

ОБЪЕДИНЕНИЕ «ГЕНЕТИКА» - КАК НАУЧНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ БАЗА СОВРЕМЕННОЙ ПРОТЕОГЕНОМИКИ

Гречанина Е.Я., Богатырева Р.В.

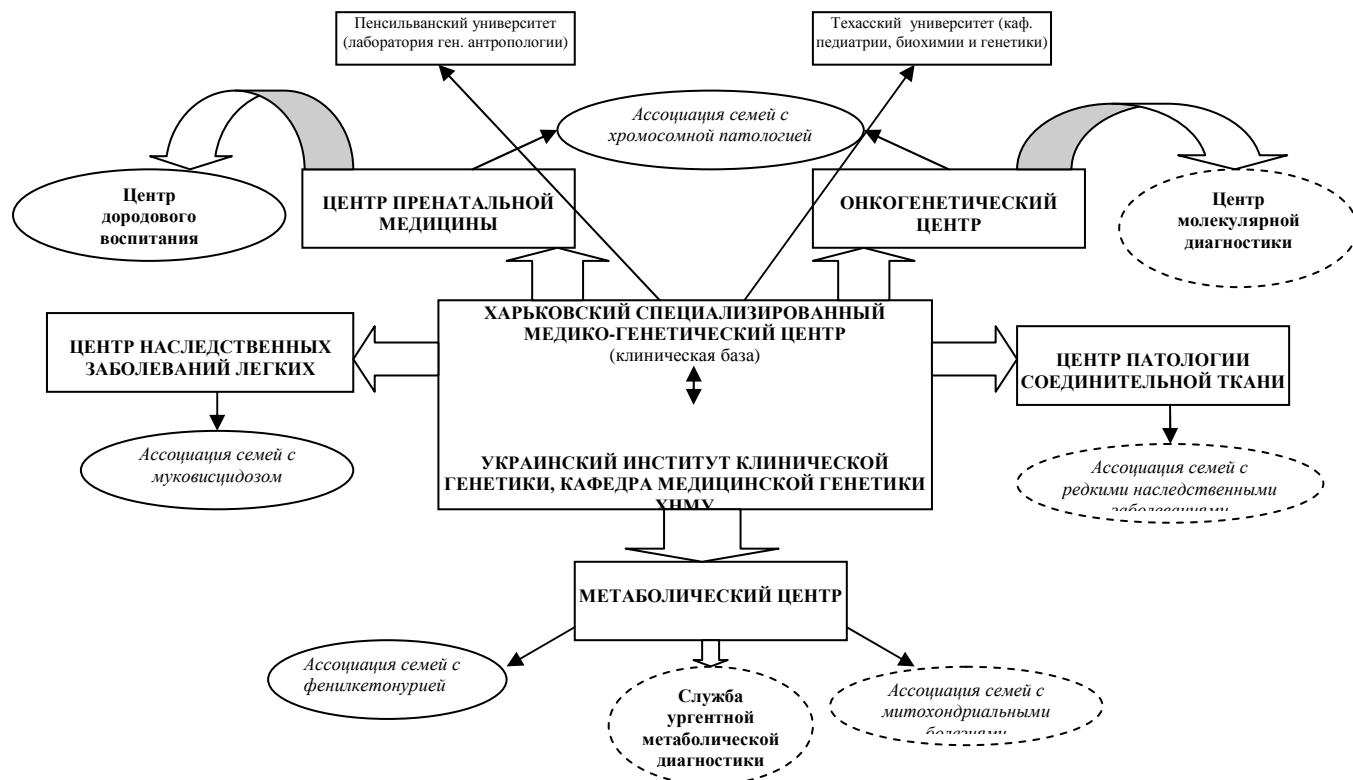
Український інститут клінічної генетики ХНМУ

61022, Харків, пр. Правди 13, тел.700-32-17; 705-16-74, e-mail: mgc@ukr.net

Бурное развитие молекулярной медицины показало жизненную необходимость соединения фундаментальных и прикладных знаний для дальнейшего эффективного развития диагностики, лечения и предупреждения наследственной патологии. Стратегия развития клинической генетики в Харькове, разработанная 20 лет тому назад в 10 проектах, предопределяла монолитное соединение лечебной, учебной, научной и организационно-методической работы в едином учреждении и едином коллективе. Истекший период деятельности, основным итогом которого стала интеграция медицины и генетики, позволяет обсудить эффективность работы такого объединения.

Объединение создано в 1984 году, когда был организован Межобластной медико-генетический центр. В настоящее время в состав Объединения «Медицинская генетика» входят:

- Харьковский специализированный медико-генетический центр с 5-ю профильными центрами;
- кафедра медицинской генетики ХНМУ;
- Украинский институт клинической генетики ХНМУ;
- Ассоциации специалистов и семей, имеющих детей с наследственной патологией.



----- создающиеся подразделения

Рис. 1. Лечебно-учебное, научное, организационно-методическое объединение «Генетика» (состояние на май 2011г.)

Объединение «Генетика» обеспечивает интеграцию медицины и генетики в регионе за счет службы консультантов-генетиков в 15 детских стационарах и поликлиниках, а также в 24 районных больницах.

Такая структура Объединения способствовала формированию клинических генетиков, выступающих в нескольких ипостасях – врача, педагога, организатора.



Рис. 2. Клинический разбор больных



Рис. 3. Заседание родительских ассоциаций

География больных, которые прошли обследование в ХСМГЦ, напрямую связана с преподавательской деятельностью кафедры мед. генетики и ультразвуковой диагностики в 1989-2000 гг. Сотрудники

кафедры выезжали во все города Украины на месячные циклы усовершенствования врачей по генетике, консультировали больных и тем формировали поток направленных.



Рис. 4. География больных, которые прошли обследование в ХСМГЦ

Специализированный медико-генетический центр имеет индивидуальную структуру (рис. 5) и штатное расписание, построенные в соответствии с генетическими особенностями населения Слобожанщины. Изучению характера популяции были посвящены научные анализы Е.Я. Гречаниной, Р.В. Богатыревой,

Л.С. Озеровой, Е.А. Яковенко, Е.Н. Бабаджанян, Т.М. Ткачевой, Л.В. Молодан, Ю.Б. Гречаниной, Е.П. Здыбской, О.В. Ромадиной, В.А. Гусар, И.В. Новиковой в 1984-2005гг. Эти анализы послужили доказательной базой для формирования направлений диагностики, лечения и предупреждения наследственных патологий.

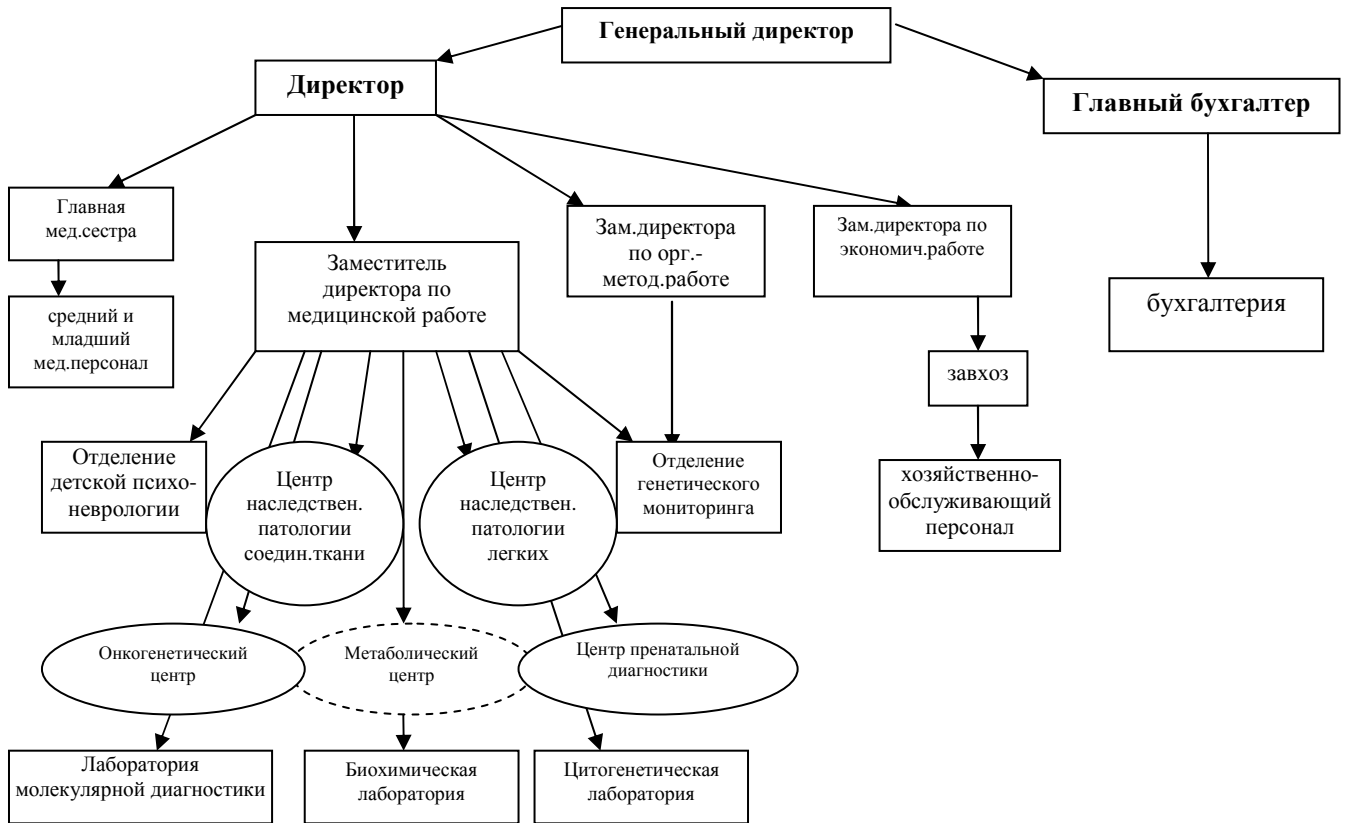


Рис. 5. Структура Харьковского специализированного медико-генетического центра

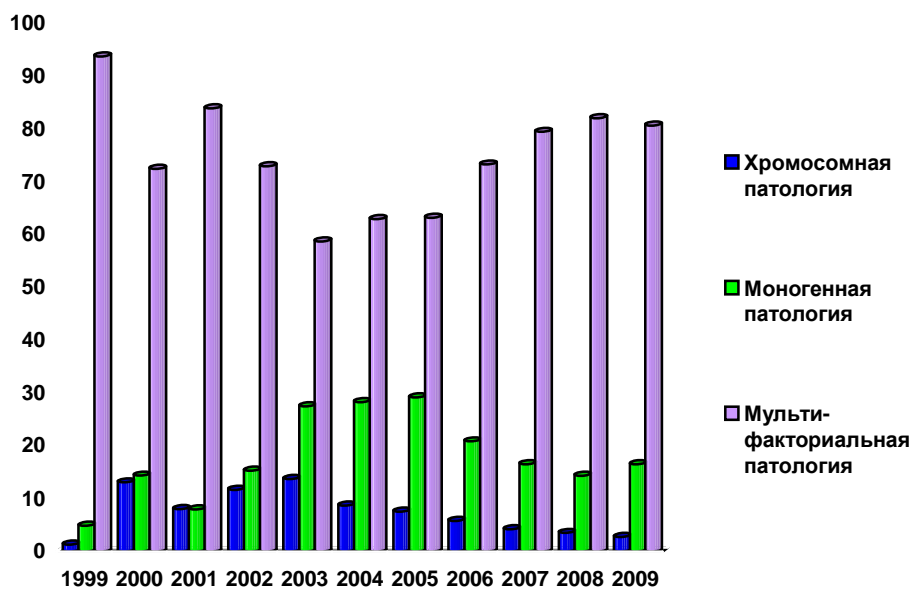


Рис. 6. Структура выявленной патологии в 1999-2009 гг.

Накопленные знания и опыт врачей, широкое использование в работе классической и современной справочной литературы, применение экспертной системы уточняющей диагностики, проведения Международных консилиумов, в

том числе и в On-Line режиме, нашло отражение в возрастающем числе нозологических форм наследственной патологии, выявленных в Объединении (рис. 7).

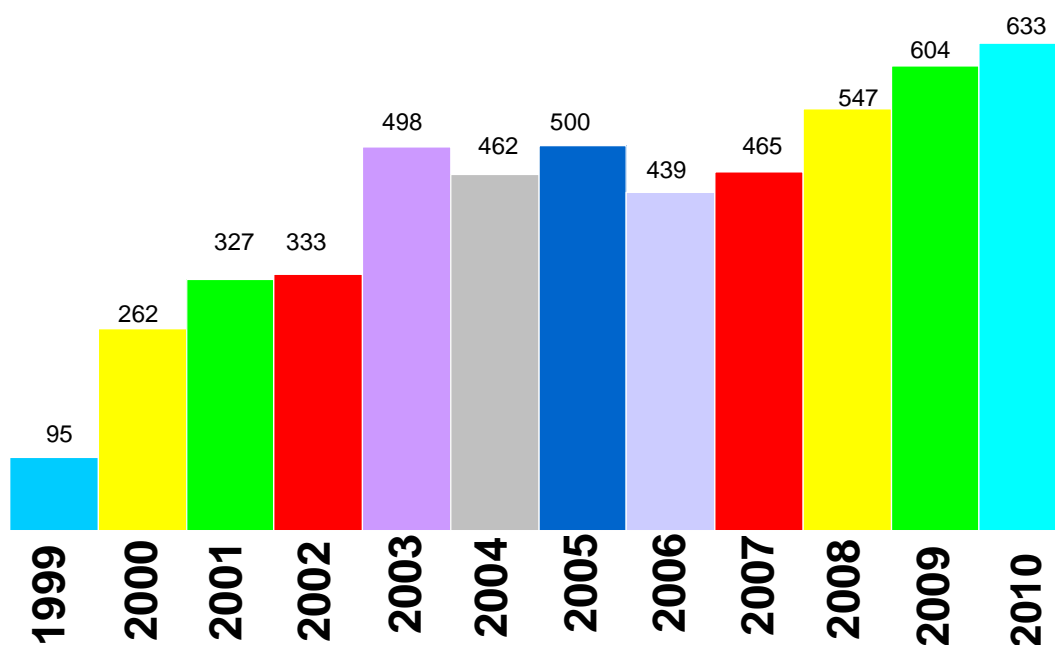


Рис.7. Количество выявленных нозологических форм

В Объединении разработана система оказания медико-генетической помощи, основанная на знании генетических особенностей популяции. Проведение массового скрининга на ФКУ и гипотиреоз, выполнение программы генетического мониторинга, изучение эпидемиологии и клиники митохондриальных болезней, селективный скрининг наследственных болезней в наиболее крупных акушерских клиниках и неонатальных отделениях, позволили получить точные оценки о характере и частоте наследственной патологии. Специальные молекулярно-генетические исследования гаплотипов и

полиморфизмов митохондриальной ДНК, полиморфных генов фолатного цикла вырисовало некоторые особенности, позволяющие планировать адекватные методы профилактики наследственной патологии.

Так, с 2008 г. в Объединении проводится скрининг полиморфизмов в генах системы фолатного цикла. В начале были изучены частоты полиморфных генов фолатного цикла в популяции, а затем установлены частоты аллелей С677Т МТНFR и А66G МTRR среди больных с различными формами наследственной патологии (табл. 1).

С677Т МТНFR и А66G MTRR (n=1938)

Полиморфизмы	Генотипы и аллели	n=1938, наблюдаемая частота, %	t критерий	Ожидаемая частота % n = 1938	Разница частот
			t- табл. 1.96		
С677Т МТНFR	Htzg (CT)	43.3	1	42.2	1.1
	Hmzg (TT)	8.7	1.3	9.2	0.5
	Norm (CC)	48.0	0.54	48.6	0.6
	Частота Т-аллеля	30.3			
А66G MTRR	Htzg (AG)	41.8	6.36*	48.8	7*
	Hmzg (GG)	37.0	3.3*	33.4	3.6*
	Norm (AA)	21.2	3.78*	17.8	3.4*
	Частота G-аллеля	57.8			

* - обозначены значения, для которых отклонения от равновесия являются достоверными.

Как видно из таблицы 1 наблюдаемое распределение генотипов для С677Т МТНFR согласуется с ожидаемыми частотами распределения (стат. обработка проведена О. Плохотниченко).

Для А66G MTRR согласие между результатами наблюдений и расчетов иное: наблюдаемое количество Htzg (AG) MTRR значительно снижено по сравнению с ожидаемым; наблюдается высокая частота патологического G-аллеля в популяции (57,8%) и высокий процент гомозиготных носителей MTRR – 37%; наблюдаемое количество Norm (AA) MTRR превышает ожидаемое.

Аналогичные расчеты выполнены для исследования распределения компаундов

полиморфизмов С677Т / А66G Hmzg (табл.2). При этом отмечено, что наблюдаемое количество С677Т / А66G Hmzg (CT/AG) достоверно превышает ожидаемое, что позволило выдвинуть предположение о поддержке естественным отбором этого патологического компаунда. Наши наблюдения над больными – носителями компаунда в сочетании с точечной мутацией, ассоциированной с разными наследственными заболеваниями, свидетельствуют об изменении генной экспрессии, о наличии «стертой клинической картины» основного моногенного заболевания.

Таблица 2.

Частоты распределения компаундов полиморфизмов С677Т МТНFR / А66G MTRR (n=1938)

Компаунды	n=1938, наблюдаемая частота, %	t критерий	Ожидаемая частота, % n=1938,	Разница частот
		t- табл. 1.96		
С677Т Htzg/А66G Htzg (CT/AG)	18.3	2.7*	20.6	2.3*
С677Т Htzg/А66G Hmzg (CT/GG)	16.3	2.6*	14.1	2.2*

C677T Hmzg/A66G Htzg (TT/AG)	3.3	3*	4.5	1.2*
C677T Hmzg/A66G Hmzg (TT/GG)	3.5	1	3.1	0.4
Norm/Norm (CC/AA)	10.7	2.9*	8.7	2*
C677T N/A66G Htzg (CC/AG)	20.2	3.9	23.7	3.5*
C677T N/A66G Hmzg (CC/GG)	17.1	1.1	16.2	0.9
C677T Htzg/A66G N (CT/AA)	8.7	1.8	7.5	1.2
C677T Hmzg/A66G N (TT/AA)	1.9	1	1.6	0.3

* - обозначены значения, для которых отклонения от равновесия являются достоверными: рассчитанные t - критерии превышают табличный.

Принято считать, что основным фактором, который определяет встречаемость аллелей, обуславливающих полиморфизм, является дифференциальный отбор. Видимо, в процессе развития, носители полиморфизма имеют селективное преимущество. Во время голода, который население Украины переживало неоднократно, носители высокой частоты аллеля C677T MTHFR имели, по-видимому, преимущество при естественном отборе: снижение активности фермента MTHFR приводило к снижению реметилирования гомоцистеина и поэтому тетрагидрофолат сохранялся для жизненно важного синтеза нуклеиновых кислот. Мы предположили, что высокая частота G-аллеля MTRR в украинской популяции может быть следствием «эффекта основателя».

Отмеченное нарушение равновесия в распределении генотипов компаундов MTHFR/ MTRR, по-видимому, говорит о взаимной компенсации мутантных аллелей:

присоединении полиморфизма A66G MTRR Hmzg к C677T MTHFR Htzg может повышать приспособленность индивида, т.е. носить характер адаптивного гетерозиса. Эти данные позволили нам не только развернуть широкое исследование роли нарушения реметилирования метионина в манифестации различных форм наследственной патологии, отметить феномен синтропии, видоизменяющий фенотип, обусловленный генной синтропией, но и найти пути патогенетической терапии у многих больных.

Благодаря тому, что поток направляемых на консультацию семей формировался врачами в процессе консультации на местах, создавалась реальная доступность медико-генетической помощи населению. А сохранение ее бесплатности способствовало росту числа посещений, равно как и высокий профессионализм большинства консультантов (рис. 8).

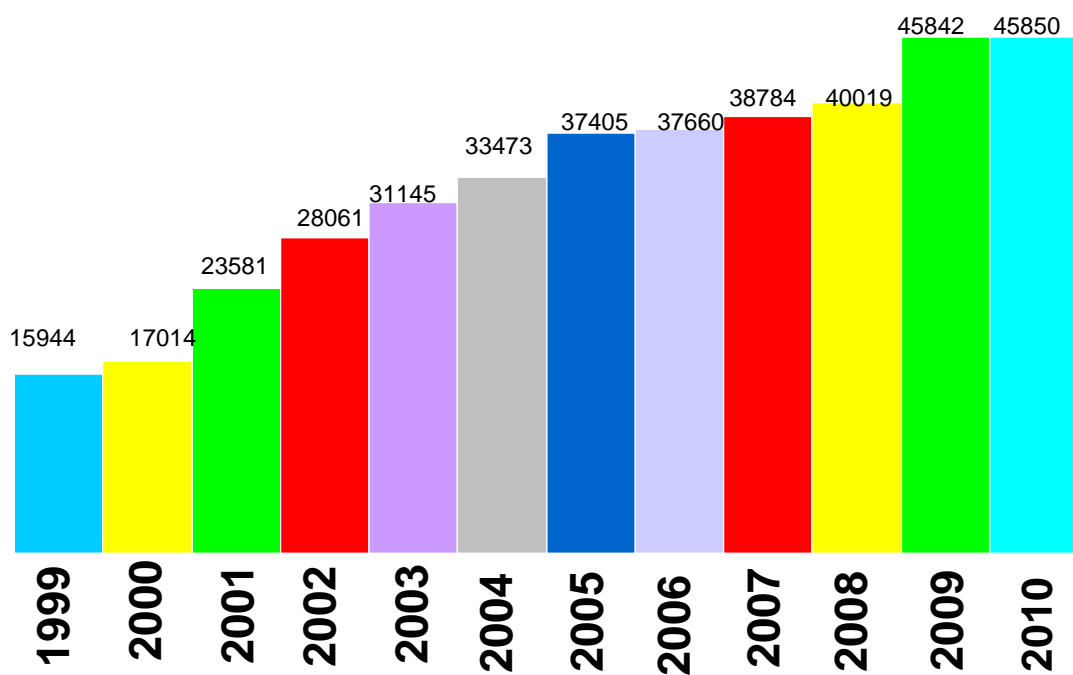


Рис. 8. Общее число посещений в ХСМГЦ

Динамика обращаемости подчеркивает возрастающее число повторных посещений, которое отражает наличие диспансерного характера наблюдений (рис. 9).

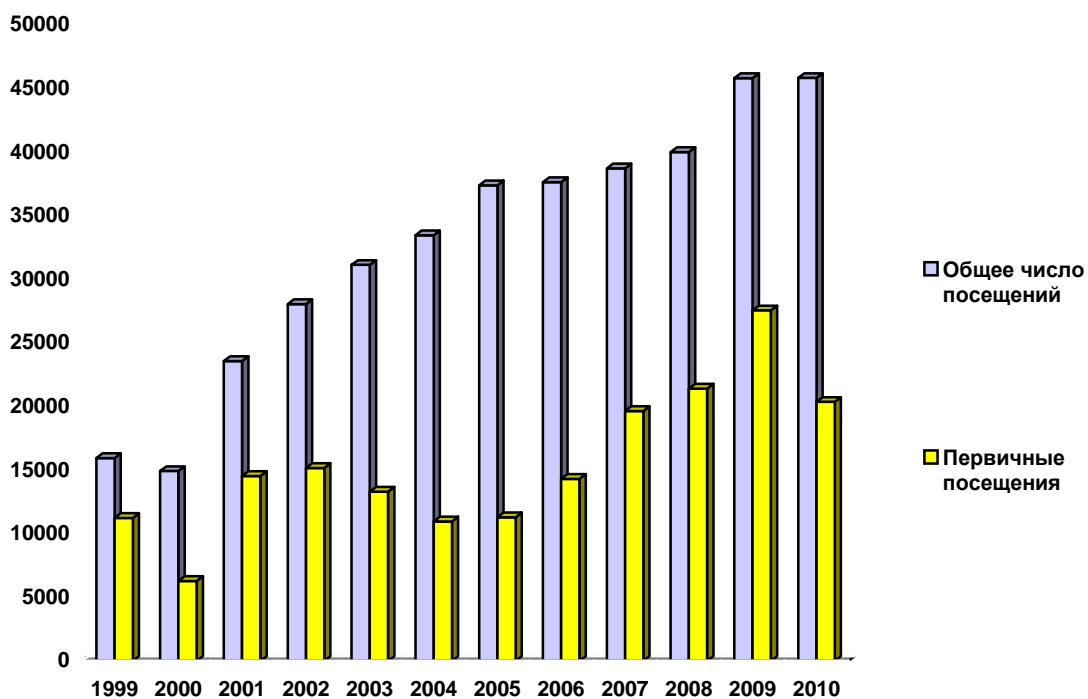


Рис. 9. Динамика обращаемости пациентов в ХСМГЦ с 1999 года по 2010 год

Первыми больными, принятыми в 1965 году врачами-генетиками в медико-генетической лаборатории кафедры акушерства и гинекологии ХМИ (которая затем перерастет через 30 лет в Объединение «Генетика») были семьи с муковисцидозом и адено-генитальным синдромом. Это и

определило интерес к наследственным болезням обмена веществ на протяжении всей жизни Центра.

Рост числа биохимических исследований прямо связан с расширением технологической базы (рис. 10-12).

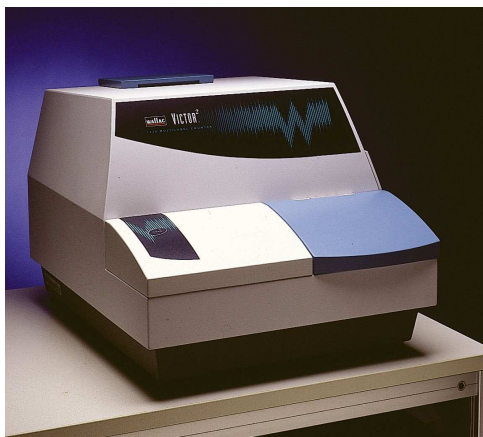


Рис. 10. Многофункциональный анализатор «Victor» для проведения массового скрининга новорожденных



Рис. 11. Газовый хроматограф-масс-спектрометр Agilent

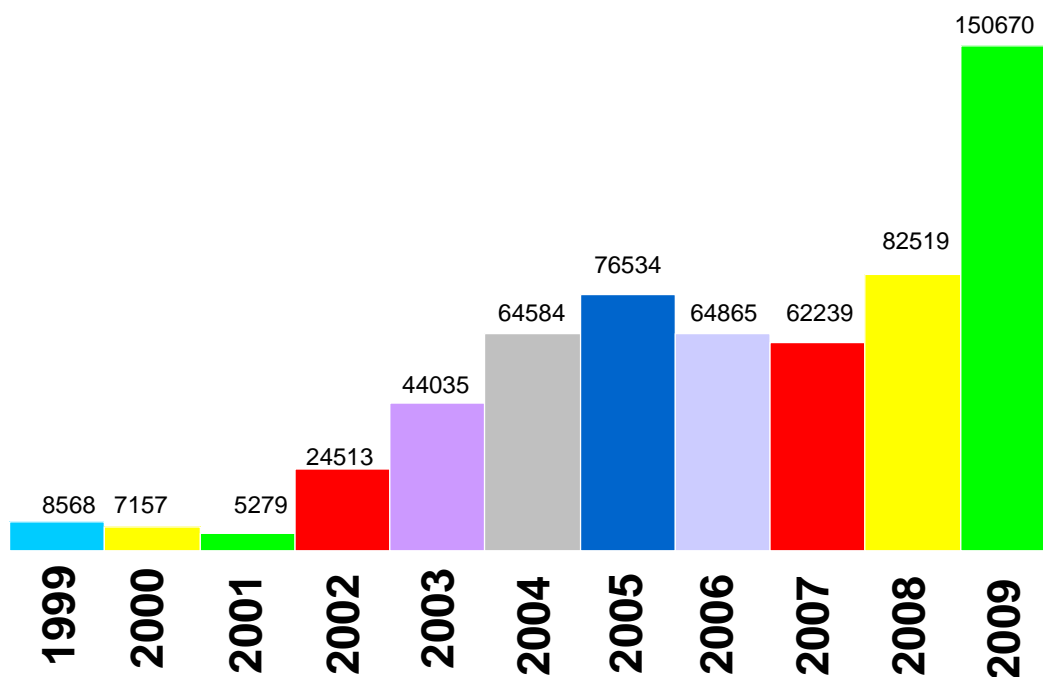


Рис. 12. Количество пациентов, которым проведено биохимическое обследование

Поиск метаболитических маркеров с использованием программы Human

Metabolome Database проводится ежедневно в процессе уточняющей диагностики.

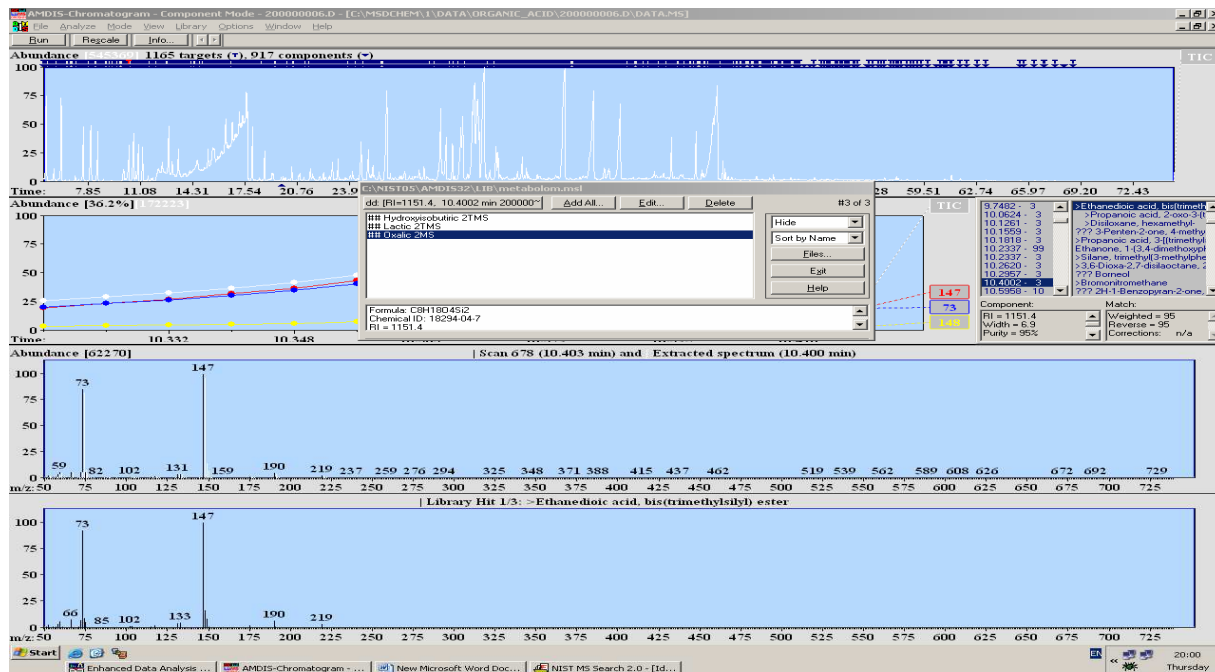


Рис. 15. Идентификация органических кислот по индексам удерживания. Программа AMDIS

В процессе уточняющей диагностики обязательным справочником является Электронный каталог Merck (Manual for healthcare professionals: on-line Medical

Library. Pediatrics. Inherited Disorders of Metabolism Amino Acids, Fatty Acid and Glycerol Metabolism Disorders) (рис. 16).

THE MERCK MANUALS ONLINE MEDICAL LIBRARY FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS		SECTION	Pediatrics
		SUBJECT	Inherited Disorders of Metabolism
		TOPIC	Amino Acid and Organic Acid Metabolism Disorders
DISORDERS OF AMINO ACID AND ORGANIC ACID METABOLISM—Continued			
DISEASE (OMIM NUMBER)	DEFECTIVE PROTEINS OR ENZYMES	DEFECTIVE GENE OR GENES (CHROMOSOMAL LOCATION)	COMMENTS
Disorders of branched-chain amino acid (valine, leucine, isoleucine) metabolism			
Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria; 248600)	Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex (BCKD)		Biochemical profile: Elevated plasma valine, leucine, isoleucine, and alloisoleucine Clinical features (molecular forms do not correlate with clinical forms except that a high percentage of type II mutations are associated with thiamin responsiveness): In classic form, hypertonia, seizures, coma, death In intermediate form, retardation, neurologic symptoms, full-blown picture developing with stress In intermittent form, symptoms only with stress (eg, fever, infection) Thiamin-responsive form, similar to mild intermediate form
Type IA	BCKD E1 α component	BCKDHA (19q13)*	
Type IB	BCKD E1 β component	BCKDHB (6p22-p21)*	
Type II	BCKD E2 component	DBT (1p31)*	
Type III	BCKD E3 component	DLD (7q31-q32)*	E3 subunit deficient form, similar to intermediate form but accompanied by severe lactic acidosis because E3 is needed for pyruvate dehydrogenase and α -ketoglutarate dehydrogenase Acute treatment: Peritoneal dialysis, hemodialysis, or both; aggressive nutrition management, including high-dose glucose, insulin, and special hyperalimentation Chronic treatment: Dietary branched-chain amino acid restriction, thiamin supplementation as needed
Propionic acidemia (606054)	Propionyl-CoA carboxylase		Biochemical profile: Elevated plasma glycine, urine methylcitrate, 3-hydroxypropionate, propionylglycine, and tiglylglycine Clinical features: Hypotonia, vomiting, lethargy, coma, ketoacidosis, hypoglycemia, hyperammonemia, bone marrow suppression, mental and physical retardation Treatment: High-dose glucose and aggressive fluid resuscitation during acute episodes; for extreme hyperammonemia, may need hemodialysis or peritoneal dialysis; for long-term management, controlled intake of threonine, valine, isoleucine, and methionine; carnitine supplementation; biotin for responsive patients (see also multiple carboxylase deficiency and biotinidase deficiency)
Type I	α -Subunit	PCCA (13q32)*	
Type II	β -Subunit	PCCB (3q21-q22)*	

Рис. 16. Электронный каталог Merck

При распределении моногенной патологии в соответствии с каталогом Смитта и классификацией Н.Блау, Г.Хоффманна обнаружены:

- Нарушения метаболизма ФА и тетрагидробиоптерина
- Нарушения нейротрансмиссии
- Нарушения ГАБА., глицина, серина и пролина
- Нарушения расщепления тирозина
- Нарушения метаболизма гистидина
- Нарушения валино-лейцинового метаболизма
- Нарушения гамма-глутаминового цикла
- Органические ацидурии
- Нарушения обмена серосодержащих аминокислот
- Наследственные гипераммониемии
- Нарушения обмена орнитина, лизина, триптофана
- Нарушение транспорта аминокислот

- Нарушения митохондриального окисления жирных кислот и метаболизма кетоновых тел
- Нарушение метаболизма углеводов
- Мукополисахаридозы
- Олигосахаридозы
- Врожденные нарушения гликозилирования
- Врожденные нарушения метаболизма пуринов и пиримидинов
- Нарушения обмена креатинов
- Пероксисомные нарушения
- Нарушения митохондриального энергетического метаболизма
- Генетические дислиппротеинемии
- Нарушения синтеза и метаболизма стероидов
- Врожденные нарушения биосинтеза холестерина
- Порфирии
- Нарушения синтеза желчных кислот
- Нарушения метаболизма меди цинка и железа-
- Другие метаболические нарушения

Таблица 3.
Нозологические формы наследственной патологии, выявленные в ХСМГЦ в 2000-2009гг.

№	Наименование заболевания	Всего выявлено	Выявлено впервые в 2009 году (абс.число)	Удельный вес (относ. число на 1000 пациентов)
1.	Аазе синдром	1	-	-
2.	Аарського синдром	4	-	-
3.	Адипозо-генитальная дистрофия неистинная	5	1	0,029
4.	Адреногенитальный синдром	8	2	0,068
5.	Акроостеолиз	4	1	0,029
6.	Акроцефалосиндактилия (АД)	1	1	0,029
7.	Алопеция	12	5	0,180
8.	Альбинизм	2	-	-
9.	Альпорта синдром	8	-	-
10.	Аминоацидопатия	17	1	0,029
11.	Аминоацидопатия транзиторная	5	1	0,029
12.	Аминоацидурия генерализованная	1	-	-
13.	Амиотрофический боковой склероз	2	1	0,029
14.	Амиотрофия невральная	1	1	0,029
15.	Амиотрофия спинальная	1	-	-
16.	Ангельмана синдром	5	-	-
17.	Арнольда-Киари синдром	4	1	0,029
18.	Ахондроплазия (АД)	14	4	0,140
19.	Ацерулоплазминемиа	1	-	-
20.	Ацидоз почечный тубулярный	2	2	0,068

21.	Ацидурия альфа-аминоадипиновая	2	-	-
22.	Ацидурия аргининянтарная	2	-	-
23.	Ацидурия гамма-аминобутировая	7	1	0,029
24.	Ацидурия гамма-аминоглутаровая	1	-	-
25.	Ацидурия глутаровая	3	2	0,068
26.	Ацидурия органическая	61	2	0,068
27.	Ацидурия пропионовая	4	-	-
28.	Ацидурия фумаровая	1	-	-
29.	Беквита-Видемана синдром (АД)	9	3	0,090
30.	Бера синдром	2	-	-
31.	Берардинелли синдром (АР)	1	1	0,029
32.	Бикслера синдром	10	1	0,029
33.	Блоха-Сульцберга синдром	26	14	0,500
34.	Ваарденбурга синдром (АД)	1	1	0,029
35.	Валинемия	2	-	-
36.	Вейля-Марчезани синдром	6	1	0,029
37.	Вивера синдром	2	-	-
38.	Вильсона-Коновалова болезнь	10	-	-
39.	Вильямса синдром	8	-	-
40.	Вискотта-Олдрича синдром	1	-	-
41.	Витилиго	4	2	0,068
42.	Врожденная ихтиозоформная булезная эритродермия	3	-	-
43.	Врожденная непереносимость фруктозы	2	1	0,029
44.	Галактоземия	4	1	0,029
45.	Галлервордена-Шпатца синдром	2	-	-
46.	Ганглиозидоз-Gm 1	1	-	-
47.	Гемангиома	22	9	0,320
48.	Гемангиома кавернозная	4	4	0,140
49.	Гемангиоматоз	18	5	0,180
50.	Гидроксипролинемия	2	-	-
51.	Гидроцефалия врожденная	2	2	0,068
52.	Гипераминоацидемия	3	-	-
53.	Гипераминоацидурия	1	-	-
54.	Гипераммониемия	10	5	0,180
55.	Гиперандрогения	1	1	0,029
56.	Гипербилирубинемия	1	1	0,029
57.	Гиперглицинемия	7	-	-
58.	Гиперглицинурия	3	-	-
59.	Гиперлизинемия	3	-	-
60.	Гипероксипролинурия	21	2	0,068
61.	Гиперпролактинемия	4	4	0,140
62.	Гиперпролинемия (АР)	11	4	0,140
63.	Гиперпролинурия	13	1	0,029
64.	Гиперфенилаланинемия	22	4	0,140
65.	Гипо-бета-липопротеинемия	1	-	-
66.	Гипомеланоз Ито	20	4	0,140
67.	Гипоплазия коры надпочечников врожденная	1	1	0,029
68.	Гипоплазия эмали зубов	1	-	-
69.	Гипотиреоз врожденный	37	5	0,180
70.	Гипотиреоз транзиторный	12	1	0,029
71.	Гипофосфатазия (АР)	6	1	0,029

72.	Гипохондроплазия (АД)	10	-	-
73.	Гистидинемия	1	1	0,029
74.	Гистидинурия	1	1	0,029
75.	Гистиоцитоз Х	1	-	-
76.	Гликогеноз	1	-	-
77.	Гольденхара синдром	1	-	-
78.	Гольденхара синдром	7	2	0,068
79.	Гольца синдром	4	-	-
80.	Гомоцистинурия	32	15	0,540
81.	Горлина-Гольтца синдром (АД)	44	10	0,360
82.	Гоше болезнь	3	3	0,090
83.	Гранулематоз хронический	1	-	-
84.	Де ля Туретта синдром	2	-	-
85.	Де Тони-Дебре-Фанкони синдром	1	1	0,029
86.	Денди-Уокера синдром	1	1	0,029
87.	Дефект посттрансляционной модификации лизосомальных ферментов	1	-	-
88.	Дефицит ГАМТ-фермента	1	-	-
89.	Дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот	3	-	-
90.	Дефицит витамина D	1	1	0,029
91.	Дефицит гамма-глутамилтрансферазы	1	-	-
92.	Дефицит лютеинизирующего гормона изолированный	1	1	0,029
93.	Дефицит множественных карбоксилаз	1	-	-
94.	Дефицит пролиноксидазы	1	-	-
95.	Диабет несахарный (АД)	6	2	0,068
96.	Дисахаридазная недостаточность	6	2	0,068
97.	Дисфункция коры надпочечников врожденная	3	2	0,068
98.	Дюринга синдром (АД)	1	1	0,029
99.	Жильбера синдром	14	3	0,090
100.	Ихтиоз вульгарный (АД)	16	6	0,210
101.	Ихтиоз. Фрейда синдром	1	1	0,029
102.	Камурати-Энгельмана синдром	2	-	-
103.	Кардиопатия врожденная	1	1	0,029
104.	Картагенера синдром (АР)	2	2	0,068
105.	Кенни синдром (АД)	1	-	-
106.	Кератиновая болезнь	6	4	0,140
107.	Кератодермия врожденная	4	4	0,140
108.	Кератоз фоликулярный	1	1	0,029
109.	Кернелии де Ланге синдром	8	3	0,090
110.	Кернса-Сейра синдром	12	3	0,090
111.	Клиппеля-Треноне синдром	32	5	0,180
112.	Клиппеля-Фейля синдром	7	-	-
113.	Коккейна синдром	6	3	0,090
114.	«Кленового сиропа» болезнь	2	-	-
115.	Коллагенопатия	7	6	0,210
116.	Краниофарингиома	1	1	0,029
117.	Крапивница пигментная	3	-	-
118.	Криглера-Найяра синдром	4	3	0,090
119.	Ксантоматоз	1	-	-
120.	Кугельберга-Веландера болезнь	3	1	0,029

121.	Лактозная недостаточность врожденная	8	2	0,068
122.	Лактозная недостаточность вторичная	4	3	0,090
123.	Лейкодистрофия (АР)	2	2	-
124.	Лейкодистрофия метахроматическая	3	1	0,029
125.	Лейкодистрофия суданофильная	2	1	0,029
126.	Ленца синдром	1	-	-
127.	Леша-Нейхана болезнь	3	-	-
128.	Леша-Нихена синдром	3	-	-
129.	Лизосомная болезнь накопления	2	-	-
130.	Лимфедема наследственная	3	-	-
131.	Липоидоз плазматический	1	-	-
132.	Липоматоз множественный	14	5	0,180
133.	Литтла синдром	1	1	0,029
134.	Луи-Барр синдром (АР)	2	-	-
135.	Мак-Куори синдром (АР)	1	-	-
136.	Маккьюна-Олбрайта синдром	5	-	-
137.	Маршалла синдром	5	1	0,029
138.	Мастоцитоз, ксантоматозная форма	4	-	-
139.	Маффуччи синдром	1	-	-
140.	Мезомелическая дисплазия Рейнхарда-Пфейффера, (АД)	1	-	-
141.	Меланофакоматоз	1	-	-
142.	Миастения	6	3	0,090
143.	Микросфероцитарная анемия	7	1	0,029
144.	Миопатия врожденная	4	2	0,068
145.	Миотония Томсена	4	-	-
146.	Митохондриопатия	113	20	0,720
147.	Морганьи-Стюарта-Мореля синдром	1	-	-
148.	Мукополисахаридоз	6	4	0,140
149.	Мукополисахаридоз, тип I	4	-	-
150.	Мукополисахаридоз, тип III	3	-	-
151.	Мышечная дистрофия Ерба, тип ПА	1	-	-
152.	Мышечная дистрофия Ландузи-Дежерина(АД)	2	-	-
153.	Мышечная дистрофия прогрессирующая	11	7	0,250
154.	3-метилкротонилглицинурия	1	-	-
155.	MELAS-синдром	13	4	0,140
156.	MERRF-синдром	5	-	-
157.	MNGIE-синдром	7	3	0,090
158.	Нарушение всасывания углеводов	2	1	0,029
159.	Нарушение обмена аминокислот	24	12	0,430
160.	Нарушение обмена аминокислот с разветвленной цепью	3	-	-
161.	Нарушение обмена белков	7	2	0,068
162.	Нарушение обмена веществ	206	180	6,520
163.	Нарушение обмена гликозаминогликанов	1	1	0,029
164.	Нарушение обмена жирных кислот	17	10	0,360
165.	Нарушение обмена кальция и фосфора	4	3	0,090
166.	Нарушение обмена липидов	4	3	0,090
167.	Нарушение обмена минералов	12	8	0,290
168.	Нарушение обмена мочевой кислоты	2	1	0,029
169.	Нарушение обмена пуринов	33	4	0,140

170.	Нарушение обмена серосодержащих аминокислот	29	21	0,760
171.	Нарушение обмена соединительной ткани	73	64	2,320
172.	Нарушение промежуточного обмена	6	2	0,068
173.	Нарушение транспорта аминокислот	1	-	-
174.	Нарушение обмена метионина	52	40	1,440
175.	Нарушение цикла мочевины	5	3	0,090
176.	Нарушение энергетического обмена	1	1	0,029
177.	Наследственная гемоглобинопатия Н	1	-	-
178.	Наследственная гемоглобинопатия неутончен.	1	-	-
179.	Наследственная спиноцеребеллярная атаксия	3	1	0,029
180.	Невропатия мото-сенсорная	11	6	0,210
181.	Невус	64	2	0,068
182.	Невус волосатый	1	-	-
183.	Невус пигментный	7	6	0,210
184.	Невус сальных желез линейный	1	1	0,029
185.	Невус Сеттона	6	2	0,068
186.	Недостаточность альфа-аминотрипсина	2	-	-
187.	Нейрокожный меланоз	11	4	0,140
188.	Нейропатия Лебера	4	1	0,029
189.	Нейросенсорная глухота (АД)	3	-	-
190.	Несовершенный остеогенез	36	8	0,290
191.	Нефропатия дисметаболическая	1	-	-
192.	Нунан синдром (АД)	20	1	0,029
193.	Оливо-пункто-церебеллярная дегенерация	6	1	0,029
194.	Остеопороз наследственный	3	1	0,029
195.	Остеосклероз. Недостаточность карбангидразы V	2	-	-
196.	Остеохондропатия	1	-	-
197.	Пангипопитуитаризм	1	-	-
198.	Параплегия Штрюмпеля	7	1	0,029
199.	Поллипоз гортани	2	1	0,029
200.	Порфирия	7	-	-
201.	Пролинурия	5	3	0,090
202.	Псевдогипопаратиреоз	4	1	0,029
203.	Пьера-Робена синдром	3	-	-
204.	Рассела-Сильвера синдром	17	5	0,180
205.	Рахит витамин D-зависимый	4	4	0,140
206.	Рейно синдром	2	2	0,068
207.	Рендю-Ослера болезнь (АД)	14	7	0,250
208.	Ретта синдром	9	2	0,068
209.	Ригера синдром (АД)	2	-	-
210.	Робинова синдром	4	1	0,029
211.	Рото-лице-пальцевый синдром	4	2	0,068
212.	Секкеля синдром (АР)	4	-	-
213.	Синдром поликистоза яичников	3	1	0,029
214.	Системная скелетная дисплазия	29	13	0,470
215.	Смита-Лемли-Опица синдром	2	1	0,029
216.	Сотоса синдром (АД)	10	3	0,090
217.	Спинальная мышечная атрофия	5	2	0,068

218.	Спинальна мышечная атрофия детского возраста, тип II	8	-	-
219.	Спинальна мышечная атрофия детского возраста, тип III	2	-	-
220.	Спинальна мышечная атрофия, тип I	3	-	-
221.	Спинальна мышечная атрофия, тип II	1	-	-
222.	Стиклера синдром (АД)	5	-	-
223.	Тестикулярной феминизации синдром (АР)	3	1	0,029
224.	Тирозинемия	3	2	0,068
225.	Торсионна дистония	6	2	0,068
226.	Триптофанемия	1	-	-
227.	Тромбоцитопеническая пурпура	1	-	-
228.	Тубулопатия	29	7	0,250
229.	Тубулопатия. Фосфатдиабет	2	1	0,029
230.	Ушера синдром	7	1	0,029
231.	Фанкони синдром	2	-	-
232.	Фара синдром	1	-	-
233.	Ферментопатия	11	8	0,290
234.	Фиброеластоз эндокарда	1	-	-
235.	Фосфат-диабет	13	3	0,090
236.	Франческетти синдром (АД)	2	-	-
237.	Фримена-Шелдона синдром	2	-	-
238.	Фронтоназальна дисплазия	11	-	-
239.	Халермана-Штрайфа синдром	2	1	0,029
240.	Холта-Орама синдром	6	1	0,029
241.	Хондродисплазия	16	4	0,140
242.	Целиакия	14	5	0,180
243.	Цельвегера синдром	1	-	-
244.	Церебро-оливарная атрофия Холмса	1	-	-
245.	Цилсера-Эемана-Коула синдром	1	-	0,029
246.	Цитрулинемия	1	-	-
247.	Шейермана-Мау синдром	1	-	-
248.	Штиллера синдром	14	-	-
249.	Штурге-Вебера синдром	23	7	0,250
250.	Эктодермальная дисплазия ангидротическая	7	4	0,140
251.	Элерса-Данлоса синдром	1624	35	1,260
252.	Элерса-Данлоса синдром, нарушение фолатного цикла	3	-	-
253.	Энцефаломиелопатия Ли	2	-	-
254.	Эпидермолиз булезный	10	3	0,090
255.	Эритроцитарная энзимопатия	7	1	0,029

Цитогенетические исследования уточняющей диагностики приобретают все больший вес потому, что гетерохроматин стал указателем нарушенного эпигенетического статуса, именно через компактизацию-декомпактизацию хроматина происходит регуляция генной экспрессии с помощью метилирования.

Общее количество цитогенетических исследований за последние 10 лет составило 12249 кариотипов, патологические кариотипы обнаружены в 13-15% случаев. Они включают 448 анеуплоидий (124 из них – мозаичные формы), 201 структурную аномалию, 522 полиморфизма.

«Запас» неуточненных диагнозов остается широким и представлен пациентами с выраженными недифференцированными проявлениями соединительно-тканной дисплазии (5336) и недифференцированными мезодермальными дисплазиями (5423). Развитие молекулярно-генетических методов (ЧИП-технологии) и самых современных биохимических исследований превратит этот запас в поток установленных диагнозов, а значит – и адекватного патогенетического лечения.

С 1999г. в Объединении «Генетика» выполняется Программа генетического мониторинга ВПР, которая позволяет не только судить о динамике частот ВПР в популяции, но и обеспечивать медико-генетической помощью семьи, имеющие детей с ВПР в первые месяцы жизни. В 2000-2010 гг. 6245 детям с ВПР не только уточнен диагноз, но и проведена соответствующая коррекция, терапия или реабилитация (рис. 17).

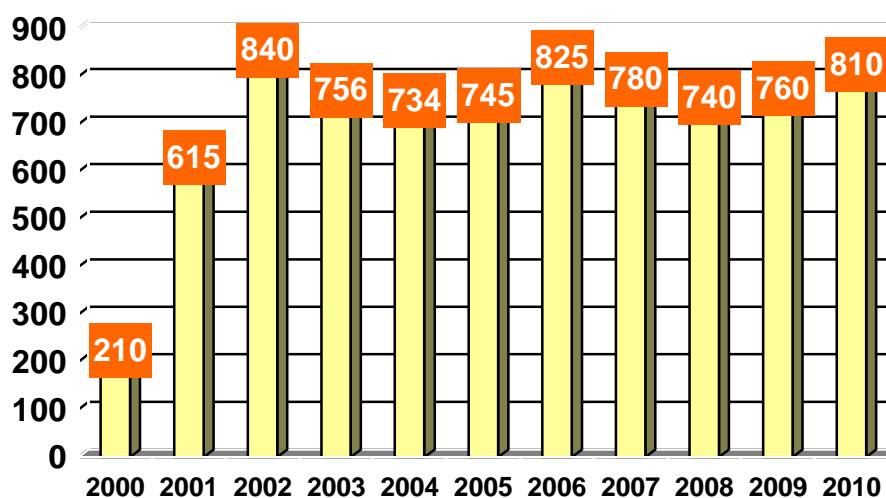


Рис. 17. Количество детей 1-го года жизни, проконсультированных в ХСМГЦ согласно Программе генетического мониторинга

Таблица 4.

Нозологические формы МВПР, уточненные у детей первых месяцев жизни в процессе генетического мониторинга в 2009 году

Наследственные синдромы	Количество детей
Альбинизм глазо-кожный	1
Артрогрипоз	1
Ахондроплазия	1
Гермафродитизм	1
Ихтиоз	2
Краниосиностоз	1
Лимфедема I тип	1
Мастоцитоз	1
Нейрокожный меланоз	1
Нейрофиброматоз	2
Несовершенный остеогенез	2
Рассеянный ангиоматоз	3
С. Аазе	1
С. Адреногенитальный	2
С. Акроцефалополисиндактилия	1
С. Арнольда-Киари	1
С. Гипертрихоз уневерсальный	1

С. Пьера-Робена	2
С. Рубинштейна-Тейби	1
С.Блоха-Сульцбергера	1
С.Видемана-Беквита	2
С.Вильямса	1
С.Гольденхара	2
С.Клиппеля-Треноне	3
С.Корнелии-де-Ланге	1
С.Криглера Нояра	1
С.Ленца	1
С.Марфана	1
С.Менкеса	1
С.Поланда	1
С.Полисиндактилии	1
С.Прадера-Вилли	1
С.Рассела-Сильвера	1
С.Смита-Лемли-Опица	1
С.Франческетти	1
С.Штурге-Вебера	3
Синдактилия полная	1
Туберозный склероз	1
Фосфат-диабет	1
Всего	53

Число пренатально выявленных врожденных пороков развития имеет четкую тенденцию к росту за счет возрастающего числа витальных форм как следствие появившейся способности не только смотреть в окно ультразвука, но и видеть в

нем нужное. Создание Центра пренатальной диагностики в составе ХСМГЦ переводит акценты на пренатальную диагностику ВПР, ассоциированных с наследственными болезнями обмена, не суживая ее лишь до хромосомных болезней (рис. 18).

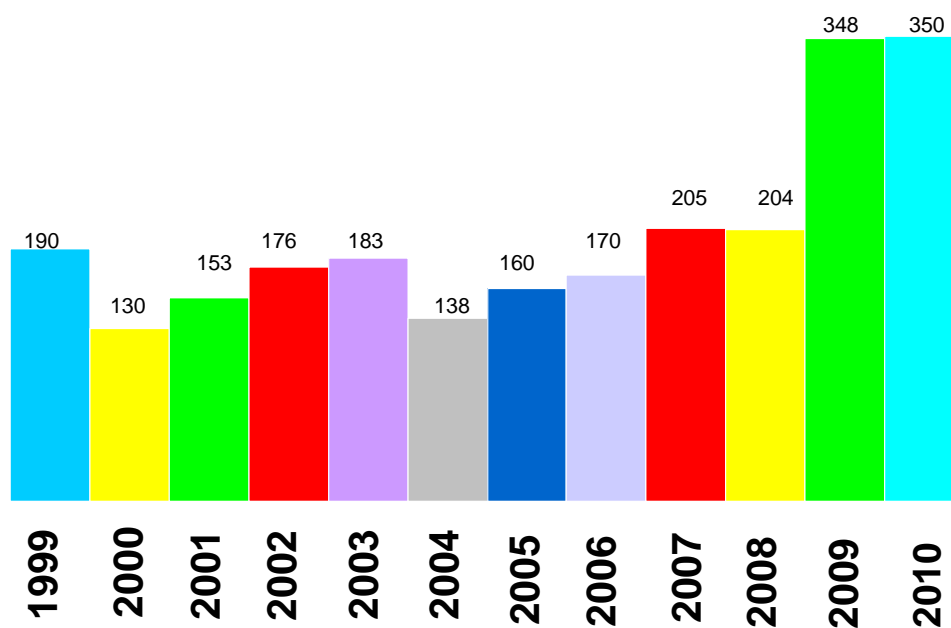


Рис. 18. Число пренатально выявленных врожденных пороков развития



резкое укорочение конечностей



деформация позвоночника

Рис. 19. Несовершенный остеогенез



Большие половые губы
которые напоминают
мошонку



Гиперплазия
надпочечников



Гиперплазия больших половых губ

Рис. 20. Аденогенитальный синдром

В соответствии с договором о сотрудничестве с детскими клиниками города на протяжении многих лет всех детей с подозрением на наследственную

патологию осматривают врачи-генетики высшей квалификации. Дополнительное обследование проводится в ХСМГЦ (табл. 5-7).

Таблица 5.

Наблюдение 1.

Пациент Илья, 4 мес.	Диагноз при направлении: лактазная недостаточность?
Жалобы:	частый жидкий стул, срыгивание, рвоты, гипотрофия

Анамнез:	Родился от V беременность, роды III. В 8-10 недель беременности контакт с больным мононуклеозом. В 11-12 недель лечение токсоплазмоза, уреоплазмоза. Вес при рождении 4000 г, рост 55 см. На 9 сутки ребенок переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: врожденная персистирующая инфекция, поражение ЦНС, печени, холестаза. Гиперхромная анемия, энтеропатия, мальабсорбция, гипотрофия I ст.
Родословная	Сибс (I ребенок) умер в 2,11 мес. Диагноз: инфаркт в области подкорковых ядер левой теменной доли. Двусторонняя нижнедолевая очаговая пневмония (серозно-десквамативная), отек легких, отек гол. мозга.
Результаты обследования	ГХ-МС органических кислот мочи: ↑ адипиновой, 3-гидроксисебаценовой, сибериновой кислот. ГМС - ↑↑↑ концентрации гидроксилированных длинноцепочечных жирных кислот → недостаточность митохондриального трифункционального белка

Таблица 6.

Наблюдение 2.

Пациент Матвей, 7 м.	<i>Диагноз при направлении:</i> Конъюгационная желтуха, гидроцефальный синдром; синдром тонусных нарушений
Жалобы:	Выраженная иктеричность, мраморность кожных покровов.
Анамнез:	Беременность I, без осложнений. Вес при рождении – 3600, р. 53 см. С 3 дня жизни иктеричное (лимонное) окрашивание кожи, склер. Психомоторное развитие в пределах нормы.
Результаты обследования	АСТ- 0,57, АЛТ – 0,23, β– ЛП -45, холестерин – 4,05, щелочная фосфатаза – 5600, билирубин: 150 (прямой 102, непрямой – 48), железо крови 4,53 (N 7,2-17,9) Прямое автоматическое секвенирование - поиск мутаций в гене UGT1A1: в промоторной области гена зарегистрировано увеличение числа тринуклеотидных повторов в одной из хромосом, что приводит к снижению активности белка уридиндифосфатглицозилтрансферазы. В экзонах 2 и 4 гена UGT1A1 были выявлены мутации с.1176+2, 1176+5deltaag и с.1130 G >T (Gly 377 Val) в гетерозиготном состоянии. <i>Окончательный диагноз:</i> синдром Криглера – Найяра.

Таблица 7.

Наблюдение 3.

Пациент Лев, 11 мес.	<i>Диагноз при направлении:</i> Лейкодистрофия? Болезнь Помпе? Болезнь Гоше? ОА?
Жалобы:	грубая задержка психомоторного развития, сонливость, периодические рвоты, связанные с приемом пищи, поперхивание, «взмахи», подергивание рук, увеличение окружности головы, необычный запах мочи в жаркие дни. Затрудненное шумное дыхание, тетрапарез, контрактуры коленных суставов.
Анамнез:	Беременность I, токсикоз, анемия, ФПН. Роды – кесарево сечение. Масса – 3900 г, рост - 57см, оценка по Апгар 7-8 б. С 1,5 месяцев наблюдается неврологом по поводу гипер-возбудимости. Часто болел ОРВИ, бронхитом, пневмонией. После каждого заболевания – утрата навыков.
ЯМРТ гол. мозга	Данные в пользу лейкоэнцефалопатии неясного генеза. Расширение боковых желудочков и подбололочечных пространств

Дополнит. исследования	<p>ГХ-МС органических кислот мочи, ТМС – без патологии. Энзимодиагностика: ↓ активности бета-D-галактозидазы. ДНК -диагностика: Анамнез– мутация Н281У в восьмом экзоне в гомозиготном состоянии. Окончательный диагноз: Gm1 ганглиозидоз</p>
------------------------	--

Высокий уровень клинической оценки фенотипических данных, истории жизни и болезни больного, анализ родословной семьи позволил врачам генетикам обеспечить точную клиническую диагностику, подтвержденную затем

индивидуально подобранным дополнительным биохимическим, молекулярно-генетическим и морфологическим исследованием (рис. 21-39).



Рис. 21. Синдром Цельвегера



Рис. 22. MNGIE- синдром. Полиморфизм: htzg 677 C/T MTHFR, hmzg 66 A/G MTRR



Рис. 23. Ребенок К.

*Диагноз при направлении: асфиксия. Судорожный синдром. Отек головного мозга.
Уточненный диагноз: Метаболический криз. НБО жирных кислот. Гомоцистинурия, I тип*



Рис. 24. Диагноз при направлении: ВПР ЦНС. Гидроцефалия.

*Уточненный диагноз: ВПР ЦНС. Кисты головного мозга. Нарушение обмена жирных кислот.
Нарушение обмена серосодержащих аминокислот – полиморфизм в гене MTRR в гомозиготном состоянии*



Рис. 25. Синдром Рейе

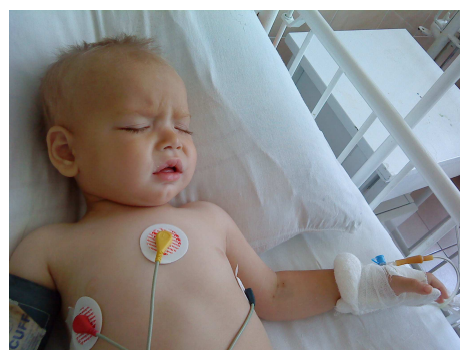


Рис. 26. Гипераммонемии

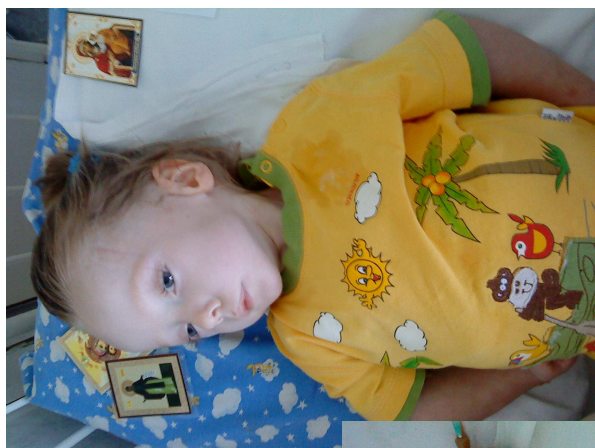


Рис. 27. Нарушение серосодержащих аминокислот



Рис. 28. Синдром Смита-Лемли-Опитца



Рис. 29. Нейрокожный меланоз



Рис. 30. Гликолевая ацидурия



Рис. 31.Нарушение нейротрасмитеров



Рис. 32. Нарушение обмена жирных кислот



Рис. 33. Кисты головного мозга, нарушение обмена жирных кислот



Рис. 34. Таунс-Брокса

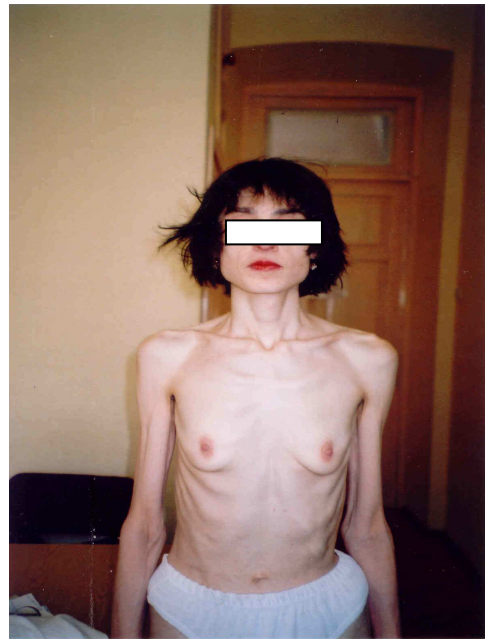


Рис. 35. Фенотипы больных с MNGIE-синдромом и нарушением фолатного цикла (66 A/G MTRR в гомозиготном состоянии)



Рис. 36. Синдром Секкеля



Рис. 37. 46XX+22pS. МВПР



Рис. 38. COFS-синдром. Аминоадипиновая ацидурия



Рис. 39. Аминоадипиновая ацидурия

Основные направления научного поиска Центра были:

1. Трунова Е.Я. (Гречанина Е.Я.) «Сравнительная оценка лабораторных методов диагностики токсоплазмоза в условиях клиники».
2. Гречанина Е.Я. «Пренатальное исследование и профилактика структурных аномалий плода».
3. Богатырева Р.В. «Роль врожденной и наследственной патологии в репродуктивных потерях семьи».
4. Молодан Л.В. «Клиника, генетика и ранняя диагностика факоматозов».
5. Здыбская Е.П. Роль малых аномалий развития в диагностике наследственных и врожденных заболеваний у детей».
6. Христинич А.В. «Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий в постнатальной и пренатальной диагностике при медико-генетическом консультировании».
7. Гречанина Ю.Б. «Диагностические критерии симптоматических эпилепсий, ассоциированных с хромосомными нарушениями».
8. Бабаджанян Е.Н. «Клинико-генетические подходы в пренатальной диагностике врожденных пороков развития мочевыделительной системы плода и их постнатальной коррекции».
9. Жадан И.А. «Многомерная характеристика плодного яйца при пренатальной диагностике врожденных пороков развития».
10. Жадан И.А. «Система перинатального прогнозирования, диагностики и профилактики внутриутробных инфекций на основе изучения клинико-генетических особенностей семьи».
11. Гусар В.А. «Оценка многообразия гаплотипов митохондриальной ДНК населения Украины».
12. Новикова И.В. «Свободные аминокислоты крови в диагностике наследственных болезней обмена у детей высокого генетического риска».
13. Майборода Т.А. «Пренатальные диагностические критерии наследственных заболеваний скелета».
14. Бугаева Е.В. «Сопоставление клинических и биохимических фенотипов при синдроме Элерса-Данлоса».
15. Васильева О.В. «Клинико-генетические характеристики больных с проявлениями экзокринной недостаточности поджелудочной железы и симптомами панкреатита».
16. Маланчук Л.М. «Гипоплазия плаценты как ультразвуковой маркер врожденных пороков развития».

17. Черняева Ю.В. «Три уровня профилактики врожденной и наследственной патологии плода в акушерской практике».

В 2005-2010 гг. Объединение выполнила НИР с приоритетным финансированием «Всесторонний анализ эпидемиологии и механизмов экспрессии митохондриальных болезней в славянских популяциях Восточной Украины», а в 2011-2012 гг. - «Обосновать принципы трехуровневой профилактики наследственной патологии на основании молекулярно-генетических исследований».

Объединение участвует в выполнении Международных программ и совместных научных проектах. Сотрудники проходят стажировку за рубежом и являются членами Международных научных организаций.

За последние 5 лет издано 3 монографии, 11 учебников и учебных пособий, 95 статей, оформлено 10 патентов.

Каждый Новый День Жизни Объединение «Генетика» начинает с прослушивания гимна Украины потому, что нравственная высота врача обеспечит страдающей семье поддержку и помощь, и, очень часто, - полную победу над недугом, научит жить в ладу со своими генами, которые даны нам не для болезни и представляют собой вечно изменяющийся документ, не имеющий последнего издания (М. Ридли). Врач – Гражданин способен решать проблему каждого во имя всех. Врач – Человек не жалеет отдать часть своего сердца своим пациентам потому, что врач-Генетик точно знает, что его любовь к ближнему всегда будет взаимной. Так устроен мир и так живет Объединение «Генетика».