

**КЛІНІЧНА ГЕНЕТИКА
І
ПЕРИНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА**

**CLINICAL GENETICS AND PERINATAL
DIAGNOSTICS**

№ 1 (6) (2019)

ЛЕКЦІЇ

МОНОГЕННІ ХВОРОБИ

ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ

ЕПІГЕНЕТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

ПРЕЗЕНТАЦІЇ

МАТЕРІАЛИ МІЖНАРОДНОГО СИМПОЗИУМУ

«МУТАЦІЇ І ВАРІАЦІЇ ПРИ ПЕРВИННИХ ТА ВТОРИННИХ

МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ДИСФУНКЦІЯХ І РІДКІСНІЙ

СПАДКОВІЙ ПАТОЛОГІЇ»

КЛІНІЧНА ГЕНЕТИКА І ПЕРИНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА
медичний науково-практичний журнал
КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА И ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
медицинский научно-практический журнал
«CLINICAL GENETICS AND PERINATAL DIAGNOSTICS»
medical scientific journal

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:

Гречаніна Юлія Борисівна – д.м.н., лауреат державної премії України, завідувач кафедри медичної генетики ХНМУ

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА:

Тарабан Ігор Анатолієвич – д.м.н., професор кафедри хірургії №1 ХНМУ

НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:

Гречаніна Олена Яківна – Член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету, Директор Українського інституту клінічної генетики ХНМУ, Генеральний директор Харківського міжобласного спеціалізованого медико-генетичного центру – центру рідкісних (орфанних) захворювань.

Лісовий Володимир Миколайович – Член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, Ректор Харківського національного медичного університету.

Запорожан Валерій Миколайович – Академік НАМН України, д.м.н., професор, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки.

Бужівська Тамара Іванівна – д.м.н., професор, лауреат Державної премії України, член Нью-Йоркської академії наук.

Горовенко Наталія Григорівна – Член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри медичної та лабораторної генетики НМАПО імені П.Л. Шупика.

Гордієнко Ірина Юріївна – д.м.н., професор, завідувач відділення медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Reuben Matalon – M.D., Ph.D. Departments of Pediatrics and Biochemistry and Molecular Biology University of Texas Medical Branch Galveston, Texas.

Nima Rezaei – Ph.D. Clinical Immunology and Human Genetics, Department of Infection and Immunity, School of Medicine and Biomedical Sciences, The University of Sheffield, UK.

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ РОЗДІЛІВ ЖУРНАЛУ:

моногенні хвороби – к.м.н. Здібська О.П., д.м.н. Гречаніна Ю.Б.

хромосомні хвороби – к.м.н. Бугайова О.В., к.б.н. Іванова І.Б.

мультифакторіальні захворювання – к.м.н. Молодан Л.В., Адамян Л.М.

рідкісні спадкові хвороби – д.м.н. Гречаніна Ю.Б., к.м.н. Здібська О.П.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Акопян Г.Р., Жадан І.А., Молодан Л.В., М'ясоєдов В.В., Назаренко Л.Г., Сенаторова Г.С., Іванова І.Б. (відповідальний секретар)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Волосовець О.П. (Київ), Даниленко Н.Г. (Мінськ), Папіташвілі А.М. (Тбілісі, Грузія), Святова Г.С. (Алмати, Казахстан), Семеонова М. (Софія, Болгарія).

*Рекомендовано Вченою радою Харківського національного медичного університету
Протокол №5 від 17 травня 2018 року*

Журнал «Клінічна генетика і перинатальна діагностика» є наступником журналу «Ультразвукова перинатальна діагностика», який засновано у 1991 р.

Журнал «Клінічна генетика і перинатальна діагностика» засновано у липні 2012 р.

Свідоцтво про реєстрацію №19197-7996Р.

ВИДАВЦІ:

Український інститут клінічної генетики ХНМУ
ТОВ «Учбово-науковий і лікувально-діагностичний центр «ГЕНОМІКА»

Адреса для листування: 61022, Харків, пр. Незалежності, 13,

Український інститут клінічної генетики ХНМУ

Контактний телефон: +38 (057) 705-16-74

E-mail: kgapd@net

Усі статті рецензовані. Розмноження та копіювання опублікованих матеріалів допускається лише з письмового дозволу редакції.

Ю.Б. Гречанина

Кафедра медичинської генетики ХНМУ

АУТИЗМ КАК ПОЛИКАУЗАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО

Резюме. В работе рассмотрены основные вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения аутизма и аутичного расстройства поведения, основанные на персонализированном подходе. Опубликованы современные мировые данные, касающиеся проблемы аутизма. Большое внимание уделено рассмотрению генетической составляющей аутизма. Разработан алгоритм обследования пациента с аутичным спектром нарушения поведения.

ВСТУПЛЕНИЕ

В настоящее время аутизм становится все более глобальной проблемой, которая имеет склонность к неуклонному росту, «обрастая» все новыми подробностями возникновения, разным временем манифестации и вариабельным течением. Аутизм имеет коварные маски, он скрывается за частыми диагнозами, такими как задержка психо-речевого развития, синдром двигательной расторможенности и дефицита внимания, минимальная мозговая дисфункция, психорганическое поражение ЦНС. Грань различия между этими состояниями очень тонка, и часто незаметна, поэтому разные врачи могут поставить диагнозы, выглядящие различными, но однако скрывающие под собой один комплексный вид нарушения развития психики – аутизм. Существуют различные взгляды на толкование понятие аутизм – для одной группы врачей, это только психиатрический диагноз, который включает в себя заболевание, определенное в 1908 году Блейлером, который использовал это слово (от греческого «autos», означающее «сам») для описания ухода от социальной жизни, наблюдающегося у взрослых людей, больных шизофренией или описанное доктором Каннером в 1943 году в книге «Аутистические нарушения эмоционального контакта», который определил признаки, характерные всем артистам или результаты опубликованной Гансом Аспергером в 1944 году диссертации, посвященной «аутистической психопатии» у детей.

Значительный вклад генетиков в изучение проблемы аутизма неоспорим, с помощью генетиков, удалось классифицировать причины, собрать и придать упорядоченный вид аутизму. В настоящее время, по данным современных авторов (Geschwind D.H. (2008), London E. (2007), Fernandez B.A. (2010), Е.Я. Гречанина (2013)), **аутизм** представляет собой сложное нейробиологическое нарушение, являющееся результатом действия пре-, интра- и постнатальных факторов, генетических, эко- и эпигенетических

воздействий, как на строение, так и на функцию генома. Кроме триады классических нарушений поведения аутистов, могут также отмечаться умственная отсталость, эпилептиформные проявления, микроаномалии и пороки развития (Levy S.E., Mandell D.S., Schultz R.T., 2009).

Клинико-психологические аспекты аутизма

Характерными чертами расстройств аутистического спектра являются:

1. *Нарушения коммуникации.*
2. *Нарушения речевого развития.*
3. *Дети с аутизмом имеют особенности восприятия.*
4. *Неравномерность развития психических функций.*
5. *Повышенную пресыщаемость.*
6. *Стереотипное, однообразное поведение.*
7. *У подавляющего большинства детей с аутизмом слабо развита или не развита вообще способность к подражанию, имитации.*
8. *Очень важны особенности интеллектуального развития.* По данным зарубежных и отечественных авторов от 70–75% детей с аутизмом (особенно при атипичном аутизме) страдают той или иной степенью интеллектуальной недостаточности. Неравномерность развития аутичных расстройств ярко проявляется и в отношении интеллектуальных функций. Так развитие одних интеллектуальных функций может опережать возрастную норму, других – значительно отставать.

Классификация

В настоящее время используется несколько классификаций нарушений аутистического спектра. Все описанные ниже классификации аутистических симптомов у детей в своей основе содержат этиологические факторы и клинические проявления и, по сути, содержательно не отличаются друг от друга.

В 1997 г. научным центром психического здоровья Российской Академии наук утверждена следующая **классификация аутизма:**

1. Детский аутизм эндогенного генеза (*возникший без внешней видимой причины*)

– синдром Каннера (*классический вариант детского аутизма*);

– инфантильный аутизм (*фактически это начальные проявления любой формы аутизма, «удобный ребенок» в возрасте от 0 до 12–18 месяцев*);

– детский аутизм (*ранее относили к шизофрении, но в отличие от взрослых, на фоне лечения состояние постепенно улучшается*);

– синдром Аспергера (*интеллект сохранен, отмечается замкнутость, странная и витиеватая речь, чаще всего обучение в общеобразовательных школах*).

2. Органический аутизм (*причина проявления аутизма – гидроцефалия, гипоксия, родовая травма и т.д., стойкое улучшение на фоне лечения неврологической патологии*).

3. Аутистически подобные синдромы при хромосомных, обменных и других нарушениях (*при синдроме Дауна, фенилкетонурии, туберозном склерозе и т.д.*).

4. Синдром Ретта (неуточненного генеза).

5. Аутистически подобные синдромы экзогенного генеза (*аутистические проявления возникли под воздействием внешних факторов*)

– психогенный парааутизм (*стресс – причина аутистических проявлений – осиротелость, состояние после пребывания в стационаре и т.д.*).

6. Аутизм неясного генеза.

Другими исследователями предпринимались отдельные попытки классификации детей с аутизмом по характеру социальной дезадаптации. Например, Л. Винг (1997) разделяла аутичных детей на три группы в соответствии с их способностью вступать в социальный контакт:

1) «одинокое», которые не вовлекаются в общение;

2) «пассивные»;

3) «активные, но нелепые».

Наилучший прогноз в дальнейшем психическом развитии, по мнению автора, был у «пассивных».

Специальный комитет Американского психиатрического общества в пятой редакции Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5), которая опубликована 18 мая 2013 года, обозначил следующие фундаментальные изменения:

– во-первых, редакция упраздняет те формы аутизма, которые выделялись ранее, включая синдром Аспергера. Рекомендовано любую форму аутизма называть расстройством аутистического спектра.

– во-вторых, выделяются три вида симптоматики таких расстройств – социальные нару-

шения, дефицит коммуникации и повторяющееся/ограниченное поведение. В настоящее время в США выделяются лишь две группы симптомов – нарушения социальной коммуникации и повторяющееся/ограниченное поведение. (Huerta M, Bishop SL, Duncan A, Hus V, Lord C. Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children With DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. Am J Psychiatry. 2012; 169(10): 1056-64.)

Этиология и патогенез

Этиология расстройств аутистического спектра и умственной отсталости во многих случаях сложна и не определяется единой причиной, поэтому выявление множества хромосомных и генных нарушений, а также влияния факторов внешней среды, которые лежат в основе аутистических расстройств, значимо для понимания нейробиологических механизмов, лежащих в основе поведенческих и когнитивных расстройств. В настоящее время существует несколько теорий возникновения аутизма. Все они подразделяются на негенетические и генетические. Такое разделение условно, поскольку в каждом конкретном случае, как правило, просматривается совокупность возможных этиопатогенетических факторов развития патологии. Кроме того, негенетические факторы часто являются триггерами развития различных метаболических нарушений.

К **негенетическим** факторам относятся:

1. Инфекция – в основном микст-инфекция, часто длительная, вялотекущая, хроническая, персистирующая. По современным данным косвенными «авторами» возникновения аутичности являются все варианты бактериальной, грибковой и вирусной инфекции, в том числе, и поствакцинальной (Сингх В. К., Томсон В., 2001).

2. Применение матерью во время беременности сильнодействующих препаратов (в том числе гормональная сохраняющая терапия, антибактериальная и противовирусная терапия), воздействие потенциальных тератогенов (алкоголь, наркотики, рентгенологическое обследование, профессиональные вредности, электромагнитное излучение, раннее ультразвуковое обследование эмбриона (Каролина Роджерс, 2006, Паско Ракич, 2006)), несоответствующее собственному обмену питанию. В одном из исследований изучалась связь между аутизмом и курением во время беременности. Исследование было основано на анализе записей о 3000 новорожденных детей, у которых в последствие был диагностирован аутизм. Ученые обнаружили повышенный риск синдрома Аспергера среди тех детей, чьи матери курили во время беременности. (Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, et al. Maternal Smoking

during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(7): 1042–1048).

3. Перинатальна патологія. У дітей з аутизмом зустрічається більше число випадків пошкодження мозку по порівнянню з загальною популяцією, виниклих в період вагітності, родових або після народження. Сучасними методами дослідження КТ, ЯМРТ, у таких дітей виявляється патологія височних, рідше лобних долей. Около 50% дітей з аутизмом мають те або інші ознаки порушень або дисфункцій стовба мозку. При проведенні ЕЕГ дослідження, особливо відео ЕЕГ-моніторингу в період сна виявляються патологічні патерни ознаки в різних областях мозку частіше в височних, лобних і центральних областях. Частота зустрічальності цих патернів однакова у дітей з аутизмом, як з високим, так і з низьким рівнем інтелектуального розвитку. Серед найбільш поширених теорій, пов'язаних з перинатальним ураженням головного мозку, виділяють наступні:

- надлишок нейронів, що веде до надлишку локальних зв'язків в ключових ділянках мозку (*Courchesne E. et al, 2007*),

- порушення нейроміграції на ранній стадії розвитку (*Schmitz C. et al, 2008*),

- розбалансування збудително-гальмівних нейронів (*Persico AM et al, 2006*),

- порушення формування синапсів і дендритних шипиків (*Südhof TC, 2008; Kelleher RJ III et al, 2008; Tuchman R, et al, 2009*),

- порушення імунної активності в критичних періодах нейророзвитку є частиною механізму при деяких формах порушень аутистичного спектру (*Ashwood P. et al, 2006*).

4. Вакцинація – в даний час існує декілька теорій стосовно зв'язку вакцинації і розвитку аутистичних порушень: несприятливий вплив консервантів (ртуть, зокрема, її похідне тимеросол); безпосереднє пошкодуюче діє на мікроорганізми живих вакцин; наступні після вакцинації аутоімунні зміщення (*Сінгх В. К., Томсон В., 2001*).

5. Порушення всмоктувальної функції кишечника (виявляються приблизно у 85 % дітей, страждаючих аутизмом). У більшості дітей аутистів є порушення травлення в формі надмірного росту грибів типу *Candida*, алергія на їжу або гіперчутливість. Крім того, велика роль відводиться дефіциту металотіонеїну – білка з високим вмістом цистеїну. Це речовина зв'язує важкі метали, гальмує ріст грибків в кишечнику, а також розщеплює казеїн і глютен.

6. Аутоімунна теорія розвитку аутизму запропонована *Singh VK, 2004* г. Автор вважає, що викликана вірусами аутоімунна реакція, спрямована на мієлін розвиваючого мозку, може пошкодити анатомічне формування нервових шляхів у дітей, хворих аутизмом. Можливість такої гіпотези ґрунтується на тому, що швидкість передачі нервових імпульсів в суттєвій ступені залежить від структурних особливостей ізолюючої мієлінової оболонки, яка з'єднує нервові волокна, і діаметра аксона. Анатомічні зміщення можуть, в кінцевому підсумку, призвести до постійних порушень вищих психічних функцій, таких як навчання, пам'ять, комунікація, соціальні взаємини і т.д.

7. Існує гіпотеза, згідно якої пошкодження клітин мозку і зростання кількості випадків аутизму можуть бути пов'язані з забрудненням атмосфери вихлопними газами автомобілів. Дослідники медичного факультету Університету Південної Каліфорнії вивчили, що серед дітей, народжених матерями, що живуть в межах 300 метрів від великої автомагістралі в Лос-Анджелесі або Сан-Франциско, ймовірність аутизму вдвічі вище, незалежно від статі і етнічної належності дитини, віку матері, впливу тютюнового диму і інших факторів. Висновки були опубліковані в 2012 г. в журналі *Environmental Health Perspectives*. По існуючій на сьогоднішній день доведеної теорії причиною епідемії аутизму і інших хронічних захворювань – зростаюча кількість важких металів в навколишньому середовищі (свинець, кадмій, мідь і т.д.) (*Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. Arch Gen Psychiatry. Published online Nov 2012*)

1. До генетичних причин розвитку аутизму належать:

Хромосомна патологія і хромосомний поліморфізм. Хромосомна патологія представлена кількісними і структурними аномаліями. При цьому аутистичні порушення спостерігаються при зміні кількості як аутосом так і статевих хромосом.

Хромосомний поліморфізм представляє собою екстремальне збільшення або зменшення розмірів гетерохроматинових ділянок хромосом, інверсії цих ділянок (частичні або повні), а також подвійні або збільшені супутники (або супутничні нити) хромосом. Ряд дослідників відзначають екстремальні хромосомні варіанти у дітей з вродженими пороками розвитку, з синдромом Дауна і іншою хромосомною патологією, у дітей з аутизмом (*С.Г. Ворсанова, В.Ю. Воїнова, І.Ю. Юров, О.С. Куринна, І.А. Демидова, Ю.Б. Юров, 2009* г.).

Моногенная патология – обусловлена мутациями в генах. К наиболее частым синдромам, ассоциированным с аутизмом относятся синдром Ретта, синдром Ангельмана, Тимоти, синдром кортикальной дисплазии и фокальной эпилепсии, синдром Гобарта, Потоцкого-Любского, Смита-Лемли-Опица, Прадера-Вилли, наследственные болезни обмена (аминоацидопатии, нарушение в цикле мочевинообразования, органические ацидурии и т.д.).

Кроме синдромальной патологии, в настоящее время всё большее значение придаётся обнаружению так называемых «генов-кандидатов», мутации в которых наиболее часто (но не всегда) ассоциируются с аутизмом. За последние годы было идентифицировано несколько десятков генов-кандидатов и несколько сотен хромосомных аномалий (геномных перестроек) при аутизме.

Таблица 1

Перечень и описание локусов, вовлеченных в этиологию расстройств аутистического спектра

№ *	Характеристика	Локализация	№ *	Характеристика	Локализация	№ *	Характеристика	Локализация
1.1	Делеция	1p36	7.4	RELN	7q22	15.3	дупликация	15q11–15q13
1.2	ассоциация	1q21–1q23	7.5	MET	7q31	15.4	ассоциация	15q22–15q26
1.3	DISC1	1q42	7.6	делеция	7q31	16.1	TSC2	16p13
2.1	NRXN1	2p16	7.7	ассоциация	7q32–7q34	16.2	делеция	16p11
2.2	Делеция	2q24	7.8	CADPS2	7q31	16.3	дупликация	16p11
2.3	ассоциация	2q24–2q31	7.9	ассоциация	7q34–7q36	16.4	делеция	16q21
2.4	SLC25A12	2q24	7.10	CNTNAP2	7q35–7q36	17.1	делеция	17p12
2.5	Делеция	2q37	7.11	EN2	7q36	17.2	дупликация	17p12
3.1	OXTR	3p25	8.1	дупликация	8p23	17.3	SLC6A4	17q11
3.2	Делеция	3p14	9.1	ассоциация	9p24	17.4	ассоциация	17q11–17q21
3.3	дупликация	3p14	9.2	делеция	9q12	17.5	ITGB3	17q21
3.4	ассоциация	3q22	9.3	ассоциация	9q33	19.1	ассоциация	19p13
3.5	ассоциация	3q25–3q27	9.4	ассоциация	9q34	20.1	делеция	20p13
3.6	Делеция	3q27–3q28	9.5	TSC1	9q34	20.2	делеция	20p13
4.1	Делеция	4q21	10.1	PTEN	10p14–10p15	21.1	ассоциация	21q11
4.2	Делеция	4q21–4q23	10.2	делеция	10q11–10q21	21.2	делеция	21q22
4.3	ассоциация	4q22–4q25	10.3	дупликация	10q23	22.1	делеция	22q13
4.4	Делеция	4q35	11.1	ассоциация	11p12–11p13	22.2	SHANK3	22q13
5.1	ассоциация	5p15	11.2	DHCR7	11q13	X.1	NLGN4X	Xp22
5.2	ассоциация	5p13–5q11	11.3	ассоциация	11q13–11q14	X.2	NLGN3	Xq13
5.3	ассоциация	5q12	12.1	CACNA1C	12p13	X.3	ассоциация	Xq21–Xq25
6.1	GRIK2	6q21	12.2	AVPR1A	12q14–12q15	X.4	дупликация	Xq24
6.2	ANKK1	6q23	13.1	дупликация	13q14	X.5	FMR1	Xq27
7.1	Делеция	7p21	14.1	ассоциация	14q23	X.6	MECP2	Xq28
7.2	Делеция	7q11	15.1	UBE3A	15q11			
7.3	ассоциация	7q22–7q32	15.2	GABRB3	15q12			

Примечание. * – №: первая цифра – номер хромосомы; вторая – число и номер нарушения в данной хромосоме (Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю., 2013).

В ряде исследований обсуждается роль окситоциновых рецепторов (OXTR) в развитии аутизма (Gregory S.G., Connelly J.J, Towers A.J. et al., 2009). Так, было установлено, что у лиц с аутизмом имеется делеция гена OXTR материнского происхождения. С другой стороны, авторы отмечают, что у некоторых пациентов с аутизмом делеция отсутствовала, но отмечалось повышенное метилирование гена OXTR. Кроме того, была изучена экспрессия OXTR в клетках

периферической крови и коры височной доли головного мозга. В результате была выявлена сниженная экспрессия гена OXTR у лиц с аутизмом по сравнению с контрольной группой. На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что эпигенетические изменения, которые приводят к аутизму (эффект подавления экспрессии гена OXTR), проявляются на ранних этапах развития. Исследования с участием европеоидов и монголоидов Китая также

дали основания для возможности связывания делеции гена OXTR с аутизмом (Wermter AK, Kamp-Becker I, Hesse P, Schulte-Körne G, Strauch K, Remschmidt H (September 2009)).

Большинство работ по изучению расстройств аутистического спектра посвящено изучению генов, продукты которых принимают участие в формировании и функционировании ЦНС. Это могут быть мутации в генах нейротрансмиттеров, белков, участвующих в транспорте нейротрансмиттеров, рецепторов постсинаптических клеток, белков, контролирующих межклеточные взаимодействия и миграцию нейронов во время развития мозга.

Исследования 2012 года показали, что с развитием аутизма связаны сотни небольших мутаций, а не только гены высокого риска. Каждое из подобных генетических изменений встречается редко, однако все вместе эти мутации отвечают примерно за четверть случаев аутизма. Более того, многие из них – это мутации de novo, то есть спонтанные мутации.

Это мутации, которые есть в генетическом коде детей, но их нет в генетическом коде родителей. Вероятно, что эти мутации возникли в сперматозоиде, яйцеклетке или на ранних стадиях развития эмбриона. Более того, эти исследования показали, что небольшие мутации чаще

встречаются у детей, родившихся у родителей более старшего возраста, особенно у отцов старшего возраста (Kong A, Frigge ML, Masson G, et al.; Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al.; O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al.; Neale BM, Kou Y, Liu L, et al.)

В четырех статьях, опубликованных разными исследовательскими командами в журнале Nature, ученые использовали установление последовательности ДНК, чтобы проанализировать геномы семей, где есть один ребенок с аутизмом. Ученые искали изменения de novo в активной, кодирующей белки, части генома (составляет примерно 2% от общего генома). Все четыре исследования определили, что такие мутации значительно чаще встречаются у людей с аутизмом. Это повышает вероятность, что у них окажется затронутым один или несколько генов, которые отвечают за раннее развитие мозга. Исследования также предполагают, что такие небольшие мутации чаще встречаются у детей отцов более старшего возраста, это значит, что они могут быть связаны со спонтанными мутациями в сперматозоидах отца. (Kong A, Frigge ML, Masson G, et al.; Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al.; O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al.; Neale BM, Kou Y, Liu L, et al.)

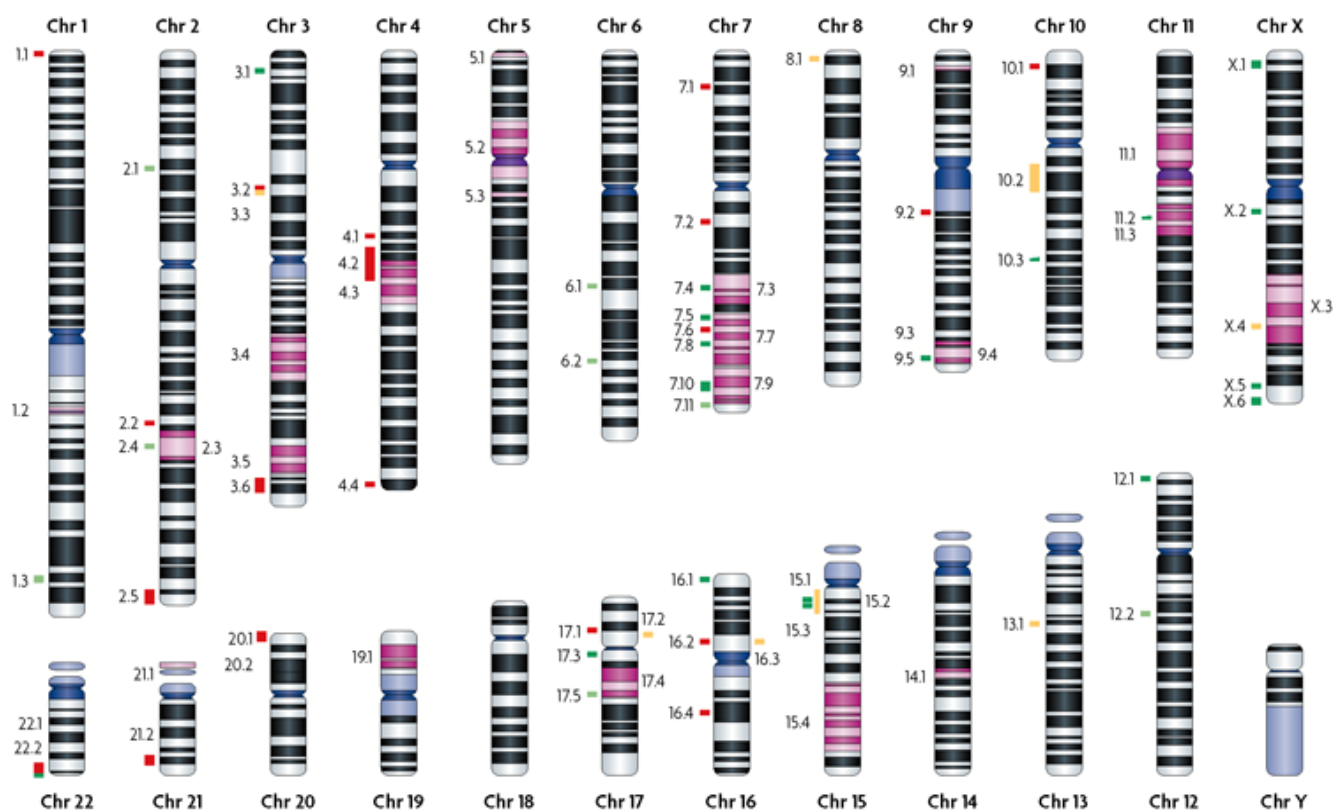


Рис. Выделены локусы, вовлечённые в этиологию аутизма (Бретта С. Абрахамса и Даниэля Х. Гешвинда «Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology»)

Локусы, вовлечённые в этиологию аутизма (Бретта С. Абрахамса и Даниэля Х. Гешвинда
«Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology»)

№	Характеристика	Позиция	№	Характеристика	Позиция	№	Характеристика	Позиция
1.1	Утрата	1p36	7.4	<i>RELN</i>	7q22	15.3	Приращение	15q11–15q13
1.2	Связь	1q21–1q23	7.5	<i>MET</i>	7q31	15.4	Связь	15q22–15q26
1.3	<i>DISC1</i>	1q42	7.6	Утрата	7q31	16.1	<i>TSC2</i>	16p13
2.1	<i>NRXN1</i>	2p16	7.7	Связь	7q32–7q34	16.2	Утрата	16p11
2.2	Утрата	2q24	7.8	<i>CADPS2</i>	7q31	16.3	Приращение	16p11
2.3	Связь	2q24–2q31	7.9	Связь	7q34–7q36	16.4	Утрата	16q21
2.4	<i>SLC25A12</i>	2q24	7.10	<i>CNTNAP2</i>	7q35–7q36	17.1	Утрата	17p12
2.5	Утрата	2q37	7.11	<i>EN2</i>	7q36	17.2	Приращение	17p12
3.1	<i>OXTR</i>	3p25	8.1	Приращение	8p23	17.3	<i>SLC6A4</i>	17q11
3.2	Утрата	3p14	9.1	Связь	9p24	17.4	Связь	17q11–17q21
3.3	Приращение	3p14	9.2	Утрата	9q12	17.5	<i>ITGB3</i>	17q21
3.4	Связь	3q22	9.3	Связь	9q33	19.1	Связь	19p13
3.5	Связь	3q25–3q27	9.4	Связь	9q34	20.1	Утрата	20p13
3.6	Утрата	3q27–3q28	9.5	<i>TSC1</i>	9q34	20.2	Утрата	20p13
4.1	Утрата	4q21	10.1	Утрата	10p14–10p15	21.1	Связь	21q11
4.2	Утрата	4q21–4q23	10.2	Приращение	10q11–10q21	21.2	Утрата	21q22
4.3	Связь	4q22–4q25	10.3	<i>PTEN</i>	10q23	22.1	Утрата	22q13
4.4	Утрата	4q35	11.1	Связь	11p12–11p13	22.2	<i>SHANK3</i>	22q13
5.1	Связь	5p15	11.2	<i>DHCR7</i>	11q13	X.1	<i>NLGN4X</i>	Xp22
5.2	Связь	5p13–5q11	11.3	Связь	11q13–11q14	X.2	<i>NLGN3</i>	Xq13
5.3	Связь	5q12	12.1	<i>SACNA1C</i>	12p13	X.3	Связь	Xq21–Xq25
6.1	<i>GRIK2</i>	6q21	12.2	<i>AVPR1A</i>	12q14–12q15	X.4	Приращение	Xq24
6.2	<i>AHII</i>	6q23	13.1	Приращение	13q14	X.5	<i>FMRI</i>	Xq27
7.1	Утрата	7p21	14.1	Связь	14q23	X.6	<i>MECP2</i>	Xq28
7.2	Утрата	7q11	15.1	<i>UBE3A</i>	15q11			
7.3	Связь	7q22–7q32	15.2	<i>GABRB3</i>	15q12			

Цифры в колонках таблицы, содержащих идентификационные номера, соответствуют цифрам на схематических изображениях отдельных хромосом на рис. 1: *AHII* (полное название «Abelson helper intergration site 1»); *AVPR1A* кодирует рецептор 1A аргинина-вазопрессина; *SACNA1C* – компонент управляемых напряжением кальциевых каналов L-типа; *CADPS2* – Ca²⁺-dependent activator protein for secretion 2; *CNTNAP2* – трансмембранный контактин-ассоциированно-подобный белок 2; *DHCR7* – 7-дегидрохолестерин-редуктазу; *DISC1* – белок «нарушенный при шизофрении-1»; *EN2* – белок «engrailed homeobox 2»; *FMRI* – белок «fragile X mental retardation 1»; *GABRB3* – A-рецептор-бета-3 гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); *GRIK2* – glutamate receptor ionotropic kainate 2 precursor; *ITGB3* – интегрин бета-3; *MECP2* – метил-СрG-связывающий белок 2; *MET*– met прото-онкоген; *NLGN3* – нейролигин-3; *NLGN4X* – белок «neuroligin 4 X-linked»; *NRXN1* – нейрексин-1; *OXTR* – рецептор окситоцина; *PTEN* – гомолог фосфатазы и тензина; *RELN* – рилин; *SHANK3* – белок «SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3»; *SLC25A12* – solute carrier family 25 (митохондриальный переносчик Аралар) member 12; *SLC6A4* – solute carrier family 6 (транспортёр нейромедиатора серотонина) member 4; *TSC1* ответствен за туберозный склероз 1-го типа; *TSC2* – за уберозный склероз 2-го типа; *UBE3A* кодирует белок убиквитин-лигазы E3A.

3. Экспансия тринуклеотидных повторов – это патологическое состояние (вариант генетической мутации), характеризующийся появлением в ДНК повторов тринуклеотидов, которые могут приводить к дезорганизации функционирования ДНК или синтезу патологического белка, накапливающегося в клетках, что приводит к их гибели. Экспансия тринуклеотидных повторов при-

водит к развитию синдрома Мартина-Белла, сопровождающегося аутичным расстройством поведения.

4. Митохондриальные болезни – связаны с мутациями митохондриальной или ядерной ДНК (мтДНК или яДНК), с врожденной недостаточностью митохондриальных ферментов тканевого дыхания, а также со вторичными структурно-

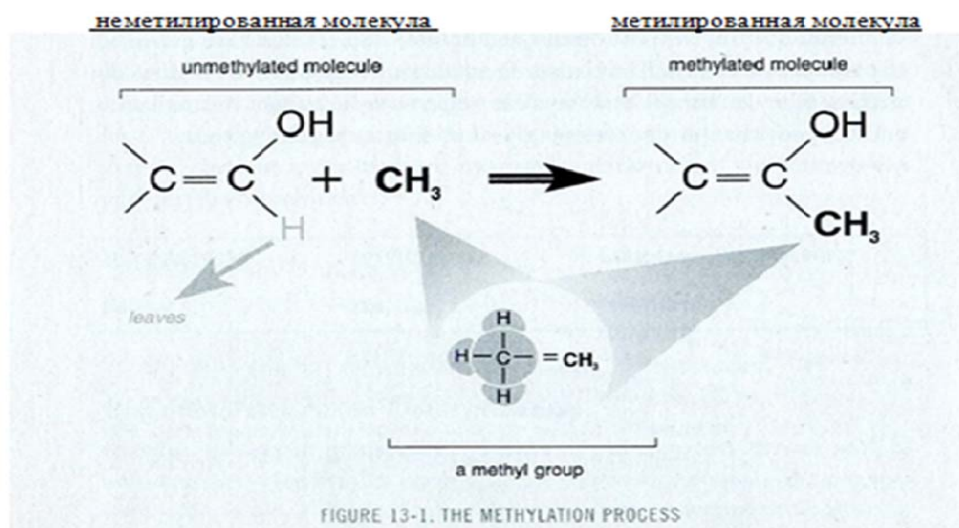
функциональными митохондриальными нарушениями (эндо- или экзогенными). У значительного количества пациентов с аутизмом, исследования обнаружили свидетельства митохондриальной дисфункции без классических признаков, присущих митохондриальной болезни (Daniel A. Rossignol, J. Jeffrey Bradstreet). Одно из первых исследований, предположивших митохондриальную дисфункцию при аутизме, использовало магнитно-резонансную спектроскопию для исследования энергетического метаболизма в мозгу пациентов с аутизмом путём измерения уровней фосфокреатина, АТФ, АДФ и неорганических фосфатов и дальнейшего сравнения этих уровней с нейротипичными пациентами. Эксперимент показал, что фосфокреатин был ниже в группе с аутизмом, что согласуется с увеличенным расходом фосфокреатина для поддержки уровня АТФ (аденозин трифосфат) в головном мозге, и эти данные коррелировали с речевыми нарушениями и нейрофизиологическими проблемами. Нарушения функции митохондрий может также снизить уровень глутатиона и привести к хроническим желудочно-кишечным проблемам, судорогам и мышечной гипотонии у аутистов.

5. Эпигенетические эффекты – возникают под воздействием экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на экспрессию генов без нарушения структуры геномной ДНК. По мнению ряда учёных (Schanen N.C., 2009), эпигенетические модификации, включающие метилирование

цитозина и посттрансляционную модификацию гистонов, обуславливают механизмы модулирования экспрессии генов, на которые могут влиять и некоторые факторы внешней среды. Классическим примером регуляции экспрессии генов с помощью эпигенетических механизмов является геномный импринтинг. Выявлены также гены, экспрессия которых регулируется с помощью метилирования ДНК, включая RELN (один из генов-кандидатов аутизма). Поскольку метилирование ДНК может быть модифицировано под влиянием мутаций при контакте беременной женщины с некоторыми веществами или подобно контакту в постнатальном периоде, то это позволяет сделать вывод о наличии взаимосвязи между экспрессией генов и влиянием факторов внешней среды.

По нашему мнению, изучение эпигенетических механизмов, принимающих участие в развитии аутизма, открывает перспективы для разработки лечения этой патологии.

Метилирование – простой химический процесс, при котором метильная группа (атом углерода и три атома водорода) связывается с другими молекулами (рис. 1). Аномальное метилирование ведет к нарушениям на протяжении всей жизни, от зачатия нового организма до смерти. Эта простая биохимическая реакция имеет большое значение для синтеза ДНК, «включения» и «выключения» генов в клетке, детоксикации и обмена веществ.



←
выбывает

Метильная группа

РИСУНОК 1. ПРОЦЕСС МЕТИЛИРОВАНИЯ

Метилирование признано главным модификатором генома, центральным путем всех метаболических событий в жизнедеятельности организма.

Оптимизация функции метилирования, по мнению Элліса С.Д. (2010), становится моделью для управления генетическим полиморфизмом, который оказывает влияние на многие важные биологические события в организме.

Функция метилирования:

- Метилирование ДНК необходимо для поддержания дифференциальной экспрессии отцовской и материнской копии генов, подверженных геномному импринтингу.

- Для стабильного сайленсинга генов на неактивной X-хромосоме.

- От метилирования ДНК зависят стабильная транскрипционная репрессия провирусных геномов и эндогенных ретротранспозонов.

- Метилирование ДНК участвует в установлении и поддержании тканеспецифичных паттернов экспрессии генов в ходе развития.

- Отсутствие метилирования ДНК уменьшает надежность поддержания числа хромосом, что приводит к хромосомным aberrациям.

Целостность систем метилирования определяет в значительной степени геномное, а значит и психическое, и физическое и репродуктивное здоровье. Появились исследования, которые проливают свет на то, как факторы внешней среды могут индуцировать эпигенетические изменения, которые могут иметь длительные биологические эффекты (En Li, Adrian Bira, 2010).

Метилирование также помогает организму избавиться от токсинов тяжелых металлов, в том числе от ртути, свинца, сурьмы и мышьяка. Если метилирование у ребёнка нарушено, эти токсичные металлы накапливаются, что негативно влияет на многие функции организма. Если химический анализ волос на содержание минералов выявляет повышенный уровень токсичных тяжёлых металлов в организме, это говорит о нарушении метилирования.

Нарушения метаболизма фолатов влияют на стабильность ДНК, причём двумя способами. Первый относится к синтезу нуклеотидов *de novo*. Низкий уровень 5,10-метилентетрагидрофолата приводит к подавлению синтеза тимидилата. Как следствие, увеличивается соотношение уридин/тимин, повышая вероятность ошибочной встройки уридина при синтезе ДНК. Устранение уридина ДНК-гликозилазой может приводить к одно- и двуцепочечным разрывам. К тому же несбалансированный нуклеотидный пул нарушает процессы репарации, приводя к повреждению ДНК.

Второй способ относится к продукции S-аденозинметионина. Недостаточный уровень S-аденозинметионина в клетке приводит к недостаточному метилированию ДНК, что вызывает нарушение хромосомной сегрегации и аномальную генную экспрессию. Гипометилирование промоторных регионов генов-супрессоров опухолей (также как гиперметилирование промоторных регионов проонкогенов) может вызывать селективный рост и трансформацию клеток. Данные процессы могут лежать в основе канцерогенеза.

Дефицит фолата, а также нарушение функции метаболизирующих гомоцистеин ферментов (MTHFR, CBS, MTR, MTRR являются ключевыми), приводит к накоплению гомоцистеина в клетках и повышению общего уровня гомоцистеина в плазме. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием, механизм которого определяется несколькими биохимическими каналами и связан с нарушением эндотелиальной функции. Повышение уровня гомоцистеина в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект, влияет на психоречевое развитие, социализацию.

Степень развития гипергомоцистеинемии зависит от содержания в рационе фолиевой кислоты, кобаламина (B12), пиридоксина (B6), рибофлавина (B2), серина, глицина, холина, бетаина, цистеина.

Идентификация нарушений фолатного цикла включает: определение наследственной мальабсорбции фолиевой кислоты, вызванной мутациями в гене, кодирующем транспортер фолиевой кислоты; дефицит формиминотрансферазы, вызванный мутацией в гене FTCD; дефицит метилентетрагидрофолат редуктазы, вызванный мутацией в гене MTHFR; дефицит функциональной метионин синтазы, как результат мутаций в гене MTR, поражающих именно метионинсинтазу (*cb1G*) или мутаций, поражающих белок метионинсинтазы редуктазы (*cb1E* из-за мутации в гене MTRR); церебральный дефицит фолиевой кислоты, вызванный мутациями в гене *folr1*; дефицит трехфункционального фермента, содержащего метилентетрагидрофолат дегидрогеназу, метилентетрагидрофолат циклогидролазу и формилтетрагидрофолат синтазу, вызванный мутациями в гене MTHFD1 (Мак Гилл, Розенблатт и др Вотчинс).

Необходимо отметить, что обмен фолатов может быть изменён вследствие нарушения их транспорта и переноса. У человека к транспортёрам фолата через мембранные барьеры относятся:

- связанный с переносом протонов транспортёр фолатов (PCFT; ген *SLC46A*), высокопроизводительная низкоаффинная система, которая опосредует поглощение пищевого фолата при низком pH в верхней части тонкой кишки, а также участвует в активном транспорте его в головной мозг;

- редуцированный переносчик фолатов (RFC; ген *SLC19A1*), двунаправленная система транспорта фолатов через мембраны;

- рецептор фолатов 1 (альфа, ген *FOLR1*), высокоаффинная система с низкой производительностью, основной транспортёр через гематоэнцефалический барьер, действует на основе эндоцитоза, также обнаружен в других органах (например, в почках);

• рецептор фолатов 2 (ген *FOLR2*), фолат-связывающий белок в плаценте, эритроцитах.

К другим причинам снижения концентрации церебральных фолатов (5-MTHF) относятся:

- негенетические причины: недостаточность пищевого фолата, резекция кишечника, рак, использование антифолатных лекарственных средств, L-дофа, печёночная недостаточность, целиакия;
- аутоантитела к рецепторам фолатов;
- недостаточность декарбоксилазы ароматической L-аминокислоты (AADC);
- недостаточность серина;
- недостаточность дигидроптеридинредуктазы (DHPR);
- митохондриальные нарушения.

Метионин и гомоцистеин играют основную роль в цитозольном переносе метильных групп. Этот перенос является основой функционирования многих метаболических путей, в т. ч. синтеза креатина, холина и адреналина, а также метилирования ДНК. Вот почему изучение уровня креатина и холина в мозге с помощью спектроскопии является чрезвычайно важным для диагностики всех нарушений и клинических признаков при подозрении на нарушения обмена метионина. В Украине больших успехов в этом методе исследования достигла профессор Рожкова З.З., с которой мы плодотворно сотрудничаем.

Нами отмечено, что гомозиготный характер полиморфизма означает более выраженную степень снижения активности фермента. Но гомозиготный генотип и гомозиготный компаунд нескольких полиморфизмов встречается реже, чем все другие комбинации генотипа. Клиническая выраженность при таких генотипах не всегда адекватна количеству вовлеченных копий. Если человек является носителем специфической мутации, то это не всегда означает, что активность определенной функции обязательно снизится.

Полиморфный вариант гена COMT V158M, H62H, 61

Основной функцией этого гена является участие в расщеплении дофамина. Дофамин – это нейротрансмиттер, принимающий участие в формировании поведенческих реакций и внимания. Дофамин способствует появлению приятных ощущений, влияет на процессы мотивации и обучения. Дофамин вырабатывается во время позитивного мышления. COMT, подвергаясь расщеплению, приводит к образованию другого нейротрансмиттера – норэпинефрина. COMT также вовлекается в соответствующие преобразования эстрогенов в организме. Активность COMT часто ассоциируют с чувствительностью к боли, поэтому гомозиготы COMT могут быть более чувствительны к боли.

Полиморфный вариант гена VDR/Taq and VDR/Fok (витамина D рецептор)

Панель содержит часть рецепторов витамина D, Taq а также Fok сайтов. В то время как изменение Fok было связано с регуляцией сахара в крови, изменения Taq может повлиять на уровень дофамина. По этой причине важно исследовать композицию COMT и VDR / Taq и делать выводы на основе совокупности результатов этих двух участков.

Полиморфный вариант гена MAO A R297R (моноаминоксидаза А)

MAO участвует в расщеплении нейромедиаторов серотонина и дофамина в организме. Уровень MAO связан с настроением, дисбаланс уровня серотонина ассоциируют с депрессией, агрессией, тревогой. MAO А локализован на X-хромосоме и считается X-сцепленным признаком, который не проявляется у мужчин. Так как X-хромосома к мужчине может прийти только от матери, это означает, что MAO-мутации отца (или их отсутствие) не играет роли у сына. У женщин каждая X-хромосома наследуется от одного из родителей, что отражает MAO-статус обоих родителей.

Полиморфный вариант гена ACAT 102 (ацетил коэнзим А ацетилтрансфераза)

ACAT играет роль в липидном обмене, способствует предотвращению накопления избыточного холестерина в определенных частях клетки в организме. ACAT также участвует в образовании энергии в организме, способствует распаду белков, жиров и углеводов из пищи. Отсутствие ACAT также может привести к истощению витамина B12, который необходим в цикле метилирования.

Полиморфный вариант гена ACE (ангиотензин конвертирующий энзим ACE)

Различные факторы, в том числе и питание, могут влиять на активность гена ACE, изменения которого могут привести к повышенному артериальному давлению. Высокая активность ACE может быть связана с повышенной тревожностью, снижением памяти и процесса обучения, привести к выведению минералов из организма вследствие снижения экскреции натрия с мочой и калия. В ситуации хронического стресса может привести к дополнительному накоплению натрия и увеличению экскреции калия. В том случае, если функция почек нарушена, это может привести к удержанию и калия в организме.

Полиморфный вариант гена MTHFR A1298C, C677T, (метилентетрагидрофолатредуктаза)

Продукт гена MTHFR находится на критической точке в цикле метилирования. Участвует в нормализации уровня гомоцистеина. Некоторые мутации в гене MTHFR ассоциированы с

риском сердечнососудистых заболеваний, рака, могут играть роль в изменении уровня нейромедиаторов серотонина и дофамина, а общее число сочетаний с различной патологией человека превышает 600 наименований нозологических единиц заболеваний.

Полиморфный вариант гена *MTR A2756G/MTRR A66G, H595Y, K350A, R415T, S257T, 11 (метионинсинтеза/метионинсинтаза редуктаза)*

Эти два продукта гена работают вместе, и участвуют в превращении гомоцистеина в метионин. Повышенные уровни гомоцистеина являются факторами риска при ряде патологий, включая болезни сердца, болезнь Альцгеймера и еще 156 нозологических единиц. Как и в случае с COMT и VDR / Taq, MTR и MTRR следует изучать в паре друг с другом. Мутации в MTR могут увеличивать активность продукта этого гена так, что это приводит к большему потреблению B12 в качестве кофермента. С другой стороны, последние публикации показывают, что A66G мутации в MTRR снижает активность фермента. Независимо от того, какая теория правильна, нарушение цикла витамина B12 или активности функции метилирования в этой точке, в лечении используется витамин B12 в качестве кофактора.

Полиморфный вариант гена *ВНМТ 1,2, 4,8 (бетаин гомоцистеин метилтрансфераза)*

Продукт этого гена занимает центральное место в коротком пути метилирования, осуществляет реметилирование гомоцистеина в метионин. Полиморфизмы гена могут влиять на возникновение стресса, на уровень кортизола и норэпинефрина.

Полиморфный вариант гена *АНСУ 1,2,19 (S аденозилгомоцистеин гидролаза)*

Различные мутации в АНСУ могут влиять на уровни гомоцистеина, а также аммиака в организме.

Полиморфный вариант гена *CBS C699T, A360A, N212N (цистатионин-бета-синтаза)*

Фермент CBS в основном действует как шлюз между гомоцистеином и транссульфатированием метионина, который генерирует аммиак в организме. Следует отметить, что конечные продукты, которые создаются в конце преобразования метионина, которые чрезвычайно важны для организма – это глутатион и таурин. Но есть и побочные продукты (избыточный аммиак и сульфиты), которые являются токсичными для организма.

Полиморфный вариант гена *SHMT C1420T (серин гидроксиметилтрансфераза)*

Продукт этого гена участвует в синтезе новой ДНК и в превращении гомоцистеина в метионин. Эти блоки, участвуя в синтезе новой ДНК, влияют на способность регулировать продукт

этого гена, а тем самым, влияют на процесс метилирования. Это вызывает накопление гомоцистеина и дисбаланс в других промежуточных соединениях в организме.

Полиморфный вариант гена *NOS D298E (оксид синтаза азота)*

NOS фермент играет важную роль в детоксикации аммиака в цикле мочевины. Лица, которые гомозиготны по NOS, обладают ферментом со сниженной активностью. NOS мутации могут влиять на регуляцию CBS вплоть до увеличения уровня аммиака, который генерируется CBS.

Полиморфный вариант гена *SUOX S370S (сульфит оксидаза)*

Продукт этого гена способствует детоксикации сульфитов в организме. Сульфиты генерируются как естественный побочный продукт цикла метилирования, а также поступают в организм с пищей. Сульфиты в виде консервантов на основе серы, используются для предотвращения или уменьшения обесцвечивания светлых фруктов и овощей, предотвращения появлению черных пятен на креветках и омарах, подавляют рост микроорганизмов в ферментированных пищевых продуктах (например, вино), и способны поддерживать активность некоторых лекарственных препаратов. Сульфиты могут также использоваться для отбеливания пищевого крахмала, предотвращения ржавчины и накипи в бойлерах, которые используются для приготовления паровой пищи, и даже в производстве целлофана для упаковки пищевых продуктов. Один из ста людей сульфит-чувствительны, и около 5 % страдают от астмы. Человек может столкнуться с проблемой сульфит-чувствительности в любой момент жизни. Ученые не указывает точно наименьшей концентрации сульфитов, необходимых, чтобы вызвать реакцию. Затрудненное дыхание является наиболее распространенным симптомом. Сульфиты выделяют газообразный диоксид серы, который может вызвать раздражение в легких, и вызвать тяжелый приступ астмы для тех, кто страдает частыми бронхоспазмами. Сульфиты могут вызывать чувство стеснения в груди, тошноту, крапивницу и, в редких случаях, более тяжелых аллергических реакций. Мутации в SUOX могут быть фактором риска развития некоторых видов рака, включая лейкемию.

Таким образом, обзор функциональной характеристики продуктов полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла, показывает причину клинического полиморфизма аутизма вне зависимости от того, какие генотипы свойственны тому или иному пациенту. Это означает, что клинический полиморфизм аутизма, с которым мы встречаемся у каждого больного, имеет генетическое происхождение, заложенное мно-

гообразием однонуклеотидных полиморфизмов. Этот факт подчеркивает важность абсолютно персонализированного и системного подхода как в диагностике, так и в лечении и реабилитации больных с аутизмом.

Представленные данные позволяют понять, почему при аутизме в процесс вовлекаются многие органы и системы, почему нет единой молекулярной находки, которая бы позволила называться мутацией, приводящей к возникновению аутизма. ASD можно отнести к состояниям, которые развиваются вследствие проявления дезадаптации, когда геномное здоровье как многокомпонентное составляющее, нарушается и в основе этого нарушения лежит дисгармония между генетической информацией и внешней средой.

• «...действие генетических факторов осуществляется через воздействие этих факторов на уровни и активность соответствующих белков. Т.к. для активности многих белков необходимы кофакторы (производные витаминов, макро- и микроэлементы и т.д.), то достоверно установленные генетические ассоциации также указывают на пути персонализированной коррекции

дисбаланса микронутриентов путём назначения определённых монопрепаратов отдельных витаминов и минералов (нутригеномика)» *И.Ю. Торшин, О.А. Громова, 2012*

По данным ВОЗ наблюдается увеличение числа пациентов с РАС.

- 2009 г. – 1:110
- 2012 г. – 1:88
- 2014 г. – 1:68
- 2017 г. – 1:50
- каждые 20 минут регистрируется новый случай РАС

• на начало 2015 г. в мире насчитывалось 67 млн больных с РАС

• за 5 лет (с 2012 по 2017 г.) заболеваемость РАС, согласно официальным статистическим данным МОЗ Украины, возросла на 194%: с 17,0 до 48,2 на 100 000 детского населения

В настоящее время на учете в ХСМГЦ состоит 365 пациентов с разными формами РАС (дети) и 3 взрослых.

В представленной таблице видна иллюстрация вышесказанного. Наблюдается отчетливый рост случаев встречаемости РАС.

Таблица 3

Частота встречаемости РАС за 5 лет

	2014	2015	2016	2017	2018	за 5 лет
Количество посещений	42060	38612	39251	37726	30402	188051
из них первичных	13018	11987	12546	11603	9884	59038
Аутизм детский						
	2014	2015	2016	2017	2018	за 5 лет
Дети	17	106	54	58	72	307
Взрослые	-	1	-	-	-	1
Всего	-	107	54	58	72	308
Аутизм атипичный						
	2014	2015	2016	2017	2018	за 5 лет
Дети	-	-	9	1	4	14
Взрослые	-	-	-	2	-	2
Всего	-	-	9	3	4	16
Аутичное поведение						
	2014	2015	2016	2017	2018	за 5 лет
Дети	-	-	14	30	2	46
Взрослые	-	-	-	-	-	-
Всего	-	-	14	30	2	46

Алгоритм обследования пациента с аутичным спектром нарушения поведения в ХСМГЦ:

- Первичная консультация (сбор жалоб, анамнеза, оценка родословной и фенотипа);
- Общеклиническое обследование (клинический анализ крови, мочи, биохимический профиль, копрограмма, кал на дисбактериоз и т.д.);
- Цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови с использованием

G и C окраски, определение хромосомной нестабильности;

- Выявление метаболических нарушений (газовая хроматография мочи, ВЭЖХ аминокислот крови, лактат, аммиак, гомоцистеин, фолиевая кислота, витамин B12 крови; порфирины и биоптерины, соли тяжёлых металлов, нейротрансмиттеры и т.д.);
- Инфектологическое обследование (бактериальное, вирусологическое);

- Иммунограмма;
- Функциональные методы исследования (УЗИ, ЯМРТ головного мозга, ЭЭГ, РЭГ, ЭхоЭС, ЭМГ, МРС головного мозга);

• Биопсия мышц с определением активности митохондриальных ферментов и патоморфологическим исследованием тканей (при подозрении на митохондриальную болезнь);

- Молекулярно-генетические методы.

Необходимо ещё раз подчеркнуть, что программа обследования подбирается строго индивидуально!

Лечение

Целями терапии аутичных расстройств являются:

- необходимость справляться с поведенческими и эмоциональными проблемами, которые влияют на развитие;
- способствование социальному и коммуникативному развитию ребенка с аутизмом;
- развитие интересов и особых способностей, которые проявляют многие дети с аутизмом;
- развитие адаптивных способностей и усиление когнитивных и аффективных функций для развития приспособляемости;
- оказание информационной поддержки родителям и специалистов другого профиля, наблюдающих ребенка.

Комплексное лечение состоит из специальных образовательных программ, развивающих социальные, когнитивные и разговорные навыки, диеты и медикаментозной терапии.

К основным психологическим методам коррекции аутизма относятся: организация общего позитивного фона в процессе коррекции, развитие эмоциональной сферы, коррекция негативизма, трансформация страхов, агрессий и аутоагрессий, игровая терапия, сказкотерапия, песочная терапия, структурированное обучение, программы изменения поведения, занятия с логопедом, физическая терапия и эрготерапия, монтессори.

В настоящее время в целях медикаментозной терапии применяют препараты группы ноотропов, нейрометаболиков, антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, серталиин, циталопрам и др), антиконвульсанты, психостимуляторы, что часто приводит к усилению гиперактивности; снотворные, в частности мелатонин.

Согласно данным проф. Афанасьева В. В. (2010), для получения наиболее выраженного положительного эффекта при назначении нейроцитопротекторов, необходимо учитывать взаимодействие каждого препарата с определёнными рецепторными системами.

На этой основе подобраны наиболее эффективные комбинации препаратов (Афанасьев В.В., 2012):

глиатилин +

В6, В1, глюкоза, цитофлавин (рибоксин), церебролизин, мексидол (В1, В6, панангин), панангин, липоевая кислота, цераксон (после его введения через 20 минут дать глиатилин), актовегин, семакс, статины – усиление эффекта;

цераксон +

Нимодипин, мексидол – усиление эффекта;

цитофлавин +

Глюкоза, циклоферон, мексидол, В6, В1, папаверин, актовегин (+ В1, В6, глюкоза) – усиление эффекта;

мексидол +

Цераксон, цитофлавин – усиление эффекта.

Важно отметить, что распространенные и рекламируемые методики терапии расстройств спектра аутизма высокими дозами витаминов, секретинном, аминокислотами, хелирование (выведение тяжелых металлов), мануальной терапии, противокандидозной терапии (рекомендации движения DAN! (Defeat Autism Now! – Победим аутизм сейчас!), не имеют убедительных научных доказательств эффективности. Полное исключение из питания всех молочных и мучных продуктов является не только значительным ограничением рациона ребенка, лишением его часто любимой еды, – у некоторых детей это может перерасти в многолетнее «зацикливание». Это не значит, что для детей с аутизмом она вообще не нужна, т.к. если у некоторых из них есть признаки пищевой аллергии, если при обследовании выявлена непереносимость глютена и/или казеина, то в таком случае им показано провести диетотерапию (О. Романчук, 2009).

Диетотерапия должна подбираться индивидуально в соответствии с выявленными метаболическими нарушениями. Основные её принципы заключаются в исключении (или ограничении) тех продуктов, в которых в наибольшем количестве содержится вещество, накапливающееся в организме (или его предшественник). И, наоборот, в случае выявленного дефицита показано усиленное его введение в рацион.

Медикаментозная терапия также опирается на диагностированные обменные нарушения (Гречанина Е.Я., Гречанина Ю.Б., 2013):

– *митохондриальная дисфункция:*

- кофакторы ферментных реакций энергетического обмена (карнитин, никотинамид, рибофлавин);

- переносчики электронов в дыхательной цепи митохондрий (коэнзим Q, янтарная кислота, цитохром С и др.);

- антиоксиданты (вит. Е, вит. С);

- димефосфон, улучшающий функции митохондрий, снижающий лактат-ацидоз.

При варианте митохондриальной патологии в условиях первичного или вторичного дефицита карнитина и транспорта жирных кислот с успехом применяется L-карнитин.

– нарушение активности ферментов фолатного цикла:

1) в питании ограничение продуктов с высоким содержанием метионина; обогащение раци-

она продуктами с высоким содержанием витаминов группы В;

2) кофакторная терапия (витамин В6, фолиевая кислота, метилкобаламин, бетаин, пантотеновая кислота, ниацин).

– аминокислородопатии: (по данным Черной В.Н., Хомяковой О.В., Коваль С.Я., 2006; лаборатории *metamatrix*, США, 013)

Таблица 4

Особенности питания в связи с изменением уровня аминокислот

Тирозин	- повышение: специальные смеси без фенилаланина и тирозина, витамин В6; - снижение: тирозин (Vita Line), витамин С, ниацин;
Метионин	- повышение: ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием метионина, витамин В6, магний; - снижение: метионин
Цистин	- повышение: ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием цистеина (соя, семечки, горох, мука, яйца, свинина, лосось, грецкие орехи, кукурузная мука, неочищенный рис, молоко), рибофлавин; - снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием цистеина;
Аспарагиновая кислота	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагиновой кислоты (высокобелковые продукты – мясо, молочные продукты, яйца), витамин В6 (ускоряет превращение аспарагиновой кислоты в янтарную), магний, цинк; - снижение: когитум, панангин, аспаркам;
Глутаминовая кислота	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутаминовой кислоты (сыр, зелёный горошек, утка, гусь, цыплёнок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукуруза, яйца, молоко, соя, треска, судак, хлеб), витамин В6 (ускоряет превращение аспарагиновой кислоты в янтарную); β-аланин; лейцин, ниацин; - снижение: глутаминовая кислота;
Глутамин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глутамин (сыр, зелёный горошек, утка, гусь, цыплёнок, говядина, макрель, свинина, форель, треска, кукуруза, яйца, молоко, соя, треска, судак, хлеб), витамин В6; - снижение: глутаргин, глутамин (Vita Line);
Аспарагин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аспарагина (молоко, сыворотка, мясо, домашняя птица, яйца, рыба, морепродукты, спаржа, помидор, бобовые, орехи, семена, соя, цельные зёрна); - снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аспарагина, магний;
Аланин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аланина (животные белки, авокадо, молочные продукты, овёс, зародыши пшеницы), витамин В6; - снижение: пантотеновая кислота;
Лейцин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лейцина (бурый рис, бобы, мясо, орехи, соевая и пшеничная мука), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина), витамин В6; - снижение: лейцин (таб.), ВСАА (лейцин, изолейцин и валин); лизин (Vita Line) – усиление всасывания лейцина;
Изолейцин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием изолейцина (миндаль, кешью, куриное мясо, турецкий горох, яйца, рыба, чечевица, печень, мясо, рожь, большинство семян, соевые белки), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина), витамин В6; - снижение: ВСАА (лейцин, изолейцин и валин);
Серин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием серина (мясные и молочные продукты, пшеничная клейковина, арахис и соевые продукты), глицина и треонина (источники серина); - снижение: витамин В6, В3 и фолиевая кислота, магний;
Таурин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием таурина, метионина и цистеина, витамин Е, витамин С, коэнзим Q10; - снижение: витамин В6, таурин (Vita Line), кртал (+экстракт плодов боярышника и пустырника);

Треонин (снижает мышечный тонус)	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием треонина (соя, горбуша, семга, молочные продукты, яйца, орехи, бобы); при сопутствующем дефиците метионина назначить метионин (ингибирование всасывания треонина), витамин В6, цинк;
	- снижение: витамин В3, В6, магний, лизин (Vita Line) - (улучшает всасывание треонина);
Пролин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием пролина, глутаминовой кислоты и орнитина;
	- снижение: пролин (Vita Line);
Гистидин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием гистидина (свинина, птица, сыр и зародыши пшеницы), низкобелковое питание;
	- снижение: АТФ-лонг (+ АТФ, калий и магний), фолиевая кислота;
Аргинин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина (шоколад, кокосовые орехи, молочные продукты, желатин, мясо, овес, арахис, соевые бобы, грецкие орехи, белая мука, пшеница и пшеничные зародыши, орехи, кукуруза, желатин, шоколад, изюм, овсяная крупа, кунжут); лизин (Vita Line) – ингибирование всасывания аргинина;
	- снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина, аргинин (Vita Line);
Валин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием валина (соя и другие бобовые, твердые сыры, икра, творог, орехи и семечки, мясо и птица, яйца, значительно меньше – в крупах и макаронах), применение полусинтетических лечебных продуктов (лишенных лейцина, изолейцина и валина), витамин В6;
	- снижение: биодобавка ВСАА (лейцин, изолейцин и валин);
Глицин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием глицина, витамин В6, В2, В5;
	- снижение: глицин, бетаин (т.к. его предшественником является глицин);
Лизин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием лизина (рыба, птица, молоко, зародыши пшеницы, бобовые, арахис, желтки яиц), витамин В6, ниацин, витамин С;
	- снижение: лизин (Vita Line), L-карнитин (т.к. лизин является его предшественником, и дефицит лизина сопровождается дефицитом карнитина); лейцин в таб. (усиливает всасывание лизина);
Триптофан	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием триптофана (мясо, рыба, творог, сыр, яйца, горох, фасоль и, особенно, соя), витамин В6, ниацин;
	- снижение: обогащение рациона углеводами, триптофан (Vita Line);
Орнитин	- повышение: ограничение продуктов с высоким содержанием аргинина-предшественника (шоколад, кокосовые орехи, молочные продукты, желатин, мясо, овес, арахис, соевые бобы, грецкие орехи, белая мука, пшеница и пшеничные зародыши, орехи, кукуруза, желатин, шоколад, изюм, овсяная крупа, кунжут), витамин В6, магний;
	- снижение: обогащение рациона продуктами с высоким содержанием аргинина;
Фенилаланин	- повышение: низкобелковая диета, специальные смеси без фенилаланина и тирозина;
	- повышение: низкобелковая диета, специальные смеси без фенилаланина и тирозина;

Международная группа ученых (Gaia Novarino, Paul El-Fishawy, Hulya Kayserili, Nagwa A. Meguid, Eric M. Scott, Jana Schroth et al, 2012) не исключает, что ей удалось впервые выявить потенциально излечимую форму аутизма. Благодаря секвенированию части генома шести детей, страдающих очень редко встречающейся разновидностью заболевания, у всех была найдена мутация, из-за которой в организме очень низок уровень содержания нескольких незаменимых аминокислот, дефицит которых можно возместить специальной диетой. Работа опубликована 6 сентября в журнале *Science*.

Секвенирование их экзонов – части генетического набора, отвечающей за кодирование белков – выявило мутацию в гене BCKDK, которая инактивирует фермент BCKD-киназу. Благодаря этому ферменту в организме поддерживается

нормальный уровень трех аминокислот с разветвленной цепью – валина, лейцина и изолейцина – необходимых для синтеза ряда белков и других биологически важных компонентов. В отличие от других аминокислот, они не синтезируются организмом, а поступают с пищей. Тестирование показало, что у всех исследуемых детей после еды в крови очень низкий уровень аминокислот с разветвленной цепью. Аминокислоты с разветвленной цепью, также, как и другие виды аминокислот, преодолевают гематоэнцефалический барьер с помощью белков-транспортеров. В случае дефицита валина, лейцина и изолейцина, транспортеры начинают переносить в мозг более крупные молекулы других аминокислот, которые в итоге занимают их место. После того, как диета больных детей была обогащена валином, лейцином и изолейцином, уровень аминокислот с разветв-

ленной цепью в их крови нормализовался, однако научно подтвержденного улучшения состояния их здоровья пока получено не было. Авторы планируют провести клинические испытания диетического метода терапии этой формы аутизма, а также продолжить поиски пациентов с мутацией в гене BSKD-киназы (Mutations in BSKD-kinase Lead to a Potentially Treatable Form of Autism with Epilepsy (Science 19 October, 2012: Vol. 338 no. 6105 pp. 394-397 DOI: 10.1126/science.1224631))

- дефицит микро- и макроэлементов:

- 1) обогащение рациона продуктами с высоким содержанием дефицитного элемента;
- 2) медикаментозная терапия.

Большинство витаминов не синтезируются в организме человека. Поэтому они должны регулярно и в достаточном количестве поступать в организм с пищей или в виде препаратов. Исключения составляют витамин К, достаточное количество которого в норме синтезируется в толстом кишечнике человека за счёт деятельности бактерий, и витамин В3, синтезируемый бактериями кишечника из аминокислоты триптофана. Витамины группы В участвуют в процес-

сах метилирования, нарушение которого наиболее часто диагностируется у детей с аутизмом и аутистическим спектром нарушения поведения.

- нарушение в цикле мочевинообразования:

- 1) низкобелковая диета с ограничением в рационе белка до 1,5 г на 1 кг веса ребёнка в сутки;
- 2) препараты, улучшающие функцию печени (где происходит детоксикация аммиака) и способствующие выведению аммиака (глутаргин, гепамерц).

- нарушение окисления жирных кислот:

- 1) гиполипидемическое питание (в грудном возрасте перевод ребёнка на искусственную смесь, содержащую преимущественно среднецепочечные жирные кислоты).

Широко распространено биомедицинское лечение, основными методами которого являются:

- безглютеновая и безказеиновая диета;
- обогащение минералами и витаминами;
- антикандиозные препараты, ферменты и пробиотики;
- хелирование (выведение тяжёлых металлов);
- антиоксиданты.



Недостатками биомедицинского лечения являются:

- * не учитываются индивидуальные особенности обмена конкретного ребёнка;
- * не проводится мониторинг показателей обмена во время лечения

Заключение. Таким образом, проблема аутизма является комплексной, поликаузальной, распространенной и растущей в геометрической прогрессии. Все это заставляет решать этот воп-

рос с участием специалистов нескольких профилей – психиатров, невропатологов, генетиков и делает эту проблему важнейшей и актуальной.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аутизм / Под.ред. проф. Э.Г. Улумбекова. - М.: Гэотар-мед, 2002.
2. Аутичный ребенок: пути помощи. - М.: Теревинф, 1997. - 342 с.
3. Башина В.М. Аутизм в детстве. - М.: Медицина, 1999.
4. Богдашина О. Аутизм: определение и диагностика. - Донецк, 1999.
5. Бородина Л.Г. Опыт амбулаторной фармакотерапии детей, больных аутизмом // Аутизм и нарушения развития. - 2004. - №3.
6. Бычкова Е. Дети дождя: все об аутизме // Няня. - 2001. - № 12.
7. Веденина М.Ю., Окунева О.Н. Использование поведенческой терапии аутичных детей для формирования навыков бытовой адаптации. Сообщение II // Дефектология. - 1997. - № 3. - С. 15-20.
8. Гилберг К., Питерс Т. Аутизм: медицинские и педагогические аспекты. - СПб.: ИСПиП, 1998.
9. Грэндин Т., Скариано М.М. Отворяя двери надежды. Мой опыт преодоления аутизма. - М.: Центр лечебной педагогики, 1999.
10. Детский аутизм: Хрестоматия / Сост. Л.М. Шипицына. - СПб.: Дидактика плюс, 2001. - 368 с.
11. Жуков Д.Е. Центральные личностные функции у родителей детей с синдромом РДА // Биопсихосоц. парадигма медицины и её влияние на развитие психоневрологич. науки и практики: Мат-лы науч.-практ. конф. молодых ученых, СПб, 28 февраля - 3 марта 2002 г. - СПб.: Изд. НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2004. - 244 с.
12. Кревелен В. К проблеме аутизма // Детский аутизм: Хрестоматия. - СПб, 1997.
13. Лебединская К.С. Медикаментозная терапия раннего детского аутизма // Дефектология. - 1994. - № 2. - С. 3-8.
14. Микиртумов Б.Е., Кошавцев А.Г., Гречаный С.В. Ранний детский аутизм // Клиническая психиатрия раннего детского возраста. - СПб.: Питер, 2001. - С.121-136.
15. Никольская О.С., Баенская Е.Р., Либлинг М.М. Аутичный ребенок: пути помощи. - М.: Теревинф, 2000. - 336 с.
16. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение. - М.: Медицина, 2003.
17. Шипицына Л.М. Детский аутизм. - М.: Дидактика Плюс, 2001.
18. Черная В.Н., Хомякова О.В., Коваль С.Я. Влияние синтетического треонина на процессы всасывания аминокислот в кишечнике. - Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского Серия «Биология, химия». Том 19 (59). 2006. № 2. С. 91-96.
19. Autism: Pathways to Recovery Dr. Amy Yasko 2004.
20. Georg F. Hoffmann, Johannes Zschocke. Vademecum Metabolicum, 2011.
21. Эпигенетика Эллис С.Д., Дженювейн Т., Рейнберг Д.: Техносфера, 2010. - 496 с.
22. Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators. Prevalence of autism spectrum disorders – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. MMWR Surveill Summ. 2012; 61(3): 1-19
23. Huerta M, Bishop SL, Duncan A, Hus V, Lord C. Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children With DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. Am J Psychiatry. 2012; 169(10): 1056-64
24. Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PH. Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012; 109(30)
25. Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, et al. Maternal Smoking during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. Environ Health Perspect. 2012; 120(7): 1042–1048.
26. Kong A, Frigge ML, Masson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature. 2012; 488(7412): 471-5.
27. Mitchell MM, Woods R, Chi LH, et al. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder. Environ Mol Mutagen. 2012; 53(8): 589-98
28. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-Related Air Pollution, Particulate Matter, and Autism. Arch Gen Psychiatry. Published online Nov 2012.
29. Mutations in BCKD-kinase Lead to a Potentially Treatable Form of Autism with Epilepsy (Science 19October, 2012: Vol. 338 no. 6105 pp. 394-397 DOI: 10.1126/science.1224631).
30. Hamilton AFdC (2008). «Emulation and mimicry for social interaction: a theoretical approach to imitation in autism». *Q J Exp Psychol* 61 (1): 101–15. DOI:10.1080/17470210701508798. PMID 1803834

31. Minschew NJ, Williams DL (2007). «The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization». *Arch Neurol* 64 (7): 945-50. DOI:10.1001/archneur.64.7.945. PMID 17620483
32. Dover CJ, Le Couteur A (2007). «How to diagnose autism». *Arch Dis Child* 92 (6): 540-5. DOI:10.1136/adc.2005.086280. PMID 17515625.
33. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012; 485(7397): 237-41.;
34. Schaefer GB, Mendelsohn NJ (2008). «Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders». *Genet Med* 10 (1): 4-12. DOI:10.1097/GIM.0b013e31815efdd7. PMID 18197051. Lay summary – Medical News Today(2008-02-07).
35. Leskovec TJ, Rowles BM, Findling RL (2008). «Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents». *Harv Rev Psychiatry* 16 (2): 97–112. DOI: 10.1080/10673220802075852. PMID 18415882.
36. O’Roak BJ, Vives L, Girirajan S, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. 2012; 485(7397): 246-50.
37. Neale BM, Kou Y, Liu L, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*. 2012; 485(7397): 242-5.)
38. Е.Я. Гречанина Аутизм. Генетические и эпигенетические проблемы. Научный журнал МОЗ України. 2013. №2(3).

Ю.Б. Гречанина

АУТИЗМ ЯК ПОЛІКАУЗАЛЬНИЙ РОЗЛАД

Резюме. У роботі розглянуті основні питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування аутизму і аутичного розладу поведінки, засновані на персоналізованому підході. Оpubліковані сучасні світові дані, що стосуються проблеми аутизму. Велика увага приділена розгляду генетичної складової аутизму. Розроблено алгоритм обстеження пацієнта з аутичним спектром порушення поведінки.

Yu.B. Grechanina

AUTISM AS A POLYCAUSAL DISORDERS

Summary. Based on the personalized approach, the main questions of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of autism and autistic disorder of behavior have been considered. The modern world data regarding autism problem have been published. A great attention has paid to consideration of a genetic component of autism. The algorithm of examination of patients with autism spectrum disorder of behavior has been developed.

Ю.О. Садовниченко^{1,2}, Н.М. Федота³, М.П. Лисак³, О.М. Федота²

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

³КНП «Зміївська центральна районна лікарня», м. Зміїв, Україна

ПОПУЛЯЦІЙНО-ГЕНЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОНОГЕННОЇ ТА ХРОМОСОМНОЇ ПАТОЛОГІЇ СЕРЕД ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ НА ПРИКЛАДІ ЗМІЙВСЬКОГО РАЙОНУ

Резюме.

Генетико-демографічні характеристики населення обумовлюють показники поширеності та спектр генетичної патології, які мають відмінності у різних групах населення та етносах. Для визначення територіальної приуроченості генетичних захворювань, оптимізації медико-генетичної допомоги населенню доцільним є проведення популяційно-генетичних досліджень у регіонах кожної країни.

Мета роботи: дослідження популяційно-генетичних особливостей моногенної та хромосомної патології серед дитячого населення Зміївського району Харківської області.

Матеріали та методи: у дослідженні проаналізовано інформацію про 458 шлюбів, укладених у районі у 2015 р.

Результати. Показано, що середній вік вступу до шлюбу в жінок у м. Зміїв склав $27,93 \pm 0,63$ років, у сільських населених пунктах району – $27,49 \pm 0,40$ років, у чоловіків – $30,66 \pm 0,70$ років та $30,10 \pm 0,43$ років відповідно. Дальність міграції жінок з м. Зміїв становила $214,96 \pm 63,98$ км, жінок з сільської місцевості – $114,03 \pm 18,74$ км, чоловіків – $285,28 \pm 81,10$ км та $199,99 \pm 51,41$ км, та відмічене збільшення досліджених показників за останні десять років. Визначено, що рівень поширеності моногенної рецесивної та хромосомної патології прямо залежить від показників рівня випадкового інбридингу F_{st} . Коефіцієнти кореляції між означеними параметрами склали 0,890 та 0,879.

Висновки: В цілому, характеристики моногенної патології у Зміївському районі Харківської області як за спектром, так і за поширеністю виявилися співставними з такими у більшості східноєвропейських країн.

Ключові слова: інбридинг; поширеність; моногенна патологія; хромосомна патологія.

ВСТУП

Поступове зростання чисельності населення, міграційні процеси, широка панміксія значною мірою обумовили розпад традиційних громад людини та зміну генетичного ландшафту регіонів планети [1]. Історично характерні для країн Близького Сходу, Північної Африки, Південної Азії та Північної Європи тенденції до ендемічності та генетичної ізоляції є однією з причин гомозиготизації населення за багатьма локусами та зростання захворюваності на аутосомно-рецесивні патології [2, 3, 4]. Наприклад, рівень інбридингу населення у Саудівській Аравії складає до 67%, у Йорданії та Кувейті – до 64%, у Пакистані – до 62%, в Іраку – до 60%, в Об'єднаних Арабських Еміратах – 54% [5]. Висока поширеність у Саудівській Аравії таких генетичних захворювань, як серповидноклітинна анемія, таласемія, вроджена глаукома, синдром Барде-Бідля та інших, а у сільській місцевості на півдні Фінляндії – «фінських спадкових хвороб», зокрема синдрому Меккеля, Ушера та Коена, гліцинової енцефалопатії тощо,

розглядається як наслідок генетико-демографічних особливостей населення [2, 6]. В Україні в умовах порушення відтворення населення та розвитку тенденцій до генетичної ізоляції у окремих місцевостях, популяційно-генетичні дослідження набувають особливої актуальності [7, 8].

В Україні з початку 90-х рр. ХХ ст. вивчаються генетико-демографічні процеси у Харківській, Полтавській, Херсонській, Хмельницькій, Донецькій, Луганській областях та Автономній Республіці Крим [7-16]. Досліджуються також епідеміологія й особливості розподілу алелів і генотипів за генами, які зумовлюють розвиток нервово-м'язових, сполучнотканинних, імунних, ендокринних, мітохондріальних, метаболічних хвороб, генодерматозів, хромосомних патологій [17-32]. У Закарпатській та Харківській областях було схарактеризовано поширеність патологій багатьох систем й окремих захворювань, таких як вроджена катаракта, нейрофіброматоз, незавершений остеогенез, синдром Марфана, іхтіоз звичайний, нейросенсорна втрата слуху тощо, а також їх зв'язок з показниками інбридингу [22-25, 31, 32].

Враховуючи світовий досвід, для визначення територіальної приуроченості генетичних захворювань, оптимізації медико-генетичної допомоги населенню і забезпечення його генетичної безпеки в цілому уявляється доцільним проводити популяційно-генетичні дослідження у більшості регіонів країни. Ми розглянули типовий за природно-кліматичними умовами, демографічною структурою і особливостями розселення населення та соціально-економічним розвитком Зміївський район Харківської області.

Мета роботи: дослідження популяційно-генетичних особливостей моногенної та хромосомної патології серед дитячого населення досліджуваного району.

Матеріали і методи досліджень. Збір первинної інформації проведено у Головному управлінні статистики у Харківській області, органах місцевого самоврядування Зміївського району, обласних та районних медичних установах, а також методом анонімного анкетування молодят. Зібрано інформацію про 458 шлюбів, укладених у районі у 2015 р. Оцінювання генетичної структури міських та сільських популяцій здійснено за допомогою коефіцієнту випадкового інбридингу F_{st} [33, 34]. Для перевірки даних на відповідність законам нормального розподілу використано критерії Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова, а статистичних гіпотез – критерій Манна-Уїтні. Дослідження зв'язку між показниками здійс-

нено за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном та Спірменом.

Результати досліджень та їх обговорення. Відомо, що вік батьків може впливати на підвищення ризику народження дітей з моногенними, а також хромосомними та мультифакторіальними захворюваннями [35, 36], що, у свою чергу, обумовлює зростання тягаря генетичної патології серед населення зі значною кількістю немолодих подружніх пар.

При аналітичних дослідженнях вік дітонародження може бути спрогнозований за віком укладання шлюбів, тому нами вивчено цей віковий показник серед молодят у Зміївському районі Харківської області. Середній вік вступу до шлюбу в жінок у м. Зміїв склав $27,93 \pm 0,63$ років, у сільських населених пунктів району – $27,49 \pm 0,40$ років, у чоловіків – $30,66 \pm 0,70$ років та $30,10 \pm 0,43$ років відповідно, а середній вік – $27,61 \pm 0,34$ років та $30,25 \pm 0,37$ років відповідно (табл. 1).

Різниця між віком укладання шлюбу в чоловіків та жінок є статистично значущою як у м. Зміїв, так і у сільських поселеннях, при цьому вік чоловіків перевищує вік жінок, що є традиційним для більшості народів [37]. Вивчені показники не відрізнялися в осіб однієї статі за типом поселень і не показали значущих змін та останнє десятиліття: у жінок у м. Зміїв – $28,40 \pm 0,76$ років, у інших населених пунктах – $28,01 \pm 0,49$ років, у чоловіків – $31,49 \pm 0,84$ років та $32,52 \pm 0,45$ років відповідно [16].

Таблиця 1

Середній вік вступу до шлюбу чоловіків та жінок у Зміївському районі у 2015 р., $\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$

Стать	м. Зміїв		Сільські населені пункти		р	Зміївський район	
	п	вік, років	п	вік, років		п	вік, років
Жіноча	121	$27,93 \pm 0,63$	337	$27,49 \pm 0,40$	0,555746	458	$27,61 \pm 0,34$
Чоловіча	121	$30,66 \pm 0,70$	337	$30,10 \pm 0,43$	0,495800	458	$30,25 \pm 0,37$
р	–	0,004094	–	0,000435	–	–	<0,00001
Усього	242	$29,30 \pm 0,48$	674	$28,80 \pm 0,30$	0,377290	916	$28,93 \pm 0,25$

Примітки: п – кількість осіб; $\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$, де \bar{X} – середнє значення ознаки, $m_{\bar{x}}$ – стандартна похибка; р – рівень значущості.

Оптимальним віком дітонародження в жінок в Європі вважається вік 25-34 роки, в Україні середній вік матері при народженні дитини у 2015 р. становив 27,4 року, а середній вік матері при народженні першої дитини – 25,1 року [38, 39]. Середній вік жінки при укладанні шлюбу у Зміївському районі в цілому відповідає зазначеним показникам і, таким чином, не може бути розглянутий як фактор ризику збільшення обтяженості населення спадковими хворобами.

Численними дослідженнями доведено, що ендогамія підвищує ризик народження дітей з

генетичними патологіями [2, 3, 40, 41]. Одним з її індикаторів вважається зменшення відстані між місцями народження батьків, однак дані літератури свідчать, що у окремих країнах – Киргизстані, Таджикистані, Монголії та інших країнах Азії 37% потомків батьків, які походять з географічно різних місць, все одно мають високий ступінь спорідненості [41].

Аналіз дальності міграцій молодят, які проживають у населених пунктах Зміївського району, показав, що для жінок з м. Зміїв вона становила $214,96 \pm 63,98$ км, для жінок з

сільської місцевості – 114,03±18,74 км, для чоловіків – 285,28±81,10 км та 199,99±51,41 км відповідно (табл. 2). Отримані показники свідчать про міграції населення у межах сусідніх областей, частіше – області чи, навіть, сусідніх районів та населених пунктів. При цьому тільки у сільських поселеннях дальність міграції жінок статистично значущо перевищувала таку у чоловіків. За останнє десятиріччя у сільських

населених пунктах досліджуваного району дальність міграції зросла у жінок у 7,1 разів ($p < 0,05$), а в чоловіків – у 10,8 рази ($p < 0,05$), тоді як розбіжностей за цим показником в представників обох статей з м. Зміїв не було знайдено [15]. Збільшення дальності міграцій, можливо, є наслідком зміни соціально-економічної ситуації в Україні та потребує подальших досліджень.

Таблиця 2

Дальність міграції у Зміївському районі, $\bar{X} \pm m_x$

Стать	м. Зміїв		Сільські населені пункти		р	Зміївський район	
	п	відстань, км	п	відстань, км		п	відстань, км
Жіноча	121	214,96±63,98	337	114,03±18,74	0,130741	458	140,69±21,87
Чоловіча	121	285,28±81,10	337	199,99±51,41	0,374884	458	222,52±43,47
р	–	0,496693	–	0,116670	–	–	0,092985
Усього	242	250,12±51,58	674	157,01±27,30	0,111212	916	181,61±24,35

Відомо, що регіони, де дальність міграції є незначною, характеризуються високим рівнем ендегамії та імовірністю укладання споріднених шлюбів, показником чого є коефіцієнт випадкового інбридингу F_{st} [33, 34]. Значення коефіцієнту інбридингу пов'язані з рівнем обтяженості населення генетичною патологією [24]. Від генетико-демографічних характеристик населення залежать показники поширеності генетичної патології, її спектр, та вони мають відмінності у різних країнах та етносах, що було доведено дослідженнями у Норвегії, Фінляндії, Єгипті, Палестині, серед ірландських іммігрантів тощо [2, 3, 4]. Саме тому доцільно вивчати означені параметри населення у кожному конкретному регіоні та країні.

Для виявлення зв'язку між генетико-демографічними показниками та територіальною приуроченістю моногенних хвороб нами було проведено аналіз залежності обтяженості населення Зміївського району моногенною та хромосомною патологією від параметрів рівня інбридингу.

Вивчення поширеності генетичної патології у Зміївському районі показало, що серед населення у віці 0-17 років її тягар становить 0,37%, при цьому 0,30% дітей цієї вікової категорії мають моногенну патологію, а 0,07% – хромосомну.

Усього виявлено 17 нозологічних форм моногенної патології з різним типом успадкування у мешканців 13 населених пунктів, показники поширеності варіювали від 0,00121 до 0,00855.

До аутомно-домінантних хвороб належали іхтіоз звичайний, нейрофіброматоз, пароксизмальна міоплегія та церебральний гігантизм, до аутомно-рецесивних – нейросенсорна втрата слуху двобічна, гіпофізарний нанізм,

вроджена глаукома, хвороба Коновалова-Вільсона, синдром Елерса-Данлоса, муковісцидоз, а до Х-зчеплених – м'язова дистрофія Дюшена, гемофілія А тощо [22].

Встановлено позитивний зв'язок між коефіцієнтом випадкового інбридингу F_{st} та показниками поширеності аутомно-рецесивної патології (табл. 3). Отриманий показник зв'язку співставний з результатами попередніх досліджень. Майже десять років тому було визначено залежність поширеності аутомно-рецесивної патології від рівня інбридингу у сільських та міських населених пунктах Харківської області – $r=0,99$ [24].

У структурі моногенної патології у районі найбільш поширеним захворюванням виявилася нейросенсорна втрата слуху двобічна – 41,6% [22]. У європейських країнах нейросенсорна втрата слуху успадковується здебільшого за аутомно-рецесивним типом. У Зміївському районі Харківської області її поширеність у 2015 р. склала 0,00125, у Красноградському у 2015 р. – 0,00077, у 2008 р. – 0,00161, по Харківській області у 2010 р. – 0,00155 [23-25]. У розташованих неподалік Дніпропетровській та Запорізькій областях очікувана частота гомозигот за характерною для східного регіону мутацією 35delG гену *GJB2* – 0,00005 [42]. Цей показник є співставним з таким у європейських країнах, зокрема у ФРН – 0,00120 [43].

Високий рівень поширеності несиндромальної нейросенсорної втрати слуху є медико-соціальною проблемою, особливо в дитячому віці, оскільки запізня діагностика та корекція глибокої туговухості призводить до порушення формування мовленнєвої функції та інвалідації хворих, тому вчасна реабілітація залежить головним чином від знання етіологічних і

МОНОГЕННІ ХВОРОБИ

патогенетичних факторів патології у кожному конкретному випадку. У цьому сенсі генетична допомога населенню для профілактики і адекватної корекції нейросенсорної втрати слуху має першорядне значення.

Нами визначено позитивний зв'язок між коефіцієнтом випадкового інбридингу F_{st} та по-

казниками поширеності нейросенсорної втрати слуху (табл. 4). Отримані дані також узгоджуються з результатами попередніх досліджень щодо залежності поширеності ознаки від структури шлюбів, отриманих у 2010 році для сільського та міського населення Харківської області – $r=0,57-0,61$ [25].

Таблиця 3

Випадковий інбридинг та поширеність аутомно-рецесивної патології у Зміївському районі

Населений пункт	Населення	F_{st}	Поширеність моногенної патології	Коефіцієнт кореляції, r
м. Зміїв	14889	0,000104	0,00121	$r = 0,890,$ $p = 0,003$
смт Зідьки	3907	0,000282	0,00307	
смт Слобожанське	14357	0,000131	0,00334	
с. Геніївка	2620	0,000732	0,00457	
с. Першотравневе	2137	0,000658	0,00561	
с. Таранівка	4743	0,000288	0,00268	
с. Тимченки	775	0,001555	0,00773	
с. Шелудьківка	2434	0,000578	0,00246	

Таблиця 4

Випадковий інбридинг та поширеність нейросенсорної втрати слуху у Зміївському районі

Населений пункт	Населення	F_{st}	Поширеність нейросенсорної втрати слуху	Коефіцієнт кореляції, r
смт Зідьки	3907	0,000282	0,001534	$r_s = 0,857,$ $p = 0,014$
смт Слобожанське	14357	0,000131	0,002087	
с. Геніївка	2620	0,000732	0,004574	
с. Першотравневе	2137	0,000658	0,002804	
с. Таранівка	4743	0,000288	0,001263	
с. Тимченки	775	0,001555	0,007732	
с. Шелудьківка	2434	0,000578	0,002462	

Примітка: F_{st} – коефіцієнт випадкового інбридингу

В цілому, характеристики моногенної патології у Зміївському районі Харківської області як за спектром, так і за поширеністю виявилися співставними з такими у більшості східноєвропейських країн [44].

Дослідження структури хромосомної патології у Зміївському районі показало наявність лише однієї її нозологічної форми – синдрому Дауна. Пацієнти стоять на обліку у п'яти населених пунктах району, показники поширеності цієї патології склали 0,00083-0,00359, в цілому по району – 0,00067, що не відрізняється від середньоєвропейського показника – 0,00112 [45]. Визначено високе значення показника зв'язку між параметрами поширеності хромосомної патології та коефіцієнтами випадкового інбридингу F_{st} у населених пунктах Зміївського району ($r=0,879$, $p=0,049841$).

ВИСНОВКИ

Дослідження популяційно-генетичних характеристик населення Зміївського району показало,

що середній вік вступу до шлюбу в жінок у Зміївському районі склав – $27,93 \pm 0,63$ років, у чоловіків – $30,66 \pm 0,70$ років. Дальність міграцій жінок у районі склала – $140,69 \pm 21,87$ км, чоловіків – $222,52 \pm 43,47$ км, та відмічене збільшення досліджених показників за останні десять років. Визначено, що рівень поширеності моногенної рецесивної та хромосомної патологій прямо залежить від показників рівня випадкового інбридингу F_{st} . Коефіцієнти кореляції між означеними параметрами склали 0,890 та 0,857. В цілому характеристики моногенної патології у Зміївському районі Харківської області як за спектром, так і за поширеністю виявилися співставними з такими у більшості східноєвропейських країн.

ЛІТЕРАТУРА

1. Campbell H, Rudan I, Bittles AH, Wright AF. Human population structure, genome autozygosity and human health. *Genome Med.* 2009 Sep;1(9):91. doi: 10.1186/gm91. PubMed Central PMCID: PMC2768998

2. Polvi A, Linturi H, Varilo T, Anttonen AK, Byrne M, Fokkema IF, et al. The Finnish disease heritage database (FinDis) update – a database for the genes mutated in the Finnish disease heritage brought to the next-generation sequencing era. *Hum Mutat.* 2013 Nov;34(11):1458-66. doi: 10.1002/humu.22389. PubMed PMID: 23904198.
3. Shawky RM, Elsayed SM, Zaki ME, Nour El-Din SM, Kamal FM. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Egypt J Med Hum Genet.* 2013 Apr;14(2):157-64. doi: 10.106/j.ejmhg.2013.01.002.
4. Barrett P. A review of consanguinity in Ireland – estimation of frequency and approaches to mitigate risks. *Ir J Med Sci.* 2016 Feb;185(1):17-28. doi: 10.1007/s11845-015-1370-x. PubMed PMID: 26486324
5. Khan AFZ, Mazhar SB. Current trends of consanguineous marriages and its association with socio-demographic variables in Pakistan. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2018 May;7(5):1699-1705. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20181898.
6. Alkuraya FS. Genetics and genomic medicine in Saudi Arabia. *Mol Genet Genomic Med* 2014 Sep;2(5):369-378. doi: 10.1002/mgg3.97. PubMed Central PMCID: PMC4190871. PubMed PMID: 25333061.
7. Атраментова ЛА, Филипцова ОВ, Осипенко СЮ. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. *Генетика.* 2002;38(7): 972-9.
8. Lanovenko E. Structural organization of the Kherson region population system and its transformation under influence of marriage migration. *Природничий альманах. Серія: Біологічні науки.* 2017;24:73-80.
9. Атраментова ЛА, Филипцова ОВ. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. *Брачная структура харьковской популяции.* *Генетика.* 1998;34(8):1120-6.
10. Атраментова ЛА, Филипцова ОВ. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. *Брачная структура полтавской популяции.* *Генетика.* 1999;35(12):1699-1705.
11. Атраментова ЛА, Мухин ВН, Филипцова ОВ. Генетико-демографические процессы в городских популяциях Украины в 90-х годах. *Брачная структура донецкой популяции.* *Генетика.* 2000;36(1):93-9.
12. Атраментова ЛА, Ищук МЛ, Утевская ОМ. Генетико-демографический анализ популяции Западной Украины. *Брачная структура популяции Хмельницкой области по национальности и месту рождения.* *Генетика.* 2004; 40(8);1131-7.
13. Atramentova LA, Meshcheryakova IP, Filiptsova OV. Characteristics of migration in the population of Yevpatoria (Crimea). *Rus J Genet.* 2014;50(9):994–1002. doi: 10.1134/S1022795414090026. PubMed PMID: 25735144.
14. Анцупова В.В. Динаміка генетико-демографічної структури луганської популяції та обтяженість вродженою та спадковою патологією [автореферат дисертації]. Київ: ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України», 2007. 21 с.
15. Федота АМ. Анализ динамики параметров брачно-миграционной структуры населения малых городов и сел Харьковской области. *Експериментальна і клінічна медицина.* 2014;4(65):107-10.
16. Федота АМ. Анализ динамики половозрастных параметров семейной структуры населения малых городов и сел Харьковской области. *Медицина сьогодні і завтра.* 2014;2-3(63-64):57-61.
17. Пічкур НО, Ольхович НВ, Горovenko НГ. Лізосомні хвороби накопичення в Україні. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017;4(2):14-9.
18. Chernushyn SYu, Livshits LA. Analysis of CYP21A2 Gene Mutations in Patients from Ukraine with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Cytol Genet.* 2016;50(3):183-6. doi: 10.3103/S0095452716030026. PubMed PMID: 30480408.
19. Tkach IR, Huleyuk NL, Zastavna DV, Weise A, Liehr T, Ciszkowicz E, Tyrka M. Chromosomal aberrations in spontaneously aborted products of conception from Ukraine. *Biopolymers Cell.* 2017;33(6):424-33. doi: http://dx.doi.org/10.7124/bc.000966.
20. Шурп ТДж, Гречанина ЮБ, Гусар ВА, Гречанина ЕЯ, Жаданов СИ. Митохондриальные болезни в Украине: роль мтДНК при сложных клинических синдромах и нейродегенеративных болезнях. *Журнал НАМН України.* 2012;18(1):55-67.
21. Grechanina EYa, Grechanina YuB, Zdybska OP, Kaniuka MV, Molodan LV, Senatorova GS. Effectiveness of qualifying diagnostics of hereditary metabolic diseases with the use of gas chromatography/mass spectrometry by the example of the HHH syndrome. *Br J Sci Educ Cult.* 2014;1(5):245-56.
22. Федота ОМ, Садовниченко ЮО, Лисак МП, Федота НМ, Рощенюк ЛВ. Генетико-епідеміологічне дослідження міського та сільського дитячого населення Харківської області на прикладі Зміївського району. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2018;3(4):220-5. doi: 10.26693/jmbs 03. 04.220.
23. Федота ОМ, Садовниченко ЮО, Мовчан НВ, Колодяжний ОВ, Долженкова РС, Рощенюк ЛВ, Касьян ІМ. Генетико-епідеміоло-

- гічне дослідження дитячого населення Красноградського району Харківської області. Вісн Укр тов-ва генетиків і селекціонерів. 2018;16(1):52-60.
24. Федота ОМ. Генодерматози в дослідженні проблем генетичної безпеки людини [автореферат дисертації]. К.: ДУ «Наук. центр радіаційної медицини НАМН України», 2012. 40с.
 25. Федота АМ, Степаненко БА, Федота НМ, Мовчан НВ, Трифонова ЕН. Популяционно-генетическое исследование нейросенсорной тугоухости в Харьковской области. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. 2011;21:400-5.
 26. Хлевная ЛА, Арбузова СБ, Николенко МИ, Митусова ЛИ. Цитогенетический полиморфизм синдрома Дауна. Клінічна генетика і перинатальна діагностика. 2013;1:69-73.
 27. Макух ГВ, Гнатейко ОЗ. Розробка підходів для характеристики сегрегаційної складової генетичного тягаря у людини. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2013;13:319-22.
 28. Осадчук ЗВ, Акоюн ГР, Макух ГВ, Ковалів ІБ, Кіцера НІ, Чайковська ГС. Сучасна діагностика спадкового гемохроматозу. Сучас. гастроентерологія. 2013;5:49-54.
 29. Дмитрук ІМ, Макух ГВ, Тиркус МЯ, Шуварська ВІ, Маркевич НВ, Лялюк ОВ. Молекулярно-генетична діагностика мутацій гена FGFR3 при ахондроплазії та гіпохондроплазії. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2015;16:197-200.
 30. Третяк Бі. Спектр мутацій при спадкових нервово-м'язових хворобах людини на прикладі популяції Західної України [автореферат дисертації]. К.: ДУ «Нац. наук. центр радіац. медицини НАМН України», 2014. 20 с.
 31. Федота АМ, Рыжко ПП, Воронцов ВМ, Касьян ИН, Олефиренко ВГ, Дмитрук ЛВ, Мовчан НВ. Генетико-эпидемиологическое исследование населения малых городов и сел Харьковской области. Медицина сьогодні і завтра. 2010;2-3(47648):93-8.
 32. Пацкун ЕЙ. Частота і структура вродженої та спадкової патології в Закарпатській популяції [автореферат дисертації]. Харків: Укр. ін-т клініч. генетики Харк. нац. мед. ун-ту, 2010. 20 с.
 33. Алтухов ЮП. Генетические процессы в популяциях. М.: МКЦ «Академкнига», 2003. 431 с.
 34. Cavalli-Sforza LL., Bodmer WF. The genetics of human populations. San Fransisco: Freeman and Comp., 1971. 965 p.
 35. Moorthie S, Blencowe H, Darlison MW, Gibbons S, Lawn JE, Mastroiacovo P, et al. Chromosomal disorders: estimating baseline birth prevalence and pregnancy outcomes worldwide. J Community Genet. 2018 Oct;9(4):377-386. doi: 10.1007/s12687-017-0336-2. PubMed Central PMCID: PMC6167258. PubMed PMID: 28948513.
 36. Ramasamy R, Chiba K, Butler P, Lamb DJ. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. Fertil Steril. 2015 Jun;103(6):1402-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.011. PubMed Central PMCID: PMC4955707. PubMed PMID: 25881878.
 37. Gustafson P, Fransson U. Age Differences Between Spouses: Sociodemographic Variation and Selection. Marriage & Family Review. 2015;51(7):610-632. doi: 10.1080/01494929.2015.1060289.
 38. Myrskylä M, Fenelon A. Maternal Age and Offspring Adult Health: Evidence From the Health and Retirement Study. Demography. 2012 Nov;49(4):1231-57. doi:10.1007/s13524-012-0132-x. PubMed Central PMCID: PMC3881604. PubMed PMID: 22926440
 39. Демографічна ситуація в Україні у 2015 році [Електронний ресурс]: http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2016/dem_2015.pdf (дата звернення: 15.04.2019 р.)
 40. Balgir RS. Contribution of Marital Distance to Community Inbreeding, Homozygosity, and Reproductive Wastage for Recessively Inherited Genetic Disorders in Madhya Pradesh, India. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013 Nov;5(1):e2013063. 5p. doi: 10.4084/MJHID.2013.063. PubMed Central PMCID: PMC3867230. PubMed PMID: 24363878.
 41. Marchi N, Menecier P, Georges M, Lafosse S, Hegay T, Dorzhu C, et al. Close inbreeding and low genetic diversity in Inner Asian human populations despite geographical exogamy. Scientific Reports. 2018 Jun;8:9397. 10 p. doi:10.1038/s41598-018-27047-3.
 42. Веропотвелян МП, Погуляй ЮС, Журавльова СА, Шутенко ТВ. Визначення загальної частоти носійства мутації 35delG гена конексину-26 серед новонароджених Дніпропетровської та Запорізької областей. Современная педиатрия. 2015;1:130-135.
 43. Zahnert T. The Differential Diagnosis of Hearing Loss. Dtsch. Arztebl. Int. 2011 Jun;108(25):433-444. doi: 10.3238/arztebl.2011.0433. PubMed Central PMCID: PMC3139416. PubMed PMID: 21776317.
 44. Амелина СС, Ветрова НВ, Амелина МА., Дегтерева ЕВ, Пономарева ТИ, Ельчинова ГИ., и др. Отягощенность и разнообразие наследственной патологии в четырех районах Ростовской области. Генетика. 2014;50(1)91-99. doi: 10.7868/S0016675814010020.

45. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Human Genet.* 2013;21(1):27-33. doi: 10.1038/ejhg.2012.94. PubMed Central PMCID: PMC3522199. PubMed PMID: 22713804.

Ю.А. Садовниченко, Н.М. Федота, М.П. Лысак, А.М. Федота

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОНОГЕННОЙ И ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПРИМЕРЕ ЗМИЕВСКОГО РАЙОНА

Резюме. Генетико-демографические характеристики населения обуславливают показатели распространенности и спектр генетической патологии, которые различаются у разных групп населения и этносов. Для определения территориальной приуроченности генетических заболеваний, оптимизации медико-генетической помощи населению целесообразно проведение популяционно-генетических исследований в регионах каждой страны.

Цель работы: исследование популяционно-генетических особенностей моногенной и хромосомной патологии среди детского населения Змиевского района Харьковской области.

Материалы и методы: в исследовании проанализирована информация о 458 браках, заключенных в районе в 2015 г.

Результаты. Показано, что средний возраст вступления в брак у женщин в г. Змиев составил $27,93 \pm 0,63$ года, в сельских населенных пунктах района – $27,49 \pm 0,40$ года, у мужчин – $30,66 \pm 0,70$ года и $30,10 \pm 0,43$ года соответственно. Дальность миграции женщин из г. Змиев составляла $214,96 \pm 63,98$ км, женщин из сельской местности – $114,03 \pm 18,74$ км, мужчин – $285,28 \pm 81,10$ км и $199,99 \pm 51,41$ км, и отмечено увеличение исследованных показателей за последние десять лет. Определено, что уровень распространенности моногенной рецессивной и хромосомной патологии напрямую зависит от показателей уровня случайного инбридинга F_{st} . Коэффициенты корреляции между обозначенными параметрами составили 0,890 и 0,879.

Выводы: В целом, характеристики моногенной патологии в Змиевском районе Харьковской области, как по спектру, так и по распространенности оказались сопоставимыми с таковыми у большинства восточноевропейских стран.

Ключевые слова: инбридинг; распространенность; моногенная патология; хромосомная патология.

Yu.O. Sadovnychenko, N.M. Fedota, M.P. Lysak, O.M. Fedota

POPULATION-GENETIC STUDY OF SINGLE-GENE AND CHROMOSOME PATHOLOGIES IN THE PEDIATRIC POPULATION IN KHARKOV REGION THROUGH THE EXAMPLE OF ZMIIV DISTRICT

Resume. Genetic and demographic characteristics of population determine the prevalence and the spectrum of genetic pathology, which differ in diverse groups of population and ethnic groups. To determine the territorial distribution of genetic diseases and to optimize the medical and genetic care to the population, it is expedient to conduct the population genetic researches in the regions of each country.

Purpose: to study the population-genetic features of single-gene and chromosome pathology among the children of Zmiiv district of the Kharkiv region (Ukraine).

Materials and methods: the data on of 458 marriages registered in the district in 2015.

Results. In women, the mean age of marriage was 27.93 ± 0.63 years in the city of Zmiiv, and 27.49 ± 0.40 in rural settlements of the district. In men, the mean age was 30.66 ± 0.70 years and 30.10 ± 0.43 years respectively. The marriage distance was 214.96 ± 63.98 km for women from the city of Zmiiv and 114.03 ± 18.74 km for women from the countryside. For men, it was 285.28 ± 81.10 km and 199.99 ± 51.41 km respectively.

There has also been an increase in the indicators over the past ten years. The prevalence of single-gene recessive and chromosome pathologies is directly dependent on the value of inbreeding coefficient F_{st} . The correlation coefficients between these parameters were 0.890 and 0.879.

Conclusions: In general, the characteristics of single-gene pathology in Zmiiv district of the Kharkiv region, both in terms of spectrum and in terms of prevalence, were comparable to those in most of the Eastern European countries.

Key words: inbreeding; prevalence; monogenic pathology; chromosomal pathology.

Надійшло до редакції 01.03.2019 р.
Підписано до друку 24.05.2019 р.

*Ткачева Т.М., Иванова И.Б., Квитчатая Н.Н., Дворниченко Н.С., Елькова О.А.
Межобластной специализированный медико-генетический центр –
центр редких (орфанных) заболеваний, Харьков, Украина*

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ СТРУКТУРНОЙ ХРОМОСОМНОЙ АНОМАЛИИ – ИНВЕРСИЯ ХРОМОСОМЫ 12

Резюме.

В основе заболеваний наследственной природы большую роль играют структурные аномалии хромосом, одними из которых являются инверсии. Такие мутации являются структурными внутривнутрихромосомными перестройками, они могут быть как унаследованными от родителей, так и возникать *de novo*.

Цель работы. Описание случая носительства структурной хромосомной аномалии – инверсии хромосомы 12 в семье.

Материалы и методы. Было проведено сомато-генетическое, клинико-генеалогическое, цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое обследование семьи. Кариотипирование проводилось по общепринятым методикам культивирования клеток *in vitro*.

Результаты. При обследовании семьи, которая обратилась на консультацию к генетику в связи с планированием II беременности по причине вторичного бесплодия, было проведено кариотипирование супругов. У супруги установлен женский кариотип с перичентрической инверсией хромосомы 12 с точками разрыва и соединения в локусах 12p13.3 и 12q13.1. 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1). Кариотип супруга – 46,XY. После проведения прекоцепционной профилактики наступила беременность. Поскольку женщина относится к группе высокого генетического и акушерского риска, во время беременности была проведена инвазивная пренатальная диагностика с целью кариотипирования плода в сроке 12–13 недель. В результате цитогенетического исследования ворсин хориона методом GTG установлен мужской кариотип плода с перичентрической инверсией хромосомы 12 материнского происхождения: 46,XY,inv(12)(p13.3q13.1)mat. Беременность была сохранена. В связи с наследственной формой структурной хромосомной аномалии было проведено кариотипирование первого ребенка. Результат исследования – женский кариотип с перичентрической инверсией хромосомы 12 материнского происхождения: 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1)mat.

Выводы. Данный клинический случай демонстрирует необходимость назначения цитогенетического исследования при проведении прекоцепционной профилактики семье с целью выявления хромосомной патологии, определения рисков повторного возникновения этого заболевания и предотвращения его проявления в дальнейшем.

Ключевые слова: инверсии; кариотип; прекоцепционная профилактика; структурная хромосомная аномалия.

ВВЕДЕНИЕ

К группе хромосомных мутаций относят такие нарушения хромосом, при которых изменяется их структура. Различают внутривнутрихромосомные и межхромосомные перестройки. К внутривнутрихромосомным перестройкам относятся делеции, дупликации, инверсии, кольцевые хромосомы и изохромосомы. К межхромосомным перестройкам относятся транслокации и инсерции. Все виды хромосомных аномалий могут быть как унаследованными от родителей, так и возникать *de novo*.

Структурные хромосомные аномалии встречаются в популяции реже, чем числовые нарушения, с частотой 1 на 375 новорожденных [1]. За последние 5 лет по данным цитогенетической

лаборатории МСМГЦ-ЦР(О)З из всех выявленных структурных аномалий инверсии составили 19,5%.

Идентификация геномного дисбаланса является существенным этапом обследования пациентов с репродуктивными проблемами и отягощенным анамнезом. Только знание структуры хромосомной перестройки позволяет уточнить механизм ее возникновения и качественно повысить генетический прогноз в семье индивидуума с аномалией физического, психического либо полового развития. Определение степени генетического риска, тяжести медицинских и социальных последствий предполагаемой аномалии предоставляет возможность составления корректной тактики профилактических мероприятий по предупреждению рождения больного ребенка [2, 3].

Инверсии являются сбалансированными внутривхромосомными перестройками. Различают парацентрические (инвертированный фрагмент лежит по одну сторону от центромеры) и перичентрические (центромера находится внутри инвертированного фрагмента) инверсии. Такие aberrации играют роль в эволюционном процессе, видообразовании и в нарушениях фертильности [4].

Как правило, инверсии не влияют на фенотип носителя. Патологический фенотип при данной аномалии может формироваться, если разрыв находится в пределах гена, или если перестройка нарушает регуляцию гена. Из-за образования aberrантных рекомбинантных хромосом в мейозе гетерозиготы по инверсии могут иметь сниженную фертильность, по этой же причине у них есть вероятность рождения потомства с аномальным фенотипом [5].

Цель работы: описание случая носительства структурной хромосомной аномалии – инверсии хромосомы 12 в семье.

Материалы и методы: Проводилось соматогенетическое, клинико-генеалогическое, цитогенетическое и молекулярно-цитогенетическое обследование семьи. Цитогенетические методы применялись для анализа препаратов метафазных хромосом, полученных из ФГА – стимулированных лимфоцитов периферической крови. Постановку, культивирование и обработку лимфоцитов проводили согласно стандартных протоколов проведения цитогенетических исследова-

ований. Окрашивание препаратов проводилось методами GTG (G-метод) и CBG (C-метод). Отбор метафазных пластинок для цитогенетического исследования, классификацию и учет хромосом проводили согласно общепринятым стандартам. Для обработки изображений препаратов применяли программное обеспечение компании «MetaSystems» фирмы Carl Zeiss с использованием программы «Ikaros». Запись анализа проводили по международной номенклатуре ISCN (2013) [6, 7].

Результаты и обсуждение: Семья А. обратилась на консультацию к генетику в связи с планированием II беременности по причине вторичного бесплодия. Из анамнеза известно, что супруги находятся в первом браке в течение 12 лет. В семье была первая беременность, протекавшая на благополучном фоне и закончившаяся нормальными родами. При УЗИ органов малого таза у супруги выявлена аномалия развития внутренних половых органов (аплазия левых придатков матки; полип эндометрия; полипоз эндометрия). В связи с этим была проведена лапароскопия, полипэктомия, выскабливание полости матки. Женщине проведено цитогенетическое исследование. Установлен женский кариотип с перичентрической инверсией хромосомы 12 с точками разрыва и соединения в локусах 12p13.3 и 12q13.1. 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1). У супруга кариотип – 46,XY. Фенотипически у супруги – признаки соединительно-тканной дисплазии, у мужа – мезодермальной дисплазии.

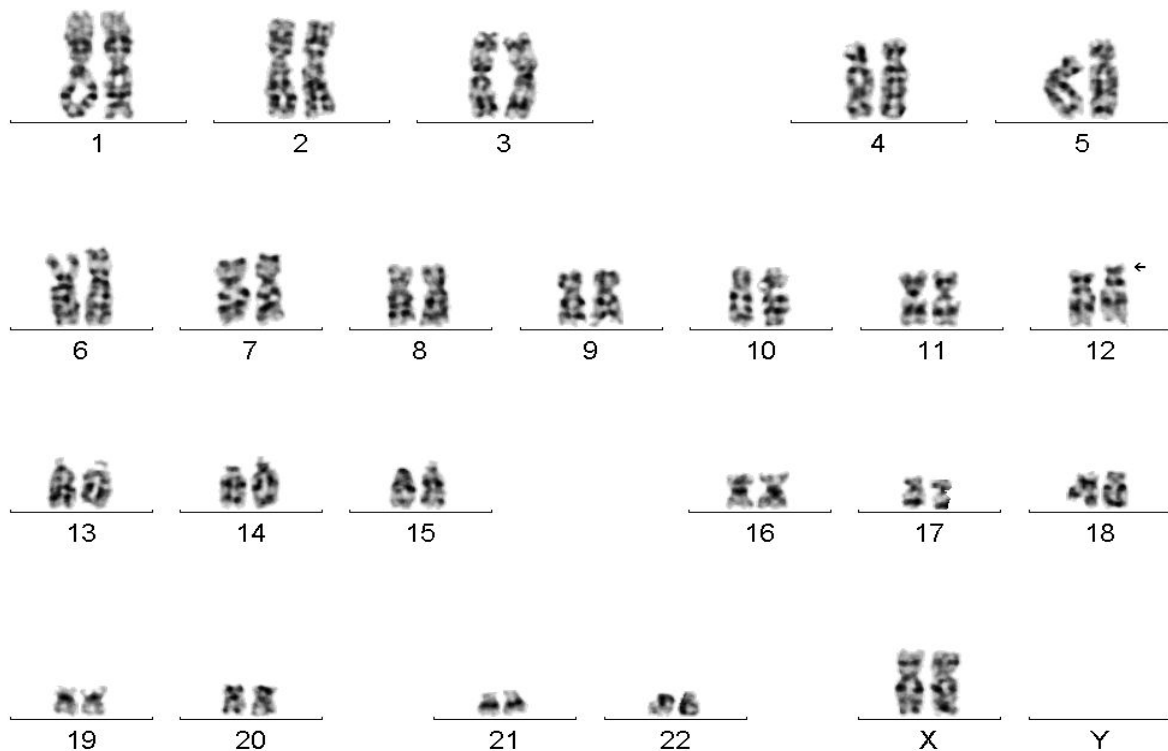


Рис. 1. Кариотип матери 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1).

После проведения преемственной профилактики наступила II беременность. Женщине проведен УЗ-скрининг на трех сроках беременности, в заключении: один живой плод, УЗ-маркерных признаков врожденной и наследственной патологии со стороны плода не выявлено, УЗ-признаки перенесенной материнско-плодовой инфекции. Беременной проведено молекулярное исследование полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла. Был выявлен повышенный риск по тромбофилии. Родословная семьи отягощена сосудистой патологией

Поскольку женщина относится к группе высокого генетического и акушерского риска, было показано проведение инвазивной пренатальной диагностики с целью кариотипирования плода. В сроке 12–13 недель проведено цитогенетическое исследование ворсин хориона методом GTG. Установлен мужской кариотип плода с перичентрической инверсией хромосомы 12 с точками разрыва и соединения в локусах 12p13.3 и 12q13.1 материнского происхождения: 46,XY,inv(12)(p13.3q13.1)mat. Известно, что у носителей сбалансированных аномалий кариотипа частота анеуплоидных гамет выше по сравнению с пациентами с нормальным хромосомным набором. В связи с тем, что женщина находится в группе риска по анеуплоидным гаметам, молекулярно-цитогенетическим методом FISH были исключены анеуплоидии хромосом X, Y, 18, 13, 21 плода. Беременность была сохранена. Рекомендовано цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови ребенка после рождения.

В связи с наследственной формой структурной хромосомной аномалией было проведено кариотипирование первого ребенка. Результат исследования – женский кариотип с перичентрической инверсией хромосомы 12 с точками разрыва и соединения в локусах 12p13.3 и 12q13.1 – 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1)mat.

Несмотря на то, что большинство хромосомных аномалий возникает спорадически, появляясь в гаметех здоровых родителей *de novo*, часть хромосомных мутаций относится к группе унаследованных. В таком случае хромосомная перестройка уже имеется в половых клетках одного из родителей, что обуславливает нарушение кроссинговера в мейозе I, приводит к формированию несбалансированных гамет и зачастую является причиной бесплодия, спонтанных абортотв и рождения ребенка с несбалансированной хромосомной аномалией [8, 1].

В нашем случае, поскольку женщина своевременно обратилась для консультации к врачу-генетику и прошла преемственную подготовку удалось избежать репродуктивных потерь в семье.

Таким образом, эффективная диагностика хромосомной патологии, включающая тип аномалии, вовлеченную хромосому, размер хромосомного дисбаланса, частоту и сегрегацию мутации в родословной позволяет качественно проводить медико-генетическое консультирование. Все эти данные помогают определить риски повторного возникновения хромосомного заболевания в семье и предотвратить его проявление в дальнейшем, а также оценить необходимость применения цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов диагностики наследственной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schaaf, C.P. Human genetics: from molecules to medicine / C.P. Schaaf, J.Zschocke, L. Potocki. – Ph.: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. – 397 p.
2. Тавокина Л.В. Наиболее часто встречающиеся хромосомные аномалии в кариотипах пациентов с репродуктивными нарушениями / Л.В. Тавокина, Е.В. Баронова, Н.И. Сопко / Цитология и генетика. – 2007. – № 4. Том 41. – С. 48–55.
3. Курило Л.Ф., Жученко Л.А., Козлова С.И. Преемственная профилактика врожденной и наследственной патологии. В кн.: Наследственные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 833-853.
4. Тавокина Л.В. Цитогенетическая Диагностика: Особенности Постнатального Кариотипирования / Репродуктивна Ендокринологія. – 2015. – №4 (24). – С. 101-106
5. Wellesley D., Dolk H., Boyd P.A. et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe // Eur. J. Hum. Genet. – 2012. – Vol. 20, No. 5. – P. 521–526.
6. Зерова-Любимова Т.Е., Горovenko Н.Г. Стандарти аналізу препаратів хромосом людини (методичні рекомендації). – К., 2003. – 52с.
7. Shaffer, L.J. ISCN 2013. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013) /L.J. Shaffer, J. McGowan_Jordan, M. Schmid. – Basel: Karger, 2013. – 140 p.
8. Grunfeld L., Sandler B., Mukherjee T. et. al. Parental karyotype may reveal the source of a pregnancy loss even in the presence of a reportedly euploid fetal karyotype // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95, No. 3. – P. 1120. P. 9–10.

Ткачова Т.М., Іванова І.Б., Квітчатта Н.М., Дворніченко Н.С., Єлькова О.О.

СІМЕЙНИЙ ВИПАДОК СТРУКТУРНОЇ ХРОМОСОМНОЇ АНОМАЛІЇ – ІНВЕРСІЯ ХРОМОСОМИ 12

Резюме. В основі захворювань спадкової природи велику роль відіграють структурні аномалії хромосом, одними з яких є інверсії. Такі мутації є структурними внутрішньохромосомними перебудовами, вони можуть бути як успадкованими від батьків, так і виникати *de novo*.

Мета роботи. Опис випадку носійства структурної хромосомної аномалії - інверсії хромосоми 12 в родині.

Матеріали та методи. Було проведено сомато-генетичне, клініко-генеалогічне, цитогенетичне і молекулярно-цитогенетичне обстеження родини. Каріотипування проводилося за загальноприйнятими методиками культивування клітин *in vitro*.

Результати. При обстеженні родини, яка звернулась на консультацію до генетика у зв'язку з плануванням II вагітності у зв'язку з вторинним непліддям, було проведено каріотипування подружжя. У дружини встановлений жіночий каріотип с перичентричною інверсією хромосоми 12 з точками розриву та сполучення в локусах 12p13.3 і 12q13.1. 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1). Каріотип чоловіка – 46,XY. Після проведення прекоцепційної профілактики вагітність наступила. Оскільки жінка відноситься до групи високого генетичного і акушерського ризику, під час вагітності в терміні 12-13 тижнів було проведено інвазивну пренатальну діагностику з метою каріотипування плоду. В результаті цитогенетичного дослідження ворсин хоріону методом GTG встановлений чоловічий каріотип плоду з перичентричною інверсією хромосоми 12 материнського походження: 46,XY,inv(12)(p13.3q13.1)mat. Вагітність була збережена. У зв'язку зі спадковою формою структурної хромосомної аномалії було проведено каріотипування першої дитини. Результат дослідження – жіночий каріотип з перичентричною інверсією хромосоми 12 материнського походження: 46,XX,inv(12)(p13.3q13.1)mat.

Висновки. Даний клінічний випадок демонструє необхідність призначення цитогенетичного дослідження при проведенні прекоцепційної профілактики родині з метою виявлення хромосомної патології, визначення ризиків повторного виникнення цього захворювання і запобігання його прояву в подальшому.

Ключові слова: інверсії; каріотип; прекоцепційна профілактика; структурна хромосомна аномалія.

T.M. Tkacheva, T.M. Ivanova, I.B. Kvitchataia, N.S. Dvornichenko, O.A. Elkova

FAMILIAL CASE OF STRUCTURAL CHROMOSOMAL ANOMALY – INVERSION OF 12 CHROMOSOME

Summary. At the basis of hereditary diseases, structural anomalies of chromosomes play an important role, some of which are inversions. Such mutations are structural intrachromosomal rearrangements, they can be both inherited from the parents, and occur *de novo*.

Objective: description the case of carriage of a structural chromosomal anomaly - inversion of 12 chromosome in the family.

Materials and methods: A somatogenetic, clinical, genealogical, cytogenetic, and molecular cytogenetic examination of the family has been conducted. Karyotyping has been performed according to generally accepted methods of *in vitro* cell cultivation.

Results: During family examination that was consulted by a geneticist in connection with planning a second pregnancy due to secondary infertility, married couple was karyotyped. The married couple has female karyotype with a pericentric inversion of 12 chromosome with break and joint points in 12p13.3 and 12q13.1 loci. 46, XX, inv (12) (p13.3q13.1). Karyotype of husband - 46, XY. Since the woman is in the high genetic and obstetric risk group, an invasive prenatal diagnosis was performed during pregnancy with the purpose of karyotyping of the fetus in the period of 12-13 weeks. As a result of cytogenetic studies of chorionic villi by the GTG method, the male karyotype of the fetus with pericentric inversion of 12 chromosome with break and joint points in 12p13.3 and 12q13.1 loci of maternal origin was determined: 46, XY, inv (12) (p13.3q13.1) mat. Pregnancy has been saved. In connection with the hereditary form of the structural chromosomal abnormality, the karyotyping of the first child was conducted. The result of the study is a female karyotype with pericentric inversion of 12 chromosome with break and joint points in 12p13.3 and 12q13.1 loci - 46, XX, inv (12) (p13.3q13.1) mat.

Conclusions: This clinical case demonstrates the need to conduct the cytogenetic study during preconceptional preventive measures of the family in order to identify chromosomal pathology, determine the risks of recurrence of this disease in the family and prevent its manifestation in the future.

Keywords: inversions; karyotype; preconceptional preventive measures; structural chromosomal abnormality.

Надійшло до редакції 05.03.2019 р.

Підписано до друку 24.05.2019 р.

Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, Л.В. Молодан, Е.П. Здыбская, Е.В. Бугаева
Украинский институт клинической генетики ХНМУ,
Харьковский национальный медицинский университет, кафедра медицинской генетики,
Харьковский межобластной специализированный медико-генетический центр –
центр редких (орфанных) заболеваний
61058, Харьков, пр. Независимости, 13, тел. 700-32-17; 705-16-74, e-mail: mgc@ukr.net

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ В СОЧЕТАНИИ С ГОМОЦИСТЕИНУРИЕЙ II ТИПА

Резюме. В работе представлены особенности клинического течения различных типов мукополисахаридозов в сочетании с гомоцистеинурией II типа. Целью нашего исследования было изучить клинический полиморфизм различных вариантов нарушения обмена гликозаминогликанов, уточнить возможность феномена фено- и генотипической синтропии для индивидуализации реабилитации. Показано, что обнаружение клинического полиморфизма нарушения обмена гликозаминогликанов позволяет индивидуализировать тактику лечения и реабилитации пациентов, которая должна стать обязательной для всех пациентов с мукополисахаридозами.

Ключевые слова: обмен гликозаминогликанов, мукополисахаридозы, гомоцистеинурия, синтропия.

ВСТУПЛЕНИЕ

Среди болезней накопления мукополисахаридозы занимают одно из первых мест. Патология обусловлена недостаточностью лизосомальных ферментов, которая приводит к нарушению катаболизма основного вещества соединительной ткани – гликозаминогликанов [1]. Их накопление в лизосомах вызывает грубые клеточные изменения и возникновение характерной клинической картины [3]. В зависимости от ферментативных дефектов и тяжести клинической симптоматики различают семь типов мукополисахаридозов, среди которых существуют несколько подтипов [1–3].

Цель нашего исследования - изучить клинический полиморфизм различных вариантов нарушения обмена гликозаминогликанов, уточнить возможность феномена фено- и генотипической синтропии для индивидуализации реабилитации.

Материалы и методы. Исследование проведено в Украинском институте клинической генетики ХНМУ. Использовано многопараметрическое клиничко-генетическое исследование с применением клиничко-генеалогического, соматогенетического, биохимического, молекулярно-генетического, инструментальных и других методов исследования (высокоэффективная жидкостная хроматография аминокислот, газовая хроматография, масс спектрометрия, тандемная масс спектрометрия, молекулярно-генетический).

Результаты и обсуждение. Под нашим наблюдением находится семья с мукополисахаридозом I типа (тип Гурлер). Ребенок Б., направлен в связи с задержкой психо-речевого развития и моторного развития (говорит простые слова, не ходит, садится с трудом), гротескными чертами лица, склонностью к поносам, увеличением в объеме живота, пупочной грыжей, двусторонней глаукомой, накоплением в носовых ходах большого количества слизи, контрактурами в крупных суставах конечностей, кифотической деформацией позвоночника. Больна с рождения, когда была диагностирована дисплазия правого тазобедренного сустава. На 1-ом году жизни отмечалась задержка моторного развития: голову удерживает с 6 месяцев, села самостоятельно к 1 году, самостоятельно пошла с 1 года 4 месяцев. В 5,5 месяцев после курса антибиотикотерапии произошёл отёк правой ягодицы, при взятии крови на анализ кровь долго не сворачивалась. Девочка была госпитализирована в детское отделение, где установлен диагноз: Геморрагический диатез, коагулопатия неуточнённого генеза. В возрасте 1 год заподозрена наследственная болезнь накопления (мукополисахаридоз). При проведении ферментуточняющей диагностики выявлено снижение активности α -идуронидазы, повышение экскреции ГАГов (1147 Ед ЦПХ/г креатинина при норме до 262). При проведении молекулярно-генетическом обследовании у ребенка выявлена мутация Q70X в гомозиготном состоянии. При дополнительном

исследованиях у ребенка выявлена недостаточность ферментов системы фолатно-метионинового цикла – ген MTHFR 677 TT, повышение уровня гомоцистеина крови до 20,89 мкмоль/л при норме до 5 мкмоль/л, повышение уровня общего холестерина до 5,82 ммоль/л при норме 3,26-5,30 ммоль/л, повышение уровня триглицеридов до 1,38 ммоль/л при норме 0,4-1,24 ммоль/л), повышение уровня лактатдегидрогеназы до 461,13 Ед/л при норме до 345 Ед/л); при ультразвуковом исследовании внутренних органов выявлена умеренная гепатомегалия, неоднородная структура поджелудочной железы, добавочная доля селезенки, двусторонний гидрокаликоз, неполное удвоение почечного синуса справа, солевой диатез.

На основании полученных данных у ребенка с задержкой психоречевого и моторного развития, деформацией позвоночника, контрактурами в суставах конечностей, прогрессирующим характером заболевания, резким снижением активности α -идуронидазы, особенностями фенотипа (мраморность кожных покровов, гипертрихоз, выступающий лоб, гиперостоз лобной кости, гротескные черты лица, сиофрив, отечность, периорбитальные ткани, плоское лицо, короткий нос, широкая спинка и корень носа, макростомия, аномалия прикуса, макроглоссия, короткая шея, короткая грудная клетка, кифоз в поясничном отделе позвоночника, пупочная грыжа, контрактуры в крупных и мелких суставах) установлено сочетание наследственного заболевания из группы лизосомных болезней накопления - мукополисахаридоза I типа (тип Гурлер) с гомоцистинурией II типа. В связи с вышеперечисленным в тактику лечения наряду с проведением специфической ферментзаместительной терапией была введена фолатная терапия с целью нормализации процессов эпигенетического статуса [4], на фоне которой была отмечена стабилизация процесса.

Под нашим наблюдением находятся дети с мукополисахаридозом II типа (синдром Хантера) – клинически и подтвержден с помощью ферментно-уточняющей диагностики (отсутствие активности фермента идуронатсульфатазы). Пробанду О. диагноз МПС II установлен в возрасте 2-х лет на основании клинических проявлений: макроцефалия, гротескные черты лица, задержка психофизического развития, кифосколиоз грудного и поясничного отдела позвоночника, гепатомегалия, нарушение зрения и ферментно-уточняющей диагностики, выявившей отсутствие активности фермента идуронатсульфатазы. В процессе наблюдения за больным отмечено наличие у ребенка признаков сосудистой патологии – микроангиопатии, признаков

ликворно-гипертензионного синдрома. Для уточнения причины сосудистых нарушений проведено исследование полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла, при котором выявлена мутация гена MTHFR [2,4]. Выявленные данные подтверждены исследованием уровня гомоцистеина, который в динамике был высоким (16,9 мкмоль/л). Установлено сочетание МПС с гомоцистинурией II типа.

Пробанду М. диагноз МПС II установлен в возрасте 3 лет на основании клинических проявлений (макроцефалия, гротескные черты лица - выступающий лоб и надбровья, монголоидный разрез глаз, короткий седловидный нос, короткая шея, широкая грудная клетка, увеличен живот, диастаз прямых мышц живота, пупочная грыжа, брахидактилия, крыловидные лопатки, гипертрихоз в области спины, контрактуры) и подтвержден ферментативно. У этого пациента с тяжелым течением болезни имеет место задержка развития, эпилептические приступы, поведенческие нарушения в виде гиперактивности, агрессивности, нарушения сна, неврологический регресс. Эти данные свидетельствуют о наличии «нейропатической» формы заболевания. При дополнительном обследовании выявлен высокий уровень гомоцистеина (23,3 мкмоль/л).

У пациента Ф., 13 лет с грубыми чертами лица (утолщенными надбровными дугами, широким мясистым носом, длинным фильтром, полными губами, гипертрофией десен, увеличенным с отпечатками зубов языком, дизморфичными ушными раковинами), сухой, мраморной кожей, с цианотичными ладонями, выраженным гипертрихозом, укороченной шеей, грудной клеткой бочкообразной формы, контрактурами суставов, ограничением движений туловища и конечностей имеет место мукополисахаридоз, II тип (болезнь Хантера), X-сцепленный рецессивный тип наследования, который манифестировал в результате взаимодействия точечной мутации и мутации гена MTHFR, на фоне нарушенного эпигенетического статуса. В связи с вышеперечисленным в тактику лечения была введена фолатная терапия с целью нормализации процессов эпигенетического статуса [4], на фоне которой была отмечена стабилизация процесса.

Под нашим наблюдением находится ребенок с мукополисахаридозом III типа. Диагноз заподозрен у ребенка Д. с задержкой речевого развития (говорит отдельные слова, отсутствует фразовая речь), фенотипическими особенностями – выступающий лоб, широкий корень носа, спинка носа вогнутая, короткий фильтр, короткая шея, пупочная грыжа, гепатомегалия (+3 см). При проведении ферментуточняющей

діагностики виявлено зниження урвня гепарансульфат сульфамідаза до 0,16 при нормі 0,46–1,1 нмоль/час/мг белка); α -глюкозамінідаза \uparrow 42 (норма 17-35 нмоль/час/мг плазми). Установлен мукополісахаридоз IIIA тип (синдром Сан-Філіппо). При додатковому дослідженні у дитини виявлена недостаточність ферментів системи фолатно-метионінового циклу – ген MTHFR 677 TT, підвищення урвня гомоцистеїна крові до 8,85 мкмоль/л при нормі до 5 мкмоль/л, підвищення урвня загального холестерину до 5,46 ммоль/л при нормі 2,95–5,25 ммоль/л, підвищення урвня АЛТ до 57,43 Ед/л при нормі до 48 Ед/л, підвищення урвня лактатдегідрогенази до 621,89 Ед/л при нормі до 395 Ед/л; при ультразвуковому дослідженні внутрішніх органів виявлена гепатомегалія, ДЖВП, солейової діатез. Установлено поєднання спадкового захворювання із групи лізосомних захворювань накоплення – мукополісахаридоз IIIA типу (синдром Сан-Філіппо) з гомоцистеїнурією II типу. В зв'язі з вищепереліченим в тактику лікування була введена кофакторна терапія з метою нормалізації процесів епігенетичного статусу [4], на фоні якої стан дитини покращився (збільшився словниковий запас, став спокійнішим, уважливим).

ВИВОДИ

Обнаружение клинического полиморфизма нарушения обмена гликозаминогликанов позволяет индивидуализировать тактику лечения и реабилитации пациентов, которая должна стать обязательной для всех пациентов с мукополисахаридами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семячкина, А. Н. Мукополисахаридозы у детей / А. Н. Семячкина [и др.] // Рос. вест. перинат. и педиатрии. – 2007. – № 4. – С. 22–29.
2. Синдром гипергомоцистеинемии: причины возникновения, способы профилактики и лечения / М. Б. Луцок, Н. В. Заичко, Г. С. Григорьева и др. // Рациональная фармакотерапия – 2013. – Т. 4 (29). – С. 55–60.
3. Dangel J. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders: clinical and echocardiographic findings in 64 patients / J. Dangel // Eur. J. Pediatr. – 1998. – Vol. 157. – P. 534–538.
4. Hannibal L. Homocysteine and disease: Causal associations or epiphenomenons / L Hannibal, H. J. Blom. // Mol. Aspects. Med. – 2016. – №19.– Vol. 2997(16). – P. 30091-30097.

О.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, Л.В. Молодан, О.П. Здибська, О.В. Бугайова

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ ТИПІВ МУКОПОЛІСАХАРИДОЗІВ У ПОЄДНАННІ З ГОМОЦИСТЕЇНУРІЄЮ II ТИПУ

Резюме. В роботі представлені особливості клінічного перебігу різних типів мукополісахаридозів у поєднанні з гомоцистеїнурією II типу. Метою нашого дослідження було вивчити клінічний поліморфізм різних варіантів порушення обміну глікозаминогліканів, уточнити можливість феномену фено- і генотипової синтропії для індивідуалізації реабілітації. Показано, що виявлення клінічного поліморфізму порушення обміну глікозаминогліканів дозволяє індивідуалізувати тактику лікування і реабілітації пацієнтів, яка повинна стати обов'язковою для всіх пацієнтів з мукополісахаридозами.

Ключові слова: обмін глікозаминогліканів, мукополісахаридози, гомоцистеїнурія, синтропія.

E.Y. Grechanina, Y.B. Grechanina, L.V. Molodan, E.P. Zdybskaia, E.B. Bugaeva

THE FEATURES OF CLINICAL COURSE OF DIFFERENT TYPES OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS IN COMBINATION WITH TYPE II HOMOCYSTEINURIA

Summary. The paper presents the features of the clinical course of different types of mucopolysaccharidosis in combination with type II homocysteinuria. The aim of our study was to study the clinical polymorphism of different variants of glycosaminoglycan metabolism disorder, to clarify the possibility of the phenomenon of pheno- and genotypic syntropy for the individualization of rehabilitation. It has been shown that the detection of clinical polymorphism of glycosaminoglycan metabolism disorder allows to individualize treatment management and rehabilitation of patients, which should be compulsory for all patients with mucopolysaccharidosis.

Key words: glycosaminoglycan metabolism, mucopolysaccharidosis, homocysteinuria, syntropy.

Надійшло до редакції 01.03.2019 р.
Підписано до друку 24.05.2019 р.

А.А. Яновская, М.В. Канюка

*Межобластной специализированный медико-генетический центр –
центр редких (орфанных) заболеваний, Харьков, Украина*

**ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПОВЫШЕНИЯ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ
И 4-ГИДРОКСИБУТИРОВОЙ КИСЛОТ В МОЧЕ У ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КРИЗА**

Резюме: в статье приведены современные представления о метаболизме 4-гидроксибутировой и гамма-аминомасляной кислот, клинические наблюдения, требующие исключения недостаточности полу альдегида янтарной кислоты.

Пациенты обследованы с применением молекулярных и биохимических методов, синдромологического анализа. Определение органических кислот мочи проводили методом газовой хроматографии масс-спектрометрии на газовом хроматографе масс-спектрометре фирмы Agilent. Представленные наблюдения демонстрируют целесообразность включать в комплекс обследований метаболиты ГАМК в моче у детей с судорогами, проявлениями церебрального угнетения. Нами также было отмечено сочетание высоких уровней 4-гидроксибутировой кислоты в моче со значительным повышением уровней гликолевой и молочной кислот, которые в литературе не описаны как маркеры 4-гидроксибутировой ацидурии.

Ключевые слова: 4-гидроксибутировая кислота, гликолевая кислота, метаболический криз, газовая хроматография – масс-спектрометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является важным ингибиторным нейротрансммитером в ЦНС; регулирует пробуждение, физическую активность и сон. Синтез ГАМК в мышцах из глутамина и орнитина является наиболее вероятным ее источником в крови; концентрация в плазме отображает уровень ГАМК в спинно-мозговой жидкости (СМЖ). Повышение ГАМК, вероятно, отображает снижение превращения в сукцинат в процессе утилизации в цикле Кребса и образования энергии. Высокие уровни ГАМК в крови могут указывать на потенциально неадекватное образование энергии в мышцах и, возможно, в других тканях. В моче может повышаться при гипер β-аланиемии [1, 2]. Повышенное образование ГАМК наблюдается при гипоксии, являясь одним из основных механизмов патогенеза гипоксически-ишемическом поражении мозга у детей [3]. 2-оксоглутаровая кислота и пиродоксин являются кофакторами в метаболических реакциях ГАМК и могут быть использованы для коррекции метаболических нарушений и оптимизации клеточного образования энергии. 4-гидроксибутировая кислота является промежуточным предшественником ГАМК, может вызывать брадикардию и дискинезию. Получаемая с пищей, она может использоваться для превращения в ГАМК. Точная функция ее до конца не ясна. 4-гидроксибутират защищает

клетки от кислородного голодания, а также обладает нейрозакщитными способностями (выступает нейропротектором) [4, 5].

4-гидроксибутировая кислота может повышаться при: приеме препаратов, содержащих гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК); недостаточности дегидрогеназы полуальдегида янтарной кислоты (4-гидроксибутировой ацидурии); глутаровой ацидурии II-го типа; вторично, вследствие повышения ГАМК [1, 5].

При недостаточности дегидрогеназы полуальдегида янтарной кислоты (4-гидроксибутировая ацидурия; недостаточность SSADH, аутосомно-рецессивный тип наследования, OMIM:271980) возможны такие клинические и биохимические изменения. Клиника: атаксия, странное или ненормальное поведение, потеря ориентации, аутистичное или аутистично-подобное поведение, гиперактивное или тревожное/неугомонное поведение, хорей (пляска Витта) или атетоз, атетоидный гиперкинез, кома, гиперрефлексия, гипорефлексия, гипотония, летаргия, вялость, сонливость, недомогание, макроцефалия, врожденное слабоумие, микроцефалия, задержка моторного развития, миопатия, рваные красные волокна, припадки, задержка речевого развития или ненормальное развитие речи.

Изменение метаболитов: полуальдегид янтарной кислоты в плазме и моче – ↑; гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) в СМЖ и плазме – ↑;

4-гидроксibuтирова кислота в плазме, СМЖ, моче – ↑↑ – ↑↑↑;

2,3-дигидроксibuтират в моче – ↑ – ↑↑; 3,4-дигидроксibuтират в моче – ↑ – ↑↑; гликолевая кислота в моче – N – ↑↑; лактат – ↑↑ – ↑↑↑ [1, 7, 8].

Особенностью изменений метаболитов при недостаточности дегидрогеназы полуальдегида янтарной кислоты является повышенное выведение с мочой дополнительно 2,3-дигидроксibuтировой и 3,4-дигидроксibuтировой кислот, часто сопровождающееся значительным повышением гликолевой и молочной кислот. Подобная картина может наблюдаться и у пациентов с тяжелым нарушением обмена углеводов, принимающих препараты ГАМК; но в этом случае должна быть позитивной проба на редуцирующие вещества. Нельзя исключить проявление во время метаболического криза и при гетерозиготном носительстве.

Цель: изучить клинические и биохимические особенности у пациентов с проявлениями недостаточности полуальдегида янтарной кислоты по данным газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Материалы и методы. Обследование пациентов проводили с применением генеалогического, синдромологического, молекулярных и биохимических методов. Анализ органических кислот (ОК) мочи проводили методом газовой хроматографии масс-спектрометрии на газовом хроматографе масс-спектрометре фирмы Agilent. Анализ полученных хроматограмм и масс-спектров выполняли с помощью программ MSD Chemstation, NIST Mass Spectral Search Program, AMDIS, и библиотек масс-спектров (NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library (NIST 05)).

Результаты. У трех детей, которые были консультированы в реанимационном отделении с подозрением на метаболический криз, при первичном исследовании мочи методом ГХ-МС выявлены изменения, требующие исключения недостаточности полуальдегида янтарной кислоты (значительное повышение уровней 4-гидроксibuтировой, 2,3-дигидроксibuтировой и 3,4-дигидроксibuтировой кислот).

Ребенок М был осмотрен в возрасте 1,5 месяца в отделении реанимации, куда был доставлен с острым нарушением мозгового кровообращения.

Из анамнеза: в возрасте 1 месяц появились жалобы на беспокойство, капризность; отказ от еды, выгибания; в динамике выросла вялость, сонливость, капризность. Был госпитализирован в отделение реанимации; отмечалась адинамия, эпизоды апноэ, осиплый голос, умеренная гепатомегалия. Диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу с формированием внутримозговой

гематомы левой лобной доли; отек головного мозга; синдром угнетения ЦНС; судорожный синдром, синдром вегето-висцеральных нарушений. Кома I-II ст.

При дополнительном обследовании выявлено:

– В крови: ↓гемоглобин 64 г/л, глюкоза 6.8, 4.0 ммоль/л, ↑билирубин 114.8 мкмоль/л, ↑мочевая кислота 4,77Ед/л, ↓Са 2,12ммоль/л, ↑Р 2,35ммол/л, ↓белок 47,06г/л; амилаза, железо, холестерин, АСТ, АЛТ, ГГТ, мочевины, креатинин, ЩФ, КФК, ЛДГ, лактат – норма.

– Выявлены полиморфные варианты генов фолатного цикла MTRR 66GG, MTHFR 677CT, MTR 2756AG.

– Анализ мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии – выявлены изменения метаболитов, характерные для недостаточности полуальдегида янтарной кислоты, а также метаболиты: углеводов, кетоза, нарушение окисления аминокислот с разветвленной цепью, нейротрансмиттеров, недостаточности B1, B2, B3, B5, биотина, коэнзима Q10, Mg, Zn, повышенные при лактат-ацидозе.

Было диагностировано комплексное нарушение обмена веществ: серосодержащих аминокислот, кобаламина (дефицит метионинсинтазы-редуктазы, полиморфные варианты генов MTHFR C677T, MTR A2756G); нарушение энергетического метаболизма, - вероятнее всего, дефицит полуальдегида янтарной кислоты.

Наряду со стандартной терапией проводилась коррекция выявленных метаболических нарушений. Состояние улучшилось; у ребенка сохраняется некоторая задержка темпов развития.

Пациент С был осмотрен в стационаре в возрасте 1,5 месяца, с диагнозом: синдром полиорганной недостаточности (дыхательная, церебральная, сердечно-сосудистая), системного воспалительного ответа; кома II.

Из анамнеза: в возрасте 2 месяца у ребенка появился кашель, повышение температуры тела 38.3 °С, дистанционные хрипы; на фоне амбулаторного лечения бронхита в течение 4 дней состояние ухудшалось, ребенок был госпитализирован в стационар. Состояние было тяжелое – вялость, тонус мышц резко снижен; в динамике нарастала гипотония, гиподинамия; были приступы пароксизмальной тахикардии, диспноэ; сознание угнетено, фотореакции вялые. Проводились реанимационные мероприятия, ИВЛ.

На 2-3 неделе лечения были судороги, поперхивания, проблемы при глотании; увеличение печени, отеки. Состояние длительно оставалось крайне тяжелым за счет проявлений полиорганной недостаточности (дыхательная, церебральная, сердечнососудистая), синдрома системного воспалительного ответа, метаболических, водно-электролитных нарушений.

При додатковому обстеженні:

– КТ легких - полисегментарная пневмония с ателектазом III сегментов обоих легких. КТ головного мозга – признаки наружной гидроцефалии.

– УЗИ – гидроперитонеум, отек поджелудочной железы, пневмоторакс, хилоторакс.

– Гематолог: лейкомоидная реакция крови, преобладает нейтрофильный тип за счет вирусно-бактериальной инфекции.

– Невролог: гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром двигательных нарушений, отек головного мозга, кома II ст., судорожный синдром.

– В крови: гемоглобин 128, 90, 116г/л, эритроциты 4.4, 3.3, 4.08 *10¹²/л, лейкоциты 54.5, 32.0, 14.2 *10⁹/л, тромбоциты 487, 288, 258*10⁹/л; рН 7.42, 7.35, 7.403, 7.29; ↑мочевина 4.6, 8.7; ↑креатин 0.066, 0.134; глюкоза 5.23, 3.3, 4.6; СРБ+++; ↑лактат 2,71ммоль/л, ↑железо 19,36ммоль/л, ↓Са 1,97ммоль/л, Са⁺⁺1,07; ↓Р 1,06ммоль/л, ↑ЛДГ 769,51↑(0-450Ед/л), белок 45,61↓(60-78г/л), альбумин 25,49↓ (38-54г/л); холестерин, АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, ЩФ, магний, КФК - в пределах нормы.

– Молекулярный анализ – выявлены полиморфные варианты генов:

МТНFR 677СТ, МТRR 66 GG, МТR 2756AG, РАI -675(4G/4G),

II фактор 20210 GA.

– В моче белок ++; кровь +; индикан +; фруктоза +; следы углеводов; тест с магниевым реактивом красно – коричневый (пиридоксинзависимость).

– При газовой хроматографии и масс-спектрометрии мочи – выявлены изменения метаболитов: недостаточности полуальдегида янтарной кислоты, лактат-ацидоза, углеводов, кетоза, нарушений аминокислот с разветвленной цепью, цикла Кребса, окисления жирных кислот, недостаточности В1, В2, В3, В5, биотина, коэнзима Q10, Zn, Fe, С, нарушения микрофлоры ЖКТ.

Таким образом, у ребенка с тяжелыми полиорганными нарушениями выявлено: дефицит метионинсинтазы-редуктазы; нарушения в промежуточном метаболизме, митохондриальная дисфункция.

Наряду с проводимой противовоспалительной, симптоматической терапией назначалась метаболическая кофакторная терапия (кудесан, карниель, пиридоксин, корилип), диета. Состояние ребенка улучшилось, развивается удовлетворительно.

Пациент III консультирован в детском стационаре в возрасте 5 месяцев с жалобами на судороги, вялость, срыгивания.

Из анамнеза: с рождения отмечался тремор верхних конечностей; назначался пиридоксин – тремор уменьшился; изредка были вздрагива-

ния. После профилактических прививок в возрасте 3.5, 4.5 месяцев отмечался субфебрилитет, вялость. В возрасте 5 месяцев без видимой причины появилось беспокойство, капризность, подгибал ножки. Через день ребенок стал сонливым, развился судорожный приступ с выгибанием, запрокидыванием головы. Госпитализирован в отделение реанимации; в стационаре отмечались частые тонико-клонические судороги длительностью до 3 мин. Диагноз: симптоматическая эпилепсия, частые тонико-клонические припадки.

При КТ – петехиальные кровоизлияния, умеренная наружная гидроцефалия.

При дополнительном обследовании:

– Выявлен полиморфизм 66AG в гене МТRR.

– В крови: ↑гомоцистеин 10.8ммоль/л, ↓холестерин 2.3, 2.4 ммоль/л, глюкоза 4.39 ммоль/л, триглицериды 0,26, 0,83(0,4–1,24 ммоль/л), мочеви́на 1.36, 3.43(1,4–6,8 ммоль/л), мочева́я кислота 1.91, 2.8 (2 – 5,5 Ед/л), ↑КФК 370Ед/л, Na 134.5 (135 – 148 ммоль/л); белок, железо, Са, Р, К⁺, АСТ, АЛТ, билирубин, ГГТ, креатинин, ЩФ, лактат, ЛДГ – в пределах нормы.

– Анализ мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии – выявлены изменения метаболитов: углеводов (нельзя исключить мягкую форму недостаточности полуальдегида янтарной кислоты или прием ГАМК), серы, окисления жирных кислот, пиримидинов; цикла Кребса, кетоза, аминокислот с разветвленной цепью, грибов и дрожжей; триптофана, недостаточности В1, В2, В3, В5, биотина.

У ребенка диагностировано сложное нарушение обмена веществ: нарушения в обмене серосодержащих аминокислот, кобаламина; нарушение обмена жирных кислот, нейротрансмиттеров. К проводимой противосудорожной терапии была добавлена метаболическая коррекция, диета. На фоне лечения судороги прекратились.

При контроле анализа мочи методом ГХ и МС: через месяц от начала метаболической коррекции – выявлены изменения метаболитов: окисления жирных кислот в митохондриях, серы, соединительной ткани, недостаточности В2, В5, биотина, нарушения микрофлоры ЖКТ.

Через полгода – бактериальные метаболиты, метаболиты вальпроатов; через год – бактериальные метаболиты.

Состояние улучшилось, сохранялась некоторая задержка в моторном развитии; в возрасте 1,5 года были отменены противосудорожные препараты.

Выводы: представленные наблюдения демонстрируют целесообразность включать в комп-

лекс обстежених у дітей при острих стосованнях, проявленнях церебрального угнетення, судорожному синдромі метаболіти ГАМК для уточнення характеру метаболічних порушень.

Поскольку при этих дефектах метаболизма противопоказан прием препаратов, содержащих ГАМК, необходимо учитывать наличие таких нарушений при подборе как противосудорожной, так и кофакторной метаболіческой терапии в комплексном лечении пациентов.

В приведенных наблюдениях нами было отмечено сочетание высоких уровней 4-гидроксибутировой кислоты в моче со значительным повышением уровней гликолевой и молочной кислот, которые в литературе не описаны как маркеры 4-гидроксибутировой ацидурии.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://metagene.de>
2. Blau N, Duran M, Blaskovics ME, editors. Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. Berlin; Heilberg; New York: Springer; 2006. p. 11-26. (30)

3. Пальчик АБ, Шабалов НП. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2013. 288 с.
4. <http://hmdb.ca>
5. <http://www.omim.org>
6. Zschocke J, Hoffmann GF, Milupa AG. Vademecum metabolicum: Manual of metabolic paediatrics. Friedrichsdorf: Milupa; 2011.
7. Clarke JTR. A Clinical Guide to Inherited Metabolic Diseases. 3rd. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 2005. Chapter 9, Laboratory investigation; p. 241-63.
8. Rosenthal MD, Glew RH. Medical biochemistry: Human metabolism in health and disease. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, cop. 2009.
9. Газова хроматографія мас-спектрометрія, як метод лабораторної діагностики метаболічних порушень Гречанина О.Я та ін./ Навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів. – Харків: ХНМУ, 2010. – 87 с.

А.О. Яновська, М.В. Каныука

ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ПІДВИЩЕННЯ ГАММА-АМІНОМАСЛЯНОЇ І 4-ГІДРОКСІБУТИРОВОЇ КИСЛОТ В СЕЧІ У ДІТЕЙ З ПРОЯВАМИ МЕТАБОЛІЧНОГО КРИЗУ.

Резюме: в статті наведені сучасні уявлення про метаболізм 4-гідроксібутирової і гамма-аміномасляної кислот, клінічні спостереження, що вимагають виключення недостатності напівальдегіду янтарної кислоти. Пацієнти обстежені із застосуванням молекулярних і біохімічних методів, синдромологічного аналізу. Визначення органічних кислот сечі проводили методом газової хроматографії мас-спектрометрії на газовому хроматографі мас-спектрометрії фірми Agilent. Представлені спостереження демонструють доцільність включати в комплекс обстежень метаболіти ГАМК в сечі у дітей з судомою, проявами церебрального пригнічення. Нами також було відзначено поєднання високих рівнів 4-гідроксібутирової кислоти в сечі зі значним підвищенням рівнів гликолевої та молочної кислот, які в літературі не описані як маркери 4-гідроксібутирової ацидурії.

Ключові слова: 4-гідроксібутирова кислота, гликолева кислота, метаболічний криз, газова хроматографія - мас-спектрометрія.

А.А Yanovskaya, M.V. Kanyuka

INTERPRETATION OF AN INCREASE IN GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID AND 4-HYDROXYBUTYRIC ACID IN THE URINE OF CHILDREN WITH MANIFESTATIONS OF METABOLIC CRISIS.

Summary: The article presents the current understanding of the metabolism of 4-hydroxybutyric and gamma aminobutyric acids, clinical observations that require the exclusion of succinic semialdehyde acid deficiency.

Patients were examined using molecular and biochemical methods, syndromological analysis. The determination of urine organic acids was conducted by gas chromatography-mass spectrometry by Agilent gas chromatograph mass spectrometer. The presented observations show that it is appropriate to include GABA metabolites of urine in children with convulsions, manifestations of cerebral suppression into the complex of examinations. We have also reported a combination of high levels of 4-hydroxybutyric acid in urine with a significant increase of glycolic and lactic acid levels, which are not described as markers of 4-hydroxybutyric aciduria in literature.

Keywords: 4-hydroxybutyric acid, glycolic acid, metabolic crisis, gas chromatography – mass spectrometry, metabolic crisis, gas chromatography - mass spectrometry.

Надійшло до редакції 06.03.2019 р.
Підписано до друку 21.05.2019 р.

Ю.Б. Гречанина, Л.В. Молодан, А.А. Забелина
Украинский институт клинической генетики ХНМУ,
Харьковский национальный медицинский университет,
Харьковский межобластной специализированный медико-генетический центр –
центр редких (орфанных) заболеваний

СЛУЧАЙ СОЧЕТАНОГО НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МЕТАЛЛОВ - БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА И ГЕМОХРОМАТОЗА, ОБУСЛОВЛЕННОГО ГЕТЕРОЗИГОТНЫМ НОСИТЕЛЬСТВОМ МУТАЦИЙ С282У И Н63D ГЕНА НАСЛЕДСТВЕННОГО ГЕМОХРОМАТОЗА

Резюме. В статье представлен случай сочетанного нарушения обмена металлов – болезни Вильсона-Коновалова и гемохроматоза. Целью работы было изучить особенности течения БВК в сочетании с гемохроматозом для разработки индивидуальной тактики ведения. Показано, что правильная оценка жалоб, анамнеза, динамики развития заболевания, клинической картины, биохимических показателей, данных МРТ головного мозга и использование молекулярно-генетических методов диагностики позволяют уточнить характер патологии, разработать индивидуальную тактику ведения, направленную на коррекцию выявленных изменений, добиться стабилизации процесса и регресса неврологической симптоматики.

Ключевые слова: болезнь Вильсона-Коновалова, нарушение обмена металлов, синтропия, гемохроматоз.

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) – клинически полиморфная и генетически гетерогенная группа, являющаяся основной причиной когнитивно-мнестических нарушений, деменции, различных двигательных нарушений, стойкой инвалидизации больных [1, 2, 9].

Как указывает В.В. Пономарев (2010 г), в основе развития нейродегенеративных заболеваний лежит нарушение метаболизма и изменение конформации клеточных белков с их последующим накоплением и агрегацией в определенных группах нейронов [3, 6, 7, 11].

Известны два белка, способные менять свою структуру: это альфа-синуклеин, который в норме присутствует в пресинаптических терминалях головного мозга и тау-протеин, который представляет собой растворимый низкомолекулярный белок, играющий важную роль в процессе роста аксона и его функционирования [6, 7].

При НДЗ альфа-синуклеин накапливается и формирует внутри глиальных клеток нитевидные структуры диаметром 20–40 нм, а тау-протеин образует патологические формы, в виде нитей, преобладающие в телах нейронов и аксонов [10].

Причины агрегации белков могут быть связаны как с каскадом патологических клеточных биохимических процессов: нарушения метили-

рования, избыточного фосфорилирования, гликозилирования, активизации перекисного окисления липидов, так и носить как генетически детерминированный характер.

Общепринятой в настоящее время является глутаматэргическая теория нейродегенеративного процесса [4, 8], согласно которой универсальным механизмом развития всех НДЗ является эксайтотоксичность – повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации постсинаптических N-метил-D-аспаратат рецепторов (NMDA) [2, 5].

Важную роль в развитии НДЗ играют определенные триггеры, к числу которых относятся инфекция, стресс, травмы, операции, голодание, недостаточность убиквитин-протеасомной системы клетки, дефекты шаперонной защиты, оксидативный стресс, апоптоз и др. [3, 4].

При НДЗ в патологический процесс вовлечены преимущественно нейроны и глиальные клетки базальных ганглиев и стволовых структур, вырабатывающие ацетилхолин, дофамин, серотонин [1, 7, 10]. Недостаточность определенных нейромедиаторов играет важную роль в развитии НДЗ и определяет клиническую картину болезни.

НДЗ характеризуются значительным клиническим полиморфизмом, который обусловлен сочетанием пяти групп симптомов: экстрапира-

мидного, мозжечкового, пирамидного, деменции и вегетативной недостаточности [8].

Выделяют ирритативные и спорадические НДЗ [6, 7].

К ирритативным НДЗ относятся:

- Болезнь Гентингтона.
- Болезнь Галлервордена–Шпатца.
- Болезнь Вильсона–Коновалова.
- Болезнь Фара.
- Болезнь Бессена – Корнцвейга.

К спорадическим НДЗ относятся:

• Прогрессирующий надъядерный паралич (болезнь Стила-Ричардсона- Ольшевского).

- Мультисистемная атрофия.
- Деменция с тельцами Леви.
- Паркинсоническая деменция (синдром

Гуам).

- Кортикобазальная дегенерация.
- Болезнь Альцгеймера.

Диагностика нейродегенеративных заболеваний основана на анализе жалоб, анамнеза, динамике развития заболевания, особенностях фенотипа, данных клинико-генеалогического анализа, общесоматического, неврологического, нейропсихологического обследования, данных лабораторных, включая молекулярно-генетические, и инструментальных методов исследования, включая методы нейровизуализации.

Внедрение современных методов нейровизуализации позволило улучшить диагностику НДЗ, дифференциальную диагностику как НДЗ с заболеваниями ЦНС сосудистого, инфекционного и демиелинизирующего характера, так и внутри самих НДЗ, подойти к ранней диагностике нейродегенеративного процесса, а в случае разработанной патогенетической терапии своевременно ее назначить, предупредив тем самым стойкую инвалидизацию больного, социально адаптировать и значительно улучшить качество жизни больного и семьи.

Общим КТ (МРТ) признаком всех НДЗ является суммарная и (или) регионарная атрофия вещества головного мозга, в отличие от выраженного поражения белого вещества в перивентрикулярных зонах (лейкоареоз), что более характерно для дисциркуляторной энцефалопатии. Широкое внедрение в практику нейровизуальных методов диагностики позволяет подойти к ранней диагностике НДЗ.

Так, ранним диагностическим признаком болезни Альцгеймера считается уменьшение объема гиппокампа, болезни Фара – массивная кальцификация базальных ганглиев, болезни Вильсона-Коновалова – симметричные участки гиперинтенсивного сигнала в T1w-режиме в области бледного шара и черной субстанции, что обусловлено отложением меди, болезни

Галлервордена-Шпатца – обнаружение в области базальных ганглиев обширной гиперинтенсивной зоны, окруженной ободком гипоинтенсивного сигнала, связанного с отложением железа, в виде «глаз тигра», хореи Гентингтона – диффузная атрофия коры и избирательная атрофия хвостатых ядер, о которой можно судить по расширению боковых желудочков, а при ПЭТ-снижение метаболизма глюкозы в области базальных ганглиев [6, 7].

В случае вовлечения в патологический процесс внутренних органов, для уточнения характера их поражения, необходимо использовать спиральную компьютерную томографию.

Несмотря на возможности визуализации с помощью МРТ характера поражения и вовлеченности в патологический процесс определенных мозговых структур диагностика НДЗ ЦНС все еще вызывает затруднение у врачей не только общей практики и семейной медицины, но и у неврологов. Нередко обнаружение МРТ паттернов, характерных для накопления металлов трактуется как нарушение обмена меди (болезнь Вильсона-Коновалова). Вместе с тем, при обнаружении этих паттернов дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими нарушениями обмена металлов – болезнью Галлервордена-Шпатца, токсическим поражением марганцем, редкими нарушениями обмена железа. При этом важно учитывать все клинические проявления, динамику развития заболевания, последовательность возникновения симптоматики, характер преобладания симптомов: пирамидного, экстапирамидного, мозжечкового, вегетативной недостаточности, когнитивно-мнестических нарушений, локализацию накопления металла, данные биохимического обследования (медь, церулоплазмин, железо крови, экскреция меди в суточной моче). Использование молекулярно-генетических методов значительно расширяют возможности диагностики этих заболеваний, однако, не всегда позволяют идентифицировать мутацию.

Среди НДЗ, сопровождающихся нарушением обмена металлов, болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) является одной из наиболее часто встречающихся. Ее частота 1-2 случая на 100 000. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Описано более 100 мутаций гена БВК, расположенного на 13 хромосоме и кодирующего синтез медь-транспортной АТФазы. Болезнь Вильсона-Коновалова имеет выраженный клинический полиморфизм, имеет прогрессирующий характер течения с вовлечением в патологический процесс ЦНС, печени, органа зрения, является причиной двигательных нарушений и стойкой инвалидизации больных.

Своевременная диагностика заболевания позволяет разработать индивидуальную тактику ведения с учетом патогенетических механизмов развития патологии, снизить инвалидизацию и улучшить качество жизни больных.

Сегодня мы все чаще наблюдаем феномен синтропии, когда у одного больного выявляют конгломерат болезней, каждая из которых вносит свой вклад в реализацию клинической картины патологии, что нередко затрудняет ее диагностику. В качестве примера приводим наше наблюдение.

Цель – изучить особенности течения БВК в сочетании с гемохроматозом для разработки индивидуальной тактики ведения.

Материалы и методы. Среди 11000 впервые обратившихся пациентов в 2016г БВК диагностирована у 1 больного. Используются как классические, так и современные методы: соматогенетическое исследование с синдромологическим и клинико-генеалогическим анализом, биохимические, молекулярно-генетические, электрофизиологические, ультразвуковые методы, МРТ головного мозга и СКТ брюшной полости.

Результаты и обсуждение:

Пациент А, 25 лет, направлен в МСМГЦ-ЦР(О)З для уточнения диагноза. Диагноз при направлении: Гепатоцеребральная дегенерация – болезнь Вильсона-Коновалова, дрожательно-ригидная форма с экстрапирамидными, акинетико-ригидным, астеническим синдромом. Хронический гепатит в стадии перехода в цирроз.

При первичном обращении предъявлял жалобы на мышечное напряжение, скованность в теле, нарушение речи, затруднен акт глотания, слюнотечение, поперхивание при еде, из-за скованности испытывает затруднение при ходьбе, часто спотыкается, падает, беспокоит спастика во всем теле, нарушение сна, заложен-

ность носа, затруднение дыхания из-за отечности носоглотки.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с начала 2015 года, когда появилось ощущение хронической усталости. Этому предшествовали повторные стрессовые ситуации.

В августе 2015 года госпитализирован в терапевтический стационар, установлен диагноз: Хронический некалькулезный холецистит с ДЖВП по гипомоторному типу с болевым и диспепсическим синдромами в стадии обострения. Хронический поверхностный гастродуоденит с пониженной кислотообразующей функцией желудка в стадии обострения. Спленомегалия. Синдром портальной гипертензии. ДЭП II ст. по гипертоническому типу.

Несмотря на проводимую терапию состояние ухудшалось, появилась слабость, подавленность, сниженный психоэмоциональный фон, приступы панических атак, тревога, бессонница.

После выписки состояние не улучшилось, наросли слабость, подавленность, сниженный психоэмоциональный фон, приступы панических атак, тревога, бессонница.

Консультирован неврологом, проведена МРТ головного мозга, выявлено накопление металла в базальных ядрах (рис. 1).

Госпитализирован 21.09.2015 г. в неврологическую клинику.

Установлен диагноз: Гепатоцеребральная дегенерация – болезнь Вильсона-Коновалова (E 83.0), дрожательно-ригидная форма, с экстрапирамидным, акинетико-ригидным, астеническим синдромом. Хронический гепатит в стадии перехода в цирроз. Начата терапия купренилом и цинктералом.

На фоне терапии ухудшилось общее состояние, появился тремор, мышечное напряжение, скованность.

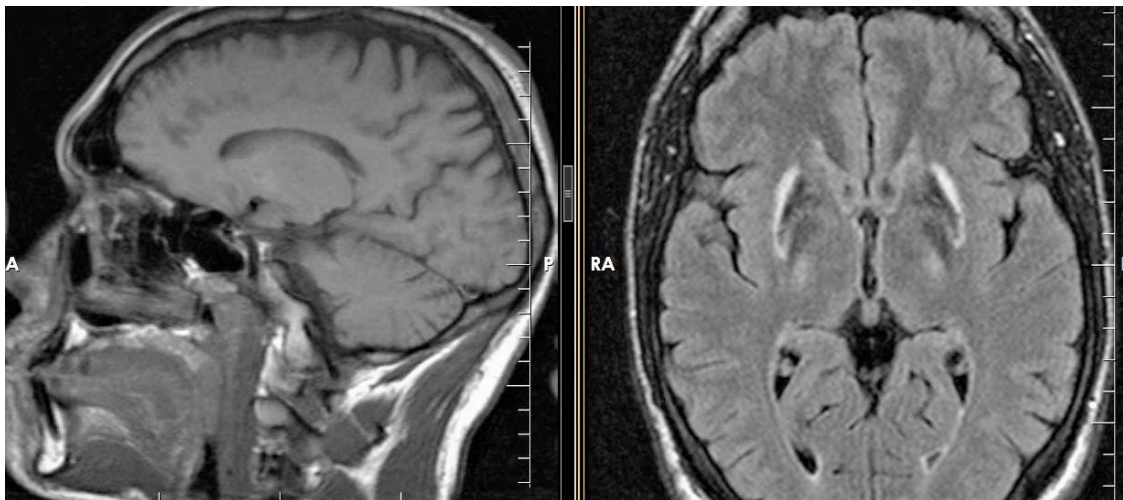


Рис. 1. МРТ головного мозга – накопление металла в базальных ядрах

При обследовании выявлено стойкое снижение церулоплазмينا в крови.

На фоне медьэлеминирующей терапии экскреция меди в суточной моче составила 107 ммоль/л (норма до 60).

В декабре 2015 года в связи с неэффективностью купренил был заменен на унитиол, проведено 28 инъекций. После курса унитиола, состояние значительно ухудшилось: нарушилась речь, стал испытывать затруднение при глотании; появилось слюнотечение, росли мышечное напряжение, спастика, появилось затруднение дыхания.

В связи с нарастанием отечности носоглотки, затруднением дыхания в феврале 2016 года был госпитализирован в отделение интенсивной терапии, проводилась терапия, направленная на купирование аллергической реакции. После выписки назначен тиосульфат натрия.

В связи с неэффективностью проводимой терапии, отрицательной динамикой обратился в Центр для уточнения диагноза.

Из анамнеза жизни известно, что родился от 8 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, проводилось терапия в условиях в стационара.

Роды в 39-40 недель, физиологические. Масса при рождении 3200 гр, рост 51 см. Этапы психомоторного развития - соответственно возрасту. На естественном вскармливании до 3 лет.

Из перенесенных заболеваний отмечает: ветрянку оспу, кожные высыпания, которые были расценены как аллергия, частые ОРВИ, ложный круп. В 15 лет ЧМТ, с последующей гайморитомией.

В фенотипе: гипомимия, выраженная гипокинезия, нарушение модуляции речи; речь медленная с гнусавым оттенком, гиперкинетический язык, слюнотечение, легкий непостоянный тремор пальцев рук, периодический легкий тремор головы, повышение тонуса по пластическому типу, ригидность, отсутствие синергии при ходьбе, мраморность кожи, акроцианоз конечностей.

Клинико-генеалогический анализ выявил отягощенность родословной репродуктивными потерями, сердечнососудистой, кардиоваскулярной и онкологической патологией.

Неврологический статус: обращает внимание гипомимия, выраженная гипокинезия. Несколько не доводит глазные яблоки наружу. Нарушение модуляции речи; речь медленная с гнусавым оттенком. Гиперкинетический язык. Слюнотечение. Симптом Нойка с двух сторон. Сухожильные рефлексы без четкой разницы сторон. Патологических - нет. Чувствительность не нарушена. Легкая интенция при выполнении

пальце-носовой пробы. Периодически легкий тремор головы. Ходит мелкими шагами. При ходьбе обращает внимание ригидность, отсутствие синергии. Не может длительно сидеть.

Данные обследования:

Церулоплазмин крови – 0,012г/л (норма 0,200–0,600)

– Медь крови- меньше 1.6 мкмоль/л (норма 11-24)

– Клинический анализ крови - гематокрит – 51 (норма 49,00), средний размер эритроцита – 104,3 fl (норма 99,00), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах – 294 г/л (норма 320,00).

– Гомоцистеин – 6,94 мкмоль/л. (норма)

– Витамин В9 – 75,0 ммоль/л (норма).

– Витамин В12 – 0,228 нмоль/л (норма).

– Биохимический анализ – повышены показатели железа – 38,96 мкмоль/л (норма 11,6-31,3), АСТ – 70,28 Ед/л (норма 0-38), АЛТ – 106,04 Ед/л (норма 0-41), кальция – 2,52 ммоль/л (норма 2,15-2,5), общего белка – 82,32 г/л (норма 60-78), показатели щелочной фосфатазы, общего холестерина, глюкозы, триглицеридов, мочевины, мочевой кислоты, фосфора, креатинина, креатинкиназы, ЛДГ, общего билирубина, ГГТ, альбумина в пределах референтных значений.

– ДНК диагностика болезни Вильсона-Коновалова – ген АТР7В полиморфизм His1069Gln норма, ген АТР7В полиморфизм delC3404 норма, ген АТР7 полиморфизм Gly126Arg норма.

– Суточный анализ мочи – объем мочи за сутки 3,000 л (норма 1,0-2,0), креатинин мочи 1,91 г/сутки (норма), кальций мочи 4,17 ммоль/сутки (норма), фосфор мочи ↑ 46,8 ммоль/сутки (норма 12,9–40), мочевины мочи ↑ 744 ммоль/сутки (норма 333-583), мочевая кислота мочи ↑ 5,1 ммоль/сутки (норма 1,48-4,43), оксипролин мочи ↑ 123 мг/сутки (норма 11,2-38,6), ГАГ мочи 18 Ед ЦПХ (норма).

– Газовая хроматография-масс-спектрометрия утренней мочи-Выявлены изменения метаболитов:

– недостаточности В3, Mg

– нельзя исключить понижение глицина.

– Скрининг-тест мочи – проба на пролин положительная, остальные показатели в пределах референтных значений.

– Дофамин крови – 0,09нмоль/л (норма).

Серотонин крови – 1,08 мкмоль/л (норма)

– УЗИ органов брюшной полости-деформация желчного пузыря. Признаки ДЖВП по гипомоторному типу, холецистита. Умеренная спленомегалия.

– УЗИ почек – двусторонний гидрокаликоз (чашечки 8 мм). Надпочечники не визуализируются.

УЗИ органов брюшной полости в динамике – печень +1см, умеренно повышенной эхоплотности, признаки портальной гипертензии. Деформация, уплотнение стенок, осадок в желчном пузыре. Признаки панкреатопатии.

– УЗИ почек в динамике – Ветвистый тип строения ЧЛК. Метаболические изменения (включения 3 мм). Надпочечники не увеличены.

– ВЭЖХ аминокислот крови – повышен уровень метионина, снижен цистина.

– Лактат крови – 2,3 ммоль/л ↑ (норма 0,2-2,2)

– Молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов системы фолатного цикла – установлен генотип: ген MTHFR 677 CT (аллель риска), ген MTRR 66 AG (аллель риска), ген MTR 2756 AG (аллель риска).

– ДНК диагностика гемохроматоза. Результат молекулярно-генетического исследования – пациент является носителем мутаций C282Y и H63D гена наследственного гемохроматоза (HFT).

На основании полученных данных был выставлен диагноз: Сочетанное нарушение обмена металлов: Болезнь Вильсона-Коновалова и гемохроматоз, обусловленный гетерозиготным носительством мутаций C282Y и H63D гена наследственного гемохроматоза. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот. Вторичная митохондриальная дисфункция. Полиморфизм генов MTHFR 677 CT (аллель риска), MTRR 66 AG (аллель риска), MTR 2756 AG (аллель риска). Эпигенетическая болезнь.

Разработана индивидуальная тактика ведения с учетом выявленных метаболических нарушений, которая дала положительный эффект: уменьшилась спастика, слюнотечение, слабость, утомляемость, лучше стал ходить, разговаривать, улучшилась модуляция речи, ушло состояние депрессии, тревоги, стал более активным.

Обсуждение. Особенностью данного наблюдения явилась поздняя манифестация заболевания. Первыми признаками, которого была митохондриальная дисфункция, развитие гепатолиенального синдрома с портальной гипертензией и цирроза с последующим развитием неврологической симптоматики. Проведение МРТ головного мозга выявило накопление металла в базальных ядрах. Сочетание поражения печени, ЦНС и характерной картины поражения головного мозга на МРТ дало основание неврологам заподозрить нарушение обмена меди-болезнь Вильсона-Коновалова и назначить медьэлеминирующую терапию. Однако данный диагноз не был на начальном этапе подтвержден биохимическими исследованиями- исследование экскреции меди было проведено на фоне приема купренила. Вместе с тем, назначение

купренила не дало ожидаемого положительного эффекта, отмечена отрицательная динамика с быстрым нарастанием неврологической симптоматики, что требовало проведения дополнительного обследования. При первичном обращении пациента в МСМГЦ-ЦР(О)З дифференциальный диагноз проводился между болезнью Галлервордена-Шпатца, болезнью Вильсона-Коновалова и нарушением нейротрансмиттеров. Учитывая отсутствие характерных биохимических маркеров вовлеченности в патологический процесс обмена меди, противоречивые результаты офтальмоскопии диагноз болезни Вильсона-Коновалова был сомнительным, однако, локализация отложения металла в базальных ганглиях головного мозга требовала исключения атипичной формы заболевания. Для исключения нарушения обмена меди было рекомендовано исследование уровней меди и церулоплазмينا крови, экскреции меди в суточной моче. Была проведена ДНК диагностика болезни Вильсона-Коновалова, которая не подтвердила диагноз. При этом следует отметить, что были исследованы только три полиморфизма, ассоциированные с БВК, а это не исключает наличие других мутаций. Вместе с тем, в последующих биохимических анализах оставался низким уровень церулоплазмينا крови и высокий уровень экскреции меди в суточной моче, что является патогномичным для БВК. При обследовании мы так же обратили внимание на повышение уровня железа в крови у пациента с сочетанием патологии гепатобилиарной системы и ЦНС. Для исключения наследственного гемохроматоза было рекомендовано проведение ДНК диагностики данного заболевания. Результат молекулярно-генетического исследования показал, что пациент является носителем мутаций C282Y и H63D гена наследственного гемохроматоза (HFT). Сочетание гетерозиготного носительства мутаций C282Y и H63D гена HFT является одной из редких форм наследственного гемохроматоза. Выявленные у данного пациента нарушение обмена серосодержащих аминокислот, вторичная митохондриальная дисфункция и полиморфизм генов MTHFR 677 CT (аллель риска), MTRR 66 AG (аллель риска), MTR 2756 AG (аллель риска) дали основание говорить о синтропии и об эпигенетическом характере патологии и выставить диагноз: Сочетанное нарушение обмена металлов: Болезнь Вильсона-Коновалова и гемохроматоз, обусловленный гетерозиготным носительством мутаций C282Y и H63D гена наследственного гемохроматоза. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот. Вторичная митохондриальная дисфункция. Полиморфизм генов MTHFR 677

СТ (аллель риска), MTRR 66 AG (аллель риска), MTR 2756 AG (аллель риска). Эпигенетическая болезнь.

Вовлеченность эпигенетических механизмов в развитии патологии, наличие синтропии – сочетание – болезни Вильсона-Коновалова, наследственного гемохроматоза, нарушения обмена серосодержащих аминокислот, энергетического обмена несоответствие назначенной ранее терапии, по нашему мнению, лежит в основе быстрого прогрессирования процесса, триггером которого выступил длительный стресс. Уточнение характера патологии, коррекция медьэлеминирующей терапии и выявленных метаболических нарушений остановили прогрессирование процесса, значительно уменьшили клинические неврологические проявления заболевания, улучшили качество жизни больного и семьи.

Наш опыт показывает, что правильная оценка жалоб, анамнеза, динамики развития заболевания, клинической картины, биохимических показателей, данных МРТ головного мозга и использование молекулярно-генетических методов диагностики позволяет уточнить характер патологии, разработать индивидуальную тактику ведения, направленную на коррекцию выявленных изменений, добиться стабилизации процесса и регресса неврологической симптоматики.

ВЫВОДЫ

Таким образом, своевременная диагностика нейродегенеративных заболеваний с использованием как традиционных, так и современных

методов возможна, она позволяет разработать индивидуальную тактику ведения больного с учетом патогенетических механизмов развития патологии, улучшить качество жизни пациента, снизить уровень инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И. Практическое руководство по диагностике и лечению болезни Альцгеймера. – М., 2002.
2. Дамулин И.В. Некоторые аспекты дифференциальной диагностики и терапии деменций. – М., 2004.
3. Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Брылев Л.В. и др. // Неврол. журнал. – 2006. – N5. – С. 47 – 53.
4. Калвиньш И.Я. М-лы международной конференции неврологов и семейных врачей. – Рига, 2006.
5. Левин О.С., Юнищенко Н.А., Амосова Н.А. и др. // Неврол. журнал. – 2004. – N 2. – С. 36 – 46.
6. Пономарев В.В. Нейродегенеративные заболевания: настоящее и будущее. - Медицинские новости. - 2007. - №5. - С. 23–28.
7. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. – СПб.: Фолиант, 2005.
8. Kaufmann H., Biaggioni I. Teaching Course Movement Disorders. –Athens, 2005.
9. Poewe W. Teaching Course Movement Disorders. –Athens, 2005.
10. Quinn N. Teaching Course Movement Disorders. –Copenhagen, 2000.
11. Wenning G. Teaching Course Movement Disorders. – Copenhagen, 2000.

Ю.Б. Гречанина, Л.В. Молодан, О.А. Забеліна

ВИПАДОК ПОРУШЕННЯ ОБМІНУ МЕТАЛІВ – ХВОРОБИ ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА У ПОЄДНАННІ З ГЕМОХРОМАТОЗОМ, ОБУМОВЛЕННИМ ГЕТЕРОЗИГОТНИМ НОСІЙСТВОМ МУТАЦІЙ С282У І Н63D ГЕНУ СПАДКОВОГО ГЕМОХРОМАТОЗУ

Резюме. В статті представлений випадок порушення обміну металів – хвороби Вильсона-Коновалова у поєднанні з гемохроматозом. Метою роботи було вивчити особливості перебігу БВК у поєднанні з гемохроматозом для розробки індивідуальної тактики ведення. Показано, що правильна оцінка скарг, анамнезу, динаміки розвитку захворювання, клінічної картини, біохімічних показників, даних МРТ головного мозку та використання молекулярно-генетичних методів діагностики дозволяють уточнити характер патології, розробити індивідуальну тактику ведення, яка спрямована на корекцію виявлених змін, домогтися стабілізації процесу і регресу неврологічної симптоматики.

Ключові слова: хвороба Вильсона-Коновалова, порушення обміну металів, синтропія, гемохроматоз.

Yu.B. Grechanina, L.V. Molodan, A.A. Zabelina

THE CASE OF A COMBINED METAL METABOLISM DISORDER - WILSON-KONOVALOV DISEASE AND HEMOCHROMATOSIS CAUSED BY HETEROZYGOUS CARRIAGE OF C282Y AND H63D GENE MUTATIONS OF HEREDITARY HEMOCHROMATOSIS

Summary. The article presents the case of a combined disorder of metal metabolism - Wilson-Konovalov disease and hemochromatosis. The aim of the work was to study the features of Wilson-Konovalov disease course in combination with hemochromatosis for the development of individual management. It has been shown that correct assessment of complaints, anamnesis, disease dynamics, the clinical picture, biochemical values, brain MRI data and the use of molecular genetic diagnostic methods make it possible to clarify the nature of the pathology, develop individual management aimed at correcting the revealed changes, achieve stabilization of the process and regression of neurological symptoms.

Key words: Wilson-Konovalov disease, metabolic disorders, syntropia, hemochromatosis.

Надійшло до редакції 29.03.2019 р.

Підписано до друку 24.05.2019 р.

В.И. Пиняев^{1,2}, М.П. Петрушко^{1,2}, Т.А. Юрчук¹

¹ *Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины,
г. Харьков ул. Переяславская 23, 61016; тел: +38 (057) 373-41-43; cryo@online.kharkov.ua*

² *Медицинский центр «ВРТ-клиника репродуктивной медицины»,
г. Харьков, пр. Гагарина 38Б, тел. +38 (057) 751-23-23; info@artclinic.com.ua*

ПОВЫШЕНИЕ ЧАСТОТЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ЦИКЛАХ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ ПАЦИЕНТОК С НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ: ТАКТИКА «FREEZE ALL»

Аннотация. Женщины с низким овариальным резервом составляют группу пациентов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которая характеризуется невысокой частотой наступления беременности при проведении стандартного протокола лечения. Одним из путей увеличения частоты наступления беременности у этой группы пациенток может быть тактика криоконсервирования всех эмбрионов «freeze all», полученных после оплодотворения ооцитов в циклах индукции суперовуляции, с их последующим переносом в полость матки в подготовленных циклах. Цель работы – сравнение частоты наступления беременности у женщин с низким овариальным резервом в стимулированных и подготовленных криоциклах лечения бесплодия методами ВРТ. Результаты исследования показали высокую клиническую эффективность повышения частоты наступления беременности при использовании технологии криоконсервирования эмбрионов с последующим их переносом в полость матки в подготовленных циклах у пациенток с низким овариальным резервом.

Ключевые слова: криоконсервирование, витрификация, эмбрионы, частота наступления беременности.

ВВЕДЕНИЕ

Стратегия криоконсервирования эмбрионов во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) широко применяется при получении большого количества эмбрионов высокого качества и переносе одного селективно выбранного эмбриона, во избежание многоплодной и увеличения кумулятивной частоты наступления беременности [2]. Эта тактика является необходимой при возникновении синдрома гиперстимуляции яичников [4], неадекватном состоянии эндометрия [6], повышении уровня прогестерона в день введения чХГ [13]. В последнее время сообщается о высоких шансах наступления беременности и положительных перинатальных исходах при переносе криоконсервированных эмбрионов в последующих, не стимулированных циклах [7]. Зачастую, перенос эмбрионов в стимулированных циклах не проводят, криоконсервируя все полученные эмбрионы (тактика “freeze-all”) и перенося их в последующих подготовленных циклах, объясняя это лучшей подготовкой эндометрия и физиологическим гормональным уровнем женщин [12].

Вопрос выбора тактики лечения бесплодия методами ВРТ пациенток с низким овариальным резервом при наличии единичных эмбрионов остается открытым.

Цель работы □ изучение частоты наступления беременности у женщин с низким овариальным резервом и «плохим» ответом яичников при индукции суперовуляции в стимулированных и подготовленных криоциклах лечения бесплодия методами ВРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало данные амбулаторных карт пациенток, проходивших лечение бесплодия методами ВРТ в медицинском центре «ВРТ-клиника репродуктивной медицины» с 2008 по 2018 гг., у которых было аспирировано не более 3-х ооцитов. Первую группу составили 44 пациентки, у которых перенос эмбрионов осуществлялся в стимулированном цикле, вторую – 33 пациентки, которым в полость матки в подготовленном менструальном цикле переносили криоконсервированные эмбрионы.

Стимуляция суперовуляции пациенток была проведена с использованием короткого протокола с агонистами гонадотропин релизинг гормона. Стимуляцию яичников проводили с использованием рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ). Через 36 ч после введения триггера овуляции проводили аспирацию фолликулов (трансвагинально под контролем ультразвукового сканера).

Выделенные ооциты культивировали в среде Globaltotal (Life Global, США). Спермии из эякулята выделяли методом градиента с использованием Sperm Grade (Cook, США). Интрацитоплазматическую инъекцию спермиев в ооцит (ICSI) проводили через 4-6 ч после выделения ооцитов [5]. По наличию пронуклеусов ооцитах через 16-18 ч после ICSI. Зиготы переносили в свежую среду и культивировали *in vitro*. Эмбрионы 5-х суток развития *in vitro*, находящиеся на стадии морула-бластоциста, были криоконсервированы по М.Куwayама с модификациями [9].

Эмбрионы эквивилибировали при комнатной температуре (22-25 °С) в течение 8-15 мин в 7,5% этиленгликоля (EG) + 7,5% диметилсульфоксида (ДМСО) в культуральной среде (Life-Global, США) После сжатия и восстановления исходного объема эмбрионы помещали в витрификационный раствор с 15% EG + 15% ДМСО + 0,5 М сахарозы. После 20-30 сек экспозиции эмбрионы помещали на крионоситель (Cryotech, Япония) в минимальном объеме криозащитной среды и немедленно погружали в жидкий азот. На носителе размещали по одному эмбриону. Для оттаивания носитель вынимали из жидкого азота и переносили в 1,0 М сахарозу, предварительно нагретую до 37 °С. После 1 мин экспозиции, эмбрионы последовательно переносили в 0,75; 0,5; 0,25 и 0М р-р сахарозы на 2 мин, после чего в среду культивирования. Выживание эмбрионов оценивали по морфологическим характеристикам: восстановление полости бластоцисты, целостность бластомеров и *Zonapellucida* (ZP).

Эмбрионы размещали по одному в 0,8 мл среды и культивировали *in vitro* при 37 °С в

атмосфере 5,5% CO₂ на протяжении 3-х часов до их переноса в полость матки пациентки.

Количественный уровень ХГ определяли на 12 день после эмбриотрансфера. Клиническую беременность подтверждали при ультразвуковом исследовании (PhilipsHD-11, Япония) по наличию гестационного мешка. Показатель клинической беременности определяли путем деления количества полученных беременностей на общее количество переносов эмбрионов. При расчете частоты имплантации количество гестационных мешков было разделено на количество перенесенных эмбрионов.

Сравнения между группами были выполнены с использованием χ^2 -Теста. Данные были представлены как (M±m) и сравнивались с использованием двухстороннего непарного t- теста. Значение P <0,05 считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показаниями для ВРТ в исследуемых группах служили трубно-перитонийный фактор, эндометриоз, ановуляция, идиопатическое бесплодие. Анализ клинических параметров показал отсутствие значимого отличия по возрасту пациенток, уровню АМГ, продолжительности бесплодного брака и средней суммарной дозе ФСГ (табл. 1).

Эмбриологические характеристики исследуемых групп значимо не отличались, так среднее количество аспирированных и оплодотворенных ооцитов, а также качественные и количественные характеристики эмбрионов на пятый день культивирования *in vitro* были сопоставимы (табл. 2).

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов исследуемых групп

Клинический параметр	Группа 1	Группа 2
Возраст пациенток, годы	38,6 ± 0,3	39,1 ± 0,4
Продолжительность бесплодия, годы	11,2 ± 0,4	13,3 ± 0,8
АМГ, нг/мл	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,1
Суммарная доза ФСГ, МЕ	3220 ± 575	3120 ± 687

Таблица 2

Эмбриологические характеристики исследуемых групп

Клинический параметр	Группа 1	Группа 2
Количество ооцитов	2,8 ± 0,8	2,7 ± 0,8
Частота оплодотворения	2,3 ± 0,9	2,5 ± 0,7
Количество бластоцист	1,57 ± 0,5	1,62 ± 0,7
Частота выживания после витрификации	-	98
Частота наступления беременности (%)	27,3	42,4*
Уровень чХГ на 12 день после ЭТ (мМЕ/мл)	259,4 ± 56,2	394 ± 46,6*

Примечание: * - статистически значимо по сравнению с показателями группы 1, p < 0,05.

Частота виживання бластоцист после криоконсервирования методом витрификации составила 98%. Частота наступления беременности после переноса одного эмбриона составила 27,3% в группе 1 и 42,4% в группе 2. Отмечали значимые отличия в уровне чХГ на 12 день после переноса эмбрионов. Это говорит о высокой клинической эффективности технологии витрификации эмбрионов с последующим их переносом в полость матки в подготовленных циклах.

У женщин с высоким овариальным резервом перенос единственного селективно отобранного эмбриона позволяет получить высокие показатели наступления беременности, как в индуцированном цикле, так и после криопереноса [10].

Увеличение частоты наступления беременности в «freeze-all» циклах, по сравнению с циклами с переносом эмбрионов у хороших ответчиков продемонстрировано во многих исследованиях [15]. По данным одних авторов, политика «freeze-all» является результативной и экономически эффективной стратегией по сравнению с переносом свежих эмбрионов [11]. По данным других исследователей □ эта стратегия не улучшает частоту наступления беременности по сравнению со стимулированными циклами [14]. У пациенток с низким овариальным резервом удается получить единичные эмбрионы хорошего качества [3]. Это может быть связано с качеством аспирированных ооцитов [2]. Ранее было показано, что перенос одного эмбриона у пациентов с низким уровнем АМГ не позволяет получить высокие показатели частоты наступления беременности, поэтому тактика замораживания всех эмбрионов для переноса их в последующих циклах является предпочтительной [8].

Важным условием эффективности тактики «freeze-all» у пациенток со сниженным овариальным резервом является выбор способа криоконсервирования, позволяющего обеспечить высокие морфофункциональные характеристики замороженно-отогретых эмбрионов [16].

ВЫВОДЫ

В циклах лечения бесплодия методами ВРТ у пациенток с низким овариальным резервом тактика криоконсервирования полученных эмбрионов и перенос их в последующем подготовленном цикле является предпочтительной, поскольку позволяет увеличить частоту наступления беременности в 1,5 раза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петрушко М.П. Использование криоконсервированных эмбрионов человека во вспомогательных репродуктивных технологиях // Проблемы криобиологии. 2000.10(1):71□76.
2. Петрушко М.П. Сучасний стан проблеми криоконсервування репродуктивних клітин та ембріонів людини. Вісн. НАН України. 2017. 7: 44□53. doi: doi.org/10.15407/visn2017.07.044
3. Петрушко М.П., Пиняев В.И., Правдина С.С., Подуфалий В.В., Чуб Н.Н. Монозиготная моноамниотическая тройня после переноса одной бластоцисты. Описание случая. Проблемы репродукции. 2013; 3: 47□48.
4. Atkinson P, Koch J, Ledger WL. GnRH agonist trigger and a freeze-all strategy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome: a retrospective study of OHSS risk and pregnancy rates. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2014;54(6):581□5. doi: 10.1111/ajo.12277.
5. Ebner T., Yaman C., Moser M. et al. A prospective study on oocyte survival rate after ICSI: influence of injection technique and morphological features. J Assist Reprod Genet. 2001;18(12):623□8. PMID:11808841.
6. Groenewoud E.R., Cohlen B.J., Al-Oraiby A. et al. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer. Hum Reprod. 2016;31(7):1483□92. doi: 10.1093/humrep/dew120.
7. Kansal K. S, Ratcliffe S.J., Milman L. et al. Perinatal morbidity after in vitro fertilization is lower with frozen embryo transfer. Fertil Steril. 2011;95(2):548□53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.049.
8. Kuroda K, Ezoe K., Kato K. et al. Infertility treatment strategy involving combined freeze-all embryos and single vitrified-warmed embryo transfer during hormonal replacement cycle for *in vitro* fertilization of women with hypogonadotropic hypogonadism. J Obstet Gynaecol Res. 2018; 44(5):922□928. doi: 10.1111/jog.13597
9. Kuwayama M., Vajta G., Kato O. et al. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. Reprod. Biomed. Online 2005; 11(3): 300□8. PMID:16176668.
10. Martin A.S., Chang J., Zhang Y. et al. States Monitoring Assisted Reproductive Technology (SMART) Collaborative. Perinatal outcomes among singletons after assisted reproductive technology with single-embryo or double-embryo transfer versus no assisted reproductive technology. Fertil Steril. 2017; 107(4):954□960. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.024.

11. Roque M, Roque M., Valle M., Guimarães F. et al. Cost-Effectiveness of the Freeze-All Policy. *JBRA Assisted Reproduction*. 2015; 19(3): 125–130. doi: 10.5935/1518-0557.20150028.
12. Shapiro B.S., Daneshmand S.T., Garner F.C. et al. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil.Steril*. 2011; 96:344–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.050.
13. Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Bosdou J.K. et al. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum.Reprod. Update*. 2013;19(5):433–57. doi: 10.1093/humupd/dmt014.
14. Vuong L.T., Dang V.Q., Ho T.M. Freeze-all versus fresh embryo transfer in IVF/ICSI, a randomised controlled trial. *Fertil.Steril*. 2016; 106(3): 376. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.006>
15. Wu M.Y., Chung C.H., Pan S.P. et al. Advantages of cumulative pregnancy outcomes in freeze-all strategy in high responders - A case-control matching analysis of a large cohort. *J Formos. Med. Assoc.* 2018; 117(8):676–684. doi: 10.1016/j.jfma.2018.05.011.
16. Yurchuk T., Petrushko M., Fuller B. Science of cryopreservation in reproductive medicine - Embryos and oocytes as exemplars. *Early Hum Dev*. 2018; 126:6–9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.08.016.

В.І. Пиняев, М.П. Петрушко, Т.О. Юрчук

ПІДВИЩЕННЯ ЧАСТОТИ НАСТАННЯ ВАГІТНОСТІ В ЦИКЛАХ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ ПАЦІЄНТОК З НИЗЬКИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ: ТАКТИКА “FREEZE ALL”

Анотація. Жінки з низьким оваріальним резервом складають групу пацієнтів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), яка характеризується невисокою частотою настання вагітності при проведенні стандартного протоколу лікування. Одним із шляхів збільшення частоти настання вагітності у цієї групи пацієнток може бути тактика криоконсервування всіх ембріонів «freeze all», отриманих після запліднення ооцитів в циклах індукції суперовуляції, з їх подальшим перенесенням в порожнину матки в підготовлених циклах. Мета роботи - порівняння частоти настання вагітності у жінок з низьким оваріальним резервом в стимульованих і підготовлених криоциклах лікування безпліддя методами ДРТ. Результати дослідження показали високу клінічну ефективність підвищення частоти настання вагітності при використанні технології криоконсервування ембріонів з подальшим їх перенесенням в порожнину матки в підготовлених циклах у пацієнток з низьким оваріальним резервом.

Ключові слова: криоконсервування, вітрифікація, ембріони, частота настання вагітності.

V.I. Piniayev, M.P. Petrushko, T.O. Yurchuk

INCREASING OF PREGNANCY RATE IN INFERTILITY TREATMENT CYCLES FOR PATIENTS WITH LOW OVARIAN RESERVE: THE “FREEZE ALL”

Abstract. Women with a low ovarian reserve constitute a group of patients of assisted reproductive technology (ART), which is characterized by a low pregnancy rate with a standard treatment protocol. One of the ways to increase the pregnancy rate in this group of patients may be “freeze all” tactic (cryopreservation of all embryos obtained after fertilization of oocytes in superovulation induction cycles) with their subsequent transfer into the uterus in prepared cycles. The aim of the work is to compare the pregnancy rates of women with low ovarian reserve in stimulated and prepared cryocycles of infertility treatment using ART methods. The results of the study showed a high clinical efficacy of pregnancy rate increasing using the technology of cryopreservation of embryos with their subsequent transfer to the uterine cavity in the prepared cycles in patients with low ovarian reserve.

Key words: cryopreservation, vitrification, embryos, pregnancy rate.

Надійшло до редакції 28.02.2019 р.
Підписано до друку 17.05.2019 р.

I.V. Lastivka, V.V. Antsupova, O.O. Godovanyuk, A.B. Hmara
Higher State Educational Establishment of Ukraine
«Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

THE CASE OF MEROSINE-DEFICIENT CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHY IN THE CHILD

Resume. Merosin-deficient Congenital Muscular Dystrophy type 1A (CMD1A) – an autosomal recessive neuromuscular disease caused by a mutation of the gene LAMA2. CMD1A ranks first (50%) in the structure of all CMD in Western European countries. This disease is characterized by diffuse muscular hypotonia, weakness of the muscles of the trunk and proximal limbs, delayed motor development, contractures in the large joints, elevated CPK levels, and damage to the white matter of the brain without intellectual retardation. The article presents a clinical observation of a patient with a molecular-genetically confirmed diagnosis of “Congenital merosine-deficient dystrophy (CMD1A)”. From birth, the boy was supervised by a pediatric neurologist about Verdnig-Hoffmann’s spinal amyotrophy complicated by arthrogryposis. At the age of 3 years and 5 months, the child was examined by a geneticist: there was marked diffuse muscular hypotonia, weakness of the axial muscles, proximal muscles of the limbs, a symmetrical reduction in the tone of the muscles of the face. Kilevna deformity of the chest, contracture of the knee and ankle joints, quick fixation of the feet. Leukoencephalopathy with signs of hydrocephalic syndrome, cerebrospinal fluid dysfunction and atrophic changes in the brain, partial atrophy of the optic nerve discs OU. Considering the characteristic clinical picture and data of laboratory and instrumental studies (increased CPK, damage to the white matter of the brain with MRI, the primary muscular nature of the changes on ENMG), a diagnosis of muscular dystrophy was suspected. Molecular genetic analysis by the method of targeted sequencing, carried out abroad (San Francisco), revealed mutations with 2049_2050del (pArg683Serfs*21) and c.7732C>T(p.Arg2578*) in a compound-heterozygous state, which allowed the diagnosis of merosine-deficient state to establish a diagnosis of merosine-deficient CMD.

It is recommended for patients who from birth demonstrate the syndrome of a “sluggish child”, have an increase in the level of CPK and damage to the white matter of the brain without intellectual disabilities to conduct molecular genetics research on CMD.

Key words: congenital muscular dystrophy, congenital merosin-deficient dystrophy, CMD1A, merosin, LAMA2.

Congenital Muscular Dystrophies (CMD) were a diagnostic puzzle for doctors, «hiding» under the term «syndrome of a sick child». Clinically, they were divided into «pure» forms (suffering exclusively from the muscular system, secondary – bone and joint) and forms with structural damage of the central nervous system and other organs. With the improvement of diagnostic methods (neuroimaging, molecular genetic), there was the possibility of early diagnosis and study of rare forms of CMD. So, in the 80’s in Europe and America, data on CMD with the defeat of white matter of the brain appeared. In 1994, scientists found a deficiency of merosin protein in the muscles of such patients; then there was a mapped gene of merosin (LAMA2 – Laminin α 2); in 1995 discovered LAMA2 mutations that lead to a shortage of merosin. Merosine-deficient Congenital Muscular Dystrophy of type 1A (CMD1A) (OMIM: 607855) is an autosomal recessive neuromuscular disease due to mutation of a gene encoding the α 2-chain of laminin (merosin)-

LAMA2 and characterized by diffuse muscular hypotonia, weakness of body muscles and proximal limb parts, motor development delay, contractions in large joints, increase in the level of creatine phosphokinase (CPK), and also the defeat of white matter of the brain without delaying intellectual development. CMD1A ranks first (50%) in the structure of all CMDs in the countries of the West. The awareness and guardianship of CMDs remains a problem. Often, the detection of signs of a defeat of a white matter of the brain according to the data of magnetic resonance imaging (MRI) in a “quill” child with an elevated level of CPK in blood plasma directs doctors to the wrong way to find leukodystrophy or perinatal pathology, while knowledge of key signs of CMD1A will allow suspect this pathology and facilitate molecular genetic diagnostics, as well as give the family a chance for prenatal diagnosis at the next childbirth [1-3].

The gene of merosin (LAMA2) is located on chromosome 6 (6q22-q23); 37 mutations are

described. The most common are deletions and mutations that result in the formation of a stop codon. The main function of merosin protein is the grip and orientation of myofibrils due to their interaction with collagen fibers of intercellular spaces and sarcolemma proteins. Signs of a defeat of white matter of the brain and polyneuropathy with CMD1A indicate the expression of LAMA2 in the structures of the central and peripheral nervous systems. There is a gene-phenotypic correlation. Clinical manifestations in CMD1A depend on complete or partial deficiency of merosin. The complete absence of merosin leads to early and severe clinical manifestations: pronounced hypotension with involvement of the facial muscles, disruption of sucking and swallowing, respiratory distress. Hypotonia and muscle weakness predominate in the axial muscles and muscles of the proximal limb parts. Over time, an outer ophthalmoplegia may develop. Characteristic contractions of large joints, dislocation of the thighs, violation of the formation of physiological bend of the spine. Restrictive breathing in the first decade of life can cause the death of the patient. The weakness of sucking and chewing, dysfunction of the motility of the gastrointestinal tract, respiratory failure, exacerbate amiotrophy, contribute to growth retardation and motor development of the child. The boundary of motor development of most patients is to achieve a stable sitting position. In mild forms of CMD1A, the first signs appear in the second decade of life and vary widely, compared with cases of complete absence of merosin. In late forms, pseudo-hypertrophy of muscles may occur, not typical for classical forms of CMD1A. With moderate to moderate mild disorder, breathing and eating disorders are minimal, children can learn to practice walking, but contractions and dislocations are not rare. «Soft» forms of CMD1A with a partial deficit of merosin in the clinic resemble end-lumbar miodystrophy [4-6].

The presence of a patient with CMD1A can be suspected of clinical signs, expressed by an increase in blood CPK (more than 4 norms), persistent changes in the signal from the brain according to MRI/CT. When ENMG reveals typical signs of primary-muscle damage, with stimulation – signs of damage to myelin central and peripheral nervous system. The determining factor for the diagnosis of CMD1A is the molecular study of the LAMA2 gene, which allows to detect up to 96% of all mutations with full LAMA2 sycamens. Treatment is aimed at correcting secondary orthopedic complications, respiratory disorders and nutrition. When verified mutation LAMA2, an effective prenatal DNA diagnosis is possible on the 10-12th week of gestation. Life expectancy at CMD1A

varies from several years in severe forms to 30 years or more. Only a small part of patients can go alone, with an incomplete lack of merosin [7-9].

We present the actual clinical observation of a patient with a genetically confirmed diagnosis of VMD1A. A child, 3 years 5 months, a physician geneticist inspected for the first time. Mother's heredity: diabetes mellitus; along the line of the father: cardiovascular pathology. In the pedigree of cases of neuromuscular diseases was not revealed. Her mother at the time of medico-genetic counseling is the second pregnancy. From anamnesis: a boy from a healthy mother 25 years old, the first desirable and planned pregnancy, which went through without any particulars. During pregnancy, the mother felt satisfactory fetal movements. Prenatal screening did not reveal a pathology. Childbirths are independent, urgent, in the pelvic presentation. Weight at birth 3350 g, length 52 cm, score APGAR 7/8 points. From birth to artificial feeding due to the weakness of sucking. After birth, the child was observed diffuse meteoric hypotension with involvement of the facial muscles, weak cry, reduction of reflexes, prolonged closure of the large basaltic. At the age of 1 – the delay in motor development, formed flexor contracture of large joints. Intellectual development did not suffer. For the first time he entered the neurological department of the Regional Children's Clinical Hospital (RCCH) at the age of 5 months. According to the mother, the child did not turn over, with verticalization he did not lean on his legs. Conducted general clinical trials of blood and urine, ultrasound examination of the abdominal cavity, ECG, EEG, CT (conclusion: hypoxic-ischemic lesion of the brain in the form of periventricular leukomalacia, vesicular discirculation, mixed hydrocephalus). From conducting further examinations the parents refused. The child is diagnosed with «Spinal amiotrophy of Vernig-Hoffman, complicated by arthrogryposis». The second time the child was examined and treated in the same department at the age of 3 years. Blood CPK: 1891 U/L (norm – up to 171 U/L). ENMG: moderate decrease in motor response amplitude. MRI of the head: a picture of leukoencephalopathy with signs of hydrocephalus syndrome, liver dysfunction and atrophic changes in the brain. Eyewitness review: Signs of intracranial hypertension. Partial atrophy of the optic nerves OU. Review by orthopedist: Equivalent stop setting. Written with the same diagnosis, recommended for medical genetic counseling. When examined by the physician-geneticist, the body structure is normostenic, expressed diffuse mythical hypotension, weakness of the axial muscles, proximal muscles of the extremities, and the face. Deformation of the chest, contractions of the knee

and lower leg joints. Facial hypomyotic, symmetrical reduction of face muscle tone. Taking into account the characteristic clinical picture and data of researches (increase of CPK, defeat of white matter of a brain on MRI, primary-muscular character of changes on ENMG), suspected diagnosis of muscular dystrophy. Molecular genetic analysis by the method of target sequencing conducted abroad revealed mutations from 2049_2050del(pArg683 Serfs*21) and c.7732C>T(p.Arg2578*) in a compound heterozygous state, which allowed the diagnosis of a merosid deficient CMD. Taking into account the absence of pathogenetic therapy of CMD1A today, the child receives symptomatic treatment.

Consequently, a patient with a syndrome of skeletal child who demonstrates diffuse muscular hypotension and weakness of muscles (especially axial and proximal muscles) at birth or during the first 6 months of life, the presence of congenital contractures, respiratory and swallowing disorders, and in the subsequent examination – a significant increase in the level of CPK, motor development delay in combination or without violations of psycho-emotional development, should be considered from the point of view of the possible presence of CMD. The basis of genetic prophylaxis of CMD1A in burdened families is a timely diagnosis of patients.

LIST OF REFERENCES

1. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U., Mercier M., Echenne B., Quijano-Roy S. Вроджені м'язові дистрофії: класифікація і діагностика. Нервно-м'язові захворювання. 2014; 1: 6–20.
2. Clement E.M., Feng L., Mein R., Sewry C.A., Robb S.A., Manzur A.Y., Mercuri E., Godfrey C., Cullup T., Abbs S., Muntoni F. Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: analysis of the UK diagnostic service 2001–2008. *Neuromuscul Disord.* 2012; 22 (6): 522–7.
3. Klochkova O.A., Kurenkov A.L., Mamedyarov A.M. Merosin-Deficient Congenital Muscular Dystrophy (CMD1A): Clinical Case of Congenital Muscular Dystrophy Involving Central Nervous System. *Pediatric pharmacology.* 2014; 11 (4): 81–87
4. Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F., Eagle M., Bushby K., Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain.* 2009; 132 (Pt. 11): 3175–86.
5. Дадали Е.Л., Руденская Г.Е., Шагина О.А., Тибуркова Т.Б., Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Поляков А.В. Мерозиндефицитная врожденная мышечная дистрофия (ВМД1А). Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2010; 110 (3): 83–89.
6. Geranmayeh F., Clement E., Feng L.H., Sewry C., Pagan J., Mein R., Abbs S., Brueton L., Childs A.M., Jungbluth H., De Goede C.G., Lynch B., Lin J.P., Chow G., Sousa Cd, O'Mahony O., Majumdar A., Straub V., Bushby K., Muntoni F. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul Disord.* 2010; 20 (4): 241–50.
7. Bonnemant C.G., Wang C.H., Quijano-Roy S., Deconinck N., Bertini E., Ferreira A., Muntoni F., Sewry C., Beroud C., Mathews K. D., Moore S. A., Bellini J., Rutkowski A., North K. N. Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 2014; 24 (4): 289–311
8. Francois Rivier, Pierre Meyer, Ulrike Walther-Louvie, Moïse Mercier Bernard Echenne, Susana Quijano-Roy. Перевод: Ковальчук М.О. Вроджені м'язові дистрофії: класифікація і діагностика. Нервно-м'язові захворювання. 2014; (1): 6-19.
9. Milovidova T.B., Shchagina O.A., Polyakov A.V. Population frequency of LAMA2 gene mutations among residents of the Russian Federation by medical technology «Detection system in one test tube for frequent mutations at congenital muscular dystrophies». *Medical Genetics.* 2016; 15 (3): 30-34.

I.B. Ластівка, В.В. Анцупова, О.О. Годованюк, А.Б. Хмара

ВИПАДОК МЕРОЗИНДЕФІЦИТНОЇ ВРОДЖЕНОЇ М'ЯЗОВОЇ ДИСТРОФІЇ У ДИТИНИ

Резюме. Вроджена мерозиндефіцитна м'язова дистрофія 1А типу (ВМД1А) – аутосомно-рецесивне нервово-м'язове захворювання, обумовлене мутацією гена LAMA2. ВМД1А посідає перше місце (50%) в структурі усіх ВМД в країнах Західної Європи. Ця хвороба характеризується дифузною м'язовою гіпотонією, слабкістю м'язів тулуба та проксимальних відділів кінцівок, затримкою моторного розвитку, контрактурами у великих суглобах, підвищенням рівня КФК, ураженням білої речовини головного мозку без затримки інтелектуального розвитку. У статті наведено власне клінічне спостереження пацієнта з молекулярно-генетично підтвердженим діагнозом:

«Вроджена мерозиндефіцитна дистрофія (ВМД1А)». Хлопчик з народження знаходився під спостереженням дитячого невролога з приводу спінальної аміотрофії Вердніга-Гоффмана, ускладненою артрогрипозом. При огляді лікарем-генетиком в віці 3 роки 5 місяців звертала увагу виражена дифузна м'язева гіпотонія, слабкість аксіальної мускулатури, проксимальних м'язів кінцівок, симетричне зниження тону м'язів обличчя. Килевидна деформація грудної клітини, контрактури колінних та гомілково-ступневих суглобів, еквінусна установка стоп. Лейкоенцефалопатія з ознаками гідроцефального синдрому, лікворної дисфункції та атрофічних змін головного мозку; часткова атрофія дисків зорових нервів ОУ. Враховуючи характерну клінічну картину та дані лабораторно-інструментальних досліджень (підвищення КФК, ураження білої речовини головного мозку за МРТ, первинно-м'язовий характер змін на ЕНМГ), запідозрений діагноз м'язової дистрофії. Молекулярно-генетичний аналіз методом таргентного секвенування, проведений за кордоном (Сан-Франциско), виявив мутації с.2049_2050del(pArg683Serfs*21) та с.7732C>T(p.Arg2578*) в компаунд-гетерозиготному стані, що дозволило встановити діагноз мерозиндефіцитної ВМД. Рекомендовано, пацієнтам, які від народження демонструють синдром «кволої дитини», мають підвищення рівня КФК та ураження білої речовини головного мозку без порушення інтелекту проводити молекулярно-генетичне дослідження на ВМД.

Ключові слова: вроджена м'язова дистрофія, вроджена мерозиндефіцитна дистрофія, ВМД1А, мерозин, LAMA2.

И.В. Ластивка, В.В. Анцупова, Е.А. Годованюк, А.Б. Хмара

СЛУЧАЙ МЕРОЗИНДЕФИЦИТНОЙ ВРОЖДЕННОЙ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ У РЕБЕНКА

Резюме. Врожденная мерозиндефицитная мышечная дистрофия 1А типа (ВМД1А) – аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена LAMA2. ВМД1А занимает первое место (50%) в структуре всех ВМД в странах Западной Европы. Эта болезнь характеризуется диффузной мышечной гипотонией, слабостью мышц туловища и проксимальных отделов конечностей, задержкой моторного развития, контрактурами в крупных суставах, повышением уровня КФК, поражением белого вещества головного мозга без задержки интеллектуального развития. В статье приведено клиническое наблюдение пациента с молекулярно-генетическим подтвержденным диагнозом «Врожденная мерозиндефицитная дистрофия (ВМД1А)». Мальчик с рождения находился под наблюдением детского невролога по поводу спинальной амиотрофии Верднига-Гоффмана, осложненной артрогрипозом. В возрасте 3 года 5 месяцев ребенок осмотрен врачом-генетиком: отмечалась выраженная диффузная мышечная гипотония, слабость аксиальной мускулатуры, проксимальных мышц конечностей, симметричное снижение тону мышц лица. Килевидная деформация грудной клетки, контрактуры коленных и голеностопных суставов, эквинусная установка стоп. Лейкоэнцефалопатия с признаками гидроцефального синдрома, ликворной дисфункции и атрофических изменений головного мозга частичная атрофия дисков зрительных нервов ОУ. Учитывая характерную клиническую картину и данные лабораторно-инструментальных исследований (повышение КФК, поражение белого вещества головного мозга с МРТ, первично-мышечный характер изменений на ЭНМГ), заподозрен диагноз мышечной дистрофии. Молекулярно-генетический анализ методом таргентного секвенирования, проведенный за рубежом (Сан-Франциско), выявил мутации с.2049_2050del(pArg683Serfs*21) и с.7732C>T(p.Arg2578*) в компаунд-гетерозиготном состоянии, что позволило установить диагноз мерозиндефицитной ВМД.

Рекомендуется пациентам, которые от рождения демонстрируют синдром «вялого ребенка», имеют повышение уровня КФК и поражения белого вещества головного мозга без нарушения интеллекта проводить молекулярно-генетическое исследование на ВМД.

Ключевые слова: врожденная мышечная дистрофия, врожденная мерозиндефицитна дистрофия, ВМД1А, мерозин, LAMA2.

Надійшло до редакції 05.04.2019 р.

Підписано до друку 27.05.2019 р.

**“The discoverer of Canavan syndrome gene:
how problems of diagnosis and treatment are
being changed over time”**

By:

- Reuben Matalon, M.D., Ph.D. UTMB-Galveston**
- Lisvania M. Delgado, B.S. UTMB-Galveston**
- Stephen K. Tyring M.D., Ph.D. UT-Houston**
- Elena Grechanina, Professor -University of Kharkiv**
- Julia Grechanina, Professor -University of Kharkiv**

Introduction

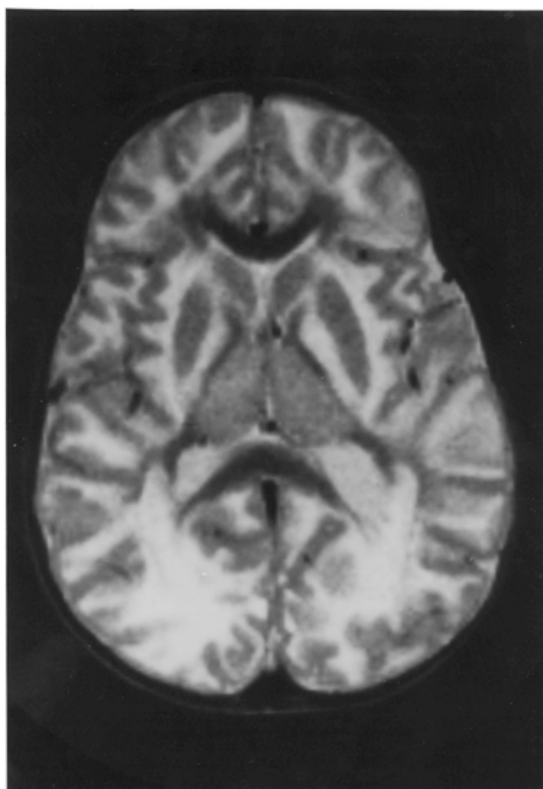
- **Canavan Disease is an autosomal recessive neurodegenerative disorder**
- **The Basic Defect is Asparaoacylase (ASPA) deficiency leading to accumulation of N-Acetylaspartic Acid (NAA)**
- **The disease is panethnic, but more prevalent among Ashkenazi Jews with carrier rate of 1/40 – 1/60.**

Different Severities

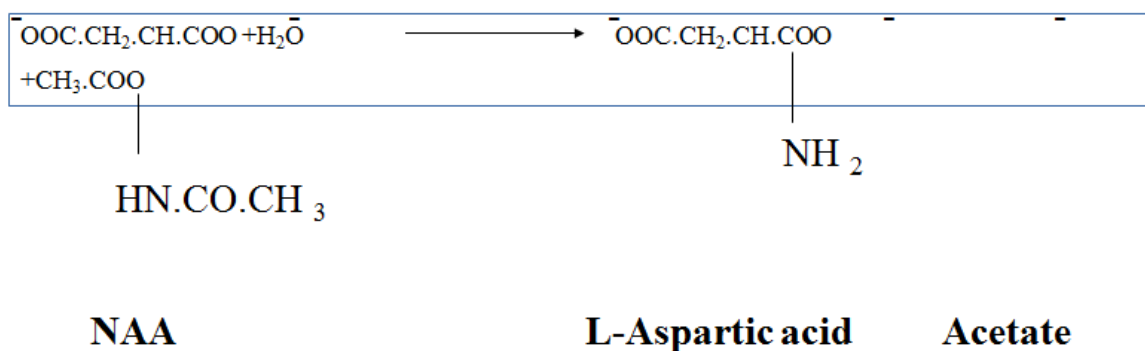
- **VARIANT FORMS OF CANAVAN DISEASE**
 - **CONGENITAL**
 - **INFANTILE**
 - **JUVENILE**

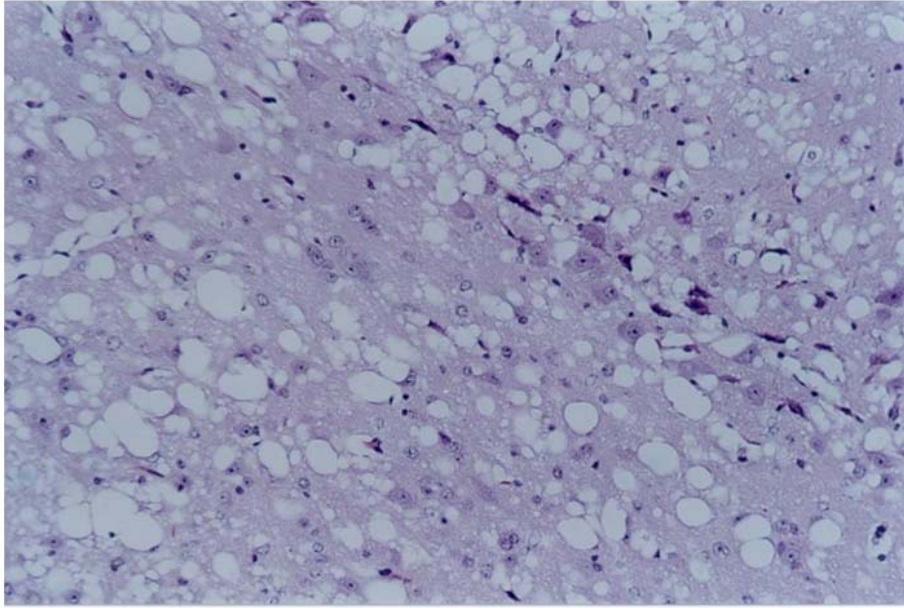
Atypical Canavan Disease Mutations

- **MUTATION ON CHROMOSOME 17**
- **E285A AND Y231X, ACCOUNT FOR > 98% IN ASHKENAZI JEWS**
- **MILD MUTATION**
 - **Y288C**
 - **R71H**
- **SEVERE MUTATIONS**
 - **A350E, MOST COMMON IN NON-JEWS**
- **NEW MUTATION**
 - **HOMOZYGOUS C432+1G>A MUTATION (UNALPA, ALTIOK E, URAN N, OZTÜRK A, YÜKSELS., J TROP PEDIATR. 2007 NOV 12)**

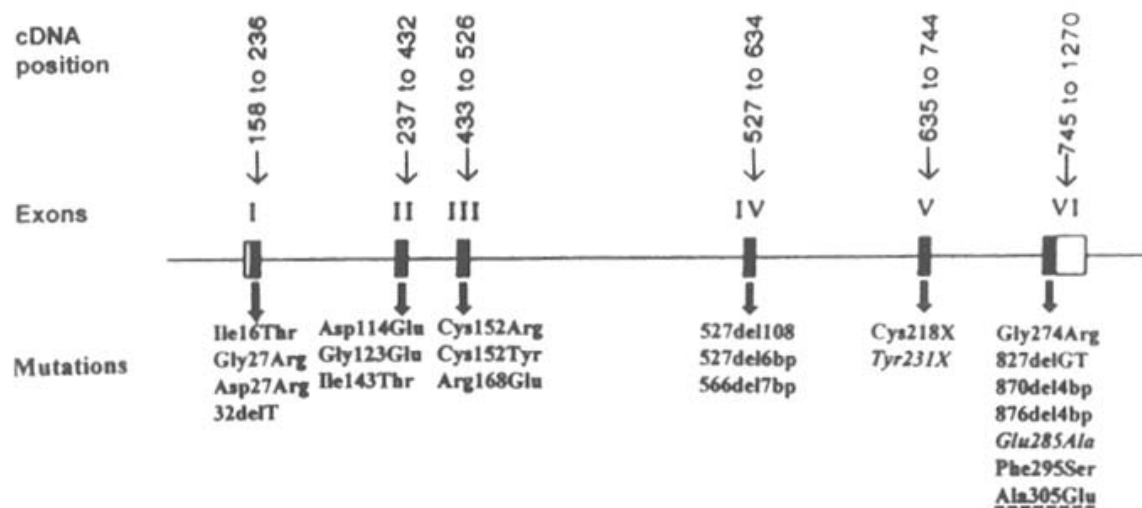


ASPA





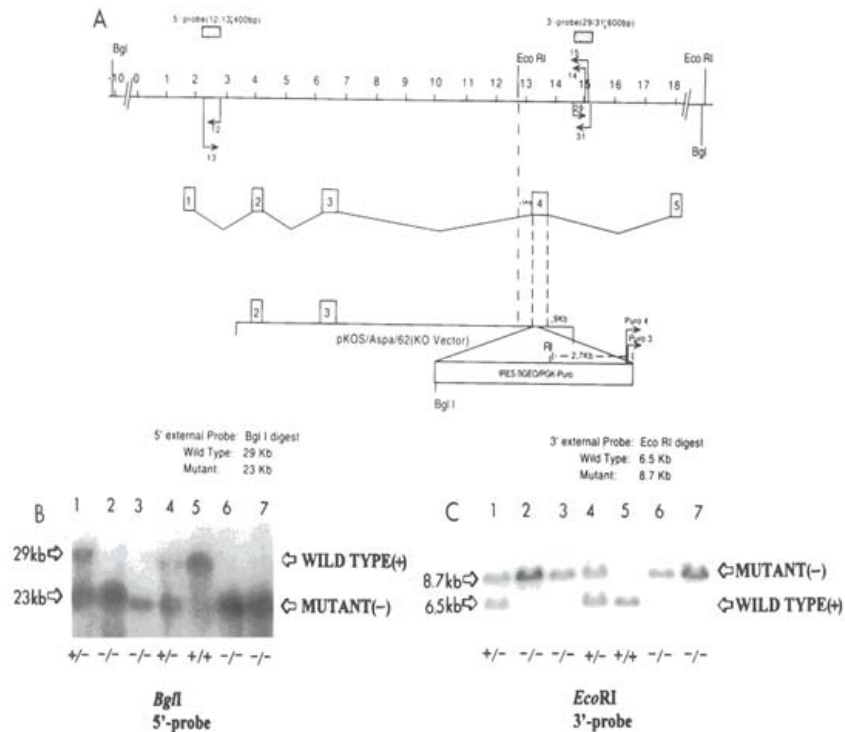




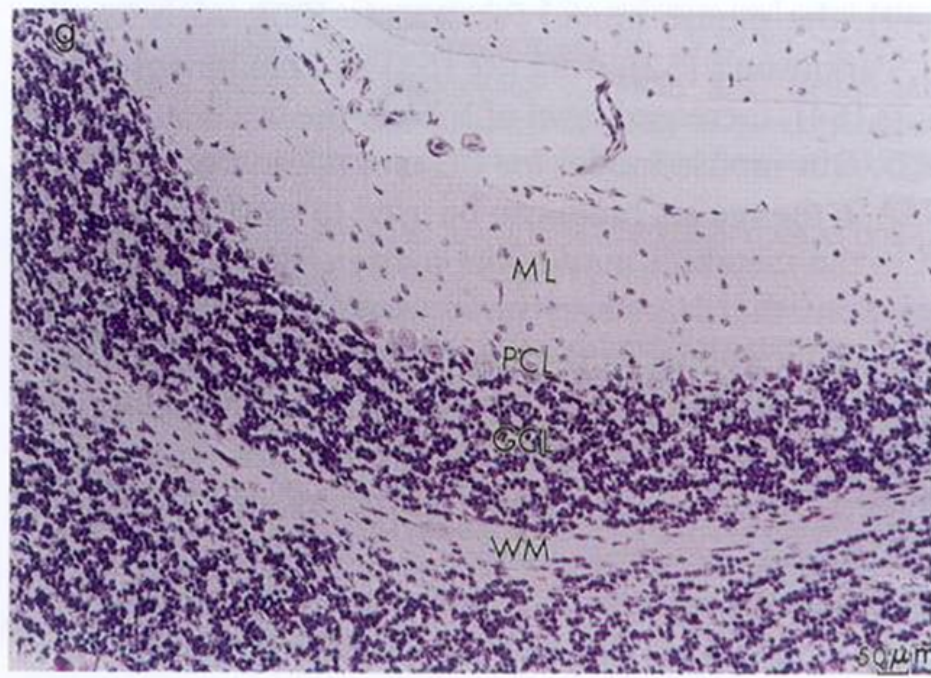
Knockout mouse

- Human and mouse aspartoacylase genes have been cloned and characterized.
- Ten base pairs were deleted from exon 4 of the mouse Aspartoacylase cDNA.
- Following homologous recombination a Canavan mouse was produced.

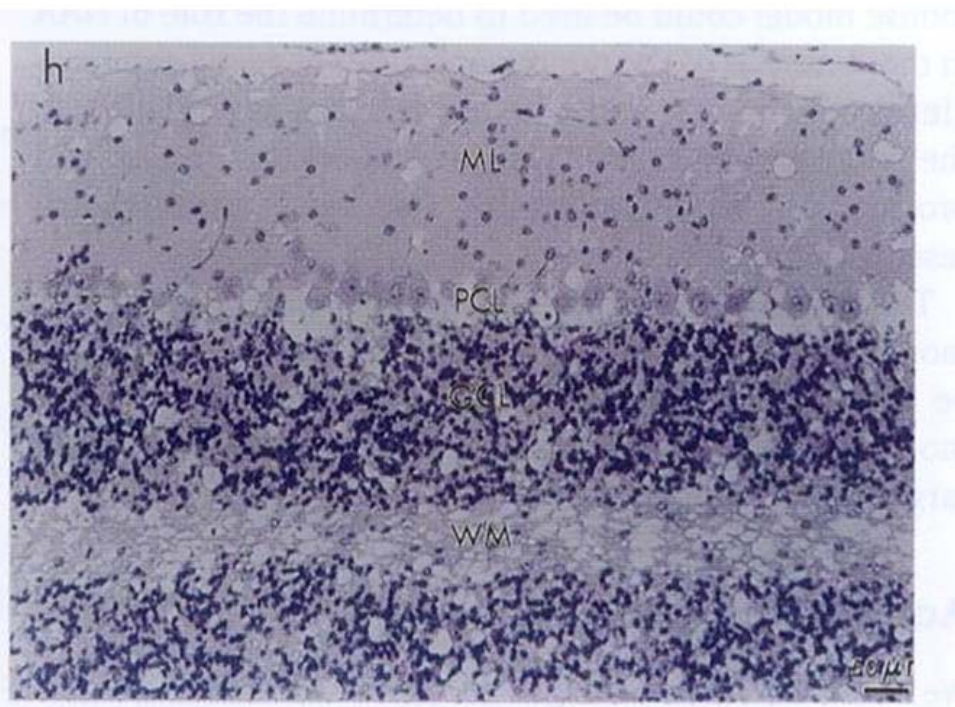
Targeted Disruption of the Murine Aspartoacylase Gene



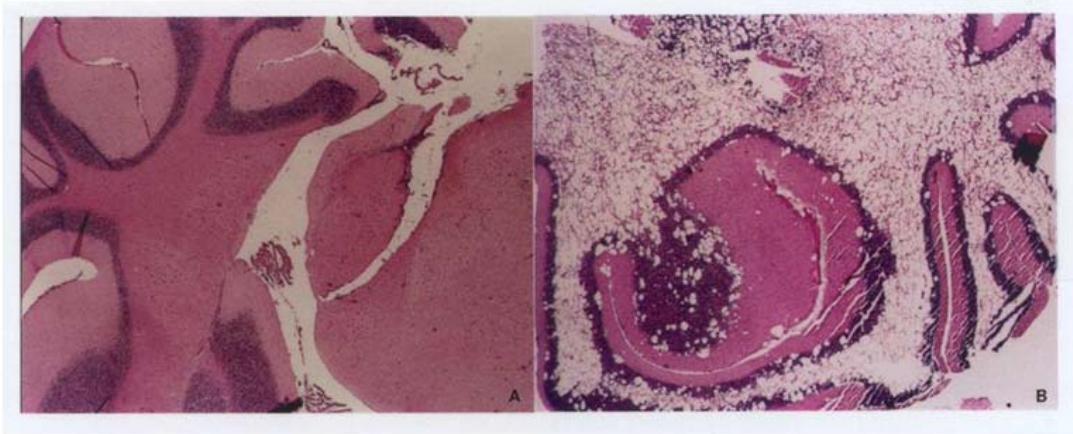
Normal Mouse Cerebellum



Knock Out Mouse Cerebellum



Cerebellum of the Knock Out Mouse

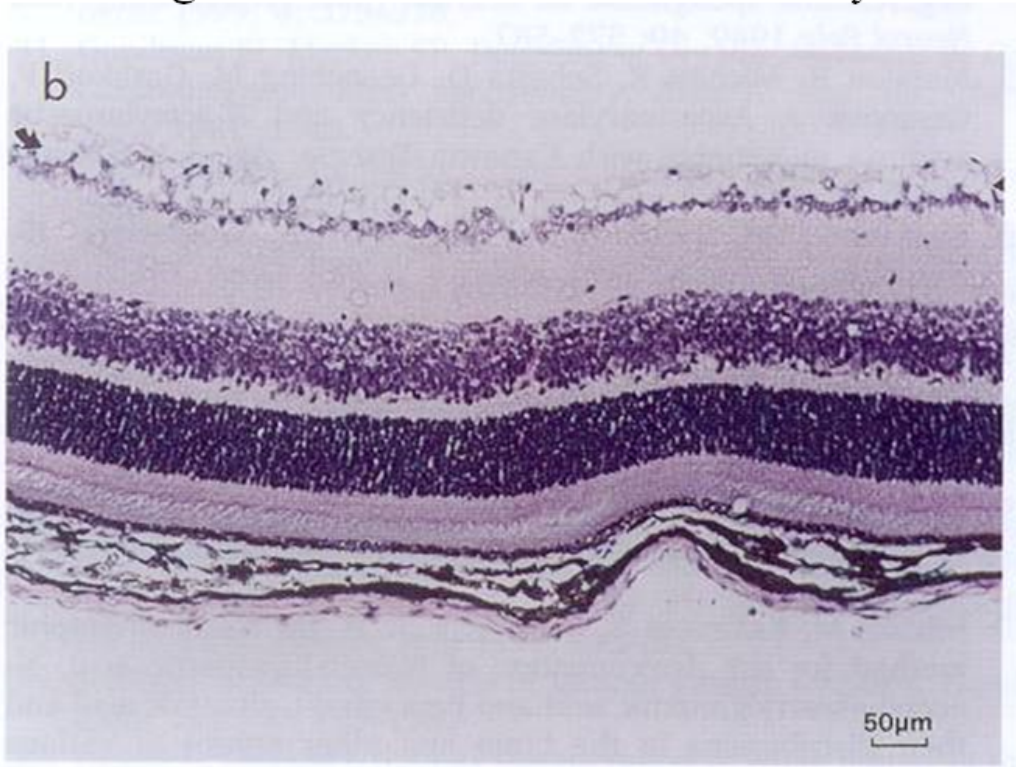


Normal Mouse Retina

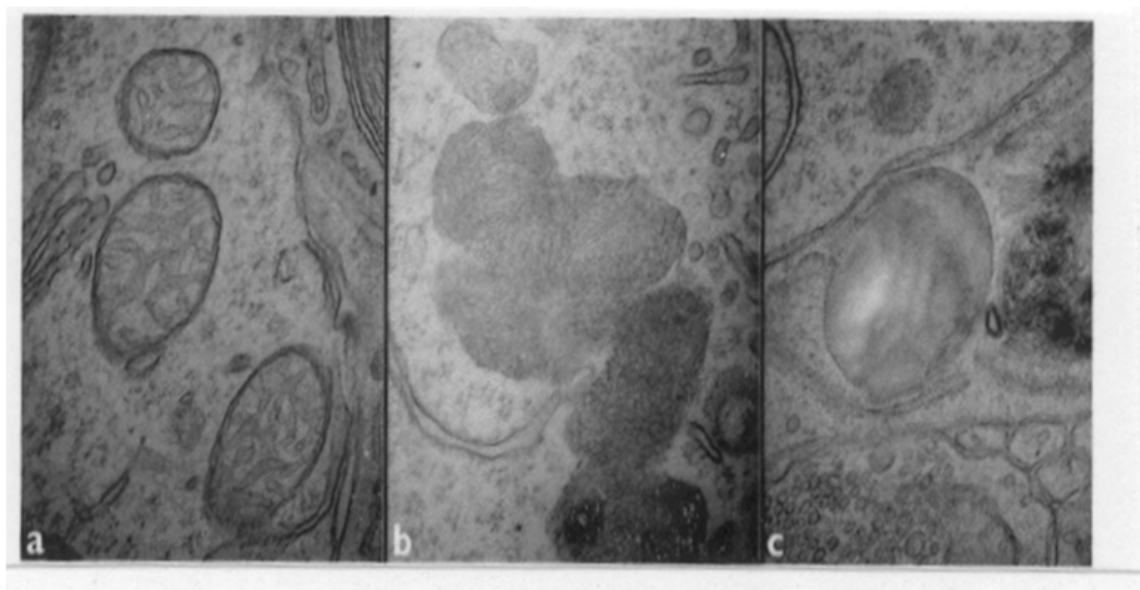


Knock Out Mouse Retina

Ganglion cells and Nerve Fiber Layers

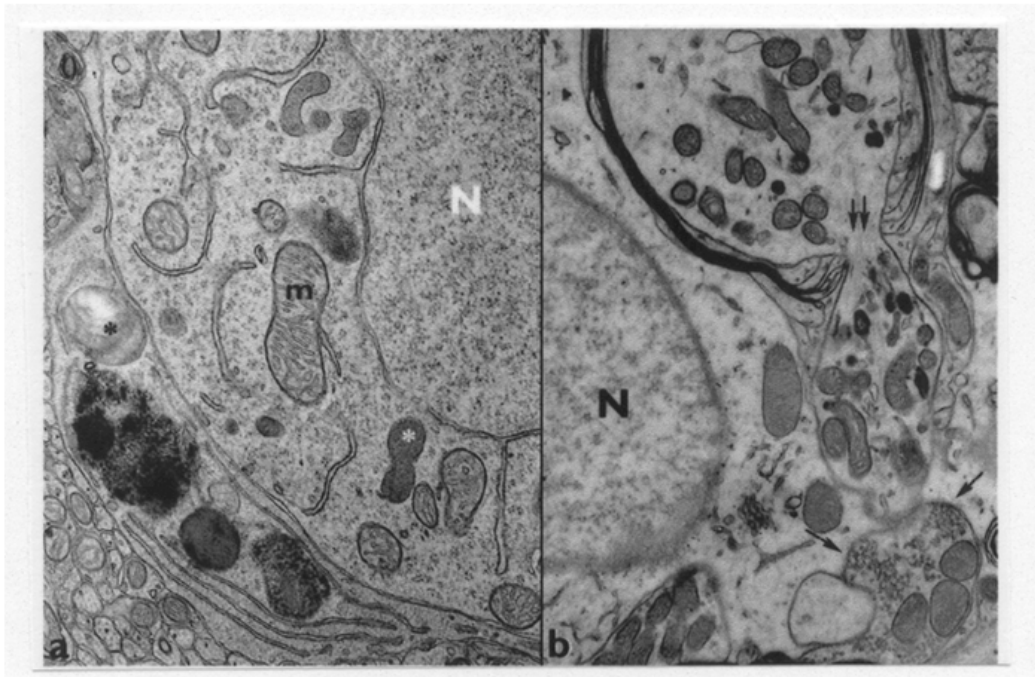


Stages in Degeneration of Mitochondria

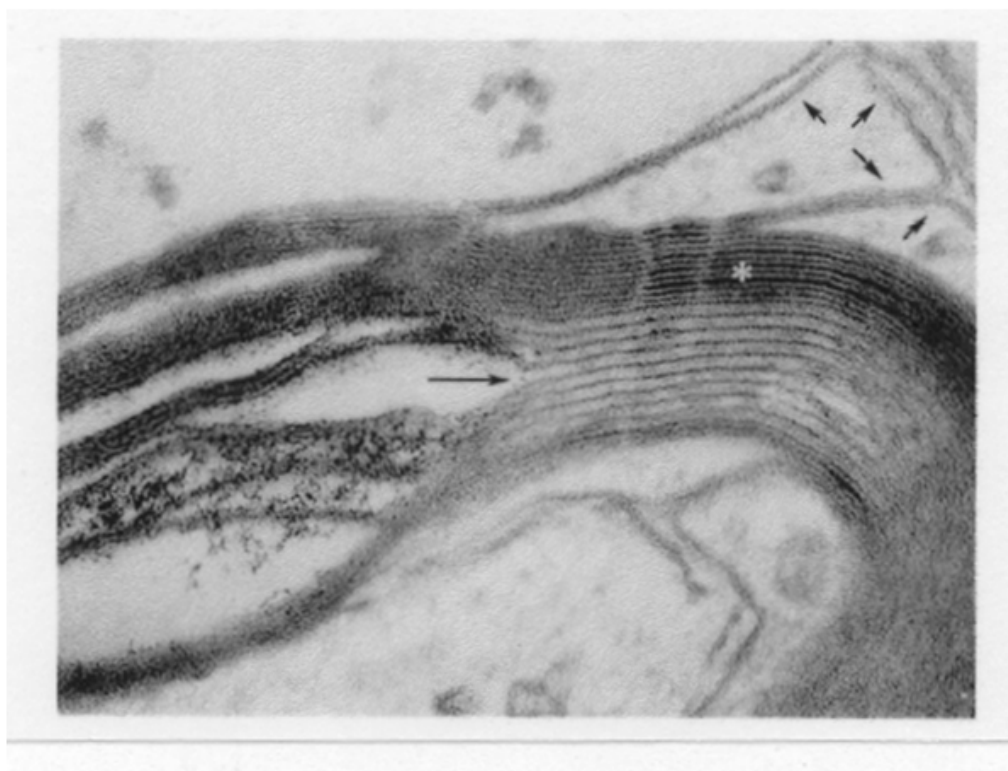


a. Neuron Body

b. Interrupted Myelin



Split of Myelin Sheath



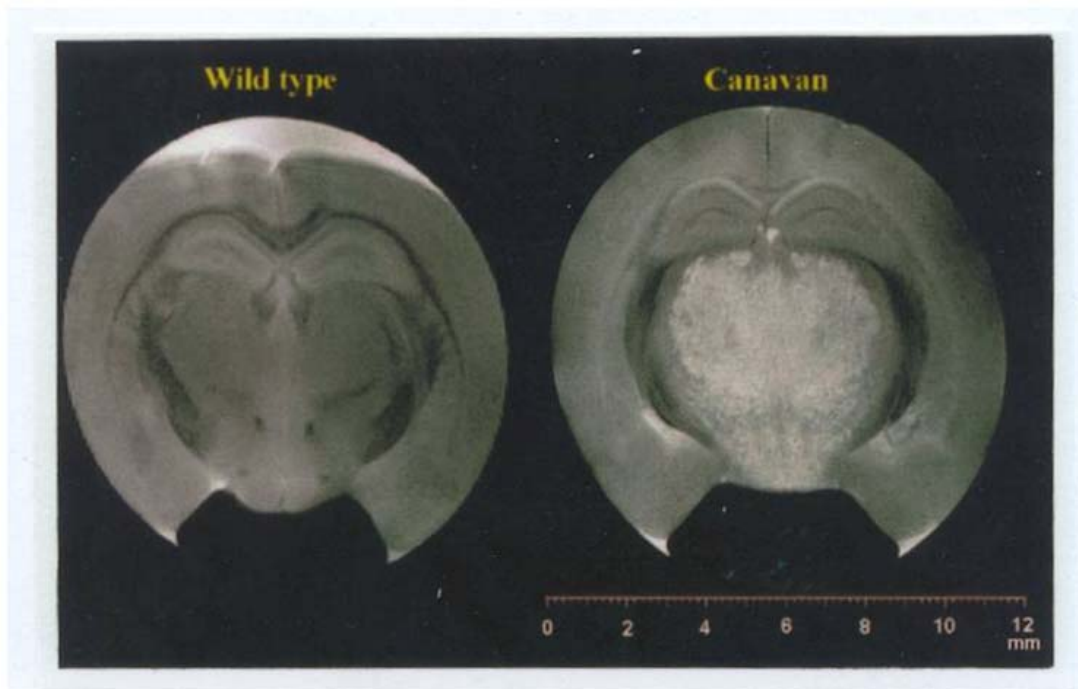
Molecular Studies

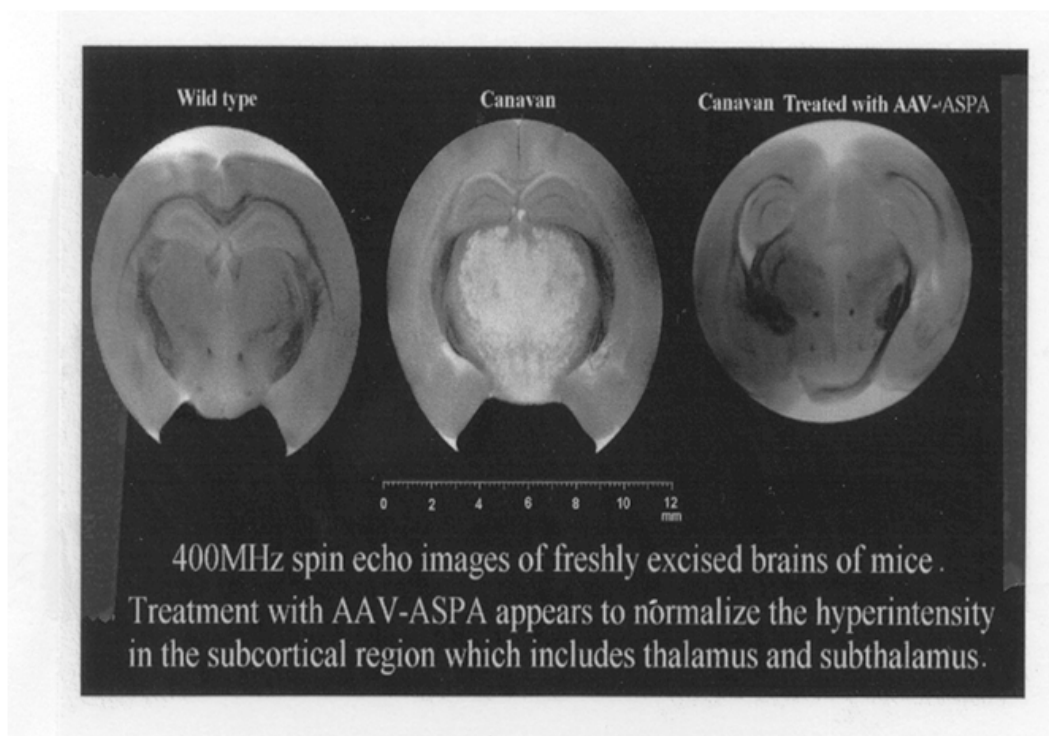
- Human and mouse aspartoacylase genes have been cloned and characterized.
- Ten base pairs were deleted from exon 4 of the mouse Aspartoacylase cDNA.
- Following homologous recombination a Canavan mouse was produced.



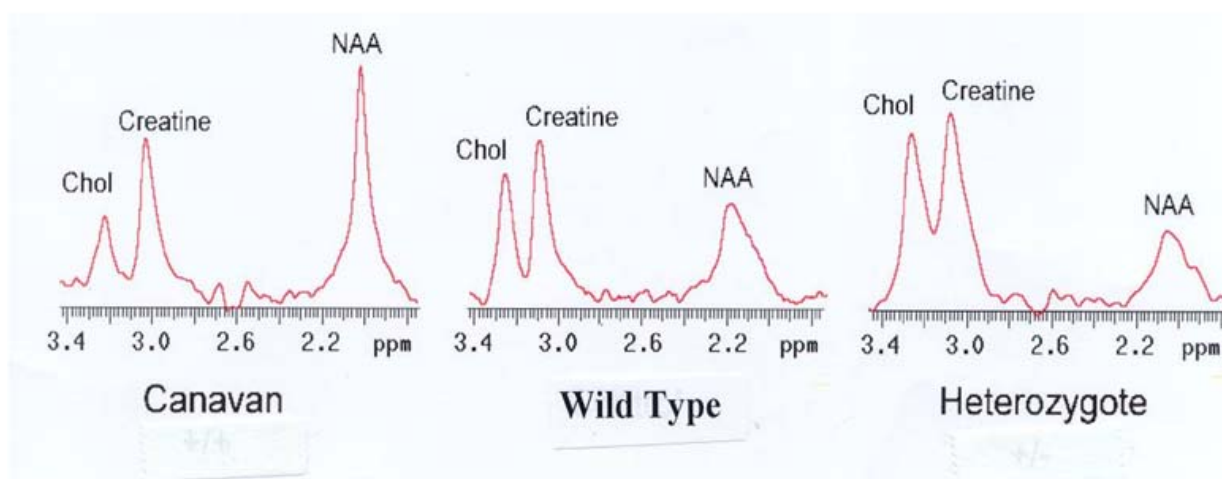


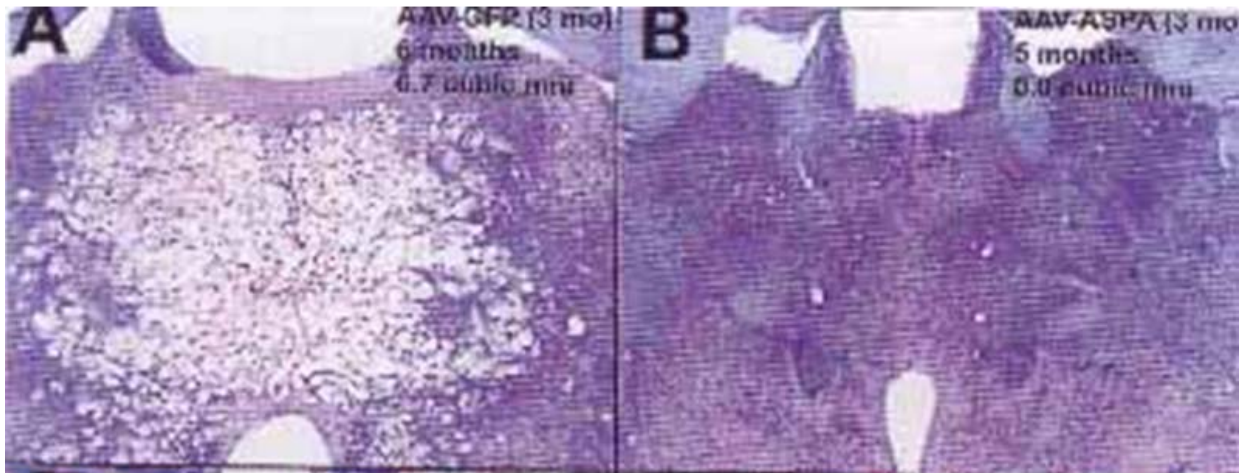
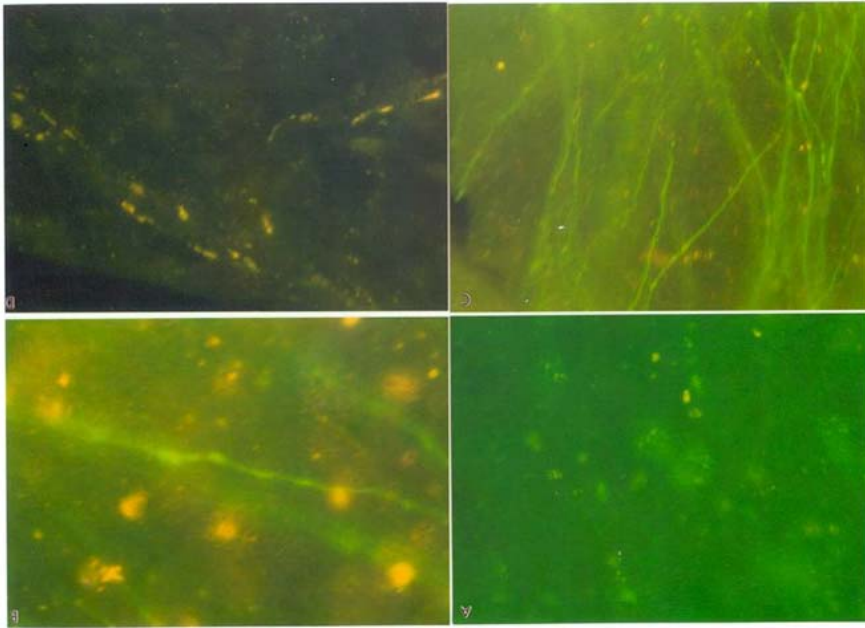
MRI of Mouse Brain

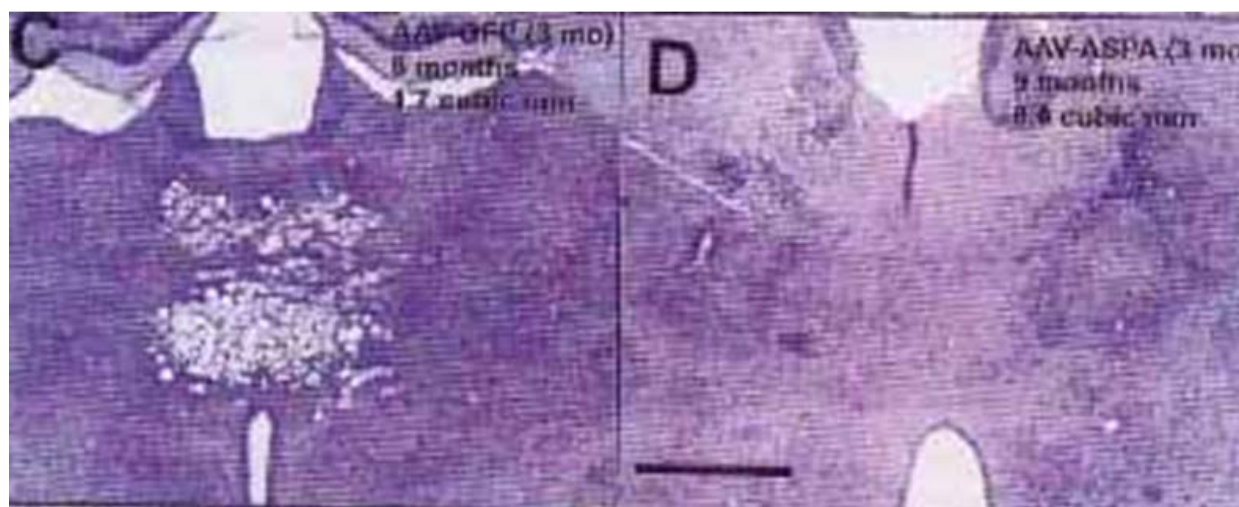




MRS of Mouse Brain







Gene Expression in CD Mouse Brain Downregulation

Genes	Expression ratio
Glutamate transporter- EAAT4	9.7↓
Gamma-aminobutyric acid A receptor, subunit	110.1↓
G-substrate mRNA	16.4↓
Mitochondrial ribosomal protein S12	10.7↓
Dao-1d mRNA for D-amino acid oxidase	16.0↓

Gene Expression in CD Mouse Brain Upregulation

<u>Spi 2</u>	29↑
Lzp-s mRNA for lysozyme p	25.4↑
Caspase-11 mRNA	4.4↑
Interleukin-1-beta converting enzyme	3.8↑

Levels of neurotransmitters in the CD mouse brain

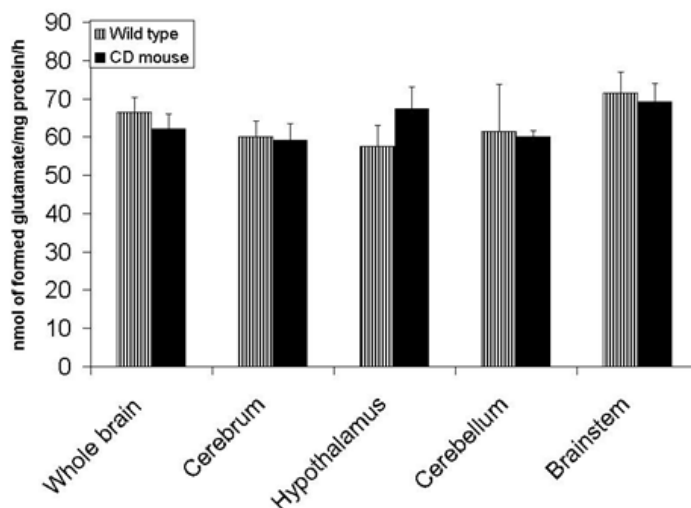
Glutamate	2.5 times ↓
GABA	2.3 times 2.3↓

NAAG/ Cr ratio in the knock out mouse brain

Knockout 0.032 ± 0.003

Wild type 0.028 ± 0.004

NAALADase activity in the knockout mouse brain



Levels of succinic semialdehyde dehydrogenase and glutamate dehydrogenase in CD and WT mice.

	SSADH activity (mU/mg protein)	GDH activity (mU/mg protein)
Wild type:		3.81 ± 0.64
Cerebrum	0.27 ± 0.02	8.29 ± 1.04
Hypothalamus	0.64 ± 0.02	8.94 ± 0.74
Cerebellum	0.47 ± 0.05	6.9 ± 0.45
Brainstem	0.38 ± 0.02	
CD mouse:		2.7 ± 0.45
Cerebrum	0.27 ± 0.01	7.25 ± 1.67
Hypothalamus Cerebellum	0.76 ± 0.04	3.9 ± 0.42
Brainstem	0.36 ± 0.03	3.53 ± 0.31
	0.30 ± 0.03	

TREATMENT OF CANAVAN DISEASE

Therapeutic Attempts

1. Pharmacological agents
2. Gene therapy
3. Stem cell therapy

Pharmacological Agents

Trial with Diamox
Reduction of water in brain
Probably not sustained

Ketogenic Diet

- Acetoacetate increased in brain
- NO clinical improvement

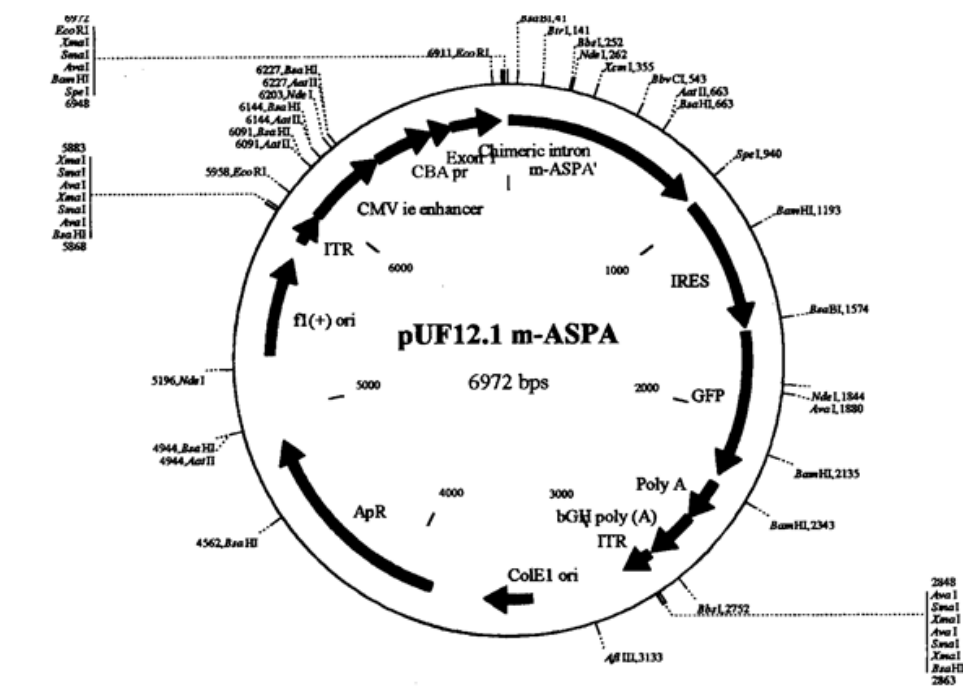
Gene Therapy

1. Currently being performed by Dr. P. Leone, these attempts have not been successful
2. A report from a few years ago on 2 patients

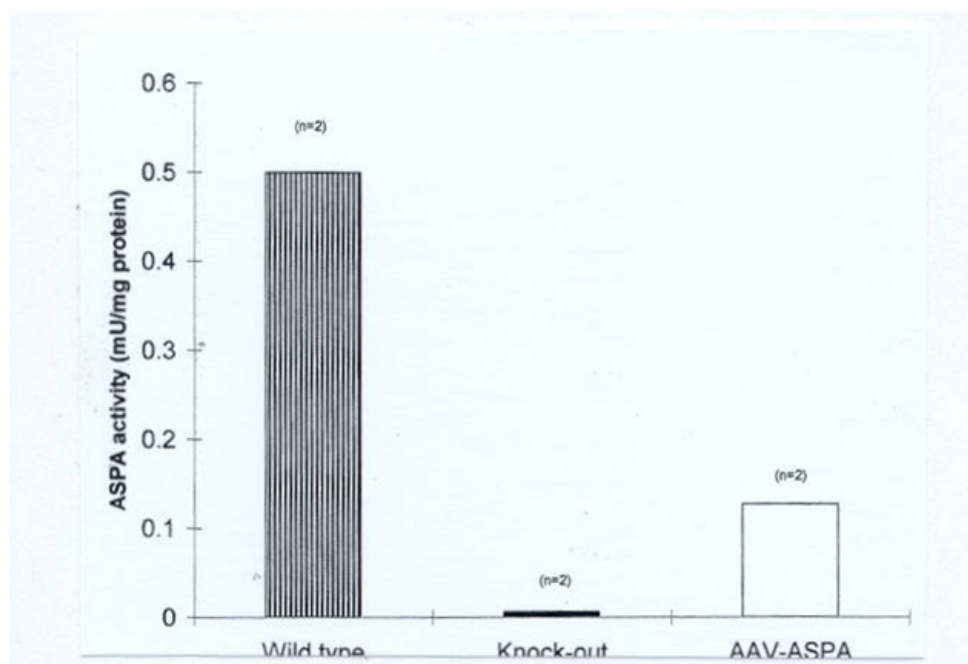
Adenoassociated virus, serotype 2,
mediated gene therapy

rAAV-ASPA-GFP vector was injected into
the striatum and thalamus of the CD mouse
brain

AAV Construct with Mouse ASPA cDNA

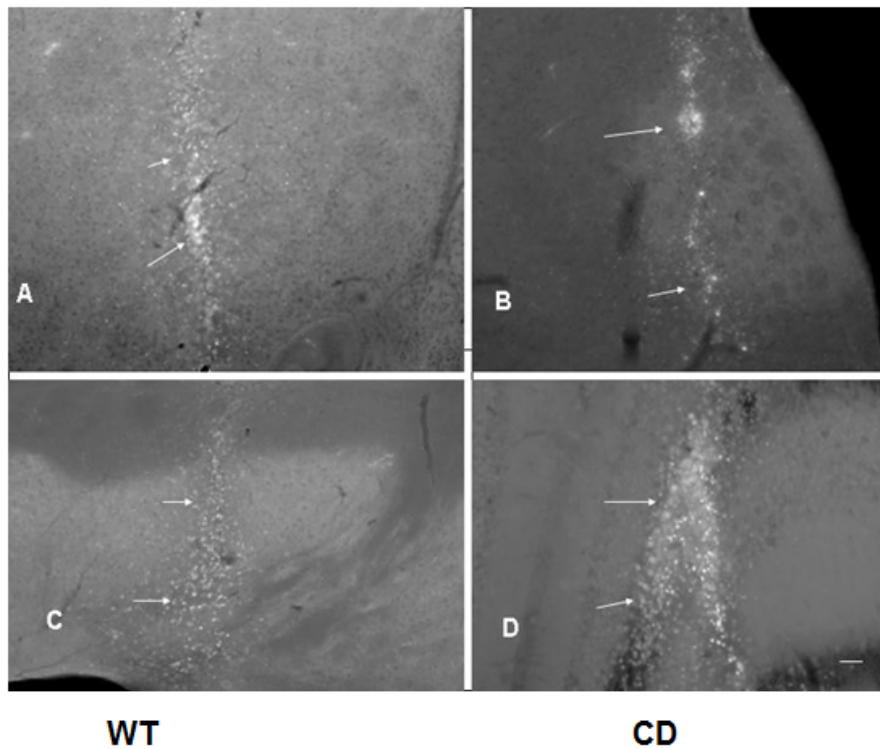


Aspartoacylase 10 Weeks after Treatment



WT forebrain

CD forebrain



Gene therapy on Knock out Mouse with Canavan Disease

Encouraging results

Better Vector dissemination is needed

Stem cell therapy

Neural stem cells were injected at a dose of 100,000 cells/ul

Striatum and cerebellum were injected

After one month of post transplantation period, animals were evaluated.

Stem Cell Therapy in the Knock Out Mouse for Canavan Disease

1. Trial with Genzyme Stem Cells

**ASPA activity (mU/mg protein) 1 month after injection
with Stem Cells**

	WT	CD uninjected	CD injected
Juvenile	0.189	0	16% (4 weeks)
Adult	0.280	0	residual(5 weeks)

Glycceryl Triacetate

Acetate levels reduced (80%) in
Canavan mouse

Lipid synthesis decreased

GTA is superior than Ca Acetate

What is Next

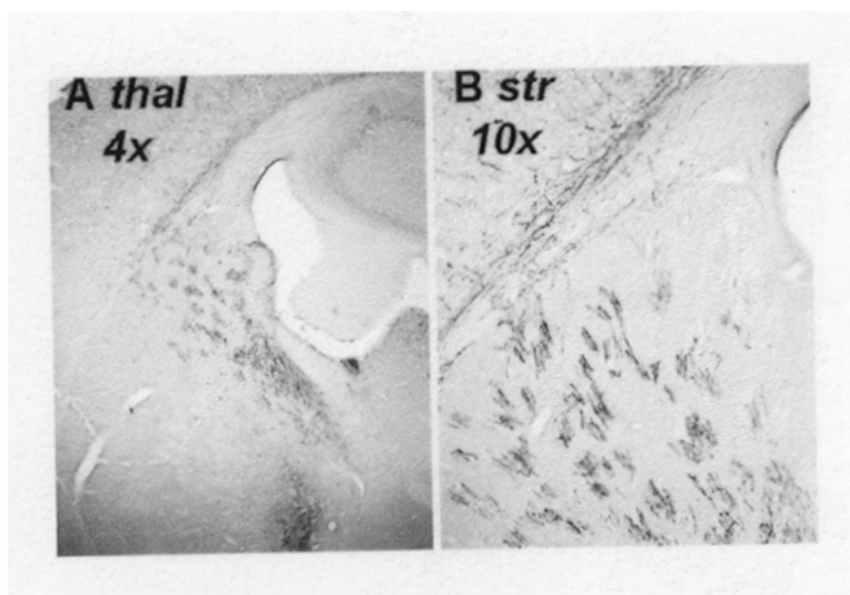
Trial with mice

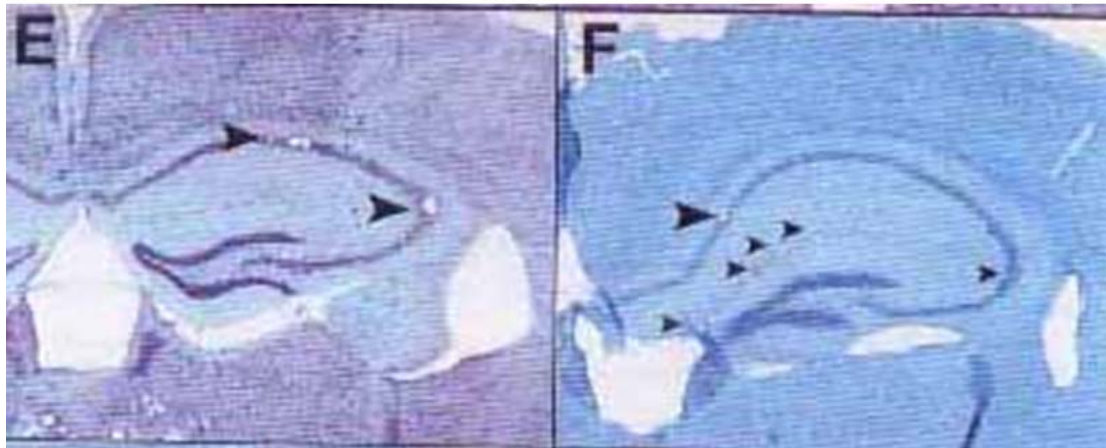
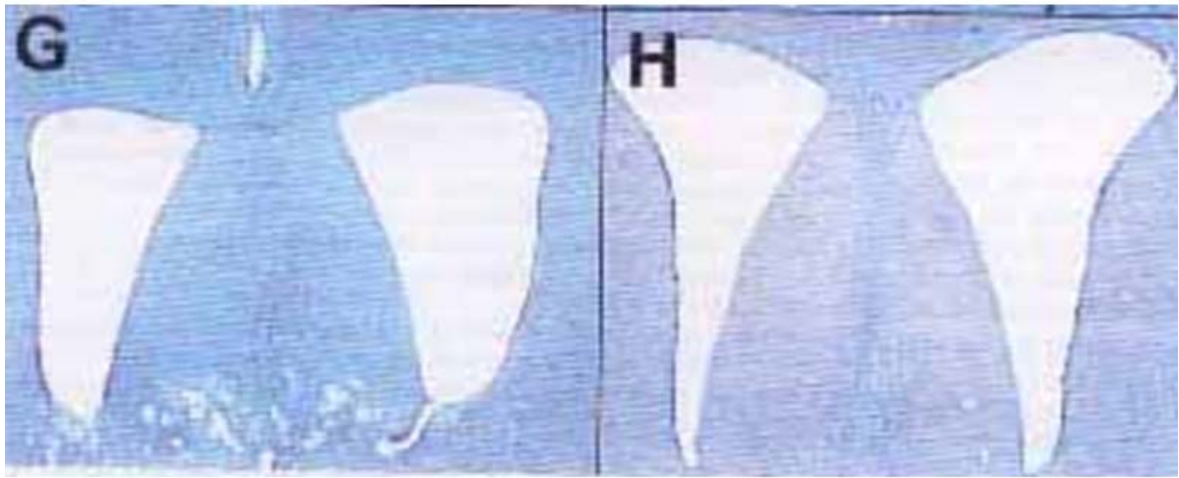
Trial with patients

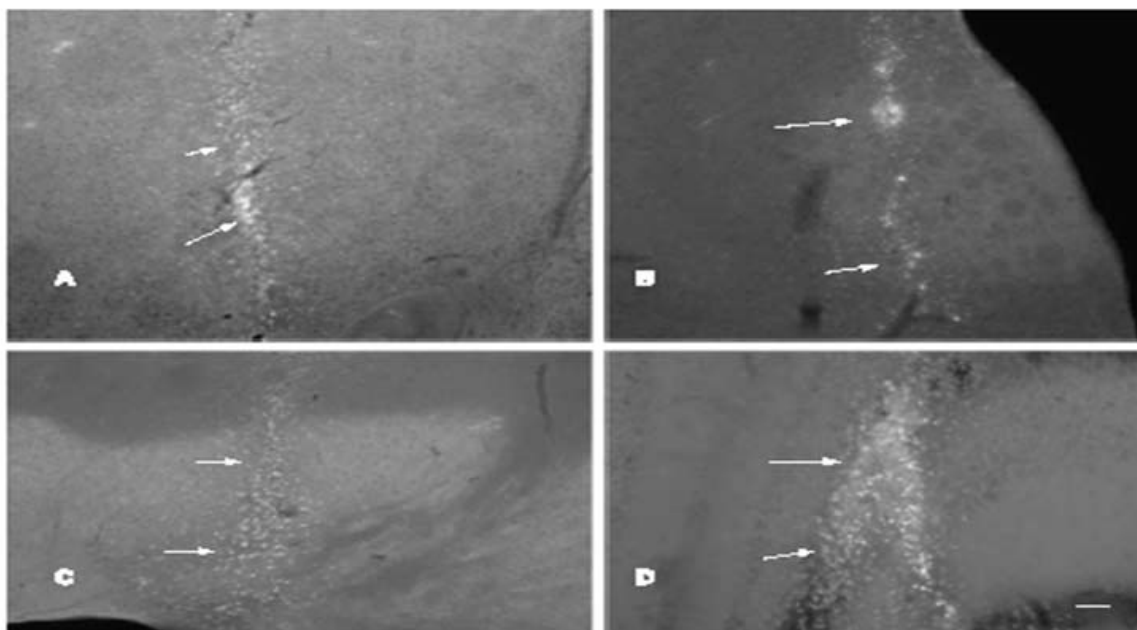
Who is likely to Respond

Mild forms of Canavan Disease

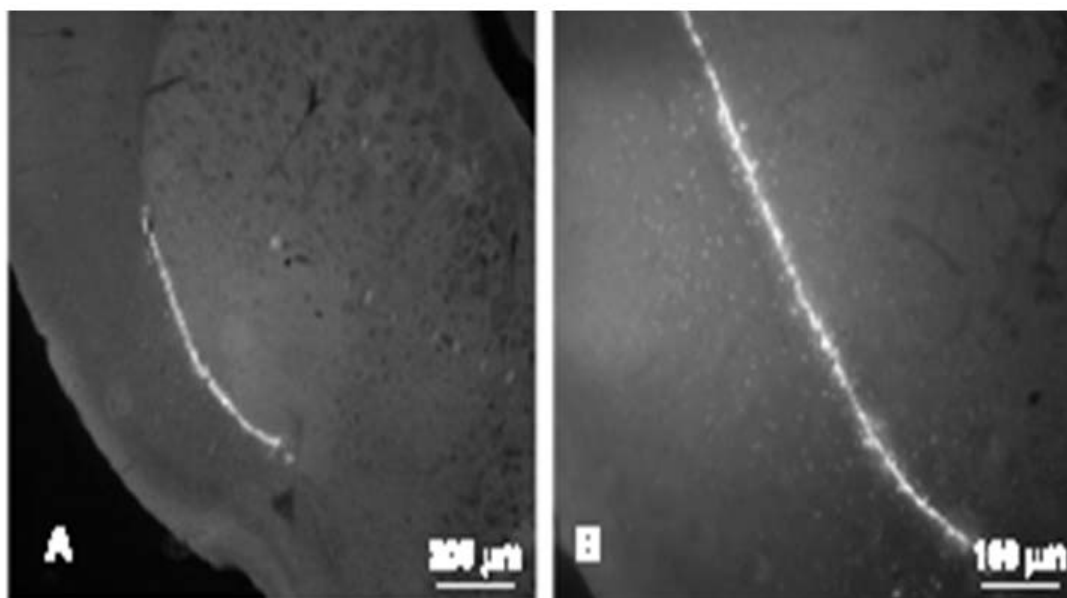
GFP Positive Fibers in a Canavan Mouse
Treated with rAAV-ASPA



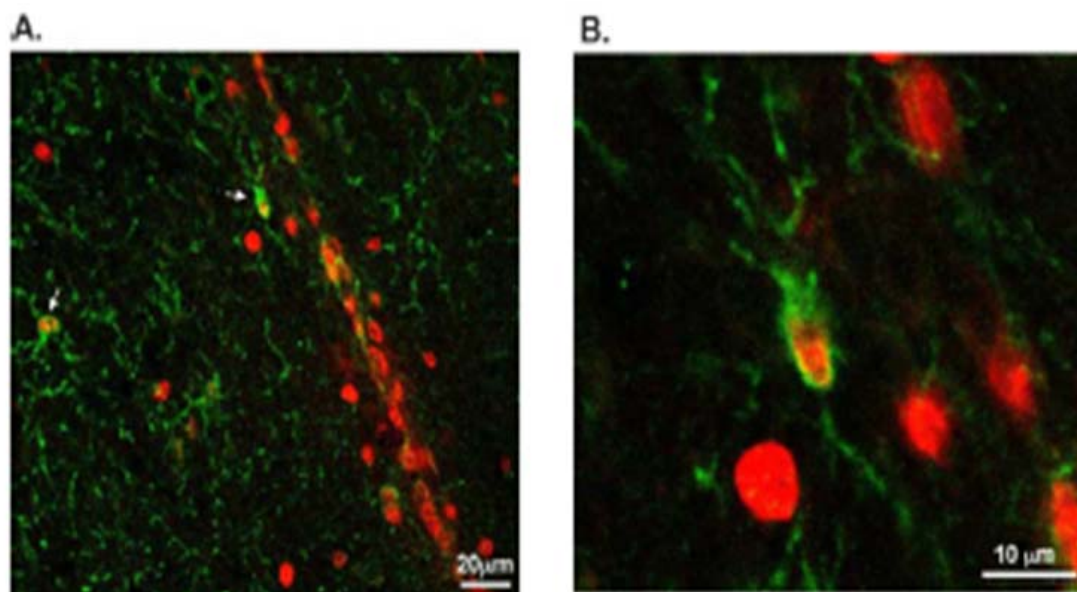




Neural progenitor cells transplantation to the brain of juvenile CD mouse BrdU positive neural progenitor cells (arrow) in the forebrain of (A) wild type and (B) CD mouse. Neural progenitor cells in the cerebellum of (C) wild type and (D) CD mouse. Interestingly, implanted cells migrated from the injected site in the CD mouse both in wild type and CD mice (bar=50 μ m).



Neural progenitor cells lining up towards the white matter of the CD mouse brain. (A) BrdU positive cells seemed to favor the white matter tracts. (B) The transplanted cells migrated from the white matter tracts into the neighboring cortical matter.



Transplanted neural progenitor cells differentiate into oligodendrocyte progenitor cells in the CD mouse brain. Neural progenitor cells stained with oligodendrocyte progenitor marker, NG2, showed positively stained cells. A and B show different magnifications.

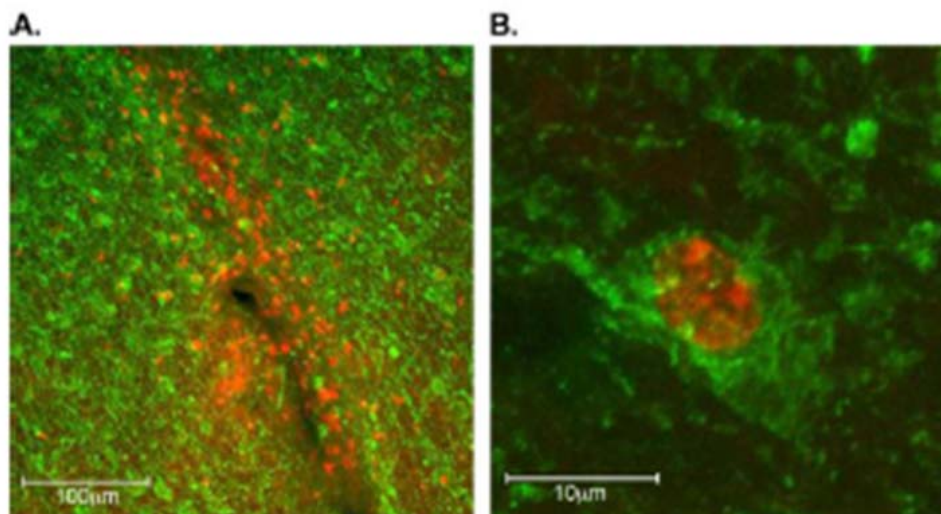
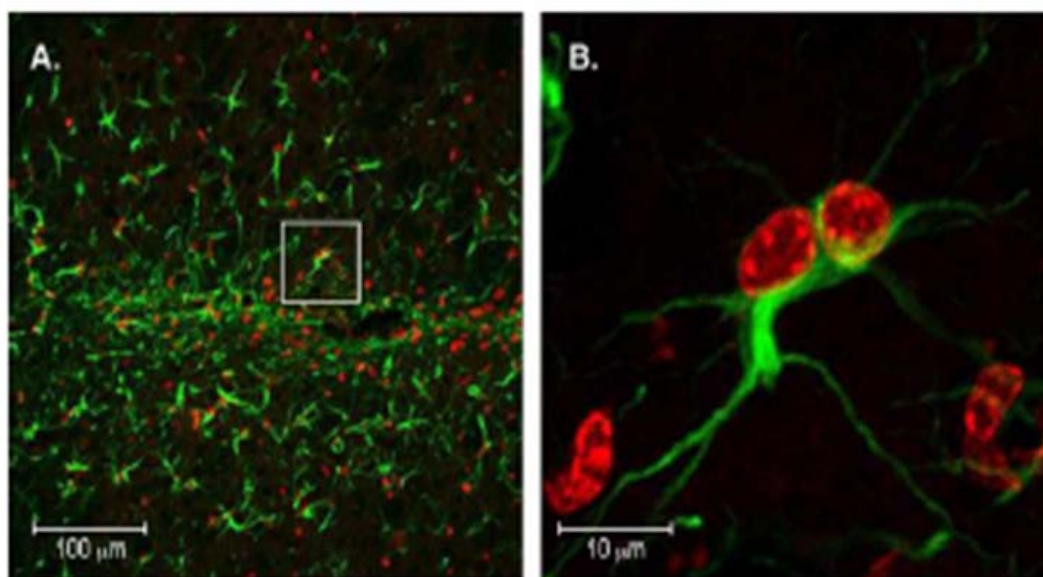
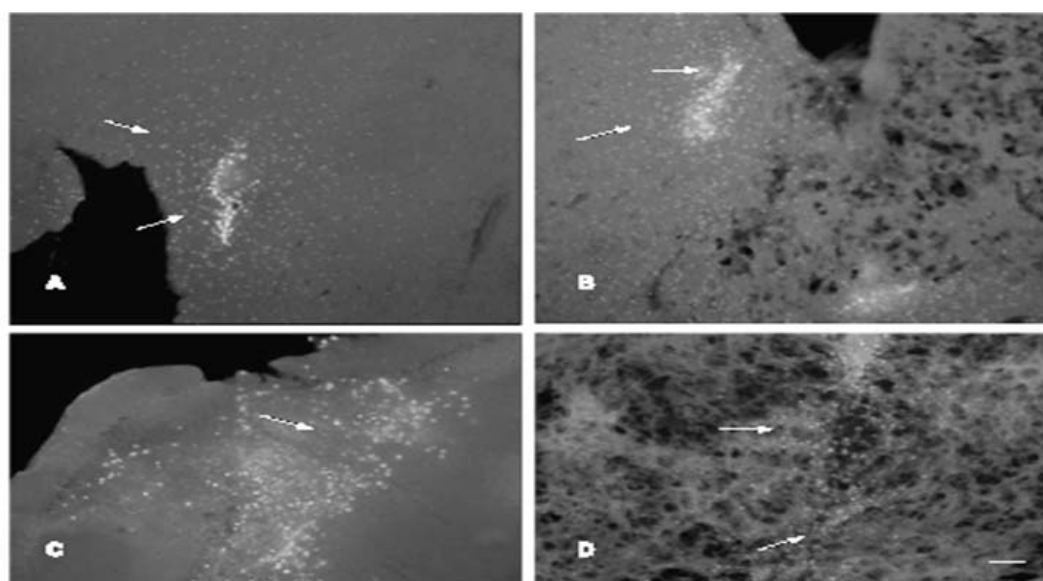


Image indicated CNPase (green) and BRDU (red) immunoreactive transplanted cells in the striatum of the CD mouse at different magnifications. Scale bars, (A) 100 μm; (B) 10 μm.



Implanted neural progenitor cells differentiate into astrocytes in the striatum of the CD mouse. (A) Staining with GFAP showed astrocyte positive neural progenitor cells. Image indicates GFAP (green) and BrdU (red) immunoreactive transplanted cells in the striatum. The rectangle enclosed area is shown at higher magnification in B.



Neural progenitor cell transplantation to the brain of adult CD mouse BrdU positive neural progenitor cells (arrow) in the forebrain of (A) wild type (B) CD mouse. Neural progenitor cells (arrow) in the cerebellum of (C) wild type and (D) CD mouse (bar=50 μ m).

Conclusion I

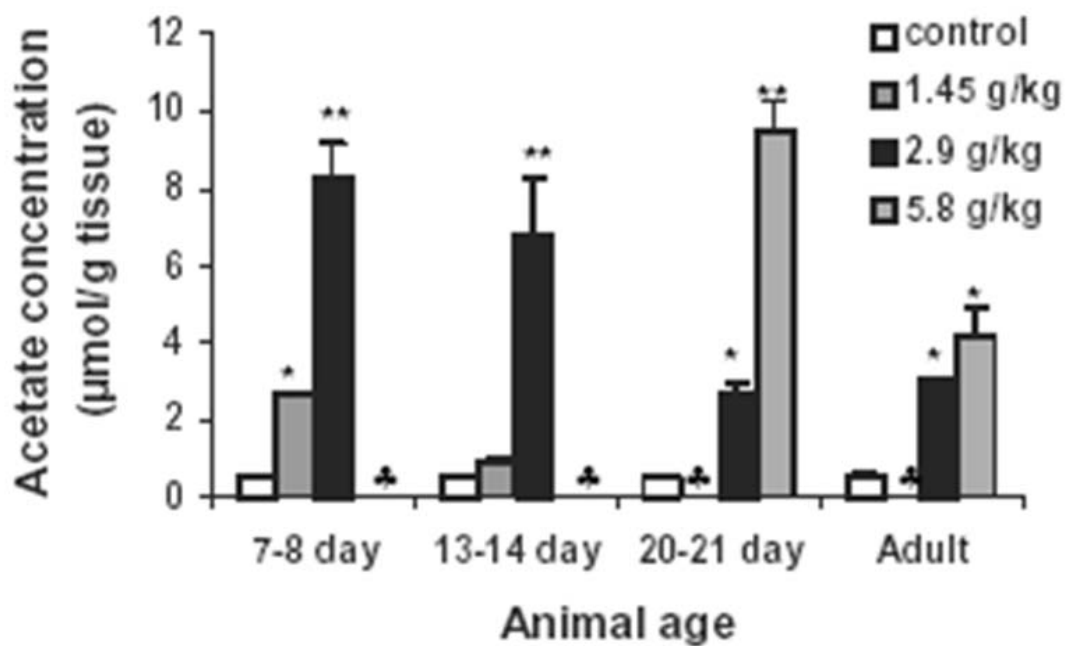
- **A knockout mouse for Canavan disease has been engineered.**
- **The mouse has a phenotype with neurological impairment.**
- **Biochemically and histologically has the characteristics of Human Canavan Disease.**
- **Elevated NAA seen in the mouse is not due to abnormal NAAG**
- **rAAV – ASPA treatment shows limited improvement in preventing or reversing spongy degeneration.**

Conclusion II

- **Enzyme expression is detected after 6th month of treatment.**
- **Type of cell induction that reverses the effect of the disease is yet to be determined.**
- **Dissemination of the vector to other parts of the brain need to be improved.**

Glycerol Triacetate

- Potential Beneficiaries
 - Non Canavan
 - N-acetylaspartic aciduria



Brain

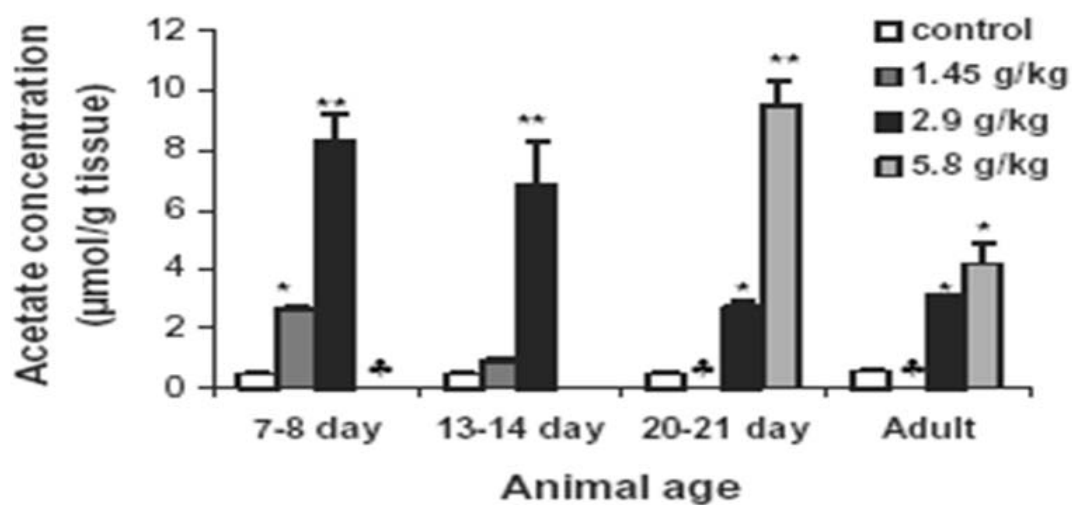
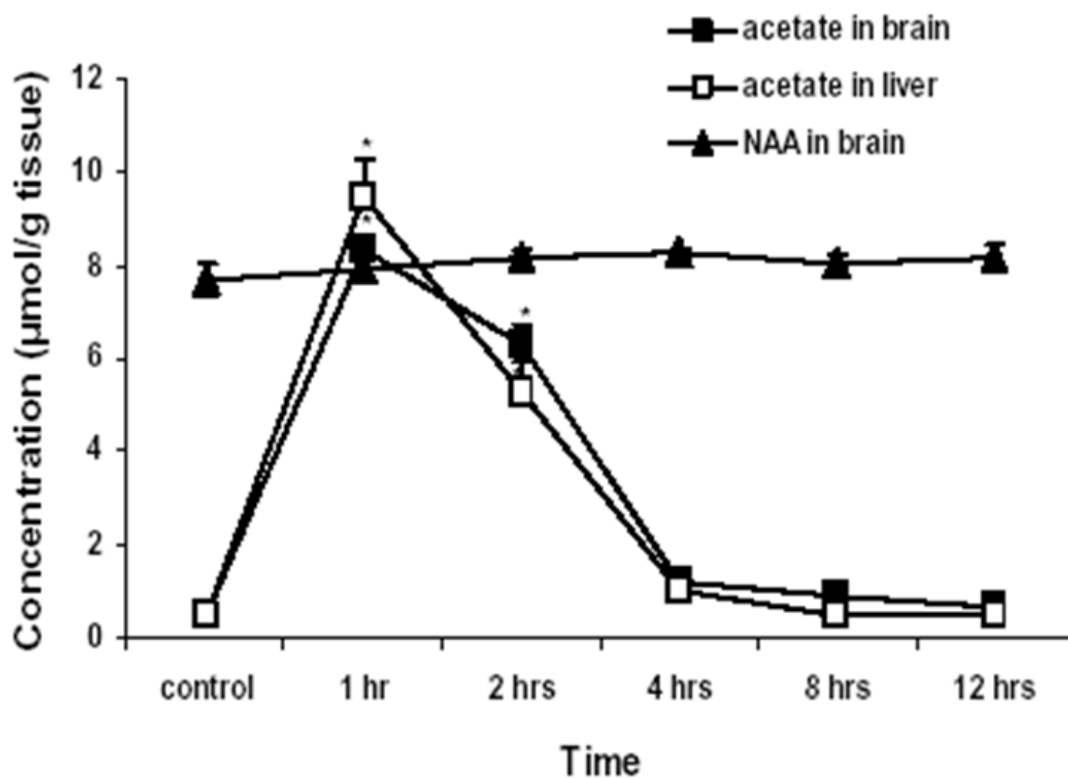


Figure 5

Liver



Mild form of Canavan Disease N-acetylaspartic aciduria

Mild Elevation of N-Acetylaspartic Acid and Macrocephaly: Diagnostic Problem, Sankar

Surendran, Fiona J. Bamforth, Alicia Chan, Stephen K. Tying, Stephen I.
Goodman, Reuben Matalon *J Child Neurol* 2003; 18:309-812.

16 Year-old Caucasian male patient from western Canada had mild developmental delay

1. The white matter appeared to be normal
2. Magnetic resonance imaging of the brain showed increased signal intensity in the basal ganglia bilaterally

16 Year old Boy

Neonatal period unremarkable

Congenital vertical slow nystagmus 18 months

Possible concerns with development

Diagnosed with severe retinitis pigmentosa age 11 years

16 Year old Boy (cont'd)

MRI of head : striking symmetric increased signal intensity within the region of the head of the caudate and anterior portion of the lentiform nucleus

Mutational analysis of NARP and MELAS negative

The white matter – normal

NAA mildly elevated

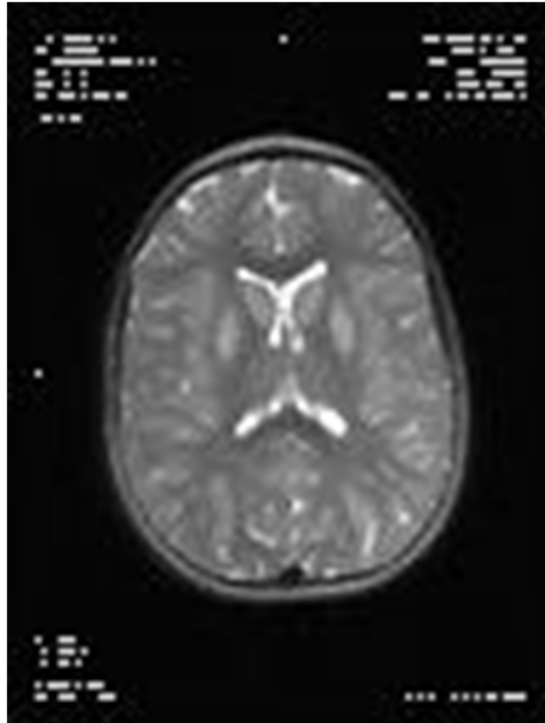
The Mutation Analysis

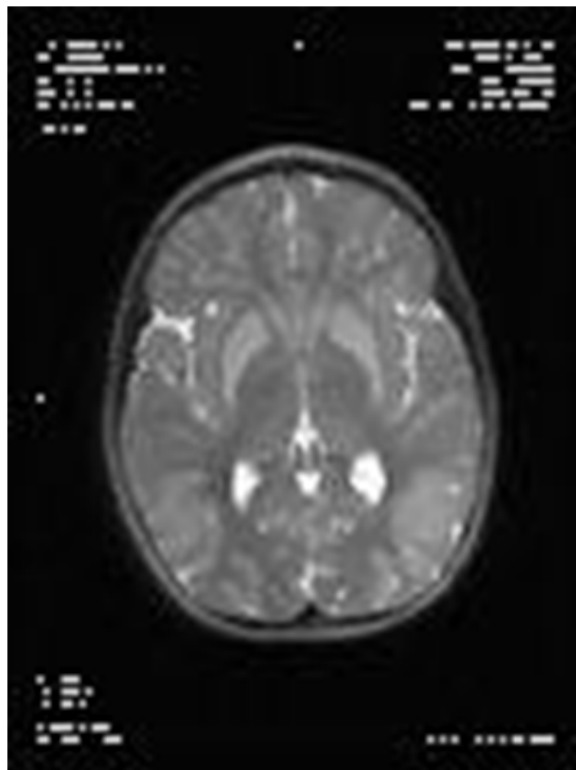
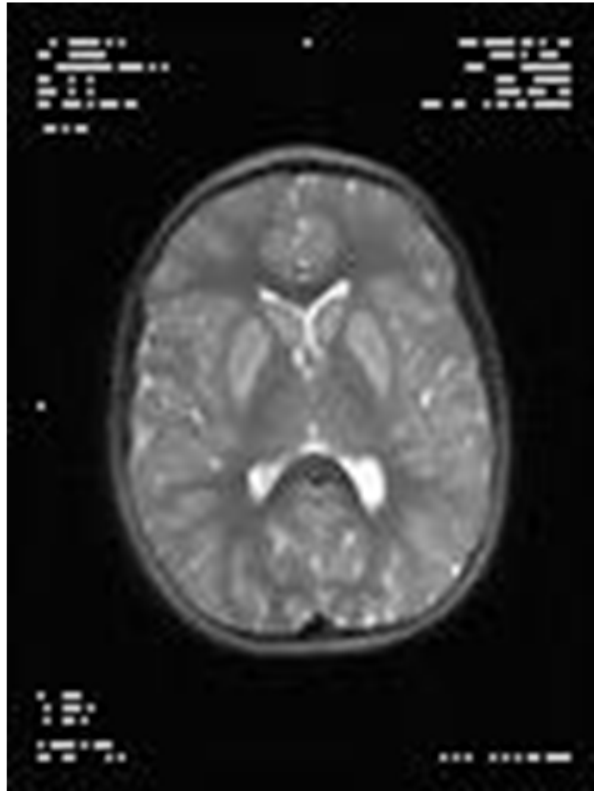
- Deletion -2A and -3C at the acceptor side of exon 3
- Y288c (863 a→G) in exon 6 considered polymorphic

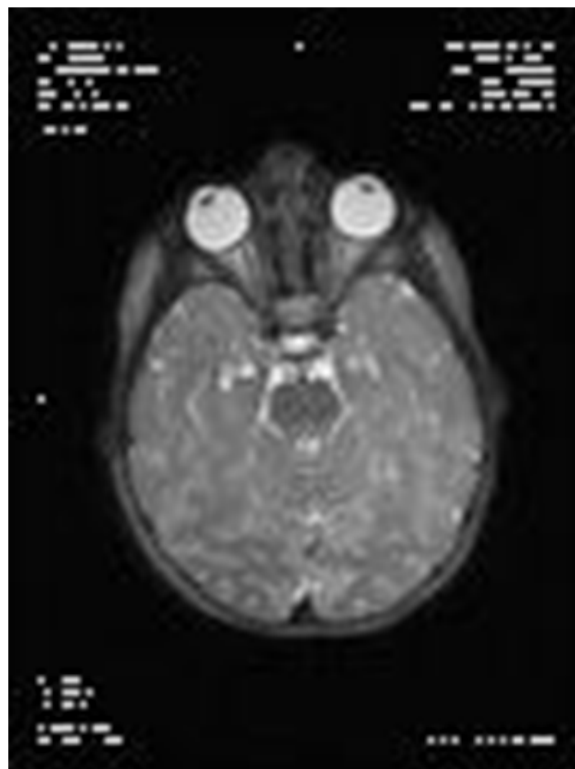
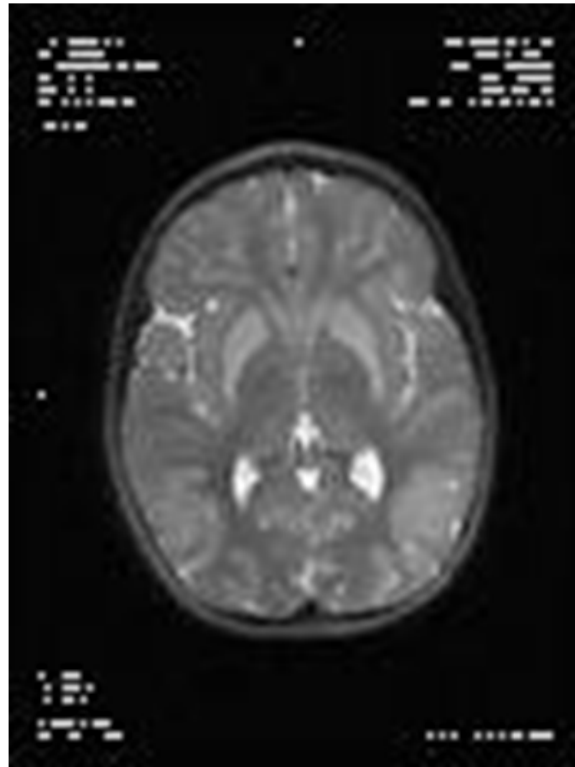
Two Sisters, 2 and 4 ½ Years old

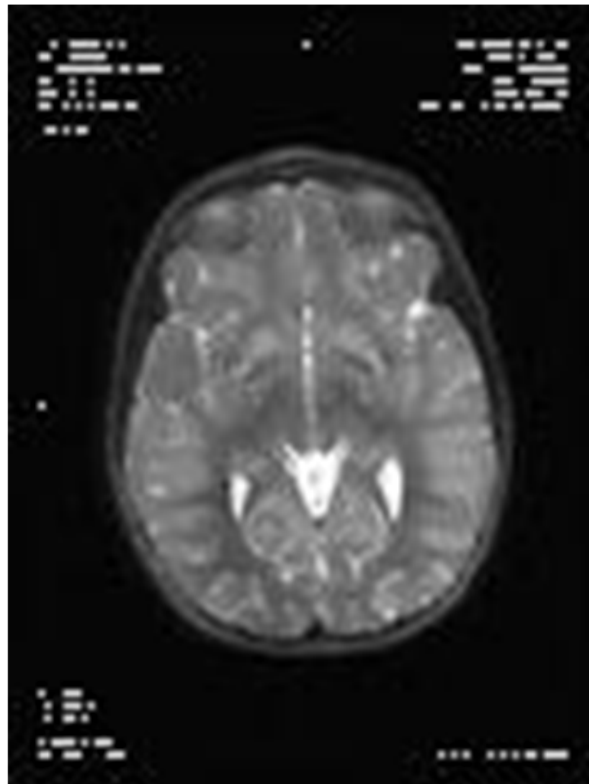
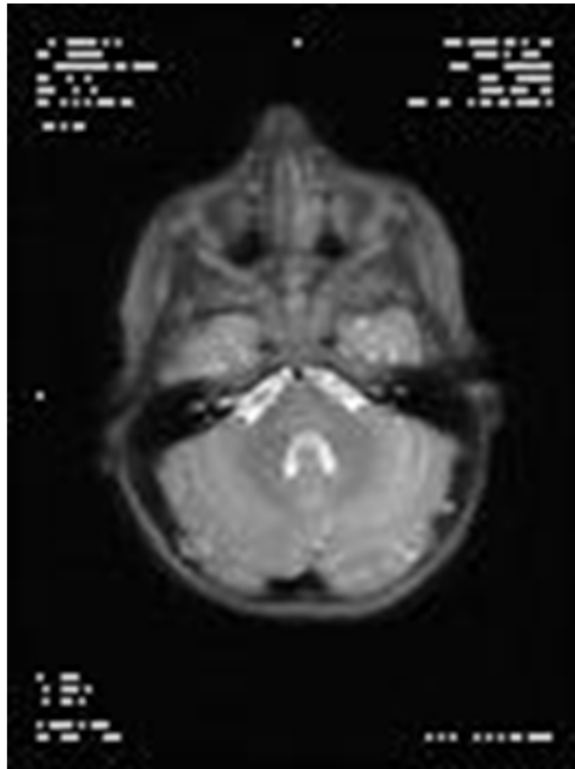
- Very mild delays
- Mild elevation of NAA in urine
- 957 mg/g creatinine in younger child
 - No macrocephaly
 - 471 mg/g creatinin in older child
 - No macrocephaly
- Suggested referral to Dr. Kolodny
- Asked for MRI & MRS











CONCLUSIONS

- There is a non Canavan n acelylaspartic aciduria
- Such defect may benefit from less drastic measures (e.g. gene therapy or stem cell therapy)
- The possibility of combining gene or stem cell therapy and a form of acetate therapy may be an option for Canavan Disease
- Enzyme therapy may be also an option when blood brain barrier is overcome

Conclusion I

- **A knockout mouse for Canavan disease has been engineered.**
- **The mouse has a phenotype with neurological impairment.**
- **Biochemically and histologically has the characteristics of Human Canavan Disease.**
- **Elevated NAA seen in the mouse is not due to abnormal NAAG**
- **rAAV – ASPA treatment shows limited improvement in preventing or reversing spongy degeneration.**

Conclusion II

- **Enzyme expression is detected after 6th month of treatment.**
- **Type of cell induction that reverses the effect of the disease is yet to be determined.**
- **Dissemination of the vector to other parts of the brain need to be improved.**
- **New vectors have been developed, AAV8, 9, 10 that cross the blood brain barrier (BBB) when injected IV.**
- **These vectors disseminate readily in brain tissue and can restore the activity of ASPA.**
- **Experiments are now being conducted with these vectors.**

Acknowledgements

NIH Grant #R01NS38562

Sealy Grant #2578-02

Sealy Grant #2504-98

S. Surendran – University of Texas Medical Branch

S. Szucs- University of Texas Medical Branch

K. Matalon- University of Texas Medical Branch

M. Quast- University of Texas Medical Branch

S. Tyring- University of Texas Health Science Center

R. Mandel – University of Florida

N. Muzycka- University of Florida

G. Stuart-Genzym Corporation

L. Shihabuddin- Genzym Corporation

Поражения костей при болезни Гоше

Бугаева Е.В., канд. мед. наук

доцент кафедры медицинской генетики Харьковского национального
медицинского университета
врач-генетик Харьковского межобластного специализированного медико-
генетического центра - центра редких (орфанных) заболеваний

Бугаева Е.В. предоставляет информационно-консультационные услуги, в частности, в виде подготовки презентаций и выступлений с ними,
по заказу ООО «Санofi-Авентис Украина».

GZEA.GD.19.03.0118
28 March 2019

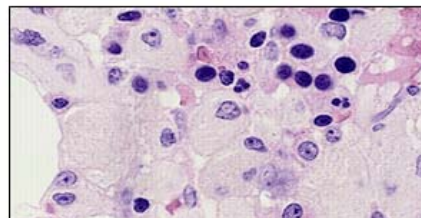
Болезнь Гоше



Филипп Гоше (1854–1918)

- Самая частая из лизосомных болезней накопления, впервые описанная в 1882 году французским дерматологом Филиппом Гоше
- Причина – генная мутация в 1q21, вызывающая недостаточность глюкоцереброзидазы и накопление субстрата – глюкоцереброзида в лизосомах макрофагов жизненно важных органов

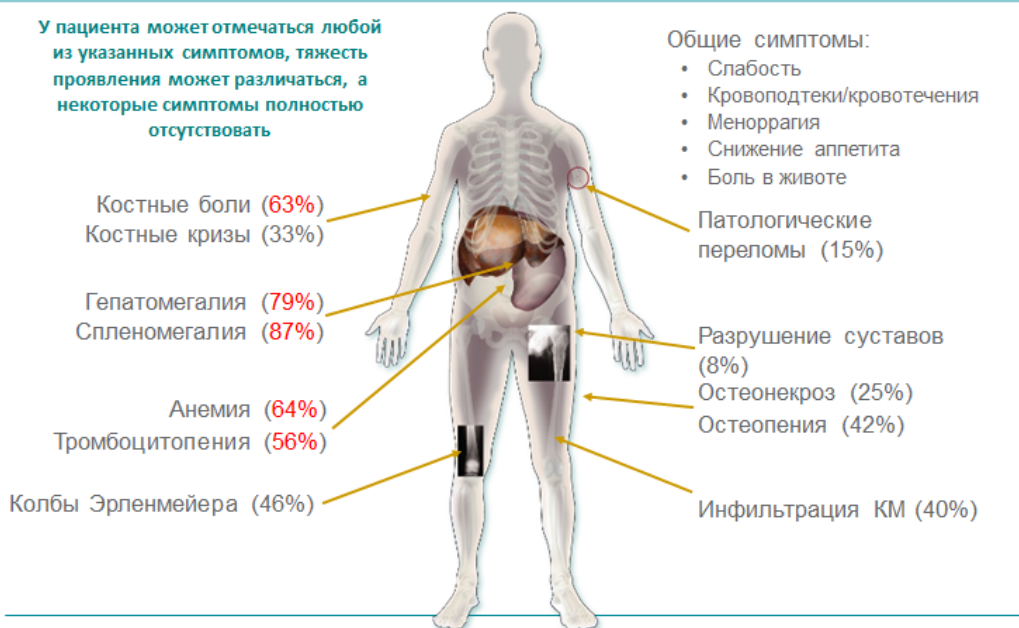
- Частота встречаемости -
1:40000 – 1:60000
В популяции евреев-ашкенази –
1:1200



Meikle, P.J., J.J. Hopwood, A.E. Clague and W.F. Carey. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama* 1999;281 (3):249-54.
Horowitz, M., M. Pasmanik-Chor, Z. Borochowitz, T. Falik-Zaccai, K. Heldmann, R. Carmi, et al. Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population [published erratum appears in *Hum Mutat* 1999;13(3):255]. *Hum Mutat* 1998;12 (4):240-4.

Клиническая картина болезни Гоше 1 типа у взрослых пациентов

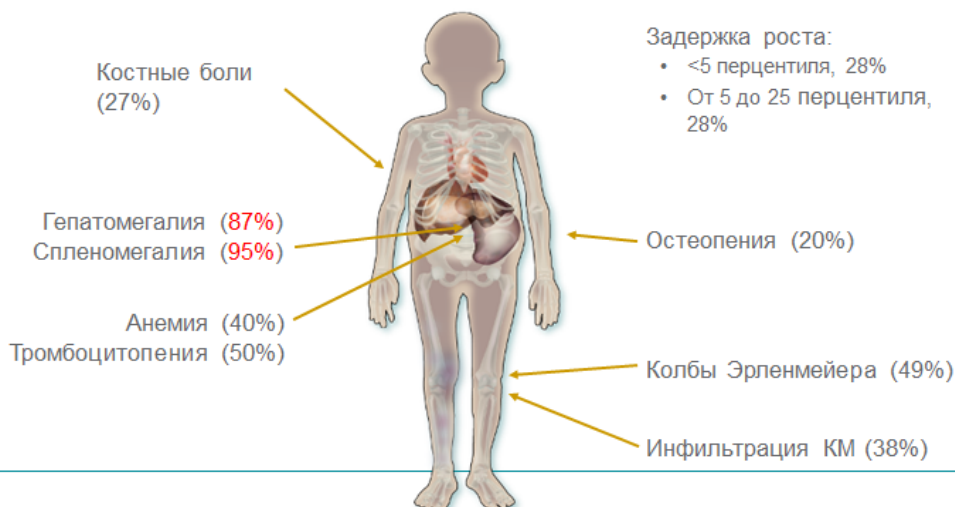
У пациента может отмечаться любой из указанных симптомов, тяжесть проявления может различаться, а некоторые симптомы полностью отсутствовать



Charrow J et al., Arch Intern Med 2000;160:2835.

Клиническая картина болезни Гоше 1 типа у детей

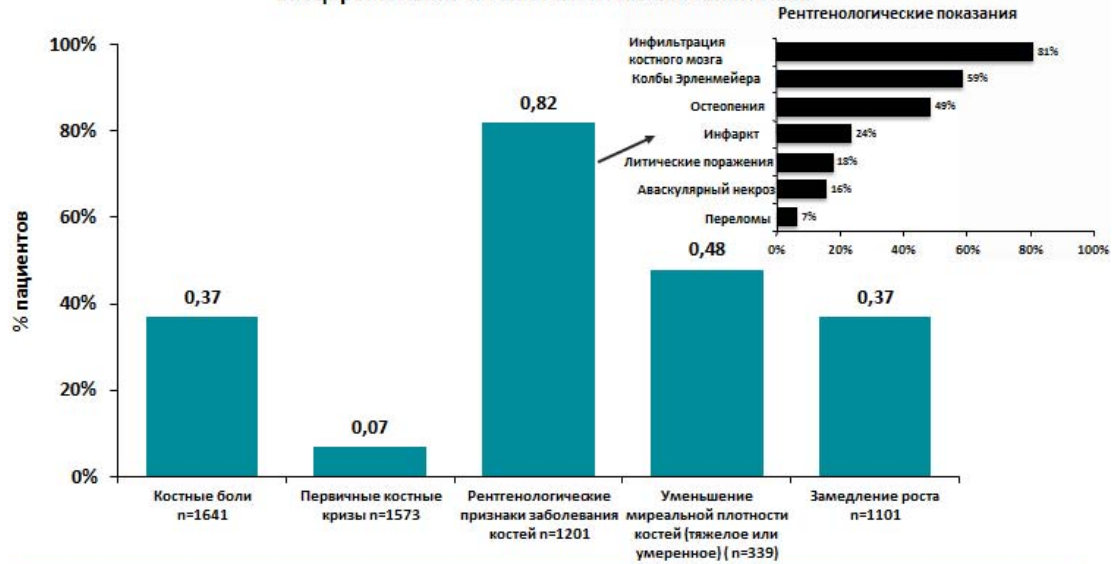
У детей и подростков часто отмечается выраженная спленомегалия, кровоизлияния/кровотечения/меноррагия, замедление роста и полового развития



Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD, Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:603.

Костные поражения Распространенные проявления болезни Гоше

У многих пациентов присутствуют рентгенологические признаки заболеваний костей при отсутствии висцеромегалии и гематологических симптомов

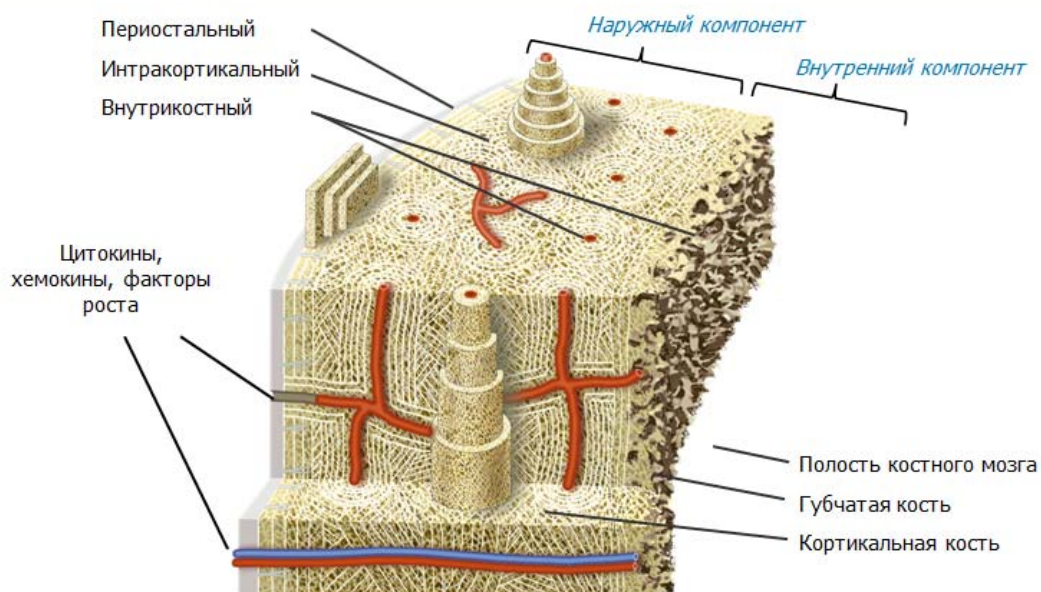


Adapted from Goker-Alpan, Mol. Genet. Metab. (2011); 104: 438-447



Анатомия и физиология кости

Компоненты кости



© 2010-2019 Genzyme Corp. All rights reserved

Формирование кости

◆ Ремоделирование кости

- ◆ удаление старой кости и замена новой костью
- ◆ дети и подростковый возраст: во время роста скорость ремоделирования высокая
- ◆ в раннем взрослом возрасте: скорость ремоделирования замедляется, эндостальная потеря кости увеличивается и не может быть компенсирована ростом периостальной кости



Martin T.J., et al. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2008;22:701-722.

Минерализация кости и ремоделирование

◆ Состоит из воды, минерального и органического матрикса

- ◆ минеральный компонент растворим, что позволяет кости расти, ремоделироваться и восстанавливаться

◆ Клетки, вовлеченные в ремоделирование кости

- ◆ Остеокласты резорбируют костную ткань; преостеокласты – их предшественники – циркулируют в крови в виде мононуклеарных клеток, достигая участков резорбции
- ◆ Остеобласты – богатые коллагеном клетки, образующие новую кость (остеоид)

◆ Органический матрикс в основном состоит из коллагена I типа



Martin T.J., et al. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2008;22:701-722.

Костные осложнения при болезни Гоше

Механизмы костной патофизиологии

- ◆ Патофизиология не до конца исследована
- ◆ Костные осложнения включают в себя:
 - ◆ инфильтрацию клетками Гоше костей и костного мозга
 - ◆ аномальное ремоделирование кости: активность остеобластов и остеокластов косвенно изменяется клетками Гоше
 - ◆ Накопление глюкоцереброзидазы может стимулировать дополнительные воспалительные процессы, подавляя активность остеокластов

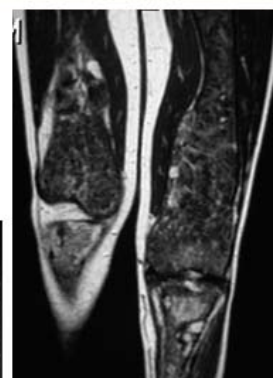


Image courtesy of Prof. L.W. Poll

Marcucci G, et al. Calcif Tissue Int. 2014;95:477-494

Инфильтрация клетками Гоше

- ◆ Уничтожает элементы костного мозга и вызывает поражение сосудистой системы, инфаркт и рубцевание
- ◆ Обычно прогрессирует от осевого скелета (туловище) к аппендикулярному скелету (конечности)
- ◆ Обычно не поражает эпифизы (закругленные концы костей) до поздних стадий

Wenstrup RJ. The British Journal of Radiology, 75 (Suppl. 1) (2002), A2–A12.

Аномальное ремоделирование кости

- ◆ Нормальный рост и ремоделирование достигается за счет сопутствующих процессов резорбции кости (опосредованной остеокластами) и формирования кости (опосредованной остеобластами)
- ◆ Болезнь Гоше: дисбаланс в этих двух процессах приводит к тому, что остеокласты резорбируют кость, одновременно замедляя накопления в костях остеобластов
- ◆ Клетки Гоше могут мешать нормальной активности остеобластов и остеокластов посредством секреции цитокинов
- ◆ Хотя доказательства ограничены, предполагается, что остеокласты могут активироваться лизосомальными ферментами, секретлируемыми клетками Гоше, что приводит к резорбции кости остеокластами и замедлению отложения остеобластов

Marcucci G, et al. Calcif Tissue Int. 2014;95:477-494

Костные манифестации болезни Гоше (1)

- ◆ Деформация в виде колб Эрленмейера из-за нарушения ремоделирования кости
- ◆ Периодическая или хроническая боль в костях: неспецифическая тупая, ноющая боль
- ◆ Костные кризы: сильная боль, лихорадка, лейкоцитоз, снижение подвижности; часто требуются наркотические вещества для снятия боли; имитирует остеомиелит; может сопровождать развивающийся инфаркт
- ◆ Остеомиелит: костная инфекция и воспаление
- ◆ Остеонекроз: локализованная гибель кости от хронического инфаркта; приводит к значительной боли и инвалидизации

Деформация в виде колб Эрленмейера



Патология бедренной кости

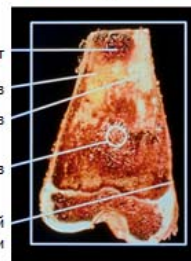
Геморрагический инфаркт

Некроз

Остеосклероз

Тяжелый остеосклероз

Потеря кортикальной кости



Images courtesy of Prof. L. W. Poll and Prof. G. Grabowski

Marcucci G, et al. Calcif Tissue Int. 2014;95:477-494

Костные манифестации болезни Гоше (2)

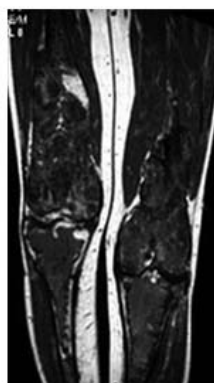
- ◆ **Остеосклероз:** ненормальное затвердевание или увеличение плотности кости из-за гиперактивного восстановления кости
- ◆ **Литические поражения:** небольшие эрозии на кости из-за локализованных участков разрушения кости
- ◆ **Разрушение костей или суставов:** может проявляться как сильная, часто хроническая боль, инвалидизация и/или деформация костей; может включать:
 - ◆ патологические переломы
 - ◆ коллапс или сжатие позвонка или ключевых несущих суставов
- ◆ **Задержка роста:** костные осложнения приводят к задержке роста

Marcucci G, et al. Calcif Tissue Int. 2014;95:477-494

Костные осложнения: повреждения костей

- ◆ У взрослых пациентов ремоделирование костей происходит медленнее, чем у более молодых
- ◆ Повреждения костей могут быть необратимыми

Базовый статус до инициирования ФЗТ. Тяжелая болезнь костей с деформацией в виде колб Эрленмейера с обеих сторон.



ФЗТ = фермент-заместительная терапия

Последующее наблюдение во время ФЗТ с реконверсией жировой ткани в костном мозге. Обратите внимание, что темные области в проксимальных нижних конечностях указывают на необратимое повреждение кости (например, инфаркты).

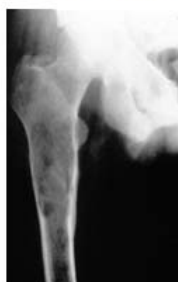


Images courtesy of Prof. L. W. Poll

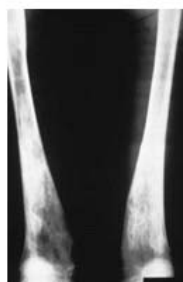
Marcucci G, et al. Calcif Tissue Int. 2014;95:477-494

Патология костей при болезни Гоше

- ◆ Связанные с болезнью Гоше проявления являются прогрессирующими
- ◆ Некроз скелетной ткани необратим и может привести к замене сустава
- ◆ Деминерализация может привести к остеопении/остеопорозу и патологическим переломам
- ◆ Профилактика является ключом, чтобы избежать серьезных последствий костной патологии



Demineralization and osteonecrosis - Femur



Bone Marrow infiltration and Erlenmeyer flask deformity - Femur



Demineralization and osteonecrosis - Humerus



Pathologic fracture Humerus (lateral + frontal)

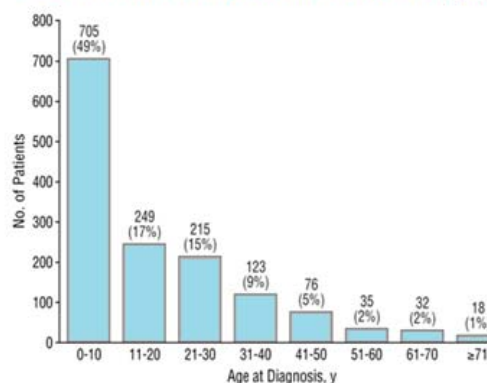
Images courtesy G. Grabowski

Goker-Alpan et al. *Mol Genet Metab.* 2011;104:438.

Развитие скелета у детей

- ◆ Аккреция и поддержание костной массы - это динамический процесс формирования и резорбции
- ◆ Младенчество и юность - периоды быстрого формирования костной ткани
- ◆ В детском и подростковом возрасте преобладают процессы формирования костей, что приводит к увеличению их массы и размеров
- ◆ Около 2/3 пациентов с БГ диагностируются к 20 годам, а почти половине пациентов подтверждают диагноз до возраста 10 лет
- ◆ Среди пациентов с БГ 1 типа, которым был установлен диагноз до 10 лет, 68% были диагностированы в возрасте до 5 лет
- ◆ Установление диагноза БГ в детстве указывает на более тяжелую форму заболевания
- ◆ У детей с болезнью Гоше часто отмечается задержка роста

Распределение возраста диагностики 1441 пациентом с болезнью Гоше (БГ)



Adapted from Charrow J. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2835-284

Andersson H. *Pediatrics* 2008;122:1182-1190

Charrow J. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2835-2843

Сложности в лечении костных осложнений болезни Гоше

- ◆ Оценка требует выполнения нескольких условий
- ◆ У детей с болезнью Гоше наблюдается как первичные, так и вторичные поражения, вызванные болезнью
- ◆ Правильная интерпретация результатов – проблематична

- ◆ нет адекватных рекомендаций для нормального МРТ костного мозга в разных возрастных группах и разных частей тела
- ◆ нормальные диапазоны минеральной плотности кости у детей не утверждены
- ◆ Полезность рутинной повторной МРТ у детей на ФЭТ неясна
- ◆ рентгенологические исследования требуют повторного облучения и часто повторной общей анестезии или седации у детей

МРТ нормального костного мозга



Images courtesy of Prof. L. W. Poll

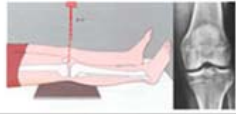
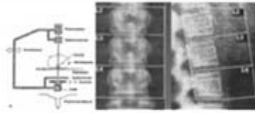
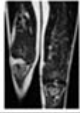

Vom Dahl, et al. 2006;22(6):1045-1064.

Методы визуализации

Методы визуализации для оценки костной патологии

- ◆ **Качественные методы**
 - ◆ Рентген
 - ◆ МРТ
- ◆ **Количественные методы**
 - ◆ Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA)
 - ◆ Количественная визуализация химического сдвига (QCSI)
- ◆ **Полуколичественные методы**
 - ◆ Оценка инфильтрации костного мозга (ИКМ) с помощью МРТ

Методы визуализации

X-ray	
DXA	
MRI	
QCSI	

Images courtesy of Prof. L. W. Poll

Vom Dahl S et al. Current Med. Res. & Opinion Vol. 22, No. 6, 2006, 1045–1064

Сравнение методов визуализации

Метод визуализации	Описание	Преимущества	Ограничения
Рентгенография	<ul style="list-style-type: none"> • Самый старый и наиболее часто используемый метод медицинской визуализации • Быстрый и простой, недорогой и широко доступный 	<ul style="list-style-type: none"> • Может обнаружить деформацию в виде колб Эрленмейера и переломы, может выявить потерю костной массы и определить плотность коры головного мозга 	<ul style="list-style-type: none"> • Низкая чувствительность (от 30% до 40% при определении заболеваний костей) • Рентгенография часто не выявляет поражений костей до поздних стадий заболевания и может не определять отклик на терапию; не очень чувствительный метод визуализации изменений • Накопительное облучение
DXA (Рентгеновская костная денситометрия)	<ul style="list-style-type: none"> • Хорошо зарекомендовал себя для измерения минеральной плотности кости • T-показатель: # стандартных отклонений (CO) минеральной плотности костей (МПК) по сравнению с контрольной популяцией • Z-показатель: # of CO МПК по сравнению со здоровой популяцией 	<ul style="list-style-type: none"> • Подходит для оценки генерализованной остеопении 	<ul style="list-style-type: none"> • Не может различить кортикальную и трабекулярную кости • Смежные участки склероза кости могут влиять на интерпретацию результатов • Метод не чувствителен к локальным изменениям в МПК • Ограниченные данные для населения с болезнью Гоше по сравнению с пациентами с остеопорозом; таким образом, риск переломов не может быть оценен для пациентов с болезнью Гоше
МРТ	<ul style="list-style-type: none"> • Наиболее чувствительный метод для мониторинга инфильтрации костного мозга клетками Гоше 	<ul style="list-style-type: none"> • Может детализировано изображать полость костного мозга • Может также использоваться для изображения инфаркта кости, инфильтрации кости и остеонекроза 	<ul style="list-style-type: none"> • Довольно дорогой и не всегда доступный • МРТ детей в возрасте до 16 лет могут быть неверно истолкованы из-за реконверсии жирового мозга у детей и подростков
ИКМ	<ul style="list-style-type: none"> • Чувствительная техника МРТ 	<ul style="list-style-type: none"> • Показывает изменение в костном мозге при отклике на терапию 	<ul style="list-style-type: none"> • Полуколичественный, а не количественный • В осевом скелете содержится красный костный мозг, что может привести к ложноположительным результатам
QCSI	<ul style="list-style-type: none"> • Магнитно-резонансная томография с химическим сдвигом • Использует разницу в резонансных частотах между триглицеридом и водой в костном мозге 	<ul style="list-style-type: none"> • Измеряет содержание жира в костном мозге (уменьшение жира происходит при инфильтрации клетками Гоше) • Самый чувствительный количественный метод оценки костного мозга 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходим квалифицированный специалист для интерпретации результатов • На данный момент QCSI доступен всего в нескольких центрах в мире

Vom Dahl S et al. Current Med. Res. & Opinion Vol. 22, No. 6, 2006, 1045–1064. Giuffrida G et al. Adv Ther. 2014;31:1197–1212.

Оценка и мониторинг патологии костей

Оценка	Консенсус
MPT	<ul style="list-style-type: none"> • Наиболее чувствительный метод выявления инфильтрации костного мозга клетками Гоше и остеонекроза • Предоставляет качественную информацию, которую можно использовать для полуколичественной оценки степени инфильтрации костного мозга несколькими методами
Рентгенография	<ul style="list-style-type: none"> • Широко доступный и недорогой, но не должен быть единственным методом оценки заболеваний костей • Может выявлять такие костные осложнения, как переломы и бедренный остеонекроз • Результаты должны интерпретироваться рентгенологом с опытом лечения болезни Гоше, если MPT или DXA недоступны
DXA (Рентгеновская костная денситометрия)	<ul style="list-style-type: none"> • «Золотой стандарт» для количественной оценки минерального статуса кости, позволяющий опеределить минеральное содержание кости, плотность костной ткани и МПК • Для определения плотности костной ткани на фоне лечения должно пройти не менее 6 месяцев ФЗТ • Следует интерпретировать с использованием Z-показателя; снижение МПК если Z-показатель ниже -2,0 • Для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет предпочтительным параметром является T-показатель, который показывает МПК сравнительно с таковым у молодых людей • Может помочь в мониторинге МПК у детей, используя Z-показатели, полученные при сканировании поясничных позвонков и всего тела за исключением головы (не бедренной кости)
QCSI	<ul style="list-style-type: none"> • Количественный метод MPT для оценки инфильтрации костного мозга • Широко не распространен
Полуколичественные методы	<ul style="list-style-type: none"> • Следует использовать более доступную технологию, включить оценку инфильтрации клетками Гоше поясничного отдела позвоночника и бедренной кости, а также согласовать выводы с другими экспертами, в том числе с полученными из других методик • Показатель МПК рассчитывается по 6 показателям на основе MPT: 3 для поясничного отдела позвоночника (T1-взвешенный, T2-взвешенный и инфильтрационный паттерн) и 3 для бедренной кости (T1-взвешенный, T2-взвешенный и области поражения) • Метод сцинтиграфии костей с использованием технеция полезен при недоступности MPT • Дюссельдорфскую шкалу Гоше (DGS) можно использовать для оценки и мониторинга заболевания костного мозга и его осложнений в нижних конечностях. • Показатели, полученные с помощью различных методов, могут быть преобразованы в некие нормализованные показатели для правильной интерпретации результатов

Лечение костных осложнений: ключевые моменты

- ◆ Вклад висцеральных и гематологических осложнений в течение болезни хорошо известен, но костная патология болезни Гоше не так широко признана
- ◆ Мониторинг является основным компонентом помощи пациенту и установления индивидуальных терапевтических целей
 - ◆ важно установить базовый уровень пациента и оценить клинические результаты, достигнутые лечением
- ◆ Оценка костей должна быть фундаментальной частью медицинской помощи для всех пациентов с болезнью Гоше
- ◆ Ранняя диагностика имеет ключевое значение
 - ◆ лечение заболевания костей необходимо инициировать как можно раньше
 - ◆ должна быть назначена адекватная доза для предотвращения необратимых костных осложнений

Vom Dahl S et al. Current Med. Res. & Opinion Vol. 22, No. 6, 2006, 1045–1064.
 Giuffrida G et al. Adv Ther. 2014;31:1197–1212.
 Maas M, et al. Radiology. 2003;229:554–561.



Терапевтические цели и мониторинг заболевания костей

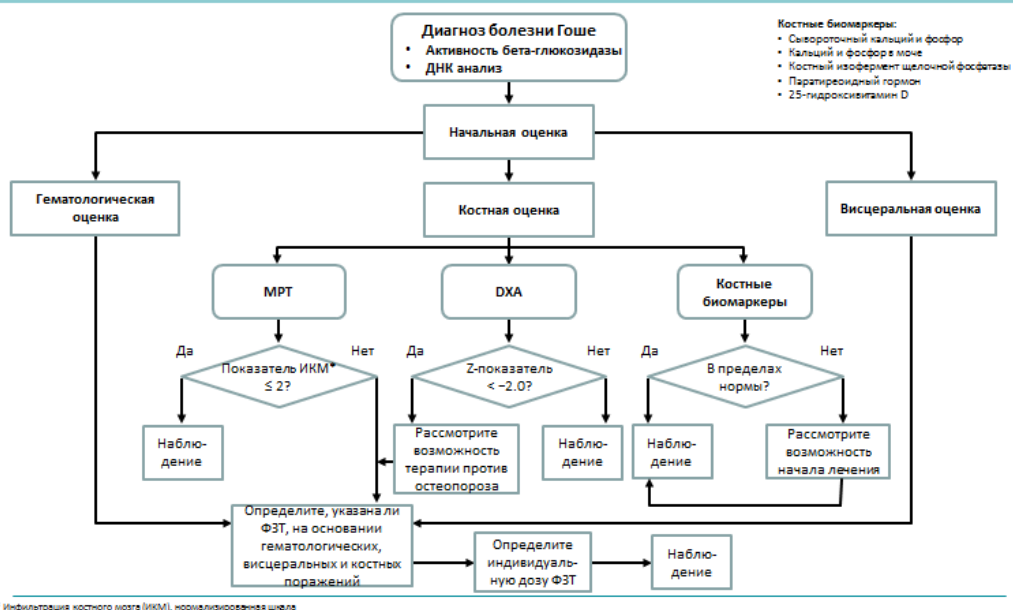
Терапевтические цели и мониторинг костной патологии

◆ Последние рекомендации консенсуса

- ◆ предотвратить необратимые повреждения костей путем ранней оценки и лечения, а также регулярного мониторинга
- ◆ стабилизировать или улучшить существующие заболевания костей; нормализация не всегда возможна
- ◆ требует мультидисциплинарного подхода
- ◆ все пациенты должны проходить постоянный рентгенологический мониторинг
- ◆ оценка:
 - улучшение на 2 балла при инфильтрации костного мозга
 - раннее улучшение обычно можно увидеть с помощью МРТ через 24-30 месяцев ФЗТ
 - увеличение минеральной плотности костей было установлено через 2 года (у детей) до 5 и более лет (у взрослых) после начала ФЗТ
- ◆ ключевые цели:
 - избавление пациента от боли, избежать инвалидизации пациента, позволяя ему вести нормальную повседневную деятельность

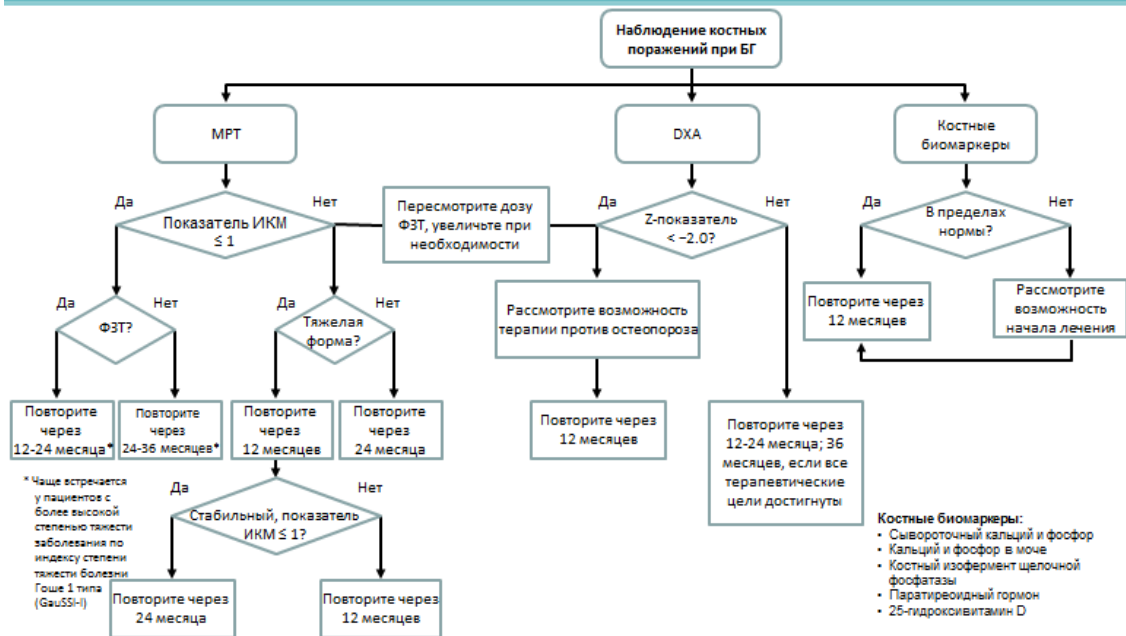
Vom Dahl S et al. Current Med. Res. & Opinion Vol. 22, No. 6, 2006, 1045–1064.

Диагностика и лечение костных проявлений болезни Гоше



Adapted from Giuffrida G et al. Adv Ther. 2014;31:1197–1212.

Мониторинг костных поражений при болезни Гоше



Adapted from Giuffrida G et al. Adv Ther. 2014;31:1197–1212.

Руководства по мониторингу Международной группы по изучению болезни Гоше (ICGG)

- ◆ **Необходим комплексный и постоянный мониторинг всех параметров заболевания, включая все аспекты заболевания костей, для внесения соответствующих корректировок дозы**
- ◆ **Доза препарата Церезим® 400 ОД (имиглуцераза)* всегда определяется индивидуально**

Мониторинг		на ФЭТ		не на ФЭТ
Все пациенты	Терапевтические цели не достигнуты	Терапевтические цели достигнуты	Другие релевантные клинические ситуации	Все пациенты
Начальная оценка**	Каждые 12 месяцев	Каждые 12-24 месяца	Со времени изменения дозы или развития серьезных клинических осложнений	Каждые 12-24 месяца
** Пациентам ≤ 14 лет также необходимо определять костный возраст				

Weinreb N et al. Semin Hematol 2004; 41(suppl 5): 15-22.
Gaucher Registry Annual Report 2010.

* Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні.
Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

Влияние заболевания костей на качество жизни пациентов

- ◆ **Поражение костей негативно влияет на качество жизни**
- ◆ **Пациенты ощущают:**
 - ◆ Костные кризы, боль в костях и переломы, более длительное время заживления, компрессионные переломы позвонков и коллапс сустава
- ◆ **Задержка роста у детей**

Пациенты в Реестре пациентов с болезнью Гоше с определенной степенью инвалидизации на исходном уровне	
Степень инвалидизации (n = 602)	%
Любой	20.8
Трудности ходьбы	12.0
Необходимость ортопедической помощи для ходьбы	7.1
Необходимость инвалидного кресла	1.2
Пациенты прикованные к постели	0.5

Wenstrup RJ. The British Journal of Radiology, 75 (Suppl. 1) (2002), A2-A12.

Charrow J, DuLisse B, Grabowski G, Weinreb N. Clin Genet. 2007;71:205-211.

Отклик на лечение костных осложнений имиглюцеразой

Фермент-заместительная терапия: исследование влияния на кости

Терапевтический эффект	Имиглюцераза		Талиглюцераза альфа		Велаглюцераза альфа	
	К-во публикаций	Длительность исследования	К-во публикаций	Длительность исследования	К-во публикаций	Длительность исследования
Снижение возникновения костных кризов	4	От 4 до 10 лет	-	-	-	-
Снижение возникновения костных болей	4	От 4 до 10 лет	-	-	-	-
Снижение возникновения остеонекроза	2	От 4 до 8,5 лет	-	-	-	-
Увеличивает минеральную плотность костной ткани	4	От 4 до 10 лет	-	-	2	4,5 лет
Улучшает состав костного мозга	2	3,5 лет	1	3 года	3	7 лет
Нормализует кривую роста у детей	2	От 3 до 8 лет	-	-	2	От 2 до 4 лет
Улучшает качество жизни у пациентов с костными проявлениями	1	4 года	-	-	-	-

1. Anderson H, et al. *Pediatrics*. 2008;122(1):104-109. 2. Deegan PK, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):28-31. 3. Charon J, et al. *Clin Genet*. 2007;71(5):28-31. 4. Cava G, et al. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(2):272-276. 5. Ma H, et al. *Am J Pediatr*. 2001;90(1):25-28. 6. De Paoli M, et al. *Blood*. 2006;108(1):450-455. 7. Lautemann K, et al. *Rad*. 2012;147(1):80-86. 8. Milroy PK, et al. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;34(1):94-97. 9. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2008;1(1):154-170. 10. Casanovi D, et al. *Pediatrics*. 1999;94(2):249-251. 11. Milroy PK, et al. *Clin Genet*. 2006;7(1):100-102. 12. Milroy PK, et al. *Clin Genet*. 2007;71(6):576-580. 13. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2008;9(4):440-445. 14. Milroy PK, et al. *Bone Marrow Res*. 2007;2011(1):1-10. 15. Milroy PK, et al. *Bone Marrow Res*. 2007;2011(1):1-10. 16. Milroy PK, et al. *Bone Marrow Res*. 2007;2011(1):1-10. 17. Milroy PK, et al. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;34(1):94-97. 18. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 19. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 20. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 21. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 22. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 23. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 24. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 25. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 26. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 27. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 28. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 29. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 30. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 31. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 32. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 33. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 34. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 35. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 36. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 37. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 38. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 39. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 40. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 41. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 42. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 43. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 44. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 45. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 46. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 47. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 48. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 49. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 50. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 51. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 52. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 53. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 54. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 55. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 56. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 57. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 58. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 59. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 60. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 61. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 62. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 63. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 64. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 65. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 66. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 67. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 68. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 69. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 70. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 71. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 72. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 73. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 74. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 75. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 76. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 77. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 78. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 79. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 80. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 81. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 82. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 83. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 84. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 85. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 86. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 87. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 88. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 89. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 90. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 91. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 92. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 93. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 94. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 95. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 96. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 97. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 98. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 99. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567. 100. Milroy PK, et al. *Am J Hematol*. 2011;90(7):560-567.

Ключевые моменты для фермент-заместительной терапии при костных проявлениях

- ◆ Ферменто-заместительная терапия (ФЗТ) является стандартом лечения болезни Гоше (БГ) 1 и 3 типов
- ◆ Доза имиглюцеразы подбирается индивидуально и основана на тяжести заболевания и наличии дополнительных факторов риска развития заболевания костей
- ◆ Костные проявления требуют длительного лечения в более высоких дозировках для достижения терапевтического эффекта
- ◆ Пациенты со значительным поражением костей или другими факторами риска должны получать терапию высокими дозами (60 ЕД/кг/каждые 2 недели)
- ◆ Молодые пациенты должны получать высокие дозы терапии, чтобы способствовать достижению адекватной пиковой минеральной плотности кости в этот критический период

Giuffrida G et al. Adv Ther. 2014;31:1197–1212.

Цели лечения заболевания костей

Пациенты	Цели	Временной период
Все пациенты	• Уменьшить или устранить боль в костях	1-2 года
	• Предотвратить костный криз	
	• Предотвратить остеонекроз и субхондриальный коллапс сустава	
Дети	• Достигнуть нормального роста и развития и идеальной или пиковой массы скелета	2 года
	• Увеличение кортикальной и трабекулярной МПК	
Взрослые	• Увеличение трабекулярной МПК	3-5 лет
	• Дальнейшее улучшение и нормализация МПК	8 лет

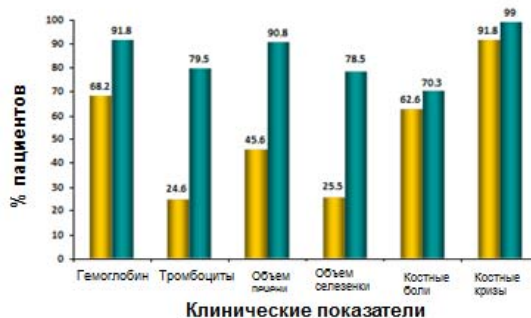
МПК: минеральная плотность кости

Pastores G, et al. Semin Hematol. 2004;41:4-14.

Wenstrup R et al. J of Bone Mineral Res 2007;22(1):119-126

В общем, цели лечения – добиться нормальной продолжительности жизни и самочувствия для пациентов с болезнью Гоше, И снизить риск клинически значимых отдаленных последствий, таких как костные осложнения

195 пациентов, достигших терапевтические цели (%) по клиническим показателям до начала лечения и через 4 года ФЗТ препаратом Церезим® 400 ОД (имиглюцераза)*:



Средняя доза имиглюцеразы за 4 года:
67.5 ± 31.7 ЕД/кг/4 недели

- ◆ **Предотвращение костных кризов (99%)**
- ◆ **Уменьшение боли в костях (70%)**
 - ◆ Постоянные боли в костях = Тяжесть необратимых костных осложнений до начала лечения
- ◆ **Коррекция симптоматической анемии (92%)**
- ◆ **Реверсия гепатомегалии (91%)**
 - ◆ Может предотвратить фиброз печени, цирроз и портальную гипертензию
- ◆ **Реверсия спленомегалии (79%)**
 - ◆ Может предотвратить иммунопролиферативные расстройства
- ◆ **Повышение количества тромбоцитов (80%)**
 - ◆ Может предотвратить риск спонтанного, посттравматического, хирургического или кровотечения при родах
 - ◆ Фиброз селезенки может ограничить ее функцию = Постоянный гиперспленизм не позволяет достичь целевого количества тромбоцитов недостижимым

Adapted from Weinreb *et al.* Am. J. Hematol. 83:890–895, 2008.

Weinreb *et al.* Am. J. Hematol. 83:890–895, 2008.

* Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

Улучшение костной патологии при ФЗТ имиглюцеразой

- ◆ **Увеличение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника и уменьшение инфильтрации костного мозга**
- ◆ **Отклик на терапию со стороны костей занимает больше времени, чем гематологические и висцеральные улучшения**
 - ◆ первый год: тяжесть, частота и продолжительность костных кризов могут уменьшиться
 - ◆ 3-5 лет: улучшение состава костного мозга и костной массы
 - ◆ 8 или более лет может понадобиться для достижения почти нормальной МПК
- ◆ **Ключевые моменты:**
 - ◆ лечение должно быть непрерывным, чтобы было достаточно времени для восстановления часто значительно пораженной кости
 - ◆ даже с начальным быстрым улучшением, для нормализации состояния костей необходимы годы терапии
 - ◆ при прерывании лечения или неоптимальном режиме терапии возможны прогрессирование заболевания костей, либо их необратимое повреждение

Wenstrup R, *et al.* J Bone Miner Res. 2007;22:119-126.

Charrow J, *et al.* Clin Genet. 2007;22:205-211.

Pastores G *et. al.* Semin Hematol 41 (suppl 5): 4-14

Долгосрочные клинические результаты терапии имиглюцеразой

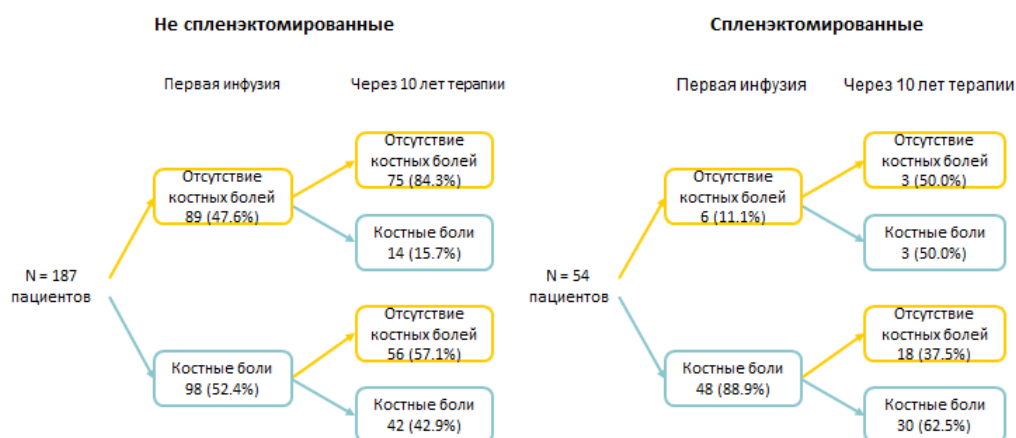
- ◆ Описаны долгосрочные клинические результаты терапии болезни Гоше препаратом Церезим® 400 ОД (имиглюцераза)*
- ◆ 757 пациентов с болезнью Гоше 1 типа, зарегистрированных в Реестре пациентов с болезнью Гоше ICGG, в течение 10 лет получали лечение имиглюцеразой**
 - ◆ 200 спленэктомированных and 557 не спленэктомированных
- ◆ Клинические улучшения гематологических, висцеральных и костных проявлений спленэктомированных и не спленэктомированных пациентов с болезнью Гоше 1 типа были устойчивыми после 10 лет лечения

Weinreb, et al. J Inherit Metab Dis. 2013;36:543-553.

* Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

** Данные также включают пациентов, принимавших препарат Ceredase (алглюцераза) до появления на рынке препарата Церезим® 400 ОД

Уменьшение костных болей на протяжении 10 лет терапии имиглюцеразой

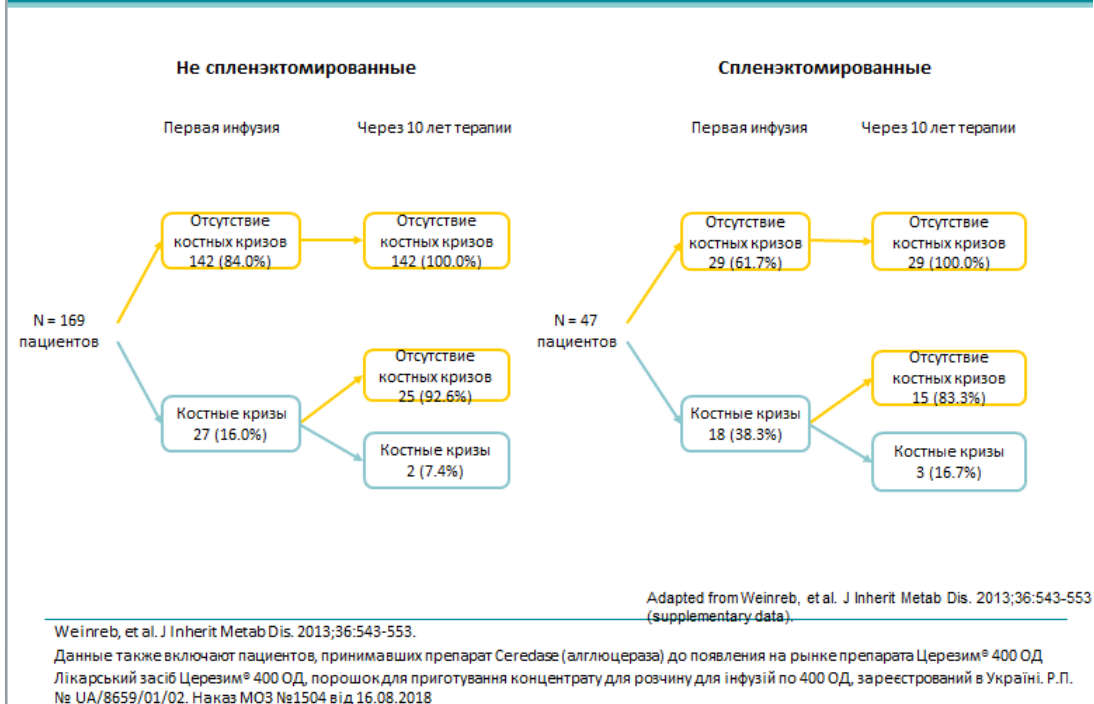


Adapted from Weinreb, et al. J Inherit Metab Dis. 2013;36:543-553 (supplementary data).

Weinreb, et al. J Inherit Metab Dis. 2013;36:543-553.

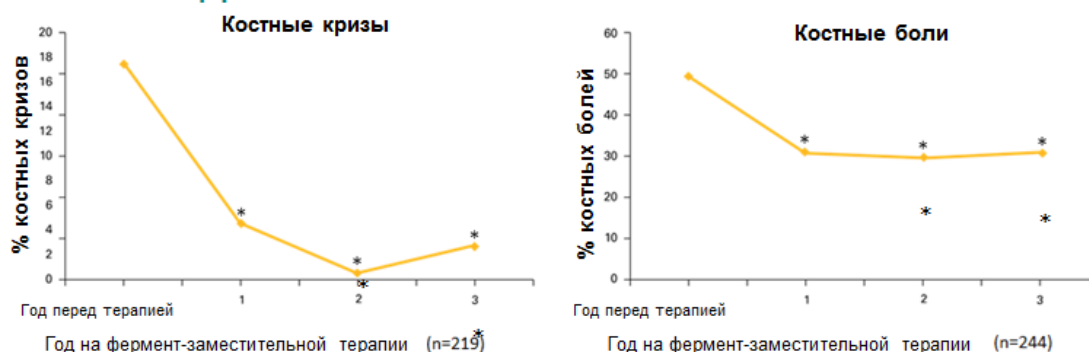
Данные также включают пациентов, принимавших препарат Ceredase (алглюцераза) до появления на рынке препарата Церезим® 400 ОД. Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

Уменьшение костных болей на протяжении 10 лет терапии имиглуцеразой



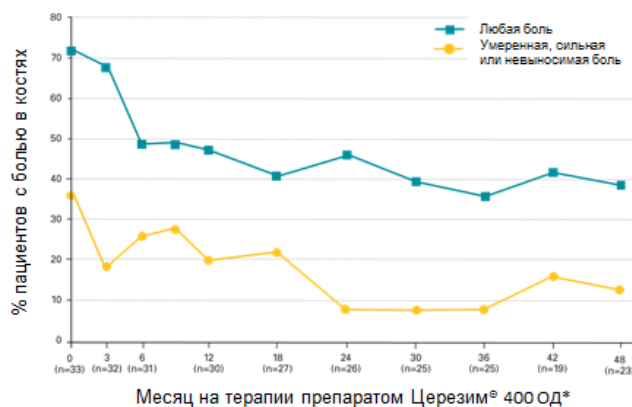
ФЗТ имиглуцеразой уменьшает костные кризы и костные боли

- ◆ За пациентами с болезнью Гоше 1 типа в Реестре пациентов с болезнью Гоше наблюдали на протяжении 4 лет
- ◆ Наблюдалось значительное ($p < 0,0001$) снижение процента пациентов с костными болями и костными кризами через 1, 2 и 3 года лечения имиглуцеразой



На фоне лечения имиглуцеразой сообщается о меньшем количестве костных болей и костных кризов

- ◆ 48-месячное проспективное нерандомизированное открытое исследование влияния ФЗТ на костную систему
- ◆ 33 ранее нелеченных пациента с одним или несколькими проявлениями костными проявлениями получали имиглуцеразу в дозе 60 ЕД/кг/2 недели
- ◆ На момент начала исследования у 13/33 (39%) пациентов были костные кризы
- ◆ Снижение уровня боли в костях становится очевидным к 3 месяцах терапии
- ◆ К 6-му месяцу ФЗТ количество пациентов с любой болью в костях снизилось с 73% до 48%



Adapted from Sims KB, et al. Clin Genet. 2008;73:430-440.

Sims KB, et al. Clin Genet. 2008;73:430-440.

* Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

Сообщается о меньшем количестве болей в костях и костных кризах на фоне лечения имиглуцеразой

Костные проявления	Пациенты с признаками, n (%)		Появление событий после исходного уровня (месяц)			
	На исходном уровне	После исходного уровня	0-12	>12-24	>24-36	>36-48
Медуллярный инфаркт	12 (36)	4 (12)	2	2	0	0
Костно-суставный некроз	2 (6)	5 (15)	4	1	0	0
Литические поражения	12 (36)	3 (9)	1	2	0	0
Переломы						
Длинной кости	1 (3)	0	0	0	0	0
Позвоночника	1 (3)	3 (9)	0	1	1	1
Костные кризы	13 (39) ^a	3 (9)	2	1	0	1

^a В анамнезе 13 пациентов были костные кризы до исходного уровня; на исходном уровне у 5 из этих пациентов наблюдались костные кризы в прошлые 2 месяца

71

Цель ФЗТ – улучшить и нормализовать минеральную плотность кости

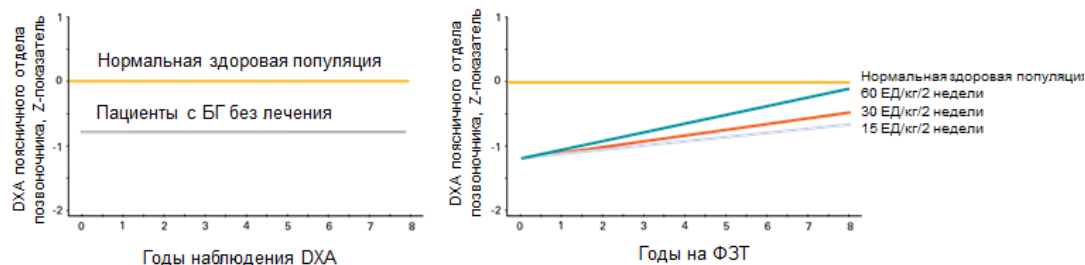
- ◆ Для нормализации МПК может потребоваться длительное лечение до 8 лет
- ◆ Существует четкий дозо-зависимый эффект
- ◆ Соответствующая доза зависит от тяжести и риска прогрессирования заболевания
- ◆ Считается, что у пациентов есть высокий риск заболевания костей при:
 - ◆ симптоматическом поражении костей,
 - ◆ значительном висцеральном или гематологическом поражении, или
 - ◆ задержке роста у детей

Wenstrup, et al. J Bone Miner Res. 2007;22:119-126.

Mistry et al. Blood Cells Mol Dis, 2011, 46(1): 66-72

Влияние ФЗТ имиглуцеразой на минеральную плотность кости

- ◆ Влияние имиглуцеразы на МПК поясничного отдела позвоночника у взрослых с болезнью Гоше 1-го типа из реестра ICGG (исследуемая популяция n = 502; n = 342 на препарате Церезим® 400 ОД*, n = 160 без лечения)
- ◆ Пациенты, получавшие имиглуцеразу в дозе 60 ЕД/кг/2 недели (n = 111), приближаются к нормальному уровню МПК после приблизительно 8 лет лечения



Wenstrup, et al. J Bone Miner Res. 2007;22:119-126.

Adapted from Wenstrup, et al. J Bone Miner Res. 2007;22:119-126.

* Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.Л. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

Ранняя диагностика и начало лечения - оптимальная пиковая масса кости у детей и молодых взрослых - данные наблюдений ICGG

Возрастная группа	Исходный уровень DEXA, средний Z-показатель ≤ -1 (поясничный отдел позвоночника)	Наблюдения DEXA, средний Z-показатель после 8-10 лет лечения имиглуцеразой
Дети (n=19)	-1.38 (95% ДИ -1.73 до -1.03)	-0.73 (95% ДИ -1.25 до -0.21)
Подростки (n=23)	-2.16 (95% ДИ -2.53 до -1.79)	-1.13 (95% ДИ -1.78 до -0.49)
Молодые взрослые (n=30)	-1.95 (95% ДИ -2.26 до -1.64)	-0.67 (95% ДИ -1.09 до -0.26)
Другие взрослые (n=68)	-1.82 (95% ДИ -2.00 до -1.63)	-1.30 (95% ДИ -1.57 до -1.04)

Adapted from Tables 5, 6, 7 & 8. Пациенты, получавшие бисфосфонаты, исключены из этого анализа.
Дети (в возрасте ≥ 5 лет до < 12 лет), подростки (≥ 12 лет до < 20 лет), молодые взрослые (≥ 20 лет до < 30 лет) и взрослые (≥ 30 лет до ≤ 50 лет).

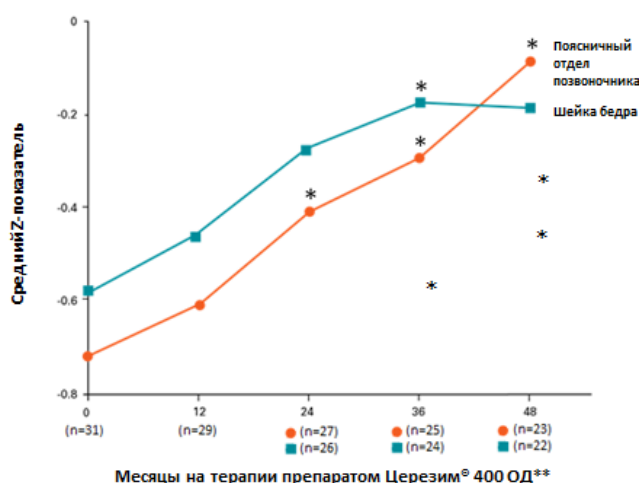
Низкий уровень МПК – обычный для болезни Гоше 1 типа, самый высокий уровень распространения – среди подростков.

Терапия имиглуцеразой привела к уменьшению остеопении во всех возрастных группах, с наибольшими улучшениями у более молодых пациентов, в период, когда достигается максимальная минеральная плотность кости.

Mistry et al. Blood Cells Mol Dis, 2011, 46(1): 66-72

Улучшение минеральной плотности костей на ФЗТ имиглуцеразой, измерение DXA

- ◆ 48-месячное проспективное, нерандомизированное, открытое исследование влияния имиглуцеразы в дозе 60 Ед/кг/2 недели на костную систему у 33 ранее нелеченных пациентов с одним или несколькими костными проявлениями
- ◆ Значительные улучшения МПК в поясничном отделе позвоночника в течение 2 лет ФЗТ имиглуцеразой в 48-месячном проспективном когортном исследовании



* Звездочки указывают на значительные изменения ($p < 0.05$).

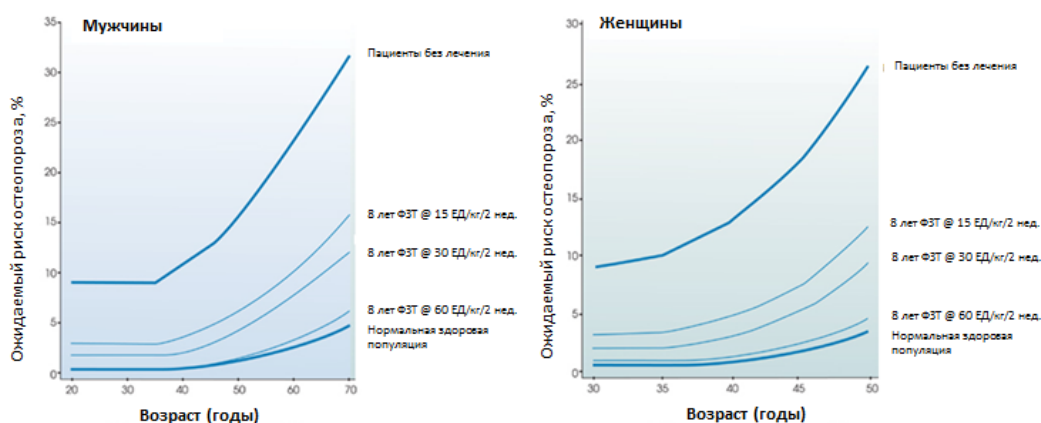
Adapted from Sims KB, et al. Clin Genet. 2008;73:430-440.

Sims KB, et al. Clin Genet. 2008;73:430-440.

** Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

Имиглюцераза снижает ожидаемый риск остеопороза

- ◆ Данные по МПК с периодом наблюдения до 8 лет были проанализированы для 160 пациентов, которые не получали ФЗТ, и для 342 пациентов, получавших ФЗТ - взрослых в Реестре пациентов с болезнью Гоше ICGG
- ◆ ФЗТ имиглюцеразой может увеличить МПК у пациентов с БГ

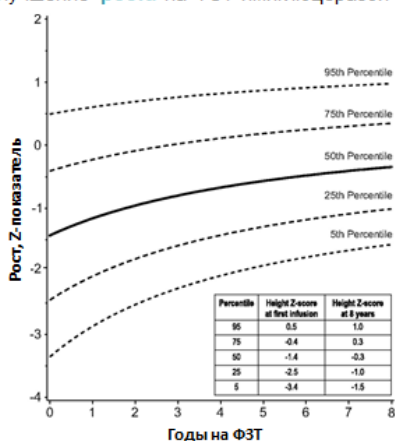


Wenstrup, et al. J Bone Miner Res. 2007;22:119-126.

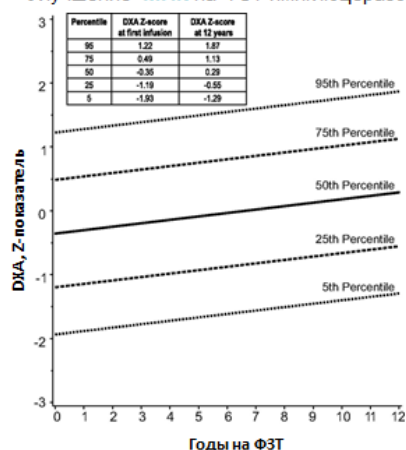
Adapted from Wenstrup, et al. J Bone Miner Res. 2007;22:119-126.

Имиглюцераза улучшает показатели роста и минеральной плотности костей у детей

Улучшение **роста** на ФЗТ имиглюцеразой



Улучшение **МПК** на ФЗТ имиглюцеразой



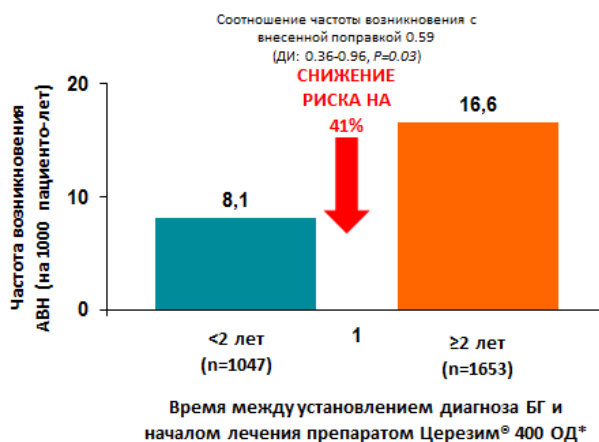
- ◆ 884 пациента на фоне лечения имиглюцеразой в течение 8 лет продемонстрировали нормализацию задержки роста и улучшение минеральной плотности костей
- ◆ Для педиатрической популяции коррекция дозы не требуется

Adapted from Andersson *et al.* Pediatrics, 122:1182-1190. 2008

Andersson *et al.* Pediatrics, 122:1182-1190. 2008

Данные также включают пациентов, принимавших препарат Ceredase (аглиглюцераза) до появления на рынке препарата Церезим® 400 ОД. Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

Уменьшение риска аваскулярного некроза (АВН) при раннем начале лечения имиглюцеразой



У пациентов, зарегистрированных в реестре ICGG, которые начали принимать имиглюцеразу в течение 2х лет после установления диагноза болезни Гоше, отмечалось снижение риска развития АВН на **41%** по сравнению с теми, кто начал лечение через 2 или больше лет после установления диагноза

Mistry, Br J Haematol 2009;147(4):561-70.

Данные также включают пациентов, принимавших препарат Ceredase (алглюцеразу) до появления на рынке препарата Церезим® 400 ОД

* Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

Остеонекроз при болезни Гоше

- ◆ **Обсервационное перекрестное исследование распространенности костных осложнений при БГ, признанных клинических факторов риска, рентгенологической визуализации, данных о качестве жизни и маркеров биохимического риска**
- ◆ **Остеонекроз был определен одним клиницистом на основе сочетания анамнеза костных кризов с рентгенологической визуализацией или наличия убедительных доказательств по МРТ или простой радиологической визуализации**

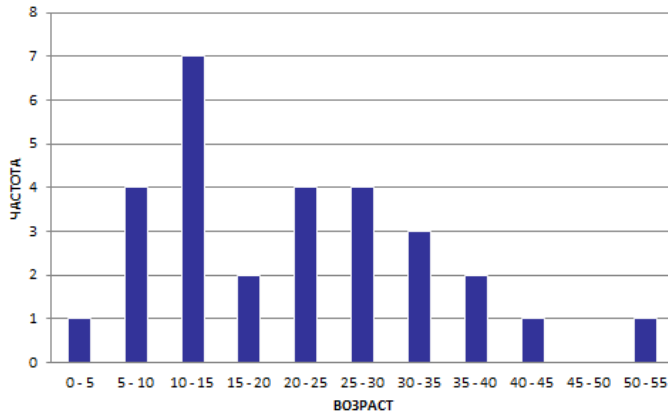
Демографическая информация о 100 взрослых пациентов с БГ	
Клинические характеристики	К-во (%)
Женский пол	60/100 (60)
Возраст (лет)*	49 (19...85)
Возраст при описании (лет)*	17 (1...63)
Болезнь Гоше 3 типа	4/100 (4)
Индекс тяжести заболевания*	10,5 (2...35)
Спленэктомированные	44/100 (44)
На ФЭТ	92/100 (92)
Длительность ФЭТ**	8,5 лет (3 мес...16 лет)

* Медиана (диапазон). ** Среднее значение (диапазон)

Распространенность костных манифестаций у 100 взрослых пациентов с болезнью Гоше		
Признаки/Симптомы	К-во пораженных/ К-во исследованных	% пораженных
Деформация в виде колб Эрленмейера	43/73	59
Остеонекроз	43/100	43
Патологические переломы	28/100	28
Проблемы с двигательной активностью	32/99	32
Остеомиелит	6/100	6
Литические поражения	4/68	6

Deegan et al, Medicine. 90(1):52-60, January 2011

Остеонекроз связан с более молодым возрастом диагностики болезни Гоше



Возникновение остеонекроза было связано с:

- младшим возрастом, в котором проявляются симптомы болезни Гоше
- младшим возрастом при установлении диагноза
- спленэктомией и
- индексом тяжести

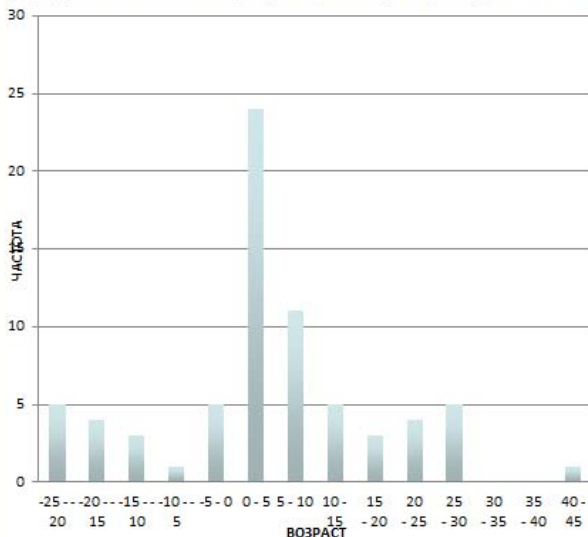
Частотная гистограмма первого эпизода остеонекроза у 41 пациента с болезнью Гоше, связанной с возрастом, в котором произошли эти эпизоды

Adapted from Deegan et al, Medicine. 90(1):52-60, January 2011

Deegan et al, Medicine. 90(1):52-60, January 2011

Эпизоды остеонекроза связаны с временем спленэктомии

Частотная гистограмма 71 эпизода остеонекроза у 28 спленэктомированных пациентов с болезнью Гоше. Время выражается в годах; 0 представляет дату отдельной спленэктомии у пациента, таким образом, эпизод, связанный с положительным числом, произошел после спленэктомии.



- У 44 спленэктомированных пациентов/ 29 пациентов был остеонекроз, и они могли предоставить даты для эпизодов.
- Даты 71 эпизода остеонекроза, связаны с датой спленэктомии
- Медиана начала остеонекроза была через 4,4 года после даты спленэктомии
- Большой пик эпизодов остеонекроза в первые 5 лет после спленэктомии

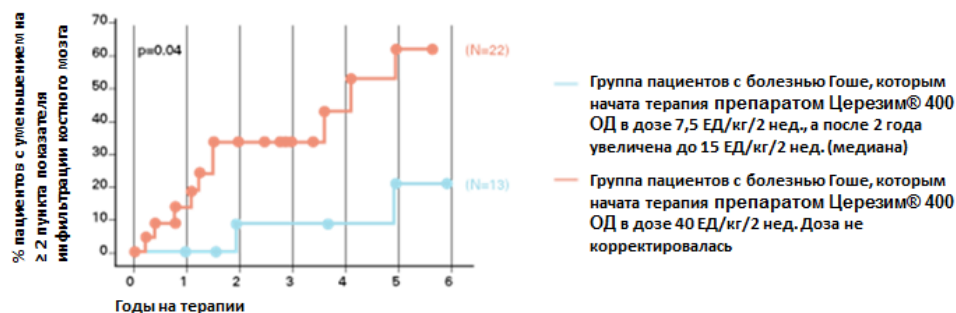
Adapted from Deegan et al, Medicine. 90(1):52-60, January 2011

Deegan et al, Medicine. 90(1):52-60, January 2011.

Дозо-зависимый эффект отклика на терапию имиглуцеразой при инфильтрации костного мозга

- ◆ Больше пациентов (с оценкой инфильтрации костного мозга ≥ 6) в когорте с более высокой дозой достигли снижения оценки на 2 балла по сравнению с пациентами в когорте с более низкой дозой после 2 лет лечения имиглуцеразой

Эффективность двух режимов ФЗТ препаратом Церезим® 400 ОД* при тяжелой инфильтрации костного мозга (показатель ИКМ 6-8 на исходном уровне) у пациентов с болезнью Гоше



Adapted from De Fost et al. Blood 2006; 108:830-835.

De Fost et al. Blood 2006; 108:830-835.

* Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

Имиглуцераза улучшает физическое и психическое здоровье пациентов с болезнью Гоше

- ◆ Влияние лечения препаратом Церезим® 400 ОД* на HRQOL[†] у 32 ранее не леченных пациентов со скелетными проявлениями
 - ◆ Четырехлетнее открытое проспективное исследование в одной когорте
 - ◆ Пациенты с подтвержденным диагнозом болезни Гоше 1 типа
- ◆ Лечение препаратом Церезим® 400 ОД оказывает положительное влияние на HRQOL у пациентов с болезнью Гоше 1 типа с костными осложнениями



Adapted from Weinreb N, et al. Clin Genet. 2007;71:576-588.

[†] HRQOL = Качество жизни, связанное со здоровьем

Weinreb N, et al. Clin Genet. 2007;71:576-588.

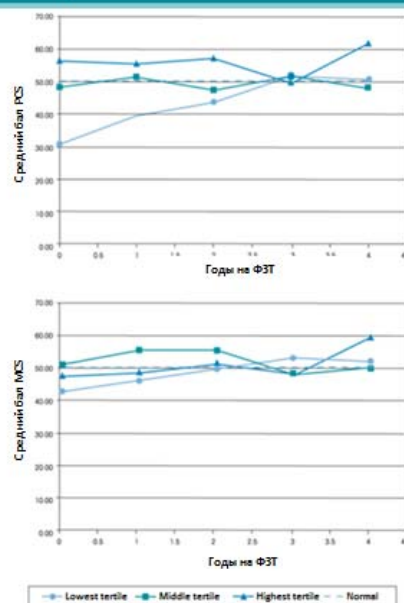
* Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

Цифры показывают сравнение баллов SF-36 между исследуемыми пациентами и нормами для населения США в соответствии с возрастом и полом 1998 г. Столбцы представляют собой показатели исследуемой популяции, а линии показывают эталонные данные населения США за 1998 г.

Имиглюцераза улучшает HRQOL со временем

◆ Значительное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, наблюдалось даже у пациентов с наиболее прогрессирующей формой БГ и самыми низкими баллами по индексу физического здоровья (PCS)

- ◆ После начала ФЗТ имиглюцеразой средний (SD) балл PCS увеличился с 30,3 (4,6) до 43,7 (10,0) через 2 года ($p = 0,016$), нормализовался через 3 года и оставался стабильным через 4 года.
- ◆ Средний балл (SD) индекса психического здоровья (MCS) у этих пациентов увеличился с 43,9 (15,5) до 49,5 (10,3) через 2 года ($p =$ незначительно) и оставался стабильным в через 4 года.



Adapted from Weinreb N, et al. Clin Genet. 2007;71:576–588.

Weinreb N, et al. Clin Genet. 2007;71:576–588.

Графики показывают изменения после начала ФЗТ суммарных баллов SF-36 по шкале PCS. Баллы PCS (выше) и баллы MCS (ниже).

Выводы

◆ Ключевые моменты

- ◆ Заболевание костей является распространенным и инвалидизирующим источником заболеваемости у пациентов с болезнью Гоше и может привести к необратимым последствиям.
- ◆ Данные реестра показали, что гематологические и висцеральные отклики на терапию препаратом Церезим® 400 ОД* (имиглюцераза) происходили быстрее, чем костные.
- ◆ Улучшение и нормализация минеральной плотности костей является важной терапевтической целью для лечения взрослых пациентов с болезнью Гоше 1 типа.

◆ Клинические данные препарата Церезим® 400 ОД из реестра Гоше показали:

- ◆ Церезим® 400 ОД уменьшает размеры селезенки и печени, улучшает или нормализует тромбоцитопению, анемию, минеральную плотность костной ткани и нагрузку на костный мозг, а также уменьшает или устраняет боль в костях и костные кризы.
- ◆ В настоящее время препарат Церезим® 400 ЕД используется 25 лет, а в регистре Гоше представлены более 5700 пациентов из более чем 60 различных стран.

Wenstrup R, et al. J Bone Miner Res. 2007;22:119-126.

Weinreb, et al. J Inherit Metab Dis. 2013;36:543-553.

* Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.Л. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018

*Наследственно обусловленные эпилепсии.
Диагностический алгоритм,
персонализированное лечение и
профилактика.*



ГРЕЧАНИНА Е.Я.

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ,
Межобластной специализированный медико-генетический центр –
центр редких (орфанных) заболеваний
Харьков, Украина
2019г.*

- Эпилепсия (Э.) одно из самых распространенных неврологических заболеваний с полиэтиологичностью, клиническим полиморфизмом и значительной распространенностью.
- Распространенность эпилепсии в общей популяции составляет 5-10 случаев на 1000, а судороги 17-20 на 1000, заболеваемость Э варьирует от 20 до 120:10000 случаев в год. По нашим данным 4:1000



- Эпилептический приступ - временный эпизод аномальной нейронной активности коры головного мозга, который очевиден как для пациента, так и для наблюдателя.
 - Аномальная активность коры: моторные, сенсорные, когнитивные нарушения;
 - нарушения, относящиеся к патологии вегетативной нервной системы.
-
- ЭП - непродолжительное явление, подобное шторму на поверхности океана, он не является ни болезнью, ни синдромом (I. Volf, 2009)
 - Генетические формы Э. могут проявляться как признак болезни (симптоматическая эпилепсия) или как самостоятельный генетический синдром, при котором имеет место конкретная эпилептическая активность на электроэнцефалограмме



- Э. не включает в себя единичные эпилептические приступы, случайно провоцируемые- фебрильные судороги, судорожные приступы, гипогликемические приступы у больных диабетом или приступы, которые имеют место при острой стадии болезни (энцефалит). Отдельные пациенты могут иметь несколько разновидностей приступа, но конкретный синдром.; при синдроме ювенильной миоклонус-эпилепсии часто имеют место генерализованные, тонико-клонические, миоклонические приступы и абсансы.



- Симптоматические эпилепсии с известными анатомическими и функциональными нарушениями в центральной нервной системе (ЦНС) включают:
 - - синдромы лисенцефалии;
 - - врожденное нарушение обмена веществ (аминоацидопатии и органические ацидурии);
 - - болезни накопления (болезнь Тея - Сакса и липофусцинозы) ;

- митохондриальні захворювання (синдром MERRF- «рвані» червоні волокна, міоклонус-епілепсія, синдром MELAS (митохондриальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди);
- змішана група нейродегенеративних захворювань (ранній дебют захворювання Гентінтона, балтійський міоклонус (21q.22.3) і захворювання Лафора, (6q.24)
- хромосомні захворювання.

Молекулярні дослідження дозволили встановити характер і локалізацію мутацій при вказаних формах симптоматических епілепсії .



- Установлено, що генетическі фактори грають ведущу роль в виникненні більшості Е.
- В молекулярній генетиці Е. виділяються два основні аспекти:
 1. Молекулярно-генетическі механізми великої групи ідіопатических Е.
 2. Молекулярна генетика численних успадкованих захворювань, супроводжуваних симптоматическою Е.



- Выделена группа каналопатий, которые объединяет не только клинически разные формы эпилепсии, но их связь с другими наследственными болезнями. Подавляющее большинство известных генов, отвечающих за Э, является генами ионных каналов - натриевых и калиевых.
- Холино- и ГАМК рецепторов.

● Поиск генетической основы эпилепсии требует от врача-генетика и невролога-генетика особой клинической проницательности при первом же знакомстве с пациентом и семьей и применения системы **1+5** :

пациент (его семья) + врач-генетик (системщик)
+врач-невролог + врач-функциональной диагностики
+врач-биохимик(цитогенетик) + врач-молекулярный диагност вместе занимаются поиском метаболической (генетической) природы заболевания



Первостепенная роль информации:

1. анамнестических данных,
2. родословной
 - родственники с эпилепсией
 - смерть детей от невыясненного неврологического заболевания
 - триггеры (травмы, ГИЭ, инфекционные заболевания, интоксикации)

- Оценка фенотипа
- соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом
- оценка офтальмологического статуса
- оценка неврологического, соматического статусов
- поиск очага инфекции
- электрофизиологическое исследование
- МРТ, МРС



Синдром Айкарди	Ретинальні лакуни
Синдром Ангельмана	Сниження пігментації хоріоїда і радужної оболонки
Церебральний дефіцит фолата	Атрофія зрительного нерва
Врожденні порушення глікозилювання	Катаракти, пігментна ретинопатія, косоглазіє
Синдром делеції 4p	Екзофтальм, аномалія Ригера, глаукома
Синдром Блоха-Сульцбергера	Порушення судин сітчатки, косоглазіє
Лізосомні захворювання накоплення	Порушення судин сітчатки, косоглазіє
Синдром Міллера-Дікера	Катаракти
Туберозний склероз	Гамартоми сітчатки ока або оптичного нерва

Мітохондріальні порушення	Катаракта, пігментна ретинопатія, оптична атрофія
Нейрофіброматоз 1 типу	Узлики Ліша, оптична гліома
Нейронний кероїдний ліпофусциноз	М'язова дегенерація, атрофія зрительного нерва
Пероксисомні захворювання (синдром Цильвегера, Рефсума)	Врожденні катаракти, гіоплазія зрительного диска, пігментна ретинопатія
Синдром Штурге-Вебера	Ангіома сітчатки, глаукома
Дефіцит сульфитоксидази / дефіцит кофактора молибдена	Дислокація хрусталика
Тетрасомія 12p	Катаракти, косоглазіє
Титросомія 13	Мікрофтальмія, колобома радужної оболонки, дисплазія сітчатки, анофтальмія, циклопія
Трисомія 18	Помутнення роговиці, колобома радужної оболонки

Генетические причины приступов

Класс генов	Ген	Синдром эпилепсии
Ионные каналы		
Натриевые каналы	SCN1A SCN1B SCN2A	GEFS+2, SMEI GEFS+1 BFNIS
Калиевые каналы	KCNA1 KCNQ2 KCNQ3	EA1с частичной эпилепсией BFNC1 BFNC2
Каналы кальция	CACNA1A CACNB4	EA2 IGE, JME
Каналы хлорида	CLCN2	IGE, LME, ECA3
Лигандзависимые каналы		
Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы	CHRNA4 CHRNB2	ADNFLE1 ADNFLE3

Генетические причины приступов

Класс генов	Ген	Синдром эпилепсии
Рецепторы GABA _A	GABRG2 GABRA1	GEFS+3, FS с ECA
Адгезивный белок/рецептор		
Обогащённый лейцином белок инактивирующий глиому	LGI1	ADPEAF
Регулятор апоптоза		
Миоклонин1	EFHC1	JME

КАНАЛОПАТИИ, ДЕФЕКТЫ РЕЦЕПТОРОВ, СТРУКТУРНЫЕ БЕЛКИ (НАРУШЕНИЕ НЕЙРОННЫХ БЕЛКОВ)

- Уникальные и важные для функционирования нейронов белки осуществляющие потенциал действия, движение заряженных ионов (натрия, калия, хлорид и кальций) могут быть источником эпилептических приступов. Функция ионных каналов модулируется рецепторами нейротрансмиттеров (ГАНГ и ацетил холин). Нарушение функций этих рецепторов приводит к изменению правильного движения ионов и это в свою очередь также вызывает эпилептический приступ.

РАННЯЯ ИНФАНТИЛЬНАЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ (РИЭЭ)

- – Синдром Отахара, представляет собой тяжелую форму эпилепсии, при которой судороги начинаются в первые месяцы жизни. Визуальные методы исследования позволяют обнаружить церебральную атрофию, поражение белого вещества мозга и дисгенезию мозолистого тела. Ген ассоциированный с РИЭЭ –ARX и CDKLS, SLC25A22 (носитель митохондриального глутамата), SPTAN1, STXBP1 (СИНТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК), ответственный за регуляцию скрепления и слияния синаптических пузырьков).

СИНДРОМ ВЕСТА

- Синдром Веста состоит из триады признаков – инфантильных спазмов, задержки развития и гипсаритмии. Манифестирует с 6 месяцев, ассоциирован с мутациями ARX, CDKLS, S1.C2SA22, SPTAN1, PLC β 1 (фосфолипаза C бета1 – сигнал ацетилхолинового рецептора), MACL2 (мембранно-ассоциированная ванилаткиназа, взаимодействующая с синаптическими белками), PNKP (полинуклеотид киназа – 3-первичная фосфатаза, ответственная за восстановление разрывов цепи ДНК, связанная с окислительным повреждением). Большое число нарушение обмена веществ, связанное с Веста: митохондриальные нарушения, врожденные нарушения гликозилирования, пероксисомальные расстройства, болезнь Менкеса, органические ацидемии, дефицит биотинидазы, глициновая энцефалопатия.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ РАНО НАЧИНАЮЩИЕСЯ ПРИСТУПЫ (ДРНП)

- Эти семейные неонатальные судороги характеризуются генерализованным и парциальными припадкам, которые появляются в первые дни жизни. Особенностью таких признаков является их спонтанная ремиссия к концу первого года жизни. Описано две группы мутаций в генах кальциевых каналов KCNQ2 и KCNQ3. Мутация KCNQ2 ассоциирована с группой BFNC1, а мутация KCNQ3 связана с группой BFNC2. Доброкачественные семейные неонатально-инфантильные судороги (ДСНИС) характеризуются приступами в первые несколько дней жизни и следующими признаками - косоглазие, мышечные подергивания, чмоканье губами, которые проходят в первый год жизни без повреждения нервной системы. Мутация FCN2A генекодирует субъединицу натриевого канала и ассоциировано с этим видом судорог. Наследование аутосомно-доминантное.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЭПИЛЕПСИЯ С ФИБРИЛЬНЫМИ ПРИСТУПАМИ + (ГЭФП+)

- ГЭФП (GEFSP+) относится к части фибрильных судорог при которых у пациентов наблюдаются постоянные фибрильные судороги в течении 6 лет или абсанции, миоклонические и атонические приступы которые проявляются в более поздний период жизни. Все 8 типов GEFSP+ вызваны мутациями в генах, кодирующих натриевые каналы: SCN1B, SCN2A, SCN1A, (GEFSP+ 1,2,7) ИЛИ gaba4 – GABRGGABtID(GEFSP + типы 3 и 5)(калиевые каналы) и SAGVALA(кальциевый канал). Мутации SASNA1A может быть также связан с семейной гемиплегической мигренью и спино-мозжечковой атаксией 6 типа(SCA6)

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ НОЧНАЯ ЛОБНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ (ADNFLE)

- ЭТОТ вид эпилепсии характеризуется не продолжительными ночными моторными судорогами, которые могут возникать при засыпании или перед пробуждением. Они характеризуются гиперкинетическими или тоническими движениями. Манифестирует в детстве и могут продолжаться всю жизнь. Иногда их путают с ночными кошмарами или расстройствами сна. Этот вид судорог ассоциирован с мутациями в генах никотининовых-холино рецепторов SHRMA2 и SHRMA4.

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ЧАСТИЧНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ СО СЛУХОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ (ADPEAF).

- ЭТА ФОРМА ЭПИЛЕПСИИ носит и другое название – аутосомно-доминантная боковая височная эпилепсия (ADLTE) при которой нарушение слуха представляет собой составную часть судорог. Слуховые симптомы могут выглядеть как неоформленные звуки (жужжание и звон) или искажение громкости. При этом типе эпилепсии возможны головные боли, головокружения, нарушения обоняния. Манифестации от 7-19 лет, ассоциирован с мутацией богатого лейцином гликома-инактивированного – 1 гена (Lg1).

Хромосомные нарушения, ассоциированные с Э.

Нарушение	Хромосомное нарушение	Клинические признаки
Синдром делеции 1p36	1p36	Микроцефалия, глубоко-поставленные глаза, плоская переносица, асимметрические уши, острый подбородок, нарушения зрения и слуха, гипотония, задержка развития, умственная отсталость
Синдром Вольфа-Хиршхорна	4p	Микроцефалия, лицо имеет сходства с передними элементами «шлема греческого воина», колобомы, расщелина губы или неба, дефекты перегородки сердца
Синдром Паллистер-Киллиана	Тетрасомия 12p	Грубые черты лица, выступающий лоб, редкие волосы, широко-расположенные глаза, Эпикантические складки, птоз, косоглазие, широкая носовая перегородка, высокое арочное небо, гипопигментация, гипотония, умственная задержка, дополнительные соски

Хромосомные нарушения, ассоциированные с Э.

Нарушение	Хромосомное нарушение	Клинические признаки
Трисомия 13		Микроцефалия, голпрозэнцефалия, микрофтальмия, нарушение сетчатки, расщелина губы или неба, врожденная болезнь сердца, полидактилия
Синдром хромосомы 14	r14	Микрогнатия, нарушения пигментаций сетчатки, нарушения кожной пигментации, гипер- или гипотония, тремор, атетоз, умственная отсталость
Синдром Ангельмана	Микроделеция 15q11.2-q13	Приобретённая микроцефалия, плоский затылок, широкий рот, прогнатия, сильная умственная задержка, неуместный смех, пролежни со сном, атаксия
Синдром Смита-Магениса	Интерстициональная делеция 17p.11.2	Брахицефалия, выступающий лоб, широкая носовая перегородка, деформация ушей, брахидактилия, сердечные нарушения, почечные нарушения

Хромосомные нарушения, ассоциированные с Э.

Нарушение	Хромосомное нарушение	Клинические признаки
Трисомия 18	R20 (часто мозаичная)	Выступающий лоб, эпикантические складки, низко-расположенные уши, микрогнатия, нарушения пигментации кожи
Синдром Миллера-Дикера	Микроделеция 17p13.3	Микроцефалия, лиссенцефалия, выступающий лоб, маленькая челюсть, неспособность глотать, сильные нарушения развития
Гипомеланоз Ito ⁵	Хромосомный мозаицизм	Односторонние или двухсторонние гипопигментированные участки, линии и пятна, нарушения нейронной миграции, глазные аномалии, тяжёлое неврологическое нарушение

- Эпилепсия- нередкий признак метаболических нарушений
 - начатое специфическое лечение метаболического нарушения в сочетании с кофакторной коррекцией в таких случаях дает выраженный эффект, неожиданно быстрый и стабильный, позволяющий отказаться от антиконвульсантов.
 - Но даже в тех случаях, когда одно специфическое лечение и не останавливает приступы и требует одновременного использования антиконвульсантного лечения, эффективность такой уточняющей диагностики очень высока: приступы легче протекают, становятся более редкими, общее состояние пациента заметно улучшается на фоне сниженной дозы антиконвульсантов. Так же считает и A.I.Volf et al (2009).
-
- Особенно важно определить метаболическую основу эпилепсии потому, что это предостерегает от тяжелых кризов вследствие недооценки негативной роли некоторых конкретных антиконвульсантов, применяемых при наличии фармакологических противопоказаний – несовместимости вальпроатов и характера биохимического профиля при митохондриальных дисфункциях. Накопленный опыт свидетельствует о том, что синдромальные эпилепсии, ассоциированные с метаболическими заболеваниями, можно разделить на 3 группы.

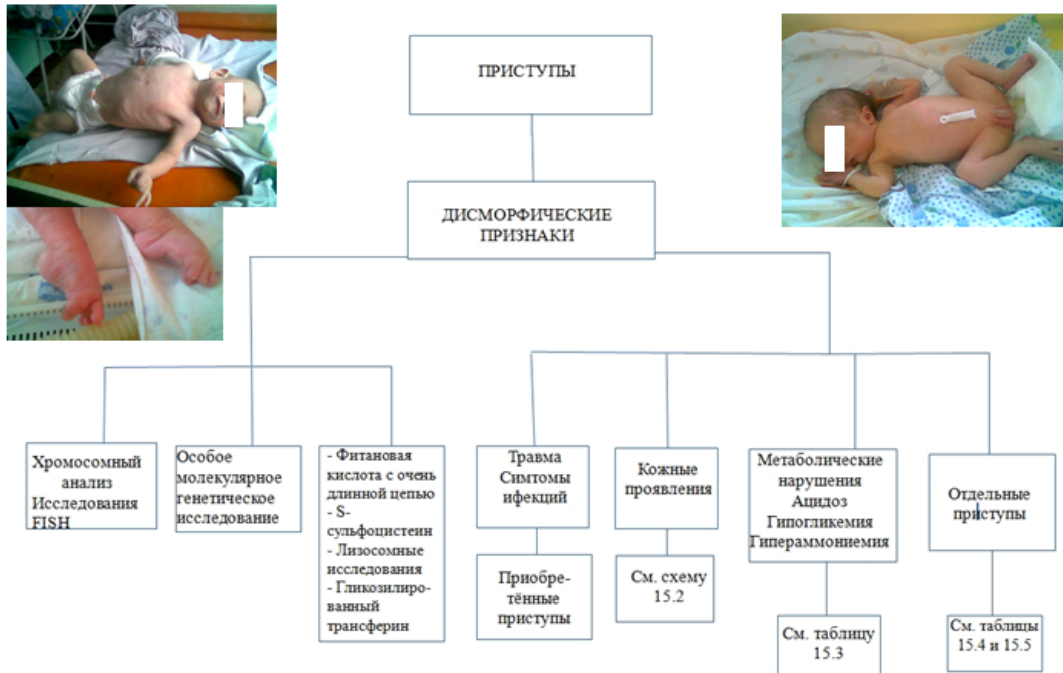
- В 1 группу входят те, для которых специфическим лечением является stop-signal, прекращающий приступы и не требующий дальнейшего использования антиконвульсантов. Их немного.
- 2 группа- наибольшее число эпилепсий, ассоциированных с метаболическими нарушениями, требуют одновременного применения специфического лечения и антиконвульсантной терапии, которая используется долго.
- 3 группа эпилепсий, для которых единственным методом лечения является антиконвульсантная терапия.

- Эпилепсия составляет существенную часть нарушений, по поводу которых в Центр и в Институт обращаются пациенты.
- Как видно из таблицы за 10 лет обследовано 676 пациентов — как детей, так и взрослых из 132 309 первично обратившихся семей.

Общее количество обследованных пациентов и случаи эпилепсий и эписиндромов 2008 – 2017

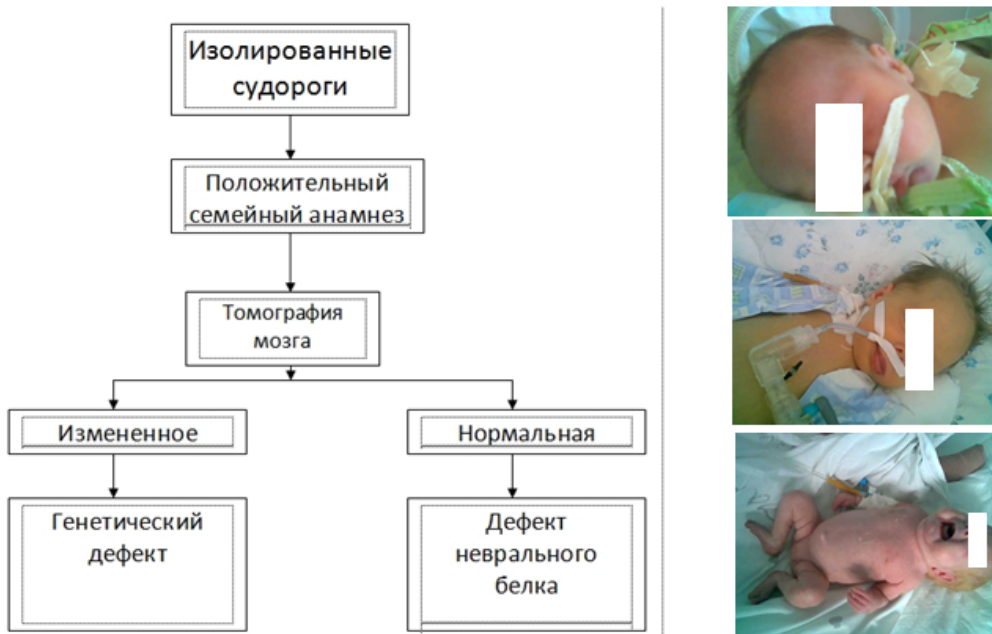
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	за 10 лет
Количество посещений	34699	35036	35041	35464	38489	38548	42060	38612	39251	37726	374926
из них первичных	18018	18746	10837	10429	11258	13867	13018	11987	12546	11603	132309
Эпилепсия											
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	за 10 лет
Дети					18	9	21	71	50	24	193
из них первично					15	6	15	27	17	0	80
Взрослые					15	18	8	19	15	10	85
из них первично					13	13	7	1	4	1	39
Всего					33	27	29	90	65	34	278
из них первично					28	19	22	28	21	1	119
Эписиндром											
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	за 10 лет
Дети					33	17	34	98	109	67	358
из них первично					27	9	26	34	27	8	131
Взрослые					5	10	9	8	5	3	40
из них первично					4	6	7	1	-	1	19
Всего					38	27	43	106	114	70	398
из них первично					31	15	33	35	27	9	150

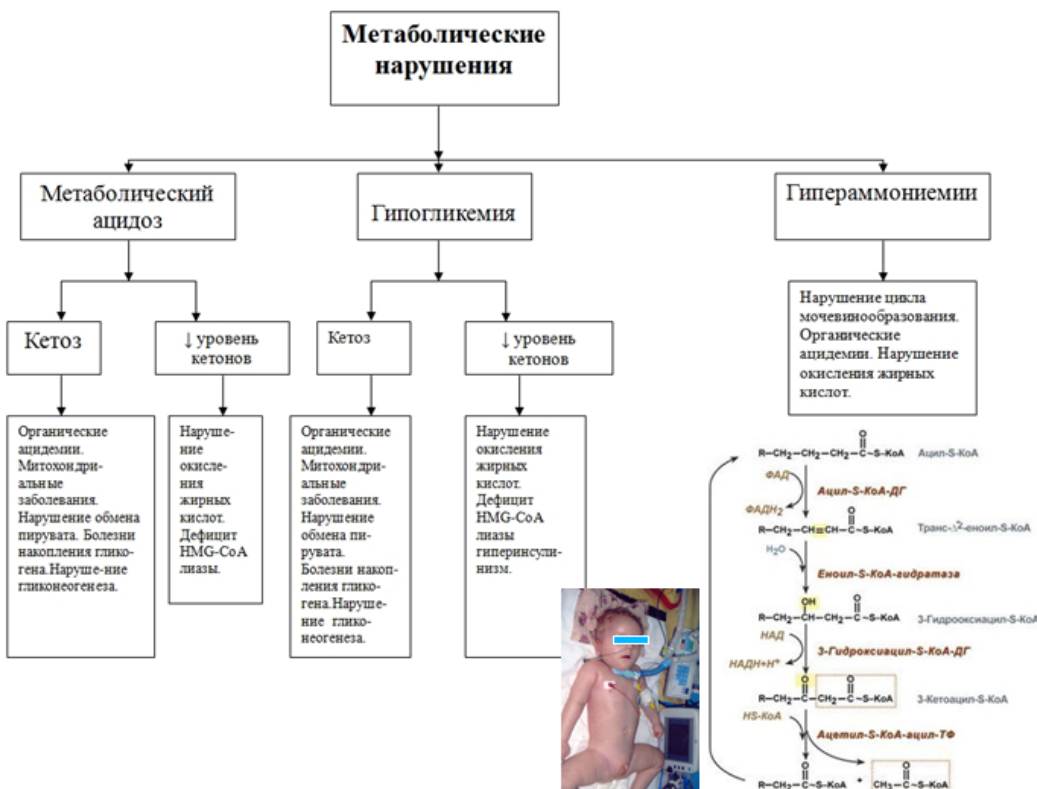
Используемый общий диагностический подход к пациенту с приступами (европейская модель)



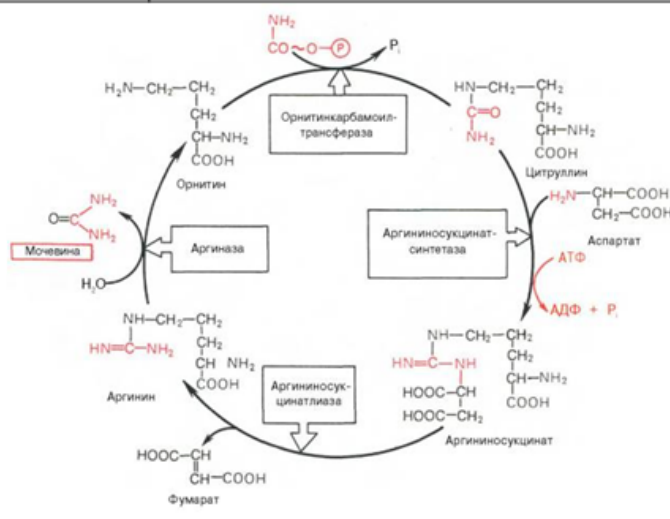
Диагностический подход к пациенту с изолированными приступами, у которого врожденная ошибка метаболизма не является

диагностическим критерием





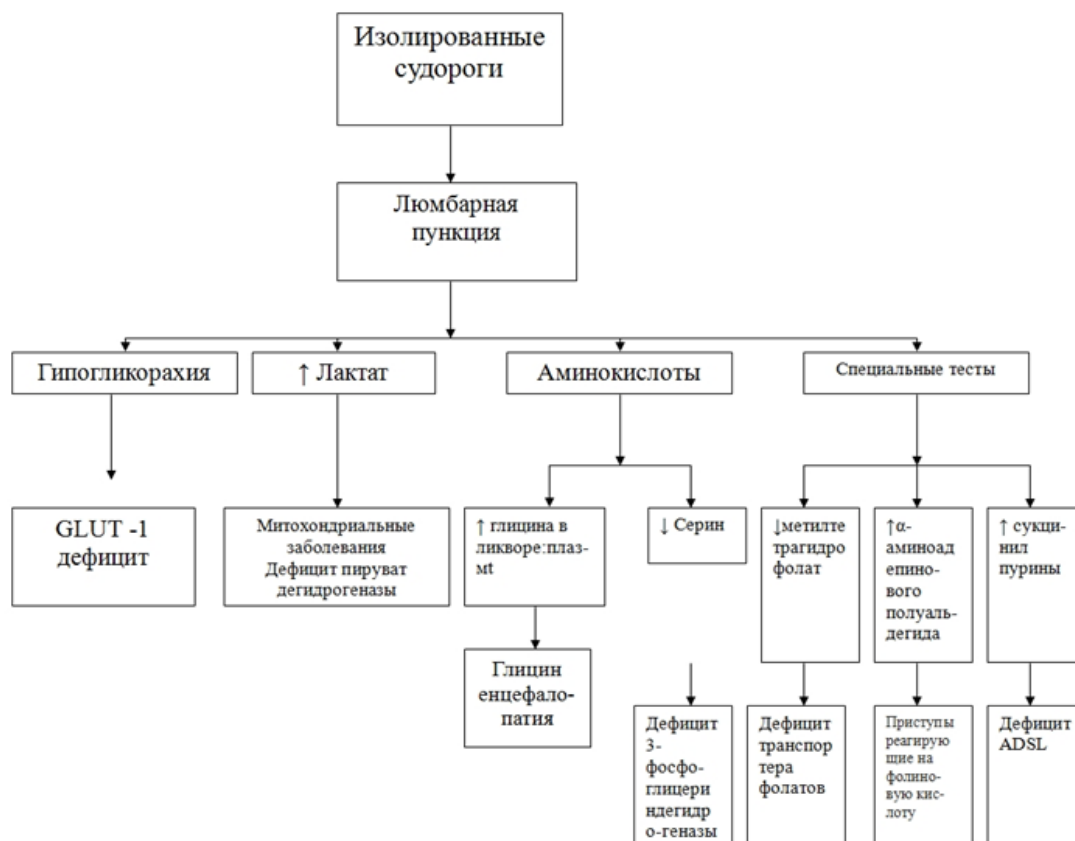
Метаболические исследования	Заболевания
Аммоний	Нарушение цикла мочевинообразования Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот
Лактат, пируват	Митохондриальные заболевания Дефицит пируват дегидрогеназы Дефицит пируват карбоксилазы Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот



Метаболические исследования	Заболевания
	Нарушение цикла мочевинообразования Болезнь кленового сиропа Глицин энцефалопатия Дефицит GABA-трансаминаз Дефицит глутамин синтетазы Органические ацидемии
Органические кислоты мочи	Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот Митохондриальные заболевания
Уровень карнитина (общий, свободный)	Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот
	Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот Митохондриальные заболевания 

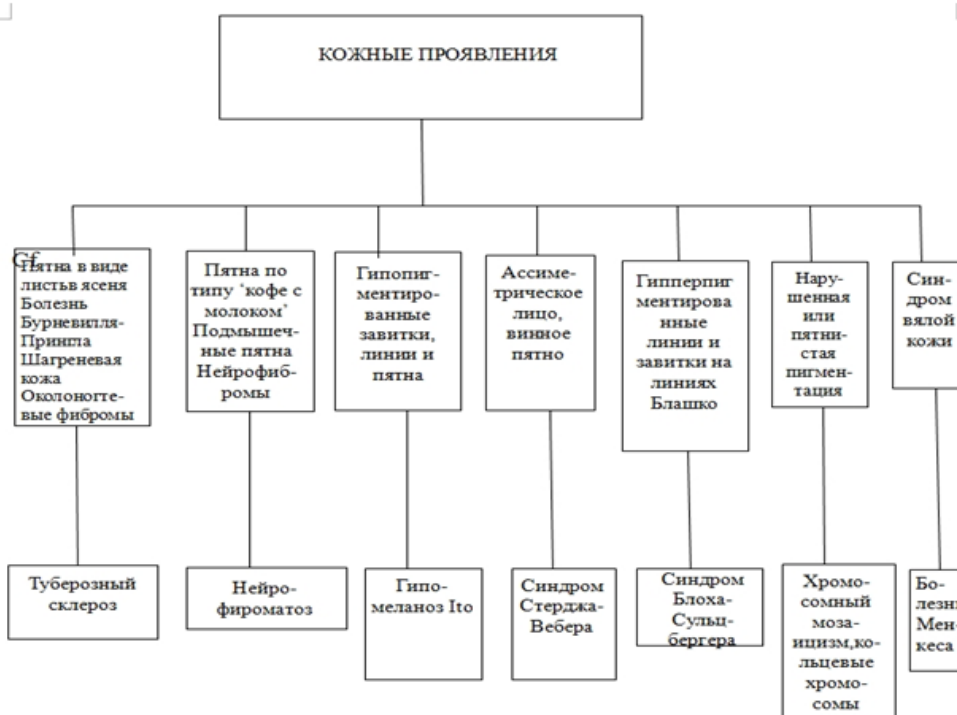
Метаболические исследования	Заболевания
Ацилкарнитиновый профиль	Органические ацидемии Нарушение окисления жирных кислот Митохондриальные заболевания
Активность биотинидазы	Дефицит биотинидазы
Плазменный гликозелированный переносчик	Врожденное заболевание гликозилирования
Плазменные очень длинно цепочечные кислоты	Пироксисомные заболевания
Плазменные и моча гуанидиноацетат, уровень креатина	AGAT дефицит GAMT дефицит Дефицит транспортеров креатинина
Плазма и/или моча S-сульфоцистеин	Дефицит сульфит оксидазы Дефицит кофакторов молибденов
Плазмы меди и церулоплазмينا	Болезнь Менкеса
Пурины и пирамидины мочи	Дефицит дегидропираимидин дегидрогеназы Дефицит аденилсукцинат лиазы

Метаболические исследования	Заболевания
Глюкоза	GLUT-1 транспортера дефицит
Аминокислоты	Аминоацидопатии
Глицин	Глицин энцефалопатия
Серин	3-фосфоглицерат дегидрогеназы дефицит
5-метилтетрагидрофолат	Церебральный фолатный дефицит
Уровень 4-аминобутировой кислоты	Дефицит GABA-трансаминазы
Сукцинилпурины	Аденилсукцинат лиаза дефицит
Культуры фибробластов для ферментной диагностики	Различные метаболические заболевания
Мышечная биопсия для гистохимических исследований, митохондриальных ферментов дыхательной цепи, ДНК анализа	Митохондриальные заболевания



Метаболические исследования	Заболевания
Лактат	Митохондриальные заболевания Дефицит пируват дегидрогеназы Дефицит пируват карбоксилазы
Глюкоза	GLUT-1 транспортера дефицит
Аминокислоты	Аминоацидопатии
Глицин	Глицин энцефалопатия
Серин	3-фосфоглицерат дегидрогеназы дефицит
5-метилтетрагидрофолат	Церебральный фолатный дефицит
Уровень 4-аминобутировой кислоты	Дефицит GABA-трансаминаз
Сукцинилпурины	Аденилсукцинат лиаза дефицит
Культуры фибробластов для ферментной диагностики	Различные метаболические заболевания
Мышечная биопсия для гистохимических исследований, митохондриальных ферментов дыхательной цепи, ДНК анализа	Митохондриальные заболевания

Диагностический подход к пациенту с приступами и кожными проявлениями



Клиническое наблюдение

Пациент А. 3,5 лет

Клинические признаки: внутриутробное слабое, редкое шевеление плода.

Период новорожденности: слабый сосательный рефлекс.

с 5 месяцев - гипотония;

- задержка психомоторного развития;

- поперхивание;

- полинейропатия;

- фимоз;

- гепатомегалия;

- криптогенный гепатит;

- спленомегалия;

- кардиомиопатия;

Продолжение

После перенесенного ОРВИ:

- перестал вставать

- регресс моторного развития

- рвота

- беспокойство

- слабость

- плаксивость

- снижение аппетита

- в 2 года 4 месяца - острое нарушение мозгового кровообращения

В фенотипе:

- снижение массы тела
- светлые волосы
- преобладание мозгового черепа над лицевым
- выступающий лоб
- открытый большой родничок
- дисморфичные черты лица
- сколиоз
- микроангиопатия ладоней и подошв
- кардиомиопатия
- гепатоспленомегалия
- мышечная гипотрофия и гипотония

Дополнительные лабораторные данные

- ВЭЖХ аминокислот — повышенный уровень цистина, тирозина
- коагулограмма — повышенный протромбиновый индекс, АЧТВ
- сниженный уровень витаминов В2, В9, В12
- лактазная недостаточность 1399СС
- MTHFR 677CT; MTRR 66GG, MTR 2756 AA, PAI 675 (5G \ 4G)

Молекулярно -генетическое исследование:

Секвенирование генов AARS2, ACAD9, AGK, ATP5E, ATP5AI, ATPAF2, BCS1L, COA5, COX10, COX14, COX15, COX20, CYCI, DN2, FBXL4, FOXRED1, DGUO, LRPPRC, MPV17, MTO1, NDUFA1, NDUFA2, NDUFA4, NDUFA9, NDUFA10, NDUFA11, NDUFAF1, NDUFAF2, NDUFAF3, NDUFAF4, NDUFAF5, NDUFAF6, NFUFB3, NFUFB9, NFUFS1, NFUFS2, NFUFS3, NFUFS4, NFUFS6, NFUFS7, NFUFS8, NDUFV1, NDUFV2, NUBPL, PDHA1, PET100, POLG, POLG2, RRM2B, SCO1, SCO2, SDHA, SLC25A4, SUCLG1, SUCLA2, SURF1, TK2, TMEM70, TWINKLE, TYMP, YARS2

У ребенка выявлена мутация:

POLG:NM002693:exon10:c.C1760T:p.P587L

POLG:NM002693:exon16:c.A2591T:p.N8641

У отца: выявлена мутация с.А 2591Т:п т8641 в гетерозиготном состоянии

У матери выявлена мутация сС1760Т пП 587L в гетерозиготном состоянии

Диагноз

Митохондриальная болезнь-
синдром Альперса. Симптоматическая
эпилепсия. Нарушение обмена
внутриклеточного кобаламина (тип E).
Лактазная недостаточность. Полиморфизм
РА1 675 (5G/4G). Феномен гено-
фенотипической синтропии.

Лечение

- Энерготропная терапия
- Коррекция нарушения обмена кобаламина
- Индивидуальный рацион питания, безлактозное питание
- Профилактика тромбофилии
- Комплексная реабилитация

Выводы:

1. Уточняющая диагностика генетических форм Э требует мультидисциплинарного подхода с позиции современной парадигмы медицины с позиции 4 P
2. Полиорганность поражения, клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность синдромальных форм Э потребовали разработки алгоритма обследования для разных клинических форм

Выводы

3. Использованный алгоритм на основе отечественной и европейской модели позволил выявить широкий спектр моногенных, хромосомных и метаболических синдромальных Э
4. Разработанный нами подход к уточняющей диагностике и характеру постоянного мониторинга за пациентами позволяет получать стойкий позитивный эффект у 1\3 пациентов с уходом от антиконвульсантной терапии; у 1\3 совместная специфическая и потивосудорожная терапия улучшают состояние, но требуют продолжения наблюдения и биохимического контроля; 1\3 дает временное улучшение и требует дальнейшего поиска мишени поражения.

Выводы

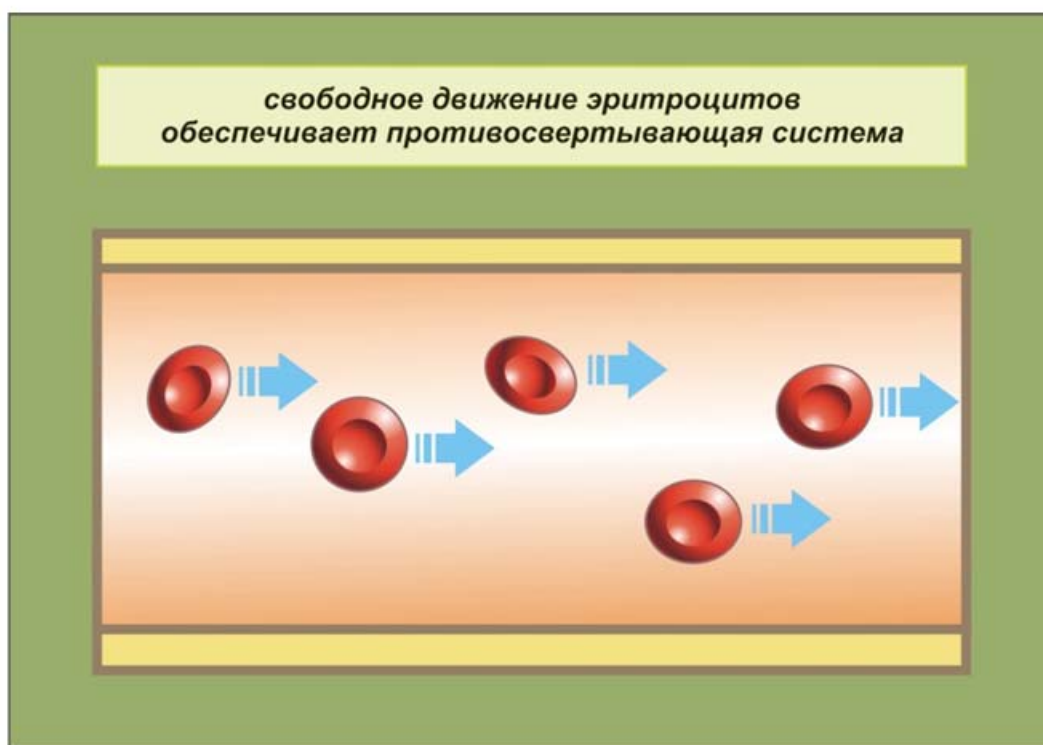
5. Особую роль в позитивных исходах, снижении степени инвалидизации играют персонализированный подход и слаженная работа команды специалистов Объединения «Геномика»



Тромбофилические состояния, популяционная индивидуальная характеристика

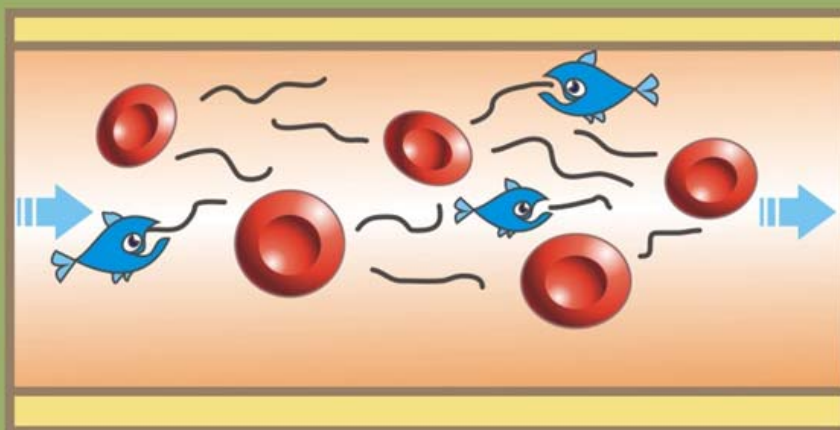
ГРЕЧАНИНА Е.Я.
*Украинский институт клинической
генетики ХНМУ,
Межобластной специализированный
медико-генетический центр – центр
редких (орфанных) заболеваний
Харьков, Украина
2019г.*

1

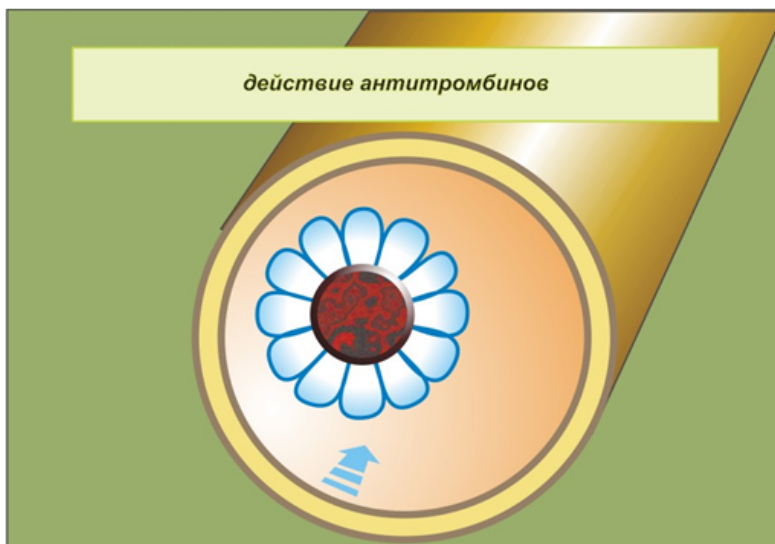


2

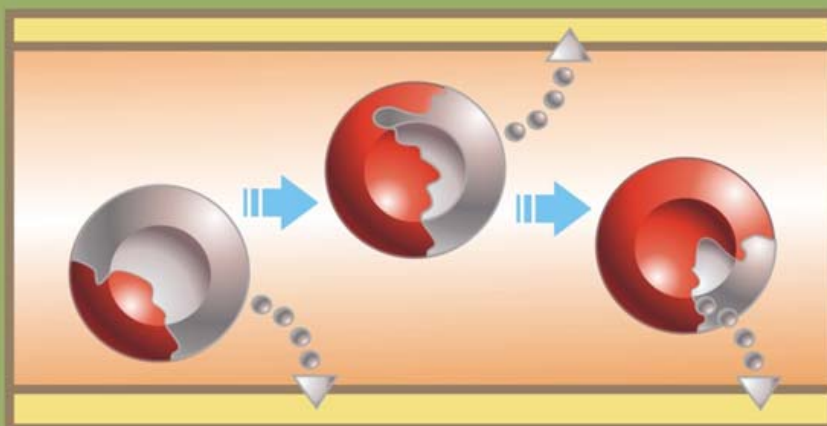
антифibrини - ингибиторы самосборки фибринов



действие антитромбинов

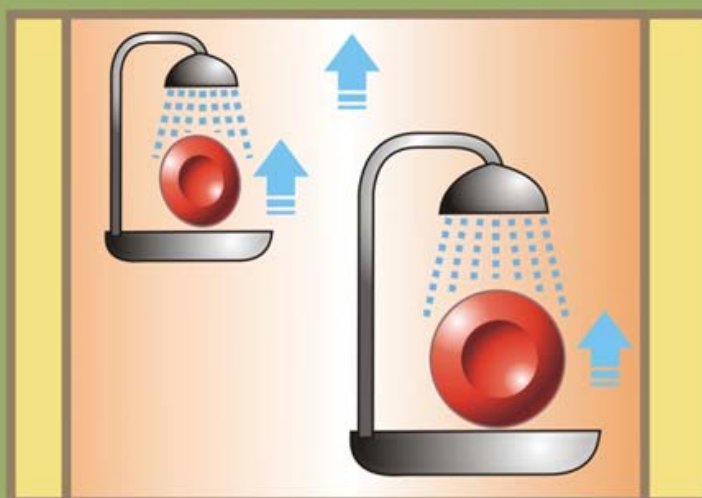


адсорбция эндотелием коагуляционных факторов



5

действие антиромбопластинов

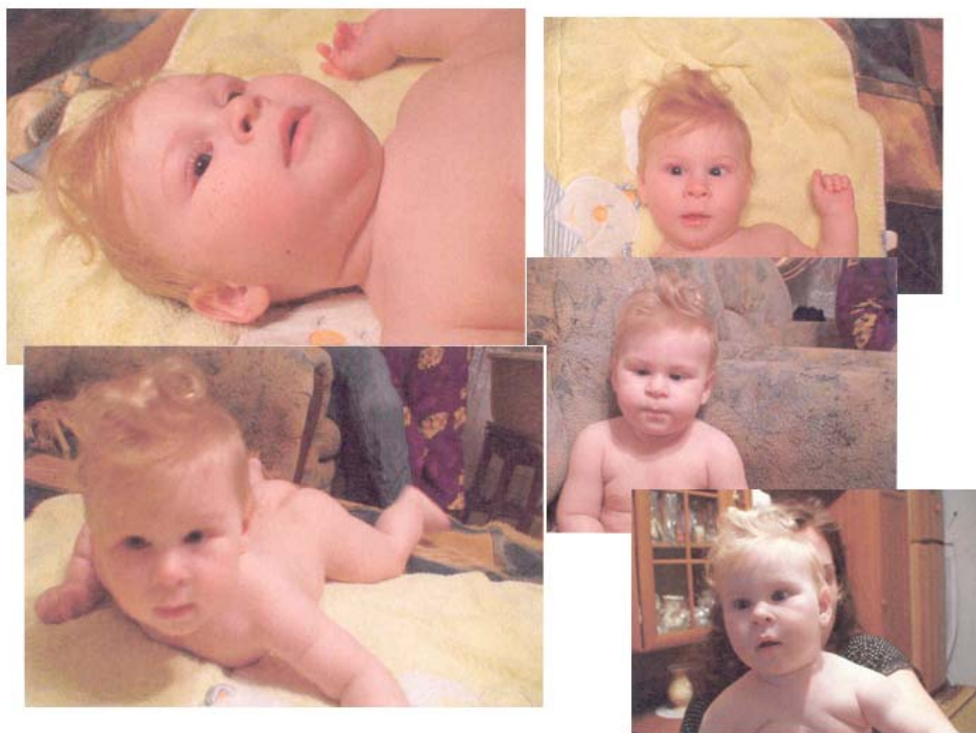




7



8



10

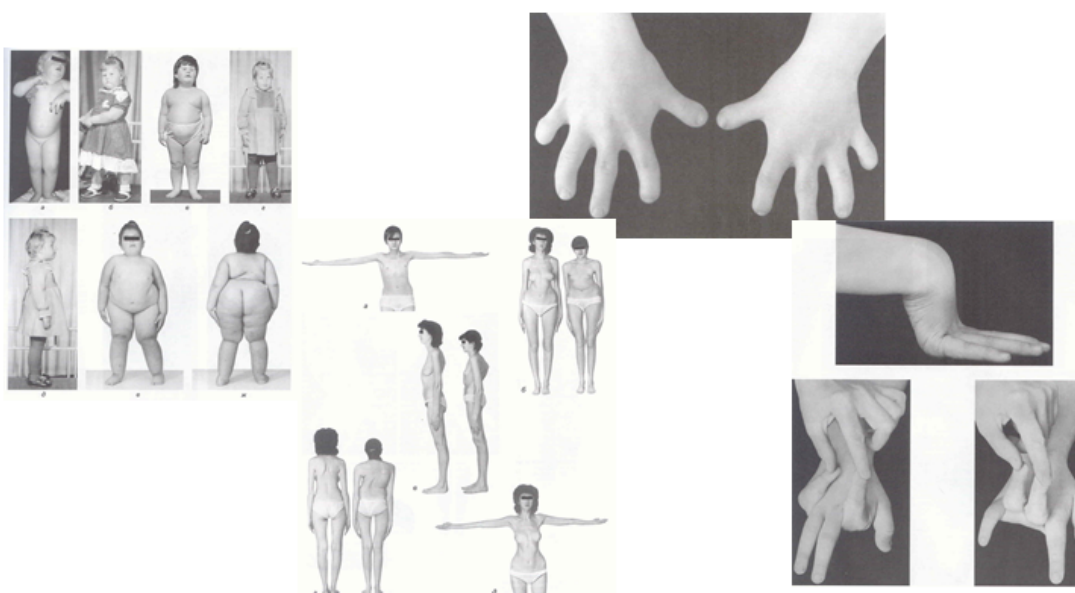
Цель работы

- Оценить эффективность ранней пре- и постнатальной диагностики тромбофилических состояний для профилактики осложнений на протяжении жизни пациента.

11

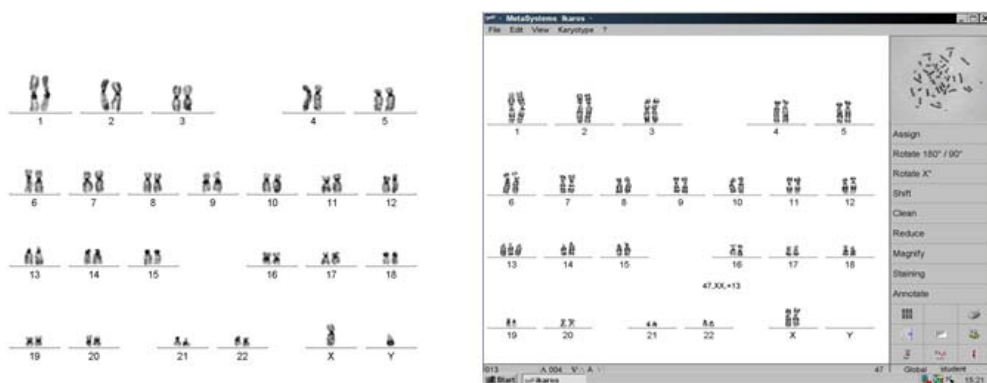
Использованы методы:

- ✓ соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом



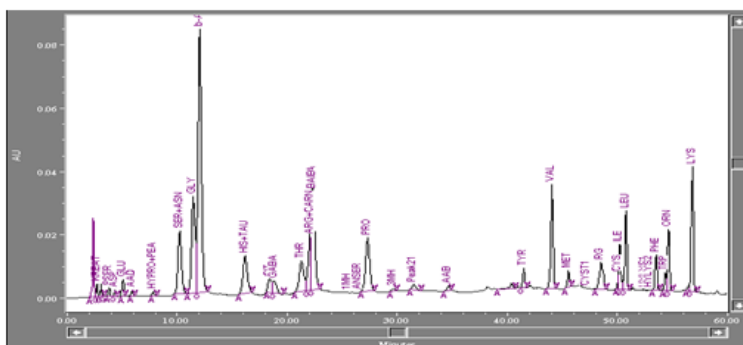
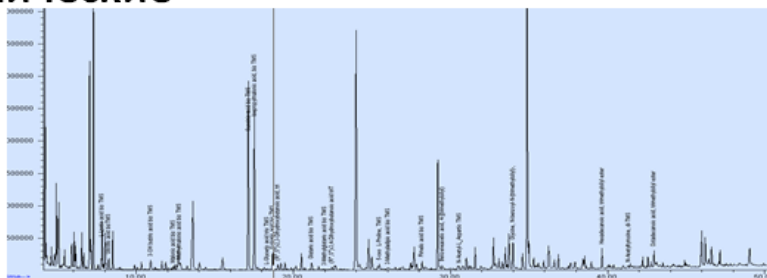
• Цитогенетические

- Культивирование лимфоцитов периферической крови



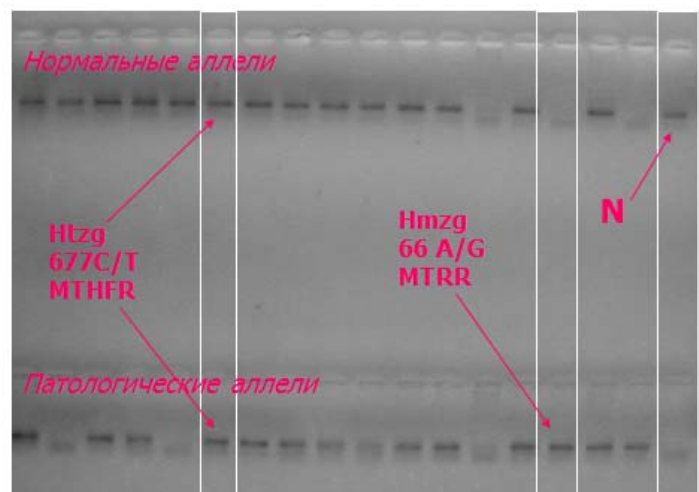
✓ биохимические

Газовая хроматография-масс-спектрометрия. Общая ионная хроматограмма органических кислот мочи



Высокоэффективная жидкостная хроматография. Профиль свободных аминокислот крови

✓ молекулярно-генетические

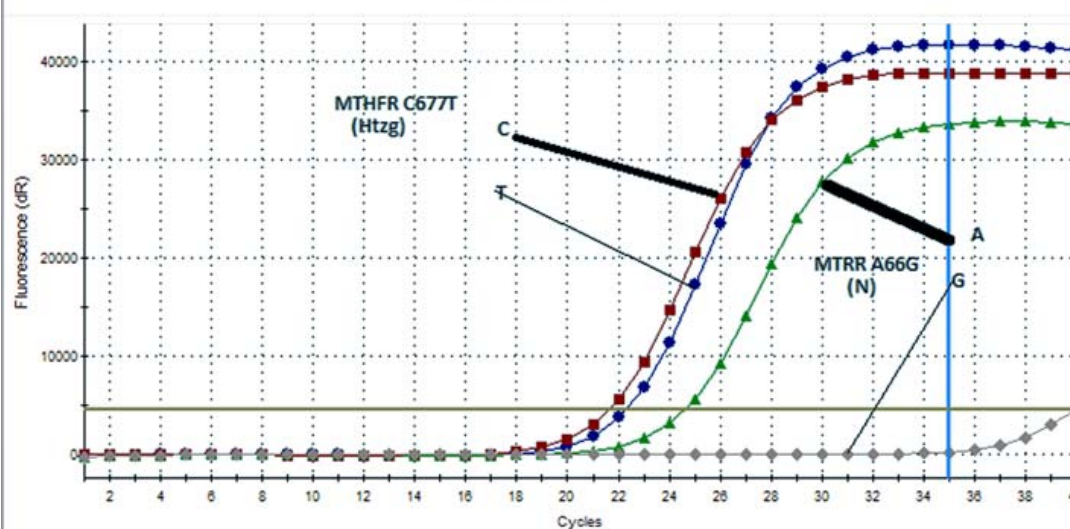


Фрагмент геля с детекцией полиморфизмов C677T и A66G генов системы фолатного цикла.

15

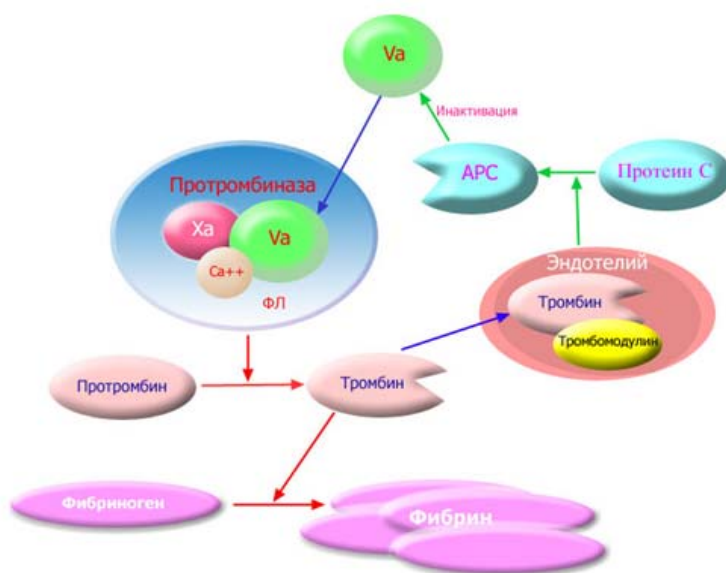
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (Real Time)

Amplification Plots



16

Тромбофилия - склонність к розвитку тромбов.



© Центр иммунологии и репродукции, 2001

17

Генетические тромбофилии

Фактор V_{Leiden} (+/-, +/+)

(резистентность фактора V к активированному протеину C)

Мутация протромбина 20210 (+/-, +/+)

Мутация в гене

метилентетрагидрофолатредуктазы (+/+)

(предрасположенность к гипергомоцистеинемии)

Мутация в гене ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (+/+)

Мутация в гене фибриногена C10034T (+/+)

Классификация

I. Точно установленные причины тромбофилии:

1. Дефицит антитромбина III (1965 г.).
2. Дефицит протеина S (1984 г.).
3. Дефицит протеина C (1987 г.).
4. Лейденовская мутация (1993г.).

19

Классификация

II. Вероятные причины тромбофилии:

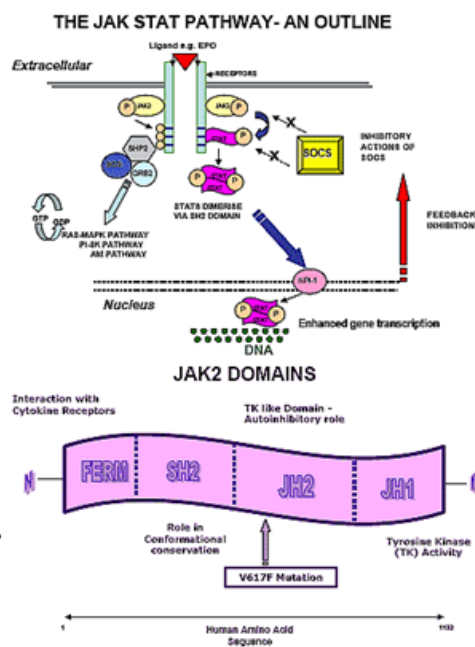
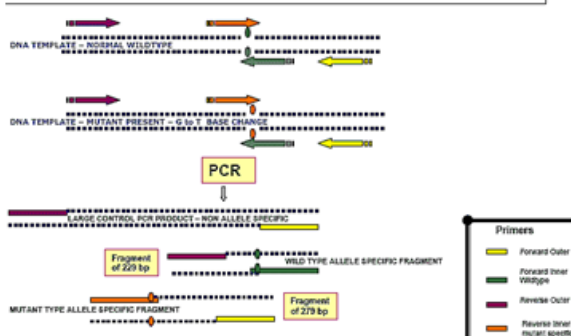
1. Дефицит плазминогена.
2. Дефицит активатора плазминогена.
3. Дефицит кофактора гепарина II.
4. Дефицит XII фактора.
5. Избыток ингибитора фибринолиза.
6. Высокий уровень гликопротеина плазмы богатого гистидином.
7. Дисфибриногенемия.
8. Гомоцистинемия.

20

Клинический пример частого миелопролиферативного нарушения, вызванное точечной мутацией V617F в гене Janus киназы

- Хромосомная аномалия (мозаичная)
- Распространенный варикоз глубоких вен конечностей нижней трети живота
- Рецидивирующие инсульты
- Патология ЖКТ
- Гипертоническая болезнь
- Сгущение крови
- Аггезия тромбоцитов
- Тромбоцитемия
- Полицитемия

Principle of Tetra Primer ARMS™ PCR in a Heterozygote with the V617F mutation



Показатель	Результат	Ед.	Диапазон нормы
ПЦР			
ПЦР. Генетика. Тромбофилия			
Ген F2-протромбин (фактор II свертывания крови)	G/G		G/G - Аллель "Нейтральный" G/A - Аллель "Риска" A/A - Аллель "Риска"
Ген F5 (фактор V свертывания крови)	G/G		G/G - Аллель "Нейтральный" G/A - Аллель "Риска" A/A - Аллель "Риска"
Ген F7 (фактор VII свертывания крови)	G/G		G/G - Аллель "Нейтральный" G/A - Аллель "Риска" A/A - Аллель "Риска"
Ген F13A1 (фактор XIII свертывания крови)	G/T		G/G - Аллель "Нейтральный" G/T - Аллель "Риска" T/T - Аллель "Риска"
Ген FGB-Фибриноген (фактор I свертывания крови)	G/A		G/G - Аллель "Нейтральный" G/A - Аллель "Риска" A/A - Аллель "Риска"
Ген Серпин1 (PAI-1)-антагонист тканевого активатора плазминогена	4G/4G		5G/5G - Аллель "Нейтральный" 5G/4G - Аллель "Риска" 4G/4G - Аллель "Риска"
Ген ITGA2-альфа2 интегрин (тромбоцитарный рецептор к коллагену)	C/T		C/C - Аллель "Нейтральный" C/T - Аллель "Риска" T/T - Аллель "Риска"
Ген ITGB3-бета интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена)	T/T		T/T - Аллель "Нейтральный" C/T - Аллель "Риска" C/C - Аллель "Риска"

Наследственные тромбофилические (гиперкоагуляционные) состояния (Rodgers, 1999)

N	Основные группы тромбофилий	Механизм тромбоза	Тип наследования	% содержания в группе
1	Дефицит или качественный дефект основных первичных антикоагулянтов	Дефицит протеина С		
1.1	Дефицит протеина С			5-6
1.2	Дефицит протеина S			5-6
1.3	Резистентность фактора V к активированному протеину С			20-60
1.4	Дефицит тромбомодулина			5 23

Дефицит антитромбина III

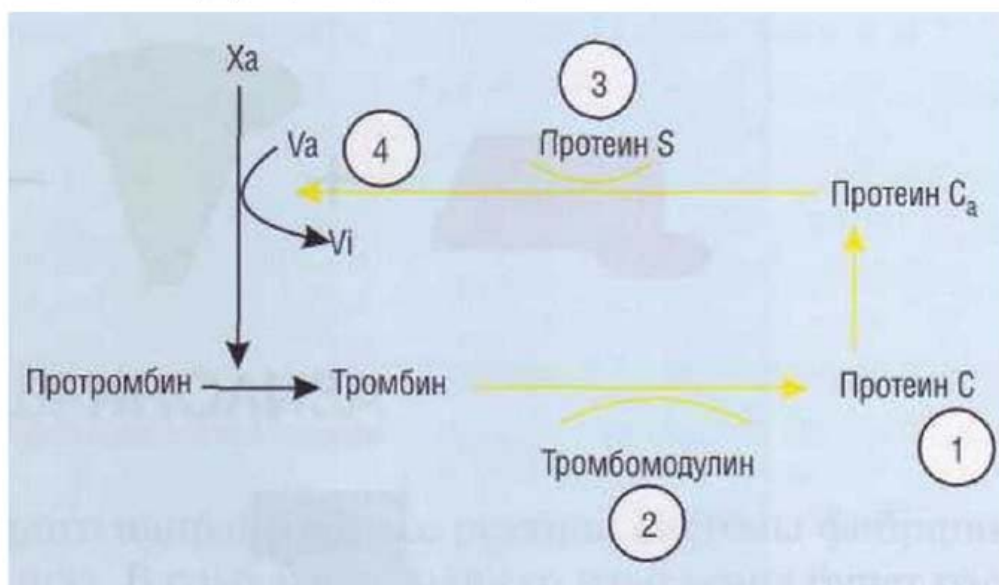


Клинические формы дефицита протеина С:

- тромбоемболии у гетерозиготных взрослых;
- неонатальная фульминантная пурпура у гомозиготных новорожденных;
- варфарин-индуцированные некрозы кожи у гетерозиготных взрослых.

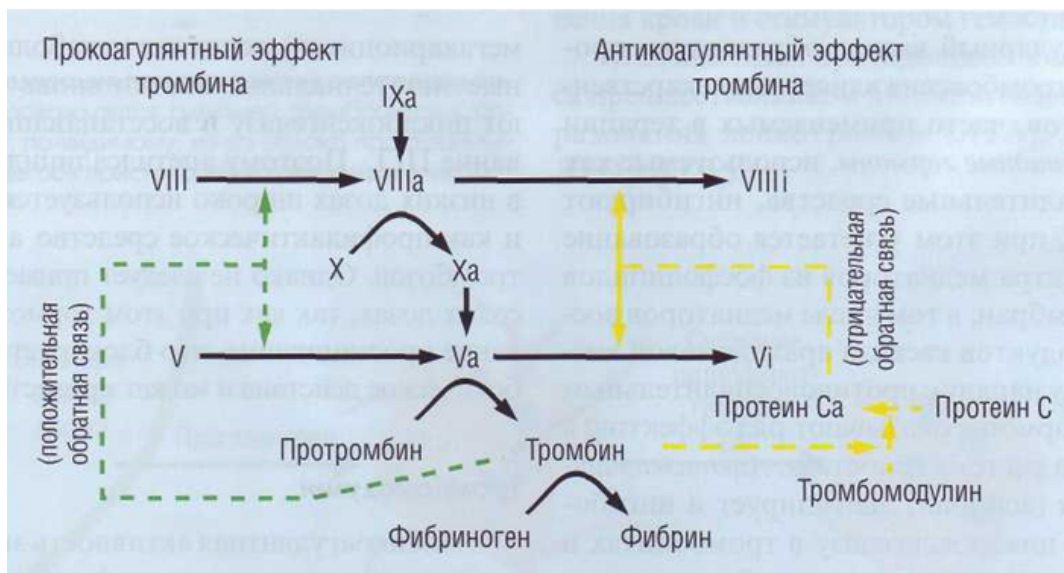
25

Дефицит протеина S



26

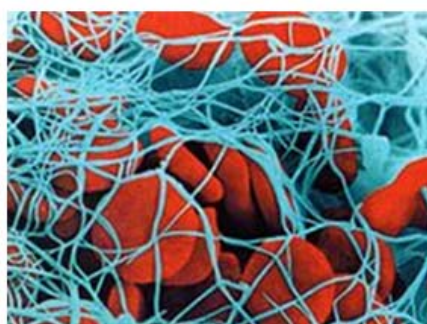
Дефицит тромбомодулина



27

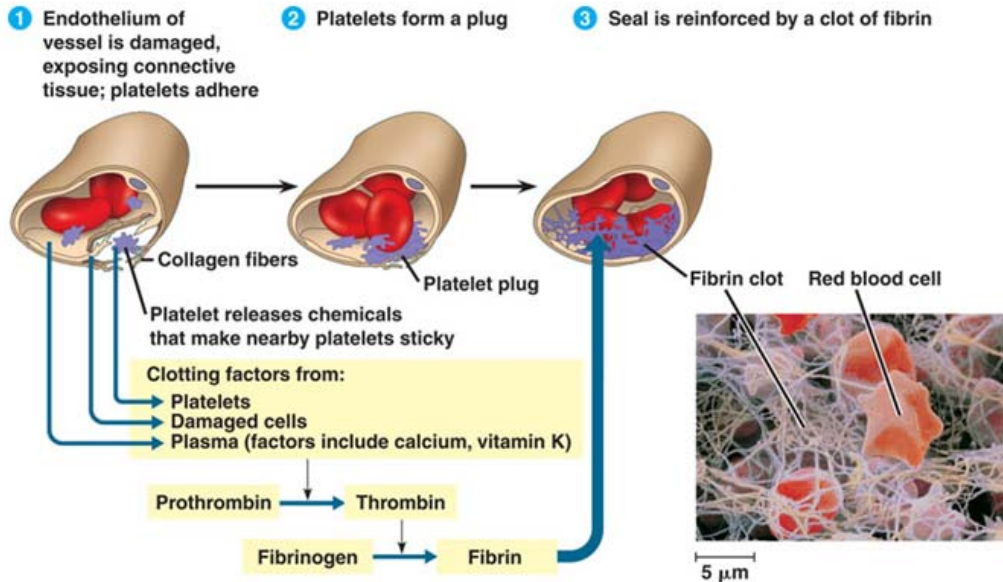
Дефицит гепаринового кофактора II

- Гепариновый кофактор II продуцируется печенью, ингибирует тромбин в присутствии гепарина или других мукополисахаридов, но значительно слабее, чем антитромбин III.



28

Мутація протромбіна



29

Дисфибриногенемия

Наследственные факторы риска флеботромбоза и ТЭЛА

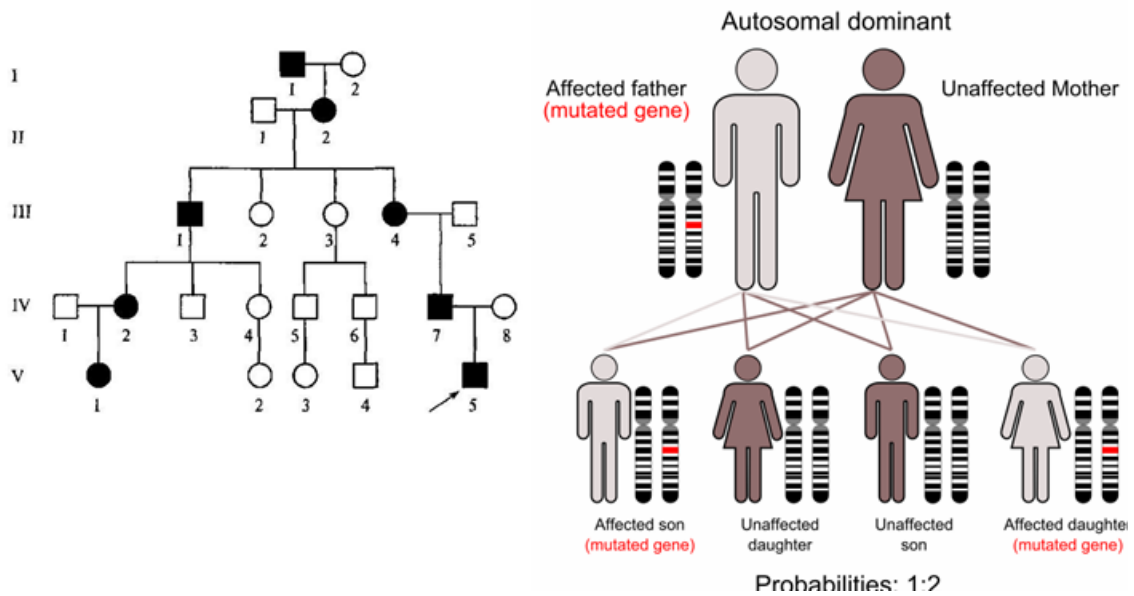
- фактор V Leiden (ARC-R);
- мутация G20210A гена протромбіна (фактор II)
- мутация с667Т гена метилентетрагідрофолат редуктазы;
- дефіцит протеїна С;
- дефіцит протеїна S;
- дефіцит антитромбіна III;
- дисфибриногенемия;
- гіпергомоцистеїнемия;
- підвищення рівня факторів VIII, IX, XI.

MySharèd

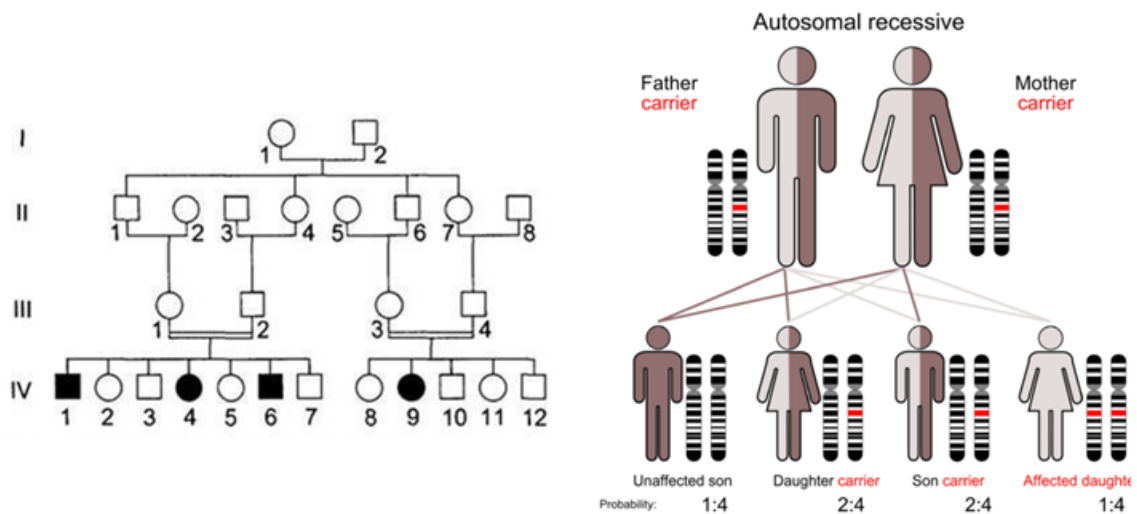
30

Діагностика вроджених (первичних) тромбофілічних состояний

Аутосомно-домінантний тип наслідування :



Аутосомно-рецесивний тип наслідування



Этапы диагностики наследственной тромбофилической болезни:

- I этап: исключение приобретенных тромбофилий;
определение наличия в крови волчаночного антикоагулянта.
- II этап: определение содержания в крови:
антитромбина III
протеина C
протеина S

33

Этапы диагностики наследственной тромбофилической болезни:

- III этап: определение содержания в крови плазминогена;
исключение дисфибриногенемии.
- IV этап: определение активности в крови тканевого активатора плазминогена и ингибитора активности плазминогена.
- V этап: определение активности кофактора II гепарина.

34

Причины вторичных тромбофилий (Окороков А.Н., 2001)

N	Основные этиологические группы приобретенных тромбофилий	Заболевания и состояния, вызывающие развитие тромбофилий
I	Заболевания сосудов	Атеросклероз артерий 1. Диабетические ангиопатии 2. Васкулиты 3. Сосудистые протезы, стенты
II	Нарушение реологии крови	1. Стаз крови (длительная иммобилизация, застойная недостаточность кровообращения) 2. Повышенная вязкость крови (истинная полицитемия, болезнь Вальденстрема, острый лейкоз, серповидно-клеточная анемия)
III	Патология тромбоцитов	1.Сахарный диабет 2.Гиперлипидемии 3.Миелопролиферативные заболевания 4.Пароксизмальная ночная гемоглобинурия 5.Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Причины вторичных тромбофилий (Окороков А.Н., 2001)

N	Основные этиологические группы приобретенных тромбофилий	Заболевания и состояния, вызывающие развитие тромбофилий
IV	Патологические изменения со стороны гемостатических протеинов	1.Операционная травма, послеоперационное состояние 2.Злокачественные новообразования 3.Беременность 4.Прием оральных контрацептивов и эстрогенов 5.Нефротический синдром
V	Антифосфолипидный синдром	
VI	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	
VII	Воспалительные заболевания толстой кишки	

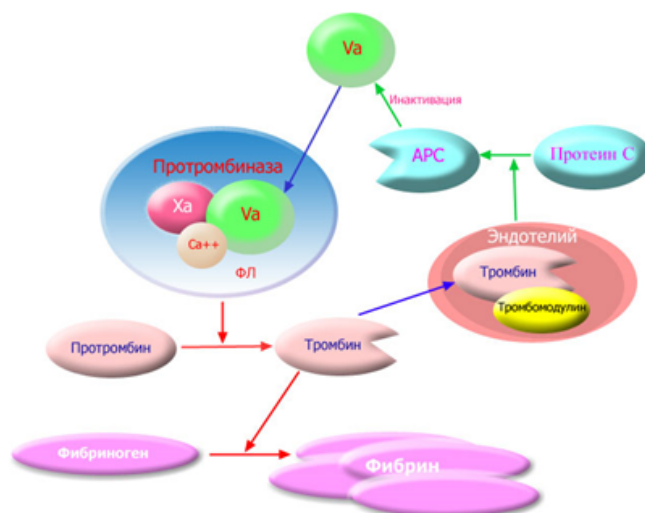
36

Лейденская мутация

G1691A (гуанин на аденин)

Arg506Gln (аргинин на глутамин)

R506Q (R-однобуквенное обозначение аргинина, Q -
однобуквенное обозначение глутамина)



37

У носителя Лейденской мутации тромбозы развиваются при:

- Беременности,
- Приеме гормональных контрацептивов,
- Повышении уровня гомоцистеина,
- Мутации MTHFR и гена протромбина,
- Наличии антифосфолипидных антител

38

Лейденская мутация и беременность

- Невынашивание беременности на ранних сроках
- Отставание в развитии плода
- Поздний гестоз
- Фетоплацентарная недостаточность
- Тромбозы плаценты

39

Профилактика осложнений

- Назначение малых доз аспирина до беременности
- Подкожные инъекции малых доз гепарина (нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов)

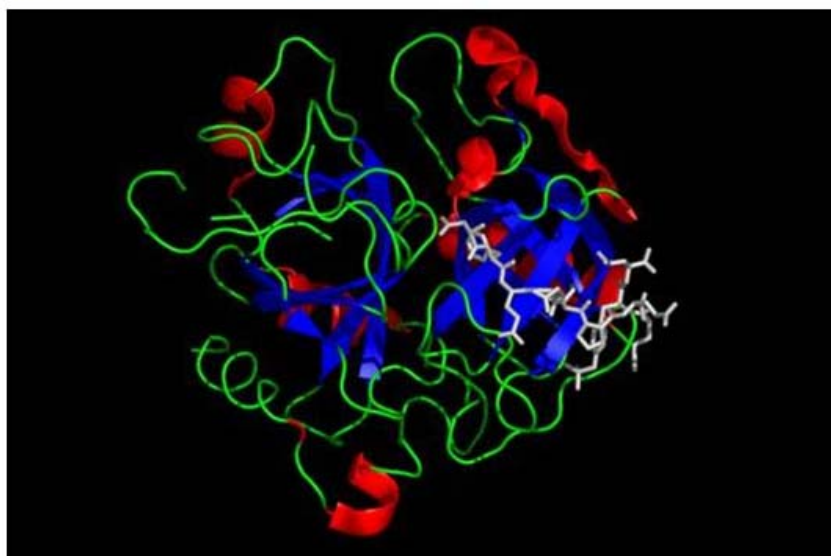
40

Лейденская мутация и гормональные контрацептивы и хирургические операции



Мутация гена протромбина G2021A

- **Замена нуклеотида гуанина на нуклеотид аденина в позиции 20210.**



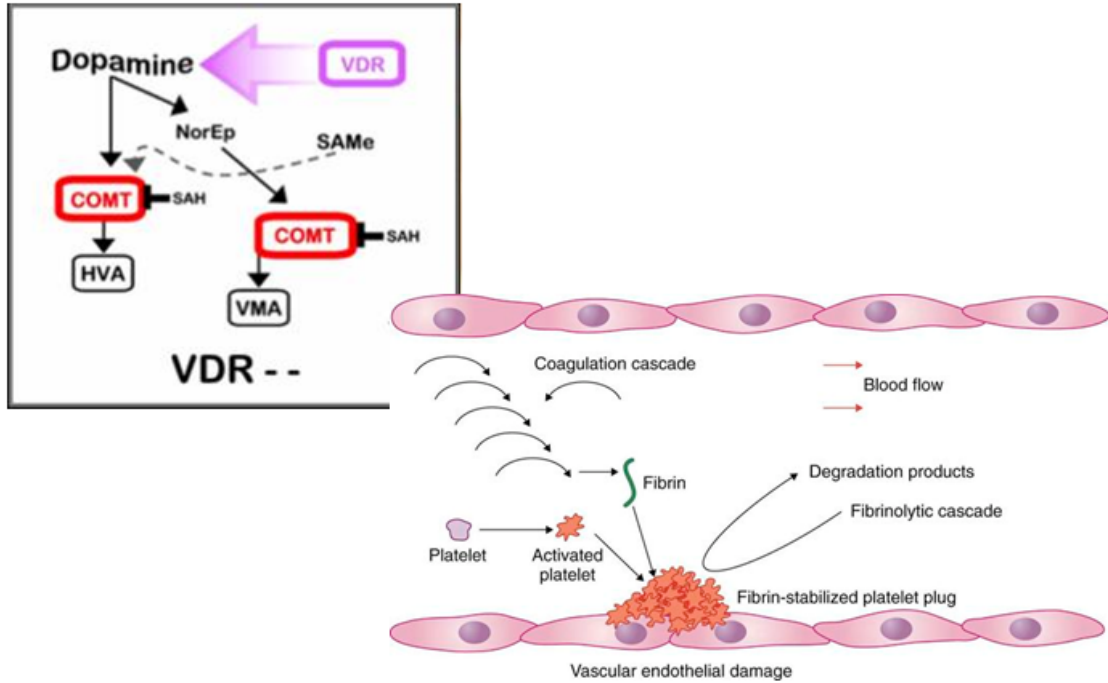
Наличие тромбофилии сопряжено с повышенным риском развития осложненной беременности (привычное невынашивание, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, поздний токсикоз (гестоз)).

43

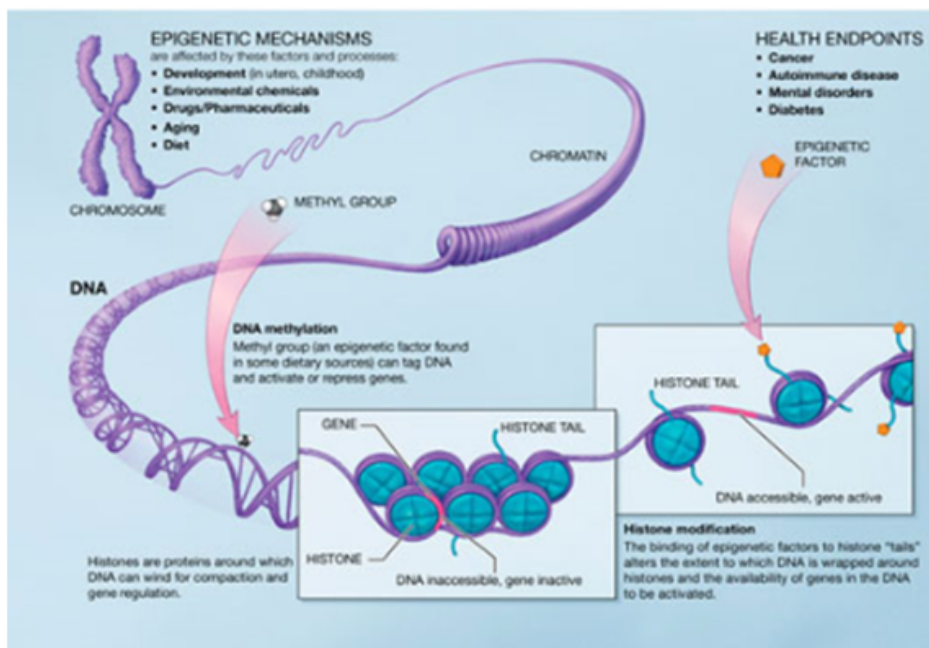
Показания для молекулярного исследования:



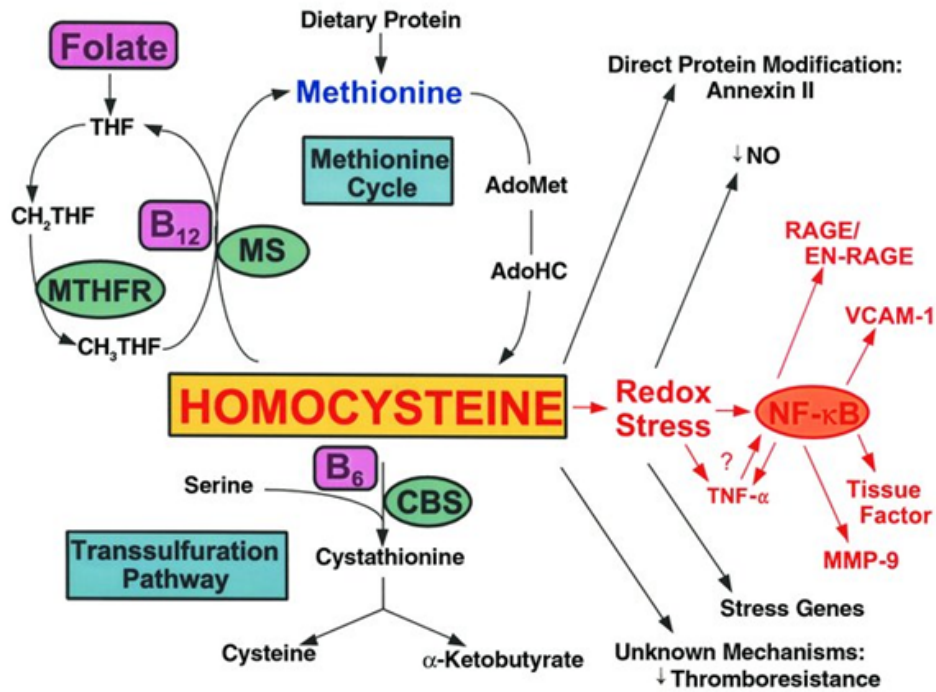
Генные маркеры наследственных тромбофилий:



This image summarizes the main mechanisms of epigenetic

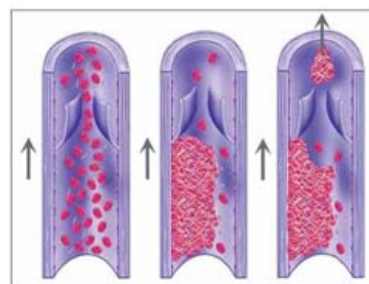


HC metabolism and vascular dysfunction



47

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОФИЛИЙ



Пациентам с повышенным риском тромбозов назначается

анти тромботический рацион по (J.Casper, 1973), исключают

- жирное мясо,
- сало,
- бобовые,
- твёрдые сорта сыра,
- жирное цельное молоко,
- листовые овощи (шпинат, сельдерей, петрушка).



Продукты, способствующие снижению свёртываемости крови:

- морепродукты,
- корнеплоды, ягоды (клюква, брусника, виноград, калина, черноплодная рябина);
- сухофрукты (инжир, финики, чернослив, курага, изюм),
- морская капуста,
- имбирь.



При беременности с наследственной тромбофилией необходимо:

- Нормализация труда (ликвидация длительного стояния, подъема тяжести)
- Ношение эластичных бинтов или медицинского компрессионного трикотажа
- Поднимать лежа на кровати ноги на 10 – 15 см
- Лечебная физкультура
- Самомассаж
- Плавание
- Рациональное питание, исключающее прием острой и жирной пищи
- Фитотерапия
- Электромагнитная терапия.



Таблица 1.

Дозы НМГ, рекомендуемые для профилактики и лечения тромбозмболических осложнений во время беременности

Препарат НМГ МФН / КФН*	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Эноксапарин натрия/ Гемапаксан, Клексан, Ловенокс	40 мг 1 раз в день	40 мг 2 раза в день	1 мг/кг 2 раза в день или 1,5мг/кг 1 раз в сутки
Далтепарин натрия / Фрагмин	5000 ЕД 1 раз в день	5000 ЕД 2 раза в день	200 ЕД/кг 1 раз в сутки или 100 ЕД/кг 2 раза в сутки (максимум 180 мг/сутки)
Надропарин кальция/ Фраксипарин	0,3 мл 1 раз в сутки	40-60 ЕД/кг/сутки	200 ЕД/кг/сутки. При весе менее 50 кг — 4100 ЕД/0,3 мл; 50-70 кг — 6150 ЕД/0,4 мл, более 70 кг — 9200 ЕД/0,6 мл — 2 раза в сутки (максимум 17 000 ЕД/сутки)
Тинзапарин / Инноген	3500 ЕД/сутки	50-75 ЕД/кг/сутки	175 ЕД/кг 1 раз в день (максимум 18000 ЕД/сутки)
Ревипарин / Кливарин	1750 ЕД/сутки	4200 ЕД 2 раза в сутки	При весе 45-69 кг — 4200 ЕД; более 70 кг — 6300 ЕД 2 раза в сутки.

*Препараты, зарегистрированные в РФ, разрешены к применению у беременных; МФН — международное фармацевтическое название действующего вещества; КФН — коммерческое фармацевтическое название препарата

51

При лечении тромбофилии необходимо определить:

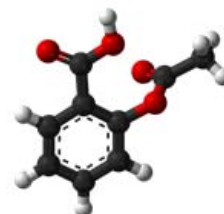
1. Какой тип тромбофилии имеется у пациента (некоторые из них имеют более высокий риск тромбообразования, чем другие)?
2. Возраст, вес, образ жизни и другие заболевания у пациента.
3. Настоящая беременность или недавние роды.
4. Образование тромбов в анамнезе.
5. Наследственный анамнез по тромбообразованию.

52

Возможные методы лечения тромбофилии

:

1. Низкие дозы аспирина.
2. Лечение антикоагулянтами.
3. Предотвращение новых агрегаций:
 - при наличии тромба, чтобы предотвратить еще один;
 - при высоком риске образования тромба;
 - в случае беременности, в течение 6 недель после родов, или в случае вынужденного неподвижного образа жизни в течение длительного периода.



Беременность 28-29 недель. Полиорганный тромбоз у плода.



Варикозно расширен
брюшной отдел пупочной вены



Гиперплазия плаценты



Мальформация пуповинных сосудов



Переваскулярная инфильтрация печени,
Расширение петель толстого кишечника,
повышенная эхогенность эндотелия

продолжение



55



56

НАБЛЮДЕНИЕ II

Семейная форма гипергомоцистинурии (четверо детей погибло в перинатальном периоде от патологии ЦНС и сосудов).

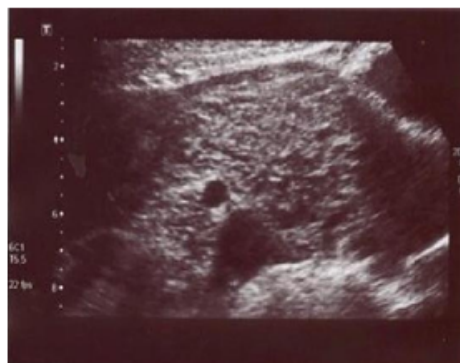
После лечения родилось 3-е здоровых детей, 1 с легкой формой гипергомоцистинурии.

На сонограммах представлены особенности выявленные пренатально при УЗИ этой беременной во II-III триместрах. Беременность 33-34 недели. сосудистые изменения в плаценте. Расширена пупочная вена. Повышена эхогенность эндотелия кишечника.

57

НАБЛЮДЕНИЕ





59



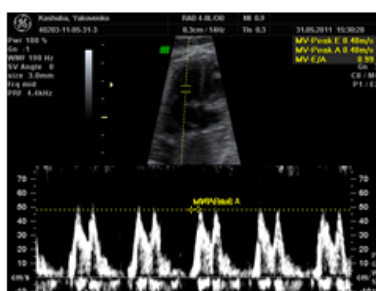
сосудистые изменения в плаценте



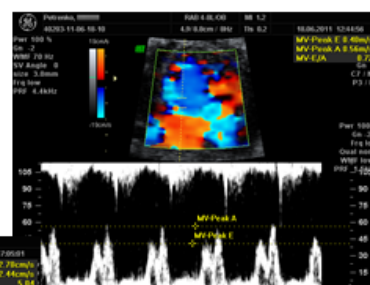
Стенка матки

У беременной нарушение реметилирования метионина,
гипергомоцистеинемия, синдром гиперкоагуляции.
Беременность 20-21 недель.

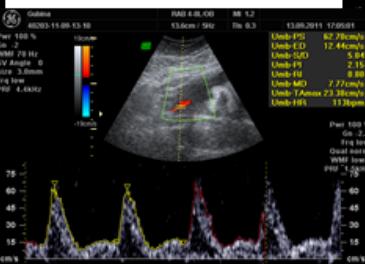
60



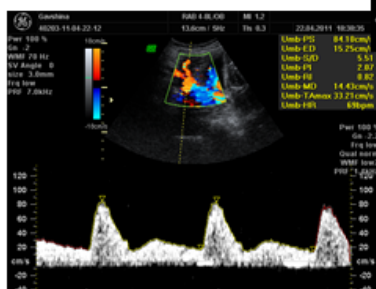
Атриовентрикулярный клапан умеренная перегрузка (Е та А арвен) в маточной артерии



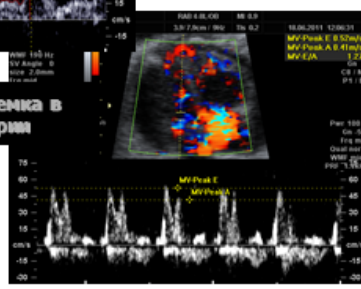
Атриовентрикулярный клапан норма



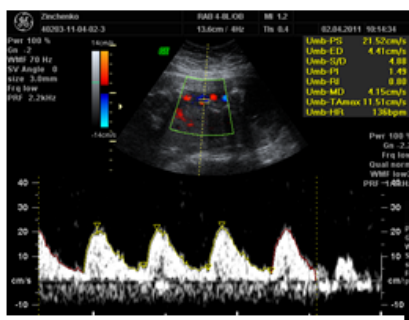
Дикротическая выемка в маточной артерии



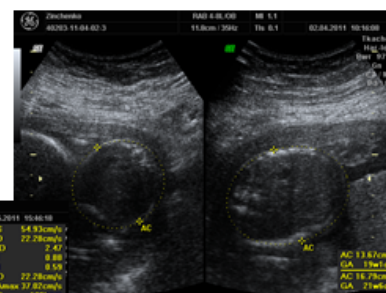
Дикротическая выемка в маточной артерии



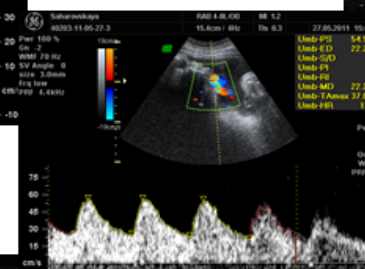
Атриовентрикулярный клапан перегруба (кровообращение по взрослому типу)



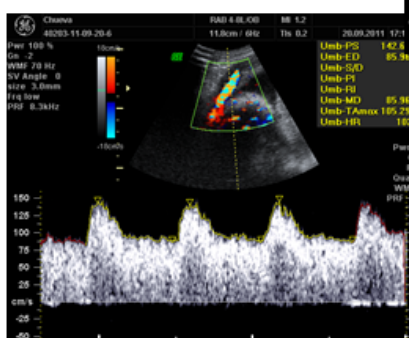
Компенсированное кровообращение в артерии пуповины маточной артерии



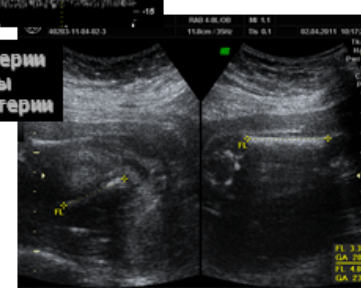
Дикротическая выемка в маточной артерии 1



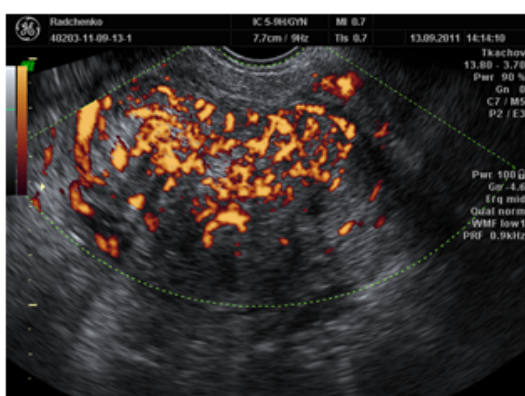
Норма в артерии пуповины маточной артерии



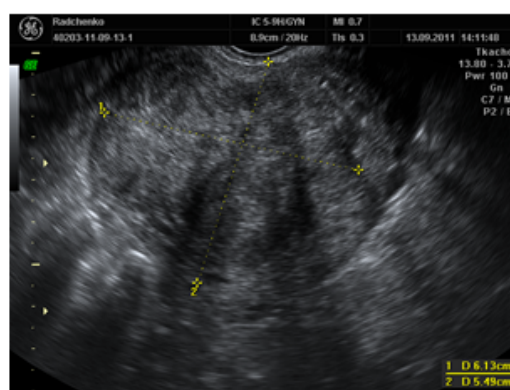
Маточная артерия (норма).



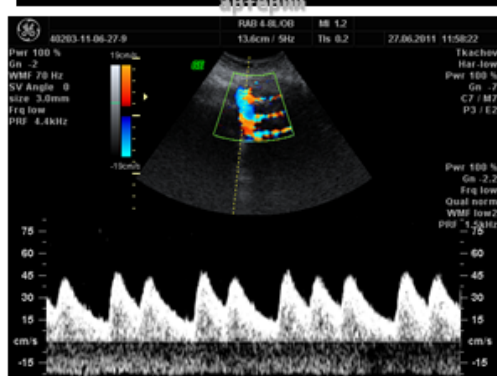
Дикротическая выемка в маточной артерии 2



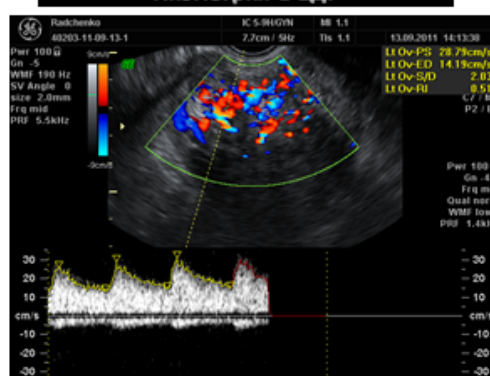
Сосудистые изменения в миометрии энергетического доплера в маточной артерии



Сосудистые изменения в миометрии в 2Д.



Тахикардия в маточной артерии



Сосудистые изменения в миометрии режиме ЦДК.





65





67





НУТРИТИВНА КОРЕКЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ

СУСЛОВА НАТАЛІЯ

к. м. н. лікар-дієтолог ДУ «Інститут серця МОЗ України»,
асистент кафедри гастроентерології, дієтології та
ендоскопії Національної медичної академії післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика



American Heart Association

Professional Heart Daily

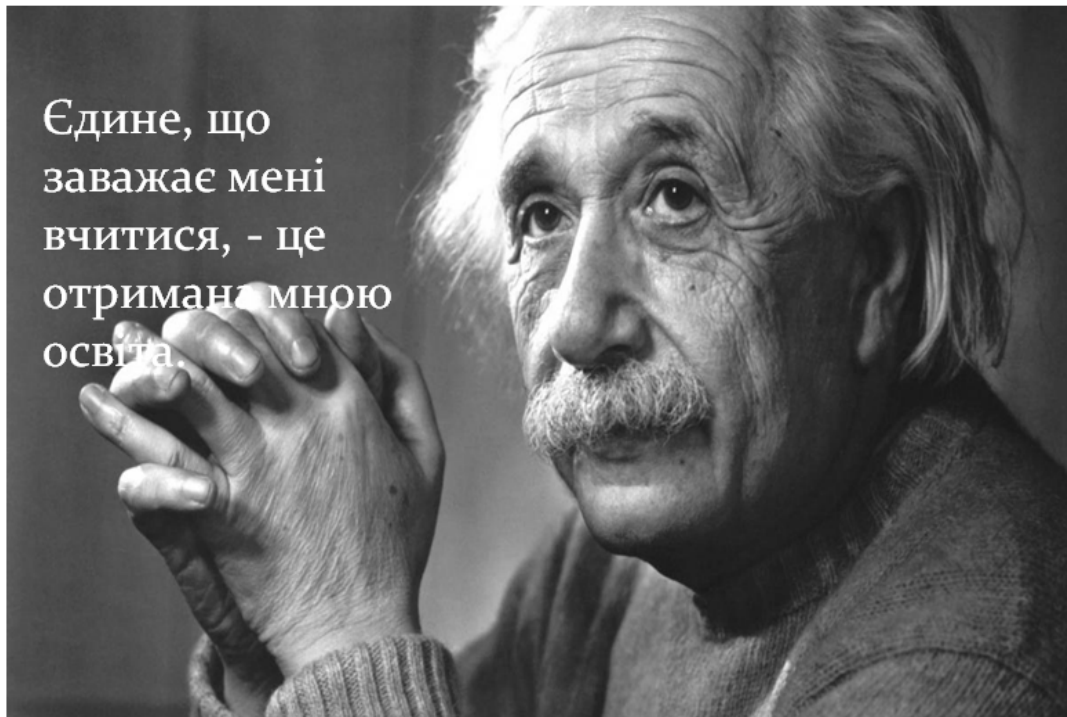


ESC

European Society
of Cardiology

With the official endorsement of:

- Austrian Atherosclerosis Society (AAS)
- Baltic Atherosclerosis Society
- Belgian Atherosclerosis Society
- Croatian Atherosclerosis Society
- Czech Atherosclerosis Society
- Hellenic Atherosclerosis Society
- Hungarian Atherosclerosis Society
- Italian Society of Nutraceuticals (SINut)
- Kosovo Society of Cardiology
- Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group
- Polish Lipid Association (PoLA)
- Romanian Society of Cardiology
- Russian National Atherosclerosis Society
- Serbian Association for Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Research
- Slovak Association of Atherosclerosis
- Slovenian Society of Cardiology
- Ukrainian Atherosclerosis Society



ЛІКУВАННЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ

- ЩОРОКУ КОНТРОЛЬ ЛІПІДОГРАМИ
- ЗНИЖЕННЯ НАСИЧЕНИХ ЖИРІВ ($< 7\%$ of total energy)
- ЗБАЛАНСУВАННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ РАЦІОНУ
- ЗБІЛЬШЕННЯ ФІТОСТЕРОЛІВ І ВОЛОКОН
- НОРМАЛІЗАЦІЯ ВАГИ ($5\% - 10\%$ of body weight)
- ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ
- ПРИПИНЕННЯ ТЮТЮНОПАЛІННЯ
- ЛІПІДЗНИЖУЮЧІ НУТРИЦЕВТИКИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРЧОВІ ПРОДУКТИ





CLINICAL REVIEW

TABLE 1 Summary of key randomized controlled trials

Author (Year)	Design	Intervention	Patient population	Follow-up, years	Results
GISSI-Prevenzione Investigators (1999) ⁶	R, OL	1 g omega-3 PUFAs (290 mg EPA/380 mg DHA) vs no intervention	N = 11,324 Inclusion: MI within 3 months Baseline: 84% aged ≤70, 15% female	3.5	Composite of all-cause death, nonfatal MI or nonfatal stroke: 12.6% omega-3 PUFAs vs 13.9% control, RR 0.90 (95% CI, 0.82-0.99)
Yokoyama et al. (2007) ⁷	R, OL	1800 mg EPA with statin vs statin monotherapy	N = 18,645 Inclusion: total cholesterol ≥6.5 mmol/L Baseline: mean age 61 years; 69% female, 20% CAD	4.6 (mean)	Composite of SCD, fatal and nonfatal MI, UA, coronary angioplasty or stenting, or CABG: 2.8% EPA vs 3.5% control, HR 0.81 (95% CI, 0.69-0.95)
Rauch et al. (2010) ⁸	R, DB, PC	1 g omega-3 PUFAs (460 mg EPA/380mg DHA) vs PC	N = 3851 Inclusion: MI within 3-14 days Baseline: mean age 64 years, 26% female	1	SCD: 1.5% omega-3 PUFAs vs 1.5% PC, OR 0.95 (95% CI, 0.56-1.60) MACCE: 10.4% omega-3 PUFAs vs 8.8% PC, OR 1.21 (95% CI, 0.96-1.52)
Galan et al. (2010) ⁹	R, DB, PC	600 mg omega-3 PUFAs (EPA/DHA ratio 2:1) vs PC	N = 2501 Inclusion: acute coronary or cerebral ischemic event within 12 months Baseline: mean age 61 years, 20% female	4.7 (median)	Composite of nonfatal MI, stroke or CV death: 6.5% omega-3 PUFAs vs 6.1% placebo, HR 1.08 (95% CI, 0.79-1.47)
Kromhout et al. (2010) ¹⁰	R, DB, PC	18.8 g margarine containing omega-3 fatty acids (226 mg EPA/150 mg DHA) vs PC	N = 4837 Inclusion: MI up to 10 years before randomization Baseline: mean age 69 years, 22% female	3.4 (median)	Composite of fatal or nonfatal CVD, PCI or CABG: 14.0% omega-3 fatty acids vs 13.8% PC, HR 1.01 (95% CI, 0.87-1.17)
ORIGIN Trial Investigators et al. (2012) ¹¹	R, DB, PC	1 g omega-3 PUFAs (465 mg EPA/375 mg DHA) vs PC	N = 12,536 Inclusion: IFG, IGT, or DM and high-risk for CV event Baseline: mean age 64 years, 35% female, 60% CVD	6.2 (median)	Death from CV causes: 9.1% omega-3 PUFAs vs 9.3% PC, HR 0.98 (95% CI, 0.87-1.10)
Risk and Prevention Study Collaborative Group (2013) ¹²	R, DB, PC	1 g omega-3 fatty acids (500-660 mg EPA/330-500 mg DHA) vs PC	N = 12,513 Inclusion: multiple CV risk factors or atherosclerotic vascular disease, but not previous MI Baseline: mean age 64 years, 39% female, 30% atherosclerotic disease	5 (median)	Composite of death, nonfatal MI, nonfatal stroke, CV death or CV hospitalization: 11.7% omega-3 PUFAs vs 11.9% PC, HR 0.97 (95% CI, 0.88-1.08)
Writing Group for the AREDS2 Research Group (2014) ¹³	R, DB, PC	1 g omega-3 PUFAs (650 mg EPA/350 mg DHA) vs PC	N = 4203 Inclusion: macular degeneration Baseline: median age 74 years, 57% female, 19% CVD	4.8 (median)	Composite of CV death, MI, stroke, UA, coronary or carotid revascularization, CHF hospitalization, resuscitated cardiac arrest: 9% omega-3 PUFAs vs 9% PC, HR 0.95 (95% CI, 0.78-1.17)

ACS, acute coronary syndrome; AREDS2, Age-Related Eye Disease Study 2; CABG, coronary artery bypass grafting; CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; DB, double-blind; DHA, docosahexaenoic acid; DM, diabetes mellitus; EPA, eicosapentaenoic acid; GISSI, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico; HR, hazard ratio; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; MACCE, major adverse cerebrovascular and cardiovascular events; MI, myocardial infarction; OL, open label; OR, odds ratio; ORIGIN, Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; PC, placebo; PCI, percutaneous coronary intervention; PUFA, polyunsaturated fatty acids; R, randomized; RR, relative risk; SCD, sudden cardiac death; UA, unstable angina.

Intervention strategies

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled
Class/Level	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled
Class/Level	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 to <10, or high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice and drug treatment for most	Lifestyle advice and drug treatment	Lifestyle advice and drug treatment
Class/Level	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle advice, consider drug ^a	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment
Class/Level	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

EAS In patients with myocardial infarction, statin therapy should be considered irrespective of total cholesterol levels.

www.escardio.org/guidelines

European Heart Journal 2016 - doi:10.1093/eurheartj/ehv272



Summary of lifestyle measures and healthy food choices

Dietary recommendations should always take into account local food habits; however, interest in healthy food choices from other cultures should be promoted.

A wide variety of foods should be eaten. Energy intake should be adjusted to prevent overweight and obesity.

Consumption of fruits, vegetables, legumes, nuts, wholegrain cereal foods and fish (especially oily) should be encouraged.

Foods rich in trans or saturated fat (hard margarines, tropical oils, fatty or processed meat, sweets, cream, butter, regular cheese) should be replaced with the above foods and with monounsaturated fat (extra virgin olive oil) and polyunsaturated fat (non-tropical vegetable oils) in order to keep trans fats <1.0% of total energy and saturated fat <10% (<7% in the presence of high plasma cholesterol values).

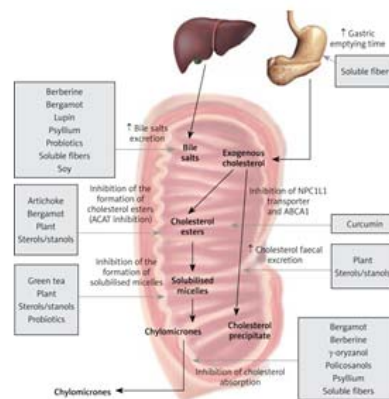
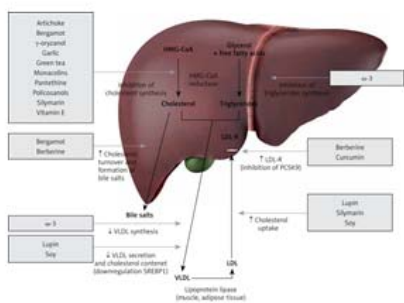
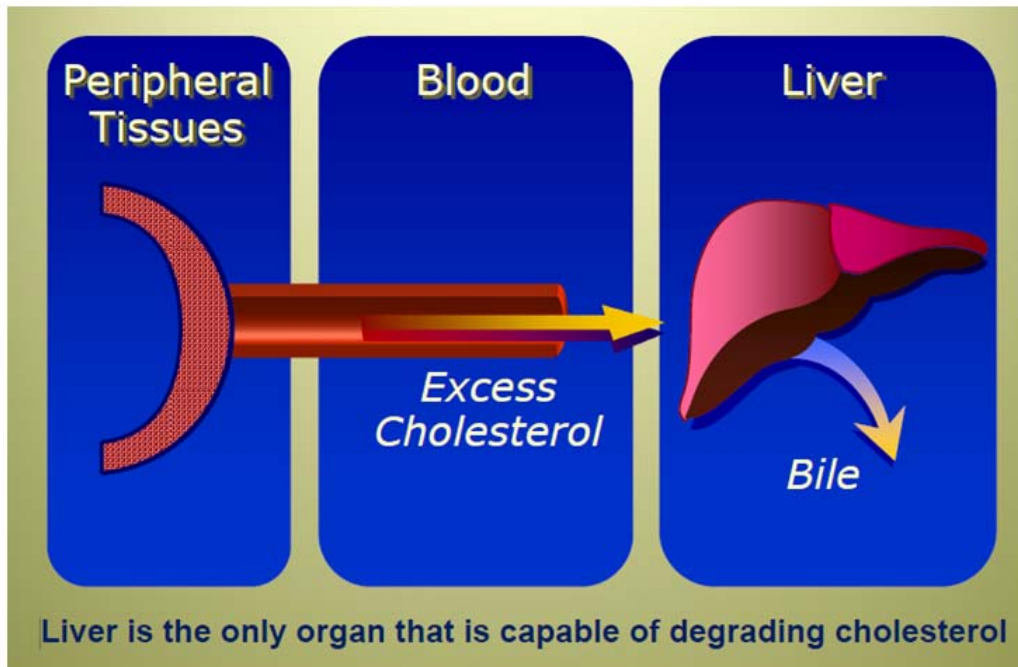
Salt intake should be reduced to 5 g/day by avoiding table salt and limiting salt in cooking, and by choosing fresh or frozen unsalted foods; many processed and convenience foods, including bread, are high in salt.

For those who drink alcoholic beverages, moderation should be advised (<10 g/day for women and <20 g/day for men) and patients with hypertriglyceridaemia should abstain.

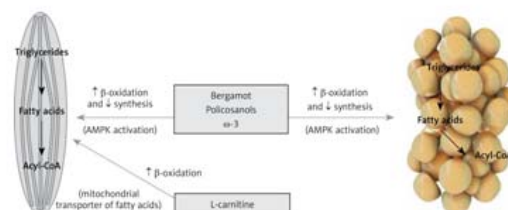
The intake of beverages and foods with added sugars, particularly soft drinks, should be limited, especially for persons who are overweight, have hypertriglyceridaemia, metabolic syndrome or diabetes.

Physical activity should be encouraged, aiming at regular physical exercise for at least 30 min/day every day.

Use of and exposure to tobacco products should be avoided.



1. Інгібітори синтезу
2. Інгібітори всмоктування
3. Підсилювачі виведення



ВИМОГИ ДО НУТРИЦЕВТИКІВ

- основний механізм дії,
- ефективні дози,
- клінічні докази впливу на ліпідний профіль,
- Основні властивості зниження ліпідів (наприклад, функцію ендотелію і артеріальну жорсткість)
- профіль безпеки (якщо такі дані доступні).

Інгібітори абсорбції холестерину кишечника 2.1. Рослинні стерини і станоли



β -ситостанол, кампестанол і
стигмастанол

Рослинні стероли + станоли (PS)
середньодобового споживання в
загальному раціоні низькі: від 150 до 450
мг / добу!

Середня доза фітостеролів складає 1,6 г
(0,3-3,2 г / день)
високий профіль безпеки в
середньостроковій перспективі (до 2х
років)

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризиків CV	Прямі судинні ефекти
IIa	A	400-3000 мг	-8% до -12%	S hs-CRP	Не продемонстровано

2.2. Розчинні волокна



- ліпід-знижувальних властивості у розчинних волокнах, включаючи пектин, гуарову камедь, слиз, овес і псиліум
- ефективний діапазон зниження вмісту ТГ варіює від 0 до 18% для вівса на основі волокон, 3–17% для псиліуму, 5–16% для пектину і 4–17% для гуарової камеді
- (EFSA) - 3 г / день β -глюкану є необхідним.
- 5–15 г / добу (європейські рекомендації)
- 10–25 г / добу (рекомендації США).
- FDA псиліум – до 20 г / добу

Пробіотики

- *Lactobacillus acidophilus* і *L. bulgaricus* → ферменти (холестериндегідрогенази / ізомерази), → холестерину в cholest-4-en-3-one (проміжний кофактор при перетворенні холестерину в копростерол або копростанол)
- знижують ентерогепатичну циркуляцію солей жовчних кислот (активність гідролази (BSH));
- декон'югують жовчні кислоти ферментативно
- змінюють рН кишки, утворення міцел, шляхи транспортування холестерину та / або ліпопротеїну (такі як експресія гена NPC1L1)



Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
ПВ	B	Штам-залежний	-5% (залежний від деформації)	Немає (принаймні, жодного з ефектом зниження ліпідів)	Не продемонстровано

3. Інгібітори синтезу холестерину печінки

3.1. Екстракт червоного дріжджового рису



- (in general *Monascus purpureus*, *M. pilosus*, *M. floridanus* or *M. ruber*) у рисі (*Oryza sativa*)
- механізм дії: RYR - зворотній інгібітор 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА (HMG-CoA) редуктази!
- **Безпека:** одночасне застосування деяких нутрицевтиків (таких як грейпфрутовий сік), харчових продуктів або лікарських засобів (ніацин, фібрати, кумарини, верапаміл, протигрибкові засоби, макроліди,) ↑ ризик побічних ефектів

Інгібітори або індуктори CYP₄₅₀

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
I	A	3–10 мг (монаколін К)	–15% до –25%	B ApoB, hs-CRP, MMP-2, MMP-9	In FMD, V PWV ↓ CV події у вторинній профілактиці

3.2. Часник (*Allium sativum*)



- алліцин(діалілдитіосульфіна т) діалілдисульфід (dds), s-аллілцистеїн (sac), діалілтрисульфід (dts)
- **Механізм дії:** інгібітор ферментів HMG-CoA редуктази, сквален-монооксигенази та ацетил-CoA синтетази.

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIa	A	5–6 г (екстракт)	–5% до –10%	Кров'яний тиск, агрегація тромбоцитів	Не продемонстровано

3.3. Пантетин



- **Механізм дії :**
виробляється з пантотенової кислоти (вітамін B₅) *In vitro* інгібує синтез жирних кислот і HMG-CoA-редуктазу

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIa	A	600–900 мг	Не застосовується	Не продемонстровано	Не продемонстровано

3.3. Бергамот (*Citrus bergamia*)



- flavonoids (as neoeriocitrin, neohesperidin, naringin, rutin, neodesmin, rhoifolin, poncirin)
- **Механізм дії :** діють як статини шляхом інгібування HMG-CoA-редуктази і ACAT, пригнічують окислення LDL-C, ініціюють аденозин-монофосфаткіназу (АМПК)

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIa	B	500–1000 мг (BPF)	–15% до –40%	LD sdLDL, hs-CRP, TNF-α	Не продемонстровано

3.4. Полікозаноли

- екстракт воску цукрового очерету (*Saccharum officinarum L*).
- *Механізм дії* : інгібітори HMG-CoA-редуктази та поглинають жовчні кислоти, крім активації *AMP activated protein kinase* (збільшення β -окислення жирних кислот).
- Ні полікозаноли з рису, ні зародків пшениці не виявляють істотного впливу на LDL-C, HDL-C, TG, oxLDL, apoB, Lp (a), гомоцистеїн, CRP, фібриноген або фактори згортання крові
- N.B. !!! полікозанол не слід рекомендувати в клінічній практиці

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
III	A	10–80 мг	Незначні	Немає	Не продемонстровано

4. Індуктор екскреції LDL-холестерину

4.1. Берберин



- *Алкалоїд Coptis chinensis* , *Coptis japonica*), *Hydrastis* (*Hydrastis canadensis*) і *Berberis* (*Berberis aristata*), *Berberis vulgaris* , *Berberis croatica*).
- *Механізм дії* : інгібітор пропротеїнової конвертази субтилізин / kexin type 9 (PCSK9) через убіквітінізацію і деградацію ядерного фактора гепатоцитів 1α (HNF-1 α) + діє безпосередньо на експресію LDLR
- алкалоїди - акантин, баргустанін, бербамін, берберубін, бериамбін, барвулін, коламбамін, ятрорізін, ламбертин, магнофлорин, пальматин, талімідин; вітаміни - аскорбінова кислота, вітамін К, β -каротин; і таніни, флавоноїди і флаванолі, тритерпени і кумарини

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
I	A	500–1500 мг	-15% до -20%	B ApoB, TG, hs-CRP, IL-6, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1, MMP-9, глюкоза, індекс HOMA, кров'яний тиск	Не продемонстровано

4.2. Екстракти зеленого чаю



- *Механізм дії* : знижують ПОЛ, перешкоджають міцелярній солюбілізації і поглинанню холестерин, активують АМРК (стимулюючий ліпогенез) і інгібітори НМГ-СоА редуктази
- N.B. !!! Викликають дефіцит заліза і фолатів через здатність зв'язувати і знижувати їх всмоктування кишечника.

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIa	A	25–100 г	–5%	Кров'яний тиск	, FMD, V PWV (чай)

4.3. Соєві та люпинові білки



- *Механізм дії* : зменшують регуляцію експресії печінкового фактора транскрипції білка (SREBP-1), що регулює елемент стеролу (через P13K / Akt / GSK3β) шляхи, регуляція SREBP-2 (з підвищеним кліренсом холестерину з крові), зниження синтезу холестерину, підвищення активності рецептора апоB або збільшення фекальної екскреції жовчі
- N.B. !!! впливають на функцію щитовидної залози та фертильність, містять велику кількість фітинової кислоти, що знижує абсорбцію кальцію, магнію, міді, заліза і цинку

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIb	A	25–100 г	–3% до –10%	Не продемонстровано у людей	(FMD (соє з ізофлавонами)

5. Інші нутрицевтики зі змішаними механізмами дії

• 5.1. Поліненасичені ω -3 жирні кислоти

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
I	A	1-4 г	Не застосовується	LDL, sdLDL, TG, hs-CRP, TNF- α , «молекули адгезії», «артеріальний тиск»	, FMD, V PWV, ction інфаркт після міокарда раптової ризику смерті

• 5.2. γ -оризанол

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIb	B	300 мг (γ -оризанол)	-5% до -10%	B ApoB, L HDL-C	Не продемонстровано

• 5.3. Спіруліна

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIa	B	400-800 UI	-5%	, TG, HDL-C	Не продемонстровано

• 5.4. Куркумін

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIa	B	1-3 г	-5%	, TG, Lp (a), глюкоза, HbA _{1c} , індекс HOMA, hs-CRP, TNF- α , IL-6, ір адипонектин, HDL-C	, FMD, PWV

• 5.5. L-карнітин

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIb	B	1-2 г	Не застосовується	S hs-CRP, p Lp (a), ↓ вага тіла	Не продемонстровано

• 5.6. Артишок (*Cynara scolymus*, *Cynara cardunculus*)

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIa	B	1-3 г	-5% до -15%	↓ TG, AST, ALT, глюкоза	Не продемонстровано

• 5.7. Антоціани

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
IIb	B	100-450 мг	-5% до 10%	LDL oxLDL, TG, глюкоза, HbA _{1c} , індекс HOMA, ір адипонектин, HDL-C	Не продемонстровано

• 5.8. Вітамін Е

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
ІІb	В	400-800 UI	≤ -5%	В ApoB, L HDL-C	, FMD, V PWV, of ризик інфаркту міокарда

• 5.9. Кон'югована лінолева кислота

Клас	Рівень	Активні добові дози	Очікувані ефекти на LDL-C	Вплив на інші біомаркери ризику CV	Прямі судинні ефекти
ІІІ	С	1-6 г	-5%	Не продемонстровано	(FMD (Погіршення))



Е.П. Здыбская, Е.Я Гречанина

*Харьковский межобластной специализированный медико-генетический центр –
центр редких болезней*

СИНЕРГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ МУТАЦИИ У РЕБЕНКА С ИНФАНТИЛЬНОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ ТИПА 18

ВСТУПЛЕНИЕ

Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия типа 18 – тяжелое аутосомно-рецессивное неврологическое расстройство. Судороги, резистентные к терапии возникают на первом году жизни, дети отстают в психомоторном развитии, имеют лицевые дизморфии. Заболевание обусловлено мутациями в гене SZT2.

Мы сообщаем о ребенке с вариантами SZT2 c.82C> T p. (Arg28 *) и SZT2 c.6190C> T p. (Arg2064 *). Оба варианта классифицированы как вероятно патогенные. Кроме того, в митохондриальном геноме был обнаружен редкий вариант, NC_012920.1_MT-CYB: m.15534A> G p.CYTB: (Asn263Ser), в гомоплазматическом состоянии. Полное экзомное секвенирование митохондриального генома проводилось в лаборатории Centogene AG (prof. Dr. Bauer, Dr. Iris Novel, PhD).

НАШЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик, 2 года, родился от молодых родителей, не являющихся кровными родственниками. Беременность 2, протекала на фоне гепатоза, преэклампсии тяжелой степени. В связи с угрозой для здоровья женщины в сроке гестации 29 недель была проведена операция кесарево сечение. Ребенок родился с массой 1000 г. Первые судорожные приступы начались в 6 месяцев. В фенотипе ребенка обращает внимание – лицевые дизморфии, агенезия левой

почки, вентрикуломегалия, грубая задержка развития, диффузная мышечная гипотония, вскармливается через зонд, полиморфные судорожные приступы, резистентные к проводимой терапии. При обследовании выявлено снижение уровня магния, цинка, меди, фолиевой кислоты, витаминов E, B6, умеренное повышение гомоцистеина, гепатомегалия, диффузные изменения паренхим печени, холестаза, нефрокальциноз правой почки. Органической ацидурии, специфического нарушения обмена аминокислот не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вариант мутации в гене MT-CYB не описан в базе данных митохондриального генома человека, поэтому в настоящее время он рассматривается как вариант неопределенного значения (класс 3). Известные мутации в этом гене приводят к развитию митохондриальных заболеваний (мультисистемная патология). Учитывая время манифестации, течение заболевания, клиническую картину, полиорганность поражения у нашего пациента, можно думать о сочетанной патологии: ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии тип 18 и митохондриального заболевания. (патология комплекса III дыхательной цепи), которое сопровождается вовлечением в патологический процесс нескольких органов и систем. Можно думать, что данный вариант мутации в гене MT-CYB является, вероятнее всего, патогенным.

Н.І. Кіцера¹, Я.В. Шпарик², Н.В. Гельнер¹

¹ Державна установа «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

² Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕРЕД ЖІНОК-БЛИЗНЮКІВ ІЗ СІМЕЙНИМ РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

В Україні рак грудної залози (РГЗ) займає провідне місце серед жіночих онкологічних хвороб. Загальна частота народження близнюків становить приблизно 1%, з них близько 1/3 припадає на монозиготних близнюків.

Метою нашої роботи був аналіз найпоширеніших мутацій в генах *BRCA1/2* серед жінок-близнюків з РГЗ, які мають обтяжений сімейний анамнез щодо даної патології.

Матеріали і методи: зразки ДНК та родоводи у 140 пацієнтів з діагнозом РГЗ, які лікувалися в Львівському державному онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі у 2008-2015 рр. Молекулярно-генетичний метод визначався наявністю сім мутацій в гені *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 188del11, 5396 +1 G> A, 185InsA, 5331 G> A) і 3 мутацій гена *BRCA2* (6174delT, 6293S> G, 6024delTA).

Результати. Серед 140 пацієнток із РГЗ було 5 пар близнюків (10 жінок, з них – 8 хворих на РГЗ). Восьмеро жінок були дизиготними близнюками та двоє – монозиготними близнюками.

Серед двох пар дизиготних та однієї монозиготної пари близнюків обоє сестер мали РГЗ (шестеро хворих жінок). Ще у двох парах дизиготних близнюків хворіли молодші сестри віком 42 та 45 років відповідно (двоє хворих жінок).

Мутація 5382insC в гені *BRCA1* була діагностована в старшій сестри з дизиготних близнюків у віці 45 років з РГЗ, проте у молодшій сестри з таким ж діагнозом у віці 48 років вище вказаних мутацій не виявлено.

Серед однієї пари монозиготних близнюків в старшій сестри віком 40 років, яка проживала за кордоном була встановлена рідкісна мутація в гені *BRCA2* повним сенквенуванням геному. У молодшій сестри РГЗ діагностовано у віці 41 рік, проте на жаль їй не могли провести таке ж дослідження в Україні.

При клініко-генеалогічному аналізі встановлено, що РГЗ мали матері, бабусі, тітка та племінниця близнюків. Окрім того, в родині зустрічалися інші види раку у родичів - горла, шлунка, підшлункової залози, внутрішніх органів тощо.

ВИСНОВОК

Серед 5 пар жінок-близнюків (де вісім жінок мали РГЗ) мутація в гені *BRCA1* виявлена в одному випадку. Добре зібраний клінічний та генеалогічний аналіз мають одне з вирішальних значень для молекулярно-генетичних досліджень.

В.В. Аниупова¹, І.В. Ластівка¹, Л.П. Шейко², Л.І. Бришева²

¹ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

ТРУДНОЩІ В ДІАГНОСТИЦІ СИНДРОМУ ФРЕЙЗЕРА

В практиці лікаря-генетика зустрічаються спадкові синдроми, діагностика яких базується на характерній клінічній картині. Одним з таких захворювань є синдром Фрейзера. Це рідкісне захворювання вперше описане у 1962 році С. Fraser. Частота зустрічаємості 0,043 на 100 000 народжень, у популяції циган частота зустрічаємості в 100 разів вища. В наукових джерелах описано близько 117 пацієнтів. Можливий аутосомно-рецесивний тип спадкування, оскільки такого роду аномалії відзначаються у дітей, народжених в близькоспоріднених шлюбах. Ризик рецидиву складає 25%.

Даний синдром поєднує акрофациальні і урогенітальні аномалії з криптофтальмом або без нього. Захворювання виникає при каріотипі XY або XX з наступною реверсією статі, що викликає помилковий жіночий або помилковий чоловічий гермафродитизм. Експериментально досліджено, що мутація відбувається в гені який залучений на ранніх стадіях диференціювання гонад та нирок.

Для клінічної діагностики синдрому Фрейзера використовують великі та малі критерії. До великих критеріїв відносяться: криптофтальм; шкірна синдактилія; аномалії геніталій; сибс з синдромом Фрейзера. До малих критеріїв: аномалії вуха; аномалії носа; аномалії гортані (стеноз, атрезія); щілина губи і/або піднебіння, дефекти скальпа (незвичайний латеральний ріст волосся); пупкова кила; агенезія/гіпоплазія нирок; розумова відсталість; мікроцефалія, мєнінгомієлоцеле. Мінімальними діагностичними ознаками можуть бути два великі та один малий критерій, або один великий та чотири малі критерії.

Пренатальна діагностика синдрому Фрейзера можлива з 18 тижнів вагітності через ультразвукову детекцію деяких аномалій розвитку або ж їх поєднання: мікрофтальм, синдактилія, обструктивна уропатія, легенева обструкція через атрезію гортані, асцит, водянка плоду, набряк шії, олігогідрамніон.

Прогноз здоров'я та життя зумовлений важкістю вроджених вад, насамперед, гортані та нирок. Загалом, близько 25% дітей із синдромом Фрейзера гинуть антенатально. 20% відсотків

дітей помирають до року від дефектів гортані в перші тижні життя. Агенезія або двобічна дисплазія нирок мають несприятливий прогноз. Часто зустрічаються вроджені вади серця. Прогноз більш сприятливий, якщо криптофтальм є єдиною вагою, але зір буде низьким навіть після хірургічної корекції. Затримка розвитку спостерігається у більшості пацієнтів, що вижили.

Медико-генетичне консультування – обмеження дітонародження, допоміжні репродуктивні технології, пренатальна діагностика плода. Наводимо власний випадок клінічної діагностики синдрому Фрейзера.

Дитина Б. поступила у відділення патології новонароджених у віці 5 днів у зв'язку із множинними уродженими вадами розвитку. Народилася від одинадцятої незапланованої вагітності, яка перебігала на фоні гестаційного пієлонефриту, токсикозу, анемії I ступеня та загрози викидня в 29-30 тижнів. Пологи 9-ті на 39 тижні вагітності. На обліку знаходилася в ЦРЛ, УЗД періоду вагітності проходила в III триместрі,

Матері 42 роки, професійних шкідливостей не має. Перенесені захворювання: хронічний безкам'яний холецистит, стадія нестійкої ремісії. Нефроптоз. Хронічний пієлонефрит, стадія нестійкої ремісії. ВСД за кардіальним типом. Про батька дитини відомостей немає, шлюб не зареєстрований. Зі слів дільничних лікарів обоє батьків зловживали алкоголем. Попередні діти народилися від першого чоловіка, який помер з причини зловживання алкоголем.

З анамнезу: кількість пологів – 8, медичних абортів – 2, двоє дітей померло з причини вродженої вади серця (ВВС). Вага при народженні – 2900, довжина – 50 см, обвід голови – 33 см, грудної клітини – 33 см. Оцінка по шкалі Апгар при народженні 8-9 балів.

При поступленні стан дитини було розцінено як важкий, що обумовлено чисельними вадами розвитку. Дитина вигодовувалася через зонд. З боку нервової системи не виражена дифузна м'язева гіпотонія, рефлексивні пригнічені, спонтанна рухова активність помірна. Розміри великого тім'ячка 3×4 см. Виявлено двобічний криптофтальм, чашоподібну деформацію вуш-

них раковин, які низько посаджені, недорозвинуті крила носа, широкий ніс із запалим переніссям, двобічну щілину верхньої губи, твердого піднебіння та альвеолярного паростку двобічну, низьке відходження пуповини, атрезію анусу, дві нориці – з сечового міхура та з прямої кишки, аплазію яєчок та статевих губ, мікропенію, шкірну синдактилію 2-3 та 4-5 пальців лівої стопи та 2-5 пальців правої стопи. Дихання жорстке, тони серця достатньої гучності, негрубий систолічний шум по лівому краю грудини, ЧСС – 140 на хвилину. Живіт м'який. Сеча виділяється через норицю.

За даними ультразвукової діагностики встановлено аплазію правої нирки, спленомегалію;

ознаки невеликої відкритої артеріальної протоки, відкритого овального вікна з аневризматичними змінами міжпередсердної перетинки та дефект міжшлуночкової перетинки. Методом нейросонографії виявлено відсутність кришталіків та зорових нервів. Проведене цитогенетичне дослідження виявило каріотип дівчинки: 46, XX.

На підставі проведених досліджень встановлено клінічний діагноз: синдром Фрейзера. У вітчизняній літературі не знайдено повідомлень про пацієнтів із синдромом Фрейзера. Даний випадок клінічної діагностики може представляти науково-практичний інтерес для неонатологів, лікарів-генетиків та педіатрів.

Анцупова В.В.¹, Ластівка І.В.¹, Ризничук М.О.¹, Брішевац Л.І.², Шейко Л.П.²
¹ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці
²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

НОСІЙСТВО CFTRDELE2,3(21KB), ЯК МОЖЛИВА ПРИЧИНА ПОРУШЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ

Муковісцидоз (МВ) – аутосомно-рецесивне захворювання, яке виникає в результаті мутації гена, що регулює функції іонних каналів. При наявності мутації в двох алельних генах CFTR виникає важке системне захворювання з ураженням, в першу чергу, органів травної і дихальної систем. Відомо, що кістозний фіброз, може бути однією з причин непліддя у чоловіків. Також описано випадки порушення репродуктивної функції у чоловіків гетерозиготних носіїв МВ. Однією з форм порушення репродуктивної функції є звичне невиношування вагітності. Більшість спонтанних викиднів відбувається через наявність у плода хромосомних аномалій. Вплив мутацій гена CFTR на розходження хромосом у гаметогенезі не вивчалось, однак в літературі є дані про наявність анеуплоїдій у потомства в сім'ях, де чоловік є гетерозиготним носієм МВ. Наводимо клінічний випадок.

Мета дослідження: обґрунтування медико-генетичного консультування та застосування сучасних молекулярно-генетичних методів при пошуку причин звичного невиношування.

Методи дослідження: клініко-генеалогічний, біохімічний, цитогенетичний, молекулярно-генетичний, інструментальний (ультразвукове дослідження).

Матеріали дослідження. На консультацію генетика звернулася подружня пара з приводу звичного невиношування. Дружині 30 років. Має другий шлюб. У першому цивільному шлюбі у віці 18 років жінка мала медичний аборт в терміні 8–10 тижнів вагітності. У другому теперешньому шлюбі – 4 спонтанних аборти в терміні до 12 тижнів. Цитогенетичний аналіз абортусів у двох останніх випадках переривання вагітності виявив анеуплоїдію: 47,XX,+6; 47,XX,+7. Каріотип жінки: 46,XX. З анамнезу відомо: менархе в 13 років, менст-

руальний цикл регулярний. Рівень репродуктивних гормонів в нормі. При ультразвуковому обстеженні органів малого таза патологічні зміни не виявлені. TORCH-інфекція не виявлена.

Чоловіку 36 років. Шлюб другий. Зі слів пацієнта в першому шлюбі у дружини спонтанне переривання вагітності в терміні 22 тижнів. Каріотип чоловіка: 46, XY. Результат спермограмми: варіант норми. TORCH-інфекція не виявлена. При генеалогічному аналізі у родичів чоловіка простежувалися випадки захворювань бронхолегеневої системи, шлунково-кишкового тракту, випадок смерті в дитинстві від непрохідності кишечника. З огляду на дані клініко-генеалогічного анамнезу, крім стандартного обстеження для пар зі звичним невиношуванням, чоловікові було запропоновано молекулярно-генетичне обстеження на муковісцидоз; дослідження сперматозоїдів на наявність хромосомних аномалій. За результатами обстеження у пацієнта виявлена мутація в гені CFTR в гетерозиготному стані: CFTRDELE2,3(21kb)/n. Зміст анеуплоїдних сперматозоїдів в еякуляті – 2,5% (норма до 1,5%).

Подружній парі було рекомендовано екстракорпоральне запліднення з проведенням преімплантаційної генетичної діагностики.

ВИСНОВКИ

Через високу частоту носійства гену муковісцидозу в європейській популяції рекомендовано проводити скринінгове дослідження на мутації гену CFTR парам зі звичним невиношуванням. З огляду на отримані дані можна припустити, що дана мутація може бути причиною порушення розходження хромосом при гаметогенезе. Вплив даної мутації на виникнення анеуплоїдій у потомства вимагає накопичення клінічного матеріалу і подальшого вивчення.

А.И. Божков

*НИИ биологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина,
пл. Свободы, 4, 61022, Украина, e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua*

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ГРАНИЦЫ МЕЖДУ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИМИ МЕХАНИЗМАМИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ?

Как известно, интерпретация научных данных и их использование в практической медицине определяется стилем мышления, который формируется в рамках той или иной научной парадигмы. Современная господствующая парадигма основана на дарвинской концепции эволюции, популяционной и молекулярной генетике, суть которой сводится к примату генома. Однако расшифровка генома и формирование представлений об эпигенетических механизмах наследования пошатнули старую парадигму. В связи с этим, возникает фундаментальный вопрос о генетических и эпигенетических механизмах регуляции развития и патологических состояний, в частности существуют ли границы между этими генетическими и эпигенетическими процессами и как они взаимосвязаны?

В работе на экспериментальных моделях (крысы линии Вистар с различными патологиями) исследованы особенности формирования эпигенетической-метаболической памяти. В частности, формирование эпигенома осуществляется на ранних этапах онтогенеза (от рождения и первые месяцы жизни). Эти изменения, которые проявлялись в увеличенном содержании тироксина в сыворотке крови животных, увеличенном содержании гидроперекисей липи-

дов в печени и организме в целом, в уменьшении активности NO-синтазы, глутатионпероксидазы. Такой метаболический статус, который формировался у молодых животных под влиянием особенностей питания, сохранялся на протяжении всего онтогенеза. Необходимо отметить, что при этом такие животные находились в обычных условиях содержания и кормления. Для животных с таким сформированным на ранних этапах онтогенеза метаболическим паттерном было характерно увеличенная масса тела, плохая способность адаптироваться к высокой температуре окружающей среды и другие особенности. Такой стабильный характер сохранения метаболических паттернов объясняется особенностью метаболической памяти и способностью сохранять эпигенетические изменения, сформированные на ранних этапах онтогенеза.

Функционирование такого паттерна не связано с какими-либо изменениями структуры генома, а обеспечивалось эпигенетическими механизмами.

В работе обсуждается взаимосвязь между функционированием генетической и эпигенетической системами и рассматриваются возможные подходы при диагностике различных патологических состояний.

Е.М. Климова, Т.И. Кордон

*ДУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина, klimovalena53@gmail.com*

РОЛЬ ВИРУСНЫХ АНТИГЕНОВ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФЕРМЕНТОПАТИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИИ У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Патология печени, являющаяся достаточно распространенным заболеванием среди населения, характеризуется длительным прогрессирующим течением, тяжелыми осложнениями, в связи с чем представляет серьезную социально-экономическую и клинко-эпидемиологическую проблему. Различные виды цирроза и аутоиммунного гепатита (АИГ) могут формироваться при влиянии лекарственных препаратов, токсических веществ, персистирующих вирусов и других этиологических факторов.

Патология органов гепатобилиарной зоны часто осложняется кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода, тромбозами в системе воротной вены и злокачественными новообразованиями. Портальная гипертензия является одним из универсальных синдромов заболеваний печени.

Селезенка как многофункциональный лимфоидный орган оказывает влияние на местные и системные иммунные реакции. Структурно-функциональные изменения селезенки приводят к серьезным нарушениям кроветворения, дифференцировки В-лимфоцитов, патологическим реакциям с участием макрофагов и лимфоцитов.

Спленомегалия и гиперспленизм, которые сопровождают цирроз печени и целый ряд других заболеваний, являются главной причиной смертности у молодых лиц с патологией печени. Необходим поиск критериев для выяснения этиологической роли и патогенетических факторов заболеваний гепатобилиарной зоны, которые сопровождаются иммунофизиологическими нарушениями, изменением белкового и липидного обменов.

Выбор тактики лечения данной категории больных должен зависеть от наличия разнообразных вирусных антигенов, факторов нарушения иммунорезистентности, липидного обмена и наличия врожденной ферментопатии, которые выявляют при болезнях накопления.

Цель. В связи с вышеизложенным, целью данного исследования было выяснение роли вирусных антигенов и наследственных фермен-

топатий в формировании гепатоспленомегалии у пациентов с рецидивирующими кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода.

Материалы и методы исследования. Исследовали форменные элементы и сыворотку крови пациентов с гепатоспленомегалией на фоне портальной гипертензии, осложненной кровотечением из расширенных вен пищевода. В работе использованы методы иммуноферментного и иммунофлюоресцентного анализа, спектрофотометрии, микроскопии.

Результаты исследования. У 22% из общей выборки пациентов (1-я группа), которые поступили в клинику института с кровотечением из ВРВ пищевода на фоне портальной гипертензии, диагностирован цирроз печени. У этих пациентов была выявлена персистенция вирусов HBV и HCV. У 67% из общего числа пациентов с кровотечением из ВРВ диагностирован аутоиммунный гепатит на фоне персистенции вирусов герпетической группы – CMV и VEB (2-я группа). Наличие аутоиммунного гепатита у данной категории больных подтверждалось выявленным широким спектром антинуклеарных аутоантител различной специфичности. Группа, которая включала 11% обследованных пациентов из общей выборки (3-я группа), отличалась частыми рецидивирующими кровотечениями из ВРВ пищевода и наиболее выраженной гепатоспленомегалией. При помощи инструментальных методов диагностики были выявлены фиброзные и жировые изменения ткани печени.

В 3-й группе пациентов выявили персистенцию герпесвирусов и наличие хеликобактерной инфекции. В этой группе отмечали выраженную тромбоцитопению $(70,0 \pm 12) \cdot 10^9/\text{л}$ при референтном интервале $(180 - 320) \cdot 10^9/\text{л}$ на фоне высокого содержания антитромбоцитарных аутоантител. При этом антинуклеарные антитела не были выявлены. Содержание ферритина было снижено – $(10,8 \pm 0,6)$ мкг/л при референтных значениях от 13 до 150 мкг/л.

Во всех обследованных группах выявили дефицит общего белка, однако в 3-й группе пациентов с гепатозом печени его содержание было наименьшим – $(53,7 \pm 6,3)$ г/л, а концент-

рация липидных фракций, в отличие от первых друг групп, была повышенной.

В гуморальном звене иммунитета пациентов 3-й группы выявили высокую концентрацию патогенных циркулирующих иммунных комплексов и пептидов средней молекулярной массы. В клеточном звене иммунитета отмечено снижение функциональной активности CD4+-Т-хелперов и CD8+-Т- супрессоров, также сниженной была экспрессия клеточных рецепторов HLA-DR.

Особенностью данной группы пациентов была выявленная нами несостоятельность всех стадий кислороднезависимого фагоцитоза – снижение показателя хемотаксиса и адгезии нейтрофильных гранулоцитов - фагоцитарного индекса ($51,0 \pm 2,0$), не соответствующего возрастной норме; фагоцитарного числа, характеризующего способность к образованию фаголизосомы, который был снижен в 7 раз относительно референтных значений, и сниженного в три раза эндоцитоза, отражающего переваривающую способность лизосомальных ферментов. Выявленные нами изменения каталитической активности лизосомальных ферментов являются диагностическим маркером болезней накопления, что

обуславливает проведение дальнейших дополнительных методов дифференциальной диагностики для персонифицированного подхода лечения, включающего применение противовирусных препаратов, специфических иммуноглобулинов, рекомбинантных ферментных препаратов и др.

Выводы. Таким образом, у пациентов с рецидивирующими кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода этиологическими факторами формирования гепатоспленомегалии могут являться бактериальные и вирусные микст-инфекции, а также ферментопатии, характерные для болезней накопления. Выраженный дефицит лизосомальных ферментов фагоцитирующих клеток у данной категории больных является обоснованием для проведения дифференциальной диагностики болезней накопления с детальным исследованием активности ряда ферментов (глюкоцереброзидазы, хитотриозидазы, тартрат-резистентной кислотой фосфатазы, ангеотензин-превращающего фермента), свободных аминокислот (аланина, тирозина, аригина, аспарагиновой и глутаминовой кислоты и др.), содержания микроэлементов (железа, цинка, меди и др.).

Е.М. Климова, Л.А. Дроздова, Е.В. Лавинская

*ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМН Украины»,
г. Харьков, въезд Балакирева, 1*

АССОЦИАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ АЛЛЕЛЕЙ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ HLA И СПЕКТРА АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПАХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МИАСТЕНИИ

Миастения – аутоиммунное заболевание, характеризующееся патологической мышечной слабостью, повышенной утомляемостью различных групп мышц и прогрессирующим типом течения. Миастения индуцируется различными триггерными факторами генетического и эпигенетического характера – полиморфизм лейкоцитарных антигенов HLA, мутации генов ферментов, инфекции, стрессорные факторы, пищевые аллергены и др. [1]. Одной из основных причин возникновения миастении является антителоопосредованное нарушение нейро-мышечной передачи в синапсах из-за блокирования аутоантителами (ААТ) различных субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) или из-за их деструкции клонами аутоагрессивных Т-лимфоцитов. К срыву естественной толерантности и развитию аутоагрессии в конечном итоге также приводит возможность блокировки аутоантителами воспринимающих рецепторов лимфоцитов, распознающих «свое» и «чужое». Указанные изменения процессов распознавания «своего» и «чужого» также могут быть причиной формирования патологического процесса. Так, появление на мембране клеток-мишеней HLA-DR антигенов при некоторых аутоиммунных болезнях дает возможность клеткам представлять свои антигены Т-хелперам без участия макрофага, минуя регуляторные системы, что является нарушением экспрессии антигенов клеточных мембран. Как врожденная, так и индуцированная слабость Т-супрессоров и генетически запрограммированная специфическая иммунодефицитность к конкретному антигену могут быть возможными механизмами индукции аутоиммунной патологии [2].

В отличие от генетических маркеров, которые указывают на предрасположенность к развитию заболевания, некоторые ААТ служат диагностическими биомаркерами и критериями классификации для ряда патологических состояний. В качестве аутоантигенов могут выступать белки, фосфолипиды, полисахара, нуклеиновые кислоты. В настоящее время описаны около 200

разновидностей антител к ядерным компонентам – нуклеопротеинам и рибонуклеиновым кислотам, которые получили название антинуклеарные антитела (ANA) [3]. Антинуклеарные антитела (ANA) – представляют собой особую группу аутоантител, которые при определенных условиях начинают вырабатываться к компонентам клеточного ядра. При аутоиммунных заболеваниях аутоантитела к ядерным антигенам не обладают прямым цитотоксическим действием на клетки человека, однако иммунные комплексы, в состав которых входят ANA, способны запускать иммунологическое воспаление в различных тканях [3].

Для выбора тактики комплексного лечения важным является оценка формирования индивидуальных механизмов этиологии и патогенеза различных клинических фенотипов миастении.

В настоящей работе исследовали частоту встречаемости фенотипов HLA-DR и репертуар антинуклеарных аутоантител при различных клинических фенотипах генерализованной миастении.

Материалы и методы. Было обследовано 94 пациента в возрасте от 14 до 72 лет, с различными клиническими фенотипами миастении: тимуснезависимой миастенией – М, с тимусзависимой миастенией на фоне гиперплазии тимуса (МГ) и на фоне тимомы (МТ). Выявление различных HLA-DR фенотипов проводили методом комплементзависимой цитотоксичности с помощью панели типизирующих сывороток HLA DR1, DR2, DR3, DR5, DR7, DR52. Для выявления сывороточных ANA у пациентов с миастенией использовали количественный скрининговый мультиспецифический тест, выполняемый методом непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) (набор реактивов ANAscreen ORGENTEC, Германия). При получении у пациентов положительного результата скринингового ИФА-обследования, на втором этапе для визуализации молекулярной мишени ANA использовали непрямой иммунофлюоресцентный метод с использованием МКАТ, меченых FITC (Набор реактивов EUROIMMUN, Германия).

Результаты исследования. У молодых пациентов с тимуснезависимой миастенией (М) выявлено высокую гетерогенность генетических маркеров – дипло- и гаплотипов HLA-DR1, DR2, DR3, DR5, DR7. При миастении на фоне гиперплазии вилочковой железы (МГ) наиболее часто выявляли фенотипы DR1 и DR5. У пациентов группы с тимоматами (МТ) встречались только два аллеля лейкоцитарных антигенов – HLA DR2 и DR7. Наличие этих гаплотипов HLA DR2 и DR7 у части молодых пациентов с тимусзависимой миастенией (М) при прогрессировании заболевания может сопровождаться образованием тимом в старшем возрасте. А наличие у молодых пациентов с (М) гаплотипов HLA DR1 и DR5 могут быть в дальнейшем взаимосвязаны с развитием гиперплазии тимуса.

Помимо генетических предикторов, важными являются для развития аутоиммунной патологии негативные триггерные факторы, значительно изменяющие многие звенья клеточного метаболизма. Поскольку молекулы HLA участвуют в инициации клеточного и гуморального иммунного ответа на эндогенные и экзогенные белки, нами было изучено наличие антиядерных антител у больных с миастенией.

Скрининговые исследования ANA с помощью иммуноферментного анализа позволили выявить у больных с тимусзависимой миастенией на фоне местно-распространенных тимом (МТ) повышение их концентрации в 4 раза по сравнению с контрольным уровнем. При других клинических фенотипах тимуснезависимой (М) и тимусзависимой (МГ) миастении ANA в сыворотке крови не выявлены. Определение специфичности антиядерных антител с помощью иммунофлюоресцентного метода показало дополнительные мишени для ААТ – различные компоненты клеточных ядер у пациентов группы МТ.

У молодых пациентов с тимоматами (МТ) были выявлены ANA к центромерам хромосом, которые ответственны за направленное движение хромосом во время митоза, участвуют в адгезии сестринских хроматид, образовании кинетохора, спаривании гомологичных хромосом, а так же вовлечены в контроль генетической экспрессии, а так же к центромерному белку F (CTNPF). У пациентов группы МТ так же были выявлены ANA к белку NuMa, который ассоциирован с центросомой и принимает участие в образовании митотического веретена. В интерфазных клетках он выявляется в ядре, а в митотических – в полюсах веретина и накопление этого белка в микротрубочках веретена способствует стабилизации ориентации их пучков. Так же у пациентов с миастенией на фоне тимо-

мы были выявлены ANA к цитоскелету, представленному белками цитокератинами и тропомиозином. Цитокератины входят в состав промежуточных филаментов цитоскелета клеток, а тропомиозин, представляет собой волокнистый белок, взаимодействующий с актином в мышечной ткани и участвует в процессе сокращения мышц.

Таким образом, при тимусзависимой миастении, протекающей на фоне тимомы при высокой частоте встречаемости фенотипов HLA DR2 и DR 7 выявлены ANA к структурам, преимущественно участвующим непосредственно в митотическом делении клеток – к центромерам, к центромерному белку F, центросомному белку ахроматинового веретена NuMa, что оказывает прямое действие на течение пролиферативных процессов и процессы репарации и регенерации в тканях, в том числе в синапсах и тимусе. По данным Fritzler M.J. наличие ANA к центромерному белку F является маркером малегнизации [4], что может быть патогенетическим фактором при формировании местно-распространенных тимом.

Наличие определенных фенотипов HLA DR и специфических аутоантител к ядерным структурам клетки наряду с другими механизмами аутоиммунизации влияет на различные метаболические механизмы и может быть использовано для адресной терапии с учетом индивидуальных патогенетических звеньев аутоиммунного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scarpino, S. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas / S. Scarpino [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – № 149. – P. 504–512.
2. Karni A., Zisman E., Katz-Levi Y., Paas-Rozner M., Dayan M., Bautbar C., Abramsky O., Sela M., Mozes E. Reactivity of T cells from seronegative patients with myasthenia gravis to T cells epitopes of the human acetylcholine receptor // Neurology. – 1997. - Vol. 48 (6). – P. 1638- 1642.
3. Лапин С.В., Мазинг А.В., Булгакова Т.В., Суркова Е.А., Блинова Т.В и др. Клинические рекомендации по лабораторной диагностике аутоиммунных заболеваний. – Москва, 2014. – 22 с.
4. Fritzler M. Challenges to the use of autoantibodies as predictors of disease onset, diagnosis and outcomes // Autoimmunity Reviews. 2008. V.7 (8). P. 616 – 620.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ОБРАЗОВАНИИ КОБАЛАМИНА

Часть 1

На Слобожанщине широко распространены гены предрасположенности к сосудистым заболеваниям, в частности, гены ферментов метионинсинтазыредуктазы и метионинсинтазы, участвующие в обмене кобаламина (57% населения являются носителями аллеля MTRR Гречанина Е.Я. и др. 2007; Гречанина Ю.Б. 2011). Это обстоятельство имеет прямое отношение к высокому риску тромбофилических состояний, психических нарушений, нервно-дегенеративных заболеваний.

Нами ранее разработаны методические рекомендации по ранней диагностике различных форм гомоцистинурии, включая и те из них, которые вызваны различными мутациями генов ферментов фолатно-метионинового цикла. В настоящее время особую актуальность приобрела большая группа заболеваний, мало известных врачам – нарушения обмена кобаламина.

Целью нашей работы является поиск углубленного понимания того, как воздействие окружающей среды влияет на реализацию генетической информации человека, как внешне средовые воздействия влияют на мутации, найденные в геноме человека, можно ли увеличить или уменьшить экспрессию гена, как подобрать для каждого больного индивидуальное лечение.

Этот подход мы применили для носителей генов и полиморфизмов, ассоциированных с нарушением обмена кобаламина, учитывая не только их широкую распространенность в популяции, но и частое сочетание с триггерами (инфекция, неадекватное питание, стрессы и др.)

Генная экспрессия – это процесс реализации наследственной информации от гена к функциональному продукту – РНК или белку. Регуляция генной экспрессии осуществляется с участием эпигенома и это является основой дифференцировки клеток, морфогенеза и адаптации в процессе взаимодействия генов.

Очень важно знать, как данная мутация меняет определенный процесс в организме, какой биомаркер характеризует патологический процесс, за какую ветвь биогенеза определенного вещества отвечает, какое влияние оказывает на жизненно важные функции организма. Появившийся доступ к «мишени поражения», определенному ферменту или кофактору, имеющему потенциальное клиническое проявление

создает возможности «управления» генной экспрессией. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что увеличение или уменьшение генной экспрессии, может быть обнаружено реально по уровню изменения жизненно важных ферментов. Это обстоятельство объясняет широкий интерес современных исследователей к биомаркерам.

Биомаркеры – количественно определяемые биологические параметры, которые как индикаторы определяют норму, патологию и результат коррекции заболевания.(Biomarkers Definition Working Group)

Авторы Biomarkers Definitions Working Group дали свое практическое определение биомаркеров: «биомаркер это измеряемый биохимический, генетический, нейрофизиологический, эндокринологический, анатомический, когнитивный, реологический и др. показатель, указывающий на большую вероятность наличия соответствующей патологии».

Ими предложены классификации БМ:

1 тип – маркер, указывающий на наличие заболевания и коррелирующий с его клиническими проявлениями.

2 тип – маркер, связанный с терапевтическим эффектом и механизмом действия препарата.

3 тип – маркер, позволяющий предсказать благоприятный или неблагоприятный исход заболевания, эффективности лечения (surrogate endpoint).

Кроме surrogate endpoint, БМ позволяет определять состояние пациента во время лечения (clinical endpoints), возможный исход, безопасность (или опасность!) терапии, вероятность смертности.

Авторы определили общие свойства биомаркеров:

- специфическая связь с патологией;
- однозначность идентификации;
- чувствительность;
- доступность применения к лицам разного пола и возраста ;
- высокая разрешающая способность метода определения;
- совместимость с имеющимся лабораторным оборудованием;
- возможность определения в любой фазе течения заболевания.

Из всех биомаркеров авторы отдают предпочтение изоферментам, т.к. они позволяют получить генетические характеристики популяции, лежащие в основе их генетического разнообразия.

Авторы приводят перечень биомаркеров некоторых патологических состояний для оценки органов и систем.

Для осуществления поставленной цели нами были проанализированы современные исследования, направленные на поиск путей управления генной экспрессией. (процитировать авторов).

Появление Human Protein Atlas позволяет получить данные о спектре и характере повреждения при различных мутациях. Эта Шведская программа, начатая в 2003 году с целью картирования всех человеческих белков в клетках, тканях и органах с использованием интеграции различных технологий omics (данная технология открыла новые пути к изучению биомаркеров, идентификации сигнальных молекул, клеточному метаболизму и т.д.), в том числе на основе антител, масс-спектрометрии, протеомики, транскриптомики и т.д. Все данные в информационном ресурсе являются открытыми, что позволяет иметь все данные для исследования человеческого протеома.

По определению (Герберт В.) витамин В12 является водорастворимым витамином, который естественным образом присутствует в некоторых продуктах питания, доступен в качестве биологически активной добавки и рецептурного лечения. Витамин В12 существует в нескольких формах и содержит минерал кобальт [1–4], поэтому соединение кобальта с витамином В12 называют «кобаламинами». Метилкобаламин и 5-дезоксаденозилкобаламин являются формами витамина В12, которые активны в метаболизме человека [5].

Витамин В12 в равной степени важен для образования эритроцитов, для формирования неврологических функций и синтеза ДНК [1–5]. Витамин В12 действует как кофактор для метионинсинтазы и L-метилмалонил-КоА мутаза. Метионинсинтаза катализирует превращение гомоцистеина в метионин [5, 6]. Метионин является источником для образования S-аденозилметионина, универсального донора метильных групп для более 100 различных субстратов, включая ДНК, РНК, гормоны, белки и липиды. Мутаза L-метилмалонил-КоА превращает L-метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА при деградации пропионата [3, 5, 6], эта биохимическая реакция существенна в жировом и белковом обмене. Сукцинил-КоА в свою очередь необходима для синтеза гемоглобина.

Витамин В12, связанный с белком в пище, высвобождается под действием соляной кис-

лоты и желудочной протеазы в желудке [5]. Когда синтетический витамин В12 добавляется с обогащенными продуктами и диетическими добавками, он уже находится в свободной форме и, таким образом, не требует этой стадии разделения. Свободный витамин В12 затем соединяется с внутренним фактором – гликопротеином, секретлируемым париетальными клетками желудка, и полученный комплекс подвергается абсорбции в дистальном отделе подвздошной кишки за счет рецептор-опосредованного эндоцитоза [5, 7]. Приблизительно 56% пероральной дозы витамина В12 в дозе 1 мкг поглощается, но абсорбция резко снижается при превышении способности внутреннего фактора (при 1-2 мкг витамина В12) [8].

МЕТАБОЛИЗМ КОБАЛАМИНА

Ген ММАСНС

(Methylmalonic acidemia with homocystinuria CblC type)

AdoCbl необходим для нормальной функции фермента, известного как метилмалонил-КоА-мутаза. Этот фермент помогает расщеплять определенные блоки (аминокислоты), липиды и холестерин. AdoCbl называют кофактором, потому что он помогает метилмалонил-КоА-мутазе выполнять свою функцию.

MeCbl также является кофактором, для фермента, известного как метионинсинтаза. Этот фермент участвует в реметилировании гомоцистеина в метионин, используемой метионин синтеза белков и многих других важных соединений.

Согласно исследованиям (Froese DS, Kopec J, Fitzpatrick F, Schuller M, McCorvie TJ, Chalk R, Plessl T, Fettelschoss V, Fowler B, Baumgartner MR, Yue WW. Structural Insights into the ММАСНС-ММАДНС Protein Complex Involved in Vitamin В12), было определено, что белок гена ММАСНС играет важную роль в превращении различных форм витамина В12, таким образом, что они могут быть преобразованы в один из кофакторов – AdoCbl или MeCbl. ММАСНС также взаимодействует с другим белком – ММАДНС (данный белок образуется из одноименного гена ММАДНС). Данные белки объединяясь транспортируют витамин В12 в области клеток, в которых необходим каждый кофактор: в митохондрии или в цитоплазму – где MeCbl выполняет свои функции. Дополнительные химические реакции превращают витамин В12 в AdoCbl или MeCbl.

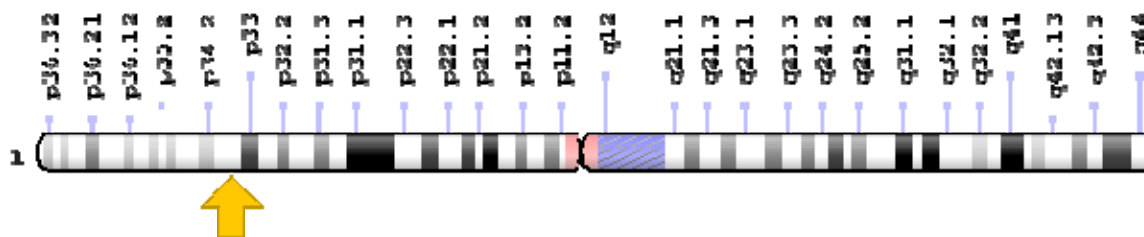
Было обнаружено, что десятки мутаций гена ММАСНС вызывают метилмалоновую ацидемию с гомоцистинурией, в частности тип

cb1C, наиболее распространенная форма нарушения. Это нарушение сопровождается задержкой развития, нарушением зрения, неврологическими проблемами и нарушением в системе кровообращения. Наиболее распространенная мутация, связанная с этим состоянием 271dupA, встраивает дополнительный строительный блок ДНК (нуклеотид) в положение 271.

Другие мутации в гене *ММАСНС* также приводят к образованию белка с нарушенной функцией. Дефицит функционального белка *ММАСНС* препятствует нормальному образованию и транспорту витамина В12, нарушая выработку как AdoCbl, так и MeCbl. Поскольку оба эти кофактора отсутствуют, ферменты,

которые в них нуждаются (метилмалонил-КоА-мутаза и метионинсинтаза), не функционируют нормально. В результате некоторые аминокислоты, липиды и холестерин не расщепляются, и гомоцистеин не может быть превращен в метионин. Этот двойной дефект приводит к накоплению токсичных соединений, а также гомоцистеина и снижению образования метионина в организме. Эта комбинация дисбалансов приводит к признакам и симптомам метилмалоновой ацидемии с гомоцистинурией.

Ген *ММАСНС* располагается на 1p34.1, коротком (p) плече хромосомы 1 в положении 34.1



Ацетаминофен

- Влияет на экспрессию мРНК *ММАСНС*
- Приводит к снижению экспрессии мРНК *ММАСНС*

Вальпроевая кислота

- Влияет на экспрессию мРНК *ММАСНС*
- Приводит к снижению экспрессии мРНК *ММАСНС*
- Приводит к снижению метилирования гена *ММАСНС*

Витамин В 12

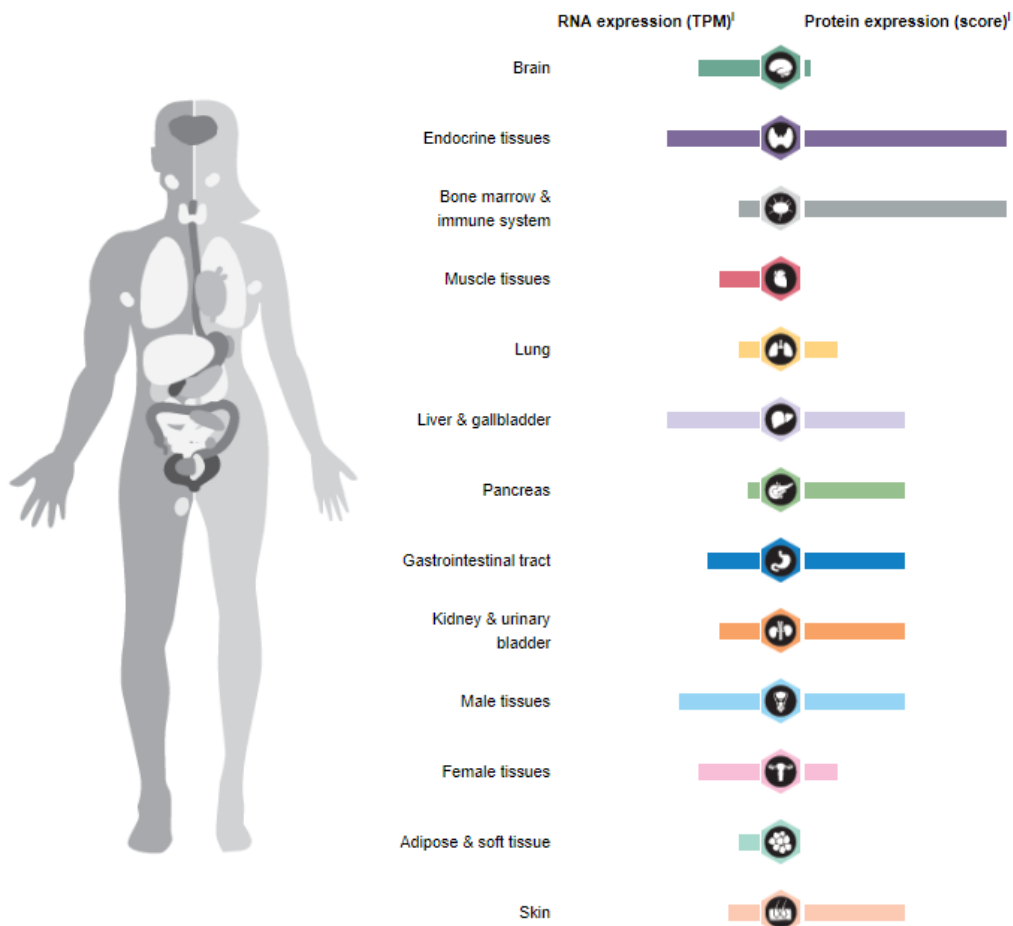
- Поврежденная форма белка *ММАСНС* приводит к снижению метаболизма витамина В 12
- Белок *ММАСНС* приводит к увеличению метаболизма витамина В 12
- Аналог витамина В 12 связывается с белком *ММАСНС*
- Витамин В 12 связывается с белком *ММАСНС*

Что касается витамина В12 при мутации в гене *ММАСНС*, было проведено исследование на кафедре биохимии и молекулярной биологии, университета Калгари. Канада, учеными Froese DS, Zhang J, Nealy S, Gravel RA, они выявили, что пациенты с формой cb1C витамина В12 (кобаламин, cbl) имеют дефект внутриклеточного синтеза аденозилкобаламина и метилкобаламина и имеют комбинированную гомоцистинурию и метилмалонную ацидурию. В то время как другие нарушения витамина В12 поддаются лечению с помощью высоких доз цианокобаламина (CNCbl) или гидроксокобаламина (ОНСbl), пациенты cb1C хорошо реагируют на ОНСbl, но не на CNCbl. Мутации пациентов вводили в рекомбинантный белок *ММАСНС* (cb1C) и исследовали связывание CNCbl и ОНСbl. Были проанализированы три мутации: G147D, связанный с ранним началом, невоспри-

имчивость к витамину В12; R161Q, ассоциированный с поздним началом заболевания, которое очень чувствительно к ОНСbl; и H122A, выбранный для проверки гипотезы о том, что H122 является центральным в предлагаемом мотиве связывания витамина В12 на *ММАСНС*. Благодаря исследованиям они выяснили, что *ММАСНС* дикого типа связывает как ОНСbl, так и CNCbl с одинаковой плотной аффинностью ($K(d) = 5,7$ мкМ). А также, что *ММАСНС* связывает CNCbl в форме основания, с диметилбензимидазольным (DMB) основанием кобаламина, вытесненным из координации с кобальтом. В этой форме *ММАСНС* дикого типа способен восстановительно децианировать CNCbl в аланин cob (II), требуя только присутствия NADPH и FAD. В своем исследовании они продемонстрировали, что *ММАСНС* с мутацией G147D не может связывать ни CNCbl, ни ОНСbl, предоставляя

прямое объяснение отсутствию ответа на любую из форм витаминов. Однако они показали, что ММАСНС, содержащий мутацию R161Q, связывает ОНСb1 с аффинностью дикого типа, но нарушает связывание CNCb1. А также, что H122A имеет уменьшенное связывание, но, как и R161Q, он связывает ОНСb1 более плотно, чем CNCb1, предполагая, что этот гистидин не является абсолютно обязательным для связывания. Эти исследования показывают, что способ-

ность мутантного ММАСНС реагировать на витаминотерапию зависит от его способности связывать витамин со значительной аффинностью, а для CNCb1 – также от его способности связываться в форме основания для облегчения восстановления. Эти исследования подчеркивают продолжающееся использование ОНСb1 с пациентами cb1С для максимального терапевтического эффекта.



Ген MTRR

5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин метилтрансфераза редуктаза

Ген *MTRR* – фермент метионин-синтазаредуктаза. Этот фермент необходим для правильной работы другого фермента, называемого метионинсинтазой. Метионинсинтаза помогает обрабатывать аминокислоты, которые являются строительными блоками белков. В частности, он превращает аминокислоту гомоцистеин в другую аминокислоту под названием метионин. После периода включения (активного) метионинсинтаза отключается (становится неактивной). Метионинсинтазаредуктаза реактивирует метионинсинтазу, так что фермент может продолжать продуцировать метионин.

При не менее чем 20-ти мутациях в гене *MTRR* наблюдается гомоцистинурия. Некото-

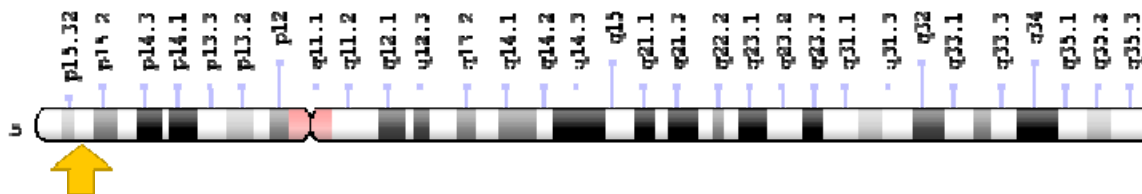
рые из этих мутаций меняют отдельные аминокислоты в метионинсинтазаредуктазе. Другие мутации приводят к аномально небольшой нефункциональной версии фермента. Все эти мутации препятствуют нормальному функционированию фермента. Без метионинсинтазаредуктазы – метионинсинтаза не может превращать гомоцистеин в метионин. В результате гомоцистеин накапливается в крови, а количество метионина уменьшается. Часть избытка гомоцистеина выводится с мочой.

Наблюдаются также другие нарушения в которых конкретный вариант гена *MTRR* может быть связан с повышенным риском различных проблем со здоровьем до рождения. Вариант заменяет строительный блок ДНК (нуклеотид), называемый аденин, нуклеотидом гуанином в положении 66 гена *MTRR* (обозначается как

А66G). Этот вариант связан с врожденными нарушениями, возникающими при развитии головного и спинного мозга (дефекты нервной

трубки). Этот вариант может также увеличить риск рождения ребенка с синдромом Дауна.

Ген MTRR располагается на 5p15.31, короткое (p) плечо хромосомы 5 в положении 15.31



Ацетаминофен

- Ацетаминофен приводит к снижению экспрессии мРНК MTRR

Кофеин

- Кофеин приводит к снижению экспрессии мРНК MTRR

Циклоспорин

- Циклоспорин приводит к снижению экспрессии мРНК MTRR
- Циклоспорин приводит к увеличению экспрессии мРНК MTRR

Фолиевая кислота

- Фолиевая кислота влияет на экспрессию мРНК MTRR

Гомоцистеин

- Белок MTRR влияет на уровень содержания гомоцистеина

Индометацин

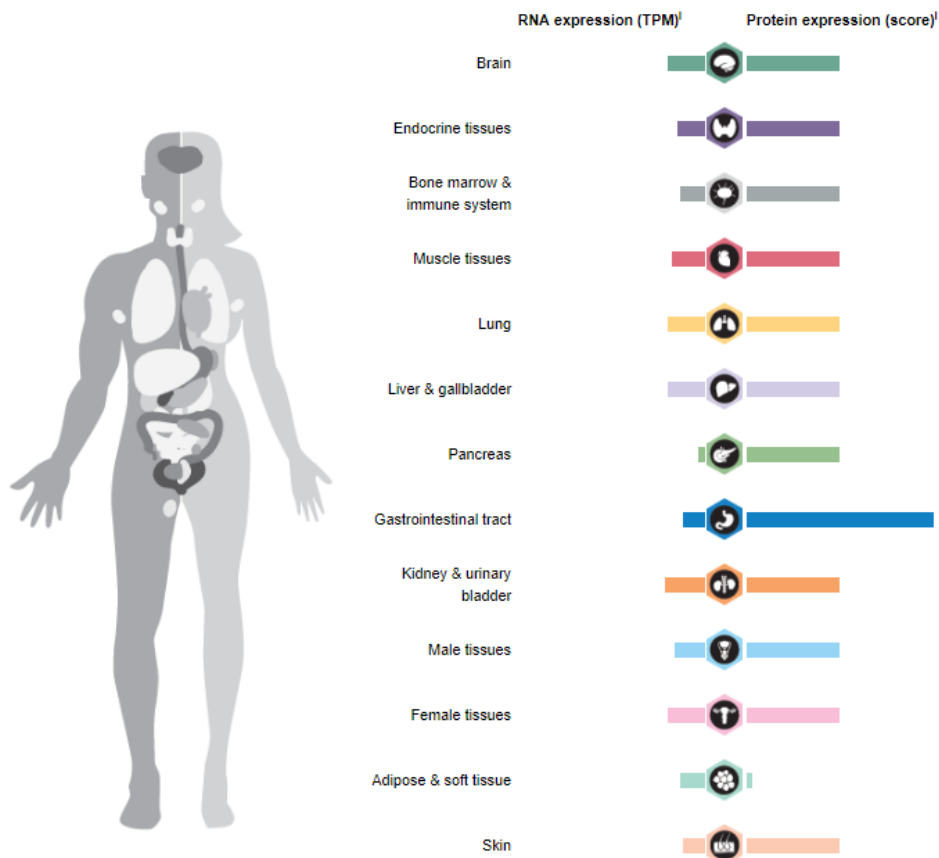
- Индометацин приводит к увеличению экспрессии мРНК MTRR

Метионин

- Белок MTRR влияет на содержание метионина

Вальпроевая кислота

- Вальпроевая кислота влияет на экспрессию мРНК MTRR



Ген *LMBRD1*

Домен *LMBR1*,

Ген *LMBRD1* состоит из белка LMBD1, который участвует в превращении витамина B12 в одну из двух молекул: аденозилкобаламин (AdoCbl) или метилкобаламин (MeCbl).

Белок LMBD1 находится в мембране, которая окружает клеточные структуры, называемые лизосомами. Лизосомы представляют собой компартменты внутри клеток, в которых ферменты переваривают и перерабатывают вещества. В лизосомальной мембране белок LMBD1 взаимодействует с другим белком, называемым ABCD4 (производится из гена *ABCD4*). Вместе эти два белка транспортируют витамин B12 из лизосом, делая его доступным для дальнейшей переработки в AdoCbl и MeCbl.

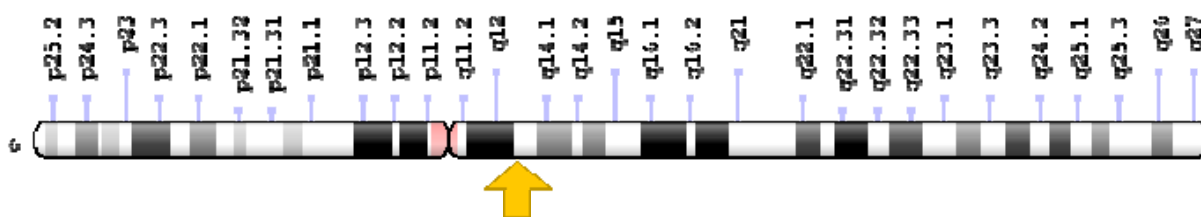
Исследования показали (Tseng LT, Lin CL, Tzen KY, Chang SC, Chang MF. LMBD1 protein serves as a specific adaptor for insulin receptor internalization. J Biol Chem. 2013 Nov 8;288(45):32424-32. doi: 10.1074/jbc.M113.479527. Epub 2013 Sep 27.), что белок LMBD1 также обнаружен в плазматической мембране. Здесь белок, по-видимому, участвует в удалении из мембраны другого белка, называемого рецептором инсулина. Удаление этого рецептора помогает регулировать передачу сигналов инсулина, который контролирует уровень сахара в крови.

Другая изоформа белка LMBD1, иногда называемая NESI, также может быть получена из гена *LMBRD1*. Этот белок взаимодействует с областью, называемой сигналом ядерного экс-

порта (NES) белка, который образует фрагмент вируса гепатита D. Считается, что взаимодействие с NESI помогает в сборке вируса. Вирус гепатита D может вызвать заболевание печени, хотя инфекция встречается редко и требует сочетанной инфекции с родственным вирусом, называемым гепатитом В.

Известно около девяти мутаций в гене *LMBRD1*, которые вызывают метилмалоновую ацидемию с гомоцистинурией, типом cblF, одной из форм нарушения, вызывающей задержку развития, нарушение зрения, неврологические проблемы и нарушение функциональности кровеносной системы. Мутации в гене *LMBRD1*, приводят к выработке аномально короткого белка LMBD1, который не способен функционировать. Недостаток функционального белка LMBD1 препятствует высвобождению витамина B12 из лизосом, поэтому этот витамин недоступен для производства AdoCbl и MeCbl. Поскольку оба эти кофактора отсутствуют, ферменты, которые в них нуждаются (метилмалонил-КоА-мутаза и метионинсинтаза), не функционируют нормально. В результате некоторые аминокислоты, липиды и холестерин не расщепляются, и гомоцистеин не может быть превращен в метионин. Этот двойной дефект приводит к накоплению токсичных соединений, а также гомоцистеина и снижению выработки метионина в организме, приводящим к признакам и симптомам метилмалоновой ацидемии с гомоцистинурией.

Ген *LMBRD1* находится на 6q13, длинное (q) плечо хромосомы 6 в положении 13



Ацетаминофен

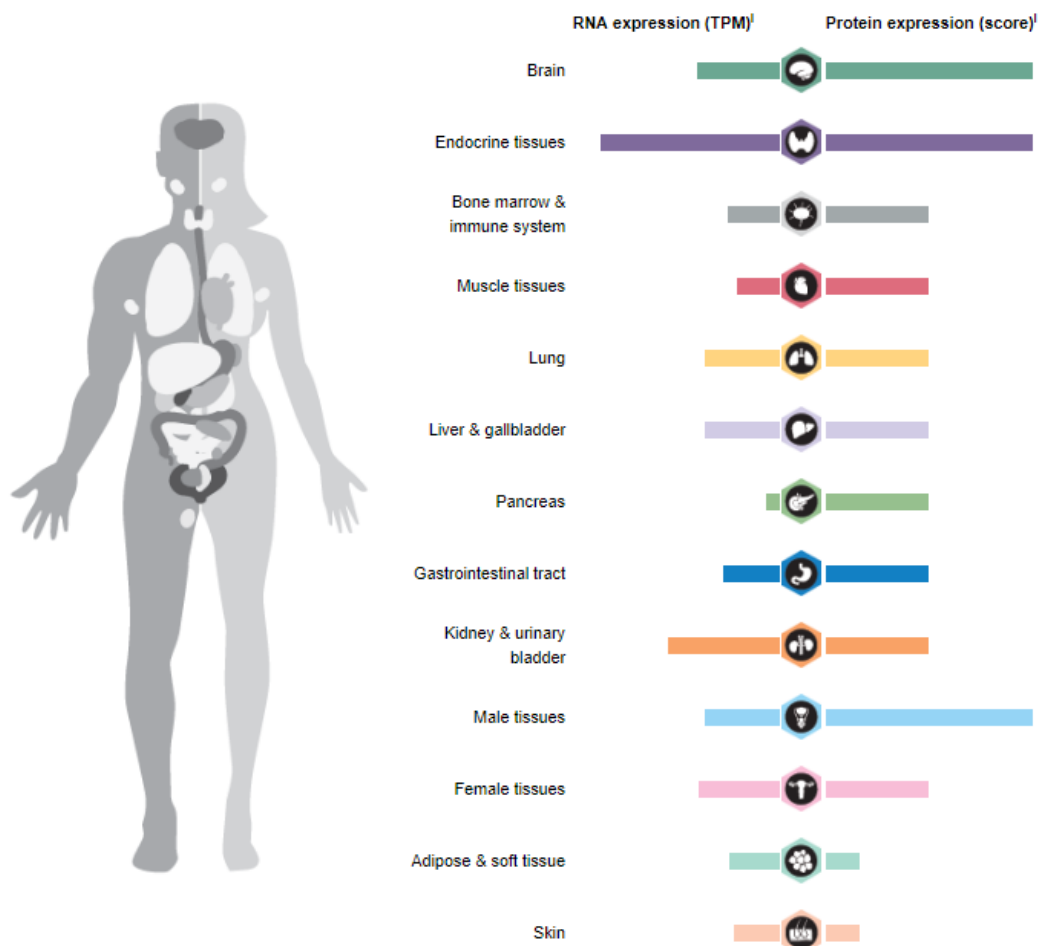
- Ацетаминофен влияет на экспрессию мРНК *LMBRD1*
- Ацетаминофен приводит к снижению экспрессии мРНК *LMBRD1*

Цисплатин

- Цисплатин приводит к снижению экспрессии мРНК *LMBRD1*

Вальпроевая кислота

- Вальпроевая кислота приводит к снижению метилирования гена *LMBRD1*
- Вальпроевая кислота приводит к увеличению экспрессии мРНК *LMBRD1*



Ген MTR

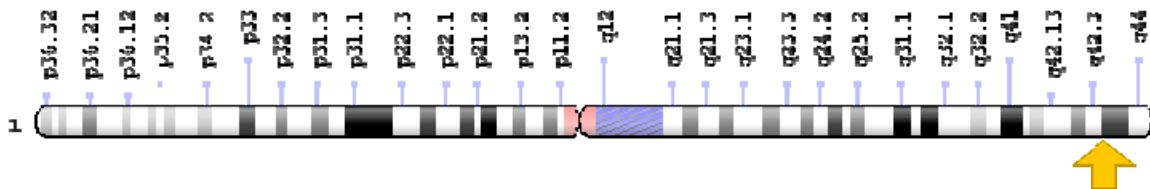
5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин метилтрансфераза

Ген *MTR* – фермент метионинсинтаза. Этот фермент играет роль в переработке аминокислот, строительных блоков белков. В частности, благодаря метионинсинтазе происходит химическая реакция, которая превращает аминокислоту гомоцистеин в другую аминокислоту, называемую метионин. Организм использует метионин для производства белков и других важных соединений. Для правильной работы метионинсинтазы требуется метилкобаламин (форма витамина B12) и другой фермент, называемый метионинсинтазаредуктаза, который вырабатывается из гена *MTRR*.

У больных с гомоцистинурией было обнаружено более 20 мутаций в гене *MTR*. Многие из этих мутаций приводят к образованию малой нефункциональной версии метионинсинтазы. Другие мутации изменяют отдельные аминокислоты в ферменте. Одна из наиболее распространенных мутаций заменяет аминокислоту пролин на аминокислоту лейцин в положении 1173 (записано как Pro1173Leu или P1173L), что приводит к ферменту с пониженной функцией. Без функциональной метионинсинтазы гомоцистеин не может быть превращен в метионин. В результате гомоцистеин накапливается в крови, а количество метионина уменьшается. Часть избытка гомоцистеина выводится с мочой.

Конкретный вариант гена *MTR* был связан с различными проблемами во время эмбрионального развития. Вариант заменяет один строительный блок ДНК (нуклеотид), называемый аденин, нуклеотидом гуанином в положении 2756 в гене *MTR* (обозначен как A2756G). Этот вариант был связан с повышенным риском врожденных дефектов, которые возникают во время развития головного и спинного мозга (дефекты нервной трубки). Некоторые исследования показали, что этот вариант также увеличивает риск рождения ребенка с синдромом Дауна.

Ген *MTR* располагается на 1q43, длинное(q) плечо хромосомы 1 в положении 43



Ацетаминофен

- Ацетаминофен приводит к снижению экспрессии мРНК MTR

Дексаметазон

- Дексаметазон ингибирует реакцию [мутация гена RX3 влияет на экспрессию мРНК MTR]

Дофамин

- Дофамин приводит к увеличению активности белка MTR

Фолиевая кислота

- Фолиевая кислота влияет на экспрессию мРНК MTR

Гомоцистеин

- Гомоцистеин связывается с белком MTR
- Полиморфизм гена MTR влияет на метаболизм гомоцистеина
- Белок MTR приводит к увеличению метилирования гомоцистеина
- [Белок MTR приводит к увеличению метилирования гомоцистеина], что в свою очередь приводит к увеличению химического синтеза метионина

Индометацин

- Индометацин приводит к снижению экспрессии мРНК MTR

Кверцетин

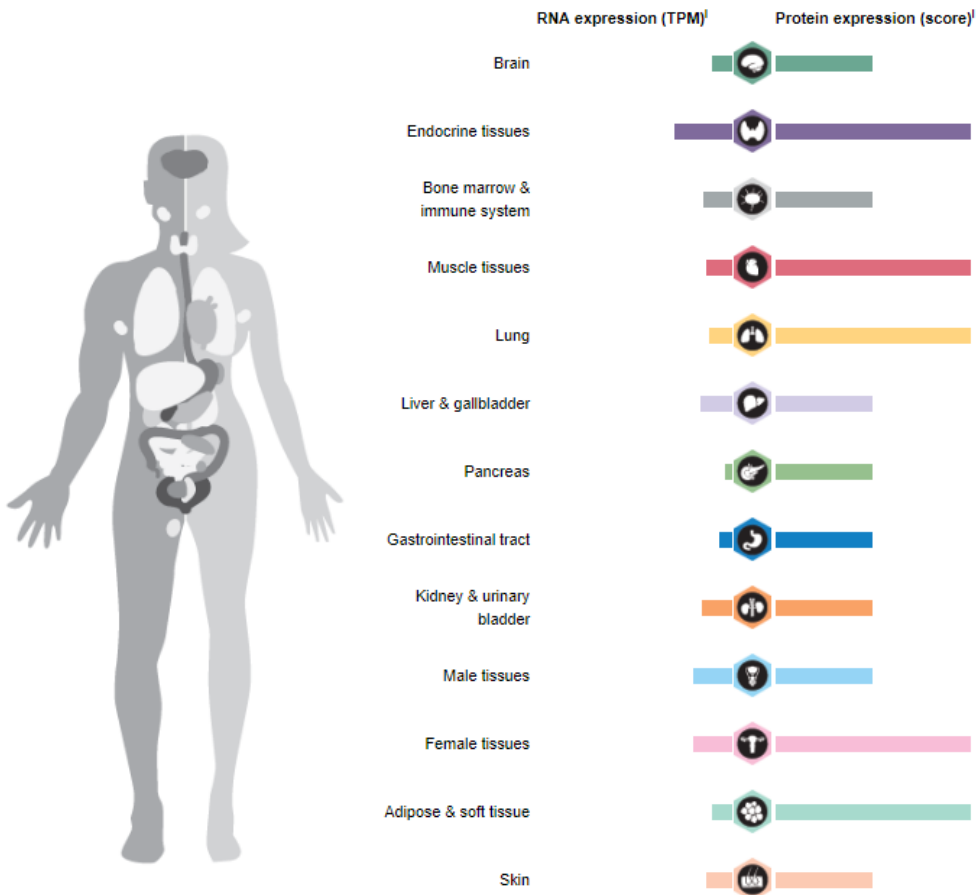
- Кверцетин приводит к снижению экспрессии мРНК MTR

Вальпроевая кислота

- Вальпроевая кислота влияет на экспрессию мРНК MTR
- Вальпроевая кислота приводит к увеличению экспрессии мРНК MTR

Витамин В 12

- Витамин В 12 связывается с белком MTR
- Витамин В 12 приводит к увеличению активности белка MTR



Ген ABCD4

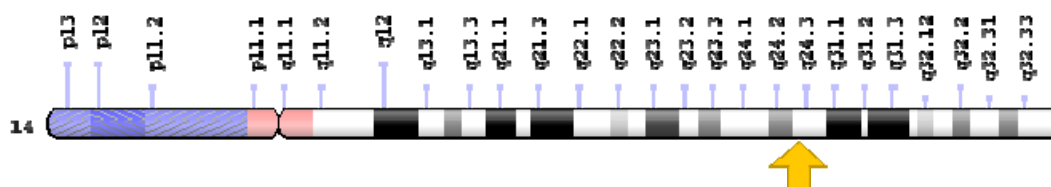
В составе гена *ABCD4* содержится белок одноименный гену *ABCD4*, который участвует в превращении витамина В12 в одну из двух молекул, аденозилкобаламин (AdoCbl) или метилкобаламин (MeCbl).

Белок *ABCD4* находится в мембране, которая окружает клеточные структуры, называемые лизосомами. В лизосомальной мембране белок *ABCD4* взаимодействует с другим белком, называемым *LMBD1* (продуцируемым геном *LMBRD1*). Вместе эти два белка транспортируют витамин В12 из лизосом, делая его доступным для дальнейшей переработки в AdoCbl и MeCbl.

Известно, что, по крайней мере, пять мутаций в гене *ABCD4* вызывают метилмалоновую ацидемию с гомоцистинурией, типом сb1J, одной из форм нарушения, которая вызывает задержку развития, нарушение зрения, неврологические проблемы и аномалии крови. Мутации в *ABCD4*, вовлеченные в это состояние, приводят к

выработке белка *ABCD4*, который не способен функционировать. Недостаток функционального белка *ABCD4* препятствует высвобождению витамина В12 из лизосом, поэтому этот витамин недоступен для производства AdoCbl и MeCbl. Поскольку оба эти кофактора отсутствуют, ферменты, которые в них нуждаются (метилмалонил-КоА-мутаза и метионинсинтаза), не функционируют нормально. В результате некоторые аминокислоты, липиды и холестерин не расщепляются, и гомоцистеин не может быть превращен в метионин. Этот двойной дефект приводит к накоплению токсичных соединений, а также гомоцистеина и снижению выработки метионина в организме. Эта комбинация дисбалансов приводит к признакам и симптомам метилмалоновой ацидемии с гомоцистинурией.

Ген *ABCD4* располагается на 14q24.3, длинное (q) плечо хромосомы 14 в положении 24.3



Амиодарон

- Амиодарон приводит к увеличению экспрессии мРНК *ABCD4*

Циклоспорин

- Циклоспорин приводит к снижению экспрессии мРНК *ABCD4*

Ресвератрол

- Ресвератрол приводит к увеличению экспрессии мРНК *ABCD4*

Вальпроевая кислота

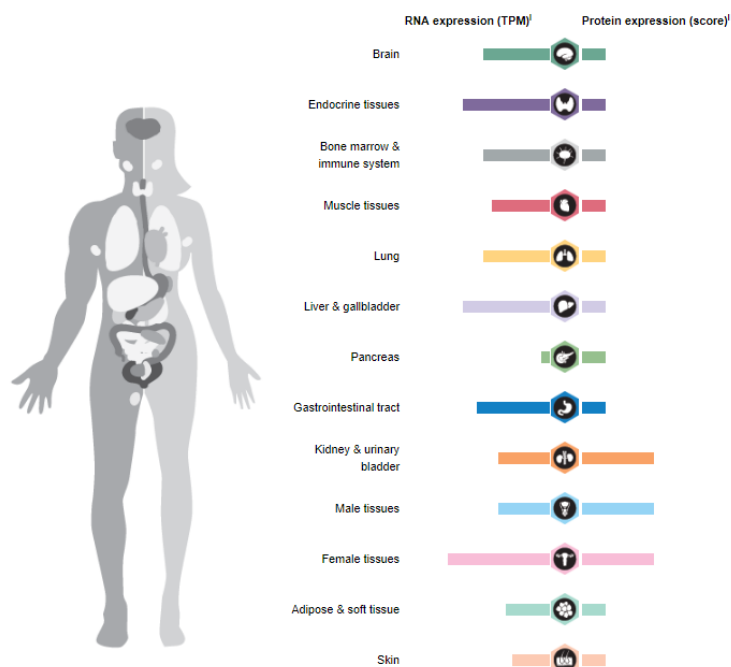
- Вальпроевая кислота приводит к снижению экспрессии мРНК *ABCD4*

Витамин В 12

- Белок *ABCD4* влияет на метаболизм витамина В 12

Витамин К 3

- Витамин К 3 приводит к снижению экспрессии мРНК *ABCD4*



ВЕЩЕСТВА, КОТОРЫЕ УЧАСТВУЮТ В РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

Парацетамол – лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы анилидов, оказывает жаропонижающее действие. В западных странах известен под названием Acetaminophen.

Вальпрóевая кислота – лекарство из группы производных жирных кислот, в основном используемое как противоэпилептический препарат, а также для лечения биполярного расстройства и предотвращения мигрени

Витаминами В – называют группу кобальт-содержащих биологически активных веществ, называемых кобаламинами. К ним относят собственно цианокобаламин, гидроксокобаламин и две коферментные формы витамина В: метилкобаламин и кобамамид.

Кофеин – алкалоид пуринового ряда, бесцветные или белые горькие кристаллы. Является психостимулятором, содержится в кофе, чае и многих прохладительных напитках. Кофеин содержится в растениях, таких, как кофейное дерево, чай, какао, мате, гуарана, кола и некоторых других.

Циклоспорин – лекарственное средство, мощный иммунодепрессант, селективно действующий на Т-лимфоциты. Представляет собой циклический нерибосомный полипептид, состоящий из 11 аминокислот, продуцируется почвенными грибами вида *Tolypocladium inflatum*.

Фолиевая кислота – водорастворимый витамин, необходимый для роста и развития кровеносной и иммунной систем. Наряду с фолиевой кислотой к витаминам относятся и её производные, в том числе ди-, три-, полиглутаматы и другие. Все такие производные вместе с фолиевой кислотой объединяются под названием фолаты.

Гомоцистеин – непротеиногенная аминокислота с формулой $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H}$. Гомолог аминокислоты цистеина, от которого отличается одной метиленовой группой. Гомоцистеин биосинтезируется из метионина удалением терминальной метильной группы.

Индометацин – лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат, производное индолилуксусной кислоты. Оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие.

Метионин – алифатическая серосодержащая α -аминокислота, бесцветные кристаллы со специфическим неприятным запахом, растворимые в воде, входит в число незаменимых аминокислот. Содержится во многих белках и

пептидах. Значительное количество метионина содержится в казеине.

Дексаметазон – лекарственное средство, синтетический глюкокортикостероид, обладающий противовоспалительным и иммунодепрессивным действием наряду со способностью проникать в ЦНС. Благодаря этим свойствам может использоваться при лечении пациентов с отёком мозга и воспалительными заболеваниями глаз.

Дофамин – нейромедиатор, вырабатываемый в мозге некоторых животных. Также гормон, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников и другими тканями, но в подкорку мозга из крови этот гормон почти не проникает. По химической структуре дофамин относят к катехоламинам.

Кверцетин, или Кверцитин, – природное биохимическое вещество группы флавоноидов. Входит в состав ряда биологически активных добавок и пищевых добавок, применяется в альтернативной медицине. Название произошло от латинского названия дуба.

Амиодарон – лекарственное средство, обладающее преимущественно антиаритмическим действием.

Ресвератрол – природный фитоалексин, производное транс-стильбена, полифенол. Синтезируется некоторыми растениями в качестве защитной реакции против паразитов, таких как бактерии или грибы.

Витамин К – групповое название липофильных и гидрофобных витаминов, необходимых для синтеза белков, обеспечивающих нормальный уровень коагуляции крови. Химически является производным 2-метил-1,4-нафтохинона. Играет значительную роль в обмене веществ в костях и в соединительной ткани, а также в здоровой работе почек.

ПОЯСНЕНИЯ

RNA expression (TPM)ⁱ – Экспрессия РНК. Результаты RNA-seq, полученные в НРА, представлены как количество транскриптов на миллион (TPM). Каждый столбец представляет наивысшую оценку экспрессии, найденную в определенной группе тканей.

Protein expression (score) – Экспрессия белка. Каждый столбец представляет наивысшую оценку экспрессии, найденную в определенной группе тканей. Баллы экспрессии белка основаны на наилучшей оценке «истинной» экспрессии белка из аннотации. Для генов, в которых было использовано более одного антитела, устанавливается общий балл, отображающий предполагаемую истинную экспрессию белка.

ИСТОЧНИКИ

1. Герберт В. Витамин В12 в современных знаниях в области питания. 17-е изд. Вашингтон, округ Колумбия: издательство International Life Sciences Institute Press, 1996.
2. Герберт В., Дас К. Витамин В12 в современном питании в области здравоохранения и заболеваний. 8-е изд. Балтимор, МД: Уильямс и Уилкинс, 1994.
3. Расчески Г. Витамин В12 в Витаминах. Нью-Йорк: Academic Press, Inc., 1992.
4. Циттоун Дж., Циттоун Р. Современные клинические стратегии тестирования при дефиците кобаламина и фолиевой кислоты. Sem Hematol 1999; 36: 35-46. [Аннотация PubMed]
5. Институт медицины. Совет по продовольствию и питанию. Диетические эталонные дозы: тиамин, рибофлавин, ниацин, витамин В6, фолат, витамин В12, пантотеновая кислота, биотин и холин. Вашингтон, округ Колумбия: National Academy Press, 1998.
6. Кларк Р. В-витамины и профилактика деменции. Proc Nutr Soc 2008; 67: 75-81. [Аннотация PubMed]
7. Кли Г.Г. Оценка кобаламина и фолата: измерение метилмалоновой кислоты и гомоцистеина в сравнении с витамином В (12) и фолатом. Clin Chem 2000; 46: 1277-83. [Аннотация PubMed]
8. Кармель Р. Как я лечу дефицит кобаламина (витамина В12). Blood.2008; 112: 2214-21. [Аннотация PubMed]

БАЗЫ ДАННЫХ

2. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000168286-THAP11/tissue>
3. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MMACHC>
4. <http://ctdbase.org/detail.go?type=gene&acc=7702&view=ixn>
5. <https://en.wikipedia.org/wiki/>



БЕЛОУСОВ ВОЛОДИМИР ОЛЕКСАНДРОВИЧ (1895-1971)
лікар-педіатр. Член-кореспондент АМН СРСР (1957),
заступник директора ХМІ з навчальної та наукової роботи (1946-1952).

В.О. Белоусов народився 13 (25) липня 1895 року в м. Курську в сім'ї службовців.

У 1917 р. закінчив медичний факультет Харківського університету (нині Харківський національний медичний університет) і був направлений на румунський фронт молодшим лікарем полку. Після демобілізації в 1918 р. повернувся до Харкова й був зарахований лікарем-екстерном університетської клініки дитячих хвороб. Відтоді все життя В.О.Белоусова було пов'язано з педіатричною службою Харківського університету.

З 1921 року почалась наукова й педагогічна діяльність В.О. Белоусова. Він працював за сумісництвом асистентом (1921), старшим асистентом (1931), а згодом – доцентом (1932-1938 рр.) кафедри дитячих хвороб. У 1932-1934 рр. завідував кафедрою дитячих хвороб санітарно-гігієнічного інституту.

У 1937 році він захистив дисертацію на тему «Материалы к вопросу о белковом рационе здорового и больного школьника в возрасте 8 – 11 лет», яка була затверджена ВАК у квітні 1939 року. Йому було присвоєно вчений ступінь доктора медичних наук і звання професора.

З 1938 року В.О. Белоусов – завідувач кафедри дитячих хвороб лікувального факультету Харківського медичного інституту.

З 1944 року він постійно працював у Харківському державному медичному інституті, очолював кафедру педіатрії педіатричного факультету (1944-1965 рр.). Одночасно В.О. Белоусов працював деканом педіатричного факультету (1936, 1944-1946 рр.) та заступником директора інституту з навчальної та наукової роботи (1946-1952 рр.). Плідною була й науково-дослідна робота В.О. Белоусова та його колективу. Наукові пошуки й досягнення стосуються актуальних проблем педіатрії: туберкульозу, ревматизму, дизентерії. У боротьбі з туберкульозом В.О. Белоусову та його співробітникам належить рішення таких практично важливих питань, як діагностика ранніх форм туберкульозу, клініка та лікування туберкульозного менінгіту, розробка критеріїв диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань бронхолегеневої системи.

В.О. Белоусов - автор понад 100 наукових праць. Серед них 3 монографії, 2 посібника, 2 підручника «Учебник детских болезней» (Медицина, 1963 р.), «Детские болезни» (Медицина, 1965, 1971 рр.).

Велику увагу Володимир Олександрович приділяв підготовці наукових кадрів. Під його керівництвом виконано 7 докторських та 35 кандидатських дисертацій.

Наукова діяльність В.О. Белоусова була високо оцінена обранням його членом-кореспондентом АМН СРСР (19 квітня 1957 р.).

Володимир Олександрович проводив велику громадську роботу. Він був членом Вченої ради МОЗ УРСР, членом редакційної ради журналу «Педиатрия», членом редколегії журналу «Педиатрия»,

акушерство та гінекологія». Плідною була його діяльність на посту голови Харківського обласного товариства дитячих лікарів протягом 17 років.

Велика наукова, педагогічна та лікарська діяльність В.О. Белоусова була високо оцінена присвоєнням йому почесного звання «Заслужений діяч науки УРСР» (1959), він нагороджений орденом Трудового Червоного Прапора (1945), орденом Леніна (1952), медаллю «За доблестный труд в годы Великой Отечественной войны 1941-1945 гг.».

Пішов з життя Володимир Олександрович 25 травня 1971 року.

ЛІТЕРАТУРА

Приходько В.С. Белоусов Володимир Олександрович // Вчені Харківського державного медичного університету. – Харків. – 2003. – С. 106;

Белоусов Ю.В. «Субъективно о бренном». – Харків. – І.Д. «ИНЖЭК». – 2005. – 264 с;

Коломенський В.М. Белоусов Володимир Олександрович // ЕСУ. – Київ. – 2003. – Т. 2. – С. 572.

В.М. Коломенский

ЗМІСТ

ЛЕКЦІЇ

Ю.Б. Гречаніна

Аутизм як полікаузальний розлад.....3

МОНОГЕННІ ХВОРОБИ

Ю.О. Садовниченко, Н.М. Федота, М.П. Лисак, О.М. Федота

Популяційно-генетичне дослідження моногенної та хромосомної патології серед дитячого населення харківської області на прикладі зміївського району.....20

ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ

Т.М. Ткачова, І.Б. Іванова, Н.М. Квітчатка, Н.С. Дворніченко, О.О. Єлькова

Сімейний випадок структурної хромосомної аномалії – інверсія хромосоми 12.....27

КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ.

О.Я. Гречаніна, Ю.Б. Гречаніна, Л.В. Молодан, О.П. Здибська, О.В. Бугайова

Особливості клінічного перебігу різних типів мукополісахаридозів в поєднанні з гомоцістеїнурією II типу.....31

А.О. Яновська, М.В. Канюка

Інтерпретація підвищення гамма-аміномасляної і 4-гідроксібутирової кислот в сечі у дітей з проявами метаболічного кризу.....34

Ю.Б. Гречаніна, Л.В. Молодан, О.А. Забеліна

Випадок поєданого порушення обміну металів - хвороби Вільсона-Коновалова і гемохроматозу, обумовленого гетерозиготним носійством мутації С282У і Н63D гену спадкового гемохроматозу.....38

В.І. Піняєв, М.П. Петрушко, Т.О. Юрчук

Підвищення частоти настання вагітності в циклах лікування безпліддя пацієнток з низьким оваріальним резервом: тактика «freeze all».....45

І.В. Ластівка, В.В. Анцупова, О.О. Годованюк, А.Б. Хмара

Випадок мерозиндефіцитної вродженої м'язової дистрофії у дитини.....49

ПРЕЗЕНТАЦІЇ

Р. Маталон, Л.М. Делгадо, С.К. Тайрінг, О.Я. Гречаніна, Ю.Б. Гречаніна

Першовідкривач гену синдрому Canavan: як з часом змінюються проблеми діагностики і лікування.....53

О.В. Бугайова

Ураження кісток при хворобі Гоше.....96

О.Я. Гречаніна

Спадково обумовлені епілепсії. Діагностичний алгоритм, персоналізоване лікування і профілактика.....124

О.Я. Гречаніна

Тромбофілічні стани, популяційна індивідуальна характеристика.....150

МАТЕРІАЛИ МІЖНАРОДНОГО СИМПОЗИУМУ

«Мутації і варіації при первинних та вторинних мітохондріальних дисфункціях і рідкісній спадковій патології»

Н.А. Сулова

Нутритивна корекція дисліпідемій.....184

<hr/> <hr/>	
О.П. Здибська, О.Я. Гречаніна	
Синергічний ефект митохондріальної мутації у дитини з інфантильною епілептичною енцефалопатією тип 18.	199
Н.І. Кіцера, Я.В. Шпарик, Н.В. Гельнер	
Молекулярно-генетичні та клініко-генеалогічні дослідження серед жінок-близнюків із сімейним раком грудної залози.	200
В.В. Анцупова, І.В. Ластівка, Л.П. Шейко, Л.І. Брішевац	
Труднощі в діагностиці синдрому Фрейзера.	201
В.В. Анцупова, І.В. Ластівка, М.О. Ризничук, Л.І. Брішевац, Л.П. Шейко	
Носійство CFTRDELE2,3(21KB), як можлива причина порушення репродуктивної функції.	203
А.І. Божков	
Чи існують межі між генетичними і епігенетичними механізмами патологічних процесів?	204
О.М. Клімова, Т.І. Кордон	
Роль вірусних антигенів і спадкових ферментопатій у формуванні гепатоспленомегалії у хворих з рецидивуючими кровотечами.	205
О.М. Клімова, Л.А. Дроздова, Е.В. Лавинська	
Асоціація різних алелей лейкоцитарних антигенів HLA і спектру антинуклеарних антитіл при різних клінічних фенотипах генералізованої міастенії.	207
Д.В. Олейнік, О.Я. Гречаніна	
Методичні рекомендації з регуляції експресії генів, що беруть участь в утворенні кобаламіну. Частина 1.	209
<u>ВИДАТНІ ВЧЕНІ ХНМУ</u>	
Бєлоусов Володимир Олександрович	220

СОДЕРЖАНИЕ**ЛЕКЦИИ**

Ю.Б. Гречанина
Аутизм как поликаузальное расстройство. 3

МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ю.А. Садовниченко, Н.М. Федота, М.П. Лысак, А.М. Федота
Популяционно-генетическое исследование моногенной и хромосомной патологии среди детского населения харьковской области на примере змиевского района. 20

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

Т.М. Ткачева, И.Б. Иванова, Н.Н. Квитчатая, Н.С. Дворниченко, О.А. Елькова
Семейный случай структурной хромосомной аномалии – инверсия хромосомы 12. 27

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, Л.В. Молодан, Е.П. Здыбская, Е.В. Бугаева
Особенности клинического течения различных типов мукополисахаридозов в сочетании с гомоцистеинурией II типа. 31

А.А. Яновская, М.В. Канюка
Интерпретация повышения гамма-аминомасляной и 4-гидроксибутировой кислот в моче у детей с проявлениями метаболического криза. 34

Ю.Б. Гречанина, Л.В. Молодан, А.А. Забелина
Случай сочетанного нарушения обмена металлов – болезни Вильсона-Коновалова и гемохроматоза, обусловленного гетерозиготным носительством мутации С282У и Н63D гена наследственного гемохроматоза. 38

В.И. Пиняев, М.П. Петрушко, Т.А. Юрчук
Повышение частоты наступления беременности в циклах лечения бесплодия пациенток с низким овариальным резервом: тактика «freeze all». 45

И.В. Ластивка, В.В. Анцупова, Е.А. Годованюк, А.Б. Хмара
Случай мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофии у ребенка. 49

ПРЕЗЕНТАЦИИ:

Р. Маталон, Л.М. Делгадо, С.К. Тайринг, Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина
Первооткрыватель гена синдрома Canavan: как со временем изменяются проблемы диагностики и лечения. 53

Е.В. Бугаева
Поражения костей при болезни Гоше. 96

Е.Я. Гречанина
Наследственно обусловленные эпилепсии. Диагностический алгоритм, персонализированное лечение и профилактика. 124

Е.Я. Гречанина
Тромбофилические состояния, популяционная индивидуальная характеристика. 150

CONTENT**LECTURES**

Yu.B. Grechanina
Autism as a polycasual disorders. 3

MONOGENIC DISEASES

Yu.O. Sadovnychenko, N.M. Fedota, M.P. Lysak, O.M. Fedota
Population-genetic study of single-gene and chromosome pathologies in the pediatric population in Kharkov region through the example of Zmiiv district. 20

CHROMOSOMAL DISEASES

T.M. Tkacheva, T.M. Ivanova, I.B. Kvitchataia, N.S. Dvornichenko, O.A. Elkova
Familial case of structural chromosomal anomaly – inversion of 12 chromosome. 27

CLINICAL OBSERVATIONS

E.Y. Grechanina, Y.B. Grechanina, L.V. Molodan, E.P. Zduskaia, E.V. Bugaeva
The features of clinical course of different types of mucopolysaccharidosis in combination with II type homocysteinuria. 31

A.A. Yanovskaya, M.V. Kanyuka
Interpretation of an increase in gamma-aminobutyric acid and 4-hydroxybutyric acid in the urine of children with manifestations of metabolic crisis. 34

Y.B. Grechanina, L.V. Molodan, A.A. Zabelina
The case of combined metal metabolism disorder – Wilson-Konovalov disease and hemochromatosis caused by heterozygote carriage of the mutation of C282Y and H63D genes of hereditary hemochromatosis. 38

V.I. Piniayev, M.P. Petrushko, T.O. Yurchuk
Increasing of pregnancy rate in infertility treatment cycles for patients with low ovarian reserve: the «freeze all». 45

I.V. Lastivka, V.V. Antsupova, O.O. Godovanyuk, A.B. Hmara
The case of merosine-deficient congenital muscular dystrophy in the child. 49

PRESENTATIONS

R. Matalon, L.M. Delgado, S.K. Tyring, E. Grechanina, J. Grechanina
The discoverer of Canavan syndrome gene: how problems of diagnosis and treatment are being changed over time. 53

E.V. Bugaeva
Bone affection in Gaucher disease. 96

E.Y. Grechanina
Hereditary caused epilepsies. Diagnostic algorithm, personalized treatment and prevention. 124

E.Y. Grechanina
Trombophylic conditions, population individual characteristics. 150

**МАТЕРИАЛИ МЕЖДУНАРОДНОГО
СИМПОЗИУМА**

**«Мутации и вариации при первичных и вторичных
митохондриальных дисфункциях и редкой
наследственной патологии»**

Н.А. Сулова Нутритивная коррекция дислипидемий.	184
Е.П. Здыбская, Е.Я. Гречанина Синергический эффект митохондриальной мутации у ребенка с инфантильной эпилептической энцефалопатией типа 18.	199
Н.И. Кицера, Я.В. Шпарик, Н.В. Гельнер Молекулярно-генетические и клинично- генеалогические исследования среди женщин- близнецов с семейным раком грудной железы.	200
В.В. Анцупова, И.В. Ластивка, Л.П. Шейко, Л.И. Бришевац Трудности в диагностике синдрома Фрейзера.	201
В.В. Анцупова, И.В. Ластивка, М.О. Ризничук, Л.И. Бришевац, Л.П. Шейко Носительство CFTRDELE2,3(21KB), как возможная причина нарушения репродуктивной функции.	203
А.И. Божков Существуют ли границы между генетическими и эпигенетическими механизмами патологических процессов?	204
Е.М. Климова, Т.И. Кордон Роль вирусных антигенов и наследственных ферментопатий в формировании гепатоспленомегалии у больных с рецидивирующими кровотечениями.	205
Е.М. Климова, Л.А. Дроздова, Е.В. Лавинская Ассоциация различных аллелей лейкоцитарных антигенов hla и спектра антинуклеарных антител при различных клинических фенотипах генерализованной миастении.	207
Д.В. Олейник, Е.Я. Гречанина Методические рекомендации по регуляции экспрессии генов, участвующих в образовании кобаламина. Часть 1	209

ВИДАЮЩИЕСЯ УЧЕНЫЕ ХНМУ

Белоусов Владимир Александрович	220
---------------------------------------	-----

**MATERIALS OF INTERNATIONAL
SYMPOSIUM**

**«Mutations and variations in primary and secondary
mitochondrial dysfunction and rare hereditary
pathologies»**

N.A. Suslova Nutrient correction of dyslipidemia.	184
E.P. Zdubskaja, E.Y. Grechanina Synergic effect of mitochondrial mutation in a child with infantile epileptic encephalopathy 18. ...	199
N.I. Kitsera, Y.V. Shparik, N.V. Gelner Molecular and genetic, clinical and genealogical studies among women-twins with familial breast cancer.	200
V.V. Antsupova, I.V. Lastivka, L.P. Sheiko, L.I. Brishevats Difficulties in diagnosis of Fraser syndrome.	201
V.V. Antsupova, I.V. Lastivka, M.A. Ryznychuk, L.I. Brishevats, L.P. Sheyko Carriage of CFTRDELE2,3(21KB) as a possible cause of reproductive dysfunction.	203
A.I. Boshkov Do the boundaries between genetic and epigenetic mechanisms of pathological processes exist?	204
E.M. Klimova, T.I. Kordon The role of viral antigens and hereditary enzymopathy in formation of hepatosplenomegalies in patients with recurrent hemorrhages.	205
E.M. Klimova, L.A. Drozdova, E.V. Lavinskaia The association of different alleles of leukocytic hla antigens and spectrum of antinuclear antibodies in different clinical phenotypes of generalized myasthenia.	207
D.V. Oleinik, E.Y. Grechanina Metabolic recommendations on gene expression regulation, which take part in cobalamin formation. Part 1	209

**THE DISTINGUISHED SCHOLARS
OF KNMU XHMY**

Belousov Vladimir	220
-------------------------	-----

**ВИМОГИ ДЛЯ ОФОРМЛЕННЯ МАТЕРІАЛІВ
ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ В МЕДИЧНОМУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОМУ ЖУРНАЛІ
«Клінічна генетика і перинатальна діагностика»
2019 рік**

Розділи журналу:

1. Моногенні хвороби.
2. Хромосомні хвороби.
3. Епігенетичні захворювання.
4. Клінічні спостереження.
5. Лекції.
6. Презентації.
7. Матеріали міжнародного симпозіуму «Мутації і варіації при первинних та вторинних мітохондріальних дисфункціях і рідкісній спадковій патології».

Редакція приймає до публікації оригінальні, оглядові статті, лекції та інші матеріали українською, російською та англійською мовами з різних проблем генетики та пов'язаних з нею тем: обсяг оригінальної статті до 10 сторінок (включаючи таблиці, ілюстрації, резюме, перелік посилань та ін.); лекції, оглядові статті – до 15 сторінок, короткі повідомлення, рецензії – до 5 сторінок, інші матеріали (історичні нариси, ювілеї) – 2–3 сторінки.

Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word версії 97-2003 / rtf. Не рекомендується автоматично переносити слова в текстовому редакторі.

Назва файлу повинна відповідати прізвищу першого автора.

До статті додаються:

- Офіційне направлення в установленому порядку з візою керівника установи, де було виконано роботу, завірене круглою печаткою.
- Висновок біоетичної експертизи.

Дані про авторів (**обов'язково для всіх!**): Прізвище, ім'я, по-батькові; науковий ступінь, вчене звання; місце роботи, посада; контактні дані: поштова адреса, контактний номер телефону, e-mail.

До статті необхідно додати ксерокопії авторських свідоцтв, патентів, посвідчень на раціоналізаторські пропозиції. Рукопис необхідно власноруч підписати всім авторам. Відомості про авторів повинні бути надані на окремій сторінці і в окремому файлі.

Статті і матеріали необхідно подавати в друкованому та електронному варіантах. Текст статті друкувати на стандартному аркуші (формату А4 210×297) в двох примірниках, один з яких повинен мати підписи всіх авторів. Текстовий файл на CD диску повинен бути повним аналогом тексту на папері. Назву файлу треба вказувати латинськими літерами відповідно прізвища першого автора і відзначати на обкладинці диска. Весь матеріал необхідно вмістити в одному файлі.

Структура статті

6. У **заголовку статті** зазначають: УДК (універсальний десятковий класифікатор), ініціали та прізвище автора (авторів), назву статті; назву установи (навчальний заклад, НДІ, ЛПУ і т.д.), де була виконана робота, в називному відмінку, з обов'язковим зазначенням відомчої належності, країну, місто.

Даний блок інформації повинен бути представлений українською, російською та англійською мовами. Прізвища авторів доцільно вказувати транслітерацією за системою BGN (Board of Geographic Names) <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>, паспортна транслітерація). Важливо вказувати офіційно прийняту назву установи, де була виконана робота.

7. **Розширене резюме** українською, російською та англійською мовами, в обсязі не більше 2 друкованих сторінок (назва статті, ініціали та прізвища авторів, назва установи, місто, країна і коротка інформація про матеріал рукописи: вступ, мета, матеріали і методи, результати дослідження, висновки). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, інтервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторі Word 97-2003 / rtf.

8. **Ключові слова:** українською, російською та англійською мовами (розділовий знак «;»).

9. **Текст статті** повинен мати такі розділи:

- (при публікації) результати оригінальних наукових досліджень: вступ, мета і завдання дослідження, матеріали і методи, результати та їх обговорення, висновки, перспективи подальших досліджень, література (назва розділів має бути виділено жирним шрифтом);

-
-
- лекційні статті – обґрунтування теми, план, основна частина (загальноприйняті підходи до подання матеріалу), заключна частина;
 - оглядові статті – авторське рішення викладення матеріалу, узагальнення (або висновки), рекомендації для розвитку наукового напрямку і / або практичної медицини;
 - випадки з практики – авторське рішення викладення матеріалу.

Літерні позначення та аббревіатури повинні бути пояснені в тексті при першому згадуванні.

5. Таблиці, ілюстрації та графічний матеріал подаються з використанням редакторів WORD з відповідними посиланнями в тексті, їх кількість повинна відповідати змісту статті. Графічний матеріал не повинен дублювати матеріали таблиць. Графіки та схеми не слід перевантажувати текстовою інформацією.

Порядковий номер таблиці вказується у верхньому правому куті; нижче, на наступному рядку пишеться назва таблиці. Порядковий номер малюнка вказується внизу, зліва під малюнком. Після номера, на тому самому рядку – назва малюнка, на наступному – пояснення умовних позначень – цифр, букв і т.п. У підписах до мікрофотографій вказується збільшення і метод забарвлення.

Цифрові результати повинні бути представлені в міжнародних одиницях (СИ). Не можна вживати скорочення, які не є загальноприйнятими. Назви фірм, реагентів та обладнання, які були використані в роботі, подаються в оригінальному написанні з уточненням країни виробника.

6. Бібліографічні посилання в тексті статті вказуються цифрою в квадратних дужках; номер посилання - у списку використаної літератури в порядку їх цитування в тексті. Бібліографія повинна містити, крім основних робіт, публікації останніх 5 років. Посилання на неопубліковані роботи не припускаються. Автор несе відповідальність за правильність подання бібліографічних даних.

Список літератури друкується на окремому аркуші через 1,0 інтервал в порядку цитування в тексті. Кількість цитованих публікацій в оригінальних статтях не повинна перевищувати 30 літературних джерел, в оглядових – 60, в лекціях та інших матеріалах – не більше 30.

Список літератури повинен бути представлений згідно рекомендацій щодо оформлення посилань в наукових роботах з Ванкуверського стилю (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Всі статті проходять подвійне сліпе рецензування.

Стаття повинна бути вивірена орфографічно і стилістично. Редакція залишає за собою право виправлення термінологічних і стилістичних помилок, усунення ілюстрацій, які не мають прямого відношення до тексту статті; скорочення тексту статті.

Статті, надіслані авторам для корекції, в тому числі, при неправильному оформленні списку літератури, необхідно повернути до редакції не пізніше 10 днів після отримання. Повернення статті в більш пізні терміни змінює попередню дату її надходження з повторною реєстрацією.

Матеріали, які були оформлені з порушеннями вимог біоетичної експертизи, некоректні за змістом, з грубими статистичними помилками, що не підлягають корекції, повертаються авторам. У разі відмови в публікації статті автору відправляється мотивований лист. Примірник статті залишається в архіві редакції в електронному вигляді.

Дотримуючись етичних норм, автор несе відповідальність за те, що представлений рукопис є оригінальною, раніше не опублікованою працею, і не був представлений для публікації в інші видання.

У списку авторів мають бути зазначені лише тільки ті, хто відповідно до етичних норм академічної спільноти можуть вважатися авторами.

Рукописи редакція не повертає, гонорар авторам не сплачується, після публікації всі авторські права належать редакції, передрукування робіт без дозволу редакції заборонено.

Після виходу номера журналу автор статті або авторський колектив (за першим автором) отримує 1 примірник журналу поштовим переказом.

Матеріали для публікації і супровідні документи просимо надсилати за адресою: 61022, м. Харків, пр. Незалежності, 13; Український інститут клінічної генетики ХНМУ, редакція журналу «Клінічна генетика і перинатальна діагностика».

Електронна адреса журналу: kgapd@ukr.net

**ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ
ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ
«Клиническая генетика и перинатальная диагностика»
2019 год**

Разделы журнала:

1. Моногенные болезни.
2. Хромосомные болезни.
3. Эпигенетические заболевания.
4. Клинические наблюдения.
5. Лекции.
6. Презентации.

7. Материалы международного симпозиума «Мутации и вариации при первичных и вторичных митохондриальных дисфункциях и редкой наследственной патологии».

Редакция принимает к публикации оригинальные, обзорные статьи, лекции и прочие материалы на украинском, русском и английском языках по разным проблемам генетики и связанных с ней темам: объем оригинальной статьи до 10 страниц (включая таблицы, иллюстрации, резюме, перечень ссылок и т.д.); лекции, обзорные статьи – до 15 страниц, краткие сообщения, рецензии – до 5 страниц, другие материалы (исторические очерки, юбилеи) – 2–3 страницы. Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал – 1,5; поля – по 2,0 см, в редакторе Word версии 97-2003/rtf. Не рекомендуется автоматически переносить слова в текстовом редакторе.

Название файла должно соответствовать фамилии первого автора.

К статье прилагаются:

- Официальное направление в установленном порядке с визой руководителя учреждения, в котором выполнена работа, заверенное круглой печатью.
- Вывод биоэтической экспертизы.

Данные об авторах (**обязательно для всех!**): фамилия, имя, отчество; научная степень, ученое звание; место работы, должность; контактные данные: почтовый адрес, контактный номер телефона, e-mail. К статье необходимо приложить ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рационализаторские предложения. Рукопись необходимо собственноручно подписать всем авторам. Сведения об авторах должны быть предоставлены на отдельной странице и в отдельном файле.

Статьи и материалы подавать в печатном и электронном вариантах. Текст статьи печатать на стандартном листе (формата А4 210x297) в двух экземплярах, один из которых с подписями всех авторов. Текстовый файл на CD диске должен быть полным аналогом текста на бумаге. Название файла надо указывать латинскими буквами, соответственно фамилии первого автора и отмечать на обложке диска. Весь материал необходимо вмести в одном файле.

Структура статьи

1. В заголовке статьи указывают: УДК (универсальный десятичный классификатор), инициалы и фамилия автора (авторов), название статьи; название организации (учебное заведение, НИИ, ЛПУ и т.д.), где выполнена работа, в именительном падеже, с обязательным указанием ведомственной принадлежности; страну, город.

Данный блок информации должен быть представлен на украинском, русском и английском языках. Фамилии авторов целесообразно указывать транслитерацией по системе BGN (Board of Geographic Names) <http://www.slovnuk.ua/services/translit.php>, паспортная транслитерация). Важно указывать официально принятое название организации, где выполнена работа.

2. Расширенное резюме на украинском, русском и английском языках, не более 2 печатных страниц (название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, город, страна и краткая информация о материале рукописи: введение, цель, материалы и методы, результаты исследования, выводы). Шрифт Times New Roman, 12 кегль, интервал - 1,5; поля - по 2,0 см, в редакторе Word 97-2003/rtf.

3. Ключевые слова: на украинском, русском и английском языках (разделительный знак «;»).

4. Текст статьи должен иметь следующие разделы:

– при публикации результатов оригинальных научных исследований: вступление, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, перспективы дальнейших исследований, литература (название разделов должно быть выделено жирным шрифтом);

-
-
- лекционные статьи - обоснование темы, план, основная часть (общепринятые подходы к представлению материала), заключительная часть;
 - обзорные статьи - авторское решение изложения материала, обобщение (или выводы), рекомендации для развития научного направления и/или практической медицины;
 - случаи из практики - авторское решение изложения материала.

Буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом упоминании.

5. Таблицы, иллюстрации и графический материал подаются с использованием редакторов WORD с соответствующими ссылками в тексте, их количество должно соответствовать содержанию статьи. Графический материал не должен дублировать материалы таблиц. Графики и схемы не следует перегружать текстовой информацией.

Порядковый номер таблицы указывается в верхнем правом углу; ниже, на следующей строке пишется название таблицы. Порядковый номер рисунка указывается внизу, слева под рисунком. После номера, на той же строке – название рисунка, на следующем – объяснение условных обозначений – цифр, букв и т.п. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение и метод окраски.

Цифровые результаты должны быть представлены в международных единицах (СИ). Нельзя употреблять сокращения, которые не являются общепринятыми. Названия фирм, реагентов и оборудования, использованных в работе, подаются в оригинальном написании с уточнением страны производителя.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи указываются цифрой в квадратных скобках; номер ссылки – в списке использованной литературы в порядке их цитирования в тексте. Библиография должна содержать, помимо основных работ, публикации последних 5 лет. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются. Автор несет ответственность за правильность представления библиографических данных.

Список литературы печатается на отдельном листе через 1,0 интервал в порядке цитирования в тексте. Количество цитируемых публикаций в оригинальных статьях не должно превышать 30 литературных источников, в обзорных – 60, в лекциях и других материалах – не более 30.

Список литературы должен быть представлен согласно рекомендаций по оформлению ссылок в научных работах по Ванкуверскому стилю (Vancouver style) (Citing and referencing: Vancouver: a guide to the styles recommended by Monash schools and departments for students and researchers / Monash University Library. 2015 URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

Все статьи проходят двойное слепое рецензирование.

Статья должна быть выверена орфографически и стилистически. Редакция оставляет за собой право исправления терминологических и стилистических ошибок, устранения иллюстраций, не имеющих прямого отношения к тексту статьи; сокращения текста статьи.

Статьи, присланные авторам для коррекции, в том числе, при неправильном оформлении списка литературы, необходимо вернуть в редакцию не позднее 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки изменяет предварительную дату её поступления с повторной регистрацией.

Материалы, оформленные с нарушениями требований биоэтической экспертизы, некорректные по содержанию, с грубыми статистическими ошибками, не подлежащими коррекции, возвращаются авторам. В случае отказа в публикации статьи автору отправляется мотивированное письмо. Экземпляр статьи остается в архиве редакции в электронном виде.

Следуя этическим нормам, автор несёт ответственность за то, что представленная рукопись является оригинальным, ранее не опубликованным трудом, и не представлена для публикации в другие издания.

В списке авторов перечислены только те, кто в соответствии с этическими нормами академического сообщества могут считаться авторами.

Рукописи редакция не возвращает, гонорар авторам не платится, после публикации все авторские права принадлежат редакции, перепечатывание работ без разрешения редакции запрещено.

Материалы для публикации и сопроводительные документы просим направлять по адресу: 61022, г. Харьков, пр. Независимости, 13; Украинский институт клинической генетики ХНМУ, редакция журнала «Клінічна генетика і перинатальна діагностика».

Электронный адрес журнала: kgapd@ukr.net

**REQUIREMENTS FOR MATERIAL FORMATTING
FOR PUBLICATION
IN MEDICAL SCIENTIFIC JOURNAL
«Clinical genetics and perinatal diagnosis»
2019**

Section titles:

1. Monogenic diseases.
2. Chromosomal diseases.
3. Epigenetically diseases.
4. Clinical observations.
5. Lectures.
6. Presentations.
7. Materials of the International Symposium "Mutations and variations in primary and secondary mitochondrial dysfunctions and rare hereditary pathology".

The editorial board accepts original articles, review articles, lectures and other materials in Ukrainian, Russian and English on various problems in genetics and related topics for the publication: the volume of the original article is up to 10 pages (including tables, illustrations, summaries, references, etc.); lectures, review articles – up to 15 pages, short articles, reviews – up to 5 pages, other materials (historical essays, anniversaries) – 2–3 pages. Times New Roman, 12 size, interval – 1.5; field – 2.0 cm, Word version 97-2003 / rtf. It is not recommended to automatically transfer words in a text editor.

The file name must match the first author's last name.

Attached files to the article are:

- The official referral with the visa of the head of the institution, in which the work is performed, certified by the round seal.
- Conclusion of bioethical expertise.

Data on authors (mandatory for everyone!): First name, Last name, Middle Name; scientific degree, academic title; Place of work, position; contact details: postal address, contact phone number, e-mail. It is necessary to attach photocopies of copyright certificates, patents, certificates for rationalization proposals. A manuscript must be personally signed by all authors. Information about authors should be provided on a separate page and in a separate file.

Articles and materials should be submitted in printed and electronic versions. The text of the article should be printed on a standard sheet (A4 format 210×297) in two copies, one of which with the signatures of all authors. A text file on a CD must be a complete analog of the text on paper. The file name should be indicated in Latin letters, respectively, the names of the first author and mark on the cover of the disc. All material must be placed in one file.

Structure of the article

1. The title of the article include: UDC (universal decimal classifier), initials and surname of the author (authors), title of the article; the name of the organization (educational institution, research institute, health facility, etc.), where work is performed, in the nominative case, with obligatory indication of departmental affiliation; country, city.

This block of information should be presented in Ukrainian, Russian and English. The Last Name of the authors should be transliterated according to the BGN (Board of Geographic Names) system <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php>, passport transliteration). It is important to indicate the officially accepted name of the organization where the work is done.

2. An expanded abstract in Ukrainian, Russian and English, should be no more than 2 printed pages (title of the article, initials and last names of authors, institution name, city, country and brief information about the manuscript: introduction, purpose, materials and methods, conclusions). Font Times New Roman, 12 size, interval – 1.5; fields – by 2.0 cm, in the editor Word 97-2003 / rtf.

3. Keywords: in Ukrainian, Russian and English languages (separating sign «;»).

4. The text of the article should have the following sections:

– when publishing the results of original scientific research: introduction, purpose and objectives of the study, materials and methods, results and their discussion, conclusions, prospects for further research, literature (the title of the sections should be shown in bold);

-
-
- lecture articles – substantiation of the topic, the plan, the main part (generally accepted approaches to the presentation of the material), the final part;
 - review articles – author's decision of the presentation of the material, generalization (or conclusions), recommendations for the development of the scientific direction and/or practical medicine;
 - cases from practice – the author's solution of the presentation of the material.

The alphabetical references and abbreviations should be explained in the text at the first mention.

5. Tables, illustrations and graphical material are submitted using WORD editors with the appropriate references in the text, their number should correspond to the content of the article. Graphic material should not duplicate the materials of the tables. Graphs and charts should not be overloaded with textual information.

Index number of the table is indicated in the upper right corner; below, the name of the table is written on the next line. The ordinal number of the figure is indicated below, to the left under the figure. After the number, on the same line - the name of the picture, on the next - the explanation of the symbols - numbers, letters, etc. In the signatures to the micro photographs, an increase and the coloring method are indicated.

Digital results must be presented in international units (SI). You can not use abbreviations that are not generally accepted. The names of the companies, reagents and equipment used in the work are submitted in the original spelling with the specification of the manufacturing country.

6. Bibliographic references in the text of the article are indicated by number in square brackets; the reference number – in the list of references used in the order in which they are cited in the text. The bibliography should contain, in addition to the main works, publications of the last 5 years. Links to unpublished works are not allowed. The author is responsible for the correct presentation of bibliographic data.

The list of literature is printed on a separate sheet in 1.0 interval in the order of citation in the text. The number of publications cited in original articles should not exceed 30 literature sources, in reviews – 60, and not more than 30 in lectures and other materials.

The list of references should be presented in accordance to the recommendations on the formatting of references in scientific works Vancouver style (Vancouver style) (Monarch University Library URL: <http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver> (viewed on 13.10.2016).

All articles are double-blinded reviewed.

It is necessary to verify spelling and stylistic. The editors reserve the right to correct terminological and stylistic errors, to remove illustrations that do not directly relate to the text of the article; shortening the text of the article.

Articles sent to the authors for correction, including, incorrect literature reference, must be returned to the editor not later than 10 days after receipt. The return of the article at a later date changes the preliminary date of its receipt with a re-registration.

Materials issued with non-compliance of bioethical examination, incorrect in content, with gross statistical errors that are not subject to correction, are returned to the authors. In case of refusal to publish an article, we send the author a motivated letter. A copy of the article remains in the archives of the editorial board in electronic form.

Following ethical standards, the author is responsible for the fact that the manuscript is original, previously unpublished work, and is not submitted for publication in other publications.

The list of authors are only those who, according to the ethical norms of the academic community, can be considered authors.

The editorial board does not return manuscripts, we don't pay author's fees, all copyrights belong to the editorial board after publication, reprinting of works without permission of the editorial board is prohibited.

Materials for publication and accompanying documents should be sent to: 1310 Nezavisimosti Ave., Kharkov, 61022; Ukrainian Institute of Clinical Genetics, KhNMU, editorial board of «Clinical Genetics and Perinatal Diagnostics» journal.

Electronic journal address: kgapd@ukr.net

**КЛІНІЧНА ГЕНЕТИКА
I
ПЕРИНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА**

CLINICAL GENETICS AND PERINATAL DIAGNOSTICS

№ 1 (6) (2019)

Відповідальний за випуск *І.Б. Іванова*

Комп'ютерна верстка *Н.В. Журавльової*