

полиморфным локусам метилентетрагидрофолат – редуктазы (*MTHFR* C677T) и метионин синтазы – редуктазы (*MTRR* A66G).

**Цель исследования.** Выявление возможного влияния полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла на метаболические и клинические изменения у пациентов с СД.

**Материалы и методы исследования.** Общая выборка составила 133 пробанда: основная группа – 81 ребенок с СД, контрольная группа 52 ребенка. Методы исследования: сомато-генетическое исследование с синдромологическим анализом, цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические исследования, статистические.

**Результаты и обсуждение.** Исследование полиморфных вариантов генов ферментов ФЦ позволило установить вероятную распространенность среди детей с трисомией по хромосоме 21 носителей AG генотипа гена *MTRR* (53,3% при 28,9% в контроле,  $p < 0,05$ ), а в контроле - GG генотипа данного локуса (44,2% и 25,4%,  $p < 0,05$ ). В структуре компаундов *MTHFR/MTRR* отмечено достоверное накопления среди детей с СД случаев 677CC/66AG (30,7% при 15,4% в контроле), тогда как в контроле - 677CT/66GG (30,8% и 8,0% соответственно).

У пациентов с СД из Харьковской популяции установлено статистически значимое повышение по сравнению с контролем частоты признаков соединительнотканых дисплазий: кожи и подкожно-жировой клетчатки (67,4% и 22,6%), черепно-лицевого скелета (90,2% и 35,1%), костно-мышечной системы (78,7% и 29,7%), развитие которых достоверно связан с наличием генотипов *MTHFR* N / *MTRR* Htzg и *MTHFR* Htzg / *MTRR* Htzg.

Исследование аминокислот позволило установить достоверное снижение уровня метионина у детей с СД (в 24,3% при 8,7% в контроле,  $p < 0,05$ ), что соответствует патогенетическим характеристикам нарушения биогенеза метионина: при снижении активности фермента *MTRR*, вследствие наличия полиморфных вариантов гена. Установлены статистически значимые изменения признаков фенотипа, ассоциированные с низким уровнем метионина. Средний уровень гомоцистеина у больных с СД составил  $4,5 \pm 1,2$  мкмоль/л, у детей контрольной группы -  $5,3 \pm 1,4$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Таким образом, средний уровень гомоцистеина у пробандов с СД был достоверно (на 17,8%) ниже, чем у детей контрольной группы.

**Выводы.** Полученные результаты позволили сделать вывод, что на тяжесть течения СД влияют не только развитие гипогомоцистеинемии с последующей гипометионинемией и дефицитом метилирования, но и наличие низкофункциональных аллелей ФЦ, особенно в сочетании с дефицитом витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>. С одной стороны, это является теоретическим обоснованием целесообразности разделения больных на группы тяжести заболевания, а с другой – требует разработки программы индивидуализации терапии каждого больного.

## ОПЫТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕДИАТРА И ГЕНЕТИКА В ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

*Гречанина Ю. Б., Яновская А. А., Колосюк А. С., Канюка М. В.  
Харьковский специализированный медико-генетический Центр, Украина*

**Введение.** Манифестация врожденных дефектов метаболизма часто провоцируется интеркуррентными заболеваниями; в связи с этим проводилось обследование детей с подозрительными на дефекты метаболизма симптомами в педиатрической клинике общего профиля.

**Цель работы** — изучить спектр нарушений метаболизма у детей, находящихся в педиатрической клинике общего профиля.

**Материалы и методы.** Проводилось обследование детей сотрудниками Украинского института клинической генетики и ХСМГЦ на базе стационара ОДКБ № 1.

Детям проводилось сомато-генетическое обследование, уточняющая лабораторная диагностика в лабораториях ХСМГЦ, клинико-генеалогический анализ; после уточнения диагноза назначалась метаболическая терапия.

**Результаты и обсуждение.** В детском стационаре общего профиля в 2012 году было консультировано генетиком и обследовано 140 детей; из них 50 детей были направлены на консультацию в связи с врожденными пороками развития. В остальных случаях причины направления были следующими: эписиндром, в сочетании с полиорганными нарушениями – 19 детей; неврологические

нарушения с отрицательной динамикой, угнетение ЦНС – 24 ребенка; геморрагический синдром с кровоизлияниями в головной мозг, надпочечники – 11 детей; а также гипотрофия либо паратрофия, гастроэнтероколит, гепатопатия, ацетонемические рвоты, ЗПМР, бронхиальная обструкция, кожные поражения.

У 10 из обследованных детей была впервые выявлена хромосомная патология; у 9 были диагностированы моногенные синдромы. 93 детям проведено обследование в лаборатории ХСМГЦ с целью уточнения характера обменных нарушений. Направлялись они с неврологическими, полиорганными нарушениями неясного характера, когда тяжесть состояния ребенка не могла быть объяснена выставленным диагнозом, анте-перинатальным поражением.

У детей с геморрагическими поражениями (кровоизлияния в головной мозг, надпочечники; геморрагии на коже; анемия), судорогами были исследованы гены фолатного цикла. Исследование проведено у 40 детей, полиморфные варианты генов выявлены у 38.

Кроме этих случаев, нарушения в обмене серосодержащих АК методом ВЭЖХ аминокислот, анализа мочи методом газовой хроматографии диагностированы у 8 детей.

Еще у 17 детей с подозрением на нарушение обмена аминокислот при исследованиях методом ВЭЖХ, ТСХ в 11 случаях выявлены другие аминоацидопатии; у 6 детей изменений не выявлено.

В 37 случаях проводилось исследование мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии – в основном это были дети в реанимационных отделениях с проявлениями церебрально-го угнетения, апное, аритмией, судорогами, синдромом полиорганной недостаточности, состояние которых не могло быть объяснено. Изменения были выявлены в 36 случаях, и лишь в одном исследовании изменений не выявлено.

Диагностированы врожденные дефекты метаболизма:

- миохондриопатии с резко выраженными нарушениями обмена в цикле Кребса, ферментах дыхательной цепи – 3 случая
- нарушения в обмене жирных кислот – 3 случая
- органические ацидурии – 2 случая (4-гидроксималяновая ацидурия – 1 случай, болезнь кленового сиропа 1 случай).

В остальных случаях в спектре органических кислот были выявлены умеренно выраженные изменения, требующие динамического наблюдения для уточнения диагноза:

- нарушениями обмена в цикле Кребса, ферментах дыхательной цепи – в 15 случаях
- кетоз – в 8 случаях
- нарушения в обмене серосодержащих аминокислот, кобаламина – в 7 случаях
- дефицит витаминов группы В – в 11 случаях
- нарушения в обмене нейротрансмиттеров – в 4 случаях
- нарушения в обмене пуринов, пиримидинов – в 3 случаях
- другие аминоацидопатии – в 4 случаях.

Уровень аммиака крови исследован у 21 ребенка, гипераммониемия выявлена в 18 случаях.

Уровень лактата крови исследован у 21 ребенка, лактат-ацидоз выявлен в 15 случаях.

Причиной направления детей с выявленными нарушениями обмена наиболее часто были: задержка в развитии, судороги, кома; желтуха; дыхательные, сердечно-сосудистые расстройства, ацетонемические рвоты.

При оценке фенотипа у детей с выявленными нарушениями обмена с большой частотой встречались следующие особенности: гипотрофия либо паратрофия, изменение формы головы, короткий либо клювовидный нос, короткая шея; дерматит; вальгусная деформация стоп, коленных суставов, относительное укорочение длинных трубчатых костей.

**Выводы.** Частота выявленных нарушений среди обследованных оказалась высокой по сравнению с общепопуляционными частотами. Это может быть связано с большой концентрацией детей с наследственной патологией в стационарах, так как катаболические состояния, являющиеся результатом инфекций, лихорадки, вакцинации, хирургические вмешательства могут инициировать манифестацию метаболического нарушения; а также с отбором детей для проведения обследования.

В связи с этим для уточнения диагноза и разработки адекватной метаболической терапии необходимо медико-генетическое консультирование с проведением уточняющей лабораторной диагностики.