

ЛІЗОСОМНІ ХВОРОБИ НАКОПИЧЕННЯ В УКРАЇНІ¹Центр орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» МОЗ України (м. Київ)²Кафедра медичної та лабораторної генетики НМАПО

імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ)

nata.pichkur@gmail.com

Робота виконана в рамках НДР «Визначення генетичних основ ризику розвитку патологічних станів на різних етапах онтогенезу» за № держреєстрації 0114U002215 (2014-2018 рр.).

Вступ. Лізосомні хвороби накопичення (ЛХН) — велика група спадкових моногенних порушень обміну речовин, до якої включені майже 50 нозологічних форм [12], що успадковуються переважно за аутосомно-рецесивним типом і лише два з них — за Х-зчепленим рецесивним або домінантним типом.

Залежно від природи субстрату, що накопичується, виділяють такі ЛХН: мукополісахаридози, сфінголіпідози, муколіпідози, олігосахаридози тощо [15].

Всі ЛХН характеризуються накопиченням у лізосомах різних клітин і тканин різноманітних сполук, зокрема, субстратів ферментів або продуктів їх неповної деградації, сегрегованих цитоплазматичних компонентів тощо. Майже всі ЛХН є наслідком зниженої активності ферментів лізосом, спричиненої мутаціями у гені, який кодує відповідний фермент, білок або його активатор, а також порушеннями у системах, що відповідають за посттрансляційну модифікацію білку [10, 16, 20]. Проте, деякі ЛХН спричинені дисфункцією системи лізосом внаслідок мутації в генах, які кодують компоненти мембран або компоненти, тісно пов'язані з системою лізосом. Число лізосомних ферментів і некаталітичних протеїнів, описаних в літературі, постійно збільшується, отже, очікується виявлення ще більшої кількості дефектних систем лізосом, наприклад, як при дослідженні дефіциту LIMP-2 [11, 17, 22].

Накопичення патологічного субстрату в різних органах і тканинах зумовлює виникнення мультисистемного ураження. Клінічна картина певної ЛХН залежить від типу й локалізації патологічного процесу, характеру біохімічного субстрату, що накопичується, і, як правило, є полісиндромною. В межах однієї нозологічної форми виявляють різні фенотипи: від «м'яких» до тяжких; перші симптоми захворювання можуть бути неспецифічними, нагадуючи інші, більш поширені захворювання. Переважна більшість ЛХН — тяжкі захворювання з прогресивним перебігом, які спричиняють тяжку інвалідизацію та ранню смерть хворих [20, 23, 24].

Нещодавно практично всі ЛХН вважали інкреторними, тому розробка й успішне впровадження в медичну практику методів їх специфічної корекції стали одним з найбільш значущих досягнень світової медичної науки останніх десятиліть [15]. При цьому неабияке значення має рання й точна клініко-лабораторна діагностика. Вивчення поширення та

частоти носійства ЛХН в популяції є одним з важливих етапів у створенні ефективної системи надання медичної допомоги таким пацієнтам. Діагностика ЛХН в Україні розпочата у 1995 р. в лабораторії медичної генетики НДСЛ «Охматдит». Останнім часом суттєво розширився спектр лабораторної діагностики ЛХН, накопичений унікальний досвід клінічної ідентифікації їх різних форм, що суттєво впливає на частоту виявлення захворювань, дозволяє проаналізувати епідеміологічні показники, розробити ефективні заходи для оптимізації ранньої діагностики.

Поширення ЛХН вивчали у країнах з високою розвиненою системою надання медичної допомоги пацієнтам при спадкових метаболічних захворюваннях, в яких впроваджені методи лабораторної діагностики орфанних захворювань [9, 19, 25-27, 29, 34].

Мета дослідження: вивчити поширення і спектр ЛХН в Україні, порівняти результати з даними епідеміологічних досліджень у інших країнах.

Об'єкт і методи дослідження. Проаналізовані дані комплексного клініко-лабораторного обстеження хворих при різних формах ЛХН у НДСЛ «Охматдит» у період з 1995 по 2016 рр. До 2008 р. верифікацію діагнозу у пробандів і членів їх сімей з використанням біохімічних і молекулярно-генетичних методів здійснювали у медико-генетичному центрі НДСЛ «Охматдит», у 2008–2016 рр. — у Центрі орфанних захворювань, в якому створена єдина в Україні клінічна база пацієнтів з ЛХН. Для лабораторної діагностики ЛХН відбирали спостереження з полісиндромною клінічною картиною, їх групували за ознаками ураження певних органів і систем, для кожної групи використовували поетапні протоколи дослідження. При ураженні ЦНС з порушенням психомоторних функцій, фармакорезистентних епілептичних нападах у поєднанні з ознаками лейкоцистозу або атрофічними змінами головного мозку хворих направляли на обстеження з приводу гангліозидозів, хвороби Краббе, метахроматичної лейкоцистозу (МЛД), нейронального цероїдліпофусцинозу (НЦЛ). За наявності гематологічного синдрому (анемія, тромбоцитопенія у поєднанні з гепатоспленомегалією) пацієнтів обстежували на сфінгомелінози (хвороба Гоше, Німана-Піка), гарголізму у поєднанні з низькорослістю, ураженням кісткової системи — на мукополісахаридоз. Важливим компонентом діагностики нейропатичних форм ЛХН є оцінка неврологічного статусу, даних інструментальних методів дослідження, зокрема, магніто-резонансної томографії головного мозку.

МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

Біохімічне дослідження при припущенні про наявність ЛХН включало скринінгове дослідження сечі, кількісне визначення глікозаміногліканів (ГАГ) в сечі або ЦПХ-тест, тонкошарова хроматографія (ТШХ) олігосахаридів і глікозаміногліканів [1,4,8]. Верифікація діагнозу здійснювалася шляхом виявлення дефекту ферментів з використанням синтетичних високоспецифічних субстратів за стандартними методиками [2,3,5,7,14]. У більшості спостережень матеріалом для дослідження був гомогенат лейкоцитів, також визначали активність ферментів у плаз-

мі крові, за підозри на наявність хвороби Помпе використовували метод сухої плями крові [1,13].

Частоту виявлення ЛХН визначали за методом Roorthuis В. J. і співавторів [29] як співвідношення загальної кількості спостережень ЛХН до числа живонароджених за той самий період часу, у який народилися хворі на ЛХН (показник розраховували на 100 000 живонароджених; дані офіційного інтернет-ресурсу Державної статистичної служби України — www.ukrstat.gov.ua).

Таблиця 1.

Спостереження ЛХН, виявлені у період з 1995 по 2016 рр.

Захворювання	Період часу, з якого проводиться ферментативна діагностика	Кількість обтяжених сімей	Кількість виявлених хворих	Частка обтяжених сімей у групі ЛХН, %	Частка обтяжених сімей у структурі всіх ЛХН, %	
Мукополісахаридози (МПС)						
МПС I (Гурлер / Гурлер-Шейе/ Шейе) всі типи	2006	18	20	16,66	5,93	
МПС II (Хантер)	2006	33	35	32,29	10,38	
МПС IIIA (Санфіліпо А)	2007	24	25	25	7,41	
МПС IIIB (Санфіліпо В)	2006	5	5	5,2	1,48	
МПС IIIC (Санфіліпо С)	2008	2	3	2,08	0,89	
МПС IVA (Моркіо А)	2006	11	12	11,45	3,56	
МПС IVB (Моркіо В)	1995	1	1	1,04	0,29	
МПС IV (Марото-Ламі)	1995	4	4	4,16	1,18	
МПС VII (Слая)	2002	0	0	0	0	
Всього спостережень МПС		98	105	100		
Сфінголіпідоз						
МЛД	1995	26	28	15,38	8,3	
GM1-гангліозидоз	1995	25	25	14,79	7,41	
Хвороба Гоше	2001	63	65	37,27	19,28	
Хвороба Фабрі	2002	11	14	6,51	3,85	
Хвороба Краббе	2007	9	9	5,32	2,67	
GM2-гангліозидоз	Сандхоффа	1995	6	7	3,55	2,07
	Тей-Сакса	1995	12	13	7,1	3,85
Хвороба Німана-Піка	А/В	2009	10	11	5,91	3,26
	С	—*	2	2	1,18	0,59
Хвороба Вольмана	2009	5	5	2,95	1,48	
Всього сфінголіпідозів		169	179	100		
Муколіпідоз						
II типу	1995	14	14	73,6	4,15	
III типу		5	5	26,31	1,48	
Всього муколіпідозів		19	19	100		
Олігосахаридози						
α-маннозидоз	2007	3	4	25	0,59	
β-маннозидоз	2012	1	1	12,5	0,29	
Фукозидоз	2012	1	1	12,5	0,29	
Сіалідоз	2013	2	2	25	0,59	
Галактосіалідоз	2013	5	5	25	0,59	
Всього олігосахаридозів		12	13	100		
Інші ЛХН						
НЦЛ	I типу	2007	0	0	0	
	II типу	2007	21	22	84	
Глікогеноліз II типу (хвороба Помпе)		2002	5	5	16	
Всього інших ЛХН			26	27	100	
ЗАГАЛОМ...			324	343	100	

Примітка. * — діагноз встановлений у лабораторії спадкових порушень обміну речовин Медико-генетичного центру РАМН (Москва, РФ).

Частота виявлення ЛХН в Україні та інших країнах

Захворювання	Кількість спостережень, в яких встановлений діагноз ЛХН (Україна)	Період народження	Частота виявлення ЛХН на 100 000 живонароджених					
			Україна (n=343)	Чеська Республіка (n=478) [25]	Нідерланди (n=963) [18,29]	Північна Португалія (n=222) [26]	Австралія (n=470) [23]	
МПС I (всі типи)	20	1992–2014	0,18	0,72	1,19	1,33	0,9	
МПС II (Хантер)	35	1991–2013	0,32	0,43 (0,83)	0,67 (1,30)	1,09	0,62	
МПС IIIA(Санфіліпо А)	25	1998–2014	0,32	0,47	1,16	0	0,78	
МПС IIIB (Санфіліпо В)	5	1999–2009	0,1	0,02	0,42	0,72	0,43	
МПС IIIC (Санфіліпо С)	3	2000–2003	0,2	0,42	0,21	0,12	0,07	
МПС IIID (Санфіліпо D)	0	0	0	0	0,1	0	0,09	
МПС IVA (Моркіо А)	12	1984–2015	0,07	0,71	0,22	0,22	0,5	
МПС IVB (Моркіо В)	1	2005	0,23	0,02	0,14	0	0	
МПС VI (Марото-Ламі)	4	1983–2008	0,03	0,05	0,15	0,42	0,4	
МПС VII (Слая)	0	0	0	0,02	0,24	0	0,05	
Всього МПС	105	1983–2015	0,6	3,72	4,5	4,8	3,91	
МЛД	28	1982–2015	0,15	0,690	1,42	1,85	0,83	
GM1-гангліозидоз	25	1994–2015	0,25	0,26	0,41	0,62	0,24	
GM2-гангліозидоз	Сандхоффа	7	1994–2001	0,2	0,19	0,34	1,49	0,24
	Тей-Сакса	13	1996–2012	0,15	0,3	0,41	3,13	0,45
Хвороба Гоше	65	1942–2015	0,14	1,13	1,16	1,35	1,69	
Хвороба Фабрі	14	1989–2015	0,07	0,52 (1,0)	0,21 (1,0)	0,12	0,86	
Хвороба Краббе	9	1997–2016	0,23	0,4	1,35	1,21	0,5	
Хвороба Німана-Піка	Тип А/В	11	1989–2004	0,14	0,33	0,53	0,6	0,38
	Тип С	2	1997–2015	0,02	0,91	0,35	2,2	0,48
Хвороба Вольмана	5	2009	0,07	0,27	н.д.	0	0,14	
Всього сфінголіпідозів	179	1942–2015	0,36	5	6,2	12,6	5,81	
Муколіпідоз II/III	19	1990–2015	0,15	0,22	0,24	2,7	0,24	
α-маннозидоз	4	2001–2006	0,16	0,38	0,09	0,12	0,09	
β-маннозидоз	1	0	0,19	0,16	0,13	0,12	н.д.	
Фукозидоз	1	2002	0,25	0	0,05	0	н.д.	
Сіалідоз	2	2005–2014	0,04	0,02	0,07	0	0,02	
Галактосіалідоз	5	2011–2014	0,32	0	0,04	0,77	н.д.	
Аспартилглюкозамінурія	0	0	0	0	0,13	1,72	0,05	
Всього олігосахаридозів	32	2001–2014	0,49	0,56	1	2,7	0,16	
НЦЛ	I типу	0	0	0	0,19	н.д.	0,17	н.д.
	II типу	22	2003–2015	0,36	0,36	н.д.	0,07	н.д.
	інші	н.д.	н.д.	н.д.	1,74	н.д.	1,92	н.д.
Хвороба Помпе	5	2007–2013	0,14	0,37	2	0,17	0,5	
ЗАГАЛОМ...	343	1942–2015	0,7	12,16	13,95	25	10,62	

Примітка. У дужках наведено частоту виявлення ЛХН в осіб чоловічої статі.

Деякі специфічні ЛХН виявляли у групі пацієнтів, яка складалася з окремих підгруп з чітко визначеними клінічними фенотипами (наприклад, МЛД, хвороба Гоше) [1,21,29].

При розрахунку частоти виявлення хвороби Фабрі та МПС II типу враховували хворих жінок для порівняння поширення цих X-зчеплених захворювань в Україні з даними іноземних дослідників [25,32].

Результати дослідження та їх обговорення. Остаточний діагноз ЛХН встановлений у 343 хворих з 324 родин з усіх регіонів України. Лабораторія медичної генетики НДСЛ «Охматдит» — єдина в країні, в якій проводять дослідження з метою виявлення ЛХН, тому отримані нами результати певною мірою відображають реальну частоту виявлення цих захворювань в Україні.

Етапність діагностики ЛХН полягає у встановленні попереднього клінічного діагнозу на підставі комплексу виявлених синдромів, проведення в подальшому відповідних лабораторних досліджень. Лабораторна діагностика ЛХН також є поетапною: проводять різні клінічні, морфологічні, біохімічні та молекулярно-генетичні дослідження. Для ЛХН характерні генетична гетерогенність і клінічний поліморфізм. Крім того, клінічна картина більшості ЛХН є подібною, їх фенотипи виявляють за інших спадкових і набутих захворювань. Отже, визначення чітких критеріїв для формування селективних груп на етапі встановлення попереднього клінічного діагнозу є важливим для вибору протоколу подальшого лабораторного дослідження. Кожний ЛХН притаманні власні біохімічні ознаки; успішність лабораторної діагностики залежить від чітко визначеної клінічної задачі. Такий підхід є запорукою встановлення правильного діагнозу, подальшого клініко-лабораторного моніторингу хворих при ЛХН під час лікування.

Ферментативну діагностику при ЛХН в Україні застосовують з 1995 р.: на сьогоднішній день можливе визначення активності 25 ферментів лізосом у гомогенаті лейкоцитів, плазмі крові, біоптаті хоріона, культурі фібробластів шкіри, що дозволило верифікувати 30 різних захворювань (табл. 1, рис.). У 18 спостереженнях в одній родині виявлені дві ЛХН одночасно. При визначенні частки окремих захворювань у структурі ЛХН враховували кількість родин, обтяжених певною патологією, незалежно від кількості уражених сибсів.

Найбільш численними в структурі ЛХН виявилися сфінголіпідози (52%) і мукополісахаридози (30%), що відповідає даним інших дослідників [25].

Нейропатична форма сфінголіпідозів діагностована у 84 (47%) з 179 спостережень. Хвороба Гоше виявлена у 65 осіб з 63 родин, тобто у 19,4% обтяжених ЛХН сімей в Україні.

Значне місце в структурі ЛХН посідали GM1-гангліозидоз (8%) і МЛД (7%).

Мукополісахаридози становили 30% у структурі ЛХН: найчастіше виявляли синдром Хантера (34% спостережень) і синдром Санфіліппо А (24,4%), що відповідає даним інших дослідників [30,32,33].

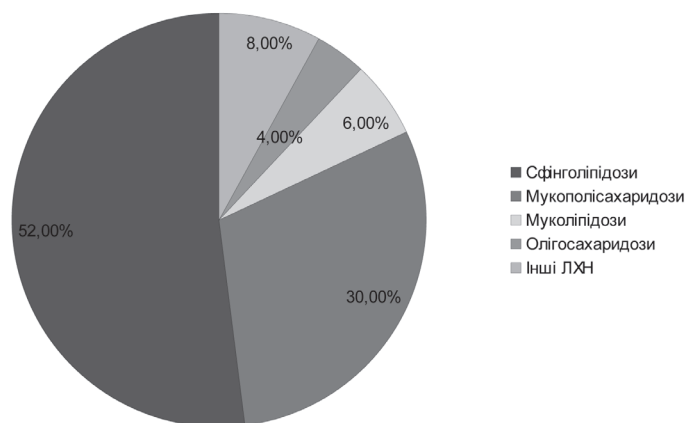


Рис. Загальна структура ЛХН (n=323). До інших ЛХН включені: нейрональний сфінголіпідоз (6,5% спостережень) і глікогеноз II типу (хвороба Помпе — відповідно 1,5% спостережень).

За результатами нашого дослідження, структура ЛХН в Україні подібна до такої в інших країнах Європи [6,18,31], водночас, частота виявлення хвороби Гоше, Фабрі, МЛД, мукополісахаридозу I типу виявилася меншою (табл. 2), ймовірно, через значний клінічний поліморфізм ЛХН і наявність великої кількості хворих дорослого віку. Інколи це зумовлює необхідність розрахунку поширення ЛХН за значний проміжок часу: так, при хворобі Гоше наймолодший пацієнт був 2014, найстарший — 1942 року народження; проте, 291 (85%) хворий на ЛХН був молодше 18 років. Зокрема, хворобу Помпе за пізнім початком, у тому числі з асимптомним перебігом, частіше виявляли у дорослих осіб [28,35]. Вікові інтервали відбору селективних груп пацієнтів для проведення подальшої лабораторної діагностики дуже важливі. Низький рівень виявлення ЛХН в регіонах і направлення пацієнтів для проведення лабораторної діагностики з метою верифікації діагнозу, особливо серед дорослого населення, є певною проблемою в Україні. Крім того, цілу низку захворювань у нашій країні почали діагностувати нещодавно, що не дозволяє достовірно визначити їх поширення.

Висновки. ЛХН — гетерогенна група захворювань, які вимагають складної поетапної клініко-лабораторної діагностики. Структура виявлених нами ЛХН цілком відповідає такій у країнах, в яких тривалий час ефективно діагностують ці захворювання. Дані щодо поширення ЛХН в Україні є попередніми і вимагають подальшого вивчення.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчити поширення більш широкого спектру ЛХН в Україні, проаналізувати помилки при їх пізній діагностиці з метою розробки та впровадження в медичну практику ефективних алгоритмів ранньої діагностики певних форм ЛХН, для яких існують ефективні методи лікування.

Автори висловлюють щиру подяку за плідну співпрацю у діагностиці ЛХН лікарям медико-генетичних центрів України, Центру орфанних захворювань, лікарям-лаборантам медико-генетичного центру НДСЛ «Охматдит», співробітникам кафедри медичної та лабораторної генетики НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України.

Література

1. Vyznachennya chastoty mazhornykh mutatsiy v heni GBA u patsiyentiv z khvoroboyu Hoshe v Ukraini / N.H. Horovenko, N.V. Olkhovych, A.M. Nedoboy, N.O. Pichkur // Tsytolohiya i henetyka. – 2007. – T. 41, № 4. – S. 41-48.
2. Horovenko N.H. Vykorystannya bioximichnykh metodiv dlya vyznachennya heterozyhotnoho nosiystva metakhromatychnoyi leykodystrofiyi / N.H. Horovenko, N.V. Olkhovych // Problemy ekolohichnoyi ta medychnoyi henetyky i klinichnoyi imunolohiyi. – 2003. – Vyp. 3 (49). – S. 35-42.
3. Horovenko N.H. Molekulyarno-henetychnyy skryninh mazhornykh mutatsiy v heni ASA u patsiyentiv z metakhromatychnoyu leykodystrofiyeyu / N.H. Horovenko, N.V. Olkhovych, N.O. Pichkur // Tsytolohyya y henetyka. – 2002. – T. 36, № 5. – S. 43-49.
4. Kliniko-laboratorni pokaznyky efektyvnosti fermentozamisnoyi terapiyi khvoroby Hoshe v Ukraini / N.V. Olkhovych, O.M. Hryshchenko, N.O. Pichkur [ta in.] // Lik. sprava. – 2011. – № 1-2. – S. 95-104.
5. Mytsyk N.Y. Dyferentsiatsiya normy ta patolohiyi metodom selektyvnoho biokhimichnoho skryninhu lizosomnykh khvorob nakopychennya, shcho suprovodzhuyutsya pidvyshchenoyu ekskretsiyeyu olihosakharydiv / N.Y. Mytsyk, N.V. Olkhovych, N.V. Horovenko // Ukr. biokhim. zhurn. – 2015. – T. 87, № 3. – S. 107-115.
6. Mytsyk N.Y. Osoblyvosti otsinky aktyvnosti b-halaktozydazy v diahnostrytsi lizosomnykh khvorob nakopychennya sered naselennya Ukrainy / N.Y. Mytsyk, N.V. Olkhovych, N.H. Horovenko // Visn. problem biolohiyi i medytsyny. – 2016. – T. 133, № 4. – S. 208-213.
7. Mytsyk N.Y. Selektivnyy biokhimichnyy skryninh lizosomnykh khvorob nakopychennya metodom tonkosharoyoyi khromatohrafiyi olihosakharydiv / N.Y. Mytsyk, N.V. Olkhovych, N.V. Horovenko // Visn. problem biolohiyi i medytsyny. – 2016. – T. 126, № 1. – S. 222-227.
8. Trofimova N.S. Vykorystannya skrynuyuchykh biokhimichnykh doslidzhen dlya rannoyi diahnostryky mukopolisakharydoziv / N.S. Trofimova, N.V. Olkhovych, N.H. Horovenko // Visn. problem biolohiyi i medytsyny. – 2015. – T. 2, Vyp. 3. – S. 245-250.
9. Trofimova N.S. Optyimizatsiya biokhimichnoyi ta molekulyarno-henetychnoyi diahnostryky mukopolisakharydozu I typu v Ukraini / N.S. Trofimova, N.V. Olkhovych, N.H. Horovenko // Dosyahnennya biolohiyi ta medytsyny. – 2014. – № 1 (23). – S. 61-65.
10. A single origin for the most frequent mutation causing late infantile metachromatic leukodystrophy / J. Zlotogora, Y. Furman-Shaharabani, A. Harris [et al.] // J. Med. Genet. – 1994. – Vol. 31, № 6. – P. 672-674.
11. Array-based gene discovery with three unrelated subjects shows SCARB2/LIMP-2 deficiency causes myoclonus epilepsy and glomerulosclerosis / S.F. Berkovic, L.M. Dibbens, A. Oshlack [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 82, № 3. – P. 673-684.
12. Beutler E. Gaucher disease / E. Beutler, G.A. Grabowski In: The metabolic and molecular basis of inherited disease; eds. C.R. Scriver, A.C. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, eds. – N.Y.: McGraw-Hill Book Co, 1995. – 7th ed. – Vol. 2. – P. 2641-2670.
13. Diagnostic efficacy of the fluorometric determination of enzyme activity for Pompe disease from dried blood specimens compared with lymphocytes-possibility for newborn screening / Z. Lukacs, P. Nieves Cobos, E. Mengel [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2010. – Vol. 33. – P. 43-50.
14. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders / Y. Guo, W. He, A.M. Boer [et al.] // J. Inher. Metab. Dis. – 1995. – Vol. 18. – P. 717-722.
15. Grabowski G.A. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: principles, practice, and prospects / G.A. Grabowski, R.J. Hopkin // Ann. Rev. Gen. Hum. Genet. – 2003. – Vol. 4. – P. 403-436.
16. Hartree EF. Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response / E.F. Hartree // Ann. Biochem. – 1972. – Vol. 48, № 4. – P. 422-427.
17. Identification of 16 sulfamidase gene mutations including the common R74C in patients with mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo A) / S. Bunge, H. Ince, C. Steglich [et al.] // Hum. Mutat. – 1997. – Vol. 10. – P. 479-485.
18. Identification of a common mutation (R245H) in Sanfilippo A patients from the Netherlands / B. Weber, J.J.P. van de Kamp, W.J. Kleijer [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 1998. – Vol. 21. – P. 416-422.
19. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey / C. Dionisi-Vici, C. Rizzo, A.B. Burlina [et al.] // J. Pediatr. – 2002. – Vol. 140, № 3. – P. 321-327.
20. Jalanko A. Neuronal ceroid lipofuscinoses / A. Jalanko, T. Braulke // Biochim. Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1793, № 4. – P. 697-709.
21. Mistry P.K. The glucocerebrosidase locus in Gaucher's disease: molecular analysis of lysosomal enzyme / P.K. Mistry, T.M. Cox // J. Med. Genet. – 1993. – Vol. 30. – P. 889-894.
22. Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy / A. Polten, A.L. Fluharty, C.B. Fluharty [et al.] // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324, № 1. – P. 18-22.
23. Mutations c.459+1G>A and p.P426L in the ARSA gene: prevalence in metachromatic leukodystrophy patients from European countries / A. Lugowska, O. Amaral, J. Berger [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2005. – Vol. 86. – P. 353-359.
24. Novel mutations in arylsulfatase A gene in three Ukrainian families with metachromatic leukodystrophy / N.V. Olkhovich, N. Takamura, N.A. Pichkur [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2003. – Vol. 80, № 3. – P. 360-363.
25. Poupětová H. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations / H. Poupětová, J. Ledvinová, L. Berná // J. Inherit. Metab. Dis. – 2010. – Vol. 33, № 4. – P. 382-396.
26. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal / R. Pinto, C. Caseiro, M. Lemos [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2004. – Vol. 12, № 2. – P. 87-92.
27. Prevalence of lysosomal storage disorders / P.J. Meikle, J.J. Hopwood, A.E. Clague, W.F. Carey // J.A.M.A. – 1999. – Vol. 281, № 3. – P. 249-254.
28. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: a Spanish cohort / E. Gutiérrez-Rivas, J. Bautista, J.J. Vhlchez [et al.] // Neuromusc. Disord. – 2015. – Vol. 25. – P. 548-553.
29. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands / B.J. Poorthuis, R.A. Wevers, W.J. Kleijer [et al.] // Hum. Genet. – 1999. – Vol. 105, № 1-2. – P. 151-156.
30. The prevalence of and survival in mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK / D. Moore, M.J. Connock, E. Wraith, C. Lavery // Orphanet. J. Rare Dis. – 2008. – Vol. 3. – P. 24.
31. Trofimova N.S. Specificities of Sanfilippo A syndrome laboratory diagnostics / N.S. Trofimova, N.V. Olkhovych, N.G. Gorovenko // Biopolymers Cell. – 2014. – Vol. 30, № 5. – P. 388-393.
32. Types I and III Gaucher disease in Poland: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations / A. Tyłki-Szymanska, G. Millat, I. Maire, B. Czartoryska // Eur. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 4. – P. 334-337.
33. Wenger D.A. Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases / D.A. Wenger, S. Coppola, Liu Shu-Ling // Arch. Neurol. – 2003. – Vol. 60. – P. 322-328.

34. Wenger D.A. Screening for lysosomal disorders. Techniques in diagnostics of human biochemical genetics / D.A. Wenger, C. Williams. – N.Y.: Wiley-Liss, 1991. – P. 587-619.
35. Yin-Hsiu Chien Pompe Disease: early diagnosis and early treatment make a difference / Yin-Hsiu Chien, Wuh-Liang Hwu, Ni-Chung Lee // *Pediatr. Neonatol.* – 2013. – Vol. 54. – P. 219-227.

УДК 6-16.056.7-07

ЛІЗОСОМНІ ХВОРОБИ НАКОПИЧЕННЯ В УКРАЇНІ

Пічкур Н. О., Ольхович Н. В., Горовенко Н. Г.

Резюме. Лізосомні хвороби накопичення (ЛХН) – група (близько 60) спадкових моногенних захворювань. Для ЛХН характерне мультисистемне ураження різних органів і систем, зокрема, ЦНС. Для лікування певних ЛХН розроблені лікарські засоби, його ефективність залежить від ранніх діагностики та початку терапії. Розробка методів масового скринінгу з метою виявлення ЛХН триває; вивчення частоти виявлення ЛХН в популяції є важливим етапом створення системи медичної допомоги таким хворим. Вперше в Україні проаналізовані всі підтверджені спостереження ЛХН в період з 1995 по 2016 рр.

Ключові слова: лізосомні хвороби накопичення; біохімічна, молекулярно-генетична діагностика.

УДК 6-16.056.7-07

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ В УКРАИНЕ

Пичкур Н. А., Ольхович Н. В., Горовенко Н. Г.

Резюме. Лизосомные болезни накопления (ЛБН) – группа (около 60) наследственно обусловленных моногенных заболеваний. Для ЛБН характерно мультисистемное поражение различных органов и систем, в том числе, ЦНС. Для лечения некоторых ЛБН разработаны лекарственные препараты, его эффективность напрямую зависит от ранней диагностики и начала терапии. Методы массового скрининга с целью выявления ЛБН активно разрабатываются; изучение частоты выявления ЛБН в популяции – важный этап создания системы медицинской помощи таким пациентам. Впервые в Украине проанализированы все подтвержденные наблюдения ЛБН в период с 1995 по 2016 гг.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления; биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика.

UDC 6-16.056.7-07

LYSOSOMAL STORAGE DISEASES IN UKRAINE

Pichkur N. A., Olkhovich N. V., Gorovenko N. G.

Abstract. Lysosomal storage diseases (LSD) – is a large group of monogenic metabolic disorders (about 60), inherited mainly by the autosomal recessive type; most of them – are serious diseases with progressive flow that cause severe disability and early death of the patients.

LSD are characterized by accumulation of enzymes substrates or products of their incomplete degradation and segregated cytoplasmic components, etc. in different cells and tissues and it causes many disorders. Depending on the accumulated substrate nature, the following LSD are distinguished: mucopolysaccharidosis, sphingolipidosis, mucopolipidosis, oligosaccharidosis, etc. Certain LSD clinical flow depends on the pathological process type and location, accumulated biochemical substrate nature, and is usually multisymptomatic. Within one nosological form various phenotypes are found: from “soft” to severe; first symptoms of the disease may be nonspecific, reminiscent of other, more common diseases. Most LSD require complex stage-by-stage clinical and laboratory diagnostics.

Until recently almost all LSD considered as incurable; specific correction methods were successfully developed and introduced into medical – it has become one of the most significant achievements in a worldwide medical science of recent decades. Recently, significantly expanded range of LSD laboratory diagnostics gained unique experience in clinical identification of their various forms that significantly influenced on the disease incidence revealing, allowed to analyze epidemiological indicators, to develop effective measures for early diagnosis optimization.

LSD enzyme diagnostics in Ukraine is used since 1995: today it is possible to determine the activity of 25 enzymes in homozygous leukocytes, blood plasma, chorionic biopsy, skin fibroblasts cells culture that allowed to verify 30 different diseases. Each LSD has its own biochemical characteristics. The laboratory diagnostics success depends on a clear definition of a clinical problem. This approach is a key to correct diagnosis, further clinical and laboratory monitoring during LSD treatment.

Data of the complex clinical and laboratory examination of patients with different forms of LSD provided in the National Specializes Children Hospital “Okhmatdit” in the period 1995–2016 have been analyzed. LSD was diagnosed in 343 patients from 324 families from all regions of Ukraine. For LSD laboratory diagnostics we selected patients with multisymptomatic clinical picture which were grouped on the basis of certain organs and systems disorders; for each group phase-based research protocols were used.

The most numerous in LSD structure were sphingolipidosis (52%) and mucopolysaccharidosis (30%); a significant place took GM1-gangliosidosis (8%) and metachromatic leukodystrophy (7%). According to our research, LSD structure in Ukraine is similar to other European countries, but in the same time the incidence of Gaucher and Fabry disease, metachromatic leukodystrophy, mucopolysaccharidosis type I was lower, probably due to LSD significant clinical polymorphism and a large number of adult patients.

In the future we are planning to study LSD prevalence in Ukraine, to analyze the mistakes in their late diagnostics in order to develop and implement in the medical practice effective early diagnostic algorithms for certain forms of LSD, for which there are effective methods of treatment.

Keywords: lysosomal storage diseases; biochemical, molecular and genetic diagnostics.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 27.07.2017 року