2. Недостаточная информированность населения о наследственных болезнях;
3. Дефицит квалифицированных специалистов среднего звена, оказывающих первичную медико-санитарную помощь;
4. Высокая стоимость медико-генетических услуг.

Для чего генетический паспорт нужен каждому россиянину? Это и ранняя диагностика, и ранняя профилактика. Генетический паспорт призван оказывать превентивные меры на досимптоматическом этапе болезни.

Модернизация системы здравоохранения в России потребует новых организационных изменений в системе подготовки врачей и медработников среднего звена, готовых к восприятию этих достижений современной генетики и их использованию на благо пациентов.

Фельдшер в условиях поликлиники и фельдшерско-акушерского пункта должен уметь интерпретировать информацию о той или иной степени риска развития заболеваний, указанных в генетическом паспорте, и принимая во внимание результаты молекулярно-генетического анализа, разрабатывать тактику патогенетически обоснованной упреждающей терапии.

1. Указ Президента РФ «Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности» до 2025 года.
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. N 186 "Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины".
3. Должностная инструкция фельдшера.
4. Генетический паспорт- основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова.- СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.
5. Наследственные болезни: / Национальное руководство: краткое издание / под ред. Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
6. Клиническая генетика: учебник / Н.П.Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова.- 4-е изд., доп. и перераб.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
7. Наглядная медицинская генетика / Дориан Дж. Притчард, Брюс Р. Корфф; пер. с англ. под ред. Е.С.Ворониной.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
8. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека / Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н.- Томск: Печатная мануфактура, 2007.
9. Практические занятия по курсу «Общая генетика» для студентов медицинских факультетов / Л.В. Барабанова, Л.А. Мамон, С.Е. Москаленко, Т.М. Рогоза.- Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2020.
10. Аномалии развития органов и частей тела человека: учебное пособие / О.В. Калмин, О.А. Калмина.- Ростов н/Д: Феникс, 2016.
11. Факультетская терапия: внутренние болезни: учебник для медицинских ВУЗов / М.А. Качковский.- Ростов н/Д: Феникс, 2017.
12. <https://www.rmj.ru/archive/klinicheskie-rekomendatsii-i-algoritmy-dlya-praktikuyushchikh-vrachey-1-1-2019/>
13. <https://rg.ru/2018/12/05/koncepciia-4p-mediciny-potrebuuet-perestrojki-sistemy-profobrazovaniia.html>

Беляева А.М.

Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия. Много вопросов, мало ответов

*Федеральное медико-биологическое агентство
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
(Россия, Москва)*

doi: 10.18411/lj-07-2020-06

idsp: ljjournal-07-2020-06

Аннотация

Митохондриальные заболевания стали активно изучаться в последних десятилетиях XX столетия. Первый задокументированный случай митохондриальной

нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии был описан в 1962г Люфтом. Но до сих пор диагноз MNGIE остается крайне редким. Разнообразие и неоднозначность клинических проявлений, варьирование возраста первых проявлений заболевания до сих пор остаются актуальной проблемой ранней диагностики и эффективного лечения. Проведена поисковая работа по современным научным информационным базам, чтобы сформировать собственное мнение об особенностях и современных подходах терапии MNGIE. В итоге мы пришли к выводу, что на сегодняшний день, проблема недостаточной осведомленности и, как следствие, поздней диагностики MNGIE остается открытой и требует дальнейшего углубленного изучения.

Ключевые слова: митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия, MNGIE, тимидинфосфорилаза, ген TYMP, митохондриальные болезни, инкапсулированная в эритроциты тимидинфосфорилаза

Abstract

Mitochondrial diseases began to be actively studied in the last decades of the 20th century. The first documented case of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy was described in 1962 by Luft. But so far, the diagnosis of MNGIE remains extremely rare. The diversity and ambiguity of clinical manifestations, the variation in the age of the first manifestations of the disease, still remains an urgent problem of early diagnosis and effective treatment. Search work has been carried out on modern scientific information databases in order to form our own opinion about the features and modern approaches of MNGIE therapy. As a result, we came to the conclusion that today, the problem of insufficient awareness and, as a consequence, late diagnosis of MNGIE remains open and requires further in-depth study.

Keywords: mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE, thymidinephosphorylase, TYMP, erythrocyte encapsulated thymidinephosphorylase.

Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия (MNGIE) является крайне редким метаболическим аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным мутациями в ядерном гене TYMP, который кодирует фермент тимидинфосфорилазу. Впервые данное заболевание было описано в 1976 году Окамурой и соавторами.

В основе патогенеза MNGIE лежит мутация ядерного гена TYMP и последующее снижение активности тимидинфосфорилазы. Тимидинфосфорилаза является ферментативным продуктом гена TYMP, она катализирует обратимое фосфорилирование тимидина и дезоксиуридина до 1-фосфата-2-дезоксирибозы и их соответствующих оснований, тимина и урацила. Тимидинфосфорилаза играет ключевую роль в метаболическом пути утилизации нуклеозидов и в рециркуляции пиримидиновых оснований путем регулирования доступности тимидина для биосинтеза ДНК. Без нормальной активности тимидинфосфорилазы нуклеозиды начинают накапливаться в клетках, а их высокие концентрации являются токсичными для митохондриальной ДНК, что приводит к развитию мутаций и дальнейшей дисфункции дыхательной цепи, и, таким образом, неадекватному производству энергии в клетках, что в свою очередь способствует развитию симптоматики заболевания.

Проведенные молекулярные исследования показывают истощение мтДНК, а кроме того атрофию и фиброз, устанавливая связь между аномальной генетикой митохондриальной ДНК и висцеральной миопатией [1]. В дополнение к висцеральным миогенным и нейрогенным изменениям, имеются данные об истощении или полном исчезновении сети клеток Кахаля [2]. Являясь водителями ритма, клетки Кахаля играют ключевую роль в регуляции двигательной активности кишечника и чувствительности к механическим раздражителям. Клетки Кахаля контактируют с варикозными терминалями аксонов нервных клеток и мембранами ГМК, модулируют передачу

нервных импульсов к мышечным волокнам. В то же время они чувствительны к механическим стимулам. Ввиду своей центральной роли, как водителя ритма кишечника и медиаторов нейротрансмиссии, истощение сети клеток Кахаля приводит к нарушениям моторики желудочно-кишечного тракта и развитию симптоматики заболевания.

Как и другие митохондриальные заболевания, MNGIE является мультисистемным и в первую очередь проявляется желудочно-кишечной и неврологической симптоматикой.

Дисфункция желудочно-кишечного тракта является одной из наиболее распространенных особенностей MNGIE и проявляется псевдообструкцией кишечника, спазмами, нарушением микробиоты кишечника, тошнотой, рвотой, диареей, дисфагией и гастропарезом [3]. По мере прогрессирования заболевания желудочно-кишечная симптоматика усугубляется и, в конечном итоге, пациенты умирают от тяжелого недоедания и желудочно-кишечных осложнений, вплоть до стеатоза печени, гепатомегалии и цирроза печени [4].

Со стороны периферической нервной системы MNGIE проявляется в виде онемения конечностей по типу «перчаток» и «носов», парестезий, падения стопы и слабости конечностей [3].

Птоз и офтальмоплегия или офтальмопарез – глазные симптомы, которые так же являются частыми неврологическими признаками у пациентов с MNGIE. Среди других необычных глазных проявлений выделяют легкую миопию, глаукоматозные черты и наклонный диск с очаговыми дефектами нервных волокон сетчатки [5].

Одной из особенностей MNGIE является типичное поражение центральной нервной системы (ЦНС) – лейкоэнцефалопатия. Она определяется, как поражение белого вещества, которое остается субклиническим и видимым, как изменение сигнала при сканировании с помощью магнитно-резонансной томографии [3]. Ее наличие в сочетании с желудочно-кишечными и неврологическими симптомами значительно сужает дифференциальный диагноз до MNGIE.

Однако заболевание характеризуется клинической изменчивостью. А исследования, проведенные с участием испанской семьи, в которой пробанд имел выраженную желудочно-кишечную дисфункцию, а больная сестра имела слабость экстраокулярных мышц, говорит также о фенотипической изменчивости [6]. В данном случае, вероятно, можно судить о возможном воздействии факторов окружающей среды на течение заболевания.

Изучение вопроса предрасположенности лиц определенной этнической принадлежности к развитию MNGIE не дало убедительных сведений, однако предполагается наибольшая встречаемость среди европейцев и в Доминиканской Республике [3].

Диагностический поиск MNGIE сводится к проведению ряда тестов и неинвазивным методам исследования. Зиммер в соавторстве со своими коллегами предложил алгоритм клинической диагностики MNGIE, в соответствии с которым пациентам с выраженным нарушением движения глаз, рекомендуется пройти МРТ-исследование головного мозга. Если по МРТ обнаруживается лейкоэнцефалопатия, алгоритм предполагает биохимическое тестирование на избыток метаболитов в биологических жидкостях. При выявлении накопления тимидина и дезоксиуридина в плазме или моче проводится секвенирование гена TYMP.

В исследовании, проведенном с участием 180 пациентов с клиническими признаками, свидетельствующими о наличии MNGIE, 14 бессимптомных носителей мутации тимидинфосфорилазы и 20 контрольных пациентов, было установлено, что уровни тимидина и дезоксиуридина в плазме больных с мутацией гена TYMP увеличиваются до > 3 мкмоль / л и > 5 мкмоль / л соответственно по сравнению с неопределяемыми уровнями у здоровых лиц. В дополнение к измерению концентраций

тимидина и дезоксиуридина в жидкостях организма проводится оценка активности тимидинфосфорилазы. Ее активность в лейкоцитах пациентов с MNGIE сильно снижена (<10% по сравнению со здоровыми контролями) или отсутствует [7].

MPT головного мозга является полезным инструментом для оценки одного из основных клинических критериев MNGIE – лейкоэнцефалопатии. В исследованиях на серии снимков MPT выявлялось снижение N-ацетиласпартата, увеличение холиновых сигналов и умеренное увеличение диффузии. В течение двухлетнего периода лейкоэнцефалопатия прогрессировала независимо от клинического течения, что указывает на отсутствие корреляции между клиническим фенотипом, размером и прогрессированием аномалий белого вещества. Нарушение структуры белого вещества дают четкое указание на заболевание, и при его отсутствии болезнь MNGIE очень маловероятна [8].

На сегодняшний день не решенной проблемой остается эффективное и безопасное лечение MNGIE. Мишель Левен со своими коллегами провел открытый эксперимент с участием трех пациентов с установленным диагнозом митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии и снижением концентрации тимидинфосфорилазы, в котором в качестве терапии использовались собственные эритроциты пациента с инкапсулированной в них *in vitro* тимидинфосфорилазой. Несмотря на наличие ряда побочных эффектов у двух пациентов, исследование показывает эффективность и безопасность данной заместительной терапии [9].

Выводы

Пациенты с MNGIE сталкиваются с рядом проблем, что приводит к поздней постановке диагноза с отсрочкой до 5-10 лет. Разработка успешного лечения строго связана с ранней диагностикой, которая до сих пор остается неусовершенствованной. Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза заболевания, различные механизмы и патологоанатомический субстрат, лежащие в основе дисфункции желудочно-кишечного тракта до сих пор широко неизвестны. Так понимание основных патологических и молекулярных механизмов, влияющих на сеть клеток Кахаля, было бы полезным для разработки целевых стратегий профилактики и лечения дисфункции желудочно-кишечного тракта, связанной с MNGIE. Не решенным остается вопрос клинической изменчивости. Предполагают, что факторы окружающей среды (например, диета, образ жизни) могут способствовать проявлениям MNGIE. Однако до сих пор не было представлено никаких прямых доказательств в этом отношении. Большое количество вопросов до сих пор оставляет проблему MNGIE актуальной и требует дальнейших исследований.

1. Джордано С., Себастьяни М., Де Джорджо Р., Траваглини С., Танкреди А., Валентино М.Л. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта при митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии обусловлено истощением митохондриальной ДНК. // *The American journal of Pathology* – 2008. - №173.-С.1120–1128.
2. Зиммер В., Фейден В., Беккер Ж., Зиммер А., Рейт В., Редле Д. Отсутствие интерстициальной клетки сети Кахаля при митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии. // *Neurogastroenterology and motility* – 2009.- № 21.-С.627–631.
3. Гароне С., Тадессе С., Хирано М. Клинико-генетический спектр митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии. // *Brain. A journal of neurology* – 2011.- №134.- С.3326–3332.
4. Финкенштедт А., Шранц М., Бош С., Каралл Д., Бурги С.С., Эсингер С. Синдром MNGIE: цирроз печени следует исключить до трансплантации костного мозга. // *JIMD Reports* – 2013.- №10.- С.41–44.
5. Барбони П., Савини Г., Плацци Г., Беллан М., Валентино М.Л., Занини М. Глазные находки при митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии: история болезни. // *Graefes Archive Clinical Experimental Ophthalmology* – 2004. - №242.-С.878–880.
6. Геймс Д., Ферейро С., Аккарино М.Л., Гарнер Л., Тадессе С., Марти Р.А. Фенотипическая изменчивость в испанской семье с MNGIE. // *Neurology* – 2002. - №59.-С.455–457.

7. Марти Р., Спинаццола А., Тадессе С., Нишино И., Нишигаки Ю., Хирано М. Окончательная диагностика митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии с помощью биохимических анализов. // *Clinical chemistry* – 2004.-№50.-С.120–124.
8. Скарпелли М., Риккарди Г.К., Бельтрамелло А., Зокка И., Калабрия Ф., Руссиньян А. Роль МРТ головного мозга в митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии. // *The neuroradiology journal* – 2013. -№ 26.-С.520–530.
9. Мишель Левен, Мюррей Д. Бэйн, Николас Ф. Моран, Ниранджанан Нирмаланантан, Джоанна Полтон, Мауро Скарпелли. Безопасность и эффективность инкапсулированной эритроцитами тимидинфосфорилазы при митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии. // *Journal of clinical medicine* – 2019.-№8.-С.457

Васильева Л.В., Гостева Е.В., Суслова Е.Ю., Толстых Е.М., Латышева М.Н.
Современные аспекты диагностики артериальной гипертензии и её осложнений

ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.

Бурденко

(Россия, Воронеж)

doi: 10.18411/lj-07-2020-07

idsp: ljjournal-07-2020-07

Аннотация

В статье анализируется прогрессирование и развитие осложнений артериальной гипертензии (АГ). В результате исследования выявлены ассоциации между сочетанием генетических маркёров крови (фенотипы гаптоглобина, группы крови, Rh-фактор), полиморфизмом генов (ангиотензиногена, альдостерон синтазы) и развитием осложнений артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фенотипы гаптоглобина, группы крови, Rh-фактор, полиморфизм генов, ген ангиотензиноген, ген альдостерон синтаза.

Abstract

The article analyzes the progression and development of complications of arterial hypertension (AH). It was determined the association between genetic markers of blood (haptoglobin phenotypes, ABO blood groups and Rh-factor), gene polymorphism (angiotensinogen, aldosterone synthase) and the development of complications of AH.

Keywords: arterial hypertension, haptoglobin phenotypes, ABO blood groups, rhesus factor, genetic polymorphisms, the angiotensinogen gene, the aldosterone synthase gene.

Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака), сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность) и почечных осложнений (хроническая болезнь почек). (6,10,11,) Распространённость заболевания в России среди мужчин 39,2%, а среди женщин 41,4% взрослого населения у лиц старше 40 лет. (1,2,3) Смертность от инсульта среди лиц трудоспособного возраста увеличилась за последние 10 лет более чем на 30% (41 на 100000 населения), а ранняя 30-дневная летальность составляет 16%. (1) Необходимо, как можно больше расширить профилактические меры для предупреждения развития АГ и её осложнений. (2,6) Поэтому актуальность приобретают исследования, направленные на изучение генетических аспектов заболевания. (12,13) Наличие маркёров риска развития возможных осложнений, позволит использовать их в качестве дополнительных диагностических тестов, благодаря которым будут созданы научные основы профилактики.(3,5) На сегодняшний день, имеются многочисленные работы, посвящённые генетическим аспектам АГ, полиморфизмам генов-кандидатов АГ, но данные результаты этих работ очень противоречивы и не могут дать обоснованные схемы патогенеза АГ, а также её предиктивности.(3,13)