

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2024 №10.2

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI AXBOROTNOMASI



ВЕСТНИК ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе

редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: А.Х. Жураев

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации

Регистрационное свидетельство 02-00128

Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013года

реестром ВАК в раздел медицинских наук

Рукописи, оформленные в соответствии

с прилагаемыми правилами, просим направлять

по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,

Главный учебный корпус ТМА,

4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА.

100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

Вестник ТМА №10. 2, 2024

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. А.К. Шадманов

Заместитель главного редактора

проф. О.Р.Тешаев

Ответственный секретарь

проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

проф. Жае Вук Чои (Корея)

акад. Каримов Ш.И.

проф. Татьяна Силина (Украина)

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Людмила Зуева (Россия)

проф. Метин Онерчи (Турция)

проф. Ми Юн (Корея)

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

проф. Саша Трескач (Германия)

проф. Шайхова Г.И.

Члены редакционного совета

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Хамдамов Б.З. (Бухара)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Маматкулов Б.М. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

Herald TMA №10. 2, 2024

EDITORIAL BOARD

Editor in chief

prof. A.K. Shadmanov

Deputy Chief Editor

prof. O.R. Teshaev

Responsible secretary

prof. F.Kh. Inoyatova

EDITORIAL TEAM

academician Alyavi A.L.

prof. Bilalov E.N.

prof. Gadaev A.G.

prof. Jae Wook Choi (Korea)

academician Karimov Sh.I.

prof. Tatyana Silina (Ukraine)

academician Kurbanov R.D. prof. Lyudmila Zueva (Russia)

prof. Metin Onerc (Turkey)

prof. Mee Yeun (Korea)

prof. Najmutdinova D.K.

prof. Salomova F.I.

prof. Sascha Treskatch (Germany)

prof. Shaykhova G.I.

EDITORIAL COUNCIL

DSc. Abdullaeva R.M.

prof. Akilov F.O. (Tashkent)

prof. Allaeva M.D. (Tashkent)

prof. Khamdamov B.Z. (Bukhara)

prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)

prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)

prof. Mamatkulov B.M. (Tashkent)

prof. Okhunov A.A. (Tashkent)

prof. Parpieva N.N. (Tashkent)

prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)

prof. Khamraev A.A. (Tashkent)

prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)

prof. Shagzatova B.X. (Tashkent)

*Journal edited and printed in the computer of Tashkent
Medical Academy editorial department*

Editorial board of Tashkent Medical Academy

Head of the department: M.N. Aslonov

Russian language editor: O.A. Kozlova

Uzbek language editor: M.G. Fayzieva

English language editor: A.X. Juraev

Corrector: Z.T. Alyusheva

Organizer: Tashkent Medical Academy

*Publication registered in editorial and information
department of Tashkent city*

Registered certificate 02-00128

*Journal approved and numbered under the order 201/3 from 30 of
December 2013 in Medical Sciences department of SUPREME ATTESTATION*

COMMISSION

COMPLETED MANUSCRIPTS PLEASE SEND following address:

*2-Farobiy street, 4 floor room 444. Administration building of TMA.
Tashkent. 100109, Toshkent, ul. Farobi, 2, TMA bosh o'quv binosi, 4-qavat,
444-xona.*

Contact number: 71- 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru. rio@tma.uz

Format 60x84 1/8. Usl. printer. l. 9.75.

Listening means «Cambria».

Circulation 150.

Negotiable price

Printed in TMA editorial and publisher department risograph

2 Farobiy street, Tashkent, 100109.

Шамсиддинова М.А., Алимходжаева Ф.Р., Шамансуров Ш.Ш., Шарипова М.К., Курбанова В.В., Кутлымуратова Ф.К., Туйчибаева Н.М. ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНА SMN1 У ПЛОДА В СЕМЬЯХ ВЫСОКОГО РИСКА ПО СМА	Shamsiddinova M.A., Alimhodjaeva Ph.R., Shamansurov Sh.Sh., Sharipova M.K., Kurbanova V.V., Kutlimurstova Ph.K., Tuychibaeva N.M. PRENATAL DIAGNOSIS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY: CLINICAL EXPERIENCE OF MOLECULAR GENETIC EXAMINATION OF THE SMN1 GENE IN THE FETUS IN FAMILIES AT HIGH RISK FOR SMA	212
Шарипова Н.М. МУДДАТДАН ОЛДИНГИ ТУҒРУҚ ВА УНИНГ КЕЛИБ ЧИҚИШИГА ЕТАКЛОВЧИ ОМИЛЛАР	Sharipova N.M. PREMATURE BIRTH AND FACTORS LEADING TO ITS OCCURRENCE	218
Шомиров Д.А., Надырханова Н.С. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АУТОАНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ПРОЛАПСОМ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ	Shomirov D.A., Nadyrkhanova N.S. DYNAMICS OF CHANGES IN AUTOANTIBODIES IN BLOOD SERUM IN WOMEN WITH GENITAL PROLAPSE AFTER HISTERECTOMY	221
Yuldasheva D.Y., Saloxova D.Q. TUG'RUQ INDUKSIYASIDA AKUSHERLIK TAKTIKASINI TAKOMILLASHTIRISH	Yuldasheva D.Yu., Salokhova D.K. IMPROVING OBSTETRIC TACTICS FOR LABOR INDUCTION	223
Юсупбаев Р.Б., Гафурова Н.О. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ФЕТО-ФЕТАЛЬНОГО ТРАНСФУЗИОННОГО СИНДРОМА	Yusupbaev R.B., Gafurova N.O. FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE PLACENTA AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF FETO-FETAL TRANSFUSION SYNDROME	227
Yusupbaev R.B., Rakhimbaev T.S. A CLINICAL CASE OF MINIMALLY INVASIVE INTRAUTERINE NEPHROAMNIAL SHUNTING OF THE FETAL KIDNEY WITH URETEROHYDRONEPHROSIS	Yusupbayev R.B., Rahimbayev T.S. URETEROGIDRONEFROZ KUZATILGAN HOMILADA MINIMAL INVAZIV NEFROAMNIAL SHUNT QOYILGAN KLINIK HOLATI	233
Юсупбаев Р.Б., Хамдамова Д.С. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕЗУС-КОНФЛИКТНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ: РОЛЬ ИММУНОГЛОБУЛИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ	Yusupbaev R.B., Khamdamova D.S. IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF RHESUS-CONFLICT PREGNANCY: ROLE OF IMMUNOGLOBULIN IN PREVENTION AND TREATMENT	237
Юсупбаев Р.Б., Эшонова К.Г., Нишанова Ф.П. ВЛИЯНИЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	Yusupbaev R.B., Eshonova K. G., Nishanova F.P. THE IMPACT OF PREECLAMPSIA ON THE FETOPLACENTAL COMPLEX DURING PREGNANCY	241
Юсупов У.Ю., Аллаёров Б.К. РЕЗУЛЬТАТЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2	Yusupov U.Yu., Allayorov B.K. RESULTS OF THE MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY DUE TO PNEUMONIA CAUSED BY SARS-COV-2	245
ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	HYGIENE, SANITATION AND EPIDEMIOLOGY	
Султанмуратова Г.У., Матьякубова С.А. ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ ДЕВУШЕК РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ	Sultanmuratova G.U., Matyakubova S.A. NUTRITIONAL CHARACTERISTICS OF GIRLS OF EARLY REPRODUCTIVE AGE IN KHOREZM REGION	248
ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	HELPING A PRACTITIONER	
Naila Ambreen Syeda Batool Mazhar, Shagufta Yasmeen GLANZMANN'S THROMBASTHENIA: A CASE REPORT	Naila Ambreen Syeda Batool Mazhar, Shagufta Yasmeen GLANZMANNING TROMBBATENIYASI: KLINIK HOLAT	252
Yuldashev S.K., Khikmatullaeva M.R. ISTHMOCELE: WHEN CESAREAN SECTION IS BOTH THE PROBLEM AND THE SOLUTION	Yuldashev S.K., Xikmatullaeva M.R. ISTMOSELE: KESARCHA KESISH – BU HAM MUAMMO, HAM YECHIM	254

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНА SMN1 У ПЛОДА В СЕМЬЯХ ВЫСОКОГО РИСКА ПО СМА

Шамсиддинова М.А., Алимходжаева Ф.Р., Шамансуров Ш.Ш., Шарипова М.К., Курбанова В.В., Кутлымуратова Ф.К., Туйчибаева Н.М.

SPINAL MUSHAK ATROFIYASINI PRENATAL TASHXISLASH: SMA BUYICHA XAVFI YUKORI BULGAN OILALARDA SMN1 GENNI MOLEKULAR-GENETIK TEKSHIRUVLARNI UTKAZISH KLINIK TAJRIBASI

Shamsiddinova M.A., Alimxo'jaeva F.R., Shamansurov Sh.Sh., Sharipova M.K., Qurbonova V.V., Qutlymuratova F.K., To'ychiboyeva N.M.

PRENATAL DIAGNOSIS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY: CLINICAL EXPERIENCE OF MOLECULAR GENETIC EXAMINATION OF THE SMN1 GENE IN THE FETUS IN FAMILIES AT HIGH RISK FOR SMA

Shamsiddinova M.A., Alimhodjaeva Ph.R., Shamansurov Sh.Sh., Sharipova M.K., Kurbanova V.V., Kutlimurstova Ph.K., Tuychibaeva N.M.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребёнка

Maqsad: SMN1 genining 7-eksonining homozigot delesiya bilan zarar ko'rgan oilalarda o'murtqa mushak atrofiyasi 5q (SMA 5q) ning prenatal molekulyar genetik tekshiruvini tavsiflash. **Material va usullar:** 22 ta homila tekshirildi, ulardan 4 tasida homozigotli delesiya bilan o'murtqa mushak atrofiyasi, 11 tasida geterozigotali delesiya, 7 tasida SMN1 genining 7-eksoni delesiya yo'qligi aniqlandi. **Natijalar:** tekshirilgan homilalarda SMN1 genining 7-eksonining nusxalari soni Mendelning autosomal retsessiv meros qonuniga muvofiq taqsimlangan, bu bemor namunasi to'g'riligini va molekulyar genetik tekshiruvning to'g'ri natijalarini ko'rsatadi. Orqa miya mushaklari atrofiyasi 5q bo'yicha prenatal tekshiruv natijasida zararlangan bolaning tug'ilishining oldi olindi. **Xulosa:** orqa miya mushaklari atrofiyasi xavfi yuqori bo'lgan oilalarda homilaning prenatal tekshiruvini o'tkazish algoritmi taklif qilindi.

Kalit so'zlar: orqa miya mushaklari atrofiyasi, SMN geni, prenatal tashxis, MLPA, PCR, xromosoma patologiyasi.

Objective: To describe prenatal molecular genetic testing of spinal muscular atrophy 5q (SMA 5q) in families burdened with homozygous deletion of exon 7 of the SMN1 gene. **Material and methods:** 22 fetuses were examined, of which 4 cases of spinal muscular atrophy with homozygous deletion, 11 cases with heterozygous deletion and 7 cases without deletion of exon 7 of the SMN1 gene were identified. **Results:** The number of copies of exon 7 of the SMN1 gene in the examined fetuses is distributed according to the law of autosomal recessive inheritance of Mendel, which indicates the correctness of the patient sample and the correct results of molecular genetic testing. As a result of prenatal examination for spinal muscular atrophy 5q, the birth of a sick child was prevented. **Conclusions:** An algorithm for prenatal examination of the fetus in families at high risk for spinal muscular atrophy is proposed.

Key words: spinal muscular atrophy, SMN gene, prenatal diagnostics, MLPA, PCR, chromosomal pathology.

В последние годы руководство Республики Узбекистан уделяет большое внимание диагностике и лечению детей с орфанными заболеваниями, большую часть из которых составляют наследственные моногенные заболевания с различным типом наследования. Таргетная терапия орфанных заболеваний, направленная на улучшение качества и продолжительности жизни, в основном требует пожизненного приема препаратов и социальной поддержки. Дорогостоящая таргетная терапия и реабилитация детей с орфанными заболеваниями тяжёлым грузом ложатся на плечи семьи пациента и государства, и в целом требуют больших материальных затрат.

Одними из таких заболеваний являются спинальные мышечные атрофии (СМА) – клинически и генетически гетерогенная группа тяжёлых наследственных нервно-мышечных заболеваний. Самым распространённым вариантом СМА является проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q (СМА 5q), на долю которой приходится до 85% случаев СМА.

Заболеваемость СМА 5q оценивается на уровне 1 на 6-11 тыс., или приблизительно 7,8-10 на 100 тыс. живых новорожденных. Примерная панэтническая частота заболевания составляет 1 на 11 тыс. населения [15]. Частота носительства мутации в гене SMN1 достаточно высока и варьирует от 1:38 до 1:70 [15], что имеет большое значение в связи с распространённостью кровнородственных браков в нашей республике.

СМА 5q – болезнь, характеризующаяся стремительной преждевременной гибелью α-мотонейронов передних рогов спинного мозга [6,8,18], что приводит к тотальной мышечной гипотонии, атрофии мышц, вялому параличу и летальному исходу. СМА 5q является одной из ведущих причин тяжёлой инвалидизации и ранней детской смертности от генетических заболеваний.

Развитие СМА 5q обусловлено мутациями в гене SMN1 (сокращ. от англ. survival motor neuron), кодирующем белок выживаемости мотонейронов (рис. 1). Ген SMN1 картирован на хромосоме 5 в локусе 5q12.2-q13.3 и имеет центромерную копию (SMN2) (рис. 2). Ген SMN2

также продуцирует полноразмерный функциональный белок, но в относительно малых количествах (до 10%). Основным типом мутаций в гене SMN1 являются гомозиготные делеции экзонов 7 или 7-8, которые выявляются у 95% пациентов. Остальные 5% пациентов являются компаунд-гетерозиготами по делеции в одной копии гена SMN1 и точковой мутации в другой, крайне редко – компаунд-гетерозиготами по двум минорным мутациям [17].

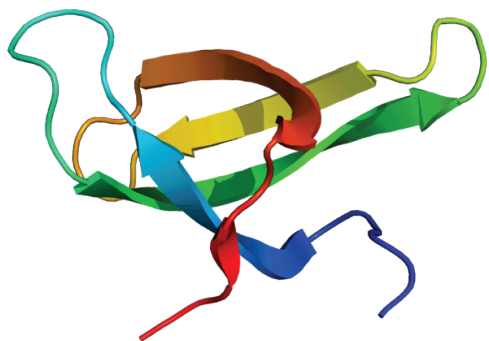


Рис. 1.

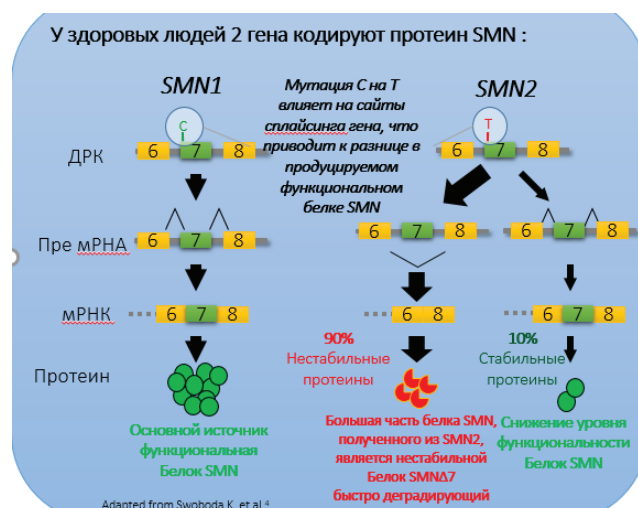


Рис. 2.

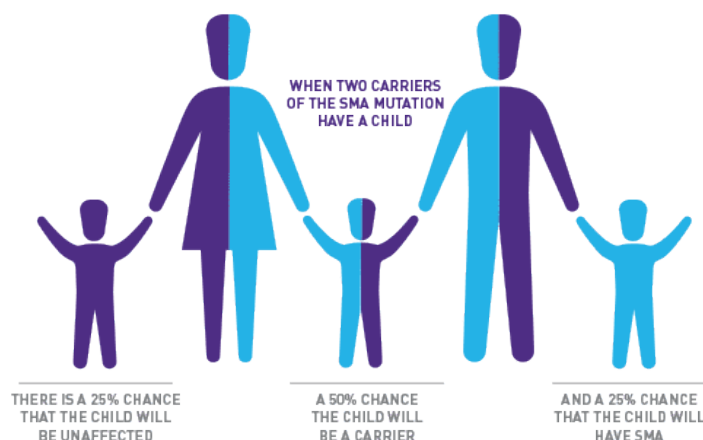


Рис. 3.

- СМА I типа (инфантильная форма, болезнь Верднига – Гоффмана) (OMIM#253300), которая является наиболее распространенной формой СМА (50-60%

СМА 5q является аутосомно-рецессивным заболеванием, риск которого в популяции увеличивают кровнородственные. Высокая распространенность СМА зарегистрирована в развивающихся странах, таких как Пакистан, Египет, Иран и Саудовская Аравия, где уровень родственных браков самый высокий [3,10-12]. В Иране один из самых высоких в мире уровень кровного родства среди брачующихся. Высокий процент кровнородственных браков, наблюдаемый в Узбекистане, также является возможной причиной высокой смертности среди новорожденных от СМА.

Аутосомно-рецессивное наследование заболеваний – вид наследования, при котором генетически обусловленная болезнь проявляется в том и только в том случае, если «дефектный» ген был унаследован от обоих родителей и при этом не содержится в половых (X и Y) хромосомах. Во всех случаях аутосомно-рецессивного наследования, если оба родителя несут дефектный ген, по законам Менделя вероятность того, что дети, как и их родители, будут носителями мутантного гена составляет 50%, вероятность рождения ребёнка без мутации – 25%, вероятность рождения больного ребёнка – 25% [2]. При этом генные болезни этого типа наследования с одинаковой частотой встречаются как у мужчин, так и у женщин [1] (рис. 3).

СМА 5q подразделяется на пять типов в зависимости от степени тяжести симптомов, возраста проявления первых клинических симптомов заболевания, наивысшего достигнутого двигательного уровня и генотипа [14].

- СМА 0 типа (пренатальная, внутриутробная) с послеродовой асфиксией является врожденной и при рождении проявляется выраженной слабостью, гипотонией, и респираторным дистрессом. В анамнезе могут быть ограничения движений плода в утробе матери, врожденные контрактуры суставов, арефлексия и дефект межпредсердной перегородки. У пациентов со СМА 0 типа наблюдаются тяжелые респираторные нарушения, дети умирают в течение первых шести месяцев жизни [4].

случаев), проявляется в начале первых шести месяцев жизни, с выраженной слабостью и генерализованной гипотонией, слабыми двигательными способностями,

арефлексией, затруднением при кормлении, глотании и дыхании, преждевременной смертью в течение 24 месяцев жизни [5].

- У пациентов со СМА II типа (хроническая СМА, болезнь Дубовица) (OMIM#253550) двигательные симптомы обычно появляются после первых 6 месяцев жизни. Дети со СМА II могут достигать двигательных показателей медленно и только при поддерживающем уходе, они могут достичь способности сидеть самостоятельно. Более того, они могут стоять с поддержкой, но никогда не смогут ходить без посторонней помощи [7].

- Симптомы СМА типа III (юношеская форма, болезнь Кугельберга-Веландер) (OMIM#253400) начинаются после 18 месяцев и старше. У пациентов наблюдается прогрессирующая слабость проксимальных мышц, ноги поражены более выражено, чем руки [9]. Со временем возможна потеря навыков самостоятельной ходьбы. Продолжительность жизни нормальная.

- СМА IV типа (взрослая) (OMIM#271150) является наименее распространенной формой СМА (<5% случаев), продолжительность всей жизни нормальная [4]. СМА IV была добавлена к этой классификации для описания пациентов с легким течением и началом в зрелом возрасте (>18 лет). В эту группу входят пациенты, которые могут ходить во взрослом возрасте и не имеют проблем с дыханием и питанием [13].

«Золотым стандартом» молекулярно-генетического исследования при СМА 5q является количественный анализ – анализ количества копий генов SMN1 и SMN2. Данное исследование проводится методами ПЦР в реальном времени или количественного MLPA-анализа. Диагноз подтверждается при обнаружении делеции экзона 7 или 7-8 в гомозиготном состоянии (т.е. в обеих копиях гена). Наличие 1 копии 7 экзона гена SMN1 определяется как делеция в гетерозиготном состоянии, что подтверждает статус носителя СМА, или при наличии клинических симптомов СМА требует дальнейшего обследования на точечные мутации. Обнаружение патогенной мутации во второй копии гена SMN1 подтверждает диагноз СМА. Поиск точечных мутаций в гене SMN1 выполняется методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру пациентам с выявленной делецией в гетерозиготном состоянии с целью установления диагноза [16].

В настоящее время согласно Постановлению Президента №217 от 25.04.2022 г. «О мерах по созданию системы оказания медико-социальной помощи и бесплатной доставки лекарственных средств больным детям с диагнозом «спинальная мышечная атрофия» в нашей стране реализуется ряд мер, направленных на патогенетическое лечение детей со СМА 5q, а также профилактику и предупреждение рождения детей с этой патологией.

Цель исследования

Описание пренатального молекулярно-генетического тестирования спинальной мышечной атрофии 5q (СМА 5q) в семьях,отягощенных по гомозиготной делеции 7 экзона гена SMN1.

Материал и методы

Пренатальная диагностика в 20 семьях (22 плода) с наличием в семейном анамнезе хотя бы одного ре-

бенка с гомозиготной делецией гена SMN1 (экзон 7) в период с января 2022 г. по июнь 2024 г. Наша когорта была выбрана из семей, имеющих детей со СМА с выявленной гомозиготной делецией 7 или 7-8 экзонов гена SMN1, состоящих на учёте в Республиканском и региональных центрах «Скрининг матери и ребёнка». СМА в этих семьях диагностировали на основании клинической картины заболевания и результатов генетического тестирования гена SMN. У всех родителей в этих семьях были проведены генетические исследования на носительство СМА. Необходимые исследования назначались врачом-генетиком в ходе консультирования семьи и проводились с согласия обоих супругов. В случае выявления патологической мутации у плода решение о прерывании или пролонгировании беременности принималось семьей самостоятельно.

Пренатальная биопсия и экстракция ДНК. Для отбора биоматериала плода проведена инвазивные процедуры: биопсия ворсин хориона (11-15 нед.) и амниоцентез (16-20 нед.). Образцы ворсин хориона были препарированы под микроскопом, была отобрана ткань плода для выделения ДНК. Чтобы получить наилучшие результаты, ДНК из рассеченных ворсин хориона и образцов околоплодных вод выделяли немедленно после отбора проб, используя протеиназу К (ПК) согласно стандартному протоколу. Из-за низкого содержания фетальных клеток образцы околоплодных вод до выделения ДНК центрифугировали (2000 об/мин, 5 мин); полученный супернатант (приблизительно 9 мл) удалили, оставшаяся часть осевших фетальных клеток ресуспендируются примерно в 1 мл оставшейся жидкости. Эти процедуры направлены на повышение концентрации клеток плода в амниотической жидкости и увеличении количества ДНК, полученного после экстракции. Рассеченные ворсины хориона и извлеченные из амниотической жидкости клетки плода инкубировали в течение ночи при 50°C ПК и следовали протоколу выделения ДНК на следующий день. Образцы крови, взятые у матери, были либо немедленно обработаны, либо сохранены при -20°C для последующего анализа.

Молекулярно-генетический анализ экзонов 7 и 8 гена SMN1. Геномную ДНК выделили из крови матери и биоматериала плода (ворсины хориона и амниотическая жидкость) с использованием стандартного протокола экстракции ДНК. Определение количества копий 7 или 7-8 экзонов генов SMN1 и SMN2 проводили методом ПЦР в реальном времени или с помощью количественной мультиплексной лигазозависимой амплификацией зонда (MLPA). Анализ MLPA для молекулярной диагностики СМА основан на наборе, содержащем несколько зондов для критического участка СМА, включая специфические зонды для генов SMN1 и SMN2. Благодаря специфическому набору зондов анализ MLPA способен выявлять копии генов SMN1 и SMN2. Как следствие, могут быть обнаружены как гомозиготные, так и гетерозиготные делеции или превращение SMN1 в SMN2, что позволяет диагностировать пораженных лиц или здоровых носителей. Кроме того, оценка числа копий SMN2 может дать полезную информацию для оценки корреляции генотипа и фенотипа. Одновременный анализ различных последователь-

ностей в критической области SMA и за ее пределами уменьшает риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Материнскую контаминацию исключили с помощью AG1 и CAT1 полиморфные внутригенные маркеры в критической области SMA.

Диагностика хромосомных патологий плода.

Анеуплоидии исследовали с помощью мультиплексных анализов на основе ДНК для быстрого пренатального определения статуса анеуплоидии для трех наиболее распространенных жизнеспособных аутосомных трисомий и половых хромосом X и Y. Использован метод количественной флуоресцентно-полимеразной цепной реакции (QF-ПЦР). Используя ПЦР-амплификацию, праймеры, меченные флуоресцентным красителем, нацелены на высокополиморфные области последовательности ДНК, называемые короткими tandemными повторами (STR), которые расположены на интересующих хромосомах. Каждый целевой маркер STR специфичен для хромосомы, на которой он расположен, поэтому количество копий маркера STR может служить диагностическим показателем количества копий хромосомы. Были выбраны информативные STR-маркеры, которые демонстрируют высокую гетерогенность, поэтому число копий можно легко определить. ПЦР-амплификацию 2,5 мкл (1,25-10 нг) экстрагированной ДНК проводили в 10 мкл реакционной смеси Aneuploidy Kit. ПЦР-амплификацию проводили при 95°C в течение 15 мин с последующими 26 циклами денатурации по 30 с при 95°C, отжигом в течение 1 мин 30 с при 59°C и элонгацией в течение 1 мин 30 с при 72°C на заключительном этапе удлинения в течение 30 мин при 72°C. Продукты ПЦР дополнительно готовили для анализа фрагментов. 3 мкл образца ПЦР-продукта объединяли с 15 мкл смеси стандартного размера и Hi-Di формамида. Продукт ПЦР денатурировали путем нагревания планшета в термоциклере при 94°C в течение 3 мин и при 4°C в течение 30 с. Продукты денатурации затем загружали в прибор для капиллярного электрофореза.

Было выполнено профилирование структурных и числовых генетических вариаций, которые, как известно, влияют на представление фенотипа, включая хромосомные aberrации, такие как дупликации, делеции, несбалансированные перестройки и копировально-нейтральные события отсутствия гетерозиготности (АОН), связанные с генетическими заболеваниями, методом aCGH (комплексное геномное профилирование на основе массивов). Этот метод использует анализ хромосомных aberrаций с высоким разрешением, осуществляемый с использованием микрочипов, содержащих высокую плотность более 850 тыс. эмпирически выбранных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в 3262 дозозависимых генах, охватывающих весь геном. 4 мкл экстрагированной геномной ДНК амплифицировали с помощью ДНК-полимеразы phi29 (инкубировали 20-24 ч при 37°C), затем фрагментировали 25 мкл фермента FMS (инкубировали 1 ч при 22°C), осаждали буфером PM1 (центрифугировали при 3000 g при 4°C в течение 20 мин), ресуспендировали и гибридизовали на микроматрице с буфером PB2 (инкубировали при 48°C в течение 16-24 ч в печи для гибридизации). После промывки микрочипов 100% этанолом, буфером PB1 и дистиллированной водой гибридизованную ДНК окрашивали буферами RA1, LX1, LX2, EML, XC3. Окрашенные микрочипы затем сканировали на сканирующем приборе для микрочипов в течение 72 ч.

Результаты

Для пренатального прогнозирования в 20 семьях,отягощенных по СМА 5q, были проведены инвазивные процедуры с целью забора биоматериала плода для последующего молекулярно-генетического тестирования. В 2 семьях было обследовано по 2 беременности, в целом всего было обследовано 22 плода. По результатам исследования количества копий 7 экзона гена SMN1 в 31,8% выявлено по 2 копии, в 50% – по 1 копии, в 18,2% – 0 копий (таблица).

Таблица

Распределение обследованных плодов в зависимости от клинического прогноза

Кол-во копий 7 экзона SMN1	Клинический прогноз	Кол-во обследованных плодов, абс. (%)
0	больные с СМА	4 (18,2)
1	здоровый носитель СМА	12 (50)
2	здоровый	7 (31,8)
Всего плодов	22	
Всего семей	20	

У 4 плодов диагностирован высокий риск развития заболевания – гомозиготная делеция 7 экзона гена SMN1. В 3-х семьях родители приняли решение прервать беременность, 1 семья от прерывания беременности отказалась. Постнатально ребёнок был обследован с помощью метода MLPA: была подтверждена гомозиготная делеция 7-8 экзонов SMN1 и по 2 копии 7-8 экзонов SMN2, по совокупности генетического обследования и клинической картины заболевания выставлен диагноз СМА I типа. Семье была предложена патогенетическая терапия ребёнка, но от терапии семья отказа-

лась, ребёнок длительное время находится в отделении интенсивной терапии и реанимации на ИВЛ.

Семьям, у плодов которых выявлено по 1 копии 7 экзона гена SMN1 (статус здорового носителя СМА 5q), показано пролонгирование беременности, но с рекомендациями для будущего ребёнка – планировать беременность и обязательно проводить скрининг на носительство СМА у будущего партнера.

В семьях, у плодов которых выявлено по 2 копии 7 экзона гена SMN1 (статус здоровый ребенок), показа-

но пролонгирование беременности, риск рождения потомства со СМА у будущего ребёнка низкий.

В случае пролонгирования беременности всем родившимся детям постнатально проведена молекулярно-генетическая диагностика на выявление мутаций гена SMN1, во всех случаях пренатальный статус плода был подтверждён.

При молекулярно-генетическом обследовании на СМА 5q одновременно проводилась диагностика хромосомной патологии (ХП) плода. В 21 случае (95,5%) ХП плода не выявлена, в 1 случае (5%) обнаружена мозаичная форма трисомии 8 хромосомы, ультразвуковые маркеры ХП плода (расширение толщины воротникового пространства, гипоплазия червя мозжечка, пиелэктазия). По решению супружеской пары беременность была прервана.

Таким образом, в результате проведения пренатального обследования на СМА 5q мы предупредили рождение больного ребёнка и добились снижения расходов, связанных с лечением пациента со СМА. Терапия препаратом риздиплам, который на сегодняшний день доступен для пациентов со СМА в РУз, проводится пожизненно. В первые 2 года стоимость лечения 1 ребенка составляла бы в среднем 240,0 тыс. долларов США, на 4-х детей – 960,0 тыс. долларов США. Дозировка пре-

парата рассчитывается в соответствии с возрастом и массой тела ребёнка, в последующем при достижении ребенком массы 20 кг стоимость лечения 1 ребенка составила бы 330,0 тыс. долларов США в год, на 4 детей – 1320,0 тыс. долларов США в год.

Выводы

1. Проведение пренатальной диагностики в семьях высокого риска по СМА является действенным инструментом предупреждения рождения детей со СМА и прогноза риска повторного рождения СМА в данной семье, предупреждая большие материальные затраты на лечение и реабилитацию больных детей.

2. Согласно результатам исследования, количество копий 7 экзона гена SMN1 у обследованных плодов распределено согласно закону аутосомно-рецессивного наследования Менделя, что говорит о правильности выборки пациентов и корректных результатах молекулярно-генетического тестирования.

3. Наряду с генетическим тестированием оправдано проведение анализов на хромосомные аномалии плода, которые среди новорожденных в общей популяции могут встречаться с частотой до 0,5-1%.

4. Рекомендуем следующий алгоритм проведения пренатального обследования плода в семьях высокого риска по СМА (рис. 4).

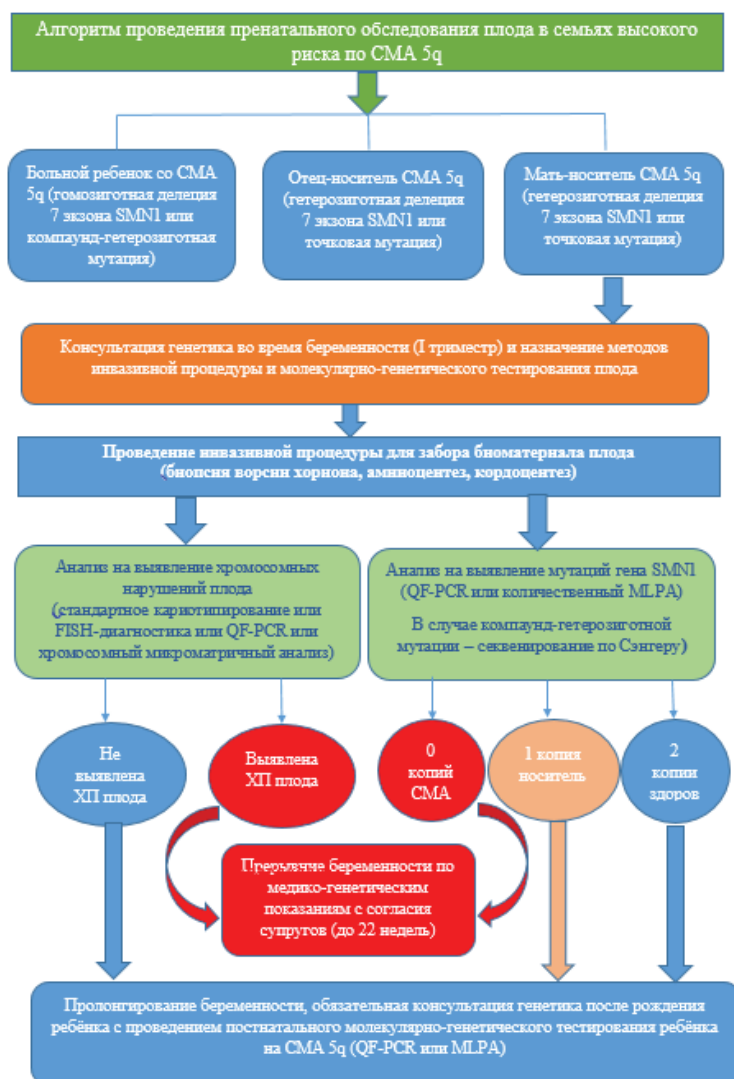


Рис. 4.

Литература

1. Асанов А.Ю. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003. med-books.info. Дата обращения: 22 января 2015. Архивировано 9 мая 2015 года.
2. Медицинская генетика. Аутосомно-рецессивный тип наследования. medichelp.ru. Дата обращения: 22 января 2015. Архивировано 22 января 2015 г.
3. Al-Jumah M. et al. Molecular analysis of the spinal muscular atrophy and neuronal apoptosis inhibitory protein genes in Saudi patients with spinal muscular atrophy // Saudi Med. J. – 2003. – Vol. 24, №10. – P. 1052-1054.
4. Babić M., Banović M., Berečić I. et al. Molecular Biomarkers for the Diagnosis, Prognosis, and Pharmacodynamics of Spinal Muscular Atrophy // J. Clin. Med. – 2023. – Vol. 12.
5. Burr P., Reddivari A.K.R. Spinal Muscle Atrophy. In StatPearls; StatPearls Publishing // Treasure Island. – Vol. 2023.
6. Cure SMA.org. Voice of the Patient Report. Available at: <http://www.curesma.org/documents/advocacy-documents/sma-voice-of-the-patient.pdf>.
7. D'Amico A., Mercuri E., Tiziano F.D., Bertini E. Spinal muscular atrophy // Orphanet. J. Rare Dis. – 2011. – Vol. 6. – P. 71.
8. Darras B.T. Spinal muscular atrophies // Pediatr. Clin. North Amer. – 2015. – Vol. 62, № 3. – P. 743-766.
9. Darras B.T., Farrar M.A., Mercuri E. et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials // CNS Drugs. – 2019. – Vol. 33. – P. 919-932.
10. Derakhshandeh-Peykar P. et al. Molecular analysis of the SMN1 and NAIP genes in Iranian patients with spinal muscular atrophy // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2007. – Vol. 36, №11. – P. 937-941.
11. Hasanzad M. et al. Deletions in the survival motor neuron gene in Iranian patients with spinal muscular atrophy // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2009. – Vol. 38, №2. – P. 139-141.
12. Ibrahim S., Moatter T., Saleem A.F. Spinal muscular atrophy: clinical spectrum and genetic mutations in Pakistani children // Neurol. India. – 2012. – Vol. 60, №3. – P. 294-298.
13. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene // Cell. – 1995. – Vol. 80. – P. 155-165.
14. Prior T.W., Krainer A.R., Hua et al. A positive modifier of spinal muscular atrophy in the SMN2 gene // Amer. J. Hum. Genet. – 2009. – 85. – P. 408-413.
15. Rouzier C., Chaussenot A., Paquis-Flucklinger V. Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (SMA) // Arch. Pediatr. – 2020. – Vol. 27. – P. 7S9-7S14.
16. Shawky R.M. et al. Molecular diagnosis of spinal muscular

atrophy in Egyptians // East Mediterr. Health J. – 2001. – Vol. 7, №1-2. – P. 229-37.

17. Yang L., Cao Y.Y., Qu Y.J. et al. Sanger sequencing for the diagnosis of spinal muscular atrophy patients with survival motor neuron gene 1 compound heterozygous mutation // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2017. – Vol. 97, №6. – P. 418-423.

18. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_2. [Proximal Spinal Muscular Atrophy 5q. Clinical Guidelines. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_2. (In Russ.)].

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНА SMN1 У ПЛОДА В СЕМЬЯХ ВЫСОКОГО РИСКА ПО СМА

Шамсиддинова М.А., Алимходжаева Ф.Р., Шамансуров Ш.Ш., Шарипова М.К., Курбанова В.В., Кутлымуратова Ф.К., Туйчибаева Н.М.

Цель: описание пренатального молекулярно-генетического тестирования спинальной мышечной атрофии 5q (СМА 5q) в семьях,отягощенных по гомозиготной делеции 7 экзона гена SMN1. **Материал и методы:** было обследовано 22 плода, из них выявлено 4 случая спинальной мышечной атрофии с гомозиготной делецией, 11 случаев с гетерозиготной делецией и в 7 случаях отсутствие делеции 7 экзона гена SMN1. **Результаты:** количество копий 7 экзона гена SMN1 у обследованных плодов распределено согласно закону аутосомно-рецессивного наследования Менделя, что говорит о правильности выборки пациентов и корректных результатах молекулярно-генетического тестирования. В результате проведения пренатального обследования на спинальную мышечную атрофию 5q было предупреждено рождение больного ребёнка. **Выводы:** предложен алгоритм проведения пренатального обследования плода в семьях высокого риска по спинальной мышечной атрофии.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, ген SMN, пренатальная диагностика, MLPA, ПЦР, хромосомная патология.