

I. ЗАГАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПРОТЕОГЕНОМІКИ

УДК: 575:616-053.1-056.7-084:614

ТРИ РІВНЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВРОДЖЕНОЇ ТА СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ ЯК ФАКТОР ІНТЕГРАЦІЇ МЕДИЦИНИ І ГЕНЕТИКИ В УКРАЇНІ

Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Здибська О.П., Яновська Г.О., Майборода Т.А., Новікова І.В.

Український інститут клінічної генетики ХНМУ, Харків, Україна

Спеціалізований медико-генетичний центр, Харків, Україна

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

В Україні є пріоритети у наданні медико-генетичної допомоги населенню: в 1984 році створені міжобласні медико-генетичні центри, тепер – спеціалізовані медико-

генетичні центри. Цей пріоритет має всі підстави і можливості для здійснення інтеграції медицини і генетики, яка вкрай необхідна.

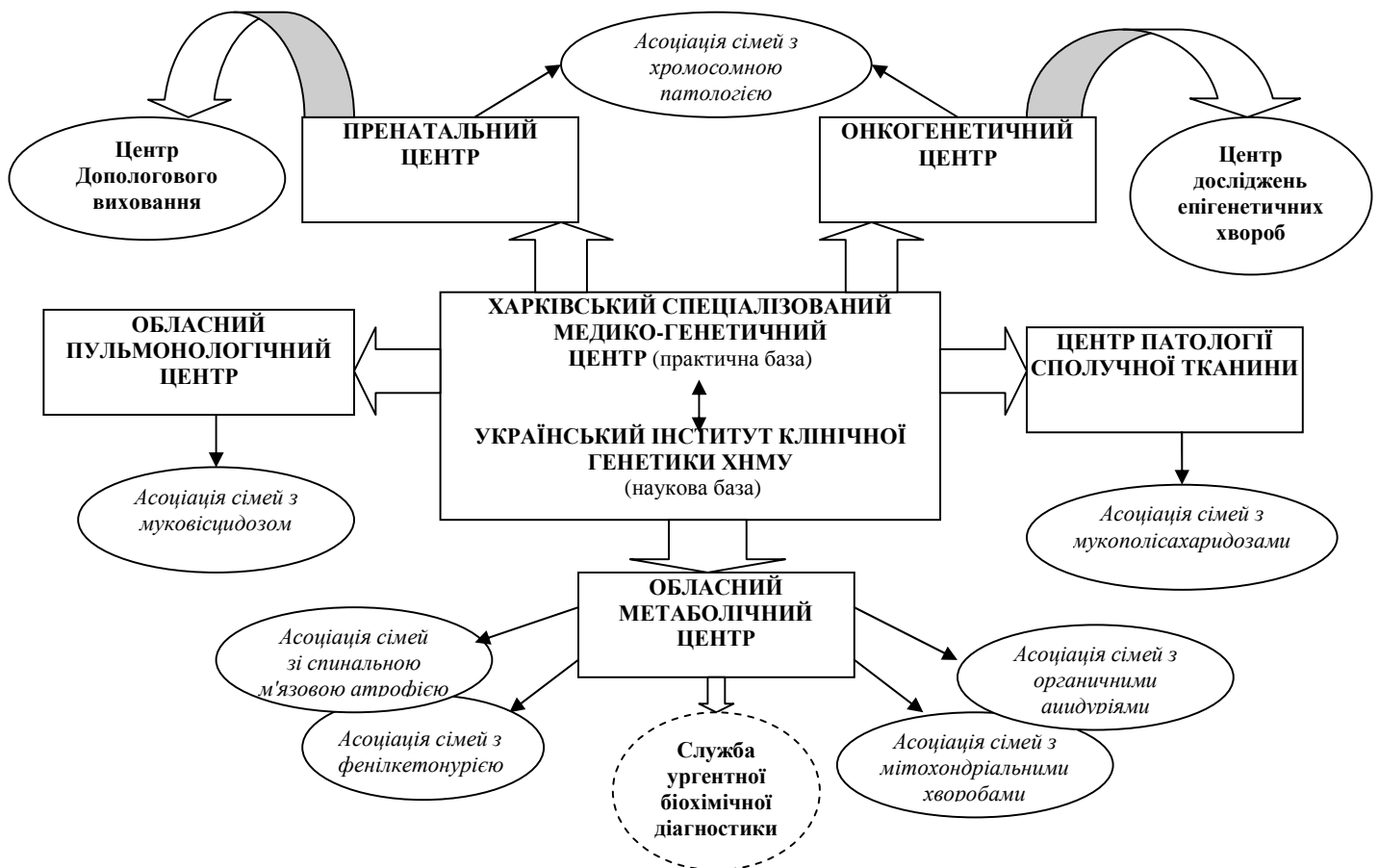


Рис. 1. Підрозділи Харківського спеціалізованого медико-генетичного центру

Харківський спеціалізований медико-генетичний центр, який в 2010 році відмічає

своє 45-річчя, має широку географію пацієнтів (рис.2).



Рис. 2. Географія хворих, які пройшли обстеження в ХСМГЦ

Щорічно в Центрі отримують допомогу до 45000 пацієнтів, що дає можливість розглянути напрямки удосконалення медико-генетичної допомоги населенню.

Необхідність інтеграції обумовлена особливістю сучасної патології – зростанням питомої ваги захворювань із спадковою схильністю та хронізацією поширених хвороб.

ПЕРВИННА ПЕРСОНАЛІЗОВАНА ПРОФІЛАКТИКА

Проблема 1. Зростання питомої ваги захворювань із спадковою схильністю, хронізація поширених хвороб.

Первинна профілактика спадкової патології розгортається на тлі зростання числа репродуктивних втрат, що мають генетичну компоненту.

Вирішити питання впровадження первинної персоналізованої профілактики можна, на нашу думку, за допомогою упровадження в жіночих консультаціях комп'ютерної системи оцінки ризику репродуктивних втрат, проведення молекулярного дослідження інфекцій та генів схильності до тромбофілічних станів (MTHFR, MTRR, F2, F5) у групах високого генетичного ризику, поширення системи первинної персоналізованої профілактики з обов'язковою участю лікаря-генетика.

Очікуваний результат від цих дій – зменшення генетично обумовлених репродуктивних втрат.

Проблема 2. Зростання числа репродуктивних втрат, що мають генетичну компоненту.

Інтеграція медицини і генетики зумовлена частотою порушень мультифакторіального генезу (табл.1).

Таблиця 1.

Типи та частоти генетичних захворювань

Тип	Частота до 25 років (/1,000 живонароджених)	Частота після 25 років	Частота протягом усього життя
Хромосомні порушення	1,8/1,000	2/1,000	3,8/1,000
Порушення одного гену	3,6/1,000	16,4/1,000	20/1,000
Мультифакторіальні (частково генетичні) порушення	46,4/1,000	600/1,000	646,4/1,000
Генетичні порушення соматичних клітин	-	240/1,000	240/1,000

Вирішення питання інтеграції генетики і медицини можливо частково, за рахунок створення спеціалізованих профільних центрів: *метаболічного, онкогенетичного, пульмонологічного, хвороб сполучної тканини*, бо це дає можливість визначити роль тригерів і генів спадкової схильності у виникненні спадкових хвороб, провести своєчасну діагностику, адекватну патогенетичну терапію та здійснити індивідуальну профілактику і реабілітацію.

Ми маємо об'єктивні критерії позитивної оцінки такої стратегії: знайдені підходи до ефективної терапії деяких форм психічних хвороб (шизофренія), прогресивних онкогенетичних синдромів (туберозний склероз, порфірія, нейрофіброматоз), які дозволили зупинити процеси і навіть сприяти їх зворотному розвитку.

ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА

включає медико-генетичне консультування, пренатальну діагностику, генетичний моніторинг.

Не можна перебільшити роль генетичного моніторингу у вивченні епідеміології ВВР, у з'ясуванні ролі тригерів у виникненні ВВР, у наданні своєчасної медико-генетичної допомоги сім'ї.

Як свідчать фрагменти моніторингу (рис. 3-5), частота ВВР ЦНС має тенденцію до зниження за рахунок впровадження прекоцепційної профілактики. Частота ВВР серця залишається стабільною і це означає відсутність етіопатогенетичної профілактики, недооцінки знання генів схильності та тригерів у виникненні вроджених вад серця.

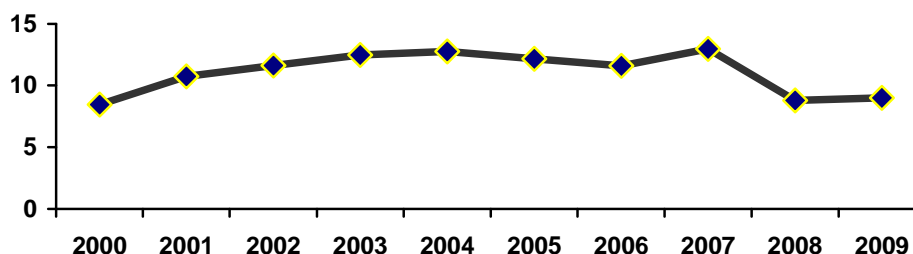


Рис. 3. Частота вроджених вад розвитку ЦНС у Харківському регіоні

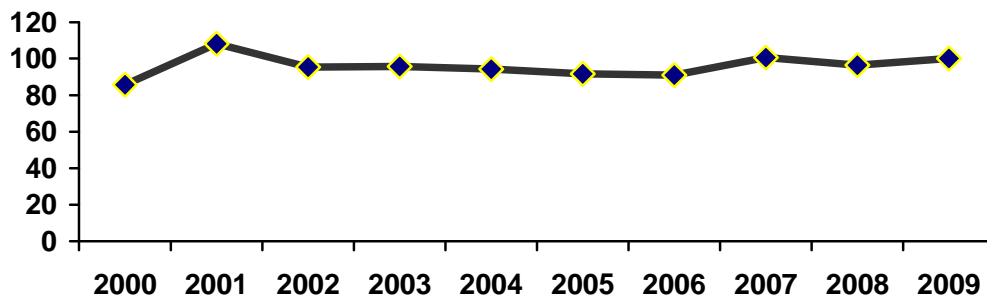


Рис. 4. Частота вроджених вад серця у Харківському регіоні

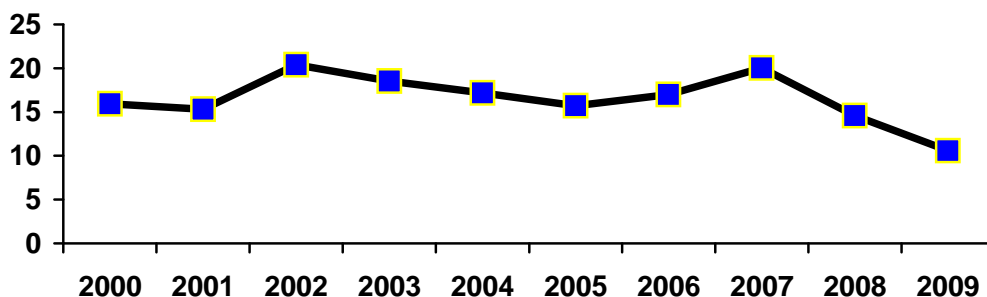


Рис. 5. Частота МВВР у Харківському регіоні

Особливої уваги заслуговує частота хромосомної патології (синдром Дауна), бо вона залишається стабільною з невеликими природними коливаннями.

Існуючі у світі дані свідчать про те, що народження дітей із синдромом Дауна асоціюється із наявністю поліморфних генів фолатного циклу і тригерною роллю інфекції (рис. 6).

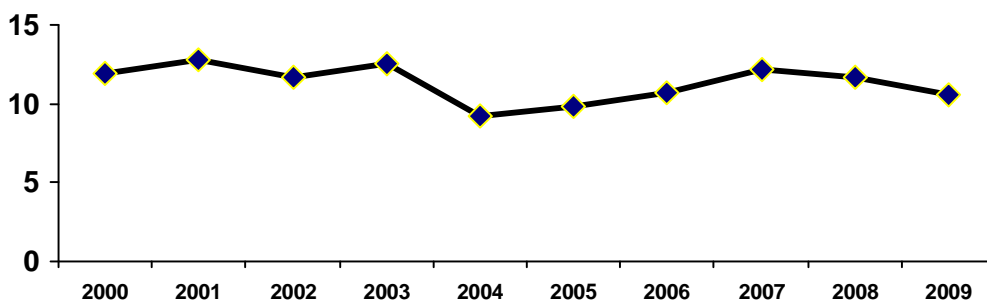


Рис. 6. Частота хромосомної патології (синдром Дауна) у Харківському регіоні

На Слобожанщині існує міцна інтеграція дій управліннь охорони здоров'я і медико-генетичної служби, яка розгортає свої

дії на підставі знання структури і показників смертності і захворюваності в регіоні (рис. 7).



Причини смерті в залежності від маси тіла при народженні

500-999	Перинатальні стани - 46 дітей
1000-1499	Перинатальні стани – 34 дітей, ВВР – 4 дитини
1500-1999	Перинатальні стани - 18 дітей, ВВР – 9 дітей
2000-2499	ВВР – 11 дітей, перинатальні стани – 7 дітей
2500-2999	ВВР – 14 дітей, перинатальні стани – 11 дітей, інфекційні хвороби – 3 дитини
3000-3499	ВВР-14 дітей, перинатальні стани – 10 дітей, нещасні випадки – 2 дитини, хвороби НС та кровообігу по 3 дитини
3500 і більше	ВВР – 13 дітей, перинатальні стани- 8 дітей, нещасні випадки – 3 дитини

Рис. 7. Структура смертності дітей 1-го року життя у 2008 році (%)

Аналіз структури смертності дітей 1-го року життя показує найбільшу питому вагу перинатальних станів (52,8%). Існування перинатального центру в м. Харкові і разом із спеціалізованою неонатальною клінікою, які є базою двох кафедр медичної генетики –

ХМАПО і ХНМУ, дозволило забезпечити допомогою ведучих лікарів-генетиків хворих дітей з перших часів їхнього життя (рис. 8) та провести ранню уточнюючу діагностику спадкової патології.



*Поліморфізм в генах фолатного цикла.
Ангіоматозна форма гамартоза*



Епісиндром. Гомоцистинурія



Дитина К.

Діагноз при направленні: асфіксія.
Судомний синдром. набряк головного мозку.

Уточнений діагноз: **Метаболічна криза.
СХО жирних кислот.**



Дитина Д.

Діагноз при направленні: Кома.
Уточнений діагноз: Кома. Метаболічна криза.

СХО жирних кислот. Гомоцистинурія, I тип

Рис. 8.

Наведені клінічні приклади – це зразки ранньої уточнюючої діагностики серед найбільш розповсюджених причин

малюкової смертності – так званих перинатальних станів (рис. 9 -26).



Рис. 9. Синдром Рейє



Рис. 10. Гіпераммоніємії



Рис. 11. Порушення сірковмісних амінокислот



Рис. 12. Леопард-синдром



Рис. 13. Синдром Сміта-Лемлі-Опітца



Рис. 14. Нейрошкіряний меланоз



Рис. 15. Гліколіва ацидурія



Рис. 16. Порушення нейотрасмітерів



Рис. 17. Порушення обміну жирних кислот



Рис. 18. Туберозний склероз



Рис. 19. Карнелії-де-Ланге



Рис. 20. Кісти головного мозку. Порушення обміну жирних кислот



Рис. 21. Синдром Таунс-Брокса



Рис. 22. Синдром Грейга



Рис. 23. Фумарова ацидурия



Рис. 24. Факоматоз

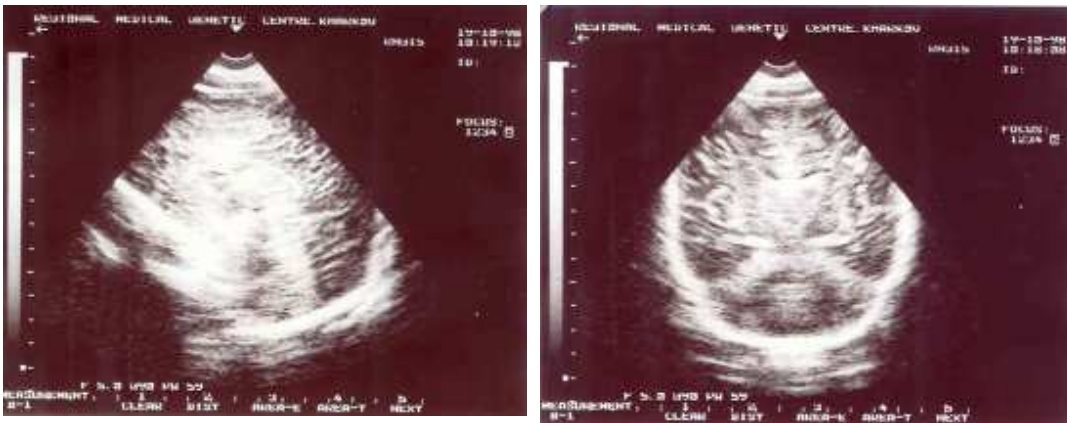
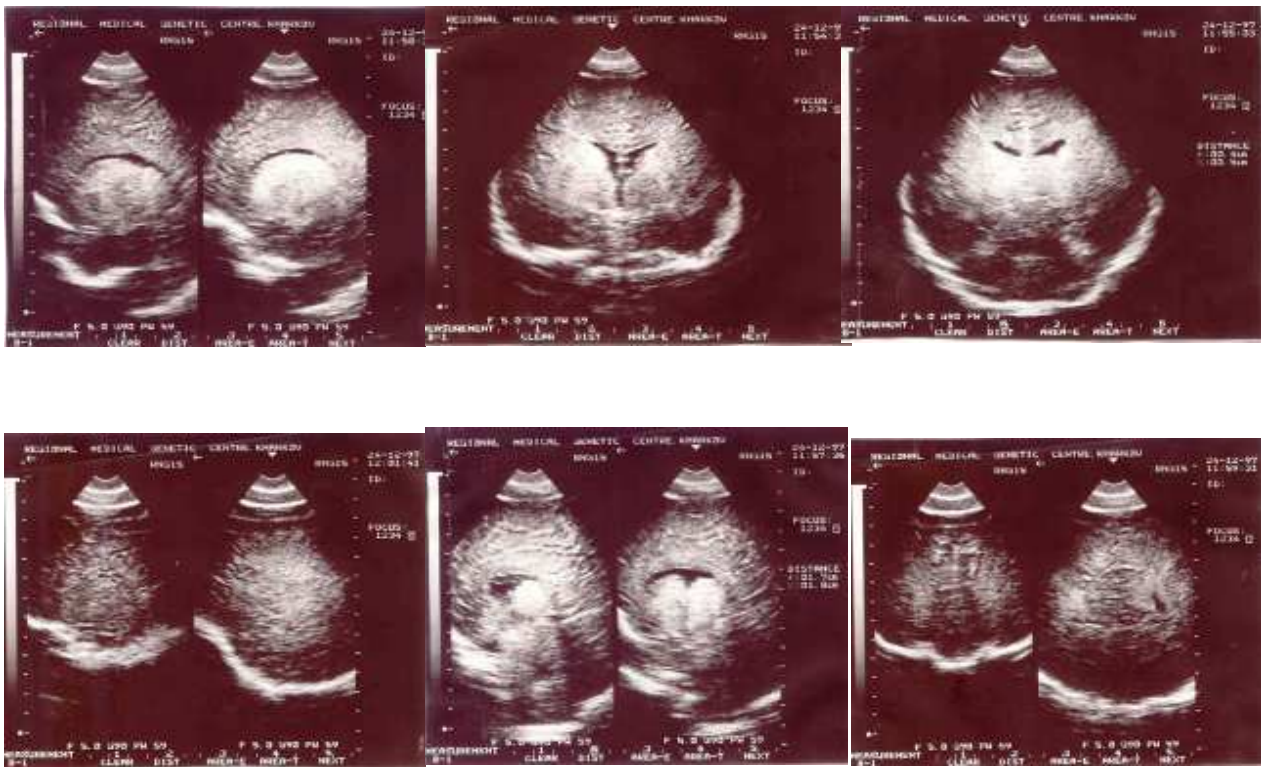


Рис. 25. Фенілкетонурія



*Рис. 26. Мітохондіальна хвороба - енцефалопатія Leigh
Вогнищева лісенцефалія, вогнище гліозу в перівентрикулярних зонах, фенотипічна -
макроцефалія*

Пренатальна діагностика – складова вторинної профілактики. Високий рівень охоплення вагітних дворазовим УЗ-скринінгом до 22 тижнів вагітності не

супроводжується таким же рівнем діагностики. Терміново необхідно змінити якість і термін навчання пренатальній діагностиці.

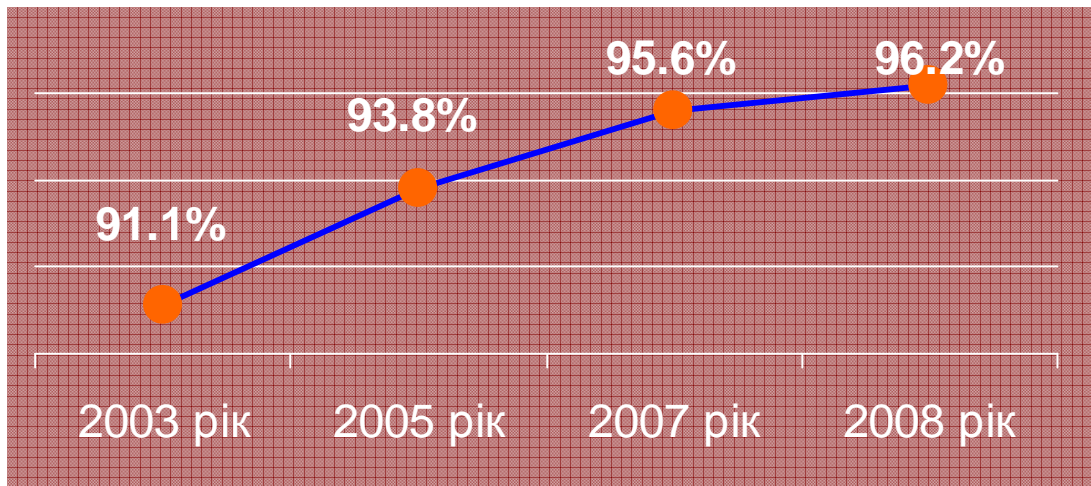


Рис. 27. Охоплення вагітних дворазовим УЗ скринінгом до 22 тижнів вагітності (%)

Огляд результатів пренатальної ультразвукової оцінки стану внутрішньоутробного плода звертає увагу на високу частоту виявлення вітальних форм

ВВР та пограничних станів, за якими ховаються реальні можливості фетальної медицини (рис. 28-34).

Таблиця 2.
Результати пренатальної ультразвукової оцінки стану внутрішньоутробного плода

Всього обстежено вагітних (2008-2009)	Виявлено ВВР – 276 (4,04%)		Пограничні стани	Перервано вагітностей за медичними показаннями (до 22 тиж)
	вітальних	летальних		
6821	149 (2,18%)	127 (1,86%)	157 (2,30%)	91 (1,33%)



Рис. 28. Вагітність 34 тижня. Кіста яєчника. Після народження дитина прооперована. Діагноз підтверджений



Рис. 29. Діафрагмальна кіла. Дитина прооперована в перші години після народження. Здорова

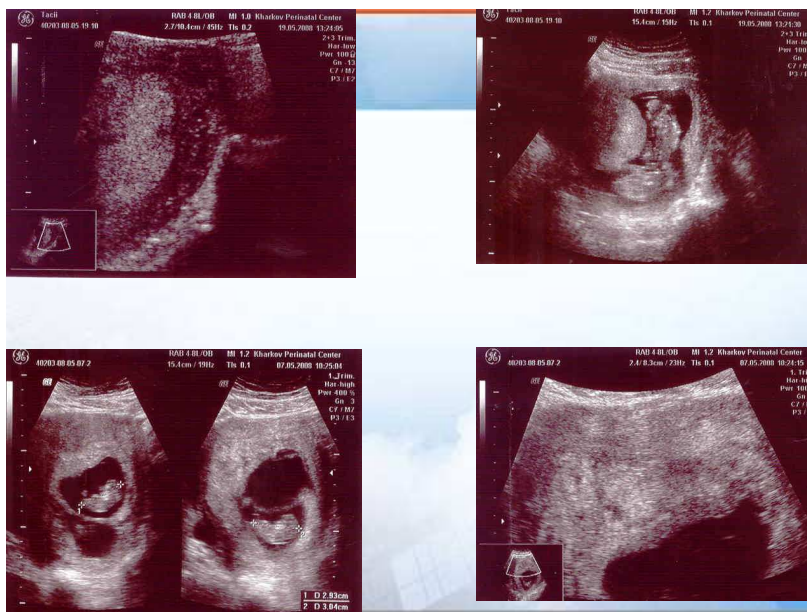


Рис. 30. Спостереження ТЕЛА після ЕКО у жінки із мутацією поліморфних генів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемією, ФПН внаслідок тромбозу судин хоріону

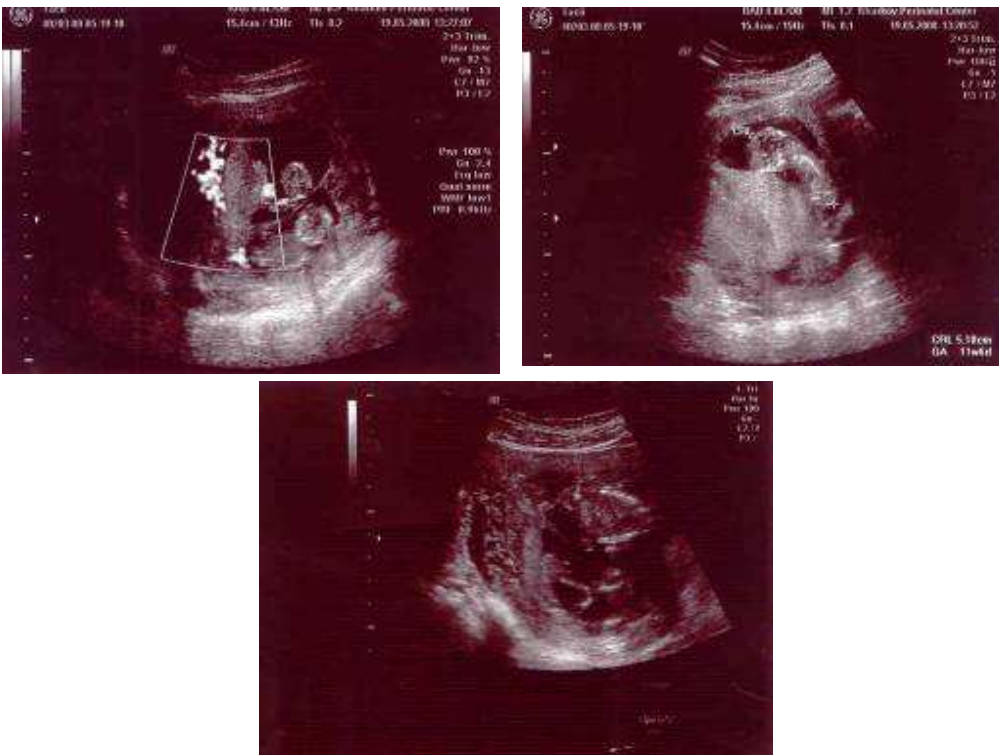


Рис. 31. Спостереження ТЕЛА після ЕКО у жінки із мутацією поліморфних генів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемією, ФПН внаслідок тромбозу судин хоріону

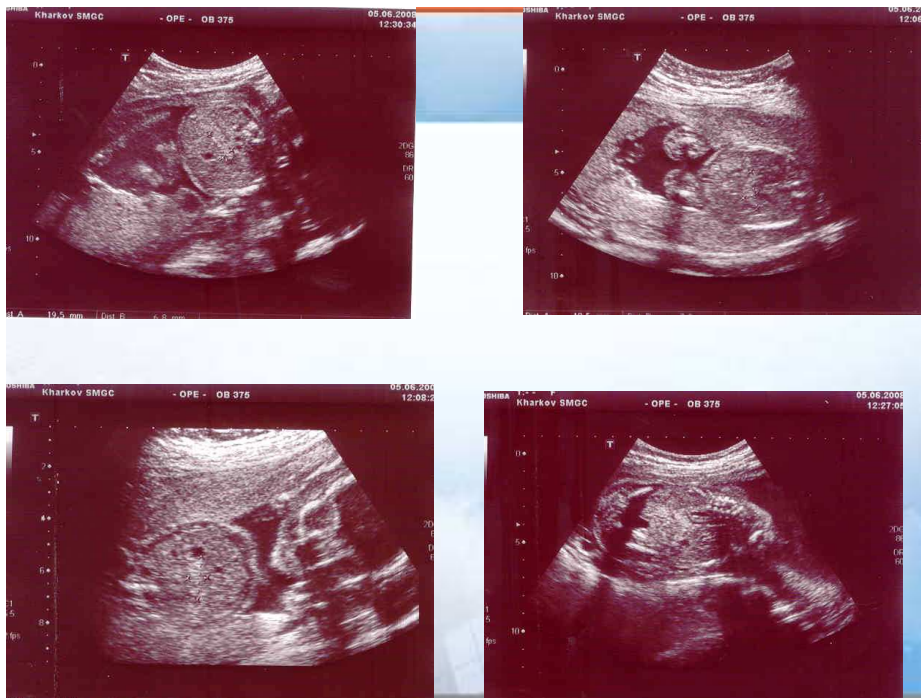


Рис. 32. Гестоз вагітної. Метаболічна криза у плода. Панкреатопатія



Віялоподібне розходження ребер.

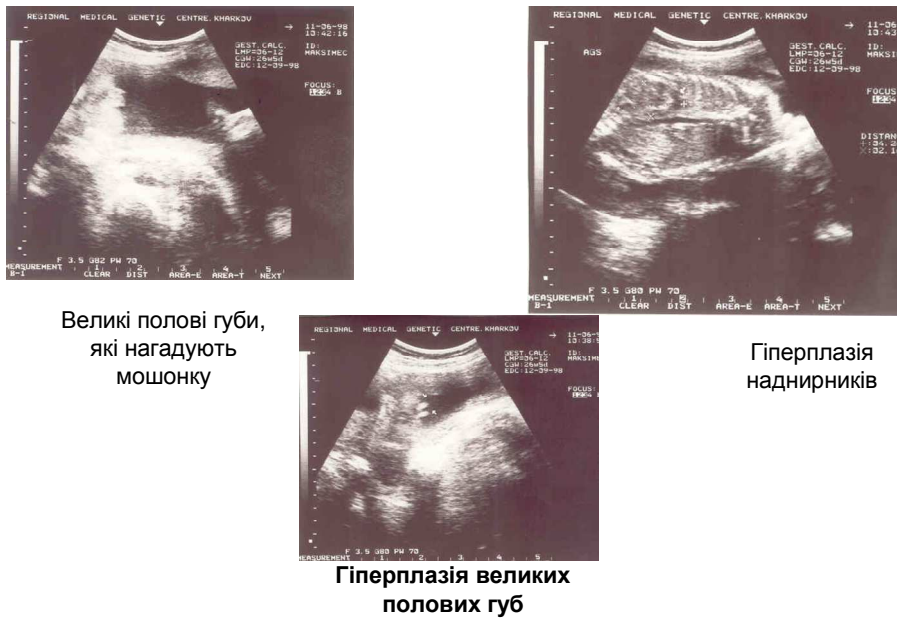


Деформація хребта

Макростомія.

Багатоводдя

Рис. 33. Контрактурна арахнодактілія



Великі полові губи,
які нагадують
мошонку

Гіперплазія
наднирників

Гіперплазія великих
полових губ

Рис. 34. Адрено-генітальний синдром

**МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНЕ
КОНСУЛЬТУВАННЯ (МГК)** – є складовою вторинної профілактики. В теперішній час в основі МГК повинна лежати пацієнт-орієнтована діагностика і лікування спадкової патології.

Пацієнт - орієнтований підхід вимагає проведення системного аналізу хворого на основі отримання даних про історію життя і розвиток захворювання; про характер родоходу; про клінічні ознаки з урахуванням прогредієнтності їх розвитку і результату сомато-генетичного дослідження пацієнта; про психосоціальний статус хворого; про поведінкові особливості хворого; про результати функціональної оцінки органів і систем з використанням сучасних методів оцінки; про результати дослідження фізіологічних рідин і тканин; про результати використання комп'ютерних технологій; про результати молекулярно-генетичних методів.

В реалізації мутацій і, як наслідок, виникнення ВВР необхідно враховувати дію медіаторів і тригерів.

До медіаторів необхідно відносити: *біологічні агенти* (нейротрансмітери, гормони, іони, кисневі радикали, продукти перекисного окислення і ін.); *емоціональні агенти* (страх, соціальні обмеження, умовності).

До тригерів відносяться чинники навколишнього середовища: інфекція, погане

освітлення, порушення особистої гігієни, порушення сну, емоційний стан, стрес, зміни умов життя і ін. Дія вказаних тригерів визначається також сукупністю генів.

Причиною генетичної варіабельності виявилися інфекційні захворювання: виразкова хвороба - *Helicobacter pylori*; захворювання серця – *хламідіоз і вірус герпесу*; артрити – *віруси*; хронічна депресія і шизофренія – *нейротропний вірус Борна*.

Первинний - хворий орган, інфекція – вторинна. Генна мутація супроводжується стійкістю до певної інфекції.

«... природний відбір по ознаці стійкості до туберкульозу був причиною розповсюдження гена, що веде до остеопорозу».

«Мутація в гені, ведуча до муковісцидозу, захищає організм від сальмонеліоза, від черевного тифу».

Теперішній час характеризується наявністю феноменами гено- і фенотипової синтропії, викликану дією різних морбідних факторів у людини на різних етапах онтогенезу. Цей феномен ускладнює діагностику і затримує своєчасність і ефективність патогенетичного лікування (рис. 35-51).

Таблиця 3.

Захворювання та причини смерті новонароджених з уродженими пневмоніями та інфекціями, специфічними для перинатального періоду за даними ЦСУ за 2008-2009 рр.

Рік	Народилося всього	уроджені пневмонії		інфекції, специфічні для перинатального періоду	
		народилося хворими	з них померло	народилося хворими	з них померло
2008	27407	273	6	88	5
2009	27428	200	5	138	3



Рис. 35. Недосконалий остеогенез. Дефіцит фолатного цикла (блакитні склери)



Рис. 36. Сімейний випадок епігенетичної хвороби.

Гіпометилування ДНК, дефіцит фолатного цикла, порушення обміну метіоніну (мозаїчна форма трисомії по 21 хромосомі, хромосомний поліморфізм по хромосомі 1). Поліморфізми в генах фолатного цикла: MTHFR 677 С/Т в гетерозиготному стані, MTRR 66 А/Г в гомозиготному стані

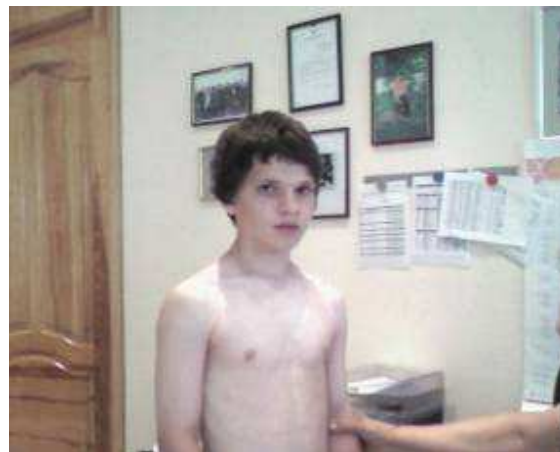


Рис. 37. Епігенетична хвороба: порушення обміну глікопротеїдів (дефект посттрансляційної модифікації лізосомальних ферментів). Порушення обміну фолатного цикла (поліморфізм 66А→G (122М) в гені MTRR в гетерозиготному стані). Хромосомний поліморфізм: 46, XY, 14 ps+. Довгі (дуже довгі) повіки, гіпертелоризм, сіро-блакитні склери, епікант)



Рис. 38. Порушення обміну жирних кислот. Гіпераммоніємія



Рис. 39. Гідроаненцефалія. 46,ХУ, del 18



Рис. 40. Ацидурия



Рис. 41. Порушення фолатного циклу, проміжного обміну



Рис. 42. Синдром Робінова. Вторинні метаболічні порушення



Рис. 43. Туберозний склероз



Рис. 44. Муковісцидоз



Рис. 45. СХО цикла сечовини



Рис. 46. Ацидурия



Рис. 47. Порушення сірковмісних амінокислот, проміжного обміну



Рис. 48. Хромосомний поліморфізм (9 хр.). Адреногенітальний синдром



Рис. 49. Порушення циклу сечовини. Мітохондропатія



*Рис. 50. Мастоцитоз.
Поліморфні гени фолатного циклу*



*Рис. 51. Нейрофіброматоз
Поліморфні гени фолатного циклу*

Величезне значення набувають поліморфні гени ферментів фолатного циклу. З'ясовано, що мутації MTHFR і дефекти нервової трубки плоду зв'язані. Доведений абсолютний зв'язок дефектів нервової трубки у плоду з гомозиготністю матері по алелю 677Т. Необхідне адекватне надходження фолієвої кислоти в організм вагітної за наявності вказаного поліморфізму.

Мутація 677Т і інші ускладнення вагітності:

- Схильність до розвитку вітамінодефіцитного стану по фолієвій кислоті;
- Ризик розвитку нефропатії у вагітних з судинними захворюваннями;
- Розвиток ендотеліальної дисфункції унаслідок підвищення концентрації

гомоцистеїна в крові і кореляції з концентрацією фібронектинів в клітинах;

- Відшарування плаценти;
- Затримка зростання плоду;
- Антенатальна смерть плоду;
- Переривання вагітності в ранньому терміні

Мутація 677Т і психічні порушення

- Алель 677Т пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку шизофренії, важких депресивних порушень і післяродових психозів.
- Імовірно алель 677Т бере участь в розвитку психічних порушень в поєднанні з іншими чинниками ризику.

Phenopedia

Data collected since 2001

[Home](#) | [About](#) | [Search Instructions](#) | [FAQs](#)

Search for

Myocardial Infarction

Related Diseases

Summary

611 genes have been reported with Myocardial Infarction

- Total Publications
[1345](#)
- Meta-Analyses
[55](#)
- Genes
609
- GWAS
[21](#)
- Investigators
[1728\(F/L\)](#)
[6469\(All\)](#)
- Trend

Last Update: 27 Oct 2010

Field Synopsis

NA

NCBI Entry

NA

GWAS Database

[dbGaP \(NINDS\)](#)
[dbGaP \(MIGen\)](#)
[dbGaP \(CHS\)](#)
[dbGaP](#)

[Click to re-sort the table] Group genes by [KEGG](#) | Display genes in [UCSC](#)

Gene <input type="checkbox"/>	Total <input type="checkbox"/>	Meta <input type="checkbox"/>	GWAS <input type="checkbox"/>	Gene-Env <input type="checkbox"/>	Trend <input type="checkbox"/>
ACE	98	5	0	22	
APOE	61	2	0	12	
NOS3	57	2	0	10	
MTHFR	55	4	1	5	
F5	52	5	0	5	
SERPINE1	43	2	0	5	
ITGB3	42	3	0	7	
IL6	37	1	0	3	
F2	36	3	0	4	
FGB	35	2	0	4	
AGTR1	34	1	0	5	
CETP	33	1	1	6	

Puc. 52.

Genopedia

Data collected since 2001

[Home](#) | [About](#) | [Search Instructions](#) | [FAQs](#)

Search for



Related Disease Genes

298 disease terms (MeSH) have been reported with NOS3 gene.

Summary

<input type="checkbox"/> Total Publications	825
<input type="checkbox"/> Gene Prevalence	
<input type="checkbox"/> Meta-Analyses	
<input type="checkbox"/> GWAS	
<input type="checkbox"/> Trend	

[Click to re-sort the table]						
<input type="checkbox"/> Disease Term (MeSH)	Total <input type="checkbox"/>	Meta <input type="checkbox"/>	GWAS <input type="checkbox"/>	Gene-Env <input type="checkbox"/>	Trend <input type="checkbox"/>	
Hypertension	101	8	0	21		
Diabetes Mellitus, Type 2	44	2	0	8		
Cardiovascular Diseases	35	1	0	10		
Coronary Arteriosclerosis	33	5	0	3		
Coronary Disease	30	2	0	4		
Myocardial Infarction	28	0	0	4		
Kidney Failure, Chronic	24	1	0	2		
Pre-Eclampsia	24	3	0	2		
Disease Progression	23	4	0	2		
Stroke	18	0	0	2		
Diabetic Nephropathies	16	1	0	0		
Alzheimer Disease	16	4	0	1		
Atherosclerosis	15	1	0	2		
Brain Ischemia	15	1	0	1		
Asthma	14	0	0	3		
Diabetic Retinopathy	14	1	0	1		
Inflammation	14	3	0	3		
Breast Neoplasms	13	1	0	6		
Diabetes Mellitus, Type 1	12	0	0	0		
Hypertrophy, Left Ventricular	11	1	0	0		
Carotid Artery Diseases	11	2	0	1		
Obesity	10	1	0	4		
Myocardial Ischemia	9	1	0	0		

- Links:
- [Entrez Gene](#)
 - [GeneCard](#)
 - [PharmGKB](#)
 - [ALFRED](#)
 - [GHR](#)
 - [OMIM](#)
 - [dbSNP](#)
 - [GeneTest](#)
 - [more ...](#)


Puc. 53.

HuGE Navigator > Genopedia (HuGEpedia) Last data upload: 27 Oct 2010. (Total 10489 genes)

Genopedia

Data collected since 2001 [Home](#) | [About](#) | [Search Instructions](#) | [FAQs](#)

Search for



Related Disease Genes

495 disease terms (MeSH) have been reported with MTHFR gene.

Summary		495 disease terms (MeSH) have been reported with MTHFR gene.				
[Click to re-sort the table]						
	Disease Term (MeSH)	Total	Meta	GWAS	Gene-Env	Trend
Total Publications 2050	Hyperhomocysteinemia	185	6	0	32	
Gene Prevalence	Thrombophilia	127	12	0	4	
Meta-Analyses	Colorectal Neoplasms	103	5	0	54	
GWAS	Venous Thrombosis	69	9	0	4	
Trend	Cardiovascular Diseases	66	3	1	13	
	Breast Neoplasms	57	5	0	24	
	Hypertension	55	4	0	22	
	Thrombosis	50	6	1	4	
	Cerebrovascular Accident	49	8	0	9	
	Diabetes Mellitus, Type 2	46	3	0	5	
	Brain Ischemia	46	7	0	6	
	Stomach Neoplasms	44	6	0	22	
	Coronary Disease	42	3	0	5	
	Abortion, Habitual	40	4	0	2	
	Coronary Arteriosclerosis	39	5	0	8	
	Neural Tube Defects	37	9	0	2	
	Pre-Eclampsia	37	2	0	0	
	Stroke	36	3	0	5	
	Adenocarcinoma	33	2	0	11	
	Down Syndrome	32	8	0	2	
	Folic Acid Deficiency	31	1	0	10	
	Kidney Failure, Chronic	31	1	0	6	
	Alzheimer Disease	30	5	0	4	

Links:
[Entrez Gene](#)
[GeneCard](#)
[PharmGKB](#)
[ALFRED](#)
[GHR](#)
[OMIM](#)
[dbSNP](#)
[GeneTest](#)
[more ...](#)

Рис. 54.

Шанси настання вагітності, її нормальної течії і народження здорової дитини у жінки у віці 20-30 років складають 21-28% протягом одного менструального циклу. 60% зигот елімінується на пре- і ранніх постнатальних етапах розвитку. 15-20% клінічно розпізнаваних вагітностей спонтанно зриваються протягом першого триместру.

Чинники пренатального відбору:

- Геномні мутації – числові аномалії каріотипу – анеуплоїдії, поліплоїдії.

- Мозаїчні форми хромосомних порушень (на етапах преімплантаційного розвитку людини).
- Геномна нестабільність в ранні періоди онтогенезу.
- Регуляторні епігенетичні механізми.

Встановлено, що загибель частини зародків людини на ранніх етапах онтогенезу асоційована з нестабільністю ембріонального генома, що виявляється у формі соматичних мутацій мікросателітів локусів ДНК.

У спонтанних абортусів підвищена частота гаметичних мутацій мікросателітів: 23% спонтанних абортусів мають такі мутації, які виникли в статевих клітинах батьків.

Епігенетичні чинники нестабільності генома в ембріогенезі: нестабільність генома може визначатися дисбалансом особливих регуляторних систем:

- а) контрольних систем клітинного циклу
- б) механізмами репарації ДНК
- в) епігенетичних систем регуляції генної експресії.

ТРЕТИННА ПРОФІЛАКТИКА – це попередження ускладнень вродженої і спадкової патології. Її найбільш доцільно розглядати на прикладі фенілкетонурії (ФКУ).

Скринінг на фенілкетонурію ми здійснюємо з 1986 року. Щорічно в лабораторії обстежується більше 60000 новонароджених 4 областей - Харківської,

Сумської, Чернігівської, Полтавської. Територія 115,9 тис. км², населення 7,1 млн.

Обстежено новонароджених на ФКУ – 1195813, проведено дослідження рівня фенілаланіна (ФА), підтверджуюча діагностика та контроль рівня ФА за допомогою визначення рівня амінокислот крові.

Оцінка рівня фенілаланіна проводиться з використанням сучасних технологій: флуорометричний метод (сухі плями крові), дослідження амінокислот методом ТСХ, дослідження амінокислот крові методом вискоєфективної рідинної хроматографії, виявлення спектру мутацій гена ФАГ молекулярними методами (R408W, P281L, R261Q, R252W, I65T, R158Q).

Визначена частота ФКУ в регіоні обстеження з коливаннями в популяціях Харківської, Полтавської, Чернігівської і Сумської областей. Система диспансеризації пацієнтів з ФКУ в ХСМГЦ дозволила 91% дітей, виявлених при скринінгу вчитися в загальноосвітніх школах.

Таблиця 4.

		ФКУ
Харківська область	обстежено	562879
	виявлено	67
	частота	1:8401
Полтавська область	обстежено	241079
	виявлено	50
	частота	1:4822
Чернігівська область	обстежено	208401
	виявлено	42
	частота	1:4962
Сумська область	обстежено	183471
	виявлено	29
	частота	1:6327
Сумарно	обстежено	1195813

	виявлено	188
	частота	1:6360

Таблиця 5.

Генотипи мутантів аллелей у обстежених хворих ФКУ в Харківській області

Алель 1	Алель 2	Число хворих	Частота %
R408W	R408W	9	60
R408W	P281L	1	6,7
R408W	R252W	1	6,7
R408W	X	2	13,2
R408W	X	1	6,7
X	X	1	6,7

Селективний скринінг атипічних форм ФКУ виконаний в лабораторії селективного скринінгу (Швейцарія, Ненад Блау). Досліджено 22 зразки (19 дітей з гіперфенілаланіемією).

Виявлено:

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

З початком впровадження масового скринінгу створена Асоціація фахівців-генетиків та батьків, які мають дітей з ФКУ. Взаємодія спеціалістів і батьків дозволила сягнути майже абсолютного обстежених новонароджених і зменшила очікувану кількість запущених форм до 4 випадків за всі роки скринінгу. В теперішній час

проблема лікування ФКУ набуває особливого значення. Світовий досвід і здобутки нашого Центру свідчать про те, що більш легкі форми хвороби внаслідок неповного метаболічного блоку (помірні ФКУ та ГФА) супроводжуються правильним розвитком дитини навіть тоді, коли сім'я не відповідно годує дітей. Повний метаболічний блок (класична ФКУ) потребує тільки безперечного впровадження всіх канонів дієти з низьким вмістом фенілаланіну і гарантує нормальний розумовий і фізичний розвиток дитини. В теперішній час ми прагнемо перевести наших дітей з ФКУ на довічне лікування за рахунок держави і регіонів, бо саме так лікуються діти у розвинених країнах.

Особливого значення набуває материнська фенілкетонурія. Якщо жінка хвора на фенілкетонурію не отримує відповідного харчування і лікування, то її дитину очікує затримка інтелектуального розвитку важкого ступеню у 52-77% випадків, легкого ступеню – у 23-39%

випадків. У дитини, яка народилася від хворої на ФКУ спостерігається мікроцефалія, вроджені вади серця, вроджені вади травного тракту, вади кісткової системи.

Вчені світу працюють над пошуком нових напрямків лікування ФКУ. Вимоги до харчування досягаються використанням заміників білка, які не містять фенілаланін, які містять амінокислоти, вуглеводи, жири, вітаміни і важливі жирні кислоти. Як і при будь-якому хронічному захворюванні варіації підтримки стану здоров'я у пацієнтів забезпечується призначенням дієти, але сьогодні вже є такі засоби лікування, які здаються перспективними. Так використовується глікомакропептид – білок, який витягається із сиру і є єдиним природним білком, що вільний від фенілаланіну та від всіх ароматичних амінокислот. Цей білок доступний для пацієнтів і забезпечує організм іншими амінокислотами.

Великі нейтральні амінокислоти також можуть грати роль в лікуванні ФКУ, особливо у пацієнтів, які не дотримуються дієти. Вони здатні знижувати рівень фенілаланіну в крові і мозку і підвищувати рівні тирозину в крові.

Сапроптерін (тетрагідробіоптерин) використовується хворими в багатьох розвинених країнах, особливий позитивний ефект спостерігається при помірній гіперфенілаланінемії. З'ясовано, що рекомбінант Фенілаланін Аммонія Ліази (ФАЛ) – рослинний фермент, здатний знижувати рівень фенілаланіну без синтезу тирозина.

Поява нових методів лікування дає підставу для надії на більш ефективну третинну профілактику не тільки фенілкетонурії, а й інших спадкових порушень обміну речовин. Але ця надія може стати реальністю лише при наявності національної стратегії розвитку генетики в Україні.

СТРАТЕГІЯ РОЗВИТКУ ГЕНЕТИКИ В УКРАЇНІ

З метою своєчасної діагностики усіх типів спадкової патології і адекватної їх

терапії і реабілітації, виходячи із світових даних необхідно:

- Удосконалити систему надання і контролю знань із сучасної генетики серед студентів і лікарів різних спеціальностей для завершення процесів інтеграції медицини і генетики.
- Поширити просвітницьку роботу серед різних категорій населення, виходячи із сучасних новітніх знань генетики.
- Удосконалити систему первинної профілактики вродженої і спадкової патології за рахунок її персоналізації і охопту не менше 80% сімей, які планують вагітність.
- Удосконалити вторинну профілактику за рахунок підвищення рівня сучасних знань з генетики, створення сучасної матеріально-технічної бази, відкриття 3 клінік (діагностичних відділень) спадкової патології дорослих, впровадження уточнюючої діагностики спадкової патології через експертні ради та консиліуми.
- Удосконалити забезпечення всіх складових скринуючих програм, в тому числі і лікування ФКУ та ГФА на протязі життя у відповідності із світовими вимогами.

Перемоги над спадковими хворобами можливі, коли є триєдність організаторів охорони здоров'я, вчених і лікарів. Наведені ілюстрації свідчать, що генетики України здатні припинити розвиток багатьох тяжких спадкових хвороб.

Так, 9-річна (рис. 57) с синдромом Мак-Кьюна-Олбрайта та з дефіцитом фолатного циклу, яка з'явилась у нас після 28 переломів кінцівок, що не загоювалися, не сподівалася 20 років тому назад, що стане не тільки здоровою, а і у неї народяться здорові діти (рис. 58), останньому із них вона дасть ім'я

переможця – Оскара. А інша дівчина (рис. 59), яка з народження спостерігається з приводу мезамелічної дисплазії знала, що її дитина, скоріш за все, також буде мати

пошкоджений ген, але це її не лякало, бо в свій час разом з лікарями вона подолала свої проблеми і тепер знає, як свою дитину треба лікувати і виховувати.



Рис. 55. Клінічний розбір хворих



Рис. 56. Засідання батьківських асоціацій

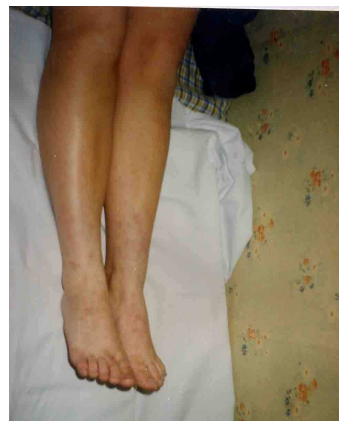
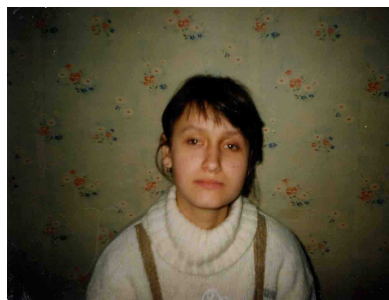


Рис. 57. Синдром МакКьюна-Олбрайта. Дефіцит фолатного цикла



Рис. 58. Макюна-Олбрайта синдром у матері. Дефіцит фолатного циклу. Здорові діти



Рис. 59. Мезамелічна дисплазія у матері та дитини

РЕЗЮМЕ

На підставі 45-річного досвіду надання медико-генетичної допомоги населенню розглянуті стратегічні напрямки розвитку клінічної генетики в Україні. Інтеграція медицини і генетики представлена як найбільш актуальна проблема. Доведено, що поширення спадкових хвороб із генетичною схильністю потребує поєднання рівнів первинної, вторинної та третинної профілактики.

Ключові слова: рівень, профілактика, вроджена та спадкова патологія.

РЕЗЮМЕ

На основании 45-летнего опыта предоставления медико-генетической помощи населению рассмотрены стратегические направления развития клинической генетики в Украине. Интеграция медицины и генетики представлена как наиболее актуальная проблема. Доказано, что распространение наследственных болезней с генетической склонностью требует объединения уровней первичной, вторичной и третичной профилактики.

Ключевые слова: уровень, профилактика, врожденная и наследственная патология.

SUMMARY

Based on 45 years experience in providing medical-genetic help towards the population some strategic directions of development of clinical genetics in Ukraine were reviewed. The integration of medicine and genetics is presented as the most urgent problem. It is proved that the spread of hereditary diseases with a genetic propensity requires combining the levels of primary, secondary and tertiary prevention.

Keywords: level, prevention, congenital and hereditary disorders.