

**Ю.С. Акоев, А.В. Мигали, Н.В. Журкова, О.Б. Кондакова, Е.А. Рославцева, А.Р. Пинаева, В.А. Скворцова, И.И. Мигали**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Синдром нарушения гликозилирования 1b типа: диагностика и лечение

ПРЕДСТАВЛЕН КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ — СИНДРОМА НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1b ТИПА, НЕ ОПИСАННОГО ЕЩЕ В ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЕ И ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОГО В НАШЕЙ СТРАНЕ. СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1b ТИПА ОТНОСИТСЯ К ГЕТЕРОГЕННОЙ ГРУППЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЙСЯ НАРУШЕНИЕМ БИОСИНТЕЗА ГЛИКОПРОТЕИНОВ В СВЯЗИ С ДЕФЕКТОМ ПРОЦЕССОВ ИХ N- И O-ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ. КЛИНИЧЕСКИ БОЛЕЗНЬ ПРОЯВЛЯЕТСЯ ЭКССУДАТИВНОЙ ЭНТЕРОПАТИЕЙ С ПОТЕРЕЙ БЕЛКА И ОТСТАВАНИЕМ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, ГИПОГЛИКЕМИЕЙ, КОАГУЛОПАТИЕЙ С РАЗВИТИЕМ ТРОМБОЗОВ, ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ. СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ 1b ТИПА ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ДРУГИХ ТИПОВ ЭТОЙ ГРУППЫ ОТСУТСТВИЕМ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ МАННОЗОЙ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ГЛИКОПРОТЕИНЫ, КАРБОГИДРАТНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, МАННОЗА, ДЕТИ.

### Контактная информация:

Акоев Юрий Соломонович,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделением патологии  
раннего детского возраста Научного  
центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. (495) 967-15-89  
Статья поступила 12.02.2008 г.,  
принята к печати 14.08.2008 г.

В отделение патологии раннего детского возраста Научного центра здоровья детей РАМН поступила девочка Юлия Ж. 9 мес с диагнозом «Синдром нарушенного кишечного всасывания (лактазная недостаточность). Реактивный гепатит. Анемия I степени. Гипотрофия II степени. Последствия церебральной ишемии; задержка психомоторного развития. Дисплазия почек. ЦМВ-инфекция?» Ребенок родился от IV беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания. На протяжении всей беременности проводилась гормональная терапия. В акушерском анамнезе у матери — три неразвившиеся беременности. Роды первые на 37-й неделе, быстрые, с родовым излитием околоплодных вод. Масса тела при рождении составила 3050 г, длина тела — 51 см, оценка по шкале Апгар — 7/7б. Период новорожденности протекал без особенностей. С первых дней жизни вскармливалась адаптированными молочными смесями. Со 2-го месяца жизни у ребенка наблюдали отставание физического развития, анемию, неустойчивый стул. В 5 мес девочка перенесла ОРВИ с бронхитом и гастроэнтеритом, проводилась антибактериальная и инфузионная терапия. В 7 мес была повторно госпитализирована с диареей и эксикозом в ЦРБ по месту жительства, при обследовании выявлены гипопропротеинемия, повышение активности АЛТ и АСТ более чем в 5 раз (маркеры вирусных гепатитов не обнаружены), повышение эхогенности коркового слоя почек при УЗИ. На фоне инфузионной, антибактериальной, симптоматической терапии альбумином, ферментами, пробиотиками диарейный синдром сохранялся, в связи с чем ребенок был направлен в Научный центр здоровья детей РАМН. При поступлении в клинику девочка была вялой, капризной, отказывалась от еды. Масса тела составила 6,7 кг (дефицит массы тела — 2,3 кг). Отмечены выраженные признаки интоксикации, бледность кожных покровов с сероватым оттенком, общая пастозность тканей, диффузная мышечная гипотония, одышка (частота дыхательных движений до 60 в минуту),

**Yu.S. Akoyev, A.V. Migali, N.V. Zhurkova,  
O.B. Kondakova, Ye.A. Roslavtseva, A.R. Pinayeva,  
V.A. Skvortsova, I.I. Migali**

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy  
of Medical Sciences, Moscow

## Glycosylation disorder syndrome type 1b: diagnostics and treatment

THE ARTICLE HIGHLIGHTS THE MEDICAL CASE OF A RARE HEREDITARY DISEASE — GLYCOSYLATION DISORDER SYNDROME TYPE 1b, UNIQUE FOR OUR COUNTRY. THIS SYNDROME IS REFERRED TO THE HETEROGENEOUS GROUP OF THE CONGENITAL DISEASES CHARACTERIZED BY THE DISORDER OF GLYCOPROTEIN SYNTHESIS AS A RESULT OF THE DEFECTS N- OR O-GLYCOSYLATION. MANIFESTATIONS OF THE DISEASE ARE PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY AND SEVERE DEVELOPMENTAL DELAY, HYPOGLYCEMIA, COAGULOPATHY (THROMBOSIS), LIVER INJURY. GLYCOSYLATION DISORDER SYNDROME TYPE 1b DIFFERS FROM OTHER TYPES OF THIS GROUP ABSENCE OF THE NEUROLOGIC SEMIOLOGY AND EFFICIENCY OF THERAPY BY MANNOSE.

**KEY WORDS:** GLYCOPROTEINS, GLYCOSYLATION DISORDERS, MANIFESTATIONS, MANNANOSE, CHILDREN.

тахикардия (частота сердечных сокращений до 144 в минуту), увеличение живота с усилением перистальтики кишечника, гепатомегалия (+5 см, печень плотной консистенции), жидкий стул до 15 раз в сутки без патологических примесей и полифекалии. При лабораторных исследованиях выявили лейкоцитоз ( $35,0 \times 10^9/\text{л}$ ) без сдвига лейкоцитарной формулы, снижение концентрации гемоглобина (103 г/л), общего белка (37 г/л), гипоальбуминемию (11,1 г/л), гипокальциемию (2,02 ммоль/л), выраженную гипогликемию (1,2 ммоль/л) при концентрации инсулина 13,4 мкМЕ/мл (отношение инсулин/глюкоза — более 11). Активность трансаминаз в динамике нарастала: АЛТ — 398–415–578 ЕД/л, АСТ — 468–1475–230 ЕД/л. Выявлено снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови: IgG — 280 мг%, IgM — 64 мг%, IgA — 17 мг%; концентрация С-реактивного белка составила 8 мг/мл. Концентрация антител к глиадину: IgG — 12,57 МЕ/мл (норма — 0–30), IgA — 6,68 МЕ/мл (норма — 0–35); антител к тканевой трансглутаминазе: IgG — менее 1 МЕ/мл (норма 0–10), IgA — менее 1 МЕ/мл (норма 0–10). Выявлены антитела к белкам коровьего молока (2+). В коагулограмме при нормальных показателях протромбинового комплекса и фибриногена выявлены маркеры повышенного тромбообразования: фактор VIII — 967%, растворимые фибрин-мономерные комплексы — 240 мкг/мл, D-димер — 2000 нг/мл.

В клинике проводили дифференциальную диагностику между экссудативной энтеропатией, кишечными инфекциями, целиакией, наследственными аминокислотопатиями, органическими ацидуриями, дефектами митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот, муковисцидозом, гликогенозами, гиперинсулинизмом, коагулопатиями, вирусными гепатитами, сепсисом.

Девочка была переведена на вскармливание лечебной гидролизной смесью Нутрилон Пепти ТСЦ, проводили посиндромную, симптоматическую, антибактериальную, заместительную (альбумином, иммуноглобулинами, ферментами, гормонами, витаминами) терапию. Тем не менее все лечебные мероприятия не оказывали ожидаемого эффекта. Более того, прослеживалась отрицательная динамика в виде нарастания симптомов интоксикации, появления рвоты, сохранения диарейного синдрома, увеличения размеров живота, повышения активности печеночных трансаминаз, а при повторных ультразвуковых исследованиях были выявлены свободная жидкость между петлями кишечника и наличие большого тромба в полости правого предсердия (11,0×7,4 мм; рис. 1.)

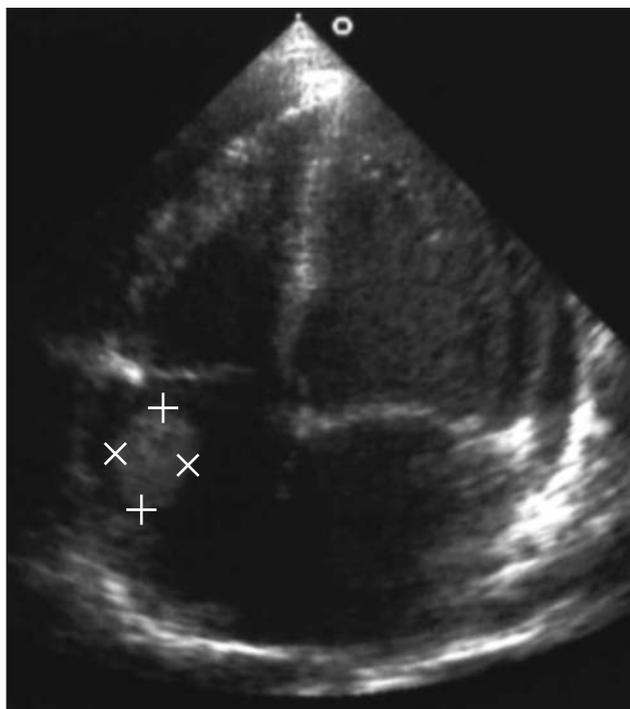
Обнаружение тромба потребовало дополнительных консультаций кардиохирургов и более пристального исследования системы свертывания крови. При этом был выявлен выраженный дефицит физиологических антикоагулянтов: антитромбин III — 26%, протеин С — 14% (норма 75–100%). Терапию антикоагулянтами не проводили.

В результате проведенных диагностических исследований у ребенка были выявлены следующие клинико-лабораторные синдромы.

- ◆ Экссудативная энтеропатия с диареей, некорректируемой гипопропротеинемией и асцитом.
- ◆ Нарушение кишечного всасывания с полидефицитным синдромом: анемия, гипокальциемия, гипотрофия.
- ◆ Гипогликемия вследствие гиперинсулинизма.
- ◆ Поражение печени невирусной этиологии.
- ◆ Выраженный дефицит физиологических антикоагулянтов, осложненный тромбозом.

Сочетание всех перечисленных клинических и лабораторных признаков соответствовало картине единственной болезни — синдрома нарушения гликозилирования 1b типа (Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1b, CDGS) [1]. В основе этого наследственного заболевания лежит недостаточность фермента фосфоманнозизомеразы, обус-

Рис. 1. Тромб в полости правого предсердия (обозначен крестиками)

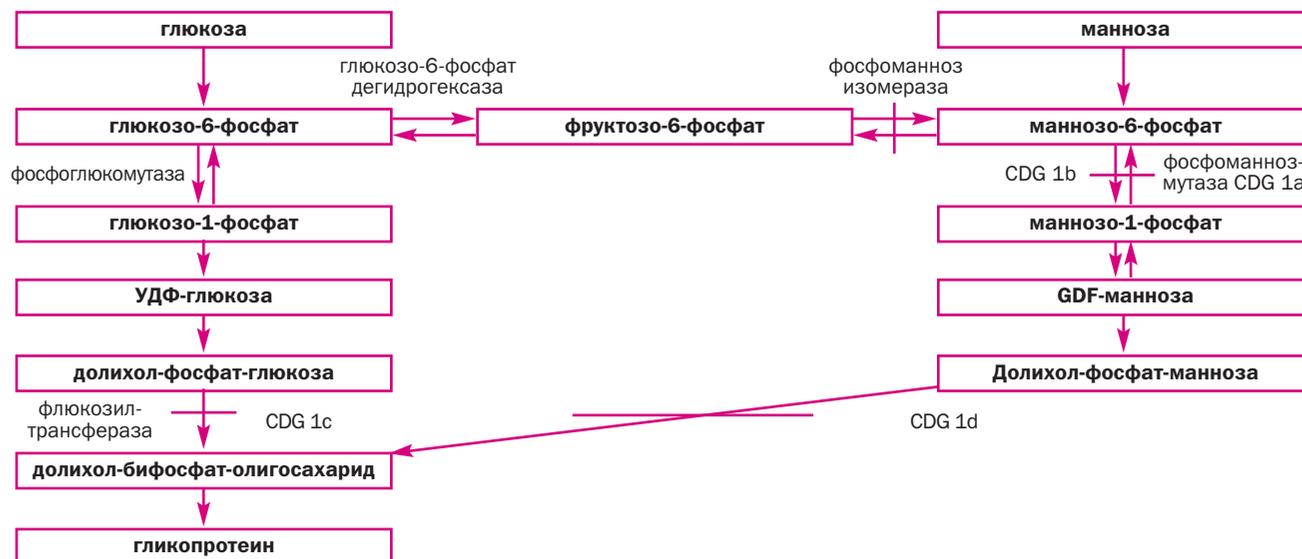


ловленная мутациями кодирующего этот фермент гена. Ген фосфоманнозизомеразы картирован на длинном плече хромосомы 15 (15q22-qter). Наиболее часто выявляют следующие мутации: замену аргинина на триптофан в положении 219, аргинина на гистидин в положении 295 [2]. Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

Фосфоманнозизомераза обеспечивает превращение фруктозо-6-фосфата в маннозо-6-фосфат [3, 4]. При недостаточности фермента снижается содержание внутриклеточного маннозо-6-фосфата, что приводит к утрате гликопротеинами одной или более N-сцепленных олигосахаридных цепей и изменению их физико-химических свойств (рис. 2). Вследствие этого дефекта нарушается структура сывороточного трансферрина, факторов свертывания крови, тироксинсвязывающего глобулина, гормона роста, пролактина,  $\alpha_1$ -антитрипсина, церрулоплазмина, аполипопротеина В, некоторых лизосомных ферментов и др. В результате при синдроме гликопротеинов с карбогидратной недостаточностью 1b типа развивается полиорганная симптоматика. Основные клинические проявления заболевания включают белок-теряющую энтеропатию, хроническую диарею, нарушения функции печени, тромбообразование, кровотечения, гипогликемические состояния [1, 5–9]. При биохимическом исследовании выявляют выраженную гипопропротеинемия, гипоальбуминемию, гиперинсулинемию с гипогликемией, повышение активности печеночных трансаминаз, снижение концентрации  $\alpha_1$ -антитрипсина, гаптоглобина, антитромбина III, факторов свертывания крови VIII, IX, XI [10]. Характерно изменение электрофоретической подвижности трансферринов: обнаруживают гипогликозилированные изоформы с увеличенной подвижностью [4].

Впервые синдром гликопротеинов с карбогидратной недостаточностью 1b был описан Niehues et al. (1998) у мальчика 11 мес с упорной диареей, рвотой, повторными опасными для жизни желудочно-кишечными кровотечениями [8]. Лабораторные исследования выявили выраженную гипопропротеинемия, анемию, снижение концентрации антитромбина III. Электрофорез изоформ трансферринов плазмы выявил паттерн, совместимый с CDGS I типа, однако у паци-

Рис. 2. Схема биосинтеза гликопротеинов (адаптированная)



ента отсутствовала задержка психомоторного и умственного развития, что существенно отличало случай от всех других типов синдромов гликопротеинов с углеводной недостаточностью. При дальнейшем исследовании была выявлена недостаточность фосфоманноизомеразы (в фибробластах). Терапия маннозой привела к клиническому улучшению и нормализации биохимических показателей в течение нескольких недель.

Недостаточность фосфоманноизомеразы обуславливает снижение синтеза маннозо-6-фосфата из глюкозы. В этой ситуации маннозо-6-фосфат может синтезироваться только из маннозы, полученной извне в достаточном для N-гликозилирования протеинов количестве [6, 10, 11]. Таким образом, манноза необходима для нормального биосинтеза гликопротеинов и коррекции нарушенных биохимических процессов. Описан положительный эффект лечения маннозой в дозе 100 мг/кг в 3–5 приемов в сутки, которую постепенно повышают до 150 мг/кг на прием, а после достижения стойкой клинической ремиссии и нормализации биохимических показателей снижают до 100 мг/кг на прием [8]. Исходя из вышеизложенного нами была начата терапия D-маннозой (биологически активная добавка, Австрия) в дозе 100 мг/кг в 5 приемов. В течение первой недели после начала тера-

пии отмечена стабилизация состояния ребенка: исчезновение интоксикации, гипопропротеинемии, асциты и тромба в сердце. Нормализация факторов свертывания крови отмечена через 3 мес терапии, активность печеночных трансаминаз оставалась умеренно повышенной.

Эффективность терапии D-маннозой было единственным доказательством правильности постановки диагноза этого редкого наследственного заболевания. Для уточнения диагноза кровь ребенка была направлена в Assistance Publique des Hopitaux de Paris Laboratoire de Biochimie (Pr. G. Durand) для молекулярно-генетического и биохимического анализа. Была выявлена мутация в гене фосфоманноизомеразы — замена аргинина на триптофан в положении 219 в гомозиготном состоянии (Ar219Trp-R219W) и обнаружены гликопротеины с аномальной структурой: трансферрин,  $\alpha$ -антитрипсин, гаптоглобин,  $\alpha$ -гликопротеиновая кислота, что полностью подтвердило предполагаемый диагноз. Таким образом, синдром нарушения гликозилирования 1b типа следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с необъяснимой хронической диареей, гипогликемией, патологией печени, тромбозами, кровотечениями, что позволит проводить раннюю диагностику и эффективную терапию этого редкого наследственного заболевания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pelletier V.A., Galeano N., Brochu P. et al. Secretory diarrhea with protein-losing enteropathy, enterocolitis cystica superficialis, intestinal lymphangiectasia, and congenital hepatic fibrosis: a new syndrome // *J. Pediatr.* — 1986. — V. 108. — P. 61–65.
2. Schollen E., Dorland L., de Koning T.J. et al. Genomic organization of the human phosphomannose isomerase (MPI) gene and mutation analysis in patients with congenital disorders of glycosylation type 1b (CDG-1b) // *Hum. Mutat.* — 2000. — V. 16. — P. 247–252.
3. Freeze H., Niehues R., Hasilik M. et al. Initial results of mannose therapy in N-glycosylation disorders // *Glycobiology.* — 1997. — V. 7. — P. 1020.
4. Leroy J.G. Congenital disorders of N-glycosylation including diseases associated with O- as well as N-glycosylation defects // *Pediatr. Res.* — 2006. — V. 60. — P. 643–656.
5. Babovic-Vuksanovic D., Patterson M., Schwenk W. et al. Severe hypoglycemia as a presenting symptom of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 135. — P. 775–781.
6. De Lonlay P., Cuer M., Vuillaumier-Barrot et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase

- deficiency: a new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose // *J. Pediatr.* — 1999. — V. 135. — P. 379–383.
7. De Lonlay P., Seta N., Barrot et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases // *J. Med. Genet.* — 2001. — V. 38. — P. 14–19.
8. Niehues R., Hasilik M., Alton G. et al. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1b: phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy // *J. Clin. Invest.* — 1998. — V. 101. — P. 1414–1420.
9. Vuillaumier-Barrot S., Le Bizet C., de Lonlay P. Protein losing enteropathy-hepatic fibrosis syndrome in Saguenay-Lac St-Jean, Quebec is a congenital disorder of glycosylation type 1b // *J. Med. Genet.* — 2002. — V. 39. — P. 849–851.
10. Marquardt T., Denecke J. Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies // *Europ. J. Pediatr.* — 2003. — V. 162. — P. 359–379.
11. Freeze H., Aebi M. Molecular basis of carbohydrate-deficient glycoprotein syndromes type I with normal phosphomannomutase activity // *Biochim. Biophys. Acta* — 1999. — V. 1455. — P. 167–178.