

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА

И.В. Бахмани

*Кафедра детских болезней №2, Азербайджанский медицинский университет,
г.Баку*

Представлены сведения литературы и результаты собственных наблюдений 3 больных с I типом мукополисахаридоза. У 3 пациентов диагноз подтвержден молекулярно-генетическими исследованиями. Показано, что эффективность социальной адаптации и профориентации больных зависят от типа патологии, правильной тактики динамического диспансерного наблюдения и своевременного медико-генетического консультирования семей.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз, клиника, диагностика, молекулярно-генетический анализ, социальная адаптация, профилактика.

PRENATAL DIAGNOSTICS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS

I.V. Bahmani

Chair of children's illnesses №2, Azerbaijan Medical University of Baku

The authors present the data available in the literature and their own long-term follow-ups of 3 children with I types of mucopolysaccharidosis. In 3 patients, the diagnosis was verified by molecular genetic studie. The efficiency of social adaptation and carrier-guidance in the patients is shown to depend on the correct tacties of a follow-up and on the timely medico genetic counseling of families.

Keywords: children, mucopolysaccharidosis, diagnosis, clinical picture, social adaptation, prophylaxis.

Особую группу системных наследственных заболеваний детского возраста представляют болезни накопления — тезаурисмозы. Проблема идентификации этих состояний актуальна прежде всего вследствие их генетической гетерогенности. Точное определение нозологической формы болезни накопления не только способствует целенаправленному ведению больных, но и создает реальную основу для эффективного медико-генетического консультирования семей с данной патологией(6,9).

С наибольшей частотой среди всех тезаурисмозов в педиатрической практике встреча-

ются мукополисахаридозы (МПС). Мукополисахаридоз — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением и поражением многих систем и органов. Заболевание обусловлено мутациями в гене, кодирующем лизосомный фермент альфа-L идуронидазу. В результате этого генетического дефекта фермент, синтезируемый клетками, теряет каталитическую активность и нестабилен. Это приводит к тому что, в лизосомах клетки нарушается расщепление определенных макромолекул гликозаминогликанов, необходимое для под-

держания нормального роста и гомеостаза тканей. Гликозаминогликаны накапливаются в лизосомах клеток в больших количествах. Это приводит к необратимым изменениям тканей и внутренних органов.

Внешние признаки различных типов МПС довольно специфичны. Они проявляются задержкой роста, диспропорциональным строением скелета (короткие конечности и шея, большая голова), грубыми чертами лица, костными деформациями (грудины, черепа, позвоночника, конечностей), тугоподвижностью крупных и мелких суставов. При этом, как правило, наблюдаются редкие зубы, дистрофия зубной эмали, множественный кариес, макроглоссия, гипертелеоризм глаз, запавшее переносье, низко расположенные ушные раковины, гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи [1,2,3]. Некоторые наследственные болезни не поддаются терапии, и единственной мерой предосторожности является профилактика. Существуют два подхода к профилактике наследственной патологии: семейная профилактика через медико-генетическое консультирование и популяционная профилактика, базирующаяся на специальных программах скрининга в отношении той или другой наследственной патологии или гетерозиготного носительства мутантных генов, а также на различных санитарно-гигиенических мероприятиях, направленных на выявление вредных производственных факторов и неблагоприятных влияний окружающей среды [4,9,19].

Гетерогенная группа лизосомных болезней накопления относится к сублетальным и практически не поддающимся терапии наследственным дефектам. Доступных методов

терапии МПС к настоящему времени не разработано. Единственным надежным методом профилактики их распространения в популяции является пренатальная диагностика в семьях с отягощенной наследственностью, базирующаяся на точной синдромальной диагностике типа МПС у пробанда. Последняя может быть проведена на основании клинической симптоматики заболевания, поскольку МПС и другие наследственные болезни обмена характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом, перекрыванием клинических фенотипов наличием генокопий (гипотиреоз, сиалидоз, маннозидоз, фукозидоз). Пренатальная диагностика позволяет вероятностный прогноз перевести в однозначный ответ наличия или отсутствия заболевания у плода. Основными методами пренатальной диагностики, которые используются в практике медико-генетического консультирования, являются: УЗИ плода на сроке 14-20 недель беременности, с помощью которого можно обнаружить 70-80% всей врожденной патологии.

При МПС профилактика базируется на том, что лизосомные ферменты содержатся практически во всех типах клеток, используемых для пренатальной диагностики. Диагностика лизосомных болезней, в том числе пренатальная, затруднена генетическим полиморфизмом этой группы наследственных болезней обмена, а также наличием генокопий.

Для пренатальной диагностики мукополисахаридозов используют сочетание нескольких методов: качественную и поликоличественную характеристику спектра ГАГ в амниотической жидкости, методы энзимодиагностики [16,17,18].

Пренатальная диагностика мукополисахаридоза осуществлена нами в 3-х семьях, имеющих в анамнезе болезнь мукополисахаридоз. Диагноз ставили по активности α -L-идуронидазы в клетках культивированных клетках амниотической жидкости. Активность фермента была в пределах нормы, что позволило исключить заболевания у плода (80–174 нМ/мг/час). Стандартные процедуры амниоцентеза были выполнены в научно-генетическом центре Москвы. Материалом для биохимического исследования являлись амниотическая жидкость, культивируемые и некультивируемые клетки амниотической жидкости.

Клинический пример: В семье А. имелось двое больных детей, один из которых умер до обследования в возрасте 2 лет 6 мес. от пневмонии. Пробанд- девочка в возрасте 8 лет, Ребенок от второй беременности, протекавшей с токсикозом. Роды нормальные. Родился с массой тела 3200 г. длиной 54 см. После года мать заметила отставание в психическом развитии и скелетные деформации. По этому поводу обратились в нашу больницу.

В момент обследования — грубые черты лица, большой язык, шумное дыхание, деформация грудной клетки, тугоподвижность в локтевом и коленном суставе. Лицо плоское, пастозное, лоб низкий. Нос с запавшей переносицей и зияющими ноздрями. Губы толстые. Десны гипертрофированы. Зубы широкие. Поясничный кифоз, суставы конечно-

стей утолщены, движения в них ограничены. Интеллект нормальный. Прослушивается грубый систолический шум на верхушке сердца. Печень пальпируется на 4 см ниже реберной дуги, безболезненная. Селезенка увеличена.

Исследование спектра экскретируемых ГАГ с помощью одно- и двухмерного электрофореза выявило гиперэкскрецию дерматансульфата, гепарансульфата. ГС/ХС=2,8 в норме, ГС/ХС <0,1. Определение активности лизосомных ферментов в лейкоцитах выявило недостаточность альфа-L идуронидазы — 5,50 (61,7-176 нМ/мг/час). Результаты биохимического обследования выявило умеренное снижение активности данного фермента, наряду с клинической картиной заболевания позволили диагностировать МПС тип I у пробанда.

В момент обследования мать пробанда была беременна, и семье предложили родовую диагностику. При исследовании спектра гликозаминогликанов амниотической жидкости выявлена гиперэкскреция гепарансульфата, которые в норме не содержатся. На этапе биохимической диагностики было выявлено, что остаточная активность альфа-L идуронидазы в культуре клеток амниотической жидкости 10% была снижена. Ситуация усугублялась поздним сроком беременности, было принято решение о продолжении диагностики молекулярно-генетическими методами. Поэтому семье была проведена ДНК диагностика. Результаты приведены в таблице.

Результаты ДНК диагностики семьи

Полиморфизмы в экзоне 1 гена IDUA	мать	отец	пробанд	п/д
AxA	-/-	+/-	-/-	+/-
Q3311	+/-	+/+	+/+	+/+

По результатам косвенной ДНК диагностики плод не поражен, является носителем материнской мутации. Выявлены мутации, характерные для МПС I типа. По решению родителей беременность была сохранена и завершилась рождением здорового мальчика.

Каждая семья мечтает иметь здоровых детей. Это чувство особенно обостряется после рождения больного ребенка. Широкое распространение планирования семьи в развитых странах делает чрезвычайно важным вопрос об исходе каждой беременности. В этом смысле профилактика наследственных болезней должна занимать ведущее место в работе как врача, так и системы здравоохранения.

В последние годы появился новый, довольно эффективный вид помощи семьям, в которых родился ребенок с врожденным пороком развития, — так называемая периконцепционная профилактика, суть которой заключается в обеспечении оптимальных условий для созревания яйцеклетки, имплантации и раннего развития зиготы [10,11,12,13].

Диагностика лизосомных болезней сопряжена с определенными трудностями. Прежде всего, выраженный клинический полиморфизм и многообразие затрудняют распознавание многих ЛБ на клиническом уровне, а низкая частота встречаемости в популяции не позволяет врачу-педиатру накопить личный опыт для своевременной постановки диагноза. Другой немаловажный фактор — это необходимость применения разнообразных методических подходов, диагностическая значимость которых неравнозначна.

Список литературы

1. Аранович Е.Л., Краснопольская К.Д., Фрейдин М.И. // Генетика. — 1986. — Т.22, № 8. — С. 2179–2185.
2. Мерфи Э.А., Мотульский А. Генетика человека; пер. с англ. — Т. 2–3, 1990.
3. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е. Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование, 1996.
4. Барашнев Ю.И., Семячкина А.Н., Казанцева Л.З. // Вопр. охр. мат. — 1988. — №10. — С.66–70.
5. Бочков Н.П. Генетика человека: Наследственность и патология. — М., 1978. — С. 210–215.
6. Бочков Н.П. Клиническая генетика. — М., 2004.
7. Вокобоева Е.Ю. ДНК диагностика наследственных мукополисахаридозов. // Медицинская генетика. — 2006; 5: 10: 3–38.
8. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмен веществ. — М.: Медицина. — 2005. С. 13–17.
9. Козлова С.И. Прекоцепционная медикаментозная профилактика наследственных и врожденных заболеваний: Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. // под ред. Ф.Д.Царегородцева и В.А.Таболина, 2002.
10. Темин П.А., Семячкина А.Н., Белоусова Е.Д. Болезни накопления, сопровождающиеся нарушениями нервно-психического развития. Руководство для врачей. / под. ред. П.А.Темина, Л.З. Казанцевой. — М: Медицина, 2001. — С. 139–149.
11. Fraser FS. Genetic counseling. Am. J. Human Genet. 1984, 26, p.636-661.

-
12. Emery AEN. Principles of genetic counseling. In Emery AEN, Pullen IM, eds. Psychological aspects of genetic counseling. — London Academic Press, 1984, P.1–4.
13. Keily T.E. Genetic counseling. In Clinical genetic counseling. — Chicago, IL Year book medical publishers, Inc 1986, P.343–364.
14. Primary health care approaches for prevention and congenital and genetic disorders. WHO. Human Genetics Program, — Geneva, 2000, P.3–10.
15. Bernhardt B.A. Biesecker B.B., Mastromarino C. Goals, benefits and behavior change. In Handbook of Health Psychology. — New Jersey. Lawrence Erlbaum Associates, 2001, H. 3–18.
16. Kessler S. Notes and reflections. Psychological aspects of genetic counseling. — New York Wiley-Liss, Inc, 2000, P. 165–173.
17. White V. «Respect for autonomy» in genetic counseling. An analysis and proposal. J. Genet. Counsel., 1997, 6, P. 297–313.
18. Biesecker B., Peters K. Process studies in genetic counseling. Peering into the black box. Am.J.Med. Genet., 2001, 94, P.163–169.
19. Biesecker B., Marteau T.M. The future of genetic counseling an international perspective. Nat. Genet., 1999. 22, p. 133–137.
-