

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 616.153.915/96-055.5/7-07-08

С. И. Полякова, И. Е. Смирнов, Г. Ф. Задкова, Т. В. Ходунова

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Научный центр здоровья детей РАМН, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2/62

Представлены клиническое наблюдение и характеристика редкого аутосомно-рецессивного заболевания – абеталиппротеинемии, которая проявляется нарушением всасывания и синтеза жиров и жирорастворимых витаминов. Ведущими признаками являются в раннем возрасте мальабсорбция жира, гипохолестеринемия, позже коагулопатия, нейропатия и миопатия, формируется пигментный ретинит, ведущий к слепоте со второго десятилетия жизни. Нарушения структуры клеточных мембран приводят к полиорганной недостаточности и кератопатии (как следствие дефицита витамина А) и сопровождаются гипертрофией слизистых оболочек ЖКТ и бронхов. Для исследования доступны мазки периферической крови: при световой микроскопии обнаруживаются шпоровидные эритроциты – акантоциты. Это практически патогномичный признак абеталиппротеинемии. Представлены дифференциально-диагностический алгоритм признаков болезни и дозы витаминов, которые больной должен получать в течение всей жизни.

Ключевые слова: абеталиппротеинемия, акантоциты, дифференциально-диагностический алгоритм

S. I. Polyakova, I. E. Smirnov, G. F. Zadkova, T. V. Khodunova

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ABETALIPOPROTEINEMIA (CLINICAL EXAMPLE)

Federal State budgetary Institution "Scientific Centre of Child Healthcare" of the Russian Academy of Medical Sciences, 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991

The characteristics of the child abetalipoproteinemia - a rare autosomal recessive disease, which manifests with malabsorption and disturbance of synthesis of fats and fat-soluble vitamins. The main signs in early childhood age are fat malabsorption, hypocholesterinemia, then - coagulopathy, neuropathy and myopathy, and consequent formation of retinitis pigmentosa leading to blindness in the second decade of life. Deterioration of the structure of cell membranes rise in multiple organ failure, and keratopathy (as a consequence of vitamin A deficiency) and is accompanied by hypertrophy of the mucous membranes of the gastrointestinal tract and bronchial tubes. For the study of peripheral blood smears are available: light microscopy permits to reveal spur cells, spherical cells with blunt-tipped or club-shaped spicules of different lengths projecting from their surface at irregular intervals - acanthocyte. - Acanthocytosis is practically pathognomonic sign of abetalipoproteinemia. differential-diagnostic algorithm for detection of the disease has been presented, and doses of vitamins that the patient should receive a lifetime are suggested.

Key words: abetalipoproteinemia, acanthocytosis, differential-diagnostic algorithm

Абеталиппротеинемия (OMIM 200100) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание с мультисистемными проявлениями, характеризующееся нарушением всасывания жиров, гипохолестеринемией и акантоцитозом. Болезнь прогрессирует в связи с постепенно нарастающим дефицитом жирорастворимых витаминов, что клинически проявляется формированием атипичного пигментного ретинита, ночной слепоты, различных сочетаний коагулопатии, нейропатии и миопатии [5, 6].

Установлена причина абеталиппротеинемии – это абсенс-мутация функциональной единицы 97-кДа гена МТТР (Microsomal Triglyceride Transporter Protein), ответственного за экспрессию белка – ми-

кросомального транспортера триглицеридов. Изменения экспрессии гена, ответственного за продукцию β-липопротеинов, в частности аполипопротеина В (хиломикрон), сопровождаются нарушениями синтеза и всасывания триглицеридов, холестерина, фосфолипидов и хиломикрон, которые необходимы для всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) в тонкой кишке и транспорта их в печень. Ген выделен в 1992 г., расположен на коротком плече 4-й хромосомы (4q22-24). Нарушения синтеза липопротеиновых комплексов приводят к формированию дефектов клеточных мембран, которые часто выявляются при исследовании эритроцитов, приобретающих звездчатые формы, которые назвали акантоцитами [1, 2].

Частота абеталиппротеинемии меньше 1 случая на 1 млн населения [6]. Впервые заболевание было описано Bassen и Kornzweig в 1950 г. и нередко называется синдромом Бассена–Корнцвейга [1].

Для корреспонденции: Полякова Светлана Игоревна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр., гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НЦЗД РАМН, e-mail:sirap@list.ru

Лечение абетаполипротеинемии заключается в назначении высоких доз жирорастворимых витаминов и особенно токоферола [4].

Прогноз заболевания зависит от темпов формирования цирроза печени вследствие стеатогепатита, отложения эфиров холестерина, формирования атаксии (обычно 3-е десятилетие жизни) и слепоты к 4-му десятилетию жизни [3].

Дифференциальный диагноз не затруднен, если у больного присутствует весь симптомокомплекс абетополитеинемии [3, 5, 7]. Отдельные гематологические, гастроэнтерологические, офтальмологические и биохимические симптомы могут потребовать исключения других форм патологии (табл. 1).

Наше клиническое наблюдение показывает, что, несмотря на типичную клиническую картину, специфический анамнез и лабораторные данные, в течение 11 лет правильный диагноз не был установлен, что свидетельствует о недостаточной информированности врачей об этой редкой форме патологии и недооценке гипохолестеринемии как ведущего симптома заболевания. Кроме того, исследование крови автоматическими анализаторами привело к недооценке такого важного признака, как акантоцитоз.

Приводим клинический пример.

Анамнез жизни: больной С., 11 лет, от молодых, здоровых родителей, 4-й доношенной беременности, протекавшей без особенностей, 4-х родов (ребенок от 1-й беременности умер в 2 мес, 2–3-я беременности – здоровые дети). Роды в срок, самостоя-

тельные, в родах асфиксия вследствие обвития пуповиной. До года страдал от тяжелой мальабсорбции, отмечалась плохая прибавка массы тела, до года находился на полном парентеральном питании. Со слов отца (медицинских документов не представлено) с рождения отмечалась непереносимость жирной пищи. С двух лет появилась жесткая избирательность в еде и отказ от всего жирного, после чего стал набирать массу тела. Сведений о вакцинации нет.

Анамнез заболевания: неоднократно обследовался в различных стационарах, в 2011 г. были диагностированы цирроз печени неясной этиологии класс В по Child–Pue, гиперспленизм, задержка роста соматического генеза, кератопатия обоих глаз. В июне 2011 г. лапароскопически была выполнена биопсия печени, качество биоптатов сомнительное, выявлено воспаление портальных трактов с выраженным склерозом и нейтрофильной инфильтрацией.

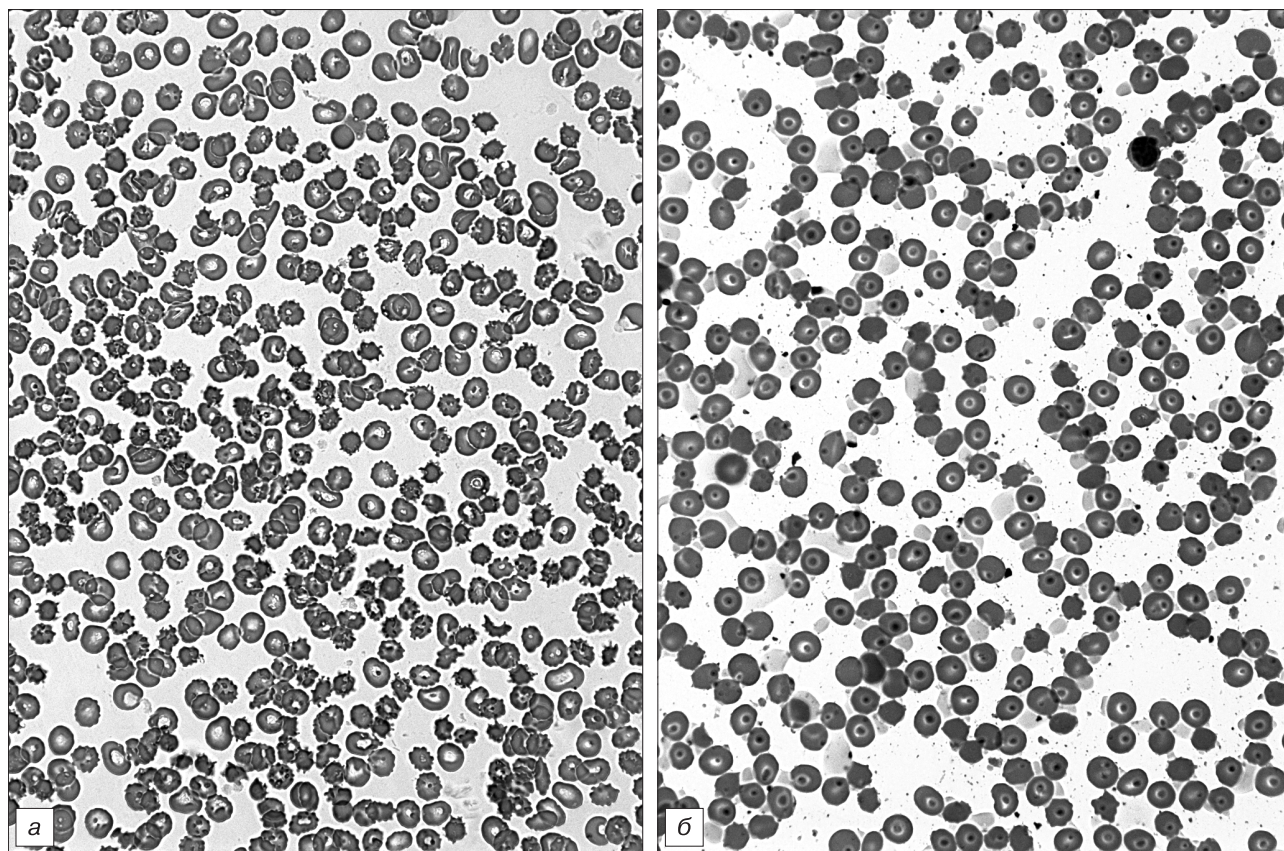
Госпитализация в отделение гастроэнтерологии с гепатологической группой НИЦЗД РАМН была обусловлена необходимостью этиологической диагностики.

Статус при поступлении: масса тела 22 кг, рост 117 см (< 3 δ, отставание 12–20 см), состояние средней тяжести по заболеванию, самочувствие удовлетворительное. Habitus кукольный, инфантильный. Массо-ростовые показатели и пропорции тела соответствуют 7-летнему возрасту. На лице сосудистые звездочки, капиллярит, пальмарно-плантарной эритемы нет. Суставы не изменены. Из носа гнойные выделения. Гнойный конъюнктивит, блефарит. Поступил в продrome ОРВИ, развернулась клиническая картина острого об-

Таблица 1

Дифференциально-диагностический алгоритм симптомов абеталипопротеинемии

Симптом	Особенности	Дифференциальный диагноз
Акантоциты	Шпоровидные эритроциты (эхино- и акантоциты)	Эхиноциты – эритроциты, поверхность которых равномерно покрыта треугольными выростами, могут появиться при уремии. Акантоциты – с 5–10 шипообразными отростками, обнаруживают при аутосомно-рецессивных нейроакантоцитозах (акантоциты и прогрессирующая дегенерация базальных ганглиев), хореоакантоцитозе и X-сцепленном синдроме McLeod, абеталипопротеинемии. При этих заболеваниях акантоциты необходимо отличать от эхиноцитов
Мальабсорбция (стеаторея)	Первичная (врожденная)	Муковисцидоз, врожденная гипоплазия поджелудочной железы (синдромальные формы Швахмана–Даймогда, Иогансона–Близарда, Пирсона и др.), врожденная недостаточность панкреатической липазы и колипазы, врожденная атрезия желчных ходов, дефицит энтерокиназы, врожденная атрофия/гипотрофия тонкой кишки
Гипохолестеринемия	С рождения	Кахексия, голодание; синдром мальабсорбции; обширные ожоги; тяжелые острые заболевания и инфекции; некроз гепатоцитов, терминальная стадия цирроза печени, гепатокарцинома; сепсис; гипертиреоз; хроническая сердечная недостаточность; гипо- и абеталипопротеинемия, клинически сходные заболевания с разной генетической основой (АРО-В мутацией с доминантным наследованием при семейной гипобеталипопротеинемии и МТТР при абетопропротеинемии); дефицит α-липопротеина (болезнь Танжера); мегалобластическая анемия; талассемия; хронические обструктивные заболевания легких, туберкулез легких; прием препаратов, снижающих уровень холестерина (холестирамина); прием некоторых лекарственных препаратов (кломифена, эстрогенов, интерферона, неомицина, тироксина, кетоконазола)
Пигментная ретинопатия (ПР)	Снижение остроты ночного зрения (следствие дефицита витамина А) и сужение полей зрения	Аутосомно-рецессивная форма ПР, аутосомно-доминантная форма с медленным прогрессированием; X-сцепленная рецессивная – наиболее тяжелая форма пигментного ретинита с полной потерей зрения на 4-м десятилетии жизни. ПР при синдроме Рефсума, липофусцинозе, мукополисахаридозах типа I, II и III, синдроме Барде–Бидля, наследственной атаксии и миотонической дистрофии



Акантоциты до лечения – а (65%) и на фоне лечения – б (единичные в поле зрения).

структивного бронхита в первые дни госпитализации. В зеве гиперемия. Дыхание жесткое. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 98/76 мм рт. ст., ЧСС 73 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в размерах. Печень по передней аксиллярной линии +2 см, далее вдоль края реберной дуги, увеличена селезенка +5 см. Стул 1–2 раза в день кашицеобразный или оформленный, диурез без особенностей.

В ходе обследования были установлены относительная и абсолютная лимфопения (11% (норма 20–50%), $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,0 \cdot 10^9/\text{л}$)), макроцитарная анемия с повышением среднего объема эритроцитов (SMV 97,4 fl (норма 77–94 fl)), повышенная активность креатинфосфокиназы 361 МЕ (25–194 МЕ) и лактатдегидрогеназы 290 МЕ/л (норме 91–225 МЕ/л), гипохолестеринемия 1,2 ммоль/л (3,1–5,2 ммоль/л), специфические показатели липидограммы представлены в табл. 2. АЛТ 44 ед/л и АСТ 93 ед/л (норма 5–40 ед/л), гепатит минимальной степени активности, ГГТП в норме. Низкое содержание витамина B_{12} – 177 пг/мл (норме 208–964 пг/мл) в сочетании с мегабластной анемией явилось основанием для назначения цианокобаламина.

При световой микроскопии мазков периферической крови при первом исследовании число акантоцитов достигало 65%, на фоне лечения при первой госпитализации их число уменьшилось до 25%, через 9 мес амбулаторного лечения высокими дозами токоферола – до единичных в поле зрения (см. рисунок). Важно отметить, что число акантоцитов в капиллярной крови было существенно меньшим,

чем в венозной, что отражает низкую способность измененных эритроцитов к деформации в капиллярном русле. Кроме того, признаков хронического гемолиза в виде непрямой гипербилирубинемии и снижения уровня гемоглобина ниже 115 г/л не было выявлено, а спленомегалия была обусловлена формирующейся портальной гипертензией. Явлений гиперспленизма (в частности, цитопении) нет, так как у мальчика функционирует спонтанный спленоренальный шунт.

Панкреатические ферменты крови, мочи в норме, в том числе активность липазы, эластазы кала 616 мкг/г (норма > 400 мкг на 1 г кала) исключают панкреатическую недостаточность.

Выраженные клинические проявления гипокоагуляции (кровоточивость десен, носовые кровотечения) отражают проявления печеночной недостаточности (табл. 3). Кроме восполнения дефицита витамина К, положительный эффект терапии связан с улучшением белково-синтетической функции гепатоцитов.

Эластография печени 5,9 кПа соответствует фиброзу I степени (по Metavir), диагностическая точность 88,6%, ложноотрицательные результаты могут быть связаны с жировой инфильтрацией печени, характерной для абетолipoproteinемии. Через 9 мес плотности печени составила 9,2 кПа (IQR = 4,5 кПа, SR = 43%). F_2 – F_3 по Metavir.

Консультация окулиста: острота зрения 0,9–1,0. Глазное дно OU, ДЗН бледно-розовые, контуры четкие, отмечается перераспределение пигмента по всей

Таблица 2
Показатели липидограммы больного С., 11 лет

Изученный параметр	Показатель, ммоль/л		Норма, ммоль/л
	до лечения	на фоне лечения	
Триглицериды	0,01	0,07	0,34–1,6
ЛПВП	1,14	1,02	0,78–1,68
ЛПНП	< 0,16	0,26	1,55–3,89
ЛПОНП	< 0,02	0,07	0,26–1,04

Таблица 3
Изменения содержания факторов свертывания крови на фоне лечения больного С., 11 лет

Изученный параметр	До лечения	На фоне лечения	Норма
Протромбиновое время, с	21,2	11,3	10–13,6
Протромбиновый индекс, %	42	73	70–100
Фибриноген, г/л	3,42	4,05	2–4
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	41,7	31,9	28–40
МНО	1,91	1,19	0,8–1,14
D-димер	101	178	< 255
Протеин С	65	117	69–134
Внешний путь, %			
II*	51	84	70–130
V	13	86	65–150
VII*	32	151	70–130
X*	33	104	70–140
Внутренний путь, %			
VIII	180	105	50–150
IX*	42	180	50–130
XI	51	52	70–130
XII	56	75	70–130

Примечание. * – витамин К-зависимые факторы свертывания.

поверхности сетчатки, за счет чего рефлекс макулярной зоны определяется нечетко. Вены слегка расширены, полнокровны. Калибр артерий не изменен. Ход сосудов не изменен. Заключение: пигментная дегенерация сетчатки. Поверхностная дистрофия роговицы.

При эндоскопическом исследовании (фиброгастродуоденоскопия): распространенный гастрит, дуоденит, еунит; гиперплазия ворсинчатого слоя тонкой кишки.

Морфологическое исследование биоптатов двенадцатиперстной кишки выявило гипертрофию

слизистой оболочки, толщина слизистой оболочки кишки увеличена и составляет 750–950 мкм. Кишечные ворсинки высокие (525–725 мкм), языковидной и листовидной формы, упорядоченные, лежат плотно. Глубина крипт несколько увеличена и составляет 225 мкм. Отношение длины ворсинка/крипта 2,78. В слизистой оболочке встречаются микрополиповидные образования. Функциональная (всасывательная) активность эпителия очень высокая, энтероциты верхней половины ворсинок заполнены липидами, увеличена толщина базальной мембраны эпителия. В строме ворсинок присутствуют «пенистые» макрофаги. В основании крипт уменьшено число клеток Панета. Кровеносные капилляры слабо расширены. Лимфоцитарная инфильтрация эпителия увеличена и составляет 46%. В собственной пластинке также увеличено содержание плазматических клеток и лимфоцитов. Средний индекс инфильтрации увеличен до 1,7 (по трехбалльной шкале). Таким образом, установлена гипертрофия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с гипертрофией ворсинок и небольшим увеличением глубины крипт. Иммунная активность слизистой оболочки увеличена. Заключение: гипертрофия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Выраженный дуоденит. Морфологические изменения слизистой оболочки кишки могут быть обусловлены гиповитаминозом А.

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости и грудной клетки выявила уменьшение рентгеновской плотности печени до 36–45 НУ (признак жировой инфильтрации), отмечается диспропорциональность сегментов левой доли с увеличением 1-го сегмента. КТ-картина гепатоспленомегалии, признаки диффузных изменений печени умеренной портальной гипертензии. Визуализируется спонтанный спленоренальный шунт диаметром до 8 мм. Интерстициальный рисунок в проекции наддиафрагмальных отделов нижней доли левого легкого усилен с признаками заполнения секретом дистальных отделов бронхиол. Бронхи прослежены до уровня субсегментарных ветвей, просвет бронхов не расширен, не деформирован. КТ-признаки диффузного бронхита, внутригрудной реактивной лимфоаденопатии.

Сцинтиграфическое исследование печени показало диспропорцию распределения радиофармпрепарата (РФП) (технефит): печень 83%, селезенка 17% по передней проекции, в норме 95 и 5% соответственно, небольшое включение РФП в костный мозг по задней проекции. КРК 0,45 (скорость очищения крови от препарата не снижена), КРП 1,43 (скорость захвата РФП купферовскими клетками снижена), ИПЗ 3,2 (индекс печеночного захвата незначительно снижен). Разброс коэффициентов, вероятно, связан с наличием спленоренального шунта. Заключение: диффузные изменения печени, умеренные признаки портальной гипертензии.

Костный возраст соответствует календарному. Минеральная плотность костей снижена незначительно BMD 0,552 г/см³. Денситометрия по Z-шкале – 2,2, что соответствует умеренной остеопении.

При второй госпитализации ребенка в связи с

характером течения заболевания и формированием спиноцереbellарной дегенерации проведена МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника. МРТ-исследование головного мозга проведено в режимах T1-ВИ, T2-ВИ и FLAIR в трех ортогональных проекциях, в сагиттальной, аксиальной и коронарной, а также в режиме DVWI. На МР-томограммах головного мозга срединные структуры не смещены. В теменных отделах полушарий мозга перивентрикулярно отмечаются участки слабо повышенного МР-сигнала на T2-ВИ и FLAIR. Задние отделы ствола мозолистого тела уменьшены в объеме. Извилины полушарий мозга сформированы обычно. Серое и белое вещество дифференцировано. Миндалины мозжечка расположены на уровне линии Чемберлена. Желудочки мозга правильной формы, обычных размеров. Субарахноидальное пространство полушарий мозга не расширено. Гипофиз уменьшен, вертикальный размер 1 мм. Воронка гипофиза расположена по средней линии, истончена. Слизистая оболочка лобной пазухи и клеток решетчатого лабиринта справа значительно утолщена. Заключение: перивентрикулярные изменения в теменных долях, возможно, гипоксически-ишемического генеза, гипоплазия гипофиза. Признаки воспалительного процесса в лобной пазухе и клетках решетчатого лабиринта справа.

Проведенное лечение на весь период госпитализации продолжительностью 1 мес: элькар 20% 10 мл/сут, цитофлавин ½ таблетки 2 раза в день, урсофальк 250 мг на ночь, витамин Е 9 капсул в день (100 мг/кг в сутки) + витамин А 1 капсула в день, альфа-Д3-тева 1 капсула 2 раза в день, викасол 1 таблетка 2 раза в день, витамин В₁₂ 1 мл внутримышечно № 4. По поводу острого бронхита получал антибактериальную терапию. Местно в конъюнктивальный мешок получал тауфон 4% 3 раза в день, корнергель 2 раза в день.

Таким образом, диагноз абеталипопротеинемии основан на следующем симптомокомплексе – специфических изменениях липидограммы крови (90% дефицит ЛПНП и ЛПОНП) и обнаружении аканто-

цитов в количестве 22–65% в мазках капиллярной крови, тяжелой мальабсорбции (стеатореи) в анамнезе и непереносимости жирной пищи, низкорослости, наличии хронической бронхолегочной инфекции, полусинусита и офтальмологических проявлений – пигментной дегенерации сетчатки. Отягощенный наследственный анамнез – близкородственный брак и смерть первого ребенка в семье в возрасте 2 мес от тяжелой мальабсорбции – является указанием на наследственную природу заболевания.

Лечение было основано на восполнении жирорастворимых витаминов и симптоматической терапии: токоферол 50–170 мг/кг в сутки, ретинола ацетат 100–400 МЕ/кг в сутки, викасол 5 мг/сут, другие витамины и микроэлементы по потребности (фолиевая кислота, В₁₂, кальцитрол, витамины группы В), добавки кальция, железа. Высокие дозы токоферола и других жирорастворимых витаминов рекомендованы амбулаторно.

По мере развития цирроза печени и его декомпенсации показана трансплантация печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bassen F. A., Kornzweig A. L.* Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa // *Blood.* – 1950. – Vol. 5. – P. 381–387.
2. *Berriot-Vároqueaux N., Aggerbeck L., Samson-Bouma M.* et al. The role of the microsomal triglyceride transfer protein in abetalipoproteinemia // *Annu. Rev. Nutr.* – 2000. – Vol. 20. – P. 663–697.
3. *Jung H., Danek A., Walker R.* Neuroacanthocytosis syndromes // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 68–69.
4. *Modern nutrition in health and disease / Eds M. E. Shils et al.* – 1994. <http://www.vitamins.ru>
5. *Rader D., Brewer H.* Abetalipoproteinemia. New insights into lipoprotein assembly and vitamin E metabolism from a rare genetic disease // *J. A. M. A.* – 1993. – Vol. 270. – P. 865–869.
6. *Singh V.* Low LDL Cholesterol (Hypobetalipoproteinemia) updated Jan 3, 2012. <http://emedicine.Medscape.com/article/121975-overview>
7. *Zamel R., Khan R., Pollex R., Hendele R.* Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2008. – Vol. 3. – P. 19–29.

Поступила 28.03.12