

О.Б. Хміль, О.П. Здибська, О.Я. Гречаніна, Ю.Б. Гречаніна
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна

ВИПАДОК ПОЄДНАННЯ ГЛУТАРОВОЇ АЦИДЕМІЇ 2 ТИПУ І ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

Резюме. У статті наведені оглядові дані за сучасними уявленнями про органічні ацидемії і, зокрема, про глутарову ацидемію 2 типу. Матеріал проілюстровано клінічним випадком з описом індивідуального підходу до лікування в залежності від метаболічних порушень.

Ключові слова: глутарова ацидемія 2 типу; органічні ацидурії.

ВСТУП

Серед генетично детермінованих захворювань людини, одне з найбільш значущих місць займають спадкові порушення обміну або метаболічні хвороби – моногенні захворювання, при яких мутації генів призводять до патохімічних порушень і, як наслідок, до маніфестації розгорнутої клінічної та біохімічної картини [2].

Останнім часом предметом наукового дослідження і практичного пошуку стали захворювання, викликані порушенням обміну амінокислот – органічні ацидемії, які в більшості випадків пов'язані з дефіцитом мітохондріального метаболізму. Інтерес до органічних ацидемій пояснюється тим, що більшість катастроф перинатального періоду і раптової смерті пов'язані саме з цими метаболічними хворобами, число яких постійно зростає. Тому, аналіз амінокислот і органічних кислот повинен проводитися у кожної дитини, у якій є ознаки інтоксикації, ураження головного мозку неясного генезу; у дітей з неспецифічною розумовою відсталістю; якщо в клінічній картині захворювання зустрічається судомний синдром, затримка темпів психомоторного розвитку, сильна блювота, відмова від їжі, гіпотрофія, респіраторний і нейро-дистрес синдроми, гепатоспленомегалія, аутична, агресивна поведінка, порушення м'язового тону [1, 3, 4, 8].

Глутарова ацидемія тип II (множинна недостатність ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот) – захворювання з групи органічних ацидемій (ОМІМ: 231680) з аутосомно-рецесивним типом успадкування, що виникає в результаті мутації в трьох різних генах, що кодують α - або β -субодиницю електронно-транспортного флавопротеїна (ЕТФ) або в гені ЕТФ: убіхіноноксіредуктази (ЕТФ-QO). Гени картовані на хромосомах 15q23, 19q13, і 4q32, відповідно [7]. Патогенетичні механізми виникнення некето-

тичної гіпоглікемії, гіперамонемії і гіпоглікемії, загальні для дефектів мітохондріального окислення жирних кислот, включають порушення продукції ацетил-КоА, зниження синтезу N-ацетілглутамата і порушення аллостеричної активації піруваткарбоксілази. Захворювання характеризується загальною м'язовою слабкістю, гепатомегалією, метаболічний ацидоз, гіпоглікемією [6, 7].

Метою опису даного клінічного випадку є показати важливість раннього виявлення органічних ацидемій для максимальної корекції метаболічних порушень, попередження загрожуючих життю наслідків шляхом патогенетичного або симптоматичного лікування.

Матеріали та методи. Клініко-генеалогічний метод, синдромологічний аналіз, лабораторні та інструментальні дослідження.

Результати та обговорення. Наводимо опис клінічного випадку поєднання глутарової ацидемії 2 типу з гіпергомоцистеїнемією і дефіцитом нейровітамінів.

Дитина А., 3 роки поступила зі скаргами на затримку психомоторного і мовного розвитку: говорить окремими складами, не сидить, не стоїть, не ходить, практично не тримає голову; напади судом у вигляді посмикування повік і періодичне відведення очних яблук.

З анамнезу відомо, що дівчинка хвора з народження – через 7 годин після пологів відзначена втрата свідомості, лихоманка 39,6 °С, задишка, тахікардія, екстензорний гіпертонус, судомна готовність. Була переведена в ВРІТ з діагнозом кома I, була інтубована. Надалі перебувала в ОІН з діагнозом: Судомний синдром (генералізовані тоніко-клонічні), стан клінічної ремісії, кома I в анамнезі, синдром затримки стато-кінетичних функцій, рухових, вегето-вісцеральних порушень, спастичний тетрапарез внаслідок перенесеного ішемічно-

метаболічного ураження ЦНС, ранній відновний період. Полісерозит (2-х сторонній гідроторакс, гідроперитонеум). Постгіпоксичне ураження кишечника. Анемія змішаного генезу I ступеня. Гіпераммонемія. Проводилась плевральна пункція, протисудомна, дезінтоксикаційна, антибактеріальна терапія. У харчуванні отримувала: суміш Хумана HN, min MCT. Вагу набирала погано, відзначалася виражена затримка психомоторного розвитку. Спостерігалася у невропатолога, курсами отримувала ноотропи, Діакарб з Аспаркамом, антиконвульсанти.

У 3 місяці дитина був направлений на обстеження в метаболічний центр ОХМАТДИТ м.Києва. Проведено аналіз ацилкарнітину:

C12-0,35 (рез-т-0,469 мМ / М) -ацилкарнітин

C12: 1-0,24 (рез-т-0,469 мМ / М) –додексаїлкарнітин

C4-0,1 (рез-т-1,58 мМ / М) –ізобутірілкарнітин

C5-0,6 (рез-т-1,16 мМ / М)-валеріл-2-метилбутилкарнітин

C6-0,24 (рез-т-0,691 мМ / М) –гексанаїлкарнітин

C8-0,3 (рез-т-0,461 мМ / М) -октанкарнітин.

Органічні кислоти сечі: збільшена концентрація 2-кетоглутарової кислоти, 3-гідроксибутирата, 3-гідроксіпропіонової кислоти, 4-гідроксіфенілацетата і гіпурової кислоти, незначне збільшення концентрації глутарової кислоти, лактату і егілмалонової кислоти.

Дитині був встановлений діагноз – спадкове порушення обміну речовин, органічна ацидурия, глутарова ацидурия II тип, судомний синдром, груба затримка стато-моторного і передречевого розвитку, анемія I-II змішаного генезу. В 1 рік 3 місяці дитині проведено МРТ головного мозку: картина мультикистозної трансформації головного мозку, ознаки варіанту Денді-Уокера. На ЕЕГ визначається: фокус епіактивності в лівій середньо-задньо-скроневій області кори, вторинне залучення в процес T2 і Fg областей зліва, функціональна нестійкість серединних структур мозку на функціональні проби.

В 1 рік 7 місяців дитина проходила курс інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації в м.Трускавець з діагнозом: ДЦП, спастична тетраплегія, рухові порушення V рівня за класифікацією GMFCS, судомний синдром. Лікування: нейрофізіологічна корекція хребта за методикою Козьявкіна, рефлексотерапія, комплекс масажу, мобілізуюча гімнастика, апітерапія, віброекстензор, світлотерапія.

В 3 роки проведено цитогенетичне дослідження – каріотип 46, XX.

У харчуванні дитина отримувала: їжа пропущена через блендер, молоко 0,5% -150 мл / добу, сухе незжирене молоко, каші Хумана MCT, продукти для дітей хворих на ФКУ

(низькобілкові). Протягом останнього року мати не дотримувалася дієти, рекомендованої дитині генетиками. Дівчинка отримувала найрізноманітніші продукти, в тому числі і м'ясо.

Анамнез життя: пробанд від III вагітності (2 попередні вагітності – мед. аборт), що протікала з наступними особливостями: в першій половині вагітності загроза переривання і ГРВІ, набряклість нижніх кінцівок, підвищений артеріальний тиск у другій половині вагітності. У зв'язку з захворюванням приймала лікування Дексаметазон (гіперпрогестеронемія). Пологи в строк 40 тижнів, фізіологічні. У дівчинки було одноразове туге обвиття пуповини навколо шиї. Окружність голови 35см, окружність грудної клітини 34см, вага 2960г, ріст 49 см. Не вакцинована.

3 перенесених захворювань: ГРВІ, блефарокон'юнктивіт правого ока, герп.ангіна.

У фенотипі: вага 14 кг, зріст 92 см, блідість шкіри, одиничний точковий невус, густі, темне волосся, м'язовий гіпертонус, мікроцефалія, вальгусна деформація стоп.

Клініко-генеалогічний анамнез: родовід обтяжена по серцево-судинним захворюванням, онкопатології.

Неврологічний статус: гіпертонус, високі рефлекс з розширеною зоною. Мікроцефалія. На огляд дає хворобливі тонічні судоми з витягуванням і перехрестом нижніх кінцівок. Погляд не фіксує, не сидить, не стоїть, не ходить.

Проведено обстеження:

- Біохімічний аналіз крові-підвищений рівень лужної фосфатази- 741,5 Од / л (норма 0-720 Од / л), тригліцеридів- 1,58ммоль / л (норма 0,4-1,24ммоль / л), креатінкінази- 233, 24Ед / л (норма 0-228Ед / л), гамаглутамілтрансферази- 48,32Ед / л (норма 0-18Ед / л).

- Гомоцистеїн крові-17,5 мкмоль / л (норма <5,0) – ↑

- Нейровітаміни:

Тіамін (вітамін В1) -41,25nmol / l (норма 40-80)

Рибофлавін (вітамін В2) -87,66nmol / l (норма 100-150) – ↓

Нікотинова кислота (вітамін В3) -4,01nmol / l (норма 4,70-8,34) – ↓

Фолієва кислота (вітамін В9) -51,74nmol / l (норма 52,55-119,59) – ↓

Ціанкобаламін (вітамін В12) -0,161nmol / l (норма 0,2-0,4) ↓

Піридоксин (вітамін В6) -14,51nmol / l (норма 14,6-72,8) ↓

- Газова хроматографія сечі, дослідження органічних кислот. Виявлено зміни метаболітів: циклу Кребса, недостатності В1, В3, Zn, Mg.

- УЗД внутрішніх органів: Помірна гепатомегалія. Деформація жовчного міхура. Ознаки ДЖВП. Гіперпневматоз кишечника. Нирки: Ме-

таболічні зміни (включення 1,5мм). Нефроптоз? правої нирки. Наднирники неоднорідні.

ВИСНОВКИ

Дитині встановлено діагноз: НБО, органічна ацидурия, глутарова ацидурия II типу, гіпергомоцистеїнемія, дефіцит нейровітамінів.

Призначено лікування: дієта з обмеженням жирів і білка з розрахунку 1г / кг маси тіла, зменшити в раціоні продукти, що містять велику кількість лізину і триптофану. Вітамін В6, бетаїн, свічки Коріліп, L-картінін, Бетаргін, Глутаргін. Крім того, дитина одержувала протисудомну терапію – Карбалекс, Баклофен, а також мама самостійно давала дитині пробіотики: Лінекс і Біогайя.

Після курсу лікування мама відзначає поліпшення в стані здоров'я дитини: дівчинка перестала похлинатися водою, рідкою їжею, стала краще ковтати.

Таким чином, в нашому спостереженні можна говорити про поєднання глутарової ацидемії 2 типу та гіпергомоцистеїнемії. Виявлені метаболічні порушення дозволили розробити індивідуальну тактику ведення хворої дитини, спрямовану на максимальну корекцію метаболічних порушень і поліпшення якості життя.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусова Е.Д. Наследственные болезни обмена веществ, проявляющиеся в периоде новорожденности/ Е. Д. Белоусова, М. Ю. Никанорова, Е. А. Николаева// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000.- №6.- С. 12-19.

2. Гречанина Ю. Б. Наследственные заболевания и остеопороз/ Ю.Б. Гречанина, Е.Я. Гречанина, О.П. Романенко [и др.] // ХНАДУ.- 2011.- С. 297-308.
3. Здыбская Е. П. Органические ацидурии в практике медико-генетического консультирования/ Е.П. Здыбская, В.В. Мясоедов// Ультразвукова перинатальна діагностика.- Харків.- 2006.- №22.- С. 18-23.
4. Москалева Н. Е. Диагностика нарушений обмена веществ методом тандемной хромато-масс-спектрометрии/ Н.Е. Москалева, И. С. Мамедов, А. Н. Веденин, В. С. Сухорук// Клинико-лабораторный консилиум.- 2008.- №3(22). – С. 21-25
5. Abdenur J.E. Multiple acyl-CoA-dehydrogenase deficiency (MADD): use of acylcarnitines and fatty acids to monitor the response to dietary treatment/ Abdenur J.E., Chamoles N.A., Schenone A.B., Jorge L., Guinle A., Bernard C., Levandovskiy V., Fusta M., Lavorgna S.//Pediatr Res. – 2001.- № 50(1).- P. 61-62.
6. Essa M.A. Glutaric aciduria type II: observations in seven patients with neonatal and late-onset disease/ Rashed M.S., Bakheet S.M., Patay Z.J., Ozand P.T.//J Perinatol. - 2000.- №20(2).- P. 120-128.
7. Karam P.E. Diagnostic challenges of aminoacidopathies and organic acidemias in a developing country: a twelve-year experience./Karam PE, Habbal M.Z., Mikati M.A., Zaatari G.E., Cortas N.K., Daher R.T.//Clin. Biochem.- 2013.- №46(18). –P. 92.

О.Б. Хмель, Е.П. Здыбская, Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина

СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ 2 ТИПА И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Резюме. В статье приведены обзорные данные по современным представлениям об органических ацидемиях и, в частности, о глутаровой ацидемии 2 типа. Материал проиллюстрирован клиническим случаем с описанием индивидуального подхода к лечению в зависимости от метаболических нарушений.

Ключевые слова: глутаровая ацидемия 2 типа; органические ацидурии.

О.В. Khmil, Е.Р. Zdibskaia, О.Ya. Grechanina, Yu.B. Hrechanina

THE CASE OF A COMBINATION OF GLUTARIC ACIDEMIA TYPE 2 AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Summary. The article presents the survey data on modern concepts of organic acidemia, including glutaric acidemia of type 2. Material is illustrated with a description of a clinical case of an individual approach to treatment, depending on the metabolic disorders.

Key words: glutaric acidemia type 2; organic aciduria.

Надійшло до редакції 30.03.2018 р.
Підписано до друку 04.04.2018 р.