

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Н. Протопопова, С.Я. Яковлева, Т.Е. Бурцева, Л.А. Николаева **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ЭНЗИМОПЕНИЧЕСКОЙ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)**

УДК 612.017.12-053.5

Наследственная метгемоглобинемия 1 типа – это аутосомно-рецессивное заболевание, распространенное в популяции Республики Саха (Якутия). В статье представлены данные регистра метгемоглобинемии, созданного на базе Консультативной поликлиники ПЦ РБ№1-Национального центра медицины МЗ РС(Я).

Ключевые слова: метгемоглобинемия, Якутия, данные регистра.

The hereditary methemoglobinemia I type is autosomal-recessive disease, endemic for Sakha (Yakutia) Republic. In this article methemoglobinemia registry data of Advisory polyclinic of Pediatric Center RH#1-NSM (Yakutsk) are presented.

Keywords: methemoglobinemia, Yakutia, registry data.

Введение. Наследственная метгемоглобинемия первого типа – это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся резким снижением активности растворимой формы фермента NADH-цитохром-b5-редуктазы в эритроцитах (меньше 10%) и умеренным – в других кровяных и тканевых клетках (20-60%). По данным мировой литературы, молекулярно-генетической причиной развития наследственной метгемоглобинемии I-II типа являются изменения в гене DIA1, кодирующие фермент NADH-цитохром-b5-редуктазы (diaphorase-1). Ген DIA1 локализован на 22-й хромосоме [4,5] имеет длину 31 т.п.н., содержит 9 экзонов и 8 инtronов [9]. Две формы фермента, мембранные и растворимая, продукцируются с этого гена путем альтернативного сплайсинга, используя разные промоторы [3,7]. На данный момент существует предположение о том, что при I типе метгемоглобинемии происходит потеря стабильности фермента, а при втором – его инактивация. Первый тип в основном ассоциирован с аминокислотным заменами, второй тип, за некоторым исключением, с нонсенс-мутациями и делециями в гене [6].

В мире наследственная метгемоглобинемия имеет широкое распространение на территории Азии среди эскимосов и индейцев племени ингалик, относящихся к народу атапасков, проживающих в долинах рек Кускоквим и Юкон [8]. Единичные случаи данного заболевания выявлены в популяциях

различных стран, при этом несколько мутаций описаны в популяциях Китая и Японии.

Республика Саха (Якутия) является очагом накопления случаев наследственной метгемоглобинемии 1-го типа. Первые работы по клинико-лабораторным показателям заболевания проведены Е.С. Банщиковой [1]. В лаборатории молекулярной генетики РБ№1-НЦМ проводится молекулярно – генетическое исследование с помощью прямого ДНК-тестирования, выявлена мутация наследственной рецессивной метгемоглобинемии Pro269Leu в гене DIA методом ПЦР, ПДРФ-анализа и последующего электрофореза в 2%-ном агарозном геле. Частота гетерозиготного носительства данной мутации около 1% в популяции, а среди якутов значительно выше – 7%.

Цель работы. Представить распространность и клинико-лабораторные характеристики наследственной энзимопенической метгемоглобинемии в детской популяции Республики Саха (Якутия).

Методы исследования. На базе консультативной поликлиники Педиатрического центра РБ№1-НЦМ МЗ РС(Я) врачом гематологом ведется регистр детей с наследственной энзимопенической метгемоглобинемией (НЭМ).

Результаты и обсуждение. С 2005 г. по регистру на учете состоит 43 ребенка, из них 17 – старше 18 лет. 65% больных детей это мальчики, девочки составляют 35%. Распределение детей по возрасту показало, что наибольшее их число зарегистрировано с 7 лет (37 детей). Возможно, это связано с поздней диагностикой и постановкой на учет. 98% больных детей по национальности якуты, 2% – эвенки. В работе Максимовой Н.Р.(2008) данное заболевание выявлено у якутов с частотой 14,9 на 100 тыс. человек, в то

время как в мире 1 случай на 100 тыс. человек.

Наибольшее количество детей с НЭМ зарегистрировано в вилюйской группе районов (15 случаев – 47,0 на 100 тыс. детского населения), затем в центральных (11 – 33,3 на 100 тыс.) и заречной группе районов (10 – 12,7 на 100 тыс. детского населения) (таблица).

Клинически больные дети жалуются на одышку при физической нагрузке, утомляемость, головные боли, связанные с гипоксией. С рождения наблюдается цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек, особенно заметный в области губ, носа, мочек ушей, ногтевых пластинок, полости

Распределение детей с НЭМ по месту проживания

Районы	Абс. число	Уд. вес, %
<i>Центральные</i>		
г. Якутск	4	9,3
Хангалинский	1	2,3
Намский	4	9,3
Олекминский	2	4,7
Итого	11	
<i>Заречные</i>		
Уст-Алданский	5	11,6
Мегино-Кангаласский	2	4,7
Чурапчинский	2	4,7
Амгинский	1	2,3
Итого	10	
<i>Вилюйская группа</i>		
Нюрбинский	3	7,0
Вилюйский	2	4,7
Сунтарский	1	2,3
Верхневилюйский	9	20,9
Итого	15	
<i>Северные</i>		
Томпонский	1	2,3
Верхоянский	1	2,3
Кобяйский	2	4,7
Среднеколымский	1	2,3
Жиганский	1	2,3
Верхнеколымский	1	2,3
Итого	7	
Всего	43	100

ПРОТОПОПОВА Надежда Николаевна – врач гематолог КП ПЦ РБ№1-НЦМ; **ЯКОВЛЕВА Светлана Яновна** – к.м.н., зав. КП ПЦ РБ№1-НЦМ; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – к.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП СО РАМН, bourtsevat@rambler.ru; **НИКОЛАЕВА Людмила Алексеевна** – к.м.н., директор ПЦ РБ№1-НЦМ.

рта. Спектр окрашивания зависит в основном от уровня MetHb в крови, чем выше уровень MetHb, тем выраженнее цианоз. В результате накопления в эритроцитах MetHb уже в раннем детском возрасте, когда продолжают развиваться центральная нервная и мышечная системы, в тканях формируется дефицит кислорода. Дети, страдающие НЭМ, отстают в физическом – 14 (31,8%) и психомоторном развитии – 10 (22,7%). Уровень MetHb в крови от общего гемоглобина у наблюдавшихся детей составил в среднем 25,2% (min – 4,2, max – 46,2%). Как следствие адаптивной реакции организма к гипоксии количество эритроцитов и гемоглобина в единице крови должно быть повышенено. У наблюдавшихся детей по анализам крови это выявлено только у 17 (39,5%), у них уровень гемоглобина повышен в 1,1-1,3 раза, а количество эритроцитов повышенено в 1,1-1,28 раза. У 11 детей (25,6%) выявлены признаки железодефицитной анемии 1 степени, что усугубляет течение заболевания.

При обследовании детей, страдающих НЭМ, выявлены следующие сопутствующие заболевания: зубной кариес – 39 (90,7%), малые аномалии сердца – 23 (53,4%), хронический тонзиллит – 10 (23,3%), у одного пациента – врожденный порок сердца, клапанный стеноз легочного ствола, оперированный врожденный порок сердца (ДМПП), ювенильный ревматоидный артрит, язвенная болезнь желудка,

эпилепсия со слабоумием, доброкачественная опухоль височного отдела головного мозга.

Выводы. Наиболее часто наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия выявляется у детей из Верхневилюйского и Усть-Алданского районов. В клинической картине преобладает врожденный цианоз кожных покровов и слизистых оболочек ротовой полости, уровень MetHb превышает норму в среднем в 12,6 раза, компенсаторно повышенены уровень гемоглобина и эритроцитов только у 17 (39,5%) больных, у 11 (25,6%) больных выявлены признаки железодефицитной анемии 1-й степени, что усугубляет течение болезни.

Таким образом, проведенный анализ регистра метгемоглобинемии подтверждает распространенность данного заболевания для нашей республики, особенно для заречной и вилюйской группы районов и требует разработки и внедрения скрининговых методов исследования коренного населения для выявления носителей данного гена.

Литература

- Банщикова Е.С. Особенности клинического течения и морфофункциональное состояние эритроцитов у детей с наследственной энзимопенической метгемоглобинемией / Е.С. Банщикова: автореф. ... канд.мед.наук. – Томск, 2002. – 25с.
- Banshchikova E.S. Features of clinical course and morphofunctional condition of erythrocytes in children with hereditary enzymopenic metgemoglobinemia / E.S. Banshchikova // abstract of a thesis. ... cand. med. sciences. – Tomsk, 2002. – 25 p.
2. Максимова Н.Р. Этноспецифические наследственные болезни у якутов/Н.Р. Максимова // Здоровье детей Севера. – Якутск, 2008. – С 91-94.
- Maksimova N.R. Ethno-specific disease of Yakut people / N.R. Maksimova // The children health of the North. – Yakutsk, 2008. – P.91-94.
3. Maksimova N.R. Ethnospecific hereditary illnesses in Yakuts / N.R. Maksimova // Health of children of the North. – Yakutsk, P. 91-94.
4. Bulbartli A. An erythroid-specific transcript generates the soluble form of NADH-cytochrome b5 reductase in humans / A. Bulbartli // Blood. – I998. – Vol. 92. – P. 310-319.
5. Fcsher R.A. Assignment of the DIA1 locus to chromosome 22/R.A. Fcsher //Am. Hum. Genet. – 1977. – Vol. 41. – P. 154-I55.
- Junlen C. As-signment of NADH-cytochrome b5 reductase (DIA1 locus) to human chromosome 22/C.Junlen // Hum Genet. – 1978. – Vol. 42-P. 233-239.
- Kugler W. Molecular basis of recessive congenital Methhemoglobinemia, types I and II: exon skipping and three novel missense mutations in the NADH-cytochrome b5 reductase (diaphorase 1) gene. J. / W.Kugler // Human Mutation. – 2001. № 17. – P. 348.
- Pietrini G. A single mRNA transcribed from an alternative, erytroid-specific, promoter, codes for two forms of NADH-cytochrome b5 reductase / G. Pietrini // J. Cell. Biol. – 1992. – Vol. 117. – p. 975-986.
8. Scott E.M. The relation of diaphorase of human erythrocytes to inheritance of methemoglobinemia /E.M. Scott // J. Clin. Invest. – 1960. Vol. 39. – P. 1177-1179.
9. Tomatsu S. The organization and the complete nucleotide sequence of the human NADH-cytochrome b5 reductase gene / S. Tomatsu // Gene. – 1989. – Vol. 80. – P. 353-361.

Я.Х. Даваа, С.Ю. Терещенко, О.И. Зайцева

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ

ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

У НОВОРОЖДЕННЫХ РЕСПУБЛИКИ ТЫВА

УДК 616-005.4:616-053.3

С целью выявления факторов риска церебральной ишемии у новорожденных в Республике Тыва обследовано 150 женщин коренной национальности республики Тыва и их новорожденные дети. Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия с поправкой Йейтса. Для расчета риска были использован показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Выявляемые в период беременности признаки хронической внутриутробной гипоксии в 4,85 раза увеличивают риск острой ишемии головного мозга в период новорожденности. В 2,92 раза повышается риск ишемического повреждения ЦНС новорожденного при наличии у матери мочеполовой инфекции и в 2 раза – при наличии анемии у беременной и угрозы выкидыша.

Ключевые слова: новорожденные, церебральная ишемия, факторы риска, прогноз.

150 women of the native nationality and their new-born children were examined with the aim of discovering of the factors of cerebral ischemia risk in new-born children in the Republic Tyva. Analysis of the statistic meaning of the distinctions of the qualitative signs was made with the help of the criterion x^2 with Yeits correction. The index of ratio of the chances with 95% confidence interval was used for risk calculation.

The revealed signs of pre-natal hypoxia during pregnancy increase a risk of acute ischemia of brain in 4,85 times in period of new-borning. Risk of the ischemic injury of central nervous system of a new- born child increases in 2,92 times at the presence of the urogenital infection in a mother and twice - at the presence of anemia in a pregnant woman and a threat of misbirth.

Key words: new-born children, cerebral ischemia, risk factors, prognosis.

В структуре перинатальной заболеваемости и смертности церебральная ишемия (ЦИ) с гипоксией головного мозга занимает ведущее место, достигая 38,4-67,5 [1]. Церебральная

ишемия/гипоксия имеет многолетние последствия, а современная демографическая ситуация требует постоянно-го совершенствования помощи беременным женщинам и новорожденным

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН:
ДАВАА Яна Хуразановна – аспирант,
ТЕРЕЩЕНКО Сергей Юрьевич – д.м.н., проф., руковод. клинического отделения соматического и психического здоровья детей,
ЗАЙЦЕВА Ольга Исаевна – д.м.н., вед.н.с., 1081959@mail.ru.