

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: СОЧЕТАНИЕ ХРОМОСОМНОГО, ГЕННОГО ПОЛИМОРФИЗМА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Гречанина Е. Я., Гречанина Ю. Б.

*Украинский институт клинической генетики ХНМУ, Харьков, Украина
Харьковский специализированный медико-генетический центр
61022, Харьков, пр. Правды, 13; e-mail: mgc@ukr.net*

Введение

Термин эпигенетическое заболевание пра-вомерно при наличии статуса нарушенного метилирования. Эпигенетическое заболевание включает в себя множественность нарушений функций генома, как ядерного, так и митохондриального.

Цель работы

Представить случай эпигенетического заболевания, включающего в себя генный и хромосомный полиморфизм, а также митохондриальную дисфункцию, и, как следствие нарушенной работы геномов – гипергомоцистеинемию и нарушение обмена микроэлементов.

Материалы и методы

Современные и классические: клинико-генеалогический, соматогенетический, биохимический, цитогенетический, молекулярно-генетический, методы визуализации.

Результаты исследования

В ХСМГЦ обратилась семья Ф, с ребенком 1 года.

Диагноз при направлении: перинатальное поражение ЦНС, бронхолегочная дисплазия. Направлен Харьковской детской поликлиникой № 16.

Жалобы на момент первичной консультации: на задержку психомоторного развития, ночью вздрагивание во время сна, во время ночного сна задержка дыхания, глухота, запоры.

Анамнез болезни. С момента рождения состояние ребенка тяжелое за счет неврологической симптоматики, кардиореспираторных нарушений, введен курсорф эндотрахеально. В течении 56 суток находился на ИВЛ в перинатальном центре, с периодически возникающим обструктивным синдромом, который был купирован после назначения бензобетала. Учитывая гемодинамические значимый артериальный порок, в возрасте 18 суток жизни произведена операция: клепирование артериального протока (от 22.03.2011 г). Послеоперационный период протекал гладко.

Проведенное обследование в стационаре:

- УЗИ головного мозга - очаги глиоза;
- УЗИ почек – без патологии;

- УЗИ сердца – ФОО (2,0 мм);
- Рентгенография органов грудной клетки (от 04.03.2011 г) – **респираторный дистресс-синдром 1 степени;**
- рентгенография ОГК (от 10.03.2011 г.) – двусторонняя очаговая пневмония, кардиомегалия;
- рентгенография ОГК (от 20.03.2011 г.) – диффузный отек легких, кардиомегалия;
- рентгенография ОГК (от 26.03.2011 г.) – двусторонняя очаговая пневмония, ателектаз верхней доли справа, послеоперационная деформация грудной клетки;
- рентгенография ОГК (от 29.03.2011 г.) – двусторонняя очаговая пневмония. Бронхо-легочная дисплазия I степени.
- рентгенография ОГК (от 15.04.2011 г.) – двусторонняя очаговая пневмония в стадии рассасывания БЛД 1 степени.
- рентгенография ОГК (от 10.05.2011 г.) – остаточные изменения перенесенной пневмонии. Бронхо-легочная недостаточность II-III степени.

В мае 2011 года произведена операция – лазерная коагуляция аваскулярной зоны сетчатки по поводу активной ретинопатии недоношенных обоих глаз.

В период обследования в перинатальном центре проведен курс лечения: бензобетал по 5 мг/кг в сутки в 2 приема; депакин по 5 мг/кг в сутки в 2 приема; ноофен по 20 мг/кг в сутки в 4 приема; пантокальцин по 30 мг/кг в 4 приема; активферрин по 5 капель/кг в 2 приема; сильдерил по 1 мг/кг в 2 приема; фликсотид в небулах по 500 мг 2 раза в день. В связи с тяжестью состояния ребенка вакцинации БЦЖ, гепатита В не проводились. 05.08.2011 г. ребенок переведен в детскую больницу №16 с диагнозом: Перинатальное ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, восстановительный период. Синдром тонусных нарушений. Симптом вегетовисцеральных дисфункций с вегетативными пароксизмами. Эпилептический синдром. Субмикроцефалия. Бронхо-легочная дисплазия, новая форма, стадия ремиссии. Хроническая дыхательная недостаточность. Вторичная кардиопатия, СН 0. Состояние после хирургического закрытия гемодинамически значимого артериального протока.

20.08.2011 г. состояние ребенка ухудшилось, нарастала дыхательная недостаточность, в связи с чем ребенок был переведен в отделение интенсивной терапии.

С 23.08.2011 г по 12.09.2011 г. ребенок неоднократно был осмотрен заведующим кафедрой педиатрии № 2 профессором Одинцом В.Ю., заместителем главного врача Раковиной Л.А., невропатологом Экзарховой А.И., пульмонологом Бирюковой М.К. Были проведены дополнительные обследования:

- пилокарпиновый тест – 36 ммоль/л;
- бактериологический посев из зева на флору – выделен стрептококк пневмонии 5x10, энтерококк фекальный 1x10;
- бактериологический посев мочи – выделен энтерококк фекальный 1x10;
- копрограмма – дрожжевые грибы;
- бактериологический посев из трахеи (ИВЛ) – выделена синегнойная палочка 1x10;
- УЗИ сердца – ФОО 2,2 мм, легочная гипертензия I степени.

Проведено лечение:

- инфузионная терапия: дексаметазон, сибазон, ГОМК, ККБ, атропин, анальгин, аминоксин, ноофен, вектолип, верошпирон, фликсотид, депакин, биотал, преднизолон, креон 10000, цефтазидин, дуфалекс, эктерол.

20.12.2011 г. при проведении аудиограммы выявлена нейросенсорная глухота IV степени.

07.04.2012 г. проведена МРТ головного мозга – данных за очаговое поражение головного мозга, объемное образование мостомозжечковых узлов не выявлено.

Состоит на диспансерном учете у невропатолога доцента Экзарховой с диагнозом: перинатальное гипоксически – ишемическое поражение ЦНС, восстановительный период, с-м вегетативно-висцеральной дисфункции с вегетативными пароксизмами. Эпилептический синдром. Субмикроцефалия. Задержка психомоторного развития.

Анамнез жизни: Ребенок от I беременности, I родов, в сроке гестации 26 недель. При рождении вес 0,940гр, рост 36 см, окружность головы 24 см, окружность грудной клетки 22 см. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания, цервикальной недостаточности, выраженное маловодие. Оценка по шкале Апгар 4-5 баллов, в течение 56 суток ребенок был подключен к ИВЛ.

Родословная, сведения о состоянии здоровья родителей: родословная отягощена по мультифакториальной патологии (бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен нижних конечностей, инсульт).

Результаты последних проведенных исследований в ХСМГЦ:

- Биохимический анализ крови (от 27 августа 2013 г.) – щелочная фосфатаза ↑ 1091,1 Ед/л

(норма до 720), АСТ ↑ 50,01 Ед/л (норма до 48), креатинин ↑ 71,28 Ед/л (норма до 62), лактатдегидрогеназа ↑ 463,62 Ед/л (норма до 395), общий белок ↑ 71,29 г/л (норма до 70), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.

- Анализ свободных аминокислот крови (от 27.05.2013 г.) – глицин ↑ 0,350 ммоль/л (норма до 0,343), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
 - Гомоцистеин 3,8 -6,09- 5
 - Фолиевая кислота 18,07 (4.6-18.7), затем 38,64 (референтные значения 52,55-119,59);
 - Цианокобаламин (витамин В₁₂) - 672.4 пг/мл (референтные значения 191-663), затем 0,156 (референтные значения 0,20-0,40 нмоль/л);
 - Лактат крови (от 27.08.2013 г.) – 0,84 (0,2-2,2);
 - Полиморфизмы: ген MTHFR – норма, MTRR-гетерозигота;
 - Кариотип 46,XY,1qh+;
 - Скрининг-тест мочи (от 29.05.2013г) – удельный вес ↑ 1,005 г/см³ (норма до 1,03), проба на кальций отрицательная (норма положительная), все остальные показатели в пределах возрастной нормы.
 - Исследование органических кислот мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии (от 27.08.2013 г.) – выявлены изменения метаболитов:
 - снижения метаболитов цикла Кребса;
 - истощения глутатиона;
 - чрезмерного роста бактерий в ЖКТ;
 - нельзя исключить понижение аминокислот глицина, истощения глутатиона;
 - понижен общий фон органических кислот;
 - точность анализа снижена в связи с низким уровнем креатинина.
 - Электроэнцефалографическое исследование (от 20.08.2013 г.) – на фоновой кривой регистрируются умеренные диффузные изменения без четко локализованного очага. Признаков дисфункции стволовых структур не зарегистрировано. Пароксизмальная активность не зарегистрирована.
 - УЗИ внутренних органов (29.05.2013 г.) – Признаки ДЖВП. Почки: метаболические изменения (включения 1,2 мм). Надпочечники не изменены.
- Ребенку также был проведен тест на недостаточность гуанидинацетата в связи с выявленным ранее на МРС снижением креатина, тест отрицательный, однако введение в лечение креатина вызвало позитивный эффект в плане укрепления мышц и улучшение тургора кожи. Самостоятельно родителями было проведено исследование порфиринов, которое выявило загрузку ртутью, ксенобиотиками и медью, нарушение усвоения глутена и нарушенный транспорт серотонина.

Ребенок постоянно получает курсовую терапию, включающую диету, обогащенную фолатами, активные формы витаминов В₆ и В₁₂, энерготропную терапию.

Заключительный диагноз: На основании фенотипа, клинической картины, родословной, данных дополнительных и лабораторных методов исследования у пациента, таким образом, на фоне энергетической недостаточности, имеет место эпигенетическая болезнь (хромосомный, генный полиморфизм), митохондриальная дисфункция, гипергомоцистеинемия, нарушение обмена микроэлементов.

На фоне рекомендованной фолатной диеты, активных форм витамина В₆ и В₁₂, бетаина, глю-

тиона, креатина с рибозой и перехода на смесь МСТ состояние ребенка улучшилось. Ребенок нуждается в постоянном наблюдении невролога, генетика, пульмонолога, кардиолога.

Выводы

Таким образом, при комплексной оценке состояния внутренних органов, мозга и изменений на биохимическом, цитогенетическом и молекулярном уровне мы видим проявления нарушенного эпигенетического статуса, состояние пациента можно регулировать только с учетом воздействия на все имеющиеся биохимические мишени.
