

## ГОМОЦИСТИНУРИЯ: СЛОЖНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ НАРУШЕНИИ МЕТИЛИРОВАНИЯ

*Гречанина Е. Я.*

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина,  
Харьков, пр. Правды, 13, e-mail: tgc@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 прогрессивное 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 церулоплазмينا), диагноз трактовался как гепато-лентиккулярная 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, прогрессирующее образование невусов, поражение ЦНС (ликворо-гипертензионный синдром, аффективно-респираторные пароксизмы, синкопе, подкорковый синдром, пирамидная симптоматика), поражение желудочно-кишечного тракта (эритематозно-эрозивный гастроэнтерит) 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, церулоплазмينا 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 уста-

новленным туб. контактом. Получал изониазид 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 вл',

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, селезенка 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 %	соз, 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:  $\alpha_1$  5.0%,  $\alpha_2$  7.6 %,  $\beta$  14.4%,  $\gamma$  21.9%.

#### Функциональные пробы печени:

АЛТ 0.4 ммоль/л;

шел.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** — 5.0 ммоль/л.

**ХС крови** — 4.9 ммоль/л,  $\beta$ -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, Т1-3.2, 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	рН	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 Зимницкому** 1015 - 1032.

**Геморенальные пробы:** мочевина крови - 7.0,  
мочевина мочи - 450, креатинин крови - 94.0, ре-  
атинин мочи - 19300, фильтрация - 82, реабсор-  
бция - 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, эро-  
зивная дуоденопатия;

**ЭКГ** (3.02.10) Синоаурикулярная блокада  
II степени, II типа. Нормальное положение  
электрической оси сердца. Нарушение проводи-  
мости.

**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, экоструктура не нарушена.  
Органы брюшной полости: печень до 1.5 - 2.0  
см. увеличена в размерах, углы долей закруг-  
лены, эхогенность паренхимы неравномерно  
повышена. Диаметр сосудов в норме, стенки их  
эхоплотные. Желчный пузырь, селезенка пато-  
логии не выявлено. Сердце: патологии не вы-  
явлено.

**УЗИ доплерография сосудов нижних конеч-  
ностей** от 29.12.09. Слева-глубокие, подкожные  
вены проходимы, признаков тромбоза, клапан-  
ной 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 стено-  
за, стенка уплотнена, доплерографически —  
патологический рефлюкс (посттромботический  
стеноз). Основной ствол большой подкожной  
вены дилатирован на всём протяжении визуали-  
зации. УЗ признаки посттромбофлебитического  
синдрома справа.

**Реовазография** от 15.12.09 в бассейне бед-  
ра. Слева — кровенаполнение в норме, тонус  
крупных и средних артерий в норме, тонус мел-  
ких 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 нор-  
ме, тонус крупных и средних артерий повышен,  
тонус мелких артерий и артериол в норме, тонус  
венул снижен на 17 %, легкий гипотонус. Спра-  
ва - 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 доплерография сосудов основания мозга  
и их ветвей** от 02.02.10 Признаки дисциркуляции  
в вертебробазилярном и каратидном бассейнах.  
Каратидновертебральная недостаточность. При-  
знаки венозного стаза в вертебробазилярном и  
каратидном бассейнах. Аритмия!

**Эхоэнцефалоскопия** от 02.02.10 внутриче-  
репная гипертензия 1 ст. Признаки ангиодисто-  
нии выражены.

**Реография** от 02.02.10 Тонус церебральных  
сосудов мелкого калибра снижен. Уровень пуль-  
сового кровенаполнения в БВСА снижен. Кро-  
венаполнение в ВББ асимметричное. КВБК  
снижен. Венозный отток затруднён.

**Консультації спеціалістів:**

Невропатолог 2.02.10. Д-з: вегетативна дисфункція, синдром лкворно-венозної дистензії, синдром периферическої цервікальної недостаточності, перманентне течення. Окуліст 3.02.10. Д-з: наслідкова міопія обох очей.

Серцево-судинний хірург відділення судинної хірургії інституту загальної та неотложної хірургії АМН України Бабинкіна Г.П. 29.12.09. Д-з: посттромбофлебітичний стеноз правої нижньої кінцівки. ХВН II ст.

22.02.2010 г., 13.00 проведено **консилиум**

*Склад консилиума:*

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

Зав. кафедрою педіатрії № 2 ХНМУ д. мед. н. проф. Одінець Ю.В.

Зав. кафедрою дитячої гастроентерології ХМАПО д. мед. н. проф. Белоусов Ю.В.

Серцево-судинний хірург відділення судинної хірургії інституту загальної та неотложної хірургії АМН України Бабинкіна Г.П.

Головний спеціаліст-педіатр УОЗ Департаменту охорони здоров'я та соціальних питань Харківського міського ради Бічева С. В.

Головний лікар КУОЗ Дитячої міської клінічної лікарні № 16 Харченко Т. В.

Головний лікар КУОЗ Дитяча поліклініка № 16 Божко Т. Н.

Зам. головного лікаря по МЧ КУОЗ Дитячої міської клінічної лікарні № 16, к. мед. н. Раковська Л.А.

Зам. головного лікаря по МЧ КУОЗ Дитяча поліклініка № 16 Калюжна О. А.

Зав. Педіатричним відділенням для дітей старшого віку Осьмачко І. Е.

**Висновок.** С урахуванням результатів обговорення багаторічних клініко-лабораторних та інструментальних даних спостереження за хворим, консилиум прийшов до висновку про правомірність наступного діагнозу:

Епігенетична хвороба: вроджене порушення обміну амінокислот (серосодержащих) — гомоцистеїнурія, II тип, з порушенням активності ферменту МТНFR, дефіцитом лізоксидази. Тромбофілія з ураженням органів та систем — шлунково-кишкового тракту (еритематозний гастрит, ерозивний дуоденіт, гепатит); серцево-судинної системи (порушення серцевого ритму та провідності, посттромбофлебітичний синдром правої нижньої кінцівки, хронічна венозна недостатність Пет.); центральної нервової системи (вегетативна дисфункція, синдром ликворно-венозної дистензії, синдром периферическої цервікальної недостаточності, перманентне течення. Каротидно-вертебральна недостатність з аритмією). Алопеція. Міопія, середньої ступеня, обох очей. Диспластичний остеохондроз шийного відділу хребта, перидуральний реактивний процес на рівні С5-С6.

**Рекомендовано:**

— нейровітан по 1 т. х 2 рази/сут 1 міс, бетан по 1 капсулі х 1 раз/сут 14 днів, потім аскорбінова кислота по 0.5 х 2 рази/сут 1 міс, потім вітамін Е по 100 мг х 1 раз/сут 1 міс;

— детралекс 1 таб х 2 рази/сут 2 міс;

— альтан 1 таб х 3 рази/сут 1 міс;

— есенціал 1 капсула х 3 рази/сут 1 міс;

— солкосерил 2.0 мл х 1 раз в/м №10

— ритмокор 1 таб х 2 рази/сут 1 міс, потім кардонат 1 капсула х 3 рази/сут 1 міс;

— ноофен 250 мг х 3 рази/сут 2 міс;

— магне В<sub>6</sub> 1 др х 3 рази/сут 1 міс;

2. Обмеження фізичної навантаження, еластичне бинтування правої нижньої кінцівки.

3. Санаторно-курортне лікування.

Ребенок виписан в задовільному стані. Знаходиться на диспансерному учеті в ХСМГЦ.