

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

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

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

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

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

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

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ. ДОСВІД 26-РІЧНОГО СКРИНІНГУ

Гречанина О. Я., Показій Н. О.

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

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

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

Мета. Визначити характер генетичної гетерогенності ФКУ в регіоні дослідження.

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

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

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

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

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

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

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

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

ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МІТОХОНДРІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Гречанина Ю. Б., Гусар В. А.

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

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

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

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