

П. 15.05.6

**Громадська організація  
«Південна фундація медицини»**

**ЗБІРНИК ТЕЗ НАУКОВИХ РОБІТ**

**УЧАСНИКІВ МІЖНАРОДНОЇ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ**

**«СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА АКТУАЛЬНІ  
ПИТАННЯ ТЕОРЕТИЧНОЇ,  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ  
ТА ПРАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ»**

**17–18 грудня 2021 р.**

**Одеса  
2021**

<b>Ластівка І. В.</b> ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СИНДРОМУ РАССЕЛА-СІЛЬВЕРА .....	34
<b>Ластівка І. В.</b> ВИПАДОК СПИНАЛЬНОЇ М'ЯЗОВОЇ АМІОТРОФІЇ КУТЕЛЬБЕРГА-ВЕЛАНДЕРА У ДИТИНИ В РЕЗУЛЬТАТІ ДЕЛЕЦІЇ ГЕНУ <i>SMN2</i> .....	40
<b>Ластівка І. В.</b> НЕЙРОФІБРОМАТОЗ ПЕРШОГО ТИПУ: КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ.....	46
<b>Опімах С. Г.</b> ДІАГНОСТИКА ФЕНОТИПІВ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА ДАНИМИ КАПНОМЕТРІЇ.....	51
<b>Степанова Н. М., Компанієць О. Л., Снісар Л. М., Алексєєва Н. Г.</b> ОКСАЛОВА КИСЛОТА СИРОВАТКИ ЯК ТРИГЕР ШВИДКОГО ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ .....	57
<b>Темнохуд М. М., Світлична Я. Д., Тихонова Л. В.</b> СИНДРОМ ГІЙЄНА-БАРРЕ ЯК ОДНЕ ІЗ НЕВРОЛОГІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ COVID-19.....	60
<b>Тещук В. Й., Тещук Н. В., Руських О. О.</b> КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІДДАЛЕНОГО ПЕРІОДУ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ - УЧАСНИКІВ АТО-ООС.....	64
<b>НАПРЯМ 3. ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА</b>	
<b>Школьник М. Б.</b> ДОСВІД ОРГАНІЗАЦІЇ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ПРОГРАМИ ДІТЕЙ З ІНВАЛІДНІСТЮ .....	68
<b>НАПРЯМ 4. ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА</b>	
<b>Ткаченко Е. V.</b> PHYSIOLOGICAL SYSTEMS FUNCTIONING DEPENDENCE ON LEFT-HANDEDNESS AND ITS TYPE.....	73

Silver-Russell syndrome: first international consensus statement.  
Режим перегляду: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27585961/>

6. Francisco Cammarata-Scalisia, Michele Calleab, Frances Stocke, Valentina Zambitod, Angela Sparagoe, Andrea Riccioe. Síndrome de Silver-Russell. Aspectos clínicos y etiopatológicos de una entidad ejemplo de impronta genómica. Режим перегляду: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1116915>

**Ластівка І. В.**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики

*Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна*

## **ВИПАДОК СПІНАЛЬНОЇ М'ЯЗОВОЇ АМІОТРОФІЇ КУГЕЛЬБЕРГА-ВЕЛАНДЕРА У ДИТИНИ В РЕЗУЛЬТАТІ ДЕЛЕЦІЇ ГЕНУ *SMN2***

Спадкові спінальні м'язові атрофії (СМА) – генетично гетерогенна група захворювань, яка характеризується прогресуючою дегенерацією та загибеллю рухових нейронів передніх рогів спинного мозку, а у ряді випадків і ядер стовбура головного мозку, що призводить до поступового розвитку симетричних кволих паралічів та атрофії попереково-смугової мускулатури, якісного переродження відповідних м'язів та зниження їх електрозбудливості. На долю проксимальних СМА I–IV типів приходить 85% усіх ізольованих форм цієї групи захворювань. Це – одне з найбільш частих аутосомно-рецесивних захворювань. Поширеність захворювання значно коливається від 1 на 1000 до 1 на 200 000 населення, 1 на 6000 – 1 на 10 000 живонароджених, частота носійства – 1/40–1/60.

Усі клінічні форми захворювання картовані на короткому плечі хромосоми 5 в «гарячій» області 5q12.2–13.3. Так званий

локус СМА являє собою великий інвертований повтор, який містить, як мінімум 4 гени, мутації в яких можуть призводити до розвитку СМА або чинити модифікуючий вплив на важкість даного захворювання: *SMN*, *NAIP*, *SERF1A (H4F5)* та *GTF2H2 (BTF2p44)*, кожний з яких представлений теломерною та центромерною копіями. До виникнення проксимальних СМА призводять мутації в теломерній копії гена *SMN*, який кодує білок виживання мотонейронів (survival motor neuron). Мультифункціональний білок, зчитаний з цього гена, необхідний для розвитку та життєдіяльності багатьох організмів, включаючи людину. Завдяки протяжній інвертованій дуплікації, що мала місце понад 5 мільйонів років тому перед поділом лінії людини і шимпанзе, і подальшого мутування (відомо, що у людини в результаті дуплікації гена *SMN1* утворився ген *SMN2*), однією з утворених таким чином копій, у людини стало два гени, які локалізовані в області q13 п'ятої хромосоми – теломерний (*SMN1* або *SMNt*) та центромірний (*SMN2* або *SMNc*), відповідно до їх розташування. І хоча ці гени мають майже подібну будову, кожен з них продукує різну кількість альтернативно сплайсованих транскриптів: основним похідним *SMN1* є транскрипт повної довжини, тоді як основний транскрипт *SMN2* – це транскрипт без екзону 7.

У переважної (95%) більшості пацієнтів зі СМА *SMN1*-ген делеційно змінений або відсутній. Ген *SMN2* в більшому ступені слугує в якості підтримки та виробляє невелику кількість білка. Завдяки нестабільності регіону, в якому лежать гени *SMN*, ген *SMN2* може мати кілька копій. Приблизно у 80% людей в популяції загалом спостерігається 1–2 копії. У пацієнтів із СМА різноманітність кількості копій гена *SMN2* набагато більша і може варіювати від 1 до 6 копій. Отже, можна припустити, що чим більше число копій гена *SMN2*, тим вища експресія повноцінного білка *SMN*, продукovanого центромірними копіями гена, і тим м'ягший фенотип захворювання. Показано, що пацієнти з тяжкою формою СМА типу I мають від 1 до 2 копій гена *SMN2*, у більшості пацієнтів зі СМА типу II ген *SMN2* представлений 2–3 копіями, а більшість

хворих на СМА типу III має від 3–4 до 5–6 копій гена *SMN2*. В більшості літературних джерел описано випадки делеції гена *SMN2* у гомозиготному стані у 5–10% здорових людей. Поряд з цим, повідомляється також про випадки СМА у пацієнтів в результаті такої ж мутації.

Спінальна м'язова атрофія, тип III (хвороба Кугельберга-Веландера) відрізняється від інших типів більш пізнім розвитком і найбільш доброякісним перебігом. Детально описана в 1956 р. швейцарськими лікарями Е. Кугельбергом і Л. Валандером, в честь яких і була названа. Рухова активність у внутрішньоутробному періоді достатня, при народженні дитина здорова, дебют синдромів стається між 2-м та 15-м роком життя. Відомі окремі випадки більш пізнього дебюту у віці 14–30 років. Точні дані про поширеність СМА III типу поки відсутні. З'являється нестійка хода із-за проксимальної, а з віком і дистальної м'язової слабкості в ногах. Повільно втрачаються рухові навички. Порушення самостійної ходи відмічається з 10–12 років. Розвиваються псевдогіпертрофії гомілкових м'язів, що часто призводить до помилкової діагностики міодистрофії Дюшенна. Захворювання перебігає доброякісно, прогресує дуже повільно. Кितिці вражаються пізніше. М'язи обличчя можуть бути ослаблені, але рухи очних яблук завжди в повному обсязі. Бульбарні порушення нехарактерні. Приблизно у половини хворих можуть розвинутися кісткові деформації, зрідка – сухожилкові ретракції та контрактури в суглобах. Сухожилкові рефлекси з ослаблених м'язів відсутні або значно пригнічені. Можлива деформація хребта. Часто реєструється фасцикулярний тремор кистей. Першочергове значення має виявлення генетичних мутацій. Концентрація КФК може перевищувати верхню межу норми у 2–4 рази. У половини хворих при ЕНМГ реєструється спонтанна активність (фасцикуляції, фібриляції та позитивні гострі хвилі). При нарузі м'язів відмічається підвищення амплітуди та поліфазія, збільшення тривалості та зниження числа потенціалів рухових одиниць. Проведення по чутливих волокнах завжди в нормі. Швидкість проведення по рухових волокнах

при тривалому перебізі захворювання може зменшуватися. «Золотим стандартом» діагностики СМА є генетичне тестування. У 95% пацієнтів із СМА реєструється делеція гена *SMN1*, що призводить до суттєвої втрати білка. Втрата екзону 7 може бути результатом делеції або дуплікації 840С-Т, які *SMN1* перетворюють на *SMN2* (генною конверсією). Втрата *SMN1* також може статися в результаті великих делецій або точкових мутацій. Діагноз СМА можна підтвердити шляхом виявлення делеції 7-го та/або 8-го екзону гену *SMN1* в гомозиготному стані. СМА III типу потребує диференціальної діагностики з прогресуючою м'язовою дистрофією Ерба-Рота і Дюшенна, пізньою формою аміотрофії Вердніга-Гоффмана, вродженої міопатією, бічним аміотрофічним склерозом, глікогенозом V типу, синдромом Марфана, дитячим церебральним паралічем, поліомієлітом. Патогенетична терапія не розроблена, ведуться пошуки ефективних методів лікування. Проводиться курсова симптоматична терапія, спрямована на поліпшення метаболізму нервової тканини і функціонування уражених нервово-м'язових структур.

Клінічний приклад випадку спінальної м'язової атрофії, тип III (хвороба Кугельберга-Веландера). До лікаря генетика на консультацію з'явилася мати з дев'ятирічним хлопчиком за направленням від лікаря невролога. Скарги батьків на порушення ходи у хлопчика, слабкість в ногах. З анамнезу відомо, що хлопчик від першої вагітності на фоні загрози викидня, анемії, періодичних знепритомнень під час вагітності; за даними УЗД – обвиття пуповиною. Обстеження на TORCH-інфекції: виявлено *mycoplasma hominis*. Пологи I в 36 тиж. самостійні в умовах ЦРЛ. Спадковість по лінії матері та батька обтяжена серцево-судинною патологією та онкопатологією. При народженні вага – 2300 г, довжина – 46 см, обвід голови – 30 см, обвід погруддя – 29 см. Оцінка за шкалою Апгар – 7–8 балів. Після народження – епізод апное з ціанозом. Дитина переведена в палату інтенсивної терапії. Годувався через зонд. Після народження мати з дитиною переведена в Обласну дитячу клінічну лікарню м. Чернівці. Діагноз при поступленні у відділення II-го етапу виходжування

недоношених дітей «Недоношеність 36 тиж. Морфо-функціональна незрілість ЦНС. Кон'югаційна жовтяниця. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гострий період, синдром пригнічення ЦНС». З 6 років, коли стався перший судомний напад, дитина знаходилася під спостереженням неврологів, періодично проходила стаціонування у неврологічному відділенні ЛПЗ м. Чернівці з приводу генералізованої епілепсії. МРТ головного мозку – агенезія прозорої перетинки, перивентрикулярні кальцинати. ЕНМГ: ознаки полінейропатії. У 2018 р. дитина проходила стаціонування, діагноз при виписці «Порушення обміну речовин? Симптоматична епілепсія. Полінейропатія. Вторинна макулопатія обох очей. Епіретинальний фіброз. Кіфотична деформація грудного відділу хребта, сколіоз грудно-поперекового відділу хребта І ст., вальгусна деформація нижніх кінцівок, плосковальгусні ступні І ступеня. У зв'язку з підозрою на порушення обміну речовин, дитина була спрямована в Харківський міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – Центр орфанних захворювань. До основного діагнозу додалися Сполучнотканнна дисплазія. Аміноацидопатія. Порушення мінерального обміну. Дефіцит вітаміну Д. У 2021 р. дитина була оглянута лікарем неврологом, який на підставі скарг на швидку втомлюваність при незначному навантаженні, труднощі при підйомі по сходах, слабкість, сонливість, даних огляду (деформація плечового поясу, контрактури плечових суглобів) та неврологічного статусу (не може присісти, вставати на п'яти, підняти руки до вертикального положення) вс тановив міопатичний синдром та запідозрив СМА III-го типу. Біохімічний аналіз крові: сечова кислота – 118 ммоль/л (норма – 202,3–416,5), глюкоза в крові 3,7 ммоль/л (норма 3,9–5,9), креатинфосфокіназа загальна (сироватка) – 209,5 U/l (норма – нижче 190). ЕНМГ: швидкість розповсюдження збудження моторна нижніх кінцівок: nn.Peroneus, tibialis, dex – значне зниження, sin – помірне зниження амплітуди дистальної М-відповіді; ШРЗм – межа норми. Сила скорочень дистальних м'язів: розгиначів стопи справа – мінімальна скоротлива здатність, зліва – 42%, згиначів стопи справа – 20%, зліва – 32%

норми. Молекулярно-генетичне дослідження: не виявлено делецій 7-го та 8-го екзонів гена *SMN1* та 5-го екзону гена *NAIP* в гомозиготному стані. Виявлено делецію 7-го екзону гена *SMN2* в гомози-готному стані, яка може бути асоційована з дистальною аміотрофією. Встановлено діагноз «Спінальна м'язова атрофія, тип III-го (хвороба Кугельберга-Веландера)». Родина отримала рекомендації щодо подальшого лікування дитини, планування наступних вагітностей та пренатальної діагностики СМА.

Нами описаний випадок вродженої СМА III-го типу з дебютом захворювання у шкільному віці, прогресуючим перебігом. Допологова ДНК-діагностика СМА одночасно прямими та непрямими методами дозволить знизити ризик народження хворої дитини та рано розпочати патогенетичну терапію захворювання.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Helena Chaytow, Kiterie M.E. Faller, Yu-Ting Huang and Thomas H. Gillingwater. Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. *Cell Reports Medicine*, July 20, 2021. Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337562/>
2. Lu Liping, Ma Hongwei, Wang Lin. Homozygous Survival Motor Neuron 2 Gene Deletion and Sporadic Lower Motor Neuron Disease in Children: Case Report and Literature Review. Режим перегляду: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0883073812445505>
3. Melissa C Keinath, Devin E Prior, Thomas W Prior. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *The Application of Clinical Genetics* 2021:14 11–25. Режим перегляду: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33531827/>
4. Sandhya Srivastava, Monisha Mukherjee, Inusha Panigrahi, Gouri Shanker Pandey et al. SMN2-Deletion in Childhood-Onset Spinal Muscular Atrophy. *American Journal of Medical Genetics* 101:198±202 (2001). P. 198–202. Режим перегляду: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11424133/>