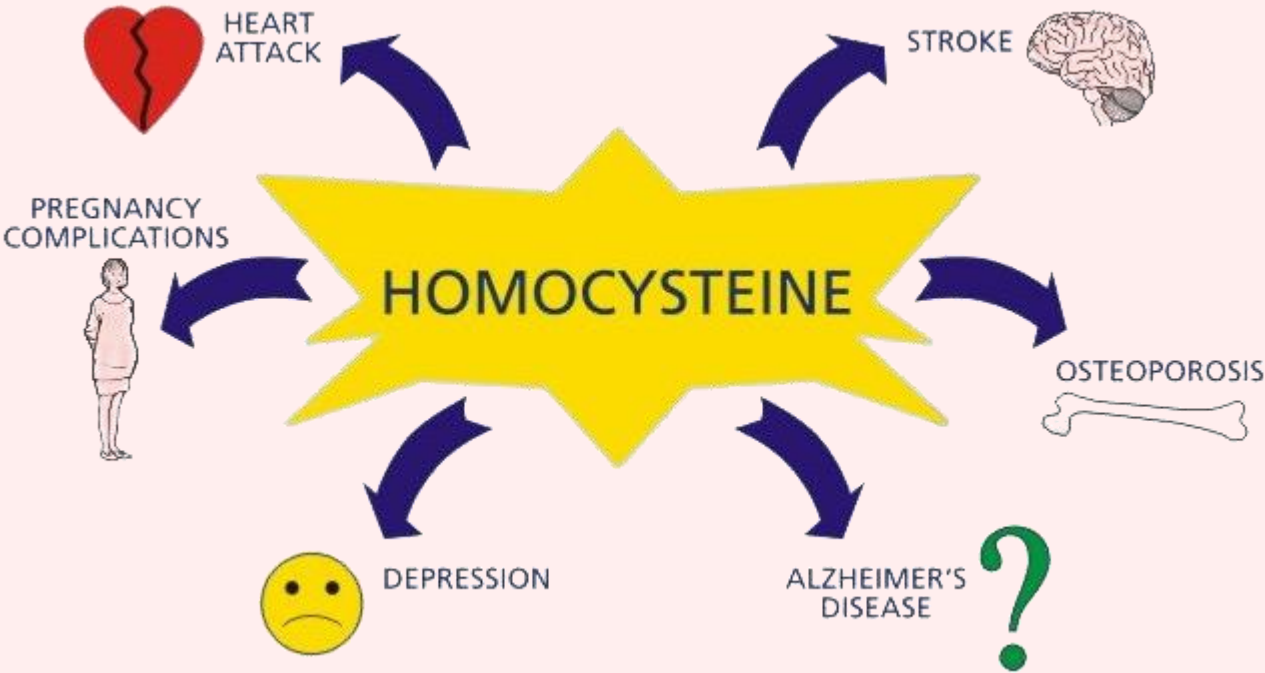
5

Отриманий клінічний аналіз крові в динаміці демонструє типовий характер "вірусної крові".

І є прикладом для поглиблення досліджень.

ГОМОЦИСТЕЇН

<u>22.05.</u> <u>2023</u>	<u>20.09.</u> <u>2023</u>	<u>13.10.</u> <u>2023</u>	<u>27.10.</u> <u>2023</u>	<u>10.11.</u> <u>2023</u>	<u>09.12.</u> <u>2023</u>	<u>23.12.</u> <u>2023</u>	<u>20.01.</u> <u>2024</u>	<u>10.03.</u> <u>2024</u>	<u>11.05.</u> <u>2024</u>	<u>30.06.</u> <u>2024</u>	<u>22.07.</u> <u>2024</u>	<u>07.08.</u> <u>2024</u>
309,4	219,8	314,7	229,5	128,9	152,2	174,0	109,0	107,0	95,9	168,0	>50,0	43,5



Вивчений рівень гомоцистеїну як основного біомаркера порушень метаболізму метіоніну й інших сірковмісних амінокислот продемонстрував тяжкі ураження багатьох гілок метаболізму.

Наявність у дитини ознак латентного інфекційного ураження (на сьогодні воно присутнє у 83–90 % дітей із порушенням нервово-психічного розвитку) потребує обов'язкової оцінки інфекційного статусу.

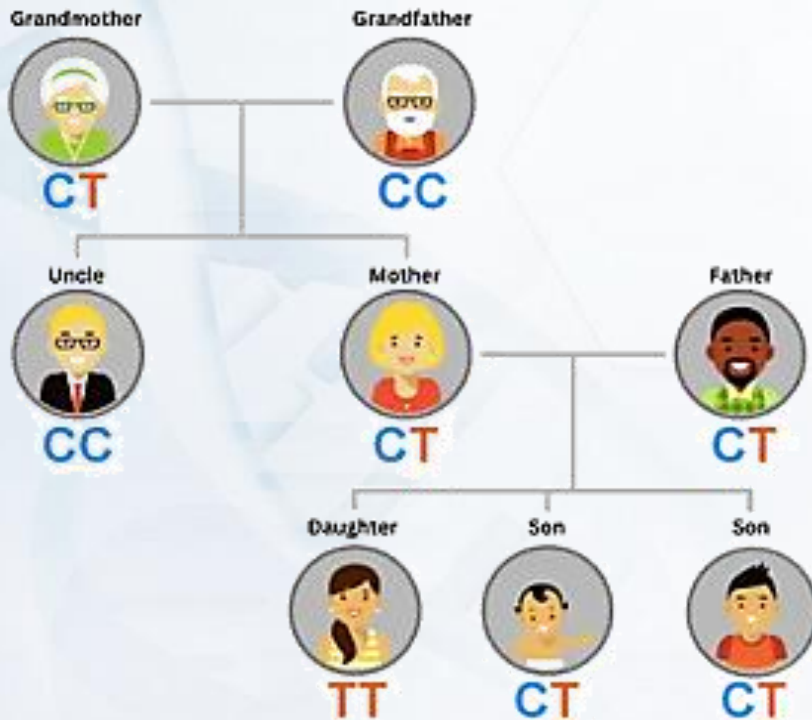
ВІРУСОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ:

<u>16.09.2022:</u>	<u>03.04.2023:</u>	<u>14.08.2023:</u>	<u>20.01.2024:</u>
<p>ВЕБ, антитіла IgM до капсидного антигену – ↑<u>2,214</u> (> 1,10 – позитивний)</p> <p>ВЕБ, антитіла IgG до капсидного антигену – ↑<u>13,335</u> (> 1,10 – позитивний)</p>	<p>ВЕБ, антитіла IgM до капсидного антигену – ↑<u>1,153</u> (> 1,10 – позитивний)</p> <p>ВЕБ, антитіла IgG до капсидного антигену – ↑<u>14,299</u> (> 1,10 – позитивний)</p>	<p>ДНК ВЕБ: <u>виявлено</u> <u>155 копій x 10⁵клітин</u></p>	<p>ВЕБ, антитіла IgM до капсидного антигену – 0,2 (< 0,9 - негативний)</p> <p>ВЕБ, антитіла IgG до капсидного антигену – ↑<u>42,8</u> (> 1,10 – позитивний)</p> <p>Антитіла IgG до ядерного антигену вірусу Епштейн-Барр – ↑<u>77,2</u> (> 1,10 – позитивний)</p>

Сайти фолатно-метіонінового циклу

MTFR (677 C>T) – Гомозиготне носійство

MTRR (66 A>G) – Гомозиготне носійство

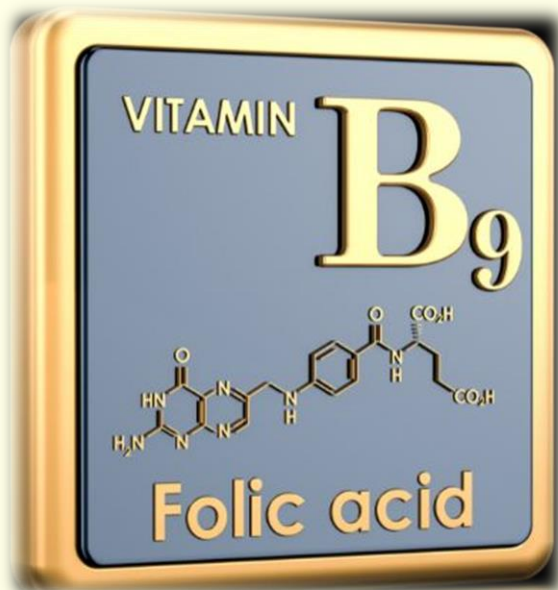


Генетичне тестування спадковості до тромбофілій

Ген F13A1 (103 G>T) – Гетерозиготне носійство

Ген FGB-Фібриноген (455 G>A) – Гетерозиготне носійство

Ген Серпін1, PAI-1 (675 5G>4G) – Гомозиготне носійство



<u>26.09.23</u>	<u>13.10.23</u>	<u>27.10.23</u>	<u>10.11.23</u>	<u>09.12.23</u>	<u>20.01.24</u>	<u>10.03.24</u>	<u>11.05.24</u>	<u>30.06.24</u>	<u>22.07.24</u>
↓ 1,4 нг/мл (3,89–26,8)	8,12 нг/мл (3,89–26,8)	22,8 нг/мл (3,89–26,8)	↑ 32,8 нг/мл (3,89–26,8)	↑ 30,3 нг/мл (3,89–26,8)	18,6 нг/мл (> 5,38)	36,9 нг/мл (> 5,38)	38,5 нг/мл (> 5,38)	33,9 нг/мл (> 5,38)	↑ > 24,00 нг/мл (5,21–20)



VITAMIN B12

<u>22.09.23</u>	<u>10.11.23</u>	<u>09.12.23</u>	<u>23.12.23</u>	<u>20.01.24</u>	<u>10.03.24</u>	<u>11.05.24</u>	<u>30.06.24</u>	<u>22.07.24</u>
314 пг/мл (197,0–771,0)	↑ > 2000 пг/мл (197,0–771,0)	↑ > 2000 пг/мл (197,0–771,0)	↑ 3120 пг/мл (187,0– 883,0)	↑ 3059 пг/мл (187,0–883,0)	883 пг/мл (187–883)	↑ 2907 пг/мл (211–911)	↑ 1178 пг/мл (211–911)	983,60 пг/мл (200–1100)

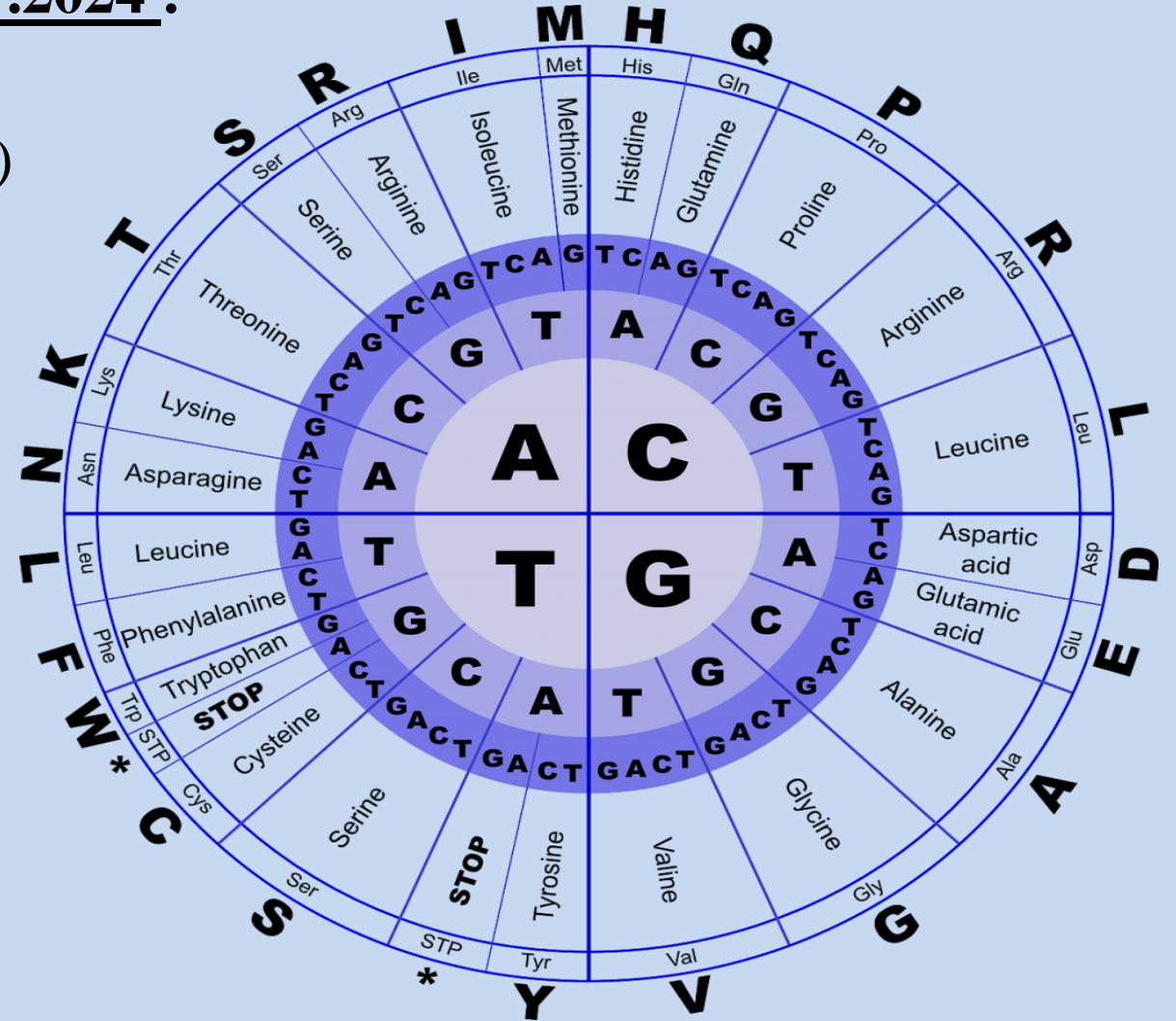
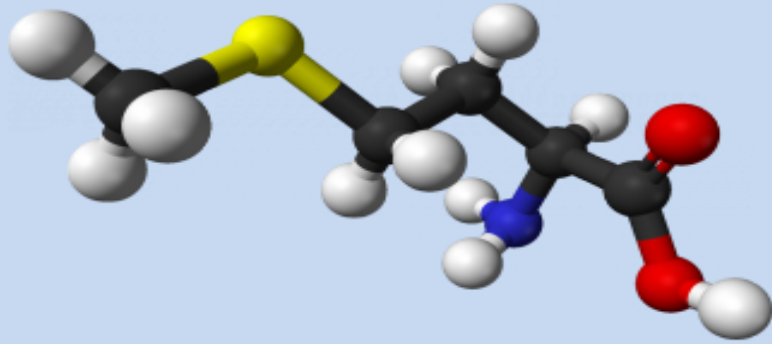
Голотранскобаламін 28.09.2023 : > 150,00 пмоль/л (> 50,00 немає дефіциту B12)

Коронавірус (S спайкового білка SARS-CoV-2, кількісне визначення), антитіла IgG:

<u>10.04.2023</u>	<u>22.05.2023</u>	<u>28.06.2023</u>
Рецептор-зв'язуючий домен S1 спайкового (S) білка SARS-CoV-2: ↑↑ 7569,5 AU/mL (≥ 50,0 – Позитивний результат (виявлені)) Перерахунок SARS-CoV-2 IgG в BAU/mL: ↑↑ 1074,9 BAU/mL (≥ 7,1 – Позитивний результат (виявлені))	Рецептор-зв'язуючий домен S1 спайкового (S) білка SARS-CoV-2: ↑↑ 1342,6 AU/mL (≥ 50,0 – Позитивний результат (виявлені)) Перерахунок SARS-CoV-2 IgG в BAU/mL: ↑↑ 190,6 BAU/mL (≥ 7,1 – Позитивний результат (виявлені))	Рецептор-зв'язуючий домен S1 спайкового (S) білка SARS-CoV-2: ↑↑ 697,4 AU/mL (≥ 50,0 – Позитивний результат виявлені) Перерахунок SARS-CoV-2 IgG в BAU/mL: ↑↑ 99,0 BAU/mL (≥ 7,1 – Позитивний результат (виявлені))

Аналіз вільних амінокислот крові 22.07.2024 :

- ❖ метіонін – $\uparrow 0,048$ ммоль/л (0,011–0,027)
- ❖ таурин – $\uparrow 0,136$ ммоль/л (0,020–0,120)



ІМУНОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ:

У клітинній ланці імунітету відносне зниження субпопуляцій Т-лімфоцитів: CD4-клітин з хелперною активністю і CD8-клітин з кілерно-супресорною активністю. При підборі препаратів *in vitro* стимулюючу дію мали імуноглобулін, бронхо-мунал, умкалор. У гуморальній ланці імунітету підвищення комплементарної активності сироватки, рівня гетерофільних гемолізінів та титрів імуноглобулінів класу А свідчить про наявність запального процесу в слизових.

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ 24.07.2024 :

- Фактор XII – ↓**31,2** (50–150)
- Фактор фон Віллебранда (Ag) – ↑**163,9** ((41–126) (61–157))
- Фактор фон Віллебранда (Activ) – 136 ((38–125) (49–169))
- Протеїн С – ↓**57** (70–140)
- Протеїн S (вільний) – ↑**120,1** (57,6–112,5)
- Інгібітор плазміногену – ↑**114** (89,3–112,1)



Аналіз перебігу хвороби, результатів біохімічного, молекулярно-генетичного, візуального методів досліджень, проаналізованих за достатньо довгий період, демонструє факт тригерного впливу інфекції і на конкретну патогенетичну групу генів і, як результат, на наявність феномена синергічної гетерозиготності, яка, за свідченням сучасних даних, є результатом включання в патологічний процес мітохондрій у вигляді мітохондріальної дисфункції як вторинної форми.

Розгалужений епігенетичний статус, на нашу думку, також вносить свій причинний вплив у вигляді зміненого метилювання, яке обумовлене порушенням функції фолатно-метіонінового циклу, поєднаного з тригерною дією вірусної агресії Епштейн–Барр.

Складне захворювання, яке розвилось у дитини, відбиває складний патогенез захворювань сьогодення. І підкреслює участь у його розвитку порушеної сигнальної системи мітохондрій внаслідок накопичення сильних негативних факторів, які поступають у мітохондріальний процесор, які діяли поступово і призвели до певного виснаження мітохондріальної системи.

Встановлений діагноз: Синергічна гетерозиготність: наявність трьох патогенних генів (CBS c.430G>C (p.Glu144Gln), CBS c.770C>T (stop. Thr257Met), UGT1A1 c.-41-40dup (non-coding)), двох невизначеного значення (GRIN2D c.2945C>T (p.Ala982Val), KMT2A Збільшення (Екзони 27-36)) та п'яти доброякісних (ACADS c.625G>A (p.Gly209Ser), CHIT1 c.304G>A (p.Gly102Ser), FAN c.1021C>T (p.Arg341Trp), GALC c.1685T>C (p.Ile562Thr), GALC c.550CT (p.Arg184Cys)).

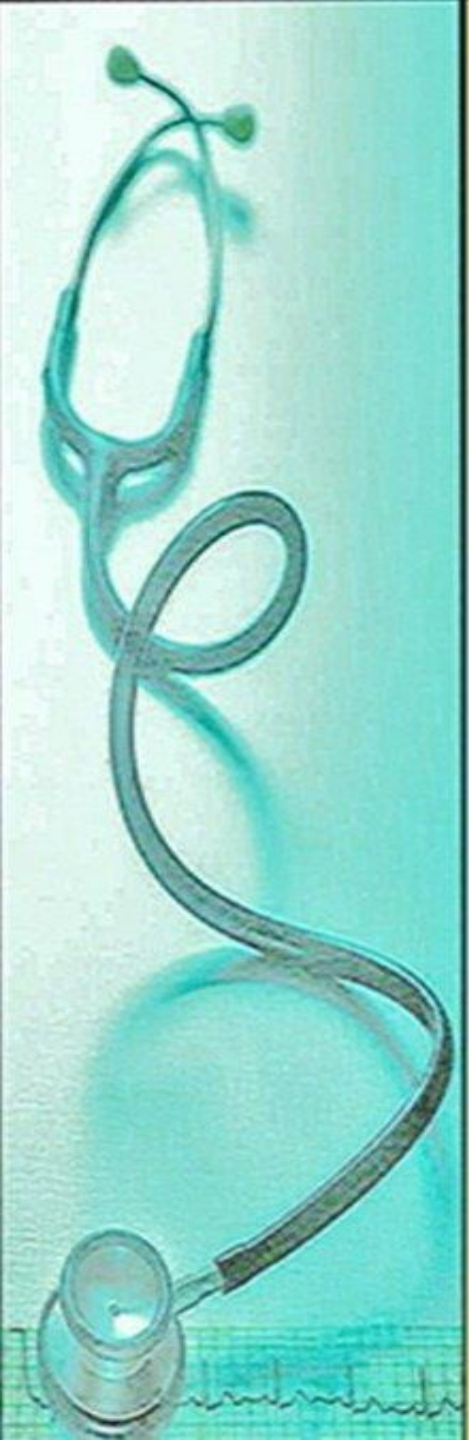
Спадкове порушення обміну сірковмісних амінокислот: Гомоцистинурія внаслідок дефіциту цистатіонін-бета-синтази, аутосомно-рецесивний тип успадкування. Негнійний тромбоз внутрішньочерепної венозної системи в анамнезі. Постковідний синдром. Персистуюча латентна ЕБВ інфекція. Тромбоз верхнього сагітального, лівого поперечного, сигмоподібного синусів, окремих поверхневих кортикальних вен на етапах зворотного розвитку в анамнезі.

Носійство поліморфних варіантів генів ферментів фолатно-метіонінового циклу (MTHFR (677 C>T), MTRR (66 A>G) – гомозиготне носійство). Носійство поліморфних варіантів генів спадковості до тромбофілії (F13A1 (103 G>T), FGB-Фібриноген (455 G>A) – гетерозиготне носійство, PAI-1 (675 5G>4G) – гомозиготне носійство). Вторинна мітохондріальна дисфункція. Порушення епігенетичного статусу. Порушення інформаційної системи мітохондрій.

Пацієнтка В. 6 років

Скарги на:

- Затримку мовного розвитку
(в лексиконі окремі склади, слова, бідна фразова мова)
- Нерозуміння зверненої мови
- Частково розвинені навички самообслуговування
- Частковий зоровий контакт
- Погану комунікацію
- Вибіркове виконання інструкцій
- Відсутність вказівного жесту
- Часниковий запах із роту
- У стільці неперетравлені рештки їжі



АНАМНЕЗ ЖИТТЯ

Від другої вагітності на тлі анемії та стресових ситуацій.

Пологи шляхом кесаревого розтину (рубець на матці) на 38,5 тиж.

Вага при народженні 3400 г, зріст 52 см, по шкалі Апгар 9 балів.

Грудне вигодовування до 3 міс.

Моторний розвиток відповідав віковим етапам розвитку.

Мовний розвиток: гуління – з 4 міс, склади – з 6 міс, слова – з 12 міс.

Вакцинована.



АНАМНЕЗ ЗАХВОРЮВАННЯ

В 1 рік перестала реагувати на ім'я,
зупинився мовний розвиток,
стала "занадто" спокійною.

Причини зміни стану встановлено не було.

У 2 роки неврологом встановлено:

Сенсорно-моторна алалія.

Розпочато заняття з логопедом.

У 3 роки 6 міс імунологом встановлено:

Хронічна вірусна інфекція.

Проведено 2 курси противірусної терапії.

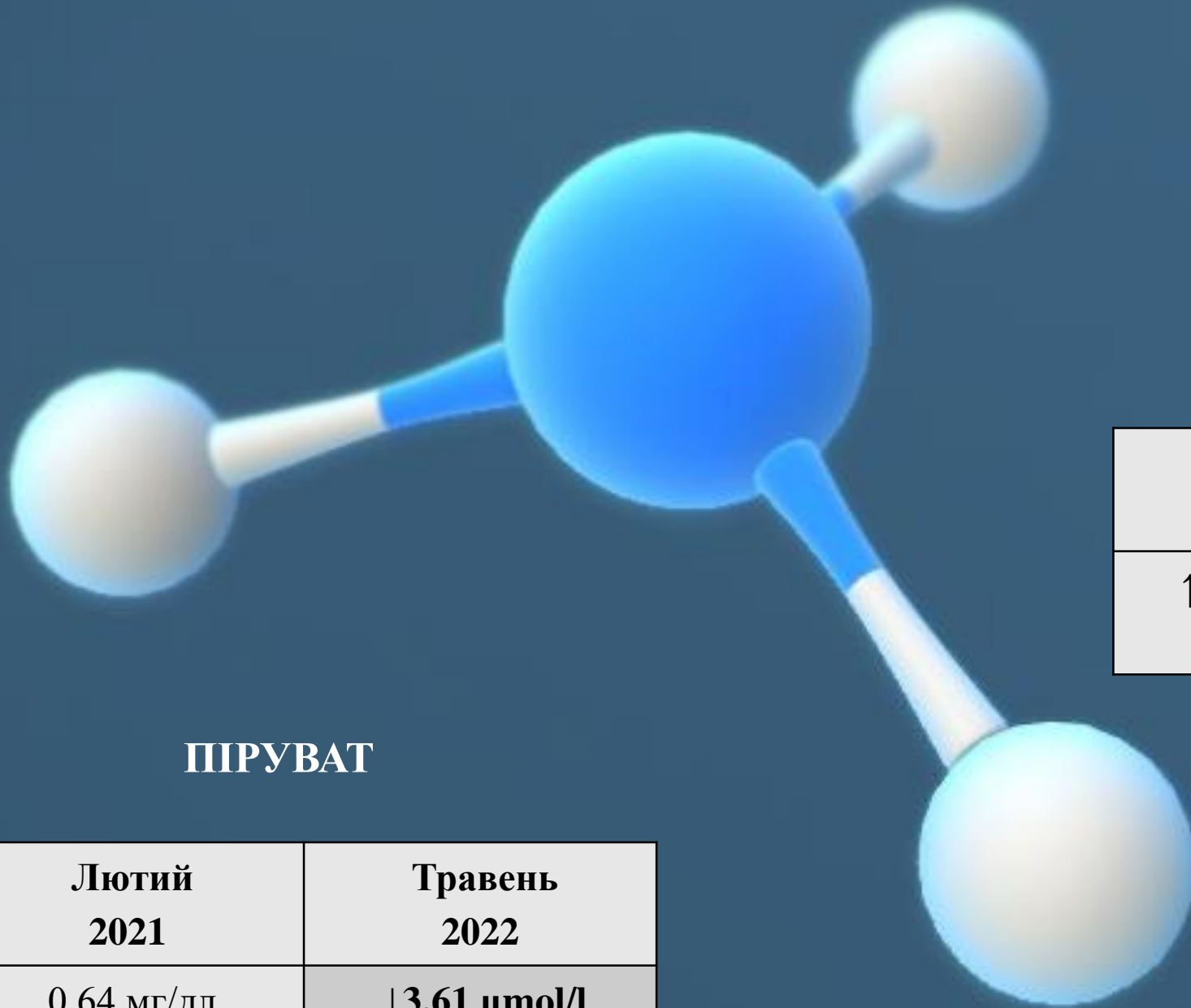
БІОХІМІЧНИЙ ФЕНОТИП:

Біохімічний аналіз крові	Червень 2021	Листопад 2022
Білірубін загальний	N	↑10,0 мкмоль/л (2–8)
АЛТ	N	↓5 Од/л (15–35)
АСТ	N	↓30 Од/л (32–69)
Креатинін	↓21 мкмоль/л (27–42)	↓27 мкмоль/л (32–54)

Клінічний аналіз крові

	Січень 2021	Червень 2021	Квітень 2022	Червень 2022
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті	↓21 мкмоль/л (27–42)	↑36,2 г/дл (32,0–36,0)	N	N
ШОЕ	N	↑12 мм/год (до 10)	N	N
Ширина розподілу еритроцитів	N	↓34,4 fl (35,0–46,0 fl)	N	N
Моноцити	N	↑10,8 % (2–10)	N	↑9,15 % (1,5–8,5)
Лейкоцити	N	N	↓4,20 Г/л (4,3–12,6)	N
Нейтрофіли	N	N	↓1,88 Г/л (2,4–6,8)	N





АМІАК

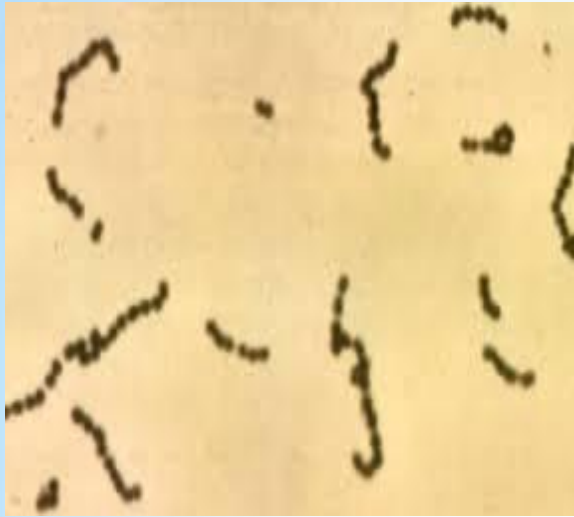
Лютий 2021	Червень 2021
↑54 мкмоль/л (11–51)	50,9 мкмоль/л (11–51)

ПІРУВАТ

Лютий 2021	Травень 2022
0,64 мг/дл (0,3–0,7)	↓3,61 μmol/l (24–95)

АНАЛІЗ ВІЛЬНИХ АМІНОКИСЛОТ КРОВІ

	Лютий 2021	Травень 2022	Березень 2023
Таурин	↑0,166 ммоль/л (0,020–0,120)	N	↑17 мг/л (< 12)
Глутамат	↑0,082 ммоль/л (0,014–0,078)	N	N
Аспарат	↑0,037 ммоль/л (0,001–0,017)	N	N
Гістидин	↑0,112 ммоль/л (0,024–0,085)	N	N
Аспарагінова кислота	N	N	↑4 мг/л (< 4)
Серин	N	N	↑19 мг/л (< 17)

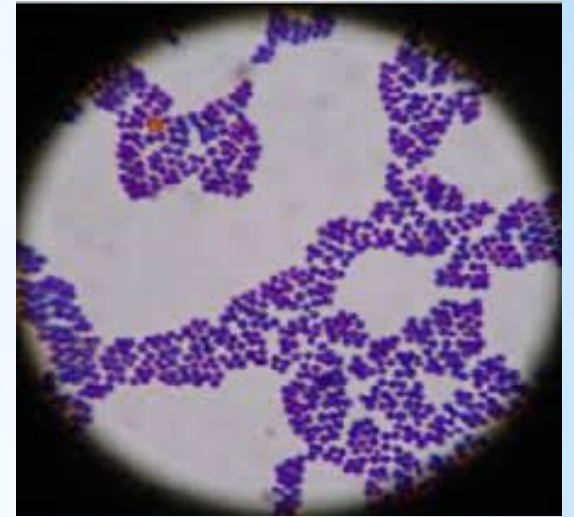


Streptococcus viridans

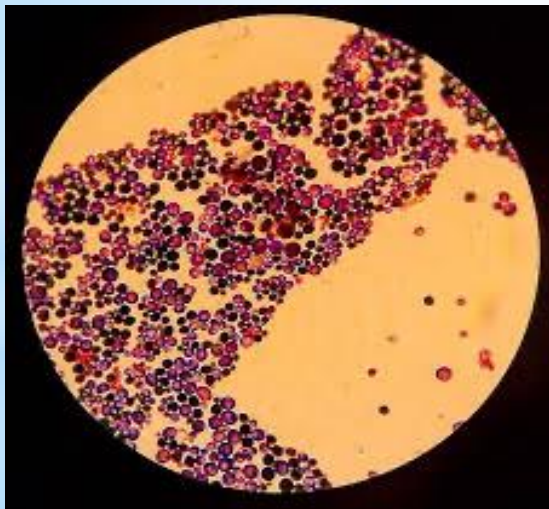
Бактеріологічний посів із зіву

Streptococcus viridans – 10^5 KYO

Staphylococcus aureus – 10^4 KYO



Staphylococcus aureus



Candida albicans

Candida albicans – 10^4 KYO

Klebsiella pneumoniae – 10^3 KYO



Klebsiella pneumoniae



ВІТАМІН Д

Січень 2021	Червень 2021	Грудень 2021	Травень 2022	Березень 2023
↓16,15 нг/мл (< 30,0 нг/мл – низький рівень)	20,9 нг/мл (> 20 оптимальний рівень)	↓59,0 нмоль/л (50–75 недостатній рівень)	↓21,67 (20–30 недостатній рівень)	143 нмоль/л (> 75)

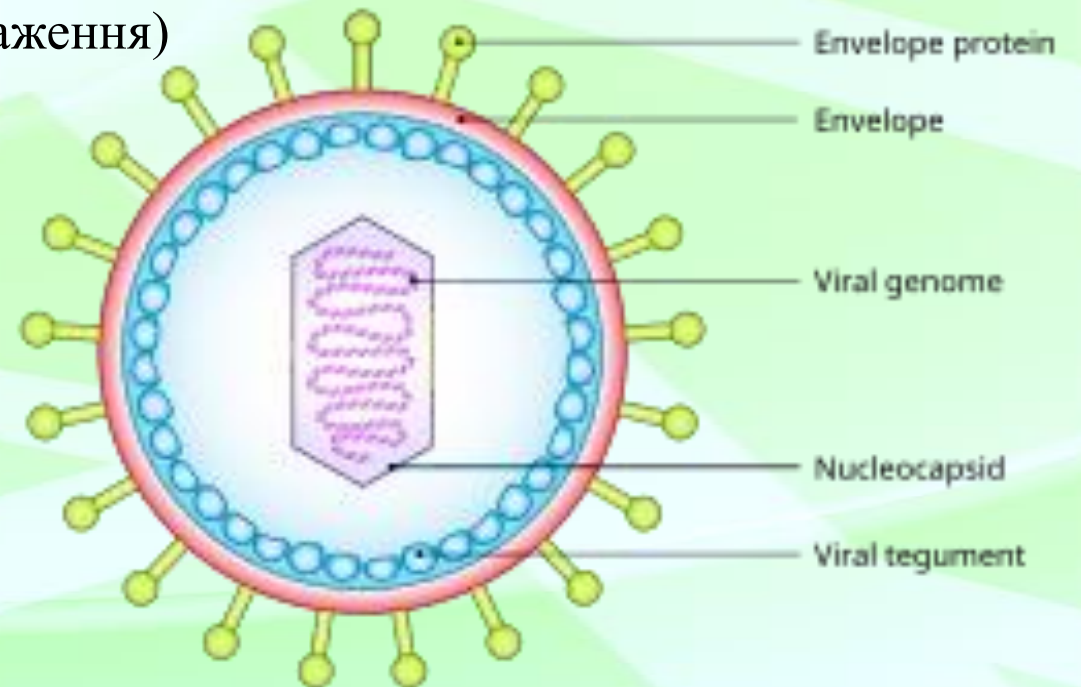
ВІРУСОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Антитіла IgG до капсидного антигену вірусу Епштейн–Барр – **↑175,2 S/CO** (> 1 – позитивно)

Антитіла IgG до раннього антигену вірусу Епштейн–Барр – **35,95 Од/мл** (> 22,0 позитивний)

Антитіла IgG до ядерного антигену вірусу Епштейн–Барр – **↑60,3 S/CO** (> 1,1 позитивний)

Herp. simp. virus 1,2 – **↑1,5** (середнє вірусне навантаження)



АНАЛІЗ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ СЕЧІ

Виявлені зміни метаболітів:

Лютий 2021	Квітень 2021	Травень 2022
<ul style="list-style-type: none">- Надмірне зростання бактерій у ШКТ- Неможна виключити недостатність триптофану та /або серотоніну	<ul style="list-style-type: none">- Надмірне зростання бактерій у ШКТ- Нейротрансмітерів- Недостатності В2, В5, біотину- Підвищених при прийомі їжі, багатої поліфенолами та флавоноїдами	Змін не виявлено

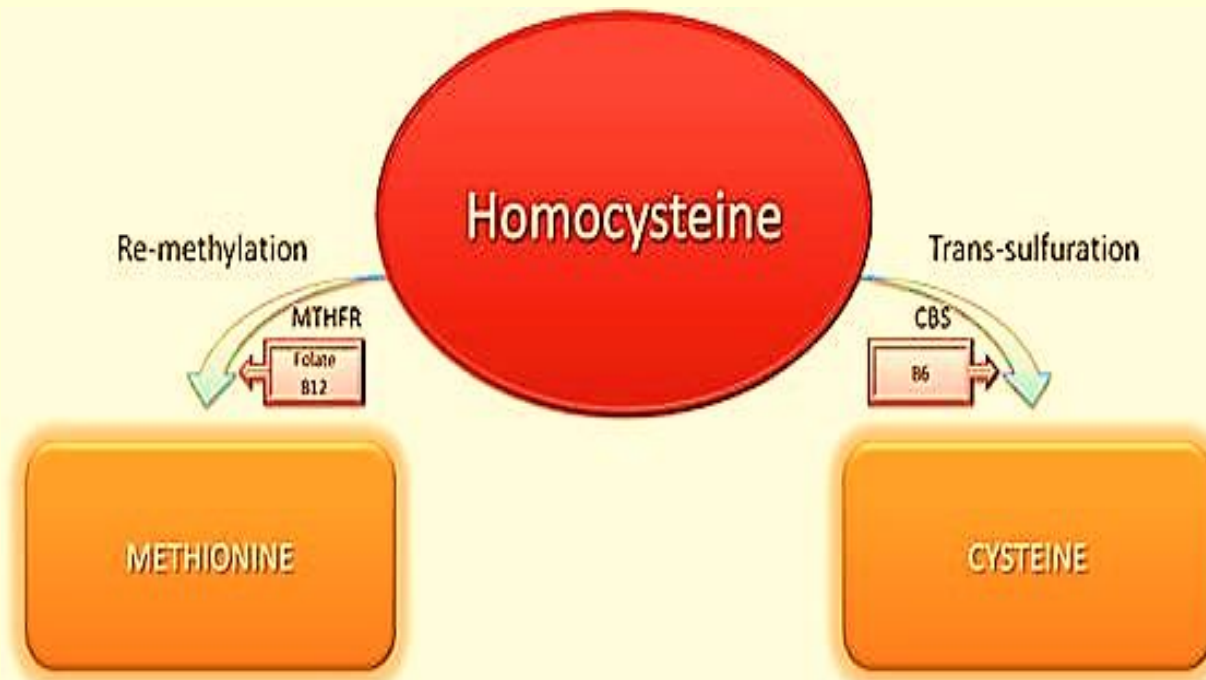
Вітамін В12

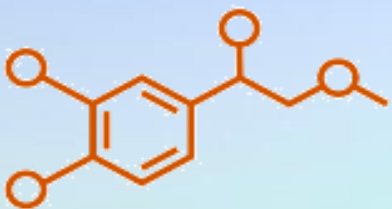
Червень 2019	Лютий 2021	Травень 2022	Липень 2022	Грудень 2022	Березень 2023
↑925 пг/мл (187–883)	501 пг/мл (197,0–771,0)	193 пг/мл (191–663)	548,0 пг/мл (187–883)	468,0 пг/мл (187–883)	453,0 пг/мл (187–883)



ГОМОЦИСТЕЇН

Червень 2019	Лютий 2021	Червень 2022	Вересень 2022	Листопад 2022	Березень 2023
↑30,5 мкмоль/л	4,8 мкмоль/л	↑7,4 мкмоль/л	↑ 5,5 мкмоль/л	↑ 7,2 мкмоль/л	↑8,5 мкмоль/л

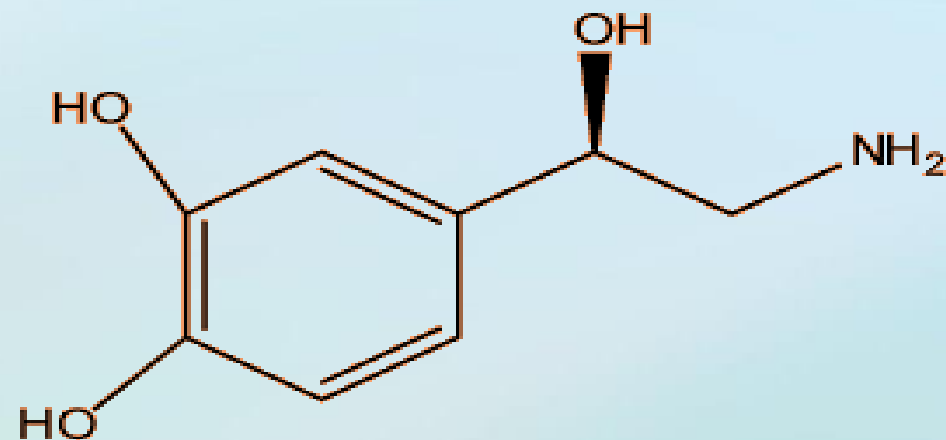




НЕЙРОТРАНСМІТЕРИ

ADRENALINE

	Лютий 2021	Березень 2021	Червень 2021	Березень 2023
Адреналін	↑175,2 (> 22,0 позитивний результат)	↑ 527 нг/л (0,00–125)	N	↑135 нг/л (< 82)
Норадреналін	N	↑1073,00 нг/л (0,00–600,00)	N	↑1299 нг/л (< 499)



Noradrenaline

ПОЛІМОРФНІ ВАРІАНТИ ГЕНІВ

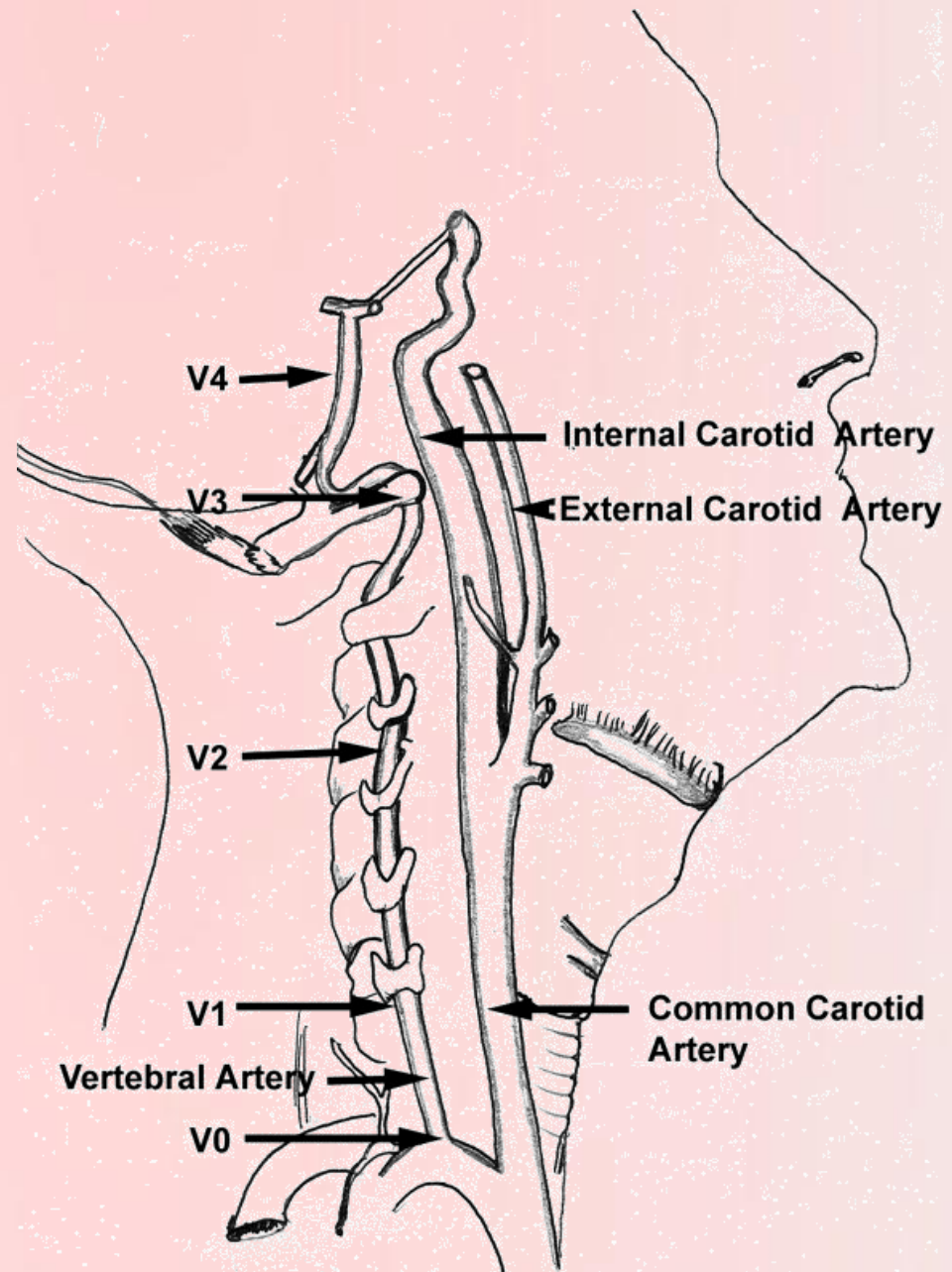
MTHFR	A1298C	GT (гетерозигота)
MTRR	A66G	AG (гетерозигота)
CBS	A13637	G CT (гетерозигота)
MTHFR	A1298C	GT (гетерозигота)
MTHFR	G18861A	CT (гетерозигота)
MTR	G74984T	GT (гетерозигота)
MTRR	C524T	TT (патологічна гомозигота)
NOS2	C1823T	AG (гетерозигота)
NOS3	G6797A	AG (гетерозигота)
PEMT	T17023592G	GT (гетерозигота)
TCN1	G4939288A	AA (патологічна гомозигота)
TCN2	A8700G	AG (гетерозигота)

Лактозна недостатність - гомозиготне носійство C/C

МАГНІТНО РЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФІЯ

(грудень 2022)

Виявлене в тканині головного мозку збільшення концентрації аланіну та його похідних, надлишковий вміст яких є нейротоксичним, і, крім того, спричиняє зростання вмісту глутаміну і глутамату – сполук, також потенційно токсичних для головного мозку, що розвивається, може спричинити затримку мовного розвитку дитини. Відображенням виявлених особливостей церебрального метаболізму є зниження мітохондріальної активності нейронів у досліджених ділянках тканини головного мозку, а також порушення балансу між збуджуючими та гальмівними нейромедіаторами. Виявлена спектральна картина: зменшення порівняно зі спостережуваним для вікової норми, NAA/Cr, збільшення Cho/Cr, та збільшення mIns/Cr дозволяє припустити наявність вродженого порушення метаболізму, пусковим механізмом для прояву якого, з найбільшою ймовірністю, було гіпоксично-ішемічне ураження тканини головного мозку в період внутрішньоутробного розвитку.



**Дуплексне сканування
екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин
та транскраніальне дуплексне сканування (лютий 2022):**

Структурних змін позачерепних брахіоцефальних артерій не виявлено.

Непрямолінійність правої ПА лише на рівні С6.

Асиметрія кровотоку за ПА у сегменті V4 (D<S на 33 % за Vmean)

РЕЗУЛЬТАТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявлено:

PTEN NM_000314.4: c.1037A>G p.(Tyr346Cys) Heterozygous Uncertain significance

KIF23 NM_138555.3: c.313A>T p.(Asn105Tyr) Heterozygous Uncertain significance

seq[GRCh37] del(chr17) (q23.3q23.3) chr17:g. (62481260_62487690)x1 POLG2

NM_007215.3 Exon 4-5

seq[GRCh37] del(chr17) (q23.3q23.3) chr17:g. (62490703_62492807)x1 POLG2

NM_007215.3 Exon 1 Heterozygous Pathogenic

COL6A3 NM_004369.3: c.7447A>G p.(Lys2483Glu)

GPR179 NM_001004334.3: c.984delC p.(Ser329fs) Heterozygous Pathogenic

HEXA NM_001318825.1: c.838G>A p.(Gly280Ser) Heterozygous Pathogenic



PTEN

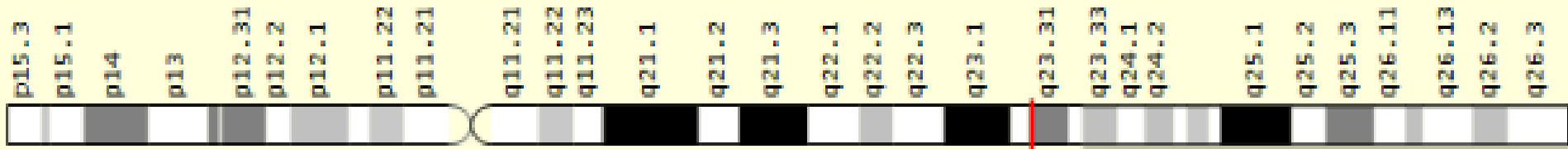
NM_000314.4: c.1037A>G p.(Tyr346Cys) N/A

Heterozygous

Missense Uncertain significance (class 3)

Цей ген був ідентифікований як пухлинний супресор, який мутує у великій кількості видів раку з високою частотою. Білок, який кодується цим геном, є фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатазою [RefSeq, лютий 2015 р.]

Chr 10



МОЛЕКУЛЯРНА ФУНКЦІЯ ГЕНА

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

- Забезпечує активність фосфатидилінозитол-3-фосфат фосфатази
- Забезпечує активність фосфопротеїнфосфатази
- Забезпечує активність протеїну серин/треонін фосфатази
- Забезпечує активність протеїну тирозинфосфатази
- Забезпечує зв'язування з білками
- Забезпечує зв'язування ліпідів
- Забезпечує активність фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатази
- Гідролазна активність
- Активність фосфатази
- Забезпечує активність міозинфосфатази
- Дозволяє прив'язувати домен PDZ
- Забезпечує ідентичне зв'язування з білками
- Забезпечує убіквітин-специфічне зв'язування протеази

ФЕНОТИП

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#HPO>):

- Екзостоз зовнішнього слухового проходу
- Гіперостоз черепа
- Краніосиностоз
- Задертий кінчик носа
- Прогресуюча макроцефалія
- Генералізований міоклонічний напад
- Вдавлене перенісся
- Стенокардія
- Функціональні неврологічні відхилення, пов'язані з дисфункцією пірамідного тракту
- Тромбофлебіт
- Артеріальний тромбоз
- Зменшення ширини черепа
- Дефекти будови і функції мієлінових оболонок білої речовини головного мозку
- Затримка моторного розвитку
- Раптова серцева смерть
- Persistent ductus arteriosus
- Застійна серцева недостатність
- Аномальна морфологія серцево-судинної системи
- Дефект міжпередсердної перегородки
- Аномальна морфологія серця

- Глобальна затримка розвитку
- Когнітивні порушення
- Гемімегаленцефалія
- Легеневі булли
- Кіста легенів
- Мовна апраксія
- Аномальна морфологія фаллопієвих труб
- Пізній початок у молодому віці
- Знижена мінеральна щільність кісток
- Геміплегія/геміпарез
- Шлунково-кишкова гамартома
- Інтелектуальна недостатність, важка
- Клинодактилія 5 пальця
- Гідроцефалія
- Інтелектуальна недостатність
- Дефіцит уваги з гіперактивністю
- Затримка мовленнєвого розвитку
- Атрофія скелетних м'язів
- Аномально знижений рівень імуноглобуліну в крові
- Синдром виснаження
- Асиметрія грудної клітки

- Мозочкова атаксія
- Низький зріст
- Слабкість м'язів черевної стінки
- Кортикальна дисплазія
- Зменшення ваги
- Високий зріст
- Макросомія плода
- Інтелектуальна недостатність, легка
- Непропорційно високий зріст
- Ожиріння
- Тверда шишка під шкірою
- Вентрікуломегалія
- Аутосомно-домінантне успадкування
- Затримка розвитку великої моторики
- Аутосомно-домінантна мутація соматичних клітин
- Дисплазія мозочка
- Лімфоїдна вузлова гіперплазія
- Гепатомегалія
- Стеатоз печінки
- Гіпермобільність суглобів
- Скутість суглобів
- Вивих стегна
- Артрит

- Мікроцефалія
- Випинання черепа
- Головний біль
- Параліч черепних нервів
- Комунікативна гідроцефалія
- М'язова слабкість
- Недорозвинення черв'яка мозочка
- Важка інфекція вітряної віспи
- Аномальна морфологія мозочка
- Епілепсія
- Макродактилія
- Генералізована гіпотонія
- Широкі великі пальці
- Гіпотонус
- Аномалія зап'ястя
- Брахідактилія
- Карцинома яєчників
- Новоутворення щитоподібної залози
- Артеріовенозна мальформація
- Новоутворення молочної залози
- Новоутворення центральної нервової системи
- Преаксіальна полідактилія кисті
- Аномальна морфологія пальців
- Аномальна п'ясткова морфологія

- Полідактилія кисті
- Доброякісна пухлина ока
- Катаракта
- Короткозорість
- Гетерохромія райдужки
- Телеангіоектазії
- Потовщена шкіра
- Численні невуси
- Гіпопігментовані ділянки шкіри
- Кавернозна гемангіома
- Cutis marmorata
- Підшкірна ліпома
- Гемангіома
- Множинні ліпоми
- Лімфедема
- Аномалія пігментації шкіри
- Двосторонній тоніко-клонічний приступ з генералізованим початком
- Капілярна мальформація
- Варикоцеле
- Затримка нервового розвитку
- Папілома
- Венозна мальформація
- Розширення просторів Вірхова–Робіна
- Аномалія матки

- Збільшені полікістозні яєчники
- Дивертикули товстої кишки
- Полікістоз яєчників
- Рецидивуючий середній отит
- Прогнатія нижньої щелепи
- Рецидивуючі інфекції
- Підвищений рівень IgM
- Аутоімунітет
- Порушення слуху
- Лімфоцитопенія
- Аномальна морфологія зіниці
- Диспластична гангліоцитома мозочка
- Скелетна дисплазія
- Пляма Cafe-Au-Lait
- Карцинома щитоподібної залози
- Новоутворення підшлункової залози
- Меланома
- Менінгіома
- Олігодендрогліома
- Genu recurvatum
- Повторні переломи
- Кіфоз
- Затримка дозрівання скелета
- Нирково-клітинний рак
- Генералізований гіперкератоз

- Рефрактерна анемія
- Сколіоз
- Лімфаденопатія
- Анемія
- Високе, вузьке піднебіння
- Карцинома
- Ретрузія середньої частини обличчя
- Збільшена окружність голови
- Карцинома ендометрія
- Доліхоцефалія
- Мікрогнатія
- Постнатальна макроцефалія
- Макроцефалія
- Лімфома
- Пухлини
- Надмірна активність щитоподібної залози
- Аномальна морфологія кишечника
- Рецидивуюча ректальна кровотеча
- Гіпотиреоз
- Збільшений мозочок
- Кісткова кіста
- Ліпома
- Капілярна гемангіома
- Клітинний імунодефіцит

- Аномалія судинної системи
- Кишкова кровотеча
- Аномальна кровотеча
- Інвагінація
- Підвищення внутрішньочерепного тиску
- Короткий ніс
- Венозна недостатність
- Аденоматозний поліпоз товстої кишки
- Порушення мовного розвитку
- Новоутворення на шкірі
- Аномальна пігментація сітківки
- Відшарування сітківки
- Рецидивуючі інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів
- Гіпоплазія стовбура мозку
- Жорстке волосся
- Колоректальний поліпоз
- Випуклий лоб
- Папули
- Акрокератоз
- Поліпоз кишечника
- Гетеротопія сірої речовини
- Мікростомія
- Аномальна морфологія товстого кишечника
- Чорні фекалії

- Протеїновтратна ентеропатія
- Шлунково-кишковий крововилив
- Генералізований гірсутизм
- Легенева емболія
- Внутрішньочерепний крововилив
- Дисбаланс ходи
- Полімікрогірія
- Атонічний напад
- Бронхоектатична хвороба
- Порок розвитку при формуванні легеневих часток
- Пневмонія
- Мозочковий тремор
- Випадання прямої кишки
- Біль у животі
- Нудота і блювання
- Діарея
- Великий лоб
- Гіпертелоризм
- Товсті носові крила
- Агенезія зубів
- Епідермальний невус
- Відкритий прикус
- Шагренева пляма
- Сальні аденоми
- Гемангіобластома

- Новоутворення матки
- Фіброаденома молочної залози
- Фіброма
- Аденома щитоподібної залози Хертле
- Фолікулярна карцинома щитоподібної залози
- Перехідно-клітинний рак сечового міхура
- Гамартома сітківки
- Поява ознак або симптомів захворювання у віці від 28 днів до одного року життя
- Гамартома
- Гіперплазія тимуса
- Вальгусна деформація
- Лійкоподібна деформація грудної клітки
- Середньоключична гіпоплазія
- Характеризується неповною пенетранцією
- Міопатія
- Сиреномелія
- Меланоцитарний невус
- Долонно-підшовна кератодермія
- Cutis laxa
- Долонно-підшовний гіперкератоз
- Асиметрія обличчя
- Невус
- Зменшення м'язової маси

- Міофібрилярна міопатія
- Важка інфекція вірусу Епштейна–Барр
- Важка форма цитомегаловірусної інфекції
- Реберні екзостози
- Тиреоїдит Хашимото
- Нецукровий діабет
- Початок у дорослих
- Зоб
- Аденома щитоподібної залози
- Аномалія щитовидної залози
- Аномалія паращитоподібної залози
- Каріозні зуби
- Аномальна морфологія зубної емалі
- Гінекомастія
- Короткий проміжок уваги
- Полідактилія стопи
- Аутична поведінка
- Ліподистрофія
- Аутизм
- Широка фаланга пальців
- Спленомегалія
- Епідермальний невус
- Високе дугоподібне піднебіння
- Проптоз
- Епікантальна складка
- Хоріоретинальна колобома

- Аномальна морфологія зорового нерва
- Езотропія
- Синдактилія пальців
- Збільшене очне яблуко
- Гіпоглікемія
- Аномальна форма тіл хребців
- Глаукома
- Птоз
- Антимонголоїдний розріз очей
- Косоокість
- Деформація шиї
- Широкий ніс
- Великі вуха
- Низько посаджені вуха
- Широке чоло
- Довгий фільтр
- Збільшення висоти обличчя
- Коротке підборіддя
- Гіпоплазія верхньої щелепи
- Кругле обличчя
- Гіпоальбумінемія
- Борознистий язик
- Карцинома молочної залози
- Макроглосія
- Відкритий рот
- Вузьке піднебіння

- Кіста яєчника
- Кіста нирки
- Збільшена нирка
- Аномалія нирки
- Лімфоїдна нодулярна гіперплазія кишечника
- Порушення прикріплення сітківки під час розвитку
- Центральна гетерохромія
- Аневризма аорти
- Аномальний розподіл підшкірної жирової тканини
- Генералізована гіперпігментація
- Підшкірний крововилив
- Вузький внутрішній слуховий прохід
- Гамартома кон'юнктиви
- Екзостози
- Гіперостоз
- Лімфангіома
- Вісцеральний ангиоматоз

- Бронхогенна кіста
- Лімфопенія
- Hallux valgus
- Нерегулярна гіперпігментація
- Судинні аномалії шкіри
- Тиреоїдит
- Новоутворення кори надниркових залоз
- Новоутворення яєчника
- Надмірна зморшкувата шкіра
- Телеангіектазії слизової оболонки
- Асиметрія верхньої кінцівки
- Рецидивуючий тонзиліт
- Асиметрія нижніх кінцівок
- Асиметричний зріст
- Хронічний гайморит
- Новоутворення легенів
- Новоутворення тимуса

Біологічні процеси

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

- Бере участь у негативній регуляції фосфорилування білка
- Бере участь у дефосфорилуванні білка
- Процес ліпідного обміну
- Бере участь у процесі біосинтезу фосфатидилінозиту
- Бере участь у апоптотичному процесі
- Бере участь у нейрон-нейронній синаптичній передачі
- Розвиток нервової системи
- Бере участь у розвитку центральної нервової системи
- Бере участь у розвитку серця
- Бере участь у навчанні або пам'яті
- Бере участь у руховій поведінці
- Бере участь у позитивній регуляції проліферації клітинної популяції
- Бере участь у негативній регуляції переходу епітелію в мезенхіму
- Бере участь у регуляції розвитку проекції нейронів
- Бере участь у негативній регуляції розвитку проекції нейронів
- Дефосфорилування
- Бере участь у міграції клітин
- Бере участь у розвитку зубчастої звивини
- Бере участь в аксоногенезі нейронів центральної нервової системи
- Бере участь у негативній регуляції клітинної міграції

- Бере участь у регуляції стабільності білка
- Бере участь у підтримці мієліну центральної нервової системи
- Бере участь у регуляції розміру клітинного компонента
- Бере участь у негативній регуляції фосфорилування пептидилсерину
- Бере участь у реакції багатоклітинних організмів на стрес
- Бере участь у передачі сигналу фосфатидилінозитол 3-кінази/протеїнкінази В
- Бере участь у негативній регуляції активності циклін-залежної протеїн серин/треонін кінази
- Бере участь у негативній регуляції росту органів
- Бере участь у дефосфорилуванні фосфатидилінозиту
- Бере участь у негативній регуляції аксоногенезу
- Бере участь у негативній регуляції клітинного старіння

Захворювання

(https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#unified_disorders)

- Синдром Коудена 1
- Макроцефалія/синдром аутизму
- Рак простати
- Сприйнятливість до гліоми 2
- Синдром Коудена
- Плоскоклітинний рак голови та шиї
- Менінгіома, сімейна
- Протей-подібний синдром
- VACTERL з гідроцефалією
- Гемангіома
- Плоскоклітинний рак гортані
- Рак ендометрія
- Сегментарний виріст-ліпоматоз-артеріовенозна мальформація-синдром епідермального невуса
- Синдром Протея
- Комплексна кортикальна дисплазія з іншими вадами розвитку головного мозку 14a
- Менінгіома
- Гемімегаленцефалія
- Церебральні порушення зору
- Гострий мегакаріоцитарний лейкоз

- Рак щитоподібної залози, немедулярний, 2
- Імунодефіцит 14a з лімфопроліферацією, аутосомно-домінантний
- Меланома
- Аутизм
- Рак яєчників
- Дрібноклітинна карцинома легень
- Дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома
- Рабдоміосаркома
- Захворювання нервової системи
- Рак шлунка
- Синдром спадкового раку молочної залози
- Синдром Веста
- Рак молочної залози
- Рак сечового міхура
- Вроджена аномалія нервової системи
- Мікроцефалія

KIF23

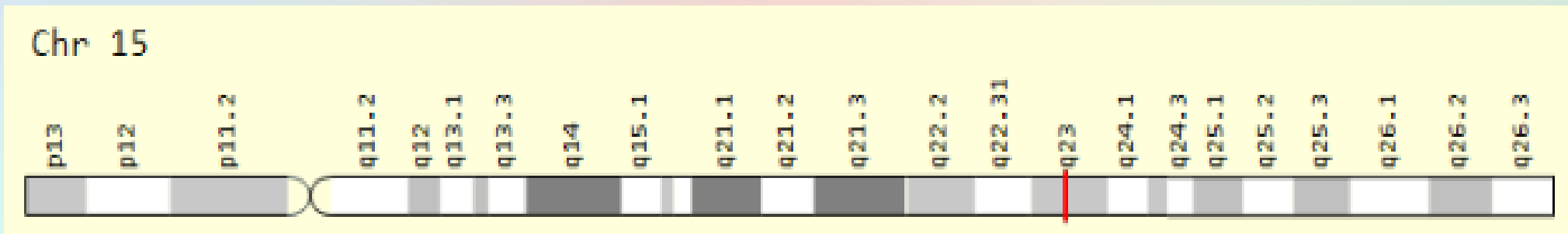
NM_138555.3: c.313A>T p.(Asn105Tyr)

Heterozygous

Missense Uncertain significance

(class 3)

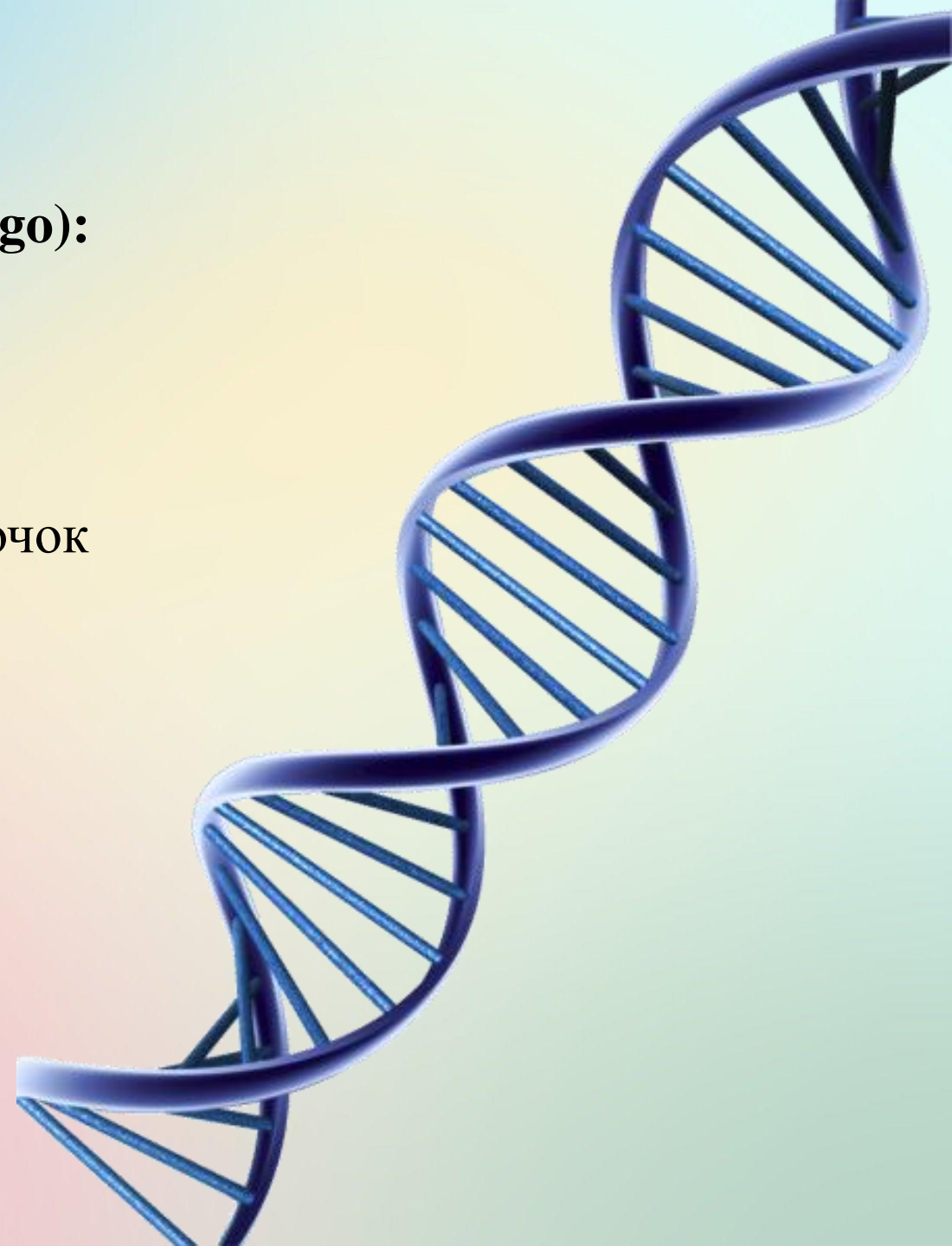
Білок, який кодується цим геном, є членом родини кінезиноподібних білків. Це сімейство включає залежні від мікротрубочок молекулярні двигуни, які транспортують органели в клітинах і переміщують хромосоми під час поділу клітини. Було показано, що цей білок перетинає антипаралельні мікротрубочки та керує рухом мікротрубочок *in vitro* [RefSeq, липень 2013 р.]



МОЛЕКУЛЯРНА ФУНКЦІЯ ГЕНА

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

- Зв'язування нуклеотидів
- Рухова активність цитоскелета
- Забезпечує рухову активність мікротрубочок
- Забезпечує зв'язування з білками
- Забезпечує зв'язування АТФ
- Забезпечує зв'язування мікротрубочок
- Забезпечує активність гідролізу АТФ



Фенотип

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#HPO>):

- Пойкілоцитоз
- Низький зріст
- Аутосомно-домінантне успадкування
- Підвищення рівня печінкових трансаміназ
- Головний біль
- Підвищення концентрації циркулюючої лактатдегідрогенази
- Аномальний клітинний фенотип
- Підвищена загальна здатність зв'язувати залізо
- Аномальна морфологія проеритробластів
- Наявність гемосидерину в сечі
- Гіпербілірубінемія
- Втома
- Анемія

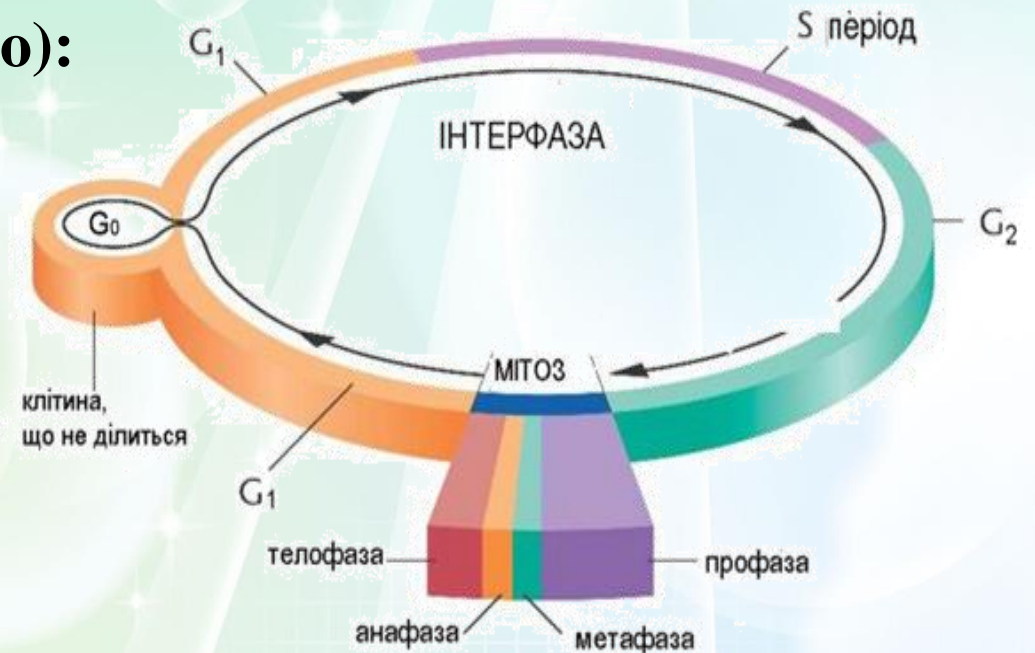
- Збільшений середній корпускулярний об'єм
- Вроджена гіпопластична анемія
- Мелена
- Кровотечі ротової порожнини
- Аномальна морфологія еритроцитів
- Знижений рівень гаптоглобіну
- Блідість
- Жовтяниця
- Підвищений вміст заліза в сироватці крові
- Кровоточивість ясен
- Післяпологова кровотеча
- Макроцитарна анемія
- Анізоцитоз

КЛІТИННИЙ ЦИКЛ

Біологічні процеси

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

- Бере участь у подовженні мітотичного веретена
- Бере участь у мітотичному цитокінезі
- Бере участь у русі на основі мікротрубочок
- Клітинний цикл
- Бере участь у позитивній регуляції цитокінезу
- Залучений у збірку середньої зони мітотичного веретена
- Поділ клітин



Клітинний цикл – це період життя клітини з моменту її появи до зникнення. Супроводжується ростом, диференціюванням, функціонуванням.

Багатоклітинний організм для того, щоб існувати тривалий час, повинен створювати нові клітини з тією ж швидкістю, з якою гинуть старі. Тому поділ клітин – ключове явище в житті усіх організмів.

Захворювання

(https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#unified_disorders):

Анемія, вроджений дизеритропоез, тип IIIa

COL6A3

NM_004369.3: c.7447A>G p.(Lys2483Glu) rs139260335

Heterozygous

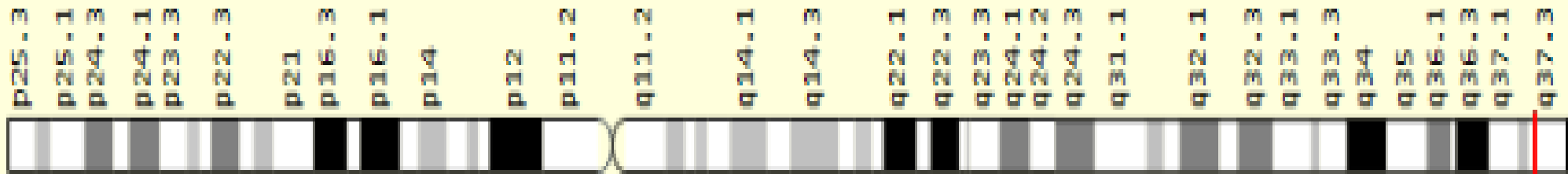
Missense Pathogenic

(class 1)

Мутації в генах колагену VI типу пов'язані з міопатією Бетлема, рідкісною аутосомно-домінантною проксимальною міопатією, яка починається в ранньому дитинстві.

Мутації в цьому гені також є причиною вродженої м'язової дистрофії Ульріха, також відомої як склероатонічна м'язова дистрофія Ульріха, аутосомно-рецесивної вродженої міопатії, яка є більш серйозною, ніж міопатія Бетлема [RefSeq, червень 2009 р.]

Chr 2



МОЛЕКУЛЯРНА ФУНКЦІЯ ГЕНА

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

- Забезпечує активність інгібітора ендопептидази серинового типу
- Зв'язування з білками
- Забезпечує структурну складову позаклітинного матриксу, що забезпечує міцність на розрив
- Активність інгібітора пептидази



Фенотип

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#HPO>):

- Постуральний тремор рук
- Затримка моторного розвитку
- Серцево-судинні захворювання
- Лицевий параліч
- Камптодактилія пальця
- Слабкість проксимальних м'язів
- Інтелектуальна недостатність
- Атрофія скелетних м'язів
- Зниження ворущінь плода
- Поганий набір ваги
- Худорлява статура
- Аутомно-рецесивне успадкування
- Аномальна морфологія м'язових волокон
- Труднощі при ходьбі
- Оромандибулярна дистонія
- Аутомно-домінантне успадкування
- Збільшення ендомізіальної сполучної тканини
- Гіпермобільність суглобів
- Згинальна контрактура
- Вивих стегна
- М'язова слабкість
- Вроджена гіпотонія
- Фолікулярний кератоз
- Генералізована гіпотонія

- Порухення ходи
- Згинальна контрактура кисті
- Тонкі вузькі пальці
- Контрактура міжфалангового суглоба пальця
- Тонкі атрофічні рубці
- Гіпергідроз
- Генералізована аміотрофія
- М'язова слабкість пояса кінцівок
- Прогресуюча слабкість проксимальних м'язів
- Труднощі годування в грудному віці
- Коротка шия
- Вроджена м'язова кривошия
- Рецидивуючі інфекції нижніх дихальних шляхів
- Слабкість діафрагми
- Дихальна недостатність
- Знижений максимальний тиск видиху
- Ліктьова згинальна контрактура
- Згинальна контрактура колінного суглоба
- Поперековий гіперлордоз
- Слабкість дистальних м'язів
- Підвищена концентрація креатинкінази в крові
- Дихальна недостатність
- Нічна затримка дихання
- Множинні контрактури суглобів
- Кіфоз
- Гіповентиляція

- Сколіоз
- Дихальна недостатність внаслідок м'язової слабкості
- Мікрогнатія
- Ларингеальна дистонія
- Помірно підвищена креатинкіназа
- Аксиальна дистонія
- Перевальна хода
- Вальгусна деформація стоп
- Дистонія кінцівок
- Часті падіння
- Неможливість писати або виконувати будь-яке завдання за допомогою дрібної моторики, через дистонію пальців
- Тремор дії
- Підвищена в'ялість зап'ясть
- Контрактура ахіллового сухожилля
- Аномалія дихальної системи
- Зменшення м'язового колагену VI
- Початок захворювання на першому році життя
- Пальці на ногах подовжені
- Змінна експресивність
- Переважання м'язових волокон 1-го типу
- М'язова дистрофія
- Міопатія
- Вроджена м'язова дистрофія
- Гіперкератоз



- Слабкість чотириголового м'яза
- Некроз м'язового волокна
- Загальна м'язова слабкість
- ЕМГ: міопатичні порушення
- Згинальна контрактура щиколотки
- Підвищена в'ялість щиколоток
- Scapula alata
- Повільно прогресуючий
- Поява ознак або симптомів захворювання у віці від 5 до 15 років
- Підвищена варіабельність діаметра м'язового волокна
- Вигнуті фаланги пальців стопи
- Високе дугоподібне піднебіння
- Підвищений вміст ліпідів у м'язах
- Нездатність ходити на п'ятах
- Підвищена в'ялість пальців
- Езотропія
- Слабкість осьових м'язів
- Ригідність хребта
- Випуклі вуха
- Кругле обличчя
- Аномалія піднебіння
- Фолікулярний гіперкератоз
- Початок у молодому віці
- Talipes equinovarus

Біологічні процеси

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

- Бере участь у клітинній адгезії
- Бере участь у розвитку м'язових органів
- Участь у відповіді на УФ
- Бере участь у реакції на глюкозу
- Бере участь у передачі сигналу фосфатиділінозитол 3-кінази/протеїнкінази В
- Бере участь у процесі апоптозу нейронів

Захворювання

(https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#unified_disorders):

- Дистонія 27
- Вроджена м'язова дистрофія Ульріха 1
- Бетлемська міопатія 1
- Вроджена м'язова дистрофія, пов'язана з колагеном VI
- Проміжна м'язова дистрофія, пов'язана з колагеном VI
- Бетлемська м'язова дистрофія
- Міопатія



Вроджена м'язова дистрофія Ульріха

GPR179

NM_001004334.3: c.984delC p.(Ser329fs) rs770066665

Heterozygous

Frameshift Pathogenic

(class 1)

Кодований білок має EGF-подібний домен зв'язування кальцію та сім трансмембранних доменів у N-кінцевій ділянці білка. Мутації в цьому гені пов'язані з вродженою стаціонарною курячою сліпотою типу 1E [RefSeq, квітень 2012 р.]

Chr 17



МОЛЕКУЛЯРНА ФУНКЦІЯ ГЕНА

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

- Забезпечує активність G-білка рецептора
- Забезпечує зв'язування з білками



Фенотип

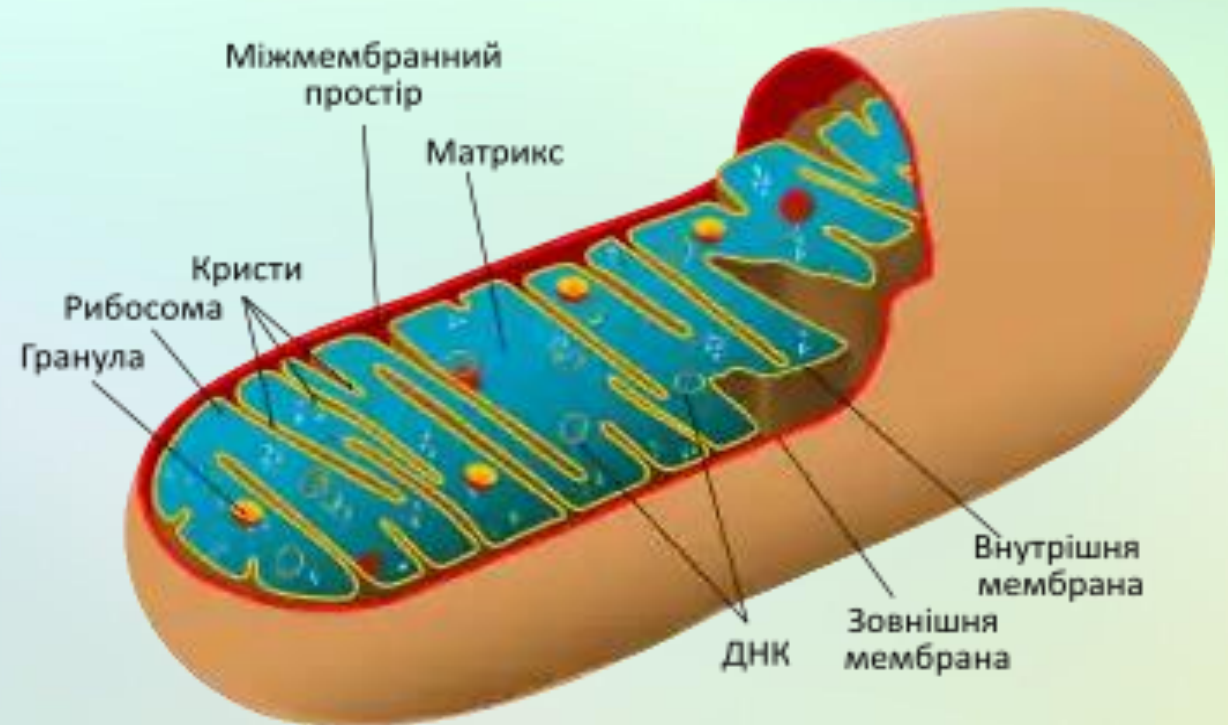
(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#HPO>):

- Міопія високого ступеня
- Аутосомно-рецесивне успадкування
- Короткозорість
- Зниження гостроти зору
- Вроджена куряча сліпота з нормальним очним дном
- Вроджена куряча сліпота з патологією очного дна
- Знижена амплітуда темноадаптованого яскравого спалаху електроретинограми а-хвилі
- Аномальна темнова адаптована електроретинограма
- Аномалія пігментації сітківки
- Витончення сітківки
- Компенсаторна постава голови виникає, коли голова відхиляється від нормального первинного прямого положення голови, щоб компенсувати проблему з оком
- Нікталопія
- Ністагм
- Вади зору
- Дефект колірного зору
- Далекозорість
- Косоокість
- Електронегативна електроретинограма

Біологічні процеси

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

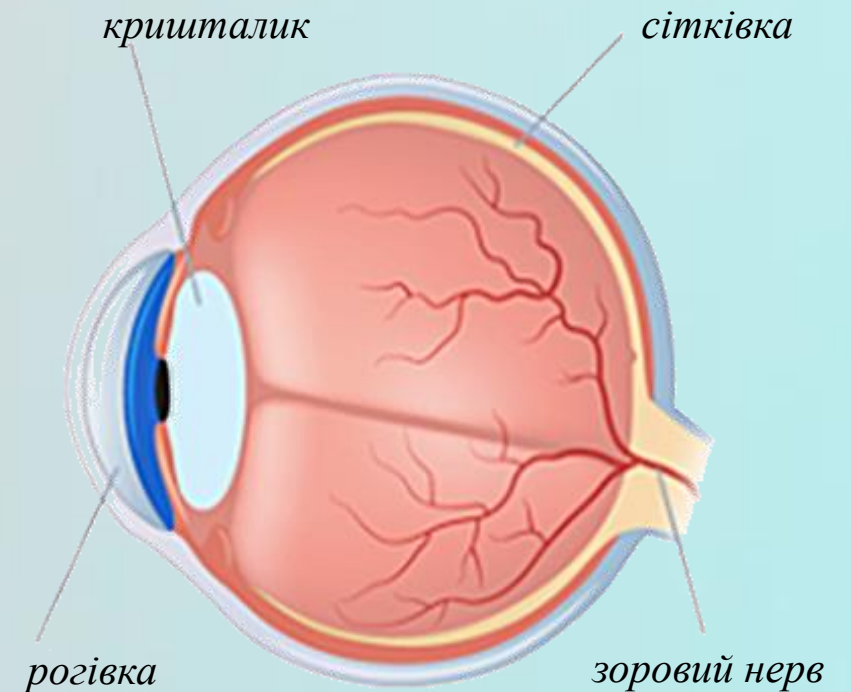
- Передача сигналу
- Бере участь у сигнальному шляху зв'язаного з G-білком рецептора
- Реакція на світловий подразник
- Локалізація білка на плазматичній мембрані



Захворювання

(https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#unified_disorders):

- Куряча сліпота, вроджена стаціонарна, тип 1Е
- Вроджена есенціальна нікталопія
- Дистрофія очного дна



HEXA

NM_001318825.1: c.838G>A p.(Gly280Ser)

rs121907954

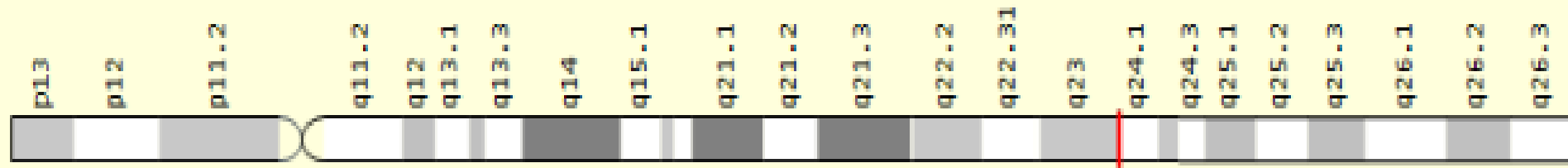
Heterozygous

Missense Pathogenic

(class 1)

Мутації в цьому гені призводять до накопичення гангліозиду GM2 у нейронах, що є основною причиною нейродегенеративних розладів, які називаються гангліозидозами GM2, включаючи хворобу Тея–Сакса (GM2-гангліозидоз типу I) [RefSeq, січень 2016 р.]

Chr 15



МОЛЕКУЛЯРНА ФУНКЦІЯ ГЕНА

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

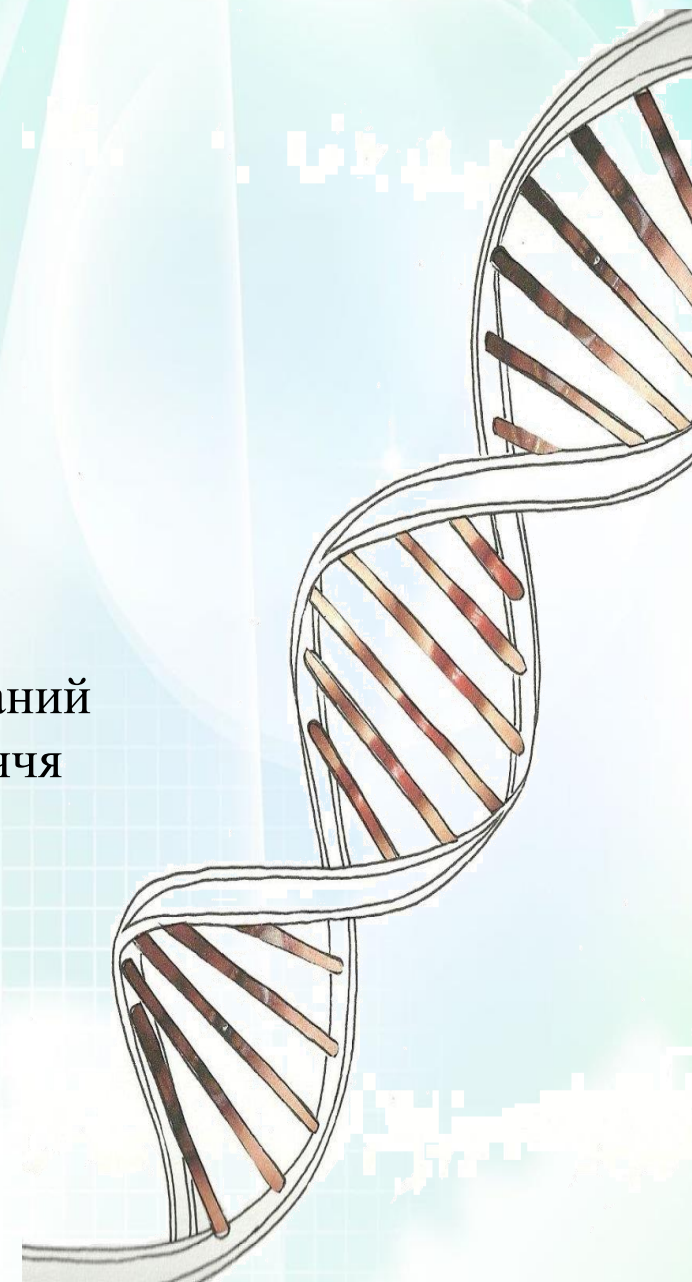
- Гідролазна активність, гідролізуюча O-глікозильні сполуки
- Забезпечує активність бета-N-ацетилгексозамінідази
- Забезпечує зв'язування з білками
- Забезпечує активність ацетилглюкозамінілтрансферази
- Гідролазна активність
- Гідролазна активність, що діє на глікозильні зв'язки
- Забезпечує активність гетеродимеризації білка
- Забезпечує активність N-ацетил-бета-D-галактозамінідази



Фенотип

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#HPO>):

- Деменція
- Аутосомно-рецесивне успадкування
- Епілепсія
- Гіпертонус
- Гіпотонус
- Легенева аспірація
- Поганий контроль голови
- Психомоторне погіршення
- Перебільшена реакція переляку у відповідь на раптовий несподіваний візуальний або акустичний подразник або швидкий рух біля обличчя
- Вишнево-червона пляма макули
- Поява ознак або симптомів захворювання у віці від 28 днів до одного року життя
- Блідість шкіри
- Апатія
- Накопичення GM2-гангліозиду
- Сліпота





Біологічні процеси

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

- Бере участь у розвитку кісткової системи
- Процес вуглеводного обміну
- Бере участь у процесі біосинтезу глікозаміноглікану
- Процес ліпідного обміну
- Бере участь у катаболічному процесі гангліозидів
- Бере участь в організації лізосом
- Бере участь у чуттєвому сприйнятті звуку
- Метаболічний процес
- Бере участь у статевому розмноженні
- Бере участь у метаболічному процесі глікозаміноглікану
- Бере участь у катаболічному процесі дерматансульфату
- Бере участь у катаболічному процесі гіалуронової кислоти
- Бере участь у мієлінізації
- Бере участь у морфогенезі клітин
- Бере участь у диференціації нейронів
- Бере участь у нервово-м'язовому процесі, що контролює баланс
- Передача сигналу білка SMAD
- Процес метаболізму похідних вуглеводів

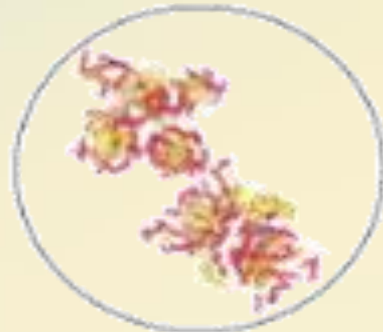
Захворювання

(https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#unified_disorders):

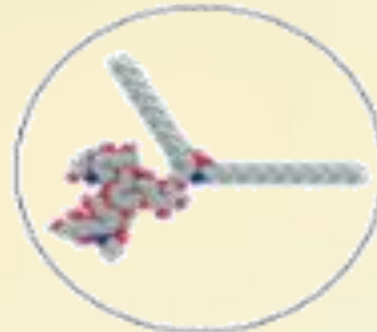
- Хвороба Тея–Сакса
- Gm2-гангліозидоз, варіант Ab



HEXA gene mutation



beta-Hexosaminidase A deficiency



Accumulation of GM2 ganglioside in neurons



Membraneous bodies inside neurons, neuronal degradation, demyelination



"Cherry red spot" in the macula of the eye and narrowing of the blood vessels



Macrocephaly, hypotony, mental and motor delay, convulsions

Встановлений діагноз:

Синергічна гетерозиготність: наявність трьох патогенних генів (COL6A3 с.7447A>G p. (Lys2483Glu), GPR179 с.984delC p.(Ser329fs), HEXA NM с.838G>A p.(Gly280Ser)), невизначеного значення (PTEN NM_000314.4: с.1037A>G p.(Tyr346Cys), KIF23 NM_138555.3: с.313A>T p.(Asn105Tyr), seq[GRCh37] del(chr17) (q23.3q23.3) chr17:g. (62481260_62487690)x1 POLG2 NM_007215.3 Exon 4-5, seq[GRCh37] del(chr17) (q23.3q23.3) chr17:g. (62490703_62492807)x1 POLG2 NM_007215.3 Exon 1).

Гомоцистинурія (порушення обміну ферменту метіонін синтаза редуктаза – синергічна гетерозиготність: ген FUT2, MMAВ, MMAВ/MVK, MTHFS, THSTR).

Персистуюча латентна мікст інфекція (вірус Епштейн–Барр, вірус герпесу ½ типу, золотистий стафілокок, гриби роду Candida).

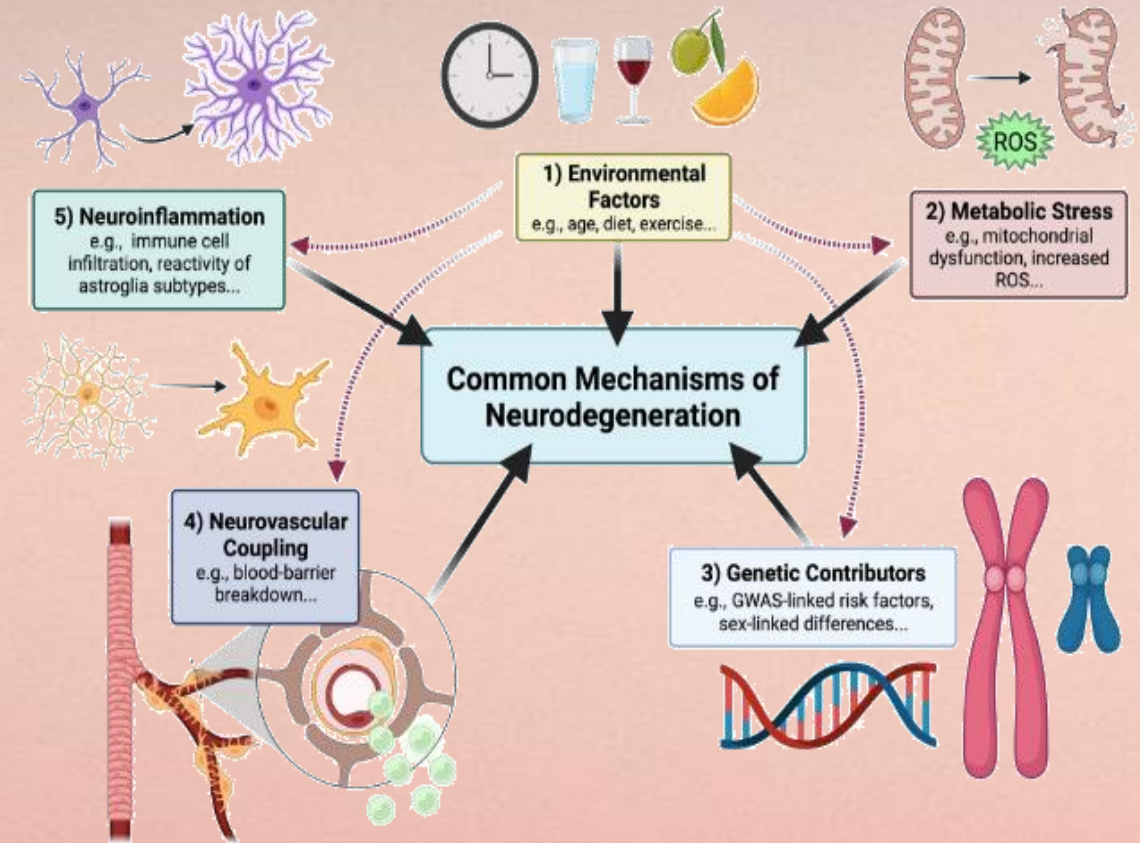
Вторинна мітохондріальна дисфункція.

***"РІДКІСНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ – НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЯ
З НАКОПИЧЕННЯМ ЗАЛІЗА В МОЗКУ 4 (C19ORF12)
ЯК СКЛАДОВА КОМОРБІДНОГО СТАНУ"***

Нейродегенерація, асоційована з протеїном мітохондріальної мембрани або (MPAN) або нейродегенерація з накопиченням заліза в мозку 4 (NBIA4), відноситься до гетерогенної групи рідкісних спадкових прогресуючих хвороб ЦНС з вираженим накопиченням заліза в базальних гангліях, що дає характерні зміни морфології мозку при нейровізуалізації ("тигрового ока").

АКТУАЛЬНІСТЬ

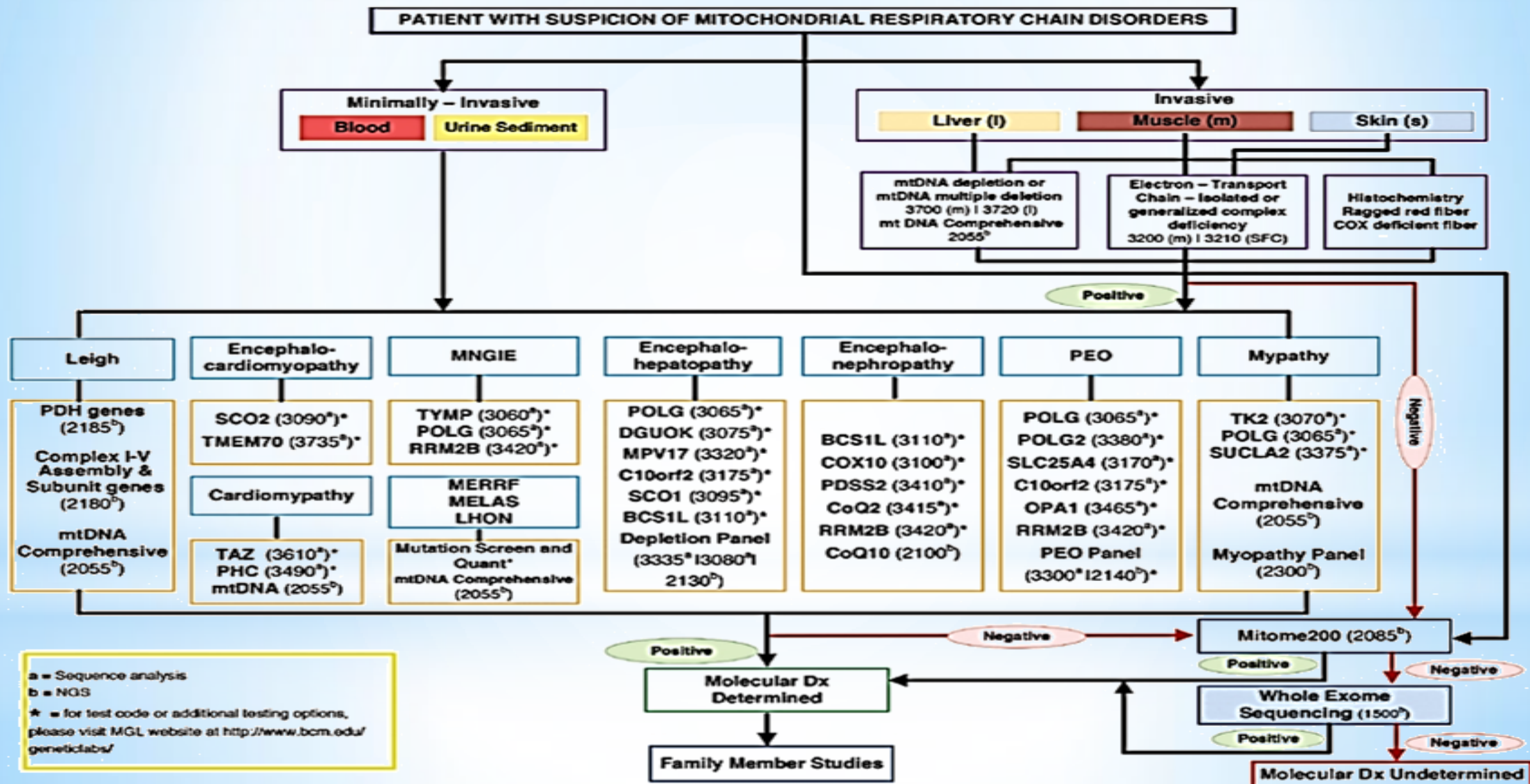
Відмічається зростанням частоти нейропсихічних та нейродегенеративних захворювань серед дітей раннього віку, яке наближається до пандемічного характеру. Особливістю патології є наявність значної кількості різних варіантів захворювань як фенотипічних, так і генотипічних, що перешкоджає своєчасній діагностиці і лікуванню.



МЕТА

Метою є розробка алгоритму дослідження хворих на нейропсихічні порушення розвитку дитини раннього віку, визначення спадково обумовлених форм внаслідок індивідуальної ранньої та точної діагностики тригерів, медіаторів та мутацій як першопричин їх виникнення.

Recommended Clinical Testing Algorithm for Mitochondrial Disorder

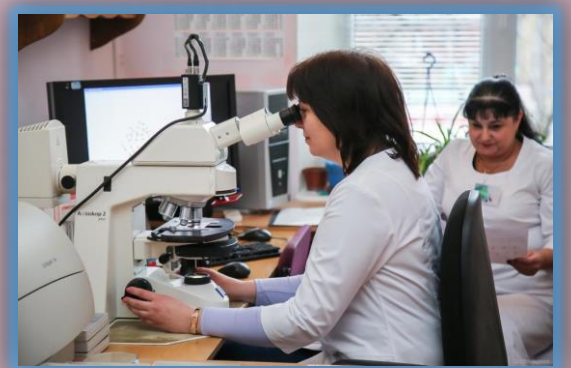


МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Із 7912 пацієнтів із порушенням нейропсихічного розвитку відібрано 130 з підозрою на генетичні порушення, котрим проведена уточнююча молекулярно-генетична діагностика – таргетне секвенування, клінічне екзомне секвенування "WES" або клінічне геномне секвенування "WGS".

У роботі використані:

- сомато-генетичне дослідження із синдромологічним аналізом
- сучасні візуальні методи дослідження (МРТ, МРС та ін.)
- біохімічні дослідження (ВЕРХ, ГХМС/МС сечі, тандемна мас-спектрометрія ацилкарнітинів та амінокислот)
- неонатальний скринінг на 21 рідкісне спадкове захворювання
- молекулярно-генетичні дослідження (Centogene, INVITAE, 3billion).



РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед обстежених 130 дітей з підозрою на генетичну патологію першопричинами захворювання з'явилися:

INVITAE INVITAE DIAGNOSTIC TESTING RESULTS

Patient name: Darnir Martynenko Sample type: Blood Report date: 10/04/2021
DOB: 01/31/2018 Sample collection date: 09/09/2021 Invitae #: RQ2684235
Sex assigned at birth: Male Sample accession date: 09/17/2021 Clinical team: Olena Crecharina
Gender: MRN:

Reason for testing: Test performed: Sequence analysis and deletion/duplication testing of the 333 genes listed in the Genes Analyzed section.
■ Invitae Nuclear Mitochondrial Disorders Panel

RESULT: UNCERTAIN

Variant(s) of Uncertain Significance Identified.

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
NF51	c.11584G (p.Lys431Arg)	heterozygous	Uncertain Significance
ACAD5	c.635G>A (p.Gly208G)	heterozygous	Benign (reportable variant)

About this test
This diagnostic test evaluates 333 gene(s) for variants (genetic changes) that are associated with genetic disorders. Diagnostic genetic testing, when combined with family history and other medical results, may provide information to clarify individual risk, support a clinical diagnosis, and assist with the development of a personalized treatment and management strategy.

Next steps

- This test did not identify any pathogenic variants, but includes at least one result that is not completely understood at this time. Please note that the classification of variants may change over time as a result of new variant interpretation guidelines and/or new information. If an uncertain variant is reclassified, Invitae will update this report with the new interpretation and provide notification. This result should be discussed with a healthcare provider, such as a genetic counselor, to learn more about this result and the appropriate next steps for further evaluation. Clinical follow up may still be warranted. This result should be interpreted within the context of additional laboratory results, family history and clinical findings.
- One or more variants were identified that are not known to cause disease. See the ACAD5 variant(s) in the Variant Details section for more information.
- Register your test at www.invitae.com/patients to download a digital copy of your results. You can also access educational resources about how your results can help inform your health.

Тригери

Інфекція – 76,5 %

– перинатальна – 43,4 %

– постнатальна – 33,1 %

Несвоєчасна вакцинація – 25,2 %

Стрес – 23,03 %

Неадекватне харчування та лікування – 20,5 %

Мутації

Медіатори

Порушення метилювання

Недостатність ферментів

фолатно-метіонінового циклу

– гетерозигот – 57 %

– гомозиготи – 10–34 %

Обстежено 130 пацієнтів, виявлено 202 різні генетичні мутації як патогенні, так і з невизначеним значенням.

У кожного пацієнта виконана програма селективного скринінгу, яка включала 282 біохімічні, вірусологічні, візуальні методи дослідження, яка дозволила визначити феномен сегрегаційної гетерозиготності як наслідок наявності багатьох мутацій у кожного пацієнта, доведена поліорганність та полісистемність уражень, коморбідність станів, взаємодія генів нуклеарної та мітохондріальної ДНК, майже тотальний прояв вірусної агресії у вигляді персистуючої латентної вірусної патології.

На прикладі власного спостереження дозволяю показати індивідуальний результат такої діагностичної тактики використання створеного алгоритму обстеження, який дозволяє отримати найбільш точні уяви про системний індивідуальний фенотип і генотип, що відкриває шлях до ефективного лікування відповідно світовому протоколу виявленого порушення.



Пацієнт А. 14 років

Скарги майже на всі органи та системи:

- затримку мовного розвитку
- втрату набутих навичок у 7–8 років
- порушення ходи: стоїть з опорою, хиткість при ходьбі
- гіпертонус у ногах, порушення координації
- тетрапарез із 8 років
- гіперактивність



Анамнез життя

Усі етапи розвитку дитини обтяжені

Виявлені порушення пренатального періоду онтогенезу:

- загроза переривання
- анемія
- відшарування плаценти на 34-му тижні
- відкриття шийки матки в пологах тільки на 1 палець
- кесарів розтин

Ранній неонатальний період:

- жовтяниця новонароджених

Постнатальний період:

- водянка яєчка
- пахова кила



Анамнез захворювання

**Свідчить про маніфестацію розгорнуту у часі,
яка загалом, властива спадковому захворюванню**

У 3 міс – субарахноїдальна кіста

У 1,6 років операція – пахова кила. **Залізодефіцитна анемія 1 ст.**

У 6 років – з'явилась хода на носочках із поступовим прогресуванням

У 6 років – порушення тонуусу, сколіотична постава

У 7 років – порушення вимови, заїкання

У 7 років – нижній спастичний парепарез неуточненого генезу

У 8 років – симптом спастичного тетрапарезу з перевагою ніг
неуточненого генезу

У 9 років – запинання в мові, зятягнутість мовлення

Результати візуальних методів досліджень

МРТ ГМ 2021 р.: Зміни в ділянці шкаралупи і ніжок мозку, ймовірно, дизметаболічного характеру.

МРТ ГМ 2023 р.: Зниження МР-сигналу від внутрішньої капсули обох гемісфер ГМ, передніх відділів обох ніжок мозку свідчать на користь мітохондріального ураження (згідно з проведеним молекулярногенетичним дослідженням – накопичення заліза у вище перелічених структурах ГМ).

МРС 2023 р.: у пацієнта спостерігаються функціональні, мікроструктурні та метаболічні порушення, характерні для вродженого нейродегенеративного захворювання, яке проявилось на тлі гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, яке, можливо, мало місце під час внутрішньоутробного розвитку



<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.xn--80aocaipeaifmp.xn--p1ai%2Fzooark-v-golove%2F&psig=AOvVaw24u43S7BHc55783atJlmzA&ust=1705395058782000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBIQjRxqFwoTCKD17veB34MDFQAAAAAdAAAAABAD>

Біохімічний фенотип свідчить про:

- церебральний фолатний дефіцит
- порушений епігенетичний статус
- порушення енергетичної та сигнальної функції мітохондрій (MIPS)
- порушення метилювання
- персистуючу латентну бактеріальну агресію

Вдалося виявити, що нейродегенерація з накопиченням заліза в мозку у нашого хворого супроводжується суттєвими біохімічними порушеннями, як і у дослідженнях Еллісон Грегорі та співав., хоча раніше було прийнято вважати, що біохімічні розлади при цьому захворюванні відсутні.

Біохімічний фенотип:

Вітаміни (жовтень 2023):
вітамін Д – ↓**19,91** нг/мл
(ризик недостатнього
вживання: < 30,0)
вітамін В9 – ↓**1,65** нг/мл
(3,0–17,0)

**Гомоцистеїн
(жовтень 2023):**
↑**11,8** мкмоль/л (до 5)

**Загальний аналіз крові
(жовтень 2023):**
моноцити – ↑**15 %** (3–9)

**Ліпидограма
(жовтень 2023):**
ЛПВЩ – ↑**0,62** ммоль/л
(високий ризик: < 1,15)

**Печінкові проби
(21.10.2023):**
АСТ – ↑**39,1** Од/л (до 29,0),
білірубін прямий –
↑**4,9** мкмоль/л ($\leq 3,4$)

**Амінокислоти крові
(жовтень 2023):**
аспарагінова кислота –
↑**33** мкмоль/л (<11),
3-Метилгістидин –
↑**4** мкмоль/л (<1)

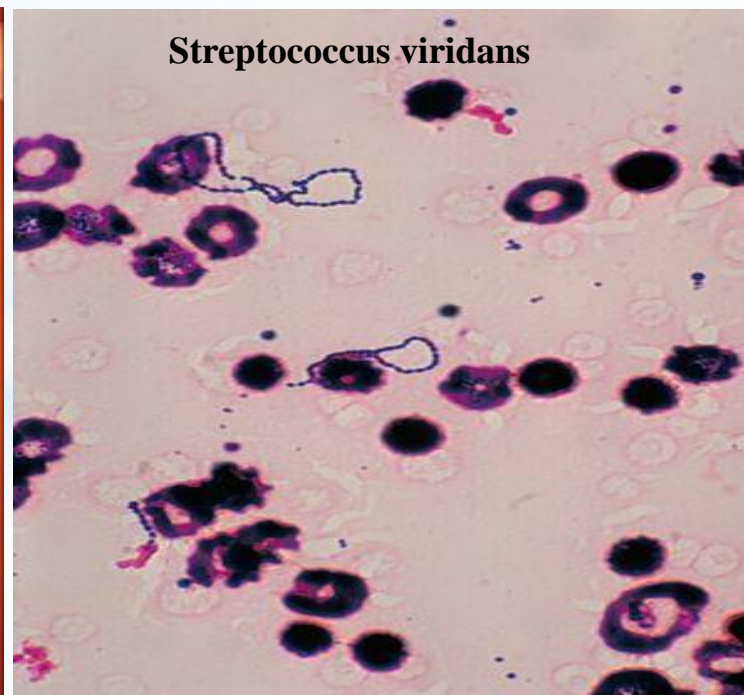
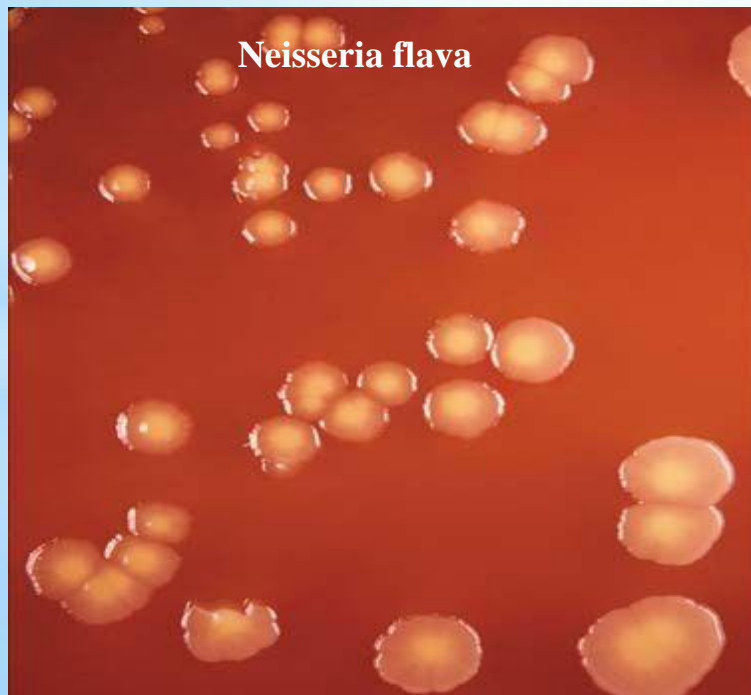
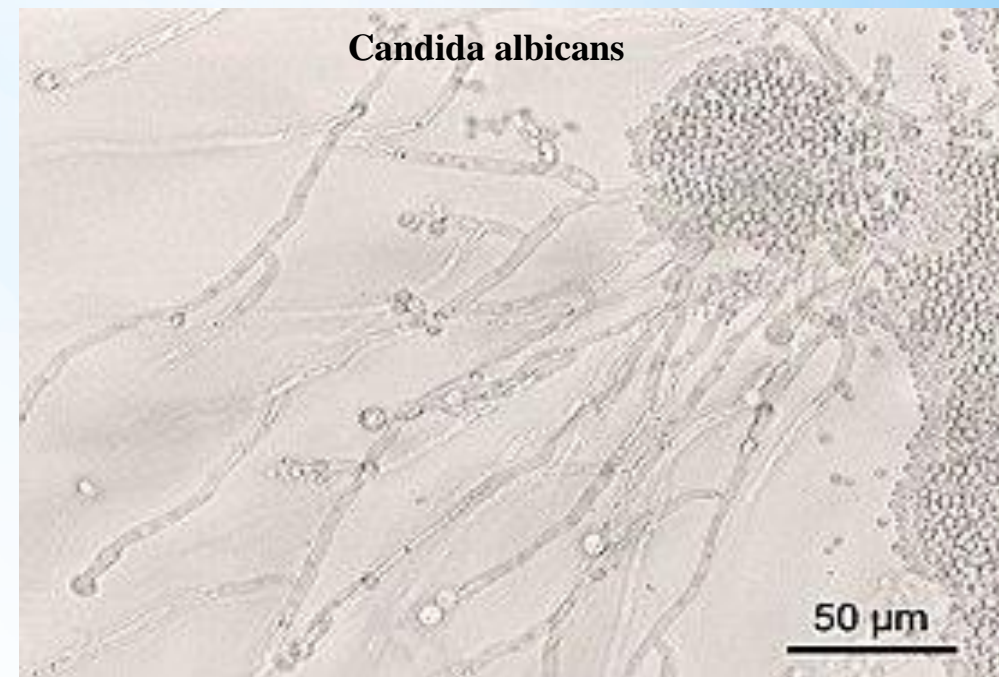
**Амінокислоти у сечі
(жовтень 2023):**
3-Метилгістидин –
↑**309** (47–262)

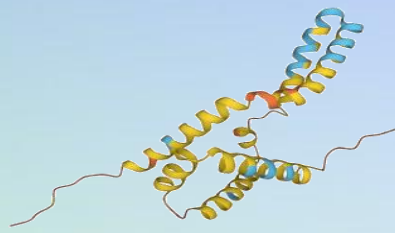
**Лактат/піруват
співвідношення
(жовтень 2023):**
↑**162** (12,1–26,2)

**Піруват
(жовтень 2023):**
↓**6,59** мкмоль/л (24–95)

Мікробіологічне дослідження виділень із зіву:

- *Neisseria flava* – $1,0 \times 10^6$ КУО/Г
- *Streptococcus viridans* – $1,0 \times 10^6$ КУО/Г
- *Candida albicans* – $1,0 \times 10^7$ КУО/Г
- *Staphylococcus epidermidis* $5,0 \times 10^1$ КУО/Г





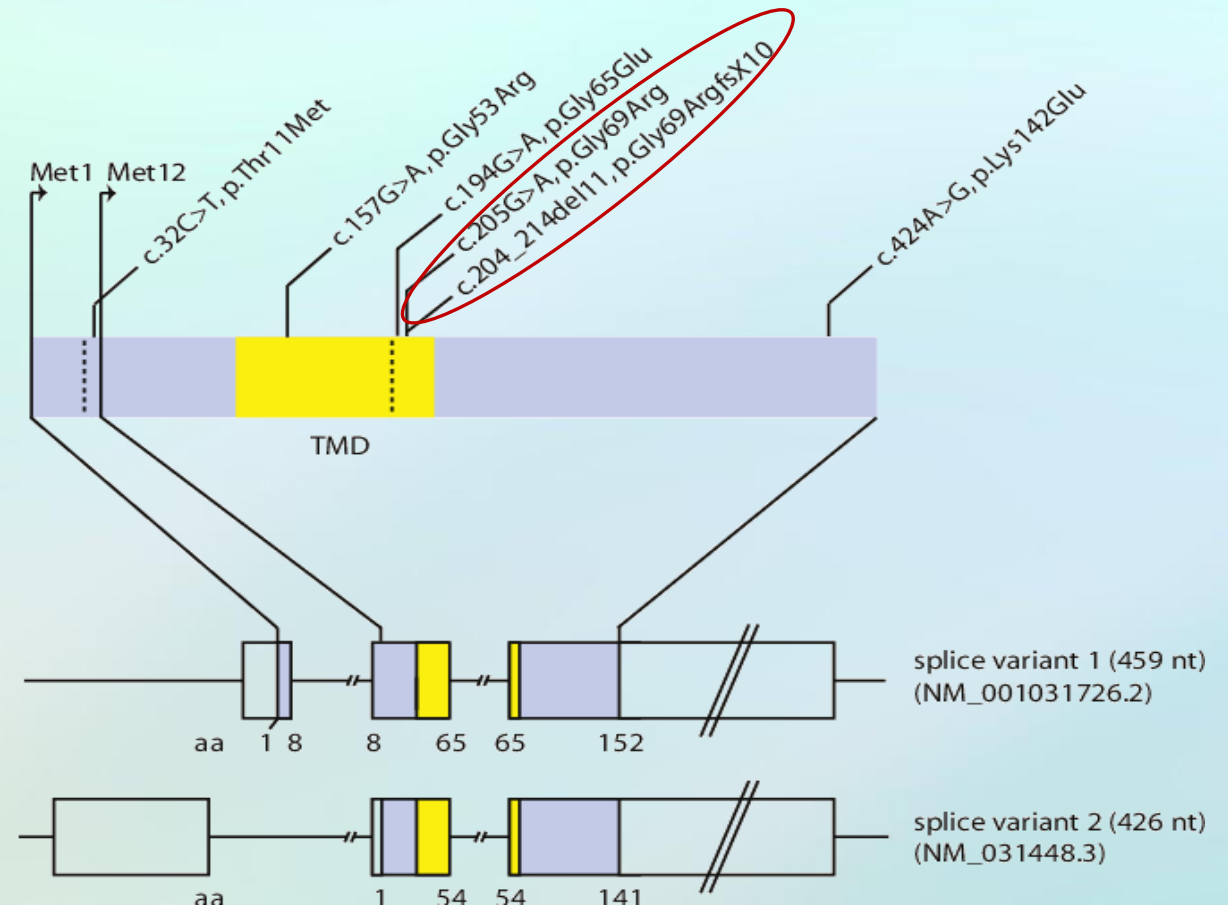
Молекулярно-генетичне дослідження

При проведенні молекулярно-генетичного дослідження знайдена мутація

C19orf12 c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) – у гомозиготному стані як патогенна мутація

Невизначені значення гетерозигот потребують подальшого дослідження як складові сегрегаційної гетерозиготності, що обумовлюється мітохондріальним впливом

ATM c.2162T>C (p.Leu721Pro) – гетерозигота
KCTP2 c.2948C>T (p.Thr983Ile) – гетерозигота
NDUFV2 c.51C>G (p.His12Gln) – гетерозигота
NPRL3 c.1484G>A (h.Arg495His) – гетерозигота
PNPT1 c.1357C>T (p.Leu453Phe) – гетерозигота
PTPN23 c.4407G>T (p.Leu1469Phe) – гетерозигота
ACADS c.625 G>A (p.Gly209Ser) – гетерозигота
GALC c.1685T>C (p.Ile562Thr) – гетерозигота



C19orf12
c.204_214del (p.Gly69Argfs*10)
Homozygous
Pathogenic

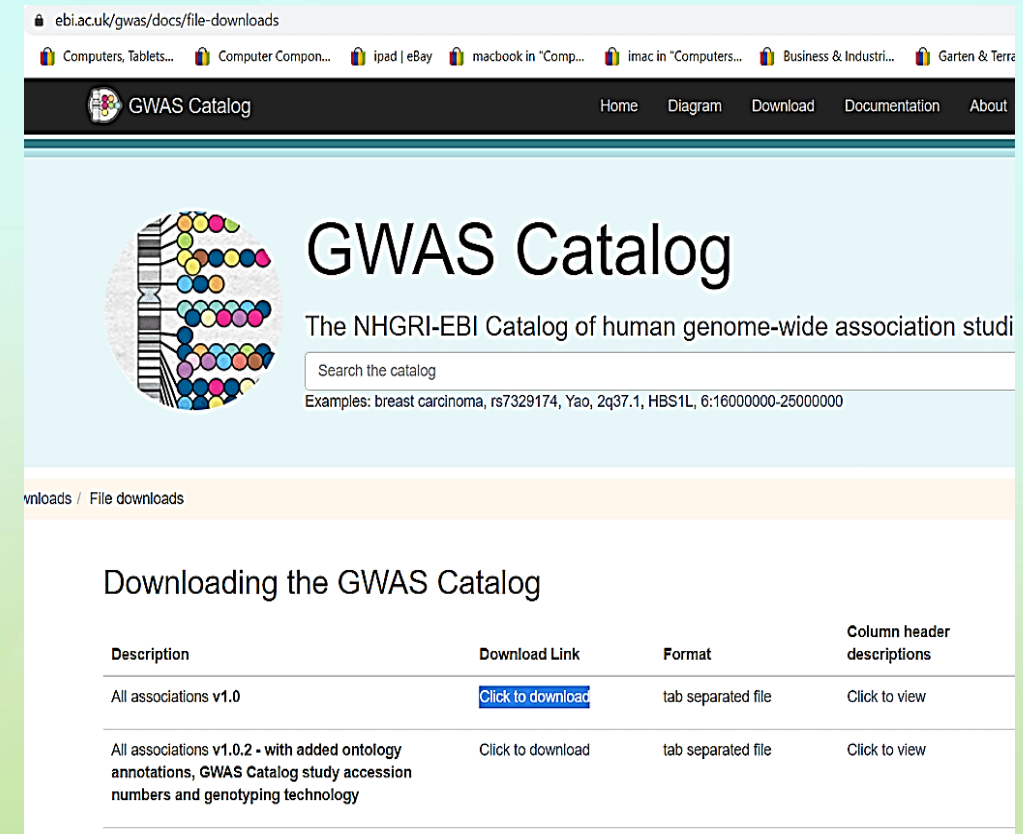
Знайдений ген виглядає таким чином.

Цей ген кодує невеликий **трансмембранний білок**. Мутації в цьому гені є причиною нейродегенерації з накопиченням заліза-4 в мозку (NBIA4), але специфічна функція кодованого білка невідома [RefSeq, грудень 2011 р.]



Згідно з каталогом GWAS (<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#GWA>) біомаркерами для цього гена є:

- Індекс маси тіла
- Діастолічний артеріальний тиск
- Відсоток жиру в організмі
- Зріст
- Вимірювання аспаратамінотрансферази
- Визначення сироваткової аланінамінотрансферази
- Вимірювання тригліцеридів ліпопротеїнів низької щільності
- Вимірювання холестерину ліпопротеїнів високої щільності
- Визначення глобуліну, що зв'язує статеві гормони
- Середній артеріальний тиск
- Реакція серцевого ритму на відновлення після тренування
- Кількість еритроцитів
- Вимірювання кальцію



Description	Download Link	Format	Column header descriptions
All associations v1.0	Click to download	tab separated file	Click to view
All associations v1.0.2 - with added ontology annotations, GWAS Catalog study accession numbers and genotyping technology	Click to download	tab separated file	Click to view

Ці фактори враховані в процесі спостереження за пацієнтом.

Вони і складають індивідуальний клінічний протокол даного захворювання у даної дитини.

Фенотип гена

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#HPO>):

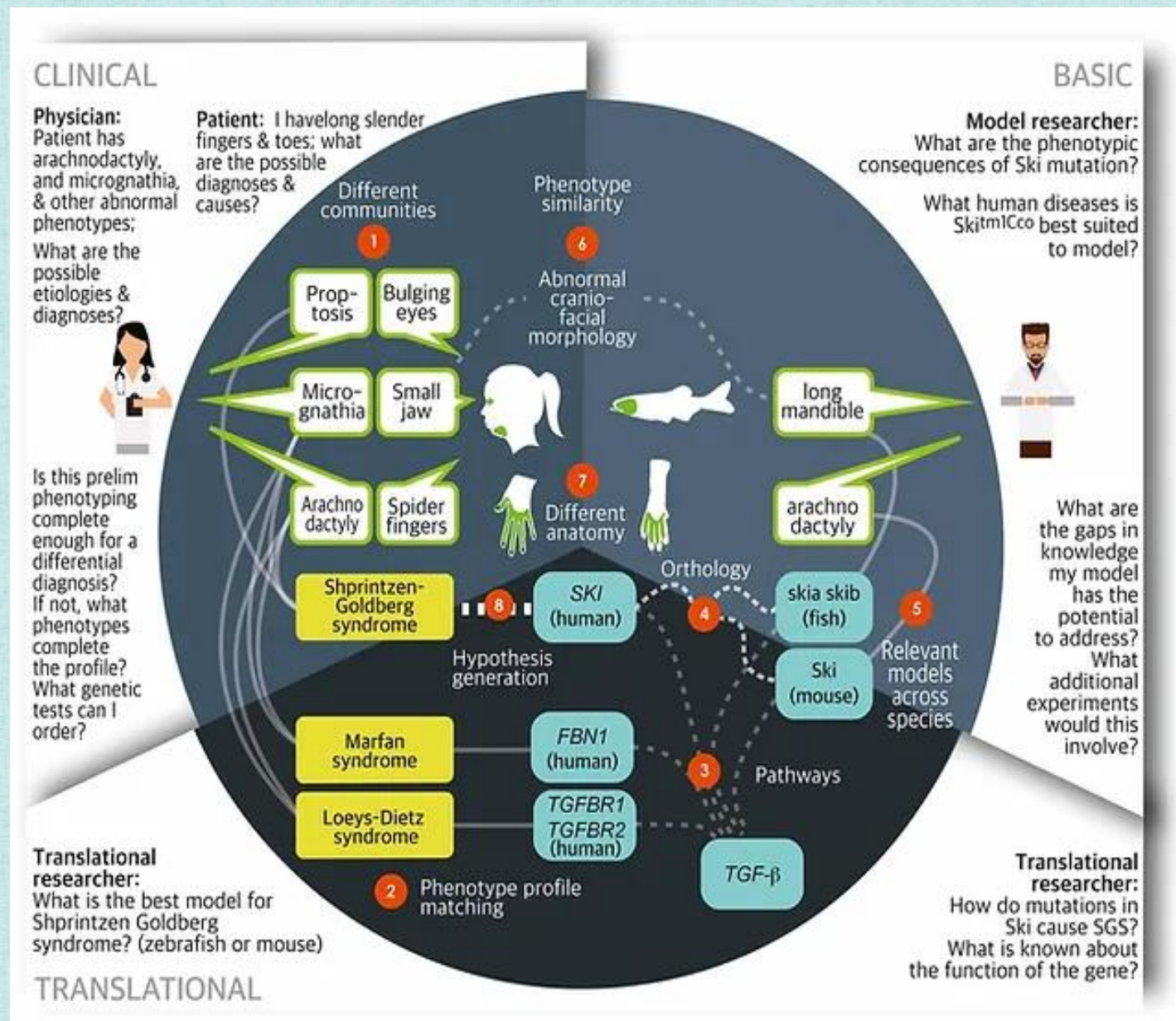
- Затримка рухових або розумових у сферах розвитку дитини
- Периферична нейропатія
- Атрофія мозочка
- Спастична параплегія
- Мозочкова атаксія
- Тільця Леві
- Затримка мовленнєвого розвитку
- Моторна аксональна нейропатія
- Аутосомно-рецесивне успадкування
- Res cavus
- Емоційна нестабільність
- М'язова слабкість
- Дистальна аміотрофія
- Оромандибулярна дистонія
- Аутосомно-домінантне успадкування
- Симптом Бабінського
- Гіперрефлексія

- Тремор
- Дистонія
- Паркінсонізм
- порушення ходи
- Погіршення психіки
- Гіпорефлексія
- Дизартрія
- М'язова спастичність
- Підвищена концентрація креатинкінази в крові
- Згинальна контрактура колінного суглоба
- порушення дистальної чутливості
- Слабкість дистальних м'язів
- Втрата здатності ходити
- Присутність на T2-зваженій магнітно-резонансній томографії помітно низької інтенсивності сигналу блідої кулі, яка оточує центральну ділянку високої інтенсивності сигналу в передньомедіальній блідій кулі, створюючи вигляд ока тигра.

- Вважається, що цей знак відображає накопичення заліза в блідій кулі
- Аномальна морфологія нижнього моторного нейрона
 - Деменція
 - Нейродегенеративне захворювання
 - порушення екстрапірамідної рухової функції
 - Згинальна контрактура щиколотки
 - Scapula alata (Аномальний виступ лопатки над поверхнею спини)
 - Повільно прогресуючий
 - Аномальний пірамідний знак
 - Депресія
 - Атрофія зорового нерва
 - Прогресуюча втрата зору
 - Імпульсивність
 - Генералізована дистонія

Фенотип цього гена є сумарною клінічною ознакою із GeneCard#HPO, прийнятою у світі.

Його співставлення з індивідуальним фенотипом нашого пацієнта співпадає на 85 % і підкреслює значний лікарський клінічний потенціал за для клінічної підозри нейродегенерації з накопиченням заліза в мозку 4.

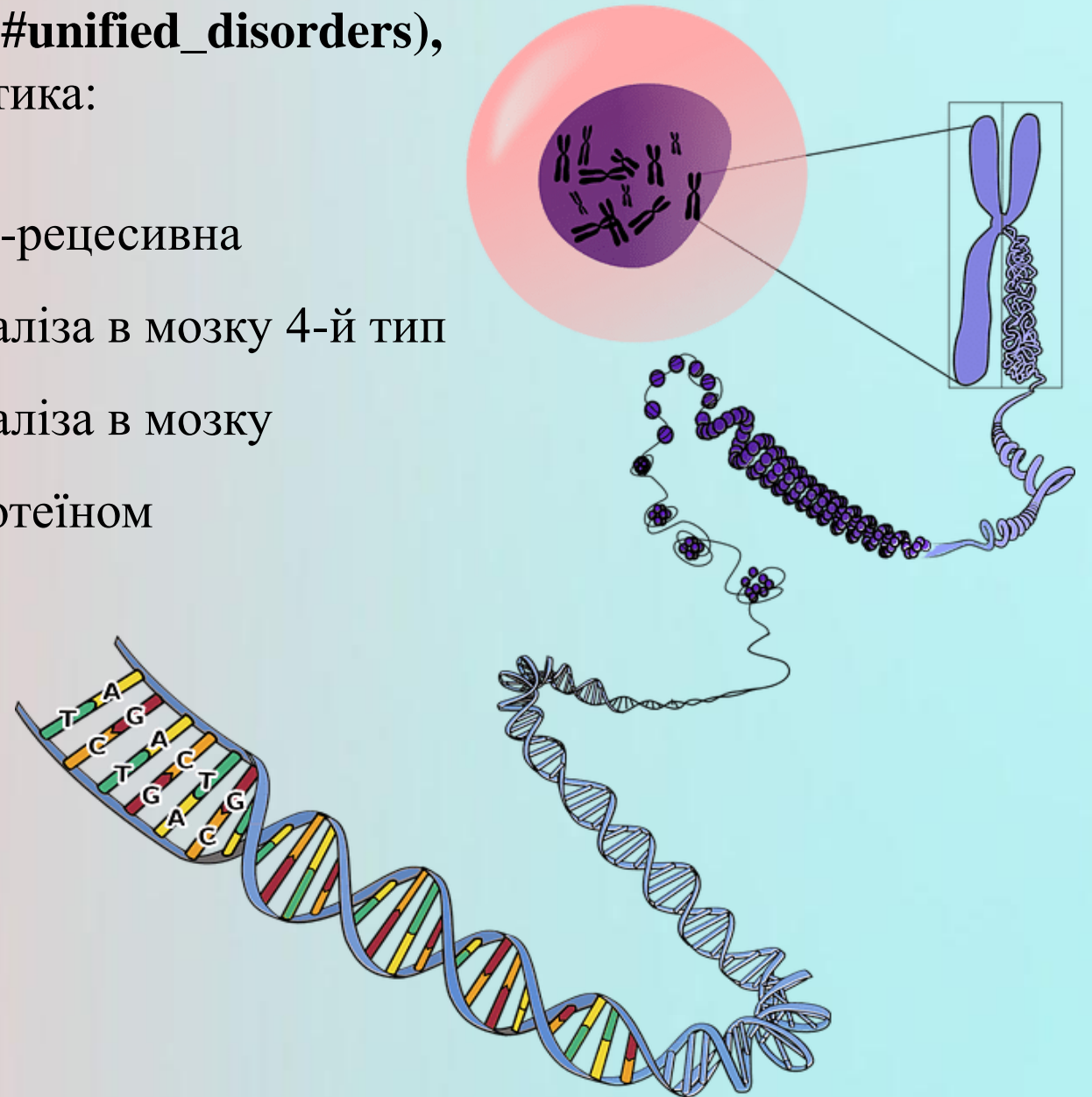


Захворювання

(https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#unified_disorders),

з якими проведена диференційна діагностика:

- Спастична параплегія 43, аутосомно-рецесивна
- Нейродегенерація з накопиченням заліза в мозку 4-й тип
- Нейродегенерація з накопиченням заліза в мозку
- Нейродегенерація, асоційована з протеїном мітохондріальної мембрани
- Тремор
- Спастична атаксія
- Дистонія
- Спадкова спастична параплегія



ЗАКЛЮЧНИЙ ДІАГНОЗ:



**Нейродегенерація асоційована з протеїнами мітохондріальної мембрани
(синоним – нейродегенерація з накопиченням заліза в мозку 4)**

аутосомно-домінантний або аутосомно-рецесивний тип успадкування.

**Мітохондріальна дисфункція (порушення енергетичного обміну та сигнальної
інформаційної системи мітохондрій. Персистуюча латентна бактеріальна інфекція.**

Гіпергомоцистеїнемія. Церебральний дефіцит фолатів.

Церебральний спастичний тетрапарез. Гіповітаміноз вітаміну Д.

Недостатність ферментів фолатно-метіонінового циклу (метилування).

A doctor in a white coat, blue tie, and blue stethoscope is holding a clipboard. The background is a light blue gradient.

ВИСНОВКИ

Рідкісне нейрометаболічне спадкове порушення є прикладом коморбідного стану, в реалізації якого бере участь значна кількість тригерів, медіаторів і мутацій, що забезпечує широкий клінічний поліморфізм і генетичну гетерогенність:

- Мутація NBIA 4 – C19orf12 c.204_214del (p.Gly69Argfs*10) homozygous pathogenic
- Медатори – порушення метилювання, недостатність ферментів фолатно-метіонінового циклу
- Первинне мітохондріальне захворювання
- Персистуюча латентна бактеріальна мікст-інфекція (перинатальна)
- Гіпергомоцистеїнемія
- Церебральний спастичний тетрапарез
- Церебральний дефіцит фолатів

ВИСНОВКИ

- Припущення однієї з першопричин, яка діє одночасно і загально, й індивідуально, є порушення сигнальної інформаційної системи мітохондрій.
У даному випадку це підкреслюється і зв'язком із наявною конкретною генною мутацією, яка і привела до клінічних проявів.
- Взаємодія між багаточисельними тригерами і різними першопричинами змінених функцій органів і систем доводить, що психомовні та психофізичні порушення, які сьогодні набувають пандемічного характеру, обумовлені порушенням системного характеру і потребують абсолютно індивідуальної діагностики та лікування.
- **Наше дослідження – лише перший крок на цьому шляху.**



Навчальне видання

Моногенні та епігенетичні хвороби. Фено-, гено- та епігенетичні особливості сучасної патології нервово-психічного розвитку. "Про що мовчать діти"

Альбом-презентація

*для здобувачів вищої медичної освіти,
лікарів-інтернів, лікарів – слухачів циклів післядипломної освіти*

Упорядники Гречаніна Олена Яківна
 Фролова Тетяна Володимирівна
 Гречанін Ярослав Русланович
 Купріянчук Юлія Миколаївна
 Гречаніна Юлія Борисівна
 Вигівська Людмила Анатоліївна
 Шкільнікова Дарія Владиславівна
 Бугайова Олена Валеріївна
 Молодан Людмила Володимирівна
 Показій Наталя Олександрівна
 Вернігор Ольга Юріївна
 Щербіна Ірина Миколаївна

Відповідальний за випуск О. В Бугайова

Комп'ютерний набір О. О. Мартем'янова
Редактор, коректор Н. І. Дубська
Комп'ютерна верстка В. В. Брітякова

Формат слайдів 33,86x19,05. 150 слайдів. Зам. № 25-75.

Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knu.edu.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.