

морогагічного синдрому в пологах і в ранньому періоді після пологів, гіперменоррея. У 4 пацієнтів з хворобою Вілебранда тяжкість клінічного перебігу хвороби відрізнялася частотою геморагічних проявів і інтенсивністю кровотеч. Клінічні прояви зазвичай мінімальні, але травми або операційні втручання були загрозливими. Поширення спонтанних крововиливів часто обмежувалися шкірою і слизовими оболонками. Відносно часто були носові кровотечі і менорагії. Симптоми кровоточивості варіювали від помірно виражених до важких. Геморагічний синдром виникав спонтанно або після невеликої травми при проведенні оперативних втручань. Кровотечі з ясен (спонтанно або після невеликої травми). Носові кровотечі, підшкірні крововиливи, гемартрози великих суглобів, гематоми. Найбільш важкий перебіг геморагічного діатезу спостерігався під час або незабаром після перенесених інфекційних захворювань. Найбільш вірогідним пусковим механізмом кровотечі на тлі інфекції є порушення проникності судин (діapedезний тип). У 1 хворої з важкою формою захворювання гематоми, крововиливи в підшкірну клітковину і м'язові тканини спостерігалися переважно після травм. У пацієнтів з хворобою Вілебранда геморагічний синдром виявлявся не завжди, періоди загострення чергувалися з періодами повної або майже повної відсутності геморагій. У 2 пацієнтів хвороба Вілебранда поєднувалася з ознаками мезенхімальної дисплазії: підвищеною розтяжністю шкіри, слабкістю зв'язок, з підвищеною рухливістю суглобів, пролабіруванням стулок клапанів серця. У 1 пацієнтки спостерігали рецидивуючі аневризми (в око, периферійні судини). Усіх пацієнтів визначалося подовження АЧТЧ (розбіжності до 14 %), що вказує на дефіцит факторів згортання. Як відомо, рівень фактора Вілебранда – 20 % і менше є свідченням дефіциту XII, XI, IX, а 30 % і менше – дефіциту VIII, а також наявності в плазмі крові їх інгібіторів. Подовження АЧТЧ свідчить про дефіцит факторів згортання крові VII, V, X, II.

На відміну від наведеного у осіб жіночої статі, що страждають на аутоімунні та лімфопроліферативні хвороби внаслідок особливостей фізіологічної будови організму, пов'язаних з репродуктивною функцією, спостерігався частіший прояв геморагічних симптомів. Близько 45 % жінок з синдромом Вілебранда страждають менорагіями. Рецидивуючі маткові кровотечі, що продовжуються більше 10 днів, супроводяться постгеморагічною анемією. Незначне подовження АЧТЧ було свідченням дефіциту факторів XII, XI, IX (при рівні фактора приблизно – 60 %) або VIII (70 % і менше). Агрегація тромбоцитів, індукована ристоцетином знижувалася.

Висновки. Таким чином, підозра на хворобу Вілебранда і необхідність її діагностики виникає при будь-якій тривалій кровотечі, незалежно від її локалізації. Діагноз встановлюється на підставі комплексного обстеження, що включає генеалогічні дані, оцінку клінічних проявів і результатів дослідження показників плазмового і тромбоцитарного гемостаза.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ПРИРОДА КЛІНІЧНОЇ ГЕТЕРОГЕННОСТІ СПАДКОВИХ ДИСТРОФІЙ СТРОМИ РОГІВКИ

Кучеренко А. М.^{1,2}, Пампуха В. М.¹, Дрожжина Г. І.³, Лівшиць Л. А.¹

¹Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ, Україна

²Київський національний університет ім. Т. Шевченка, ННЦ «Інститут біології», Київ, Україна

³Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова АМН України, Одеса, Україна.

Вступ. Мутації в гені *TGFBI* зумовлюють групу дистрофій строми рогівки (ДСР) з аутомно-домінантним типом успадкування. Найпоширенішим ускладненням ДСР є рецидивуючі ерозії рогівки (РЕ), які відрізняються за ступенем супутнього запалення. IL-1 β , IL-6, IL-8 та IL-10 – основні цитокіни, залучені до загоєння РЕ.

Мета. Дослідити спектр та походження мутацій гена *TGFBI* у хворих на різні клінічні форми ДСР, визначити асоціацію певних мутацій гена *TGFBI* з фенотипічними проявами ДСР, а також дослідити асоціацію між поліморфізмами – 511С/Т гена *IL1B*, – 174 G/С гена *IL6*, – 781С/Т гена *IL8* й – 592 С/А гена *IL10* та ризиком розвитку РЕ у таких пацієнтів.

Матеріали і методи досліджень. Матеріалом дослідження були зразки крові хворих на спадкові форми ДСР (n=94) та членів їхніх родин, а також осіб із загальної популяції України (n=105). Генотипування проведено за допомогою ПЛР з наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Результати досліджень та їх обговорення. У хворих на ДСР встановлено асоціацію мутацій гена *TGFBI* з клінічними проявами ДСР: решітчастої I типу (Arg124Cys), III типу (His626Arg), I/IIIa типу (Thr538Arg), вузликової I типу (Arg555Trp) та Тіля-Бенке (Arg555Gln). Ідентифіковано раніше неопи-сану нуклеотидну транзицію с.1673T>C, яка призводить до заміни Leu558Pro в білку TGFBI. Частота носіїв алелю -174C гена *IL6* в групі без PE (50 %) достовірно нижче порівняно з групою з PE(78,0%). Частота генотипу -592CC гена *IL10* достовірно нижче в групі пацієнтів з PE (51,8%) порівняно з популяційним контролем (67,3 %). Носії алеля -781C гена *IL8* з ДСР мають вп'ятеро вищий ризик розвитку PE (OR=5, 208; CI 95%: 1,282 - 21,16).

Висновки. Вперше визначено спектр мутацій гена *TGFBI*, які спричинюють спадкові дистрофії строми рогівки у пацієнтів з України. Ідентифіковано нову мутацію Leu558Pro в гені *TGFBI* у пацієнтів з атипічною дистрофією строми рогівки. Алелі -174C гена *IL6* та -781C гена *IL8* можуть розглядатися як генетичні маркери ризику розвитку рецидивуючих ерозій у пацієнтів зі спадковими дистрофіями строми рогівки.

ХАКТЕРИСТИКА ХРОМОСОМНОЇ ПАТОЛОГІЇ СЕРЕД ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ З МНОЖИННИМИ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Куракова В. В., Кульбалаєва Ш. А., Галаган В. О., Циганкова М. А., Денисова О. А.
Спеціалізований Медико-генетичний центр (СМГЦ), Національна дитяча спеціалізована лікарня
«ОХМАТДИТ» МОЗ України, м.Київ, Україна

Вступ. На сьогоднішній день в структурі перинатальної та малюкової смертності новонароджених множинні вроджені вади розвитку (МВВР) займають одне із провідних місць. По даним ВООЗ, в світі щорічно народжується 4-6 % дітей з вродженими вадами розвитку, летальність при яких складає 30-40 %. Часто причиною виникнення МВВР є наявність незбалансованих перебудов хромосом у дитини, які виникають спонтанно, або успадковуються від батьків – носіїв збалансованих транслокацій.

Щорічно загальна кількість звернень в СМГЦ становить біля 14000, включаючи дітей –більше 35 %; 10,2 % – це діти віком до одного року. Серед усіх пацієнтів, які направляються на цитогенетичне обстеження в СМГЦ, більше 30 % складають пацієнти першого року життя (госпітальна вибірка), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в різних відділеннях лікарні (53,4 %) та амбулаторні хворі (46,6 %). При проведенні медико-генетичного консультування (МГК) пацієнтам з МВВР та підозрою на хромосомну патологію (16 %) було назначено каріотипування.

Результати та обговорення. На цитогенетичне обстеження за період з 2008 до 2012 рр. було направлено 88 дітей віком до одного року з підозрою на хромосомну патологію, які проживають в різних областях України. Серед них в 11 % випадків була виявлена незбалансована хромосомна патологія, а в 2 % мав місце хромосомний поліморфізм у вигляді 1qh+, 9ph.

Виявлена хромосомна патологія була у вигляді делецій в різних хромосомах: del(8)(q13→q22), del(11)(q24→qter), del(2)(q37.3), del(X)(q23→qter); в одному випадку – add(5)(?:q35→pter), а також один випадок дицентричної хромосоми – dic(9;10)(p24;q26). Незбалансовані хромосомні перебудови у вигляді синдромів діагностовано у 2,3% випадків, а саме: синдром «котячого крику» - del(5)(p15.1→pter) та мозаїчного варіанту синдрому Клайнфельтера, уточненого FISH-методом – nuc ish mos 49,XXXXY(DXZ1×4,DYZ1×1)[446]/48,XXXY(DXZ1×3,DYZ1×1)[49]/47,XXY(DXZ1×2,DYZ1×1)[5]. Серед успадкованих від батьків хромосомних аномалій мали місце такі випадки: 1. Каріотип дитини – 46,XY,der(1)t(1;11)(1pter-1q44::11q24-qter)mat, утворений збалансованою транслокацією материнського походження: 46,XX,t(1;11)(1q44;11q24). 2. Каріотип дитини – 46,XY,der(11)t(4;11)(p13;q2-5)pat, утворений збалансованою транслокацією батьківського походження 46,XY,t(4;11)(p13;q25).

Висновок. При проведенні МГК дітей з МВВР та підозрою на хромосомну патологію не достатньо використання стандартного цитогенетичного методу для верифікації діагнозу. Ефективність консультування та якість діагностики буде залежати від змоги застосування високочутливих молекулярно-цитогенетичних та молекулярно-генетичних методів – CGH, arrayCGH та ПЛР.