

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С СИНДРОМОМ MNGIE И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

*Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б., Молодан Л. В., Здыбская Е. П.  
Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина  
Харьковский специализированный медико-генетический центр  
61022, Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: mgc@ukr.net*

### Введение

Синдром MNGIE (Митохондриальная нейрорастроинтестинальная энцефаломиопатия) (СИНДРОМ МИОНЕЙРОГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ; MNGIE), (MITOCHONDRIAL NEUROGASTROINTESTINAL ENCEPHALOPATHY SYNDROME; MNGIE; MYONEUROGASTROINTESTINAL ENCEPHALOPATHY SYNDROME; POLYNEUROPATHY, OPHTHALMOPLEGIA, LEUKOENCEPHALOPATHY, AND INTESTINAL PSEUDOOBSTRUCTION; POLIP SYNDROME; MNGIE WITHOUT LEUKOENCEPHALOPATHY, INCLUDED) обусловлен мутациями гена TP, кодирующего тимидин фосфорилазу (TYMP; MIM \*131222). Ген картирован на длинном плече 22 хромосомы (локус 22q13.32-qter.). **Тип наследования:** аутосомно-рецессивный. **Патогенез:** Тимидин фосфорилаза участвует в метаболизме нуклеотидов и ее недостаточность приводит к нарушению процессов репликации мтДНК.

### Клинические проявления

Критериями диагноза MNGIE являются: тяжелые нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, задержка физического развития вплоть до кахексии, птоз и наружная офтальмоплегия, сенсомоторная полиневропатия. Возраст начала варьирует от 5 месяцев до 45 лет, как правило, первые симптомы проявляются до 20 лет. Чаще всего заболевание манифестирует симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, которые включают метеоризм, абдоминальные боли, неустойчивый стул, быструю насыщаемость, тошноту, рвоту, симптомы кишечной непроходимости, дисфагию. Неврологические нарушения при этом заболевании характеризуются мотосенсорной полиневропатией с нарушением поверхностной чувствительности по типу “перчаток” и “носков”, снижением силы в дистальных отделах конечностей. В 50% случаев отмечается нейросенсорная тугоухость. Редко наблюдаются пигментная дегенерация сетчатки и интеллектуальные нарушения.

### Диагностика

При ЭНМГ выявляют признаки аксональной демиелинизирующей полиневропатии.

У большинства пациентов в цереброспинальной жидкости обнаруживают плеиоцитоз. При МРТ головного мозга выявляют признаки диффузной лейкоэнцефалопатии. В плазме крови выявляют повышение концентрации тимидина и деоксиуридина. Активность тимидин фосфорилазы в лейкоцитах крови снижена и составляет менее 10% от нормы. Также возможно проведение ДНК-диагностики.

### Цель работы

Представить случай эпигенетического заболевания, сопровождающегося симптоматической митохондриальной дисфункции – синдрома MNGIE.

### Материалы и методы

Современные и классические: клинико-генеалогический, соматогенетический, биохимический, цитогенетический, молекулярно-генетический, методы визуализации.

### Результаты исследования

В ХСМГЦ обратилась семья Т. с ребенком 4 лет.

**Диагноз при направлении:** Хромосомная патология: микроделеция (1p36.21,p36.13). Билатеральный церебральный паралич спастической и дистонической формы (уровень V в соответствии с классификацией GMFCS). Задержка психомоторного и физического развития.

**Сопутствующий диагноз:** задержка костного возраста. Дистрофия. Тяжелое расстройство приема пищи. Диагноз установлен в отделении врожденных и наследственных заболеваний с поражением ЦНС Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

### Анамнез жизни

Ребенок от 2 беременности (1 беременность – медицинский аборт), протекавшей с ОРВИ в 20 недель, 1 преждевременных родов на 27 неделе гестации. Родился мальчик с экстремально низкой массой тела -950 гр., рост-32 см. Роды самостоятельные, в чисто ягодичном предлежании, оценка по шкале Апгар 3/3 балла. Состояние при рождении очень тяжелое, обусловленное симптомами дыхательной недостаточности,

синдромом дихательних расстройств незрелого типа. На 5 сутки жизни ребенок с диагнозом: СДР I типа (ателектазы). Пневмония. Церебральная ишемия II (внутрижелудочковые кровоизлияния). переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Ребенок 49 суток находился на аппаратной ИВЛ (искусственной вентиляции легких). Диагноз в отделении реанимации: Врожденная инфекция (пневмония, омфалит, гнойный конъюнктивит). Церебральная ишемия, неонатальные судороги, угроза ПВЛ (перивентрикулярной лейкомаляции). Синдром брадиаритмии. Гипербилирубинемия в стадии разрешения. Ишемическая нефропатия II степени. Поздний метаболический ацидоз. Вторичная надпочечниковая недостаточность. Микрофтальмия.

На фоне проводимого лечения состояние ребенка стабилизировалось к 2 месяцам. Переведен в детское отделение с диагнозом: Бронхолегочная дисплазия III – IV. Церебральная ишемия III степени, ПВЛ (перивентрикулярная лейкомаляция), кистозная форма. Неонатальные судороги. Вторичная надпочечниковая недостаточность. Ретинопатия: I – II на OD, I степени OS активная фаза. Множественные гемангиомы.

Диагноз при выписке: Недоношенность 27 недель. Внутриутробная пневмония. ПВЛ (перивентрикулярная лейкомаляция) кистозная фаза. Синдром угнетения. Ретинопатия недоношенных II – III степени. Гемангиомы после криодеструкции.

**Фенотип:** невусы на коже, гемангиомы, мраморность кожи, недостаток подкожной клетчатки, гипертонус мышц, мышечная дистония, асимметричные ушные раковины.

**Родословная, сведения о состоянии здоровья родителей:** родословная отягощена по мультифакториальной патологии (инсульт, аллергия на растения, ЖКБ, гипотензия).

Жалобы матери ребенка с рождения по сегодняшней день:

1. Отказ ребенка от еды и воды, начиная с грудного возраста. В связи с этим необходимость питания через зонд с 1 года жизни по сегодняшний день. Плач и беспокойство после каждого приема пищи, вздутие живота, колики, рвоты фонтаном, в анамнезе отсутствие самостоятельного стула. Стул после клизмы или стимуляции несформированный, зеленого цвета, с кислым запахом (похож на аммиак) и слизью, чаще жидкий.

2. Задержка набора массы тела и роста в динамике. Гипотрофия.

3. Задержка психомоторного развития ребенка.

4. Психические расстройства (галлюцинации, страхи, истерики, повышенная потли-

вость), панические атаки, аритмия на фоне некоторых продуктов питания.

Результаты проведенных исследований в ХСМГЦ:

- Биохимический анализ крови (от 13 мая 2013 г) – АСТ ↑54,97 Ед/л (норма до 36), фосфор ↑1,87 ммоль/л (норма до 1,78), креатинкиназа ↑309,93 Ед/л (норма до 149), лактатдегидрогеназа ↑639,75 Ед/л (норма до 345), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
- Лактат крови (от 13.05.2013 г) – 62,13 мкмоль/л (норма 18-72);
- Исследование органических кислот мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии (от 13.05.2013 г) – выявлены изменения метаболитов: нарушения микрофлоры ЖКТ;
- Уровень гомоцистеина в крови (от 13 мая 2013 г) – 9,6 мкмоль/л (норма до 5);
- УЗИ ОБП (от 13.05.2013 г) – Деформация желчного пузыря. Признаки ДЖВП. Диффузные изменения паренхимы печени. Почки: Справа – 66×25,7 мм, положение типичное. Лоханка не расширена. Единичные эхогенные включения. Слева – ветвистый тип строения ЧЛК, 60×26,5 мм. Лоханка не расширена. Единичные эхогенные включения. ЧЛК без четкого наружного контура. Надпочечники не визуализируются.

14.05.2013 г. ребенок консультирован членом корп АМНУ, д. мед. н., профессором Е. Я. Гречаниной.

### Заключение

Оценивая весь спектр проведенных исследований, динамику развития заболевания от начала беременности, можно предположить, что у ребенка имеет место сложное нарушение функции генома, обусловленное измененным эпигенетическим статусом. В роли триггера выступила инфекция, перенесенная во время беременности; медиатором послужил генетический фон родителей, который и обуславливал нарушение репродуктивной функции семьи. Характер течения беременности подтверждает манифестацию патологии с внутриутробного периода, а после рождения ребенка (роды в 27-28 нед.) продолжала манифестировать возникшая внутриутробная патология на фоне глубокой недоношенности, которая сама по себе сопровождается тяжелыми метаболическими нарушениями.

К настоящему времени сформировалась сложная клиническая картина митохондриальной дисфункции, требующая проведения молекулярно-генетического исследования (поиск мутации ассоциированной с синдромом MNGIE у ребенка и синдромом MELAS у матери).

**Катамнез:** после рекомендованной комплексной терапии, сочетающей в себе фолатную терапию и терапию, направленную на коррекцию энергетической дисфункции, получена позитивная динамика в развитии ребенка. Рекомендовано продолжать курсовую терапию с контролем показателей митохондриального функционирования и фолатов.

#### **Выводы**

Представленный случай ярко характеризует клинический полиморфизм и генетическую гетерогенность, свойственные эпигенетическим болезням и подтверждает известную метаболическую истину о том, что состояние пациента можно улучшить даже при наличии хромосомной патологии, если имеется значимая биохимическая мишень, на которую можно воздействовать.

---

---