

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: СОЧЕТАНИЕ ХРОМОСОМНОГО И ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА, НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОБАЛАМИНА

*Гречанина Ю. Б., Белецкая С. В., Молодан Л. В., Колосюк А. С., Канюка М. В.*

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина*

*Харьковский специализированный медико-генетический центр*

*61022, Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: mgc@ukr.net*

### Введение

К нарушениям обмена кобаламина относятся следующие заболевания.

### Ацидурия метилмалоновая

При этой патологии отмечается высокий уровень метилмалоновой кислоты и повышенная экскреция ее с мочой. Метилмалоновая ацидурия может вызываться как недостаточным поступлением с пищей витамина В<sub>12</sub>, так и врожденным нарушением его метаболизма, и является наследственным заболеванием, характеризующимся задержкой психического и физического развития, наличием в моче метилмалоновой кислоты, метаболическим кетоацидозом. По патогенезу различают недостаточность метилмалонил-КоА мутаза, мевалонат киназы, метил-малонил-КоА рацемазы и дефекты метаболизма кобаламина.

Манифестация метилмалоновой ацидурии происходит в течение первого года жизни ребенка, характеризуется упорной рвотой, кетоацидозом, нейтропенией и тромбоцитопенией, задержкой психомоторного развития, сниженной сопротивляемостью к инфекционным заболеваниям. Мегалобластов в крови нет. Диагноз подтверждается на основании определения высокой концентрации метилмалоновой кислоты в моче, плазме крови или спинномозговой жидкости; уровень витамина В12 в крови не изменяется, что указывает на врожденный дефект его утилизации (но не всасывания). Заболевание носит выраженный семейный характер.

Кобаламиновые коферменты образуются путём эндоцитоза предшественника, процессинга в лизосомах, освобождения из лизосом, восстановления с последующим аденозилированием или метилированием

Нарушение кобаламинов может происходить разными путями с учетом коферментов:

- Может быть нарушено образование коферментной формы витамина — дезоксиаденозин-кобаламина, вследствие чего затрудняется превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Отмечается избыточное количество метилмалоновой кислоты в крови.
- Может нарушаться образование апофермента метилмалонил-КоА-мутаза, что также

блокирует превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА.

- Сочетанный дефект может затрагивать обе коферментные формы витамина — метил-В<sub>12</sub> и д-аденозин - В<sub>12</sub>. При этом происходит дополнительное метаболическое нарушение, т.к. помимо нарушения обмена метилмалоновой кислоты блокируется также биосинтез метионина из гомоцистеина, следствием чего являются гомоцистинурия и снижение содержания метионина в крови и тканях. В крови обнаруживаются мегалобласты, отмечаются дегенеративные изменения в нервной ткани.

Накопление метилмалоновой кислоты и метилмалонил-КоА тормозит синтез жирных кислот. Изменение вида метаболита, используемого ферментом ацилсинтазой (метилмалонил-КоА вместо малонил-КоА) приводит к появлению жирных кислот необычной структуры с разветвленной цепью; кроме того, накопление в тканях пропионил-КоА (предшественника не используемого метилмалонил-КоА) приводит к увеличению образования жирных кислот с нечетным числом атомов углерода. Все это нарушает биосинтез сложных липидов в нервной ткани, приводит к ее демиелинизации и развитию сопутствующей тяжелой неврологической симптоматики.

Следующая форма — **дефицит мевалонат киназы** (локализация на 12q24, ген МУК). Клинически отмечаются нарушение ЦНС, значительное отставание в росте и развитии, анемия, гепато-спленомегалия, катаракта, мевалоновая ацидемия, мевалонатацидурия.

- **дефицит метилмалонил-КоА мутаза** (ацидурия метилмалоновая, локализация на хромосоме 6p21.2-p12, ген МСМ), множество дефектных аллелей, группа комплементации mut, p). Заболевание относится к группе В<sub>12</sub>-резистентным формам метилмалоновой ацидурии (от бессимптомной до быстро прогрессирующей, приводящей к летальному исходу сразу после рождения). Клинически отмечаются: эпизоды метаболического кетоацидоза, задержка психического и физического развития, неврологические нарушения, нейтропения, остеопороз. Лабораторно: непостоянная гиперглицинемия, в моче — ме-

тилмалоновая кислота и кетоны с длинной углеродной цепью. Витамин В12 для лечения не используется.

**Дефицит метилмалонил-КоА рацемазы** (251120, метилмалонил-КоА эпимераза, локализация на 1 р-хромосоме); Клинически схожа с дефицитом мевалонат киназы.

Различают следующие дефекты синтеза В<sub>12</sub>-коферментов (аденозин- и метилкобаламины): кобаламина А, кобаламина В, кобаламина С, кобаламина D, кобаламина Е, кобаламина F (витамин В<sub>12</sub>-чувствительные);

**Дефект синтеза аденозинкобаламина** (кобаламина А). Синтез нарушен в интактной клетке. Клинически возможны кетоацидоз, сопор, кома, спастические парезы, дистония, судорожные припадки, нейтропения, тромбоцитопения, остеопороз, спонтанные переломы, гиперглицинемия.

**Дефект синтеза аденозинкобаламина** (кобаламина В). Синтез нарушается и в бесклеточной системе. Метилмалоновая ацидурия, чувствительна к витамину В12

**Дефект освобождения из лизосом** (кобаламина F, болезнь кобаламина F). Дополнительные признаки: кожная сыпь, макроцитоз. Отмечается нарушение высвобождения витамина В<sub>12</sub> из лизосом.

**Сочетанная недостаточность** (кобаламина С) метилмалонил-КоА мутаза и гомоцистеин: (метилтетрагидрофолат метилтрансферазы) — наиболее частая форма дефекта метаболизма кобаламина. В клетках нарушен синтез как аденозил-, так и метилкобаламинов. Отмечается нарушение высвобождения витамина В<sub>12</sub> из лизосом. Клинически: острый психоз, апатия, сопор, отставание в умственном развитии, шатающаяся походка, подострая дегенерация спинного мозга, гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, гематурия, протеинурия, гемолитико-уремический синдром, пигментная ретинопатия, марфаноидный фенотип, ВПС, лёгочное сердце, метаболический ацидоз, гастрит. Биохимически определяется гомоцистемия и гомоцистинурия, цистатионурия, метилмалонилацидурия, мегалобластоз, панцитопения

**Метилмалоновая ацидемия и гомоцистинурия** (кобаламина D). В клетках нарушен синтез как аденозил-, так и метилкобаламинов. Отмечается ранняя манифестация, тяжелое течение. При лабораторном исследовании отмечается гомоцистемия, гомоцистинурия; цистатионемия, цистатионурия, снижение уровня метионина в крови, мегалобластоз, панцитопения.

**Дефект обмена витамина В<sub>12</sub> типа I** (клинически близкая форма — кобаламина D, дефект метаболизма витамина В12, типа II, также имевается кобаламина G).

**Гомоцистинурия** (кобаламин Е, болезнь кобаламина F) — нарушение высвобождения витамина В12 из лизосом; сюда же отнесена кобаламина G — недостаточность метилтетрагидрофолат метилтрансферазы

**Недостаточность метилмалонил-КоА эпимеразы** (метилмалонил-КоА рацемазы), считавшейся причиной метилмалоновой ацидурии типа III, отнесена к метилмалоновой ацидурии типа I (недостаточность метилмалонил-КоА мутаза).

#### Цель работы

Представить случай эпигенетического заболевания, сопровождающегося нарушением обмена серосодержащих аминокислот (недостаточностью кобаламина).

#### Материалы и методы

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

#### Результаты исследования

В ХСМГЦ обратилась семья Л. с ребенком 5 лет.

**Диагноз при направлении:** Органическое поражение ЦНС в форме выраженной интеллектуальной недостаточности, минимальная мозговая дисфункция, пирамидно-подкорковая недостаточность.

**Жалобы на момент обращения:** на задержку психического и речевого развития, неадекватное поведение. Ребенок избирателен в еде (не любит гречневую кашу). Отмечается гиперактивность. Периодически отмечаются рвоты.

**Анамнез заболевания:** Мать считает ребенка больным с рождения, так как ребенок родился отечным, в связи с чем находился в кювезе. Через 3 дня после лечения состояние ребенка улучшилось, отеки уменьшились. В течение первых 2-х месяцев находился на грудном вскармливании, затем, в связи с агалактией у матери, был переведен на искусственное.

В возрасте 8 месяцев мать стала замечать, что ребенок не развивается соответственно своему возрасту, замкнут в себе, не проявляет никакого интереса к чему-либо. Тогда же родители обратились к невропатологу по месту жительства, но диагноз не был установлен.

В 1,5 года ребенок был консультирован логопедом и психиатром районной больницы, был установлен диагноз: задержка психоречевого развития. Рекомендована госпитализация в детское отделение психоневрологической больницы г. Киева, где, после проведенного комплексного обследования был выставлен диагноз:

задержка психоречевого розвитку. Проводилось лікування: Са гопантенат 0,25 мг 2 рази в день. Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендована реабилитация в речевом центре.

С 08.04.2011 г. по 13.05.2011 г. находился на стационарном лечении в Киевской городской психоневрологической больнице № 2. Было проведено медикаментозное лечение и логопедическая коррекция (18 занятий). В динамике — внимание стало более устойчивым, но самостоятельная познавательная активность не формировалась. Был выписан с диагнозом: органическое поражение ЦНС в форме интеллектуальной недостаточности выраженной степени, дизартрией тяжелой степени. Проводилось лечение: кортексин, магникум, занятия с логопедом. С этого времени ребенок является инвалидом детства.

С целью профилактики и перекомиссии на инвалидность, с 05.10.2012 г. по 26.10.2012 г., ребенок находился на стационарном лечении в Киевской психоневрологической больнице № 2, где получил курс медикаментозного лечения, логопедической коррекции, МСТ, игровой терапии. На фоне проведенного лечения улучшился зрительный контакт, расширился пассивный словарь. Выписан с улучшением.

С целью дальнейшего лечения, обследования и уточнения диагноза направлен в ХСМГЦ.

**Анамнез жизни:** Родился от IV беременности, III родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания, ОРВИ, анемии во II-м триместре. Роды срочные, патологические, со стимуляцией (выскабливание плаценты) в сроке гестации 40 недель. Вес ребенка при рождении 3850 гр., рост 52 см, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов.

Этапы психофизического развития:

— сидит с 6 месяцев;

— ходит с 11 месяцев;

— первые слова с 1-го года, фразовая речь отсутствует;

Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, атопический дерматит. На прививку АКДС отмечено  $\uparrow t$  тела до субфебрильных цифр.

С 2010 года состоит на диспансерном учете у детского психиатра, является инвалидом детства. Посещает детский сад, группу ЗПР.

**Фенотип:** признаки мезодермальной дисплазии.

**Родословная, сведения о состоянии здоровья родителей:** родословная отягощена по мультифакториальной патологии (инсульт, холецистит, ухудшение зрения, рак пищевода, ВСД, мигрени).

**Неврологический статус:** признаки пирамидной недостаточности.

#### Результаты последних проведенных исследований в ХСМГЦ:

- Биохимический анализ крови (от 09 ноября 2012 г.) — лактатдегидрогеназа  $\uparrow 370,75$  Ед/л (норма до 345), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
- ТСХ аминокислот крови (от 09.11.2012 г.) — фенилаланин, тирозин, триптофан — 8-9 мг %, валин  $\uparrow$ , пролин  $\uparrow$ , глицин  $\uparrow$ .
- ТСХ углеводов крови (от 09.11.2012 г.) — нормаграмма.
- Уринолизис (от 09.11.2012 г.) — удельный вес  $\uparrow 1,025$  г/см<sup>3</sup> (норма до 1,03), проба на пролин положительная (норма отрицательная), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
- Исследованы полиморфные варианты генов системы фолатного цикла (от 09.11.2012 г.) — обнаружено: ген MTHFR C 677 T в гомозиготном состоянии.
- Уровень гомоцистеина в крови (от 11 мая 2013 г.) —  $\uparrow 6,45$  мкмоль/л (норма до 5);
- Уровень фолиевой кислоты в крови (от 11 июня 2013 г.) — 16,15 нг/мл (норма 4,6-18,7).
- Уровень цианокобаламина (В12) в крови (от 11.06.2013 г.) — 540,7 пг/мл (норма 191,0-663,0);
- Анализ крови развернутый (ОАК + СОЭ) (от 11.05.2013 г.) — СОЭ  $\uparrow 17$  мм/час (норма 2,0-12,0), эритроциты  $\uparrow 4,6$  клеток/л (норма до 4,5), средний объем эритроцитов  $\downarrow 74,3$  фл (норма от 78), среднее содержание гемоглобина в эритроците  $\downarrow 26,1$  пг (норма от 28), моноциты  $\uparrow 13,7$  % (норма до 10), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
- УЗИ ОБП (от 09.11.2012 г.) — умеренные диффузные изменения в паренхиме печени. Признаки ДЖВП, пристеночный осадок в желчном пузыре.
- УЗИ почек (от 09.11.2012 г.): Ветвистый тип строения, деформация почечных синусов. Умеренный уростаз (чашечки до 8 мм). Лоханка справа щелевидная слева 17×9 мм). Выраженные метаболические изменения, микролиты до 3 мм. Надпочечники не увеличены.
- Исследованы полиморфные варианты генов системы фолатного цикла (от 09.11.2012 г.) — обнаружено ген MTHFR C 677 T в гомозиготном состоянии.
- Цитогенетическое исследование (от 09.11.2012 г.) — 46, XY 9gh+, 16gh+, 22ps+, G-C-окр., 1% хромосомной нестабильности.
- Исследование мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии (от 09.11.2012г) — выявлены изменения в группах:

метаболиты обмена серы, недостаточности  $V_{12}$ ; метаболиты бактерий; метаболиты приема полифенолов и флавоноидов с пищей.

**Заключительный диагноз:** На основании жалоб, анамнеза, фенотипа, неврологического статуса, клинической картины, родословной, данных дополнительных и лабораторных методов исследования, у пробанда имеет место: Эпигенетическая болезнь. Хромосомный полиморфизм, генный полиморфизм.

*Рекомендовано:* диетотерапия (обогащение продуктами питания с высоким содержанием витамина  $B_6$ , фолиевой кислоты, а также ограничение продуктов с высоким содержанием метионина) витамин  $B_6$ , фолиевая кислота, бетаин, наблюдение невролога, гематолога, генетика, контроль гомоцистеина крови.

### **Выводы**

Представленный случай демонстрирует диагностику эпигенетического заболевания в сочетании с нарушением обмена серосодержащих аминокислот, гомоцистинурии. Наличие неизмененного витамина  $V_{12}$  не исключает диагноза гомоцистинурии, а свидетельствует о нарушении пути его утилизации. Отечность при рождении, скорее всего, была обусловлена нарушением оттока лимфы, что характерно для последствий сосудистых нарушений при гомоцистинурии. Коррекция обменных нарушений позволяет разработать пути реабилитации и тем самым улучшить состояние пациента.

---