

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Е.Е. Гуринова, Н.Р. Максимова, А.Л. Сухомясова

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ РЕДКОГО
АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО СИНДРОМА
У ЯКУТСКИХ ДЕТЕЙ

УДК 61:575

Описана клиническая картина редкой болезни накопления у 11 якутских детей раннего возраста. Все дети из неродственных семей. Течение заболевания очень тяжелое, приводящее к инвалидности и смерти в раннем возрасте. Диагностика с использованием наисложнейших и новейших биохимических методов не дала результатов.

Ключевые слова: наследственная болезнь обмена, болезнь накопления, лизосомные заболевания, якуты, гурлер-подобный фенотип.

This article describes the clinical signs (symptoms) of a rare storage disease in eleven Yakut infants. All the children were from unrelated families. The disease is very severe, leading to the disability and death at an early age. Diagnostics using the most complicated and advanced biochemical methods hasn't produced results.

Keywords: hereditary metabolic disease, storage disease, lysosomal diseases, Yakuts, Hurler-like phenotype.

Введение. Наследственные болезни обмена веществ (НБО) занимают видное место в наследственной патологии человека ввиду большого числа НБО, известных к настоящему времени, большого количества больных с НБО, встречающихся во всех популяциях, а также тяжелых и в большинстве случаев фатальных проявлений НБО [2].

В настоящее время выделяют более 700 отдельных форм заболеваний обмена веществ. Подавляющее большинство этих заболеваний обусловлено мутациями в генах, кодирующих ферменты, также в этот класс включены дефекты транспортных и сигнальных белков. Согласно биохимической классификации НБО разделены на 22 группы в зависимости от типа поврежденного метаболического пути (аминонацидопатии, органические ацидурии и т.д.) или с учетом его локализации в пределах определенного компартмента клетки (лизосомные, пероксисомные и митохондриальные болезни) [4]. Клинические проявления НБО настолько многообразны, что нет такой медицинской специализации, которая бы не имела дела со своим специфическим спектром НБО. Практическое значение их исследования определяется чисто медицинскими аспектами, т.е. необходимостью разработки методов диагностики, лечения, профилактики этих заболеваний, представляющих

серьезную проблему для современного здравоохранения. Вместе с тем НБО как типичные «биохимические» мутации человеческого генома являются мощным инструментом исследования нормального метаболизма человека, характеризующегося большой сложностью и большим числом «белых пятен» на своей карте [1].

Биохимические методы направлены на выявление биохимического фенотипа организма. Уровни, на которых оценивается фенотип, могут быть разными: от первичного продукта гена (полипептидной цепи) до конечных метаболитов в моче или поте. Поэтому биохимические методы чрезвычайно многообразны, и их значение в диагностике наследственных болезней постоянно возрастает.

В связи с многообразием биохимических методов, применяемых в лабораторной диагностике наследственных болезней, в использовании этих методов должна быть определенная система. У обследуемого пробанда или члена его семьи нереально исключить все наследственные болезни, которые могут быть в поле зрения при обследовании. Если применять возможное число методов диагностики, тогда каждое обследование станет очень трудоемким и долгим. Вот почему исходная схема обследования строится на клинической картине болезни, генеалогических сведениях и биохимической стратегии, которые позволяют определить дальнейший ход обследования на основе поэтапного исключения определенных классов болезней. Кроме того, современная диагностика наследственных заболеваний немыслима без молекулярно-генетического исследования [3].

Класс лизосомных болезней накопления (ЛБН) на сегодняшний день включает 45 различных форм. ЛБН

относятся к числу редких наследственных заболеваний. Частота отдельных форм составляет от 1:40000 до 1:1000000, а суммарная частота ЛБН оценивается 1:5000–1:7000 живых новорожденных. Клинические проявления ЛБН чрезвычайно разнообразны: от ранних форм, манифестирующих водянкой плода, до легких, доброкачественных форм, проявляющихся на 5–6 десятилетии и существенно не влияющих на качество и продолжительность жизни. При наличии выраженного клинического полиморфизма ЛБН характеризуются неуклонно прогрессирующим течением и приводят к ранней инвалидизации и преждевременной смерти [1].

Цель: описать клинико-генеалогические особенности редкого заболевания обмена веществ из группы лизосомных болезней накопления.

Материалы и методы. Данные о больных получены из Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии медико-генетической консультации РБ №1-НЦМ. Был проведен осмотр 11 больных детей с одинаковой клинической картиной гурлер-подобного заболевания врачом генетиком, а также врачами других специальностей (кардиолог, пульмонолог, невролог, ортопед, сурдолог, окулист). Использованы клинико-генеалогический, лабораторные, инструментальные методы исследования.

Результаты и обсуждение. В медико-генетической консультации с 2006 г. консультирование прошли 11 детей с гурлер-подобным фенотипом. Из них девочек было 7 и мальчиков – 4. Восемь детей умерли в возрасте до полутора лет (из них два мальчика), одна девочка – после 2 лет. Все дети родились в якутских семьях от молодых родителей. В генеалогическом анамнезе

ГУРИНОВА Елизавета Егоровна – врач генетик Медико-генетической консультации РБ №1-НЦМ, м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., зав. лаб. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН; **СУХОМЯСОВА Айталину Лукична** – к.м.н., зав. МГК РБ №1- НЦМ, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН.

родственный брак отрицался, только в одном случае болезнь была зарегистрирована в браках sibсов. В большинстве случаев оба родителя были выходцами из Вилкойской группы улусов. Также в анамнезе в двух семьях дети от первого брака были здоровыми. В одной семье двое детей имели гурлер-подобный фенотип и умерли в младенческом возрасте от острой сердечно-дыхательной недостаточности.

Из анамнеза жизни следует, что половина детей родились от первой беременности. В пренатальном периоде при проведении ультразвукового исследования врожденные пороки, в частности пороки сердца, ни у кого из этих детей не были выявлены. Есть сведения о визуализации вентрикуломегалии во II скрининговом сроке беременности в одном случае. Все дети были рождены в срок доношенными. Оценка по шкале Апгар в среднем составила 7-8 баллов.

Большинство детей с рождения или с раннего возраста (около 2 месяцев) имели так называемые стигмы дисэмбриогенеза: плотные на ощупь щеки, ноздри, шумное дыхание, на кистях все пальцы были слегка согнутыми. С позднего неонатального периода практически всех детей стали беспокоить острые респираторные инфекции.

Начало заболевания отмечено в среднем к 4–5-месячному возрасту в виде бронхообструктивного синдрома: шумное дыхание, одышка, кашель, высокая температура тела, сердцебиение на фоне острой респираторной инфекции. Подобные острые состояния с момента возникновения имели склонность к учащению и с каждым разом состояние ребенка ухудшалось, наблюдалось нарастание сердечной недостаточности, в частности поражения клапанов сердца: вначале отмечались недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 1-2 степени, умеренная легочная гипертензия; затем в течение 3-4 месяцев недостаточность сердечных клапанов прогрессировала до 3-4 степени, выявлялась значительная легочная гипертензия.

Характеристика клинических признаков, возраст возникновения и тяжесть протекания заболевания определяются генетическими особенностями нарушений, физиологической значимостью пораженного мутацией метаболического пути, а также тканью-мишенью, в которой нерасщепленные макромолекулы накапливаются. Так, этих детей из разных семей объединяла одинаковая клиническая картина:

– Диспластичное телосложение.

Все дети были рождены в срок, доношенными. В динамике отмечалась задержка в росте и весе. При прогрессировании заболевания появлялась вынужденная поза – невозможность длительного лежания как на спине, так и на животе.

– Лицо: постепенное изменение лица по типу гаргоилизма, голова ближе к гидроцефальной форме, увеличенные теменные бугры, низкий рост волос на лбу, гипертелоризм, густые и широкие брови, длинные ресницы, периорбитальный отек век, широкое переносье, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, плотные на ощупь щеки и ноздри, макроглоссия.

– Кожа: плотная на ощупь.

– Скелет: деформации скелета, резко укороченная шея, деформации грудной клетки: бочко- или колоколообразная, укорочение грудной клетки, ригидность, широкая апертура, кифоз в основном грудо-поясничного отдела позвоночника, прогрессирование тугоподвижности мелких и крупных суставов до контрактур, изменение кисти по типу «когтистой лапы», углубление ладонных борозд.

– Легкие: наличие бронхообструктивного синдрома, шумное дыхание, нарастание одышки, аускультативно жесткое дыхание, различные сухие и влажные хрипы, необходимость в кислородотерапии.

– Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипертензия, аускультативно систолический шум.

– Желудочно-кишечный тракт: увеличенный живот за счет гепатоспленомегалии, паховые, пупочные, неоперированные грыжи (50%), нарушения стула не отмечены.

– Центральная нервная система: задержка статико-моторного и психоречевого развития.

Всем детям были проведены рутинные лабораторные исследования крови и мочи. Из проведенных исследований следует отметить результаты УЗИ внутренних органов, эхокардиографии, рентгенологических исследований скелета:

– при УЗИ паренхиматозных органов у всех детей были визуализированы увеличенные печень и селезенка, у 4 детей нефромегалия;

– рентгенологически выявлены признаки костно-деструктивных изменений скелета;

– при эхокардиографии у 7 детей постнатально были выявлены врожденные пороки сердца, у одного из них ВПС (ДМЖП, ДМПП) был выявлен на 10 сут, у остальных – в первые полгода

жизни. 5 детям было рекомендовано оперативное лечение ВПС. Из них 4 детей были прооперированы, но один ребенок умер в послеоперационном периоде, а 5-й ребенок умер во время транспортировки. Также у всех детей была диагностирована недостаточность сердечных клапанов: при манифестации заболевания – 1–2 степени, в поздних стадиях – 3–4 степени, были выявлены признаки легочной гипертензии вначале от незначительных и в конце до выраженной степени.

В условиях лаборатории медико-генетической консультации ГБУ РС(Я) «РБ №1-НЦМ» были исключены врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, хромосомная патология. У 2 детей отмечалось повышение ЦПХ-теста в моче (тест на гликозаминогликаны).

Анамнестические данные и фенотипические особенности этих детей позволили заподозрить болезни накопления с гурлер-подобным фенотипом. В связи с невозможностью проведения сложной диагностики в нашей республике анализы и биопсии детей были отправлены в федеральные центры.

Диагностика наследственных лизосомных болезней в России осуществляется в основном в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра в г. Москве. Так, начиная с 2006 г., анализы всех детей из этой группы были отправлены в данную лабораторию. В 2011 г. также были проведены исследования сухих пятен крови на мукополисахаридозы I и VI типов в лаборатории медицинского центра Гамбургского университета (Германия).

В 2013 г. одному ребенку удалось провести очное консультирование с последующей лабораторной диагностикой (энзимодиагностика и диагностика культуры фибробластов на лизосомные болезни накопления) за пределами России – в детском отделении медицинского университета г. Осака (Япония). Биообразцы этого же ребенка одновременно обследовали в отделении лизосомных болезней Адденбургского госпиталя университета Кембриджа (Великобритания). 4 ребенка из 11 прошли стационарное обследование в условиях таких федеральных центров, как НИИ педиатрии и детской хирургии, РДКБ и НЦЗД.

За эти годы, по данным энзимодиагностики и культуры фибробластов, были исключены все типы мукополисахаридозов (I–VII), ганглиозидозы – GM1, GM2, болезнь Гоше, муколи-

пидозы, болезнь Нимана-Пика (типы А, В, С), наследственный амилоидоз, синдром Жакена, маннозидоз, болезнь Помпе, болезнь Фабри, болезнь Крабе, сиалидоз, фукозидоз.

Несмотря на проведенные сложные и современные обследования, точный диагноз этим детям до сих пор не выставлен. Но в настоящее время в медицинском университете г. Оскоа продолжается дальнейшее исследование данного заболевания – проводится полногеномное экзомное секвенирование для идентификации мутантного гена.

Заключение. Таким образом, на основании клинико-генетических и инструментально-лабораторных данных описана редкая, неverified в настоящее время наследственная болезнь обмена из группы лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, с быстрым прогрессированием и летальным

исходом в младенческом возрасте. В связи с этим необходимо уточнение диагноза, которое станет возможным в результате проводимого полногеномного экзомного секвенирования за пределами России. А для внедрения диагностики в практическое здравоохранение Республики Саха (Якутия) на данном этапе необходимы подготовка специалистов и оборудования, освоение методик.

Литература

1. Захарова Е.Ю. Фермент-заместительная терапия в лечении лизосомных болезней накопления / Е.Ю. Захарова // Молекулярно-генетические технологии в медицинской практике. – Выпуск 12. – 2008. – С. 231.
Zakharova E.J. Enzyme replacement therapy in the treatment of lysosomal storage diseases / E.J. Zakharova // Molecular genetic technology in medical practice. Issue 12. 2008. – P. 231.
2. Краснополянская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ / К.Д. Краснополянская // Справочное пособие для врачей. – М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. – С. 75.

РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. – С. 75.

Krasnopol'skaya K.D. Hereditary metabolic diseases / K.D. Krasnopol'skaya // Handbook for physicians. – М.: NGO "Center for social adaptation and rehabilitation of children" Fohat, 2005. – P. 75.

3. Лечебная тактика коррекции метаболических расстройств у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ / Под ред. П.В. Новикова. – М.: Издательство «Оверлей», 2011. – С. 6-9.

Therapeutic tactics correction of metabolic disorders in children with inherited metabolic diseases / Ed. P.V. Novikov. – М.: Publisher «Overlay», 2011. – P. 6-9.

4. Михайлова С.В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению / С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин // Серия Практические руководства. – М.: Издательство «Литтерра», 2012. – С. 10, 153.

Mikhailova S.V. Neurometabolic diseases in children and adolescents. Diagnosis and treatment approaches / S.V. Mikhailova, E.J. Zakharova, A.S. Petruhin // Series «Practical Manual». – М.: Publisher «Litterra», 2012. – P. 10, P. 153.

УДК 616.831-004.4-053.2

Г.М. Пшенникова, П.С. Ожегов, Д.Д. Ноев

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

Статья посвящена редкому наследственному заболеванию из группы факоматозов с аутосомно-доминантным типом наследования – tuberous sclerosis. Рассмотрены вопросы распространенности заболевания, вариабельности клинической картины, своевременности постановки клинического диагноза. Представлены результаты обследования детей с tuberous sclerosis.

Ключевые слова: tuberous sclerosis, epilepsy, tubers.

This article is devoted to the question of rare hereditary disease from the phakomatoses group with autosomal dominant type of inheritance. It's Bourneville-Pringle's disease. There are discussed the questions of this pathology prevalence, variable clinical picture, modern diagnosing procedure. The results of examination of children with tuberous sclerosis are presented.

Keywords: tuberous sclerosis, epilepsy, tubers.

Введение. Tuberous sclerosis (син.: Болезнь Бурневилля-Прингла, эпилепсия, центральный нейрономатоз, нейрокожный синдром типа Бурневилля, синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости) – наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением внутренних органов, костей, глаз, кожи, нервной системы (за счет нарушения пролиферации, миграции и дифференциации клеток нейроглии), патоморфологическим субстратом которого является гамартоматозная пролиферация различной локализации [1].

Частота патологии у новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10000, среди

взрослого населения – от 1:20000 до 1:100000. Заболеванию подвержены все расы; мужчины и женщины болеют одинаково часто. Тип наследования аутосомно-доминантный; при этом более 75% случаев заболевания обусловлены новыми мутациями; экспрессивность вариабельная, пенетрантность гена неполная. На генетическом уровне заболевание обусловлено инактивирующими мутациями в одном из генов TSC1 (34-й участок длинного плеча 9-й хромосомы – 1/3 случаев) или TSC2 (13-й участок короткого плеча 16-й хромосомы – 2/3 случаев), кодирующих синтез белков гамартина (130кД) и туберина (180кД) соответственно. Гамартин-тубериновый комплекс играет ключевую роль в регуляции клеточного роста [6 – 9, 12].

В норме TSC1 и TSC2 – естественные гены-супрессоры опухолевого роста, их повреждение активирует путь сигнальной передачи P13K/Akt/mTOR,

что лежит в основе патогенеза tuberous sclerosis (ТС). Ингибиторы mTOR – основа патогенетической таргетной системной терапии ТС [3, 10]. В 1999 г. E.S. Roach предложены диагностические критерии ТС [11] (таблица).

Критерии несомненного диагноза ТС – один/два первичных признака и два вторичных, возможного диагноза – один первичный признак и один вторичный, предположительного диагноза – один первичный или два (и более) вторичных [11].

Трудности диагностики tuberous sclerosis связаны с выраженным клиническим полиморфизмом. Пациенты с ТС в течение жизни наблюдаются врачами практически всех специальностей, поэтому только информированность специалистов о характере и особенностях течения данных заболеваний, а также согласованность их диагностических и лечебных мероприятий могут обеспечить выбор правильной

ПШЕННИКОВА Галина Максимовна – к.м.н., доцент-исследователь СВФУ им. М.К. Аммосова, pshennikovagm@mail.ru; **ОЖЕГОВ Павел Сергеевич** – студент 6 курса МИ СВФУ; **НОЕВ Дмитрий Дмитриевич** – к.м.н., врач рентгенолог РБ №1-НЦМ.