

DOI: 10.15690/vsp.v18i3.2036

Н.В. Бучинская^{1, 2}, Е.А. Исупова¹, М.М. Костик^{1, 3}¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гомоцистинурия: литературный обзор и описание клинического случая

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 08.05.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Гомоцистинурия — редкое аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, связанное с нарушением метаболизма метионина вследствие дефицита печеночного фермента цистатион-β-синтетазы (CBS), которое в свою очередь обуславливает повышенную концентрацию гомоцистеина и его метаболитов в крови и моче. Основными клиническими проявлениями гомоцистинурии являются миопия, эктопия хрусталиков, задержка психомоторного развития, трудности в обучении, умственная отсталость, психические заболевания, проблемы с поведением, судороги, симптомы поражения экстрапирамидной системы, скелетные аномалии (высокий рост), длинные конечности — долихостеномелия и арахнодактилия (марфаноидный фенотип), килевидная грудная клетка, вальгусная деформация нижних конечностей, сколиоз, остеопороз, тромбоземболические осложнения. Диагностика гомоцистинурии основывается на клинической симптоматике и лабораторных изменениях — повышении уровней метионина и гомоцистеина в плазме крови. Возможны пренатальная и ДНК-диагностика (выявление вариантов в гене CBS). Выявление гомоцистинурии дает основание к обследованию ближайших родственников. Терапия пациентов с гомоцистинурией помимо диетотерапии включает применение пиридоксина, фолиевой кислоты, бетаина. Используется посиндромная сопутствующая терапия. В статье приводится описание пациента с тяжелой витамин В₆-независимой формой гомоцистинурии.

Ключевые слова: дети, гомоцистинурия, цистатион-β-синтетаза, остеопороз, тромбоземболия, эктопия хрусталиков, генетические варианты, диагностика, лечение.

(Для цитирования: Бучинская Н.В., Исупова Е.А., Костик М.М. Гомоцистинурия: литературный обзор и описание клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (3): 187–195. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2036)

ГОМОЦИСТИНУРИЯ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Эпидемиология

Гомоцистинурия (ОММ: 236200; МКБ-10: E72.1) — редкое аутосомно-рецессивное моногенное заболевание, связанное с нарушением метаболизма метионина вследствие дефицита печеночного фермента цистатион-

β-синтетазы (cystathionine-β-synthase, CBS), что приводит к повышению концентрации гомоцистеина и его метаболитов в крови и моче [1–4].

Ген, кодирующий CBS, расположен на плече хромосомы 21q22.3, содержит 23 экзона [5]. К развитию классической формы заболевания приводят генетиче-

Natalia V. Buchinskaya^{1, 2}, Eugenia A. Isupova¹, Mikhail M. Kostik^{1, 3}¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation² Diagnostic (Medical Genetic) Center, Saint Petersburg, Russian Federation³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Homocystinuria: Literature Review and Clinical Case Description

Homocystinuria is rare autosomal-recessive monogenic disorder associated with disturbance of methionine metabolism due to liver enzyme cystathionine-β-synthetase (CBS) deficit. That in turn causes elevated concentration of homocystein and its metabolites in blood and urine. The main clinical manifestations of homocystinuria are: myopia, ectopia lentis, psychomotor retardation, learning difficulties, mental retardation, mental illnesses, behaviour problems, paroxysms, extrapyramidal symptoms, skeletal anomalies (body height), long limbs — dolichostenomelia and arachnodactylia (Marfan Phenotype), pectus carinatum, valgus lower limbs, scoliosis, osteoporosis, thromboembolic disorders. Diagnostics of homocystinuria is based on clinical findings and laboratory changes (increase of methionine and homocysteine levels in serum). There is prenatal and DNA-diagnostics (genetic variants in CBS gene). Revealing of homocystinuria demands examination of first-degree relatives. Therapy of patients with homocystinuria includes not only diet therapy but also pyridoxine, folic acid, betaine administration. Syndromic concomitant therapy is also used. The description of the patient with severe B₆-resistant form of homocystinuria is given in this article.

Key words: children, homocystinuria, cystathionine-β-synthetase, osteoporosis, thrombembolia, ectopia lentis, genetic variants, diagnostics, treatment.

(For citation: Buchinskaya Natalia V., Isupova Eugenia A., Kostik Mikhail M. Homocystinuria: Literature Review and Clinical Case Description. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (3): 187–195. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2036)

ские варианты в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии [4]. Для некоторых распространенных вариантов гена, особенно в гомозиготном состоянии, описана корреляция между фенотипом и генотипом [5, 6]. В Европе одним из самых распространенных вариантов гена *CBS* является с.833Т>С (р.Ile278Thr), для которого характерны частые тромбоемболические осложнения [7, 8]. Коренные жители Испании, Португалии и Аргентины чаще всего являются носителями варианта р.Thr191Met, имеют разную тяжесть заболевания и часто невосприимчивы к терапии пиридоксином [8]. В России наиболее частым генетическим вариантом гомоцистинурии является изменение сайта сплайсинга IVSII-2A>C, приводящее к пиридоксинрезистентной форме заболевания [9].

Частота встречаемости гомоцистинурии в мире неравномерна: в среднем составляет 1:344 000 новорожденных [10] и, по данным разных стран, где выполняются программы неонатального скрининга по выявлению этого заболевания, колеблется от 58 000 до 1 000 000 [11, 12]. Так, в Ирландии, где неонатальный скрининг проводится уже более 25 лет, гомоцистинурия обнаруживается с частотой 1:65 000 новорожденных [10], а наибольшая распространенность зафиксирована в Катаре — 1:1800, где высока доля близкородственных браков и существенную роль играет эффект основателя [13].

Биохимические изменения

К гомоцистинурии относят заболевания, проводящие к появлению избытка гомоцистеина в плазме крови. Избыток гомоцистеина может быть вызван четырьмя различными дефектами в цикле обмена метионина. Под классической гомоцистинурией понимают нарушение транссульфирования гомоцистеина на пути его превращения в цистеин, приводящее к повышению уровней гомо-

цистеина и метионина в крови. Это может быть связано с низкой активностью фермента цистатион-β-синтетазы с возможным формированием V_6 -зависимой формы гомоцистинурии или низкой активностью цистатион-γ-лиазы с формированием V_6 -резистентной формы [4]. Возможны нарушения в процессе реметилирования метионина, приводящие к избытку гомоцистеина в крови, но без повышения уровня метионина вследствие низкой активности фермента 5-метилтетрагидрофлат-гомоцистеинметилтрансферазы (бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы), что мешает превращению гомоцистеина в метионин, а также дефекта фермента 5,10-метилентетрагидрофлат-редуктазы, превращающего 5,10-метилентетрагидрофлат в 5-метилтетрагидрофлат (рис. 1) [4, 6].

Патогенез

Патофизиология дефицита цистатион-β-синтетазы изучена недостаточно. Известно, что накопление гомоцистеина приводит к увеличению концентрации S-аденозилгомоцистеина и, следовательно, запуску реметилирования с увеличением концентрации конечного продукта — метионина — в плазме крови [6]. Повышенные концентрации гомоцистеина модифицируют сульфгидрильные группы коллагеновых белков, в том числе и эластина, что в свою очередь приводит к дислокации (подвывиху) хрусталиков и скелетным аномалиям [6], нарушению функционирования внутриклеточных сигнальных систем, эндоплазматического ретикулума и развитию эндотелиальной дисфункции [14]. Эндотелиальная дисфункция и нарушение тромболитического обуславливают тромбоемболии и другие сосудистые осложнения [14]. Избыток метионина совместно с дефицитом цистатиона и цистеина приводят к запуску апоптоза, процессов окисления и повреждению структуры фибриллина, усу-

Рис. 1. Метаболизм гомоцистеина в организме человека
Fig. 1. Homocysteine metabolism



губляя признаки дисплазии соединительной ткани [6]. Гиперметионинемия может вызывать поражение белого вещества головного мозга, обнаруживаемое при магнитно-резонансной томографии в виде лейкоэнцефалопатии и/или обратимой демиелинизации (миелинопатии) [15].

Клиническая картина

При классической форме гомоцистинурии дебют заболевания происходит чаще в 1–2-й декадах жизни (до 20 лет жизни) [6].

Гомоцистинурия — это мультисистемное заболевание. Частые симптомы: миопия, эктопия хрусталиков, задержка психомоторного развития, трудности в обучении и умственная отсталость, психические заболевания, скелетные аномалии, напоминающие синдром Марфана, остеопороз, тромбозомболические осложнения [5].

Выделяют 2 формы заболевания — классическую и мягкую. Классическая подразделяется на более легкую пиридоксин(B_6)-зависимую и пиридоксинрезистентную. Мягкая форма гомоцистинурии характеризуется только повышением уровня гомоцистеина в плазме крови и тромботическими осложнениями [16].

Поражение глаз характеризуется в первую очередь эктопией хрусталиков и прогрессирующей миопией, начинается в детском возрасте и более характерно для пиридоксинрезистентных форм гомоцистинурии [6]. Кроме того, возможны микрокистозная периферическая дегенерация сетчатки, вторичная глаукома, отслойка сетчатки, атрофия зрительного нерва, окклюзия артерий сетчатки, кератоконус [17].

Скелетные изменения: высокий рост, длинные конечности — долихостеномелия и арахнодактилия (марфаноидный хабитус), остеопороз, деформации, такие как килевидная грудная клетка, вальгусная деформация нижних конечностей и сколиоз [6].

Поражение центральной нервной системы: для пиридоксинрезистентных форм гомоцистинурии наиболее характерны задержка развития, трудности в обучении, снижение интеллекта, судороги, психические заболевания и проблемы с поведением, симптомы поражения экстрапирамидной системы.

Поражение сердечно-сосудистой системы возникает в результате тромбозомболических осложнений — основной причины ранней инвалидизации и смерти при гомоцистинурии [6]. Более характерны венозные, чем артериальные, тромбозы [6]. Около 50% сосудистых осложнений — это тромбоз глубоких вен (25% из них приводят к тромбозомболии легочной артерии), до 32% осложнений приходится на инсульты, 11% — на тромбоз периферических вен, 4% — на инфаркт миокарда [16]. В основе тромботических осложнений лежит повышенный уровень гомоцистеина (> 50 мкмоль/л при норме 4,9–15) [18]. Часто симптомы тромботических осложнений при гомоцистинурии проявляются в дебюте инфаркта или инсульта. В литературе описан случай тромбоза венозного синуса головного мозга с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у мальчика 7 лет [18]. Кроме того, существуют легкие формы пиридоксинчувствительной гомоцистинурии с поздним началом и настолько хорошим ответом на минимальные дозы пиридоксина (2 мг/сут), получаемого с поливитаминами

и с пищей, что уровень гомоцистеина у таких пациентов остается в пределах нормальных значений. В таких случаях для выявления гомоцистинурии пользуются биохимическими методами с определением дополнительных биохимических маркеров (метионина, цистатина и цистеина в плазме крови), при этом как минимум за 2 нед до исследования из рациона пациента исключаются все пиридоксинсодержащие препараты и пищевые добавки [6, 7, 19].

Диагностика

При всем многообразии клинических симптомов и наличии характерного симптомокомплекса гомоцистинурия часто остается нераспознанной. Диагностика гомоцистинурии основана на клинической симптоматике и лабораторных изменениях. Возможно проведение пренатальной и ДНК-диагностики (выявление патогенных генетических вариантов в гене *CBS*).

Биохимический скрининг проводится для определения концентрации метионина и гомоцистеина в плазме крови. Диагностически значимым является повышение общего гомоцистеина > 100 мкмоль/л [6]. Повышение плазменных концентраций метионина происходит только при классической форме гомоцистинурии (дефекты ферментов цистатион- β -синтетазы и цистатион- γ -лиазы) [6]. При дефиците цистатион- β -синтетазы может наблюдаться снижение конечных продуктов (цистатина и цистеина) в плазме крови [6]. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови отмечается при почечной недостаточности [6], дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты (алиментарные или наследственные нарушения обмена витамина B_{12} или нарушения реметилирования) [6], приеме антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат и других препаратов) [6]. Для подтверждения дефицита цистатион- β -синтетазы определяется ее активность в культуре фибробластов или плазме крови или проводится поиск патологических генетических вариантов в гене *CBS* методом секвенирования по Сэнгеру [6].

При выявлении пациента с гомоцистинурией скрининговое биохимическое обследование (определение гомоцистеина в сыворотке крови) проводится у всех членов его семьи независимо от их возраста и состояния здоровья (семейный скрининг) [6]. В исключительных случаях возможно проведение молекулярно-генетического обследования или определение активности фермента цистатион- β -синтетазы [6].

Лечение

В случае ранней диагностики гомоцистинурии (до проявления основных симптомов) целью терапии является предотвращение осложнений заболевания (эктопии хрусталиков, остеопороза и тромбозомболических осложнений), обеспечение нормального психомоторного и интеллектуального развития ребенка, высокого качества жизни [20]. При диагностике заболевания в зрелом возрасте на первый план выходит предотвращение тромбозомболических осложнений, хотя даже в данной группе пациентов сообщается о возможности коррекции поведения и уровня интеллектуального развития [6].

Терапевтические подходы заключаются в назначении витамина B_6 (пиридоксин), бетаина и/или диетической коррекции и лечении симптомов. Основная

цель терапии — снижение уровня общего гомоцистеина в плазме крови. Также важным является поддержание нормального питания пациента, уровня метионина крови и других незаменимых аминокислот, содержащихся в высокобелковых продуктах (фенилаланин, триптофан, валин). Для пиридоксинчувствительных форм гомоцистинурии хорошим ответом на терапию является поддержание плазменных концентраций общего гомоцистеина < 50 мкмоль/л, для пиридоксинрезистентных форм — не выше $100\text{--}120$ мкмоль/л [6].

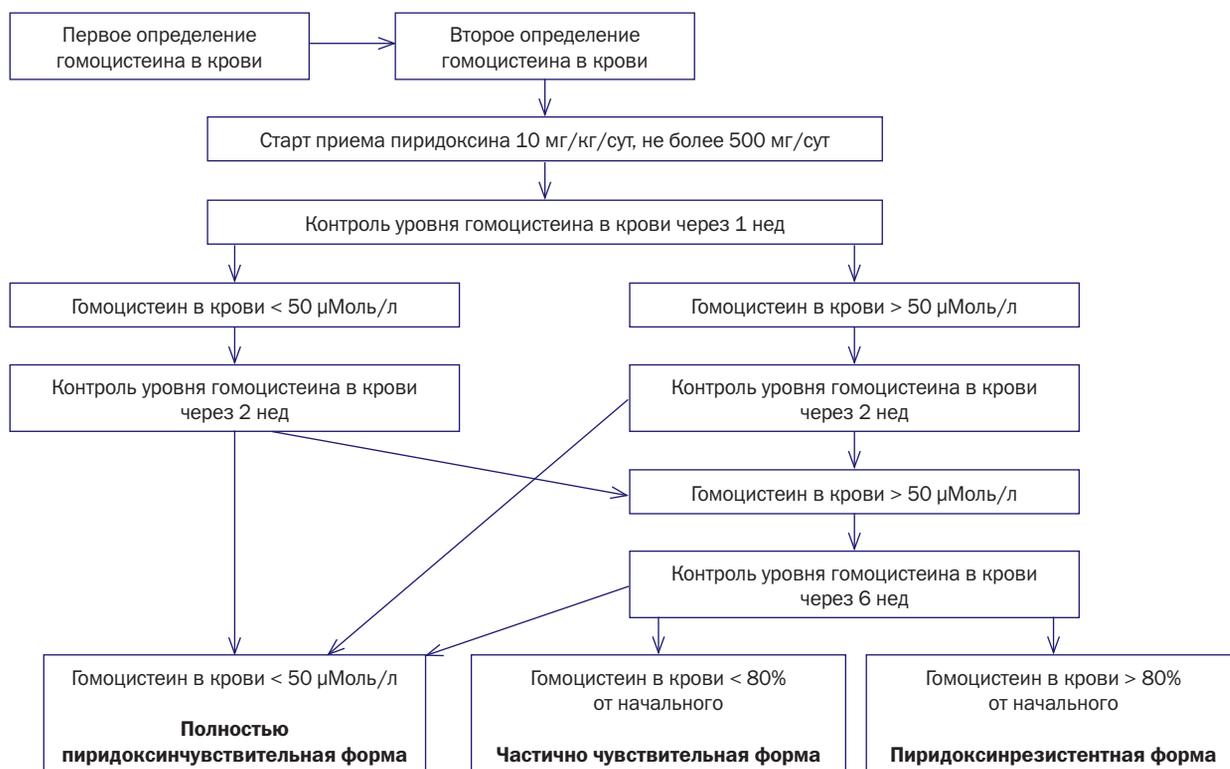
Дополнительной мерой снижения концентрации гомоцистеина и метионина в крови является ограничение поступления этих аминокислот с пищей (низкобелковая диета) [6]. При этом необходимо помнить, что чрезмерное ограничение поступления метионина с пищей и снижение концентрации метионина плазмы ниже нормального уровня может вызывать задержку роста и психомоторного развития у детей [6].

Определение чувствительности к терапии пиридоксином. Для выявления чувствительности к терапии пиридоксином, согласно рекомендациям европейских стран, у пациентов старше 1 мес рекомендован прием пиридоксина в дозе 10 мг/кг в сутки, но не более 500 мг/сут в течение 6 нед [6]. Определение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови проводится дважды до начала лечения (без четких указаний на период между двумя заборами крови при стартовой диагностике) и дважды во время приема пиридоксина (через 1 и 6 нед от начала терапии пиридоксином). Проба проводится на фоне обычного питания. Перед началом пробы у пациента определяют плазменные концентрации

витамина B_{12} и фолиевой кислоты. При обнаружении их дефицита (уровень B_{12} в крови < 100 нг/мл, фолиевой кислоты — < 3 нг/мл) проводится коррекция согласно клиническим рекомендациям [21, 22]. Витамин B_{12} вводится внутримышечно: детям в возрасте до 1 года — по 5 мг/кг в сутки, от 1 года до подросткового возраста — по $100\text{--}200$ мкг/сут, подросткам — по $200\text{--}400$ мкг/сут. Курс лечения составляет 4 нед с последующей поддерживающей терапией в тех же дозах, но в первые 2 мес препарат следует вводить 1 раз/нед, далее в течение 6 мес — 2 раза/мес. Фолиевая кислота используется перорально: у детей в возрасте до 1 года — в дозировке $0,25\text{--}0,5$ мг/кг в сутки, в более старшем возрасте — по $2\text{--}5$ мг/сут в течение 1 мес [21, 22]. Следует учитывать, что дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты может ухудшить ответ пациента на терапию пиридоксином [6]. По этой причине некоторым пациентам может потребоваться несколько недель для достижения состояния полной чувствительности к пиридоксину [6, 20].

Если на фоне приема пиридоксина концентрация гомоцистеина снижается < 50 мкмоль/л, то форма гомоцистинурии в данном случае считается пиридоксинчувствительной, и иной терапии пациенту не требуется. Если концентрация гомоцистеина снижается более чем на 20% , но остается > 50 мкмоль/л, гомоцистинурия считается частично чувствительной: в данном случае кроме пиридоксина назначаются прием бетаина и/или соблюдение диеты. Если концентрация общего гомоцистеина снижается менее чем на 20% на фоне приема пиридоксина, то данная форма называется пиридоксинрезистентной [6]. Кратко данный алгоритм представлен на рис. 2.

Рис. 2. Алгоритм определения чувствительности к терапии пиридоксином
Fig. 2. Algorithm of estimation of pyridoxin therapy sensitivity



Дети с гомоцистинурией, выявленные в период новорожденности путем неонатального скрининга, редко отвечают на терапию пиридоксином: для данной группы доза витамина В₆ составляет 100 мг/кг, длительность проведения пробы сокращается до 2 нед [6]. По данным клинических рекомендаций, разработанных в Великобритании, исходно назначается 50 мг пиридоксина в сочетании с 5 мг фолиевой кислоты ежедневно. При неэффективности или частичной эффективности такого лечения (т.е. при сохранении уровня гомоцистеина в крови > 50 мкмоль/л) подключают диетотерапию [23].

В России рекомендуется проводить более короткий тест на определение чувствительности к пиридоксину. Перед исследованием определяется концентрация гомоцистеина и метионина в крови. Пациенту дают 100 мг пиридоксина, через 24 ч определяют концентрацию метаболитов (гомоцистеин и метионин), при их снижении более чем на 30% от исходного уровня проба считается положительной (пиридоксинчувствительная форма гомоцистинурии). Если снижение концентрации метаболитов менее 30%, то тест продолжают. Дают 200 мг пиридоксина и через 24 ч определяют концентрацию гомоцистеина и метионина в крови. Тактика аналогичная. Третий шаг — 500 мг пиридоксина (у детей до 1 года — 300 мг пиридоксина) и определение метаболитов. Снижение концентрации гомоцистеина и метионина после третьей дозы пиридоксина менее чем на 30% от исходного уровня позволяет сделать заключение о пиридоксинрезистентной форме гомоцистинурии [4].

Основным побочным эффектом терапии высокими дозами пиридоксина является периферическая нейропатия. Побочное действие развивается в случае получения пациентом доз витамина В₆, превышающих 900 мг/сут, в течение длительного времени. Использование доз пиридоксина, не превышающих 500 мг/сут, позволяет избежать развития нейропатии [20].

Диета. Диетотерапия используется пожизненно при частично чувствительных или резистентных к терапии пиридоксином формам гомоцистинурии [6]. Для пациентов с пиридоксинрезистентной формой рекомендована диета с очень низким содержанием белка с проведением коррекции специальными аминокислотными смесями, не содержащими метионина [6]. Диетические рекомендации аналогичны разработанным рекомендациям для фенилкетонурии [6]. Дотация метионина (натурального белка) рассчитывается для каждого пациента индивидуально и зависит от уровня метионина и общего гомоцистеина крови.

Для детей до 1 года рекомендовано смешанное (грудное молоко + безметиониновая лечебная смесь) или полностью искусственное вскармливание (обычная смесь + безметиониновая смесь) [6]. В случае грудного вскармливания специальная смесь должна составлять 50% потребляемого объема грудного молока, и предлагается ребенку перед каждым кормлением для снижения потребления грудного молока. Согласно рекомендациям, разработанным в Великобритании, стартовая доза метионина составляет 90–120 мг/кг в сутки (30 мг/кг в сутки для детей весом менее 3 кг). В дальнейшем доза метионинсодержащих продуктов титруется по уровню общего

гомоцистеина и метионина в плазме крови индивидуально, при этом ребенок должен получать белок по 3 г/кг в день за счет грудного молока или стандартной молочной смеси. Рекомендуется поддерживать уровень общего гомоцистеина в крови в пределах 60–100 мкмоль/л [24]. Прикормы вводятся в обычное время, используются низкобелковые натуральные продукты или продукты промышленного производства. Для детей старшего возраста и взрослых назначаются диета с ограничением содержания метионина или низкобелковые натуральные продукты.

Для коррекции дефицита цистеина, особенно у детей, для поддержания нормального роста и развития используют специальные безметиониновые смеси, обогащенные цистеином. Такая коррекция также является актуальной у пациентов с выраженным дефицитом активности цистатион-β-синтетазы, когда эндогенный цистеин практически не образуется [6].

Бетаин. Использование бетаина рекомендовано в ситуациях, когда невозможно достигнуть снижения уровня гомоцистеина другими способами. Бетаин является донором метильных групп в превращении гомоцистеина в метионин при дефиците цистатион-β-синтетазы (см. рис. 1). Ответ на терапию бетаином variabelен, соответственно, дозировка препарата подбирается индивидуально. Для детей стартовой предлагается считать дозировку 100 мг/кг в сутки в два приема, для взрослых — 6 г/сут в два приема [6]. Бетаин переносится хорошо, побочные эффекты развиваются редко. Чаще всего пациентов беспокоит запах рыбы, появляющийся при приеме высоких доз препарата. Описаны неврологические осложнения терапии бетаином, что, по некоторым данным, связано с повышением уровня метионина [6, 14]. Обычно концентрация метионина на фоне терапии бетаином не превышает 1500 мкмоль/л: в таких ситуациях побочные эффекты не развиваются. При превышении этого порога возможно развитие осложнений, наиболее частым из которых является отек головного мозга [25]. Согласно Европейским рекомендациям (2017), при терапии бетаином уровень метионина необходимо контролировать и не допускать превышения 1000 мкмоль/л [6].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент К., мужского пола, в возрасте 14 лет 3 мес поступил в 3-е педиатрическое отделение СПбГПМУ (Санкт-Петербург) для обследования в связи с подозрением на метаболическое заболевание скелета. При поступлении жалоб активно не предъявлял.

Анамнез жизни. Известно, что мальчик от первой беременности из дихориальной двойни, от первых срочных родов, первый из двойни (сестра-близнец здорова). Масса тела при рождении 3750 г, длина тела — 50 см. Из особенностей: болеет редко, в возрасте 6 лет — травматический перелом левого предплечья.

Анамнез болезни. С 7 лет у мальчика отмечались тяжелая прогрессирующая миопия, деформация грудной клетки, нарушение осанки (диспластический сколиоз 2-й степени, идиопатический остеопороз). В возрасте 13 лет перенес острый бактериальный остеомиелит, гнойный артрит правого голеностопного

сустава (оперативное лечение — остеотомия правой пяточной и таранной костей). В 14 лет консультирован ортопедом, хирургом, эндокринологом; по данным лучевых исследований заподозрено метаболическое заболевание скелета. При проведении денситометрии дефицит костной плотности в поясничном отделе позвоночника составил 16%, в программе «все тело» — 40%. Медикаментозную терапию не получал. На догоспитальном этапе исключены мукополисахаридоз 1-го типа, болезнь Гоше, Фабри и Помпе.

При поступлении в отделение состояние удовлетворительное. Рост 158 см, вес 56 кг. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани: телосложение диспропорциональное, кифосколиоз, килевидная деформация грудной клетки, долихостеномелия, арахнодактилия. Все группы суставов без воспалительных изменений. Обращает на себя внимание тугоподвижность коленных, голеностопных, лучезапястных, тазобедренных суставов и мелких суставов кистей рук. Движения в суставах безболезненные. Левая нижняя конечность на 1,5 см длиннее правой. Кожные покровы с элементами фурункулеза разной стадии развития (рубцы, пигментация, корочки, гнойное отделяемое). Обнаружены аускультативные симптомы в легких (жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах, обилие сухих и влажных, в том числе крепитирующих, хрипов) при отсутствии лихорад-

Рис. 3. Пациент К. с гомоцистинурией: рентгенограмма позвоночника (боковая проекция) от 19.10. 2018

Fig. 3. Patient K. with homocystinuria: spine X-ray (lateral view), 19.10. 2018



Примечание. Определяются патологически измененные позвонки (снижение высоты позвонков, двояковогнутые, так называемые рыбы, позвонки) с подчеркнутой замыкательной пластинкой (стрелки).

Note. Pathologic changes in vertebrae are defined (height loss, amphicoelous form, so called fish-vertebra sign) with endplate (arrows).

ки, кашля и одышки. Тоны сердца звучные, ритмичные, систолический шум неопределенного тембра по левому краю грудины и на основании сердца; диастолический шум во 2-м межреберье слева от грудины; артериальное давление 120/73, частота сердечных сокращений 80 уд./мин. Объективно признаков гепатоспленомегалии не выявлено.

Лабораторные и инструментальные исследования

Клинический анализ крови: анемия легкой степени, увеличение СОЭ до 24 мм/ч.

Биохимический анализ крови: увеличение общей активности креатинфосфокиназы до 502 Ед/л (в динамике снижение до 89 Ед/л при норме 30–200) и ее МВ-фракции до 16,5 нг/мл (в динамике 4,0 нг/мл при норме 0–3,4); тропонин I без изменений (0,2 нг/мл при норме 0–1). С-реактивный белок повышен (15,8 мг/л при норме 0–5,8) в первом анализе с дальнейшей нормализацией (5,4 мг/л). Снижение содержания триглицеридов (0,25 ммоль/л при норме 0,4–1,7), повышение уровня pro-BNP до 217 пг/мл (норма 0–100). В коагулограмме снижение концентрации фибриногена до 1,84 г/л (далее 2,29 г/л при норме 2–4).

По данным ультразвукового исследования патологии суставов не выявлено; в брюшной полости — признаки деформации желчного пузыря.

По данным доплерографии сосудов конечностей: признаки полного тромбоза головчатой вены справа, признаки фиксированного флеботромбоза плечевой вены справа с краевой реканализацией. *При доплерографии сосудов головы и шеи* определялись косвенные признаки окклюзии левой внутренней сонной артерии в дистальной трети экстракраниального сегмента.

По данным эхокардиографии с доплеровским анализом отмечаются гипертрофия миокарда левого желудочка с гиперкинетическим типом сокращения, признаки диастолической дисфункции I типа; регургитация на трикуспидальном клапане 1-й степени, на легочном клапане — 1-й степени, на аортальном клапане — 1–2-й степени. Пропалс митрального клапана 0–1-й степени, регургитация 1-й степени.

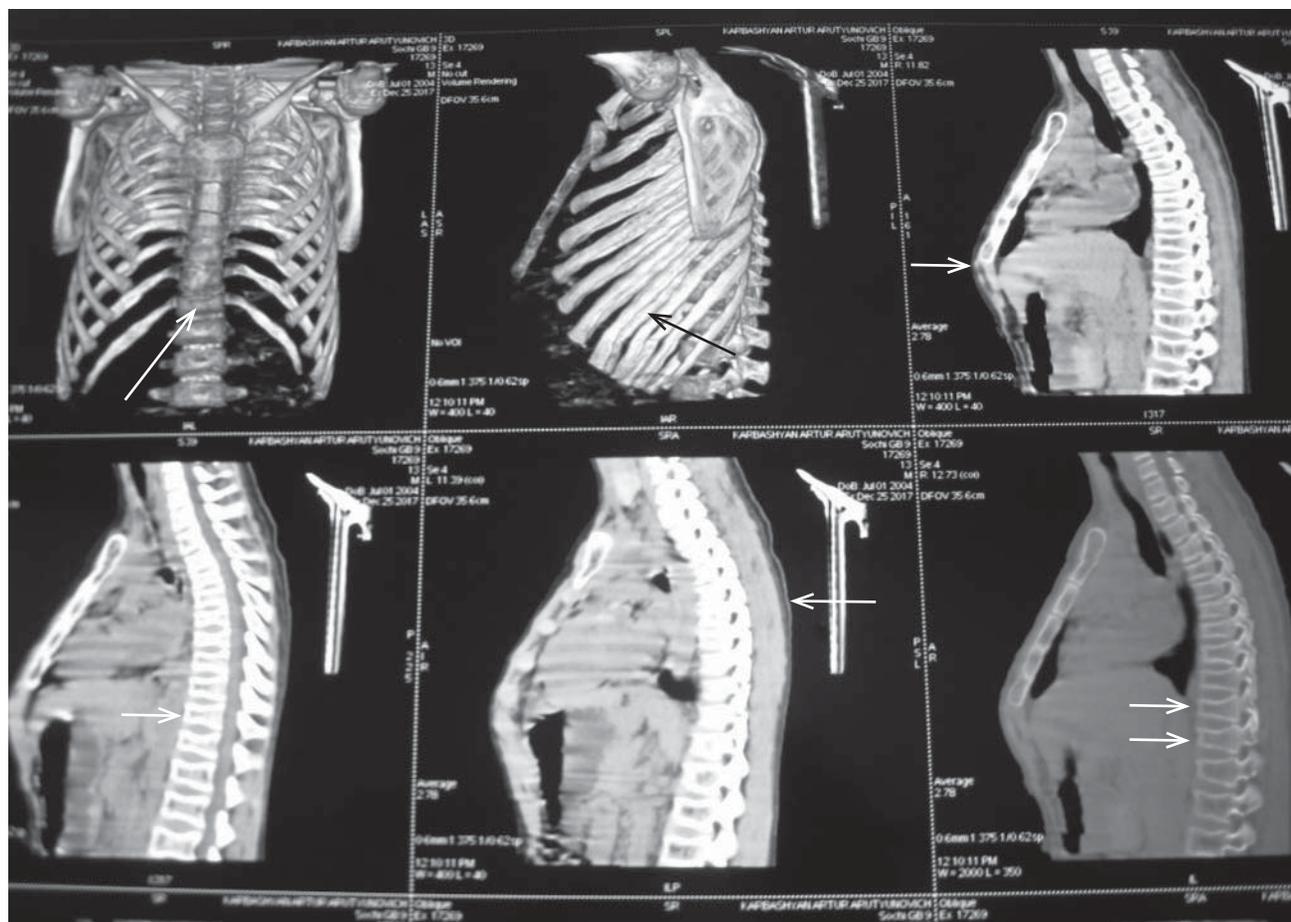
Электрокардиограмма без существенных изменений.

При холтеровском мониторинге зарегистрированы днем синусовая тахикардия от умеренной до выраженной (максимальная частота 156 уд./мин), единичные суправентрикулярные экстрасистолы, нарушение процессов реполяризации на фоне синусовой тахикардии.

Электроэнцефалограмма: возрастной ритм деформирован, нерегулярное региональное замедление частот тета- и дельта-ритма в затылочной области правого полушария. Эпилептиформных нарушений нет.

Выполнена *рентгенограмма органов грудной полости в прямой и левой боковой проекциях* в связи с аускультативной картиной в легких: легочный рисунок усилен в нижних отделах за счет перибронхиальных и периваскулярных изменений, слева в S6–10 легочный рисунок нечеткий за счет выраженных интерстициальных изменений, корни легких реактивные. Скелетные особенности: килевидная деформация грудной клетки, остеопороз, снижение высоты тел грудных позвонков (рис. 3).

Рис. 4. Пациент К. с гомоцистинурией: компьютерная томография грудной клетки от 02.11.2018
Fig. 4. Patient K. with homocystinuria: CT scans of thorax, 02.11.2018



Примечание. Определяются (отмечены стрелками) изменения позвонков (описанные выше), кифотическое нарушение осанки, деформация ребер, килевидная деформация грудной клетки.

Note. Changes in vertebrae (described above) are defined (marked with arrows), kyphosis, ribs deformity, pectus carinatum.

Для более подробной оценки состояния легочной ткани проведена многослойная спиральная компьютерная томография легких с контрастированием (Ультравист) — данных за очаговые и инфильтративные изменения в легких не получено.

При магнитно-резонансных томографических исследованиях выявлены следующие особенности:

- в крестцово-поясничном сочленении — признаки умеренно выраженного синовита на уровне S1–2 с обеих сторон;
- позвоночник: признаки остеопороза с формированием характерной деформации тел нижних шейных, грудных и поясничных позвонков по типу «рыбьих»; потеря более 30% высоты тел грудных и поясничных позвонков, формирование S-образной деформации позвоночника (рис. 4);
- головной мозг: признаки единичного очага гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ и FLAIR без перифокального отека и объемного воздействия, размер очага не более 5×3,5 мм в левой лобной доле, вероятно, сосудистого генеза;
- правый лучезапястный сустав: локальный участок трабекулярного отека в головке 1-й пястной кости; нельзя исключить мелкие эрозии по суставным поверхностям костей запястья;

- сосуды головы и шеи: Виллизиев круг замкнут, асимметрия кровотока по сифонам внутренней сонной артерии, задней соединительной артерии; извитость задней соединительной артерии и внутренней сонной артерии справа. Кинкинг (?) на границе C5/C6 сегментов левой внутренней сонной артерии. Извитость V2 сегментов позвоночных артерий;
- правый голеностопный сустав: признаки множественных очагов отека костного мозга в костях голеностопного сустава и предплюсны, синовит, признаки артроза таранно-ладьевидного и ладьевидно-клиновидного суставов.

Мальчик осмотрен гематологом, кардиологом, неврологом, ортопедом, дерматологом, сосудистым хирургом, офтальмологом. По результатам инструментального обследования в совокупности с осмотром специалистами сформулированы следующие диагнозы:

1. Малая аномалия развития сердца: недостаточность аортального клапана 2-й степени, трикуспидального клапана 1-й степени, пульмонального клапана 1-й степени, митрального клапана 1-й степени в структуре дисплазии соединительной ткани. Дисметаболическая кардиопатия. Недостаточность кровообращения 0-й степени.
2. Энурез, простая форма. Миоклонии сна.

Таблица. Пациент К., возраст 14 лет: данные пиридоксиновой пробы

Table. Patient K., 14 years old: pyridoxine test

Показатель	Гомоцистеин, мкмоль/л
Исходно	331,3
Пиридоксин, 100 мг	332,5*
Пиридоксин, 200 мг	305,5*
Пиридоксин, 500 мг	300,8*

Примечание. * — значения показателя через 24 ч после приема соответствующей дозы пиридоксина.

Note. * — indicator values 24 hours after correct dosage of pyridoxin intake.

3. Нарушение осанки во фронтальной плоскости. Перекос таза. Абсолютное укорочение правой нижней конечности на 15 мм. Укорочение правой стопы на 10 мм. Килевидная деформация грудной клетки.
4. Себорейный дерматит. Фурункулез.
5. Тромбоз головчатой вены правого предплечья.
6. Врожденная миопия высокой степени. Подвывих хрусталиков 2-й степени на правом глазу, 3-й степени — на левом глазу. Сферофакция обоих глаз.

По клинической картине и данным инструментальных обследований заподозрена гомоцистинурия: мальчик осмотрен генетиком, рекомендовано определение гомоцистеина в плазме крови. Уровень гомоцистеина исходно составил 395,5 мкмоль/л (норма 5–7). Далее проведена проба с пиридоксином: после трехкратного приема возрастающих доз пиридоксина (от 100 до 500 мг) снижение концентрации гомоцистеина крови составило 30,5 мкмоль/л (9,2% от исходного значения) (табл.). Таким образом, согласно критериям определения чувствительности к пиридоксину, данная форма гомоцистинурии была признана пиридоксин(V_6)-резистентной.

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва) методом прямого секвенирования нового поколения. В экзоне 13 гена *CBS* выявлен патогенный генетический вариант с. 1152G>C в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене р.К384N. Данный генетический вариант был описан ранее при гомоцистинурии [26]. Заключение генетика по итогу повторного осмотра: «Гомоцистинурия, классическая форма, V_6 -резистентная (E72.1)».

Осложнения основного заболевания. Тромбофлебит правой головчатой вены. Системный остеопороз. Недостаточность аортального клапана 2-й степени, трикуспидального клапана 1-й степени, пульмонального клапана 1-й степени, митрального клапана 1-й степени в структуре дисплазии соединительной ткани. Метаболическая кардиопатия. Недостаточность кровообращения 0-й степени. Врожденная миопия высокой степени. Двусторонний подвывих хрусталиков (слева — 3-й степени, справа — 2-й степени). Килевидная деформация грудной клетки. Нарушение осанки. Метаболическая артропатия с тугоподвижностью суставов.

В отделении получал антибактериальную (цефтриаксон, ципрофлоксацин), муколитическую (амброксол), бронхолитическую (фенотерол и ипратропия бромид)

и тромболитическую терапию (надропарин кальция); проводилась профилактика дальнейшего тромбообразования (ацетилсалициловая кислота); начато лечение с применением бисфосфоната (памидроновая кислота). Проводилось специфическое лечение — диетотерапия (низкобелковая диета, специализированные безметиониновые смеси).

Через 1 мес после выписки произошел однократный судорожный приступ. В ходе видеозлектроэнцефалографического мониторинга зафиксирована эпилептиформная активность, диагностирована идиопатическая фокальная эпилепсия со вторично генерализованными судорожными приступами: назначен левитирацетам. С момента выписки соблюдал диету, рекомендации выполнял, тромбозы и судорожные приступы не рецидивировали. При последующей госпитализации через 4 мес с целью контрольного обследования и продолжения терапии бисфосфонатами концентрация гомоцистеина составила 76,4 мкмоль/л. Таким образом, можно констатировать успешность диетотерапии. Бетаин не использовался, т.к. данный препарат не зарегистрирован на территории РФ.

Обследована сестра-близнец; уровень гомоцистеина плазмы крови в пределах нормальных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гомоцистинурия является редким метаболическим заболеванием с ортопедическими, ревматологическими, офтальмологическими, неврологическими и тромбоэмболическими проявлениями. Наличие типичного симптома подвывиха хрусталиков послужило поводом к диагностике и последующей верификации гомоцистинурии. Полисимптомность гомоцистинурии требует дифференциальной диагностики с широким кругом метаболических заболеваний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекций от компаний Пфайзер, Эббви, Новартис, Санофи.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receiving fees for giving lectures on behalf of Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

Е. А. Исупова

<http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>

М. М. Костик

<http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. OMIM. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency [cited 2016 March 8]. Available from: <https://www.omim.org/entry/236200>.
2. Fatima S, Hafeez A, Lijaz A, et al. Classical homocystinuria in a juvenile patient. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(6):488–489. doi: 10.29271/jcpsp.2018.06.488.
3. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение и диспансеризация. — СПб.: Невский Диалект; 2000. — 271 с. [Kadurina TI. *Hereditary collagen disorders. Clinical features, diagnosis, treatment, follow-up*. St. Petersburg: Nevskij Dialekt; 2000. 271 p. (In Russ).]
4. Гомоцистинурия у детей. Клинические рекомендации [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Gomotsistinuriya u detej. *Klinicheskie rekomendatsii* [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ).] Доступно по: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/gomotsistinuriya-u-detej_13984/. Ссылка активна на 12.04.2019.
5. Poloni S, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, et al. CBS mutations are good predictors for B6-responsiveness: a study based on the analysis of 35 Brazilian Classical Homocystinuria patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(2):160–170. doi: 10.1002/mgg3.342.
6. Morris AA, Kozich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40(1):49–74. doi: 10.1007/s10545-016-9979-0.
7. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010;99(1):1–3. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.09.009.
8. Urreizti R, Asteggiano C, Bermudez M, et al. The p.T191M mutation of the CBS gene is highly prevalent among homocystinuric patients from Spain, Portugal and South America. *J Hum Genet*. 2006;51(4):305–313. doi: 10.1007/s10038-006-0362-0.
9. Семьячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю., и др. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гомоцистинурии у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2013. — Т. 58. — № 3. — С. 30–37. [Semyachkina AN, Voskoboeva EYu, Voinova VYu, et al. The clinical and genetic aspects and pathogenic mechanisms of classical homocystinuria in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013;58(3):30–37. (In Russ).]
10. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis*. 1998;21(7):738–747.
11. Mudd, SH, Levy, HL, Skovby F. *Disorders of transsulfuration*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol. I. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. pp. 1279–1327.
12. Moorhith S, Cameron L, Sagoo GS, et al. Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(6):889–898. doi: 10.1007/s10545-014-9729-0.
13. Zschocke J, Kebbawar M, Gan-Schreier H, et al. Molecular neonatal screening for homocystinuria in the Qatari population. *Hum Mutat*. 2009;30(6):1021–1022. doi: 10.1002/humu.20994.
14. Schienle HW, Seitz R, Nawroth P, et al. Thrombomodulin and ristocetin factor in homocystinuria: a study in two siblings. *Thromb Res*. 1995;77(1):79–86. doi: 10.1016/0049-3848(95)90867-f.
15. Ismayilova N, MacKinnon AD, Mundy H, Fallon P. Reversible cerebral white matter abnormalities in homocystinuria. *JIMD Rep*. 2019;44:115–119. doi: 10.1007/8904_2018_135.
16. Mudd SH, Scovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1985;37(1):1–31.
17. Gus PI, Pilati NP, Schoenardie BO, Marinho DR. Classic homocystinuria and ceratoconus: a case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2018; 81(4):336–338. doi: 10.5935/0004-2749.20180065.
18. Gowda VK, Nanjundappa RC, Pendharkar H, Benakappa N. Homocystinuria with cerebral venous sinus thrombosis: excellent recovery with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *Iran J Child Neurol*. 2017;11(3):48–52. doi: 10.22037/ijcn.v11i3.10528.
19. Stabler SP, Korson M, Jethva R, et al. Metabolic profiling of total homocysteine and related compounds in hyperhomocysteinemia: utility and limitations in diagnosing the cause of puzzling thrombophilia in a family. *JIMD Rep*. 2013;11:149–163. doi: 10.1007/8904_2013_235.
20. Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(4):437–447. doi: 10.1023/a:1010525528842.
21. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии, обусловленной дефицитом В12 [интернет]. — М.; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu anemii, obuslovlennoj defitsitom V12 [Internet]. Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: <http://nodgo.org/sites/default/files/02.%20%20%D0%90%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%20%D0%92%2012.pdf>. Ссылка активна на 12.04.2019.
22. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению фолиеводефицитных анемий [интернет]. — М.; 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu folievodefitsitnykh anemij [Internet]. Moscow; 2015. (In Russ).] Доступно по: <http://nodgo.org/sites/default/files/25.%20%28%D0%93%29%D0%A4%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%84%D0%B8%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D0%BC%D0%B8%D1%8F.pdf>. Ссылка активна на 12.04.2019.
23. BIMDG. Homocystinuria. HCU clinical management guidelines [cited 17 Jan 2017]. Available from: <http://www.bimdg.org.uk/site/guidelines-enbs.asp?t=3>.
24. Homocystinuria (HCU) dietetic management pathway. Vol. 1 [cited 2 April 2015]. Available from: http://www.bimdg.org.uk/store/enbs//HCU_Dietetic_Management_Pathway_V1_April_2015_215380_12052015.pdf.
25. Yaghamai R, Kashani AH, Geraghty MT, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet*. 2002;108(1):57–63. doi: 10.1002/ajmg.10186.
26. Kraus JP, Janosik M, Kozich V, et al. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat*. 1999;13(5):362–375. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(1999)13:5<362::aid-humu4>3.3.co;2-b.