

**Громадська організація
«Львівська медична спільнота»**

ЗБІРНИК ТЕЗ НАУКОВИХ РОБІТ

**УЧАСНИКІВ МІЖНАРОДНОЇ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ**

**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ
МЕДИЦИНИ: НАУКОВІ ДИСКУСІЇ»**

22–23 жовтня 2021 р.

**Львів
2021**

ЗМІСТ

НАПРЯМ 1. КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Бичек Т. П.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОГО МІХУРА 6

Заїка І. В.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИАРИТМІЧНИХ
ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ
НАПРУЖЕННЯ, ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ
З ПОРУШЕННЯМ СЕРЦЕВОГО РИТМУ 12

Ластівка І. В., Анцупова В. В., Заярна Л. П.

СИСТЕМНІ СКЕЛЕТНІ ДИСПЛАЗІЇ:
ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА 14

Ластівка І. В., Анцупова В. В., Заярна Л. П.

ВРОДЖЕНИЙ НЕФРОТИЧНИЙ СИНДРОМ:
РОЛЬ МЕДИЧНО-ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ 18

Лиховський Ю. І., Гук С. А., Петренко Л. В., Корбут Н. М.

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ЗАСТОСУВАННЯ
ПРЕПАРАТУ ОФЕВ В ЛІКУВАННІ ВІРУСНОГО
ФІБРОЗУ ЛЕГЕНЕВОЇ ПАРЕНХІМИ 23

Лях О. І., Товт-Коршинська М. І., Жованик Н. В.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ
ПЕРЕБІГУ ХОЗЛ В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ 32

Марчук О. В.

КОМП'ЮТЕРНИЙ ЗОРОВИЙ СИНДРОМ ТА СЬОГОДЕННЯ 35

Miroshnichenko O. S., Mykytyuk M. R.,

Dubovyk V. M., Gerasymenko L. V., Sazonov M. Ye.

INSULIN RESISTANCE AND INSULIN-LIKE GROWTH
FACTOR-1 IN PATIENTS WITH NODULAR GOITER:
CLINICAL AND BIOCHEMICAL CORRELATIONS 40

Мокрик О. Я., Гаврильців С. Т.

МІСЦЕВІ СЕНСОРНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ
ІЗ ДИСФУНКЦІЄЮ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ
СУГЛОБІВ ТА ЇХ ТОПІЧНА ДІАГНОСТИКА 43

- Michael B. Bober Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States // *Genetics in Medicine* (2021) 23:1498 – 1505. Режим доступу: <https://www.nature.com/articles/s41436-021-01165-2>
3. Richard M. Pauli. Achondroplasia: a comprehensive clinical review // *Pauli Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:1. Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606190/>
4. Minsun Jung Sung-Hye Park. Genetically confirmed thanatophoric dysplasia with fibroblast growth factor receptor 3 mutation // *Experimental and Molecular Pathology*. Volume 102, Issue 2, April 2017, Pages 290-295. Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014480016303422>

Ластівка І. В.
*кандидат медичних наук,
доцент кафедри педіатрії та медичної генетики
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна*

Анцупова В. В.
*кандидат медичних наук,
доцент кафедри патофізіології*

Заярна Л. П.
*кандидат медичних наук,
доцент кафедри патофізіології
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
м. Київ, Україна*

ВРОДЖЕНИЙ НЕФРОТИЧНИЙ СИНДРОМ: РОЛЬ МЕДИЧНО-ГЕНЕТИЧНОГО КОНСУЛЬТУВАННЯ

Вроджений нефротичний синдром (ВНС) (МКХ-Х:N04) – рідкісне спадкове захворювання нирок, яке обумовлене невірним

розвитком нефрону та характеризується масивною протеїнурією, набряками та гіпопротеїнемією. Діти з ВНС фінського типу (ВНСФТ) народжуються передчасно, з низькою масою тіла та збільшеною плацентою. Він може проявлятися вже внутрішньоутробно (з 15-го тиж вагітності) або впродовж перших трьох міс життя.

Генетична природа ВНСФТ вперше описана N.Hallman et al (1956) та доведена M.Kestila et al. (1998) Більшість випадків ВНСФТ обумовлена мутаціями гену *NPHS1*, який був виявлений у 1994 р. на хромосомі 19q13 [ОМІМ 2563000].

Ген *NPHS1* кодує трансмембранний протеїн нефрин, який концентрується в подоцитах та приймає участь у формуванні щільної діафрагми (ЩД) гломерулярної базальної мембрани. ЩД – фільтраційний бар'єр, який перешкоджає потраплянню білка з крові в сечу. Мутація *NPHS1* призводить до її відсутності. Особливістю гломерул при ВНСФТ виявляється їх атубулярний характер, що сприяє гіпертрофії «нормальних клубочків» та розвитку мікрокістозу. Нефрин, окрім ролі в якості структурного білка, очевидно, також приймає участь у внутрішньоклітинних сигнальних шляхах, зберігаючи функціональну цілісність подоциту. ЩД являє собою високодинамічний білковий комплекс, який посилює компоненти сигнальної трансдукції та ініціює передачу сигналів для регулювання складних біологічних програм в подоциті. Виявлено ряд білків в рамках цієї сигнальної платформи, які взаємодіють з нефрином, і серед них подоцин, CD2AP та TRPC6. Доведено, що нефрин – рафт-асоційований білок в ЩД, а подоцин слугує для залучення нефрину в ці мікродомени. В результаті мутацій подоцина порушується захоплення нефрину до рафта та відбувається зміна нефрин-індукованої сигнальної трансдукції. Отже, білки ЩД відіграють важливу роль в збереженні гломерулярного фільтраційного бар'єру.

ВНСФТ успадковується за аутосомно-рецесивним механізмом. Мутації *NPHS1* вперше були виявлені в фінській популяції. На сьогодні описано більше 180 мутацій гену *NPHS1*, вони зустрічаються у 98% хворих фінських дітей та у 39-80% дітей інших національностей. У вражених фінських дітей часто виявлялися два різновиди усікаючих мутацій, що вказувало на ефект засновника в фінській популяції. Ці мутації назвали L4fsX90

(Fin major (делеція в екзоні 2 – c.121delCT), що усікає більшу частину білку)) та R1109X (Fin minor (мутація в екзоні 26 – p.R1109X), що усікає лише короткий С-кінець)). Обидві мутації ведуть до порушення синтезу нефрину. Мутації були виявлені в 94% випадків захворювання, тому припускається наявність в популяції двох ефектів засновника (носії певної мутації йдуть від спільних пращурів). Пізніше були ідентифіковані мутації *NPHS1* і у пацієнтів не фінського походження. У пацієнтів інших національностей Fin major/ Fin minor зустрічаються вкрай рідко, але в них виявлено біля 60 інших різноманітних мутацій гена *NPHS1*. В рідкісних випадках у пацієнтів з ВНСФТ без мутацій в гені *NPHS1* спостерігалися варіанти гена *NPHS2*, а також випадки з мутаціями в обох генах, що підкреслює важливість скринінгу обох генів. Двоалельні патогенні варіанти *NPHS1* (які кодують нефрин) або *NPHS2* (кодує подоцин) є найбільш частими причинами захворювання у пацієнтів як європейського, так і іншого походження. Були встановлені декілька ділянок генів, які найбільше піддаються змінам, в результаті яких вражаються імуноглобулінові домени білка нефрина. Очевидно, імуноглобулінові домени 2,4 та 7 особливо є важливими для функціонування гена.

Клінічні характеристики включають виражену протеїну-рію плоду в утробі матері, передчасні пологи, дефіцит ваги новонародженого, гіполіпідемію, гіпоальбумінемію та набряки. В неонатальний та малюковий період у дитини з ВНСФТ спостерігаються виражені набряки, поганий апетит та кволість. Ведення синдрому вкрай складне із-за високих показників захворюваності та смертності. Пацієнти схильні до ускладнень, які пов'язані з гіпопротеїнемією, таких як рецидивуюча інфекція, тромбоз та порушення росту. Більшість з них прогресують до термінальної стадії хвороби нирок.

Запідозрити захворювання дозволяє фізикальний огляд, сімейний анамнез та лабораторні аналізи. Робоча група Європейської довідкової мережі із захворювань нирок (ERKNet) та Європейська спілка дитячої нефрології (ESPN) рекомендують генетичну діагностику в якості ключового діагностичного тесту. ВНСФТ може бути визначений пренатально. Для цього визначається рівень білка альфа-фетопротейну (АФП) в амніотичній рідині. Однак гетерозиготні мутації в гені *NPHS1* також можуть

вплинути на рівень АФП, що може призвести до хибного діагнозу. Відповідно до бази даних Orphanet, надійним антенатальним методом діагностики даного захворювання є генетичний аналіз зразка трофобласту зародку.

ВНСФТ є формою стероїд-резистентного нефротичного синдрому. Оскільки він не відноситься до імунних захворювань, він стійкий до імуносупресивних препаратів. Терапія носить симптоматичний характер. Оперативно може бути запропонована нефректомія та трансплантація нирки.

Наводимо випадок ВНСФТ у дитини, яка виявилася гомозиготою по двох патологічних алелях гена *NPHS1*. У відділенні патології новонароджених лікарем-генетиком консультований хлопчик віком 1 міс. Скарги батьків на збільшення розмірів живота, поганий апетит та зменшення кількості сечі у дитини. Вагітність перша на фоні хронічного пієлонефриту, загрози викидня та багатоводдя. Під час вагітності жінка приймала антибіотики. Пренатально на УЗД – збільшення правої нирки плоду, ознаки внутрішньоутробного інфікування. В анамнезі до зачаття – кіста яєчника та порушення менструального циклу. В червні 2020 р. жінка перенесла коронавірусну інфекцію. Дитина народилася на 34 тиж вагітності з масою 2220 г, довжиною тіла 47 см. Мати – медсестра інфекційного відділення, робота пов'язана з деззасобами, Батько – електрогазозварювальник, працює з хімічними та фізичними чинниками. Спадковість по лінії матері обтяжена серцево-судинною патологією, по лінії батька – онкопатологією. При поступленні стан дитини важкий за рахунок набрякового синдрому, гіповолемії, зниження діурезу. Лабораторно – сиптмокомплекс нефротичного синдрому: протеїнурія (3,3 г/л), гіпопротеїнемія (29,9 г/л), артеріальна гіпотензія (105/65 мм), без порушення функції нирок (креатинін – 53 мкмоль/л). Результати дослідження на TORCH-інфекцію негативні. Ультразвукове дослідження нирок виявило дифузні зміни паренхіми. Запідозрено вроджений нефротичний синдром, фінський тип, рекомендовано молекулярно-генетичне дослідження, яке виявило дві біалельні мутації гена *NPHS1* (с.2053G>T (р.Gly685Cys та с.2746G>A(р.Ala916Thr), що підтвердило ймовірний діагноз. ДНК-дослідження батьків виявило гетерозиготне носійство обома батьками обох мутацій гена *NPHS1*.

Враховуючи генотипи батьків, а також те, що рецесивні мутації в *NPHS1* пов'язані з важким перебігом хвороби, були надані рекомендації щодо планування наступних вагітностей з використанням репродуктивних технологій. Симптоматичне лікування дитини виявилось неефективним, дитина померла.

Наведений випадок свідчить про важливість проведення молекулярно-генетичного дослідження для підтвердження спадкової форми ВНС, а також медико-генетичного консультування та ДНК-обстеження подружжя з метою планування наступних вагітностей. Додаткові молекулярно-генетичні дослідження та дослідження *in vivo* мають бути покращені з метою застосування нових знань для розробки всебічних молекулярних діагностичних тестів та нових терапевтичних інструментів, які базуються на механізмах.

Список літератури:

1. Майданник В.Г. Наследственные варианты нефротического синдрома у детей / В.Г.Майданник // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. Ноябрь/декабрь 2021. Том 2. № 3. С. 95-98.
2. Beata Stefania Lipska-Ziętkiewicz. Genetic aspects of congenital nephrotic syndrome: a consensus statement from the ERKNet-ESPN inherited glomerulopathy working group [Електронний ресурс] / Beata Stefania Lipska-Ziętkiewicz, Fatih Ozaltin, Tuula Hölttä, Detlef Bockenhauer et al. // European Journal of Human Genetics. 2020. Режим доступу: <https://www.nature.com/articles/s41431-020-0642-8>
3. Olivia Boyer^{1,2}, Franz Schaefer³, Dieter Haffner^{4,5}, Detlef Bockenhauer⁶, Tuula Hölttä⁷, Sandra Bérody¹, Hazel Webb⁶, Marie Heselden⁸, Beata S. Lipska-Ziętkiewicz^{9,10}, Fatih Ozaltin¹¹, Elena Levtchenko¹² and Marina Vivarelli¹³. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group // NATURE REVIEWS. NEPHROLOGY. 2021. Режим доступу: <https://www.nature.com/articles/s41581-020-00384-1.pdf?origin=ppub>