ГОМОЦИСТИНУРИЯ: СЛОЖНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ НАРУШЕНИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ

Гречанина Е. Я.
Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина,
Харьков, пр. Правды, 13, e-mail: mgc@ukr.net

Пациент Б., 16 лет (01.09.1993 г.р.). Находился на лечении в педиатрическом отделении 16 ГДКБ с 5.12. по 18.12.2009 г., с 1.02. по 15.02.2010 г.

При госпитализации жалобы: головные боли, головокружение, потеря сознания, боли в области сердца, очаговое облысение, боли в животе, болезненность правой конечности.

Из анамнеза болезни известно: проявления заболевания наблюдаются с 4-х летнего возраста и до настоящего времени, имеют медленно прогрессирующее прогредиентное течение. Представление о диагнозе уточнялось и детализировалось в процессе динамического наблюдения за ребенком. На начальных этапах с учетом наличия алопеции, ликворно-гипертензионного синдрома, аффективно-респираторных пароксизмов, хронического гепатита, данных клинического обследования (умеренное повышение меди мочи и крови, снижение церулоплазмина), диагноз трактовался как гепато-лентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова). С 2002 г., учитывая манифестацию с возрастом новых признаков, проводилась дифференциальная диагностика с гомоцистинурией, синдромом Элерса-Данлоса с нарушением обмена меди (IX тип) и гемохроматозом. Дальнейшее наблюдение за ребенком специалистами МГЦ и врачами смежных специальностей подтвердили прогрессирующую патологию со стороны других органов и систем. Поражение сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления до 145/80 мм рт. ст., аритмия, развитие посткатетеризационного тромбоза правой бедренной вены, а в дальнейшем посттромбофлебитического синдрома правой нижней конечности), алопеция, прогресирующее образование невусов, поражение ЦНС (ликворо-гипертензионный синдром, аффективно-респираторные пароксизмы, синкопе, подкорковый синдром, пирамидная симптоматика), поражение желудочно-кишечного тракта (эритематозно-эрозивныый гастродуоденит) явились основой для расширения и детализации генетического поиска. Появившиеся возможности более углубленного исследования аминокислотного обмена выявили повышение уровня оксипролина, гомоцистеина, что позволило в 2005 г. установить наличие гомоцистинурии 2 типа и дало возможность трактовать болезнь Вильсона-Коновалова как вторичный процесс, синдром, поражения печени с нарушением обмена меди, церулоплазмина вследствие нарушения обмена серосодержащих аминокислот, гомоцистеинемии и тромбофилии. Генез поражения печени связан с тромбозом мелких вен. Ребенку была назначена элиминационная диета и соответствующее лечение.

Дальнейшее наблюдение за ребенком, молекулярно-генетические исследования (выявленные мутации генов у ребенка и матери) позволили установить диагноз: Эпигенетическая болезнь, дефицит метилтетрагидрофолатредуктазы, лизилоксидазы, тромбофилия, что дало основание направить ребенка на комиссию для решения вопроса о предоставлении социальных льгот. Проведенное дообследование в условиях детской городской клинической больницы полностью подтверждают вовлечение многих органов и систем в патологический процесс, основой которого является наследственное нарушение обмена аминокислот (серосодержащих) — гомоцистинурия- нарушение активности фермента.

Ребенок наблюдается в ГДБ № 19 с 1998 года по поводу хронического криптогенного гепатита. С 2000 г. диагностирован хронический гастро-дуоденит (гастрит эритематозный, дуоденит эрозивный). Изменения со стороны печени по данным УЗИ стойкие (печень +1,5-2 см, увеличена в размерах, углы долей закруглены, эхогенность паренхимы неравномерно повышена, стенки сосудов эхоплотные).

Из анамнеза установлено, что впервые тромбоз бедренной вены возник в результате катетеризации бедренной вены в 2000 г. с последующим формированием посттромбофлебитического синдрома.

Анамнез жизни:

Ребенок родился от I доношенной, физиологической беременности, I родов в сроке гестации 40 недель.

В родах — однократное обвитие пуповины вокруг шеи. Масса тела при рождении — 3000 г., антропометрия: 52-35-34 см. По шкале Апгар оценен — 8-9 баллов. К груди приложен на вторые сутки жизни. Период адаптации протекал без особенностей. В родильном доме привит БЦЖ (05.09.1993, 0,05, серия 320), осмотрен ортопедом, обследован на ФКУ.

Выписан из родильного дома на шестые сутки жизни 06.09.1993 г., в удовлетворительном состоянии.

До 4,5 мес. находился на грудном вскармливании.

С 3-х месячного возраста начата вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита вакцинами АКДС, ОПВ.

На первом году жизни мальчик рос и развивался соответственно возрасту, до 4,5 мес. находился на грудном вскармливании, перенес ОРВИ, корь, краснуху, взят на диспансерный учет с диагнозом: перинатальная энцефалопатия, гипертензионно-гидроцефальный синдром, синдром тонусных нарушений. Трехкратно привит АКДС, ОПВ. С двух до трех лет мальчик привит против эпидпаротита, проведена I ревакцинация АКДС, I тур иммунизации против полиомиелита, перенес острый обструктивный бронхит. В 2 года 6 мес. выявлен функциональный шум в сердце. С трех до четырех лет ребенок перенес: острый бронхит, очаговое облысение.

Неоднократно осмотрен неврологом как диспансерный больной с диагнозом: резидуально-органическая патология ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром, получал курсы амбулаторного лечения. Консультирован специалистами поликлиники: ортопедом, отоларингологом, хирургом, стоматологом. Патологии не выявлено

В 3 года 8 мес. (май 1997 г.) обследован в научно-исследовательском институте дерматологии и венерологии МЗ Украины, установлен диагноз: очаговое облысение. В июне-июле 1997 г., в возрасте 3 лет 9 мес, находился на обследовании в городской детской больнице № 16 с диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция, диспластическая кардиопатия (две ложные хорды в полости левого желудочка). Консультирован и обследован (ЭЭГ) в Украинском научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии. Заключение: энцефалопатия с синдромом ликворной гипертензии (гидроцефалия), церебростеническим синдромом на резидуально-органическом фоне.

В августе 1998 г., в возрасте 5 лет после дорожно-транспортного происшествия ребенок находился на стационарном лечении в Чугуевской центральной районной больнице с диагнозом: острая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга, ушибленная рана правой теменной области, рваная рана правой окологлазничной области, закрытый перелом обеих костей правого предплечья в нижней трети со смещением.

В октябре 2000 г. консультирован фтизиатром, профессором И. А. Сиренко в связи с установленным туб. контактом. Получал изониозид 3 месяца.

Мальчик продолжал болеть респираторными заболеваниями органов дыхания и ЛОР-органов: правосторонняя очагово-сливная пневмония, ОРВИ, назофарингит средней тяжести с кишечным синдромом, тубоотиты, двусторонний гнойный этмоидит.

В 2004 г., в возрасте 11 лет, перенес закрытый перелом пястной кости правой кисти со смещением.

Отец (42 года) — здоров.

Мать (37 лет) — признаки микроангиопатий, обнаружен полиморфный вариант гена MTHFR TT.

Брат (3 года) — здоров.

Аллергологический анамнез не отягощен.

Генеалогические исследования в родословной (психиатрическая патология, онкопатология, заболевания ЖКТ, бесплодные браки).

Объективно:

t - 36.7,

Ps-80 в1',

АД — 110/60 — 140/95 мм. рт. ст.

Состояние средней тяжести. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Вес — 67кг, рост — 172 см. Кожа обычной окраски, на спине множественные невусы. Очаг облысения в затылочной области неправильной формы около 4-5 см. Слизистые розовые, н/м рыхлые. Костно-мышечная система: болезненность правого бедра. Окружность правого бедра — 57 см, окружность левого бедра — 53 см. Периферические группы лимфоузлов по типу микрополиадении. Над легкими перкуторно легочный звук, аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. Сердце — тоны аритмичные, систолический шум. Живот мягкий, болезненный в эпигастральной области. Печень до 2.0 см ниже края реберной дуги, селезёнка не пальпируется. С-м Патернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул и мочеиспускание в норме.

Клинический анализ крови:

Дата	НВ, г/л	Эр. 1012	ЦП	Рет, %	Тромб 109	L, 109	Пал %	Сегм %	Эоз. %	Баз, %	Лимф %	Мон %	соэ, мм/ч
8.12.	175	5.4	0.9	-	282	7.19	3	42	16	-	29	10	
2.02	145	4.5	0.9	-	200	5.0	2	65	1	-	29	з .	з

Острофазовые показатели 02.02.10: гликопротеиды — 0.349, серомукоиды — 3.4.

Протеинограмма: общий белок 74.8 г/л, альбумины 54.1 %, глобулины: α_1 5.0%, α_2 7.6 %, β 14.4%, γ 21.9%.

Функциональные пробы печени:

АЛТ 0.4 ммоль/л;

щел.фосфат. 2.2 ед.;

тимоловая проба 1.7 ед.;

билирубин общий 20.0 мкмоль/л;
прямой 5.0 мкмоль/л;
непрямой 15.0 мкмоль/л.

Анализ крови на сахар — 5.0ммоль/л.

ХС крови — 4.9 ммоль/л, β-лп 42 ед.

Мочевая кислота крови — 0.37 моль/л.

Электролиты крови — Са 2.3 ммоль/л, Р — 1.02 ммоль/л.

Тромбоцитограмма 10.02.10. — 15%, зр. — 71 %, ст — 10%, фр — 2 %, дег. — 2%.

Адгезивность тромбоцитов 7.12.09. —23.8%, 2.02.10 — 23.6%;

Ретракция 7.12.09 — 56 %, 2.02.10 — 56%.

АКТ 4.02.10 А-25, Тl-3.2, Т2-10, МА-102, Ф-54, ИИТ-2.2, протромбиновое время - 93 %.

ИФА ан. крови: 11.12.09 гепатит В (HBsAg) — отр., гепатит С (сум. АТ) — отр.

Клинический анализ мочи:

Дата	pH	Отн.пл.	Белок	Сахар	Эпит.пуз.	L	Эр	Цилиндры	Соли	Слизь
7.12.	сл.кис.	1011	нет	нет	кое-где	3-4 в п/з	-	-	-	немн.
2.02.	сл.кис.	1024	нет	нет	кое-где	2-4	ед.	-	оксол.	немн.

Ан. мочи по Зимницкрму 1015 - 1032.

Геморенальные пробы: мочевина крови - 7.0, мочевина мочи - 450, креатинин крови - 94.0, реатинин мочи - 19300, фильтрация - 82, реабсорбция - 98 %.

Копрограмма — в норме.

Соскоб на энтеробиоз — я/г не обн., ан. кала на я/гл — не обн.

ЭГДС 08.12.09 г. эритематозная гастропатия, дуоденопатия,

12.02.10 г. эритематозная гастропатия, эрозивная дуоденопатия;

ЭКГ (3.02.10) Синоаурикулярная блокада II степени, II типа. Нормальное положение электрической оси сердца. Нарушение проводимости.

Холтеровское мониторирование (08.02.-09.02.10) За период холтеровского мониторирования в течение 24 часов зарегистрированы следующие нарушения ритма и проводимости:

1) синусовая брадикардия 14:05. ЧСС 55 в 1'; 21:05 ЧСС 47-52 в 1'; 22:05 ЧСС 42-46 в 1'; 23:05-0:05 ЧСС 39 в 1'; 2:25 ЧСС 34-35 в 1'.

2) синусовая тахикардия 18:05 ЧСС 115 в 1'; 18:45 ЧСС 103 в 1'; 09:44 ЧСС 107 в 1'.

3) синусовая аритмия в 20:25, 20:45, 10:20.

4) миграция водителя ритма от синусового узла к правому предсердию в 22:05,22:45,0:05,0:25,4:05.

5) синоатриальная блокада II ст. II типа в 14:26,15:05,05:25,11:44.

УЗИ 7.12.10: почки расположены обычно, контуры ровные, эхоструктура не нарушена. Органы брюшной полости: печень до 1.5 - 2.0 см. увеличена в размерах, углы долей закруглены, эхогенность паренхимы неравномерно повышена. Диаметр сосудов в норме, стенки их эхоплотные. Желчный пузырь, селезенка патологии не выявлено. Сердце: патологии не выявлено.

УЗИ допплерография сосудов нижних конечностей от 29.12.09. Слева-глубокие, подкожные вены проходимы, признаков тромбоза, клапанной недостаточности не выявлено. Отток из вен голеней и стоп не нарушен. Тромбы в просвете не лоцируются. Справа — в верхней трети общей бедренной вены визуализируются участки стеноза, стенка уплотнена, допплерографически — патологический рефлюкс (постгромботический стеноз). Основной ствол большой подкожной вены дилатирован на всём протяжении визуализации. УЗ признаки посттромбофлебитического синдрома справа.

Реовазография от 15.12.09 в бассейне бедра. Слева — кровенаполнение в норме, тонус крупных и средних артерий в норме, тонус мелких артерий и артериол в норме, тонус венул в норме. Справа — кровенаполнение снижено на 26 %, тонус венул снижен на 17 %, легкий гипотонус. Венозный отток нарушен. От 09.02.10 в бассейне бедра слева — кровенаполнение в норме, тонус крупных и средних артерий повышен, тонус мелких артерий и артериол в норме, тонус венул снижен на 17 %, легкий гипотонус. Справа - кровенаполнение в норме, тонус крупных и средних артерий в норме, тонус мелких артерий и артериол в норме, тонус венул снижен на 32 %, легкий гипотонус. Правосторонняя асимметрия кровенаполнения. Правосторонняя асимметрия тонуса крупных и средних артерий.

УЗИ допплерография сосудов основания мозга и их ветвей от 02.02.10 Признаки дисциркуляции в вертебробазилярном и каратидном бассейнах. Каратидновертебральная недостаточность. Признаки венозного стаза в вертебробазиллярном и каратидном бассейнах. Аритмия!

Эхоэнцефалоскопия от 02.02.10 внутричерепная гипертензия 1 ст. Признаки ангиодистонии выражены.

Реография от 02.02.10 Тонус церебральных сосудов мелкого калибра снижен. Уровень пульсового кровенаполнения в БВСА снижен. Кровенаполнение в ВББ асимметричное. КВБК снижен. Венозный отток затруднён.

Консультации специалистов:

Невропатолог 2.02.10. Д-з: вегетативная дисфункция, синдром лкворно-венозной дистензии, синдром периферической цервикальной недостаточности, перманентное течение. Окулист 3.02.10. Д-з: наследственная миопия обоих глаз.

Сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии института общей и неотложной хирургии АМН Украины Бабынкина Г.П. 29.12.09. Д-з: посттромбофлебитический стеноз правой нижней конечности. ХВН II ст.

22.02.2010 г., 13.00 проведен **консилиум**

Состав консилиума:

Директор ХСМГЦ, член-корр. АМНУ д. мед. н. проф. Е.Я. Гречанина.

Зав. кафедрой педиатрии № 2 ХНМУ д. мед. н. проф. Одинец Ю.В.

Зав. кафедрой детской гастроэнтерологии ХМАПО д. мед. н. проф. Белоусов Ю.В.

Сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии института общей и неотложной хирургии АМН Украины Бабынкина Г.П.

Главный специалист-педиатр УОЗ Департамента охраны здоровья и социальных вопросов Харьковского городского совета Бичева С. В.

Главный врач КУОЗ Детской городской клинической больницы № 16 Харченко Т. В.

Главный врач КУОЗ Детская поликлиника № 16 Божко Т. Н.

Зам. главного врача по МЧ КУОЗ Детской городской клинической больницы № 16, к. мед. н. Раковская Л.А.

Зам. главного врача по МЧ КУОЗ Детская поликлиника № 16 Калюжная О. А.

Зав. Педиатрическим отделением для детей старшего возраста Осьмачко И. Е.

Заключение. С учетом результатов обсуждения многолетних клинико-лабораторных и инструментальных данных наблюдения за больным, консилиум пришел к заключению о правомочности следующего диагноза:

Эпигенетическая болезнь: врожденное нарушение обмена аминокислот (серосодержащих) — гомоцистеинурия, II тип, с нарушением активности фермента MTHFR, дефицитом лизилоксидазы. Тромбофилия с поражением органов и систем — желудочно-кишечного тракта (эритематозный гастрит, эрозивный дуоденит, гепатит); сердечно-сосудистой системы (нарушение сердечного ритма и проводимости, посттромбофлебитический синдром правой нижней конечности, хроническая венозная недостаточность Пет.); центральной нервной системы (вегетативная дисфункция, синдром ликворно-венозной дистензии, синдром периферической цервикальной недостаточности, перманентное течение. Каротидно-вертебральная недостаточность с аритмией). Алопеция. Миопия, средней степени, обоих глаз. Диспластический остеохондроз шейного отдела позвоночника, перидуральный реактивный процесс на уровне С5-С6.

Рекомендовано:

- нейровитан по 1 т. х 2 раза/сут 1 мес, бетаин по 1 капсуле х 1 раз/сут 14 дней, затем аскорбиновая кислота по 0.5 х 2 раза/сут 1 мес, затем витамин Е по 100 мг х 1 раза/сут. 1 мес;
- детралекс 1 таб х 2 раза/сут 2 мес;
- альтан 1 таб х 3 раза/сут 1 мес;
- эссенциале 1 капсула х 3 раза/сут 1 мес;
- солкосерил 2.0 мл х 1 раза в/м №10
- ритмокор 1 таб х 2 раз/сут 1 мес, затем кардонат 1 капсула х 3 раза/сут 1 мес;
- ноофен 250 мг х 3 раза/сут 2 мес;
- магне B_6 1 др х 3 раза/сут 1 мес;

2. Ограничение физической нагрузки, эластическое бинтование правой нижней конечности.

3. Саноторно-курортное лечение.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. Находится на диспансерном учете в ХСМГЦ.