

**Організація наукових медичних досліджень
«Salutem»**

ЗБІРНИК МАТЕРІАЛІВ

**МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ**

**«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ МЕДИЧНОЇ
ТЕОРІЇ ТА ПРАКТИКИ»**

10–11 грудня 2021 р.

Дніпро
2021

ЗМІСТ

НАПРЯМ 1. ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА: СУЧАСНІ ПРІОРИТЕТИ РОЗВИТКУ

ПСИХОЛОГІЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ Лахтадир Т. В., Дзевульська І. В., Камінський Р. Ф., Турбал Л. Л.....	5
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ГІСТОГЕНЕЗ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО З'ЄДНАННЯ Рекун Т. О., Шевчук С. М.....	10
ВІД ЗВУКОВИХ ХВИЛЬ ДО СЛУХУ. ДО ПИТАННЯ ПРО М'ЯЗИ СЛУХОВИХ КІСТОЧОК Чирашна С. А., Євтушенко І. Я., Сухоносів Р. О.	15

НАПРЯМ 2. КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА: СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ

ОСОБЛИВОСТІ СТАТЕВИХ ВІДМІННОСТЕЙ СОНОГРАФІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕЛЕЗІНКИ ТА ЇЇ СУДИН МІЖ ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИМИ ЧОЛОВІКАМИ І ЖІНКАМИ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ Антонець О. В.....	20
ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ НА ОСНОВІ ОСТЕОПЛАСТИЧНИХ МАТЕРІАЛІВ ТА МУЛЬТИПОТЕНТНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТІВ ГРУПИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕД ДЕНТАЛЬНОЮ ІМПЛАНТАЦІЄЮ Бамбуляк А. В.	23
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КРИТЕРІЇВ ПОРІВНЯННЯ ТРАДИЦІЙНОГО ТА ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАХВИННИХ ГРИЖ У ХЛОПЧИКІВ НА ОСНОВІ КОРЕЛЯЦІЙНОГО АНАЛІЗУ Захарко В. П.....	26
ВИПАДОК ДУПЛІКАЦІЇ 2p У ДІВЧИНКИ Ластівка І. В., Анцупова В. В.	30
НЕЙРОФІБРОМАТОЗ ПЕРШОГО ТИПУ У ДІТЕЙ В ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ Ластівка І. В., Басенко М.	36
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ СІЛЬВЕРА-РАССЕЛА Ластівка І. В.....	41

НЕЙРОФІБРОМАТОЗ ПЕРШОГО ТИПУ У ДІТЕЙ В ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

ЛАСТІВКА І. В.

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

БАСЕНКО М.

*студентка IV курсу медичного факультету
Буковинський державний медичний університет
м. Чернівці, Україна*

Нейрофіброматоз I типу (НФІ) або хвороба Реклінгхаузена – спадковий пухлинний синдром, який є найбільш частим з факоматозів та захворюванням з АД-типом успадкування, – зустрічається у світі з частотою 1:3000 населення, при народженні – 1/2558 до 1/3333. Не виявлено гендерної та етнічної відмінності в частоті виявлення НФІ.

Хвороба викликана мутаціями в онкосупресорному гені *NF1*, який картований на 17q11.2. Ген кодує білок нейрофібромін, який містить висококонсервативний ГТФаз-активуючий домен. Цей білок перетворює активний RAS-ГТФ в неактивний – RAS-ГДФ. При втраті експресії нейрофіброміну стається активація RAS-сигнальних шляхів, що призводить до утворення пухлин. Нейрофібромін приймає участь в регуляції аденілат-циклази, апоптозу, адгезії та рухомості клітин.

У хворих на НФІ описано більше 500 різних мутацій на хромосомі 17q; усі вони порушують регулюючу роль гена *NF1* в каскаді онкогенезу. До 50% випадків НФІ – спорадичні, які викликані мутаціями *de novo*, що пояснюється протяжністю та/або особливою внутрішньою структурою гена. 5% усіх випадків НФІ обумовлені великими делеціями, що охоплюють увесь ген та фланкуючі області, 5% – мікроделеціями. Цікаво, що 80% "de novo" мутацій є наслідком інактивації батьківської алелі, однак зв'язку між віком батька та частотою мутацій не виявлено. Випадки НФІ, обумовлені цитогенетичними перебудовами (як, правило, делеціями), що зачіпають критичний сегмент 17q11.2,

які мають місце в 5-10% випадків, як правило, відбуваються в материнській хромосомі. Як результат пізньої соматичної мутації в ембріогенезі, можливі мозаїчні форми хвороби, які клінічно не відрізняються від класичної. Характерною особливістю НФ1 є відсутність мажорних мутацій в гені *NF1*. Мутації гену *NF1* можуть бути як гермінативними, так і соматичними, що свідчить про їх роль в карценогенезі.

Залежно від локалізації осередків ураження, виділяють класичну периферичну форму хвороби і центральну (відповідно, нейрофіброматоз I і II типу). Відмінність цих форм підтверджується розбіжністю генів, відповідальних за виникнення даних типів захворювання: ген *NF1*, відповідальний за виникнення класичної хвороби Реклінгхаузена (нейрофіброматоз I типу (НФ1)), локалізований на 17-тій хромосомі, а ген *NF2* – на 22-й. Нейрофіброматоз I типу реєструється у 90% пацієнтів з цією недугою. Маніфестація цього мультисистемного захворювання завершується у віці до 5 років, але клінічна експресія НФ1 дуже варіабельна, навіть в межах однієї родини. 10% пацієнтів з НФ1 помирає в результаті малігнізації. Тривалість життя жінок з НФ1 менша на 16 років для чоловіків та 26 років – для жінок порівняно з здоровими особами.

При постановці діагнозу НФ1, рекомендовано використовувати діагностичні критерії, рекомендовані Міжнародним комітетом експертів з нейрофіброматозу (діагностичні критерії НФ1 Національного інституту здоров'я США від 1988 р.):

1) 6 та більше макул кольору «кави з молоком» максимальним діаметром понад 5 мм в осіб перед досягненням статевої зрілості чи понад 15 мм після її досягнення;

2) дві та більше нейрофібром будь-якого типу чи 1 і більше плексиформних нейрофібром;

3) веснянки у пахвових і пахвинних ділянках;

4) пухлини зорового тракту;

5) два та більше вузликів Ліша;

6) чіткі кісткові ураження, наприклад дисплазія крила клиноподібної кістки або стоншення кіркового шару довгих кісток (із псевдоартрозом чи без нього);

7) родич 1-го порядку, у якого встановлено діагноз НФ1 згідно з наведеними критеріями.

Клінічні прояви НФІ залежать від віку пацієнта (біля 50% пацієнтів відповідають діагностичним критеріями НФІ у віці до 1 року, 97% – у віці 8 років, та практично усі – у віці 20 років), що утруднює постановку діагнозу в ранньому дитячому віці лише синдромологічним методом. У зв'язку з цим, важливого діагностичного значення набуває молекулярно-генетичне підтвердження діагнозу.

Метою дослідження було вивчити епідеміологію НФІ серед дітей Чернівецької області, провести аналіз окремих чинників ризику та результати молекулярно-генетичних досліджень. У зв'язку з цим була вивчена медична документація дітей грудного, дошкільного та шкільного віку за 2000-2019 рр. з різних ЛПЗ. Частоту спадкової патології оцінювали за даними галузевої статистичної звітності (аналіз первинних даних форми №49-здоров "Звіт Антенатального центру охорони плоду та медико-генетичного консультування» Обласного медико-діагностичного центру м.Чернівці) та Демографічного паспорту Чернівецької області Державної служби статистики України за 2000-2019 рр. Показник розраховувався як співвідношення зареєстрованих медико-генетичною службою за даний відрізок часу випадків нейрофіброматозу I типу та числа дітей (0–18 років) і визначалась на 1000.

Діагностика НФІ включала клінічне дослідження, антропометрію, генеалогічний аналіз, анамнез хвороби та життя пацієнта, результати біохімічних та інструментальних (ехокардіографія, рентгенографія, УЗД, КТ, МРТ, офтальмоскопія) методів, а у випадках смерті хворих – дані патологоанатомічного розтину. Верифікація діагнозу нейрофіброматозу I типу ґрунтувалася на підставі наявності в дітей діагностичних критеріїв, а також результатів молекулярно-генетичних досліджень.

Вивчено частоту НФІ у дітей Чернівецької області за 2000–2019 рр. та в динаміці за I (2000–2009) та II (2010–2019 рр.) періоди. За весь період моніторингу (2000–2019 рр.) в Чернівецькій області зареєстровано 32 (0,17‰ або 1:5740) випадки НФІ у дітей; з них 22 (0,16‰) випадки – у дітей з районів області та 10 (0,22‰) випадків – серед їх однолітків з м.Чернівці. Аналіз динаміки показника частоти народжень дітей з НФІ за I та II періоди не виявив змін.

Найбільша кількість дітей із нейрофіброматозом I типу зареєстрована у Герцаївському районі – 4 (0,52‰), Кіцманському – 6 (0,45‰) та Сокирянському – 4 (0,39‰) районах, що склало 43,8% від загальної кількості дітей із НФІ по області. Високі показники поширеності НФІ серед дітей у вище зазначених районах можуть свідчити про підвищену в них концентрацію гетерозиготних осіб. Було з'ясовано, що 73% матерів та 73% батьків хворих на НФІ дітей народилися в цих же районах. Аналогічний показник в родинях з інших районів та м.Чернівці склав 50%. Натомість, у Вижницькому, Путильському та Сторожинецькому районах Чернівецької області не зареєстровано жодного випадку НФІ за 20 років. Результати проведеного аналізу можуть свідчити як про важливість мутаційних процесів (більш високий відсоток пацієнтів з обласного центру та наближених до нього районів) у виникненні НФІ, так і про кращу його діагностику у вказаних районах та м.Чернівці у зв'язку з наближеністю до ЛПУ III-го рівня.

Враховуючи високу (до 100%) пенетрантність при НФІ, проведено аналіз даних сімейного анамнезу. Визначено, що у 72% дітей з районів з більш високим показником поширеності НФІ, один з батьків також страждав на хворобу Реклінгхаузена. Натомість, в інших районах області та м.Чернівці цей показник становив 50%.

З метою дослідження можливих чинників щодо виникнення мутацій *de novo*, проведено аналіз медико-соціальних чинників (вік батьків, рід занять та шкідливі звички). З'ясовано, що вік матерів дітей з Герцаївського, Кіцманського та Сокирянського районів становив 26 років, вік батьків (чоловіків) – 30 років. Аналогічний показник в родинях з інших місць проживання склав, відповідно, 27 та 33 роки. Отже, не виявлено залежності між старішим віком батьків та частотою НФІ в популяції. Робітничі професії собі обрали 62% матерів та 100% батьків (чоловіків) дітей з районів з більш високим показником поширеності НФІ та 53% і 88%, відповідно, – їх однолітків з інших місць проживання. На тютюнокуріння вказували 18% матерів та 55% батьків (чоловіків) дітей з районів ризику щодо НФІ та 20% і 63%, відповідно, батьків м.Чернівці та інших районів області.

ДНК-діагностику до кінця 2020 р., у зв'язку з появою можливості проведення молекулярно-генетичного дослідження, пройшли 9 дітей; мажорних мутацій гену *NF1* не виявлено. Результати досліджень, у зв'язку з невеликою чисельністю спостережень, можуть лише наближено вказувати на важливість як мутаційних процесів, так і сімейної обтяженості родин на НФІ щодо поширення цієї спадкової патології в популяції та потребують подальшого моніторингу.

Отже, проведено епідеміологічні дослідження НФІ серед дітей Чернівецької області, виявлено райони з більш високим рівнем захворюваності на НФІ, що потребує подальшого проведення моніторингу. Молекулярно-генетичні дослідження дозволять верифікувати діагноз НФІ у дітей на ранніх етапах захворювання та виявити клініко-генетичні кореляції в динаміці. Рання верифікація діагнозу НФІ дозволяє визначити міждисциплінарну тактику диспансерного спостереження пробанда, виявити асимптомних та малосимптомних членів та симптомних членів родини – носіїв мутантного гена.

Використана література:

1. Agata Marjanska, Przemyslaw Galazka, Mariusz Wysocki and Jan Styczynski. New Frontiers in Therapy of Peripheral Nerve Sheath Tumors in Patients With Neurofibromatosis Type 1: Latest Evidence and Clinical Implications. *Anticancer Research* April 2020, 40 (4) 1817-1831. Режим доступу: <https://ar.iiarjournals.org/content/40/4/1817>
2. Samanta Buchholzer, Raúl Verdeja and Tommaso Lombardi. *Dermatopathology* 2021, 8, 17–24. Режим доступу: <file:///C:/Users/User/Saved%20Games/Searches/Favorites/Downloads/dermatopathology-08-00003.pdf>