

Е.Я. Гречанина, Ю.Б. Гречанина, Л.В. Молодан, Е.П. Здыбская, Е.В. Бугаева
Украинский институт клинической генетики ХНМУ,
Харьковский национальный медицинский университет, кафедра медицинской генетики,
Харьковский межобластной специализированный медико-генетический центр –
центр редких (орфанных) заболеваний
61058, Харьков, пр. Независимости, 13, тел. 700-32-17; 705-16-74, e-mail: mgc@ukr.net

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ В СОЧЕТАНИИ С ГОМОЦИСТЕИНУРИЕЙ II ТИПА

Резюме. В работе представлены особенности клинического течения различных типов мукополисахаридозов в сочетании с гомоцистеинурией II типа. Целью нашего исследования было изучить клинический полиморфизм различных вариантов нарушения обмена гликозаминогликанов, уточнить возможность феномена фено- и генотипической синтропии для индивидуализации реабилитации. Показано, что обнаружение клинического полиморфизма нарушения обмена гликозаминогликанов позволяет индивидуализировать тактику лечения и реабилитации пациентов, которая должна стать обязательной для всех пациентов с мукополисахаридозами.

Ключевые слова: обмен гликозаминогликанов, мукополисахаридозы, гомоцистеинурия, синтропия.

ВСТУПЛЕНИЕ

Среди болезней накопления мукополисахаридозы занимают одно из первых мест. Патология обусловлена недостаточностью лизосомальных ферментов, которая приводит к нарушению катаболизма основного вещества соединительной ткани – гликозаминогликанов [1]. Их накопление в лизосомах вызывает грубые клеточные изменения и возникновение характерной клинической картины [3]. В зависимости от ферментативных дефектов и тяжести клинической симптоматики различают семь типов мукополисахаридозов, среди которых существуют несколько подтипов [1–3].

Цель нашего исследования - изучить клинический полиморфизм различных вариантов нарушения обмена гликозаминогликанов, уточнить возможность феномена фено- и генотипической синтропии для индивидуализации реабилитации.

Материалы и методы. Исследование проведено в Украинском институте клинической генетики ХНМУ. Использовано многопараметрическое клиничко-генетическое исследование с применением клиничко-генеалогического, соматогенетического, биохимического, молекулярно-генетического, инструментальных и других методов исследования (высокоэффективная жидкостная хроматография аминокислот, газовая хроматография, масс спектрометрия, тандемная масс спектрометрия, молекулярно-генетический).

Результаты и обсуждение. Под нашим наблюдением находится семья с мукополисахаридозом I типа (тип Гурлер). Ребенок Б., направлен в связи с задержкой психо-речевого развития и моторного развития (говорит простые слова, не ходит, садится с трудом), гротескными чертами лица, склонностью к поносам, увеличением в объеме живота, пупочной грыжей, двусторонней глаукомой, накоплением в носовых ходах большого количества слизи, контрактурами в крупных суставах конечностей, кифотической деформацией позвоночника. Больна с рождения, когда была диагностирована дисплазия правого тазобедренного сустава. На 1-ом году жизни отмечалась задержка моторного развития: голову удерживает с 6 месяцев, села самостоятельно к 1 году, самостоятельно пошла с 1 года 4 месяцев. В 5,5 месяцев после курса антибиотикотерапии произошёл отёк правой ягодицы, при взятии крови на анализ кровь долго не сворачивалась. Девочка была госпитализирована в детское отделение, где установлен диагноз: Геморрагический диатез, коагулопатия неуточнённого генеза. В возрасте 1 год заподозрена наследственная болезнь накопления (мукополисахаридоз). При проведении ферментуточняющей диагностики выявлено снижение активности α -идуронидазы, повышение экскреции ГАГов (1147 Ед ЦПХ/г креатинина при норме до 262). При проведении молекулярно-генетическом обследовании у ребенка выявлена мутация Q70X в гомозиготном состоянии. При дополнительном

исследованиях у ребенка выявлена недостаточность ферментов системы фолатно-метионинового цикла – ген MTHFR 677 TT, повышение уровня гомоцистеина крови до 20,89 мкмоль/л при норме до 5 мкмоль/л, повышение уровня общего холестерина до 5,82 ммоль/л при норме 3,26-5,30 ммоль/л, повышение уровня триглицеридов до 1,38 ммоль/л при норме 0,4-1,24 ммоль/л), повышение уровня лактатдегидрогеназы до 461,13 Ед/л при норме до 345 Ед/л); при ультразвуковом исследовании внутренних органов выявлена умеренная гепатомегалия, неоднородная структура поджелудочной железы, добавочная доля селезенки, двусторонний гидрокаликоз, неполное удвоение почечного синуса справа, солевой диатез.

На основании полученных данных у ребенка с задержкой психоречевого и моторного развития, деформацией позвоночника, контрактурами в суставах конечностей, прогрессирующим характером заболевания, резким снижением активности α -идуронидазы, особенностями фенотипа (мраморность кожных покровов, гипертрихоз, выступающий лоб, гиперостоз лобной кости, гротескные черты лица, сиофрив, отечность, периорбитальные ткани, плоское лицо, короткий нос, широкая спинка и корень носа, макростомия, аномалия прикуса, макроглоссия, короткая шея, короткая грудная клетка, кифоз в поясничном отделе позвоночника, пупочная грыжа, контрактуры в крупных и мелких суставах) установлено сочетание наследственного заболевания из группы лизосомных болезней накопления - мукополисахаридоза I типа (тип Гурлер) с гомоцистинурией II типа. В связи с вышеперечисленным в тактику лечения наряду с проведением специфической ферментзаместительной терапией была введена фолатная терапия с целью нормализации процессов эпигенетического статуса [4], на фоне которой была отмечена стабилизация процесса.

Под нашим наблюдением находятся дети с мукополисахаридозом II типа (синдром Хантера) – клинически и подтвержден с помощью ферментно-уточняющей диагностики (отсутствие активности фермента идуронатсульфатазы). Пробанду О. диагноз МПС II установлен в возрасте 2-х лет на основании клинических проявлений: макроцефалия, гротескные черты лица, задержка психофизического развития, кифосколиоз грудного и поясничного отдела позвоночника, гепатомегалия, нарушение зрения и ферментно-уточняющей диагностики, выявившей отсутствие активности фермента идуронатсульфатазы. В процессе наблюдения за больным отмечено наличие у ребенка признаков сосудистой патологии – микроангиопатии, признаков

ликворно-гипертензионного синдрома. Для уточнения причины сосудистых нарушений проведено исследование полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла, при котором выявлена мутация гена MTHFR [2,4]. Выявленные данные подтверждены исследованием уровня гомоцистеина, который в динамике был высоким (16,9 мкмоль/л). Установлено сочетание МПС с гомоцистинурией II типа.

Пробанду М. диагноз МПС II установлен в возрасте 3 лет на основании клинических проявлений (макроцефалия, гротескные черты лица - выступающий лоб и надбровья, монголоидный разрез глаз, короткий седловидный нос, короткая шея, широкая грудная клетка, увеличен живот, диастаз прямых мышц живота, пупочная грыжа, брахидактилия, крыловидные лопатки, гипертрихоз в области спины, контрактуры) и подтвержден ферментативно. У этого пациента с тяжелым течением болезни имеет место задержка развития, эпилептические приступы, поведенческие нарушения в виде гиперактивности, агрессивности, нарушения сна, неврологический регресс. Эти данные свидетельствуют о наличии «нейропатической» формы заболевания. При дополнительном обследовании выявлен высокий уровень гомоцистеина (23,3 мкмоль/л).

У пациента Ф., 13 лет с грубыми чертами лица (утолщенными надбровными дугами, широким мясистым носом, длинным фильтром, полными губами, гипертрофией десен, увеличенным с отпечатками зубов языком, дизморфичными ушными раковинами), сухой, мраморной кожей, с цианотичными ладонями, выраженным гипертрихозом, укороченной шеей, грудной клеткой бочкообразной формы, контрактурами суставов, ограничением движений туловища и конечностей имеет место мукополисахаридоз, II тип (болезнь Хантера), X-сцепленный рецессивный тип наследования, который манифестировал в результате взаимодействия точечной мутации и мутации гена MTHFR, на фоне нарушенного эпигенетического статуса. В связи с вышеперечисленным в тактику лечения была введена фолатная терапия с целью нормализации процессов эпигенетического статуса [4], на фоне которой была отмечена стабилизация процесса.

Под нашим наблюдением находится ребенок с мукополисахаридозом III типа. Диагноз заподозрен у ребенка Д. с задержкой речевого развития (говорит отдельные слова, отсутствует фразовая речь), фенотипическими особенностями – выступающий лоб, широкий корень носа, спинка носа вогнутая, короткий фильтр, короткая шея, пупочная грыжа, гепатомегалия (+3 см). При проведении ферментуточняющей

ВИВОДИ

Обнаружение клинического полиморфизма нарушения обмена гликозаминогликанов позволяет индивидуализировать тактику лечения и реабилитации пациентов, которая должна стать обязательной для всех пациентов с мукополисахаридами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семячкина, А. Н. Мукополисахаридозы у детей / А. Н. Семячкина [и др.] // Рос. вест. перинат. и педиатрии. – 2007. – № 4. – С. 22–29.
2. Синдром гипергомоцистеинемии: причины возникновения, способы профилактики и лечения / М. Б. Луцук, Н. В. Заичко, Г. С. Григорьева и др. // Рациональная фармакотерапия – 2013. – Т. 4 (29). – С. 55–60.
3. Dangel J. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders: clinical and echocardiographic findings in 64 patients / J. Dangel // Eur. J. Pediatr. – 1998. – Vol. 157. – P. 534–538.
4. Hannibal L. Homocysteine and disease: Causal associations or epiphenomenons / L Hannibal, H. J. Blom. // Mol. Aspects. Med. – 2016. – №19.– Vol. 2997(16). – P. 30091-30097.

диагностики виявлено зниження уровня гепарансульфат сульфамідаза до 0,16 при нормі 0,46–1,1 нмоль/час/мг білка); α-глюкозамінідаза ↑42 (норма 17-35 нмоль/час/мг плазми). Установлен мукополісахаридоз IIIA тип (синдром Сан-Філіппо). При додатковому дослідженні у дитини виявлено недостаточність ферментів системи фолатно-метионінового циклу – ген MTHFR 677 TT, підвищення рівня гомоцистеїну крові до 8,85 мкмоль/л при нормі до 5 мкмоль/л, підвищення рівня загального холестерину до 5,46 ммоль/л при нормі 2,95–5,25 ммоль/л, підвищення рівня АЛТ до 57,43 Ед/л при нормі до 48 Ед/л, підвищення рівня лактатдегідрогенази до 621,89 Ед/л при нормі до 395 Ед/л; при ультразвуковому дослідженні внутрішніх органів виявлено гепатомегалія, ДЖВП, солей діатез. Установлено поєднання спадкового захворювання з групи лизосомних захворювань накоплення – мукополісахаридоз IIIA типу (синдром Сан-Філіппо) з гомоцистеїнуриєю II типу. В зв'язі з вищепереліченим в тактику лікування була введена кофакторна терапія з метою нормалізації процесів епігенетичного статусу [4], на фоні якої стан дитини покращився (збільшився словниковий запас, став спокійнішим, уважливішим).

О.Я. Гречаніна, Ю.Б. Гречаніна, Л.В. Молодан, О.П. Здибська, О.В. Бугайова

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РІЗНИХ ТИПІВ МУКОПОЛІСАХАРИДОЗІВ У ПОЄДНАННІ З ГОМОЦИСТЕЇНУРІЄЮ II ТИПУ

Резюме. В роботі представлені особливості клінічного перебігу різних типів мукополісахаридозів у поєднанні з гомоцистеїнуриєю II типу. Метою нашого дослідження було вивчити клінічний поліморфізм різних варіантів порушення обміну глікозаминогликанів, уточнити можливість феномену фено- і генотипової синтропії для індивідуалізації реабілітації. Показано, що виявлення клінічного поліморфізму порушення обміну глікозаминогликанів дозволяє індивідуалізувати тактику лікування і реабілітації пацієнтів, яка повинна стати обов'язковою для всіх пацієнтів з мукополісахаридозами.

Ключові слова: обмін глікозаминогликанів, мукополісахаридози, гомоцистеїнурія, синтропія.

E.Y. Grechanina, Y.B. Grechanina, L.V. Molodan, E.P. Zdybskaia, E.B. Bugaeva

THE FEATURES OF CLINICAL COURSE OF DIFFERENT TYPES OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS IN COMBINATION WITH TYPE II HOMOCYSTEINURIA

Summary. The paper presents the features of the clinical course of different types of mucopolysaccharidosis in combination with type II homocysteinuria. The aim of our study was to study the clinical polymorphism of different variants of glycosaminoglycan metabolism disorder, to clarify the possibility of the phenomenon of pheno- and genotypic syntropy for the individualization of rehabilitation. It has been shown that the detection of clinical polymorphism of glycosaminoglycan metabolism disorder allows to individualize treatment management and rehabilitation of patients, which should be compulsory for all patients with mucopolysaccharidosis.

Key words: glycosaminoglycan metabolism, mucopolysaccharidosis, homocysteinuria, syntropy.

Надійшло до редакції 01.03.2019 р.
Підписано до друку 24.05.2019 р.