

Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа

И.С. Клейменова, А.П. Швырев, В.Г. Середняк, Н.А. Сотникова, А.И. Краснокутская, Е.Г. Казанец, Н.М. Галеева, З.Г. Волкова

Воронежская областная детская клиническая больница № 1; Воронежский областной специализированный дом ребенка; Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Type II hereditary enzymopenic methemoglobinemia

I.S. Kleimenova, A.P. Shvyrev, V.G. Serednyak, N.A. Sotnikova, A.I. Krasnokutskaya, E.G. Kazanets, N.M. Galeeva, Z.G. Volkova

Voronezh Regional Children's Clinical Hospital One; Voronezh Regional Specialized Children's Home; Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology; Medical Genetic Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное генерализованным дефицитом фермента НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы во всех тканях организма. На основании анализа описанных в литературе наблюдений и собственного опыта нами выделены типичные клинические симптомы заболевания, к которым относятся эпизоды цианоза и тяжелое поражение ЦНС с формированием фенотипа спастической формы детского церебрального паралича в сочетании с микроцефалией и грубыми когнитивными расстройствами. Прогноз для жизни и развития детей неблагоприятный. Уровень метгемоглобина у пациентов варьирует от 2,4 до 70% (в норме 1—1,5%). Активность фермента составляет от 0 до 20% от нормы в эритроцитах и от 0 до 30% от нормы в лейкоцитах. Магнитно-резонансная томография головного мозга (5 наблюдений, включая собственное) выявляет корково-подкорковую атрофию, задержку миелинизации, гипоплазию червя и полушарий мозжечка. При молекулярно-генетическом исследовании гена *CYB5R3* у наблюдаемой нами пациентки была обнаружена протяженная делеция в гомозиготном состоянии (ранее в литературе не описанная), затрагивающая экзоны 2—7, что позволило подтвердить диагноз врожденной энзимопенической метгемоглобинемии II типа.

Ключевые слова: дети, метгемоглобинемия, НАДН-цитохром- b_5 -редуктаза, ген *CYB5R3*, цианоз, детский церебральный паралич, магнитно-резонансная томография головного мозга.

Type II hereditary enzymopenic methemoglobinemia is a rare autosomal recessive disease caused by generalized NADH-cytochrome- b_5 -reductase deficiency in all tissues of the body. Based on the analysis of the cases described in the literature and their experience, the authors have identified the typical clinical symptoms of the disease, which include cyanotic episodes and severe central nervous system lesion with the development of a phenotype of the spastic form of infantile cerebral palsy concurrent with microcephaly and severe cognitive disorders. Prognosis for the children's life and development is poor. In the patients, methemoglobin level ranges from 2,4 to 70% (normal value 1—1,5%). The activity of the enzyme is 0 to 20% of the normal values in red blood cells and 0 to 30% of those in white blood cells. Brain magnetic resonance imaging (5 cases, including the authors' one) reveals cortical and subcortical atrophy, delayed myelination, and hypoplasia of the vermis cerebelli and hemispherium cerebelli. Molecular genetic study of the *CYB5R3* gene in an examined female patient found the extended deletion in the homozygous state (previously not described in the literature), which involves exons 2—7, which could verify the diagnosis of type II hereditary enzymopenic methemoglobinemia.

Key words: children, methemoglobinemia, NADH-cytochrome b_5 reductase, *CYB5R3* gene, cyanosis, infantile cerebral palsy, brain magnetic resonance imaging.

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 6:80–87

Адрес для корреспонденции: Адрес для корреспонденции:

Клейменова Ирина Станиславовна — к.м.н., зав. неврологическим отделением для детей раннего возраста Воронежской областной детской клинической больницы № 1

Волкова Зинаида Григорьевна — врач-невролог того же отделения

Швырев Анатолий Петрович — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии Воронежской государственной медицинской академии, гл. врач Воронежской областной детской клинической больницы № 1

Середняк Виктория Григорьевна — к.м.н., зам. гл. врача той же больницы 394024 Воронеж, ул. Бурденко, д. 1

Сотникова Наталья Алексеевна — зам. гл. врача Воронежского областного специализированного дома ребенка

Краснокутская Алла Ильинична — главный врач того же учреждения 394011 Воронеж, Сомово, ул. Сухумская, д. 16

Казанец Елена Григорьевна — к.м.н., в.н.с. лаборатории регуляции эри-

Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное генерализованным дефицитом фермента НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы во всех тканях организма, что клинически проявляется эпизодами цианоза и тяжелым поражением ЦНС. В настоящее время в мире описано всего 56 случаев этой патологии, при этом в отечественной литературе сведений о подтвержденных случаях заболевания нет.

Метгемоглобинемии (МКБ-10 D74) представляют трона Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии

105062 Москва, Ленинский проспект, д. 117

Галеева Наили Мансуровна — н.с. лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

собой гетерогенную группу заболеваний, обусловленных различными этиологическими и патогенетическими факторами. Для них характерно превышение физиологической нормы содержания метгемоглобина в крови — более 1–2% общего количества гемоглобина [1].

Классификация метгемоглобинемий:

I. Первичные (наследственные) метгемоглобинемии:

А) наследственные энзимопенические метгемоглобинемии;

Б) гемоглобинопатии, обусловленные присутствием аномальных гемоглобинов группы М (М гемоглобинопатия, гемоглобиноз М).

II. Вторичные (приобретенные, токсические) метгемоглобинемии:

А) токсические экзогенного происхождения;

Б) токсические эндогенного происхождения.

В настоящем обзоре мы рассмотрим наследственные энзимопенические метгемоглобинемии и подробнее остановимся на некоторых биохимических данных.

Согласно современным взглядам, в эритроцитах одновременно происходят две противоположные реакции, уравнивающие друг друга. С одной стороны, железо гемоглобина окисляется, превращаясь из двухвалентного в трехвалентное, при этом образуется не переносящий кислород метгемоглобин. С другой стороны, метгемоглобин все время восстанавливается обратно в функционально активный гемоглобин, в итоге у здоровых людей уровень метгемоглобина удерживается в пределах до 1–1,5%. От 67 до 73% восстановления метгемоглобина в активный гемоглобин обеспечивает фермент эритроцитов НАДН-цитохром- b_5 -редуктаза. При блокаде этой системы вследствие генетических дефектов стимулируются минорные пути прямого восстановления метгемоглобина эндогенными восстановителями — аскорбиновой кислотой, восстановленным глутатионом, флавином, тетрагидроптеринном, цистеином, метаболитами триптофана или другими [1].

Согласно биохимической классификации врожденных энзимопенических метгемоглобинемий, предложенной в 1986 г. E. Jaffe [2], выделено четыре типа заболевания в зависимости от характера нарушения активности фермента НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы в тканях:

I тип — доброкачественная энзимопеническая метгемоглобинемия, связанная с дефицитом цитоплазматической фракции фермента только в эритроцитах;

II тип — летальный, помимо метгемоглобинемии клинически проявляется прогрессирующим неврологическим дефицитом и является следствием генерализованного дефицита цитоплазматической и мембранно-связанной форм фермента во всех тканях;

III тип — клинически сходный с I типом, вызван нарушением активности цитоплазматической формы фермента во всех гемопоэтических клетках;

IV тип — доброкачественный, вызван дефицитом кофактора фермента.

Однако в 1993 г. T. Nagai были получены данные, позволившие приравнять III тип метгемоглобинемии к I типу [3, 4].

Все типы врожденной энзимопенической метгемоглобинемии клинически проявляются только в двух вариантах: доброкачественном и прогрессирующем летальном. Таким образом, клиническая классификация врожденных энзимопенических метгемоглобинемий выглядит следующим образом:

- врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия I типа — доброкачественная;

- врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа — летальная.

Метгемоглобинемия I типа доброкачественная описана впервые в 1845 г. французским врачом J. Francois [5], обследовавшим пациента со стойким врожденным цианозом и не выявившим у него заболеваний сердца и легких. Однако первая документальная публикация появилась только в 1932 г. [6]. Клинические проявления заболевания включают синюшность кожи и слизистых, связанную с дефицитом фермента НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы, расположенного в эритроцитах. Признаки заболевания появляются сразу после рождения ребенка и сохраняются в течение всей жизни. Пациентов периодически беспокоят головная боль, головокружение, одышка, тахикардия, быстрая утомляемость, сонливость, возможно отставание в физическом и психическом развитии. Однако преимущественно беспокоит цианоз кожных покровов как косметический дефект (рис. 1). По определению E. Jaffe и D. Hultquist (1995), «пациенты больше синие, нежели больные». Лабораторные исследования выявляют повышение содержания метгемоглобина (15–40%) и количества эритроцитов (компенсаторный эритроцитоз).



Рис. 1. Семья с врожденной доброкачественной энзимопенической метгемоглобинемией.

Иллюстрация W. Spitzmiller из книги Trost C. The blue people of Troublesome Creek. Science 1982; 35 (объяснения в тексте).

Наследственные доброкачественные метгемоглобинемии распространены среди жителей Гренландии, индейцев Аляски и представителей племени навахос (США), в нашей стране — в Якутии среди народа саха, где частота ее составляет 1:5700 человек, т.е. каждый 37-й якут является гетерозиготным носителем заболевания. Выраженность симптомов обусловлена количеством метгемоглобина в крови. Повышение уровня метгемоглобина до 10% чаще всего не дает клинически выраженных проявлений. При повышении уровня в пределах 10–20% появляется цианоз слизистых и кожных покровов, возникают общая слабость, недомогание, ослабление памяти, раздражительность, головная боль. При содержании метгемоглобина в пределах 30–50% к вышеперечисленным симптомам присоединяются боли в сердце различного характера, одышка, головокружение, резко выраженный цианоз, повышенная вязкость крови. Содержание метгемоглобина более 70% несовместимо с жизнью. Однако течение болезни, как правило, доброкачественное. Продолжительность жизни пациентов не снижается. Кровь у таких больных темно-коричневого цвета. В некоторых случаях у нелеченых пациентов может наблюдаться вторичный компенсаторный эритроцитоз (до $6-7 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение содержания гемоглобина (до 170–240 г/л), небольшой ретикулоцитоз (менее 3%), повышение вязкости крови и уменьшение СОЭ. Возможно незначительное повышение уровня билирубина в сыворотке крови за счет непрямой (свободной) фракции. У гетерозигот концентрация метгемоглобина в крови составляет 1–2%, признаки заболевания отсутствуют. Цианоз может появиться после приема метгемоглобинообразующих лекарственных препаратов [1, 7].

Врожденная форма метгемоглобинемии с поражением ЦНС была описана впервые в 1948 г. F. Sacerdotti-Favini; она составляет примерно 10–15% от общего числа наследственных энзимопенических метгемоглобинемий [8]. Клинические проявления метгемоглобинемии II типа (летальной) манифестируют в неонатальном периоде, включают генерализованный цианоз разной степени выраженности, поражение нервной системы с грубым нарушением психомоторного развития, микроцефалией. Течение заболевания прогрессирующее. С возрастом формируется задержка роста, появляются психомоторные расстройства, генерализованный мышечный гипертонус, опистотонус, атетоидные движения, косоглазие, умственная отсталость; дети не приобретают навыка самостоятельной ходьбы, не формируется речь. Большинство пациентов погибают на первом десятилетии жизни, однако известна пациентка 23 лет, которая жива до настоящего времени. Позднее было установлено, что заболевание вызвано генерализованным дефицитом фермента НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы во всех тканях организма [9].

По данным литературы, молекулярно-генетической причиной развития наследственной метгемоглобинемии I и II типов являются изменения в гене *CYB5R3* (ранее известном как *DIAT*), кодирующем фермент НАДН-цитохром- b_5 -редуктазу [10]. Ген локализован на хромосоме 22 [10, 11], имеет длину 31 тыс. пар нуклеотидов, содержит 9 экзонов и 8 интронов [12]. Ген имеет 2 промотора, что обеспечивает, путем альтернативного сплайсинга, синтез двух форм НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы: растворимой эритроцитарной и мембранно-связанной. Мембранно-связанная форма локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и внешней мембране митохондрий всех соматических клеток и участвует в элонгации и десатурации жирных кислот, метаболизме лекарственных веществ, биосинтезе холестерина [13, 14]. Растворимая форма присутствует в эритроцитах и принимает участие в редукции метгемоглобина. Мембранно-связанная форма содержит 301 аминокислоту, а растворимая — 278, при этом каждый фермент состоит из двух доменов. Оба фермента имеют идентичные каталитические домены, но различаются N-терминальными, где мембранно-связанная форма имеет 23 дополнительные аминокислоты [15].

Первый тип метгемоглобинемии характеризуется резким снижением активности растворимой формы НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы в эритроцитах (меньше 10%) и умеренным — в других кровяных и тканевых клетках (20–60%). II тип вызывается резким снижением активности или инактивацией растворимой и мембранно-связанной форм фермента [16].

В настоящее время описано более 50 мутаций в гене *CYB5R3*, следствием которых является дефицит НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы [17–24]. I тип метгемоглобинемии чаще ассоциирован с миссенс-мутациями, которые равномерно распределены в гене *CYB5R3*. При II типе в гене *CYB5R3* выявляют нонсенс-мутации и мутации сайта сплайсинга, а также миссенс-мутации, затрагивающие НАДН- и ФАД-связывающие центры [25]. Кроме того, для проявления того или иного типа заболевания важна комбинация мутаций у конкретного пациента. Так, нонсенс-мутация p.Arg160X в компаунд-гетерозиготном состоянии с нонсенс-мутацией p.Gln77X вызывает II тип, а при комбинации с миссенс-мутацией p.Asp240Gly — I тип метгемоглобинемии. В некоторых случаях тип заболевания зависит от того, на какую аминокислоту произошла замена: замена цистеина в положении 204 на аргинин в гомозиготном состоянии приводит к II типу, а на тирозин (также в гомозиготном состоянии) к I типу болезни. Мутация p.Val253Met в гомозиготном состоянии описана как при метгемоглобинемии I типа, так и при атипичной форме II типа [16, 21, 26].

Ген *CYB5A*, мутация в котором ведет к дефициту кофактора цитохром b_5 и, как следствие, к IV типу

врожденной энзимопенической метгемоглобинемии, согласно классификации E. Jaffé, картирован на хромосоме 18. На сегодняшний день в литературе описан только один случай врожденной метгемоглобинемии с мутацией в гене *CYB5A* [27, 28].

Подробный обзор врожденной аутосомно-рецессивной энзимопенической метгемоглобинемии II типа представлен С. Ewencyuk и соавт. в 2008 г. [29]. Исследователи проанализировали 45 описанных в литературе случаев этой редкой патологии и 6 собственных наблюдений. Клинический диагноз был подтвержден во всех случаях. Была измерена активность НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы в эритроцитах и лейкоцитах. В ряде случаев был проведен анализ путем полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием гена. Концентрация метгемоглобина у всех пациентов варьировала от 10 до 42%. Активность НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы колебалась от 0 до 16% от нормы в эритроцитах и от 0 до 30% от нормы в лейкоцитах. Анализ географии проживания пациентов показал, что это заболевание регистрируется в различных регионах мира.

Детальное описание результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга представлено в 4 наблюдениях [29—32]: корково-подкорковая атрофия, гипоплазия подкорковых ядер, задержка миелинизации. В наблюдении С. Fusco и соавт. у пациента с энзимопенической метгемоглобинемией II типа определялась выраженная гипоплазия мозжечка [32].

Известно 7 атипичных случаев заболевания у пациентов из 5 семей (4 семьи — японские, одна — кубинская) с более длительной продолжительностью жизни — до 43 лет. В описаниях указано, что больные овладевали самостоятельной ходьбой, хотя она была неустойчивой, некоторыми речевыми навыками. Степень снижения интеллекта колебалась от 32 до 70 ед. Активность НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы в лейкоцитах составляла 5 — 30% от нормы [33, 34].

Лабораторная диагностика заболевания предусматривает исследование венозной крови, которая при повышенном содержании метгемоглобина имеет шоколадно-коричневый оттенок и не алеет при соприкосновении с воздухом. Общий и биохимический анализы крови — без отклонений от нормы. Кислородно-диссоциативные кривые крови при наследственной энзимопенической метгемоглобинемии сдвинуты влево — P_{50} повышено, коэффициент Хилла (n) снижен, т.е., уменьшена кооперативность гемов в процессе присоединения к ним молекул кислорода. Для определения содержания метгемоглобина и активности НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы используют гемолизат, лейкоциты периферической крови, культуру фибробластов, биоптат печени. Метгемоглобин определяют несколькими методами: на СО оксиметре, методом Evelyn — Malloy. Активность НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы в эритроцитах определяется

по методу Hegesh и соавт. (1968). Значения 0—0,5 ед. активности характерны для гомозигот; 0,6—1,6 ед. — для гетерозигот; 2—4,5 ед. — для здоровых людей старше одного года. Диагностика гетерозиготной формы у детей раннего возраста затруднена, так как становление активности фермента начинается с 6 мес жизни и завершается к первому году жизни [1, 35].

В последние годы все более ясной становится корреляция между генотипом и фенотипом пациентов, страдающих метгемоглобинемией, в то время как патогенез заболевания остается непонятным. Генерализованный дефицит НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы включает отсутствие мембранно-связанной микросомальной изоформы фермента, играющей ключевую роль в микросомальном транспорте электронов, в метаболизме и синтезе жирных кислот [36], однако его роль в развитии нервной системы не известна. Патологоанатомическое исследование пациентов с наследственной энзимопенической метгемоглобинемией II типа [37] показало гипоплазию головного мозга с умеренным расширением желудочковой системы, истончением коры, задержкой миелинизации; наблюдалась выраженная дегенерация коры мозжечка с потерей всех клеток Пуркинью; структура подкорковых ганглиев не была изменена. Выявлено уменьшение содержания ненасыщенных жирных кислот в нервных клетках, вероятно, ведущее к нарушению миелинизации и энцефалопатии [38—40]. Однако приведенные данные были получены на малом количестве материала одной группой исследователей.

Аутосомно-рецессивный тип наследования метгемоглобинемии II типа определяет 25% риск развития заболевания у потомства. В настоящее время возможно предупредить рождение больного ребенка с помощью пренатальной диагностики путем определения активности НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы в фетальных амниотических клетках [41] или выявления мутаций гена *CYB5R3* в трофобластах плода, полученных при биопсии ворсинок хориона [22, 31].

Лечение направлено на восстановление метгемоглобина, купирование цианоза. Аскорбиновая кислота назначается внутрь в разовой дозе 300 мг 3 раза в сутки в течение 3—4 дней, затем — в поддерживающей дозе 50—100 мг 3 раза в сутки в течение 2—3 мес. Прием аскорбиновой кислоты в дозах, превышающих физиологические, может снижать протромбиновое время, разрушать витамин B_{12} , способствовать образованию оксалатных камней в мочевыводящих путях, оказывать угнетающее влияние на инсулярный аппарат поджелудочной железы, стимулировать образование кортикостероидных гормонов, что при известных условиях может привести к повреждению клубочков почек и развитию артериальной гипертензии. В связи с этим необходимо делать перерывы на 2—4 нед между курсами аскорбиновой кислоты и контролировать состояние пациента. Кроме того, применяется введе-

ние N-ацетилцистеина — предшественника глутатиона или глюкозы как кофактора синтеза НАДФ. Лечение пожизненное.

При высокой концентрации метгемоглобина в крови рекомендуется внутривенное введение метиленового синего в дозе 1–2 мг на 1 кг массы тела в физиологическом растворе. Однако пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы вводить данное лекарственное средство категорически запрещено в связи с высоким риском развития массивного внутрисосудистого гемолиза [1, 7, 29]. В тяжелых случаях метгемоглобинемии показаны гипербарическая оксигенация и обменное переливание крови [42]. При необходимости проводят оксигенотерапию. Эффективных методов коррекции неврологических нарушений при II типе нет.

Приводим собственное клиническое наблюдение. Девочка в возрасте 2 лет 8 мес, страдающая детским церебральным параличом в форме спастического тетрапареза, была доставлена в стационар машиной скорой помощи в связи с внезапным появлением синюшности кожных покровов без ухудшения самочувствия. Поскольку пациентка воспитывается в доме ребенка, данных о семейном анамнезе нет.

Анамнез жизни. Девочка от первой беременности, протекавшей с токсикозом первой и гестозом второй половины. Роды самостоятельные в сроке 40 нед. Масса тела при рождении 3330 г, длина 52 см. Закричала сразу. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. К груди приложена на 2-е сутки жизни, сосала активно. Из родильного дома в возрасте 5 сут переведена в отделение патологии новорожденных Воронежской областной детской клинической больницы № 1 в связи с цианозом носогубного треугольника и слизистых для исключения врожденного порока сердца.

Анамнез заболевания. При поступлении в отделение патологии новорожденных состояние ребенка было среднетяжелым за счет умеренного снижения мышечного тонуса, угнетения физиологических рефлексов опоры и автоматической ходьбы. Физическое развитие — среднее гармоничное. Кожные покровы бледные, наблюдался умеренный цианоз носогубного треугольника и слизистых рта. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечался систолический шум слабой интенсивности, максимально выраженный в четвертом межреберье слева от грудины. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 130–140 в минуту, границы сердца не расширены. В легких — дыхание пуэрильное, хрипов нет. Живот мягкий, доступный глубокой пальпации. Печень выступала из-под края реберной дуги по срединноключичной линии на 2 см, край эластичный. Селезенка не пальпировалась.

Проведенное в возрасте 10 дней кардиологическое обследование (ЭКГ, рентгенография грудной клетки, ультразвуковая доплерокардиография) позволило выявить у ребенка открытое овальное окно

с малым сбросом и особенности строения хордального аппарата в полости левого желудочка, что и было причиной небольшого систолического шума. Эхометрические показатели сократимости сердца соответствовали норме, значимых гемодинамических нарушений выявлено не было. Показатели нейросонографии демонстрировали умеренный перивентрикулярный отек.

В динамике на фоне терапии степень мышечной гипотонии и угнетения физиологических рефлексов, а также выраженность цианоза уменьшились, ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра. Однако по мере развития у ребенка проявилось грубое нарушение формирования психомоторных функций, трудности при вскармливании, необоснованное беспокойство. При госпитализации в психоневрологическое отделение в возрасте одного года у девочки был диагностирован детский церебральный паралич в форме спастического тетрапареза. Ребенок передан для воспитания в областной дом ребенка с рекомендациями по проведению реабилитационной терапии.

За последующий период наблюдения у пациентки сохранялось грубое нарушение психоэмоционального, двигательного развития, расстройство черепно-мозговой иннервации с трудностями при жевании и глотании, сформировалась гипотрофия. Из сопутствующих заболеваний были зарегистрированы ОРВИ, бронхит. В возрасте 2 лет 7 мес ребенок перенес затяжную двустороннюю полисегментарную бронхопневмонию, по поводу которой получал антибактериальную терапию, бронхолитики, муколитики с положительной динамикой на фоне лечения за счет уменьшения степени дыхательной недостаточности. В возрасте 2 лет 8 мес персонал дома ребенка обратил внимание на появление у девочки и усугубление в динамике цианоза кожи и слизистых, что послужило причиной экстренной госпитализации в Воронежскую областную детскую клиническую больницу № 1.

Данные объективного исследования. При осмотре состояние ребенка было оценено как среднетяжелое. В сознании. Менингеальные знаки не определялись. В связи с грубыми когнитивными расстройствами в контакт не вступала, фиксировала взгляд, кратковременно прослеживала предметы, интереса к игрушкам не проявляла. За счет тяжелого нарушения развития двигательных функций голову не удерживала, не переворачивалась, не сидела, предметы в руках не удерживала.

В соматическом статусе обращал внимание выраженный дефицит роста (3σ) и массы тела (3σ), бледность кожных покровов с цианотичным оттенком, выраженный цианоз слизистых, ногтевых пластин. При аускультации тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений — 120 в минуту. Границы сердца не рас-

ширены. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Перкуторно — звук ясный легочный. Частота дыхательных движений — 32 в минуту. Живот мягкий безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень выступала из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 1 см, край эластичный, пальпация безболезненна. Селезенка не пальпировалась. Стул 1 раз в сутки, оформлен. Диурез адекватный.

В неврологическом статусе наблюдалась выраженная микроцефалия (5σ). Окружность головы 44 см. Исследование черепно-мозговой иннервации выявляло паралитическое сходящееся косоглазие, высокие глоточные рефлексы, поперхивание при приеме жидкой пищи, повышение мышечного тонуса в языке. Двигательная активность в конечностях была умеренно снижена, целенаправленных движений не наблюдалось. Регистрировалось снижение мышечной силы в конечностях до 3 б, высокий мышечный тонус с элементами атетоидного гиперкинеза в дистальных отделах конечностей, значительное оживление сухожильных рефлексов (D=S) с расширением их рефлексогенной зоны и клонусами стоп. Вызывались положительные стопные рефлексы Бабинского и Россолимо с двух сторон. Сохранялась патологическая постуральная активность: лабиринтный тонический рефлекс — 3 балла, симметричный шейный тонический рефлекс — 2 балла, асимметричный шейный тонический рефлекс — 2 балла. Болевая чувствительность была сохранена. Оценить координацию не представлялось возможным.

Данные лабораторных и функциональных исследований. Проведенные в экстренном порядке общий анализ крови и мочи, исследование кислотно-основного состояния, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца позволили выявить воспалительные изменения в общем анализе крови в виде увеличения СОЭ, снижение сатурации кислорода до 53,9% (норма 90–100%), рентгенологические признаки бронхопневмонии, открытое овальное окно с малым сбросом без значимых гемодинамических расстройств.

Ультразвуковое исследование внутренних органов выявило пиелоэктазию справа, однако за весь период наблюдения патологических изменений в анализах мочи не отмечено. При магнитно-резонансно-томографическом исследовании головного мозга были обнаружены гипоплазии лобно-височных областей, частичная гипоплазия червя мозжечка, умеренные ликвородинамические нарушения (рис. 2).

Несмотря на признаки бронхопневмонии, обращало внимание несоответствие степени выраженности цианоза кожных покровов тяжести дыхательных расстройств, что заставило врачей отделения направить кровь ребенка в лабораторию токсикологии. Было выявлено повышение уровня метгемоглобина до 8,8%. Проверка деятельности всех служб дома

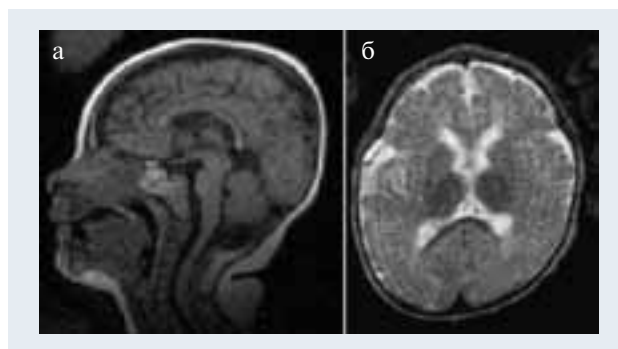


Рис. 2. МРТ-исследование головного мозга ребенка, страдающего наследственной энзимопенической метгемоглобинемией II типа.

а — сагиттальное T1-взвешанное изображение, демонстрирующее гипоплазию червя мозжечка; б — аксиальное T2-взвешанное изображение, демонстрирующее признаки гипоплазии лобно-височных областей, дисмиелинизации в области задних рогов боковых желудочков.

ребенка и самочувствия других детей позволила исключить токсическую метгемоглобинемия и предположить наследственную энзимопеническую метгемоглобинемия II типа.

Лечение. Пациентке была назначена антибактериальная терапия по поводу пневмонии (цефотаксим, амикацин), аскорбиновая кислота, цитохром С внутривенно капельно, сеансы гипербарической оксигенации с целью коррекции метгемоглобинемии, улучшения оксигенации тканей. На фоне терапии сохранялась отрицательная динамика в виде прогрессирующего повышения уровня метгемоглобина до 70% в течение 3 дней.

Ребенок был переведен в отделение реанимации, где в течение 2 сут проводилась экстракорпоральная детоксикация. В результате состояние девочки улучшилось, она была переведена в психоневрологическое отделение, где продолжалось внутривенное введение аскорбиновой кислоты. Девочка была выписана в дом ребенка с уровнем метгемоглобина 2,4% (рис. 3). Рекомендовано продолжить прием аскорбиновой кислоты и рибофлавина курсами, пожизненно.

Для подтверждения диагноза кровь ребенка была направлена в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, в лабораторию регуляции эритронов. Контрольные анализы были проведены через 1,5 мес после выписки ребенка из стационара. На момент забора крови выраженных признаков цианоза, сопутствующих соматических заболеваний не было зарегистрировано. Исследование крови пациентки выявило повышение уровня метгемоглобина до 9,9% (при норме 1%), снижение активности НАДН-цитохром- b_5 -редуктазы до 0,94 Е (при норме 2–4,5 Е).

Таким образом, на основании данных анамнеза, клинических проявлений, результатов лабораторных



Рис. 3. Ребенок К., страдающий наследственной энзимопенической метгемоглобинемией II типа, на момент выписки из стационара.

а — микроцефалия, нарушение черепно-мозговой иннервации в виде альтернирующего сходящегося косоглазия, гипертонуса мышц языка; б — мышечная гипертония с преимущественным повышением тонуса в мышцах разгибателях шеи и туловища.

исследований у ребенка диагностирована наследст-

венная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа. При молекулярно-генетическом исследовании всей кодирующей области гена *CYB5R3* была обнаружена протяженная делеция, затрагивающая экзоны 2–7, в гомозиготном состоянии. Таким образом, диагноз «наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа» молекулярно-генетическими методами подтвержден. Обнаруженная нами мутация (с.22 — ?_633+?del) в литературе ранее не описана. Изменения, выявленные при магнитно-резонансной томографии головного мозга, согласуются с результатами исследований других авторов.

Приведенный нами клинический случай тяжело-го поражения ЦНС вследствие нарушения активности мембранно-связанной и растворимой изоформ фермента НАДН-цитохром-*b*₅-редуктазы в тканях иллюстрирует многофакторность природы синдрома детского церебрального паралича. Нарушение развития нервной системы в раннем постнатальном периоде на фоне воздействия повреждающих факторов (например, при болезнях обмена веществ) ведет к расстройству развития психомоторных функций с формированием фенотипа детского церебрального паралича. Выявленные при магнитно-резонансном исследовании головного мозга гипоплазия лобно-височных областей, перивентрикулярная дисмиелинизация представляют собой неспецифические признаки хронической энцефалопатии. Гипоплазия мозжечка при наследственной энзимопенической метгемоглобинемии II типа также свидетельствует о значимой роли этой структуры на этапе постнатального нейронтогенеза. Резкое повышение уровня метгемоглобина в крови ребенка в возрасте 2 лет 8 мес, вероятно, было спровоцировано затяжной двусторонней бронхопневмонией, аналогичные случаи описывались и другими исследователями [29, 43].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Казанец Е.Г.* Метгемоглобинемии. Детская больница 2009; 1: 38–42.
2. *Jaffé E.R.* Enzymopenic hereditary methemoglobinemia: a clinical/biochemical classification. *Blood Cells* 1986; 12: 1: 81–90.
3. *Tanishima K., Tanimoto K., Tomoda A. et al.* Hereditary methemoglobinemia due to cytochrome-b5-reductase deficiency in blood cells without associated neurologic and mental disorders. *Blood* 1985; 66: 1288–1291.
4. *Nagai T., Shirabe K., Yubisui T., Takeshita M.* Analysis of mutant NADH-cytochrome-b5-reductase: apparent "type III" methemoglobinemia can be explained as type I with an unstable reductase. *Blood* 1993; 81: 808–814.
5. *Francois J.* Cas de cyanose congenitale sans cause apparente. *Bull Acad Roy Med Belg* 1845; 4: 698.
6. *Hitzenberger K.* Autotoxische zyanose (intraglobulare methamoglobinämie). *Wien Arch Intern Med* 1932; 23: 85.
7. *Торшин В.А.* Клинически значимые дисгемоглобины. Карбоксигемоглобин. Лаборатория 2007; 1: 17–18.
8. *Da-Silva S.S., Sajan I.S., Underwood J.P.* Congenital Methemoglobinemia: A Rare Cause of Cyanosis in the Newborn. *Pediatrics* 2003; 112: 158–161.
9. *Leroux A., Junien C., Kaplan J., Bamberger J.* Generalized deficiency of cytochrome-b5-reductase in congenital methaemoglobinaemia with mental retardation. *Nature* 1975; 258: 619–620.
10. *Fisher R.A., Povey S., Bobrow M. et al.* Assignment of the DIA1 locus to chromosome 22. *Ann Hum Genet* 1977; 41: 151–155.
11. *Junien C., Vibert M., Weil D. et al.* Assignment of NADH-cytochrome-b5-reductase (DIA1 locus) to human chromosome 22. *Hum Genet* 1978; 42: 233–239.
12. *Tomatsu S., Kobayashi Y., Fukumaki Y. et al.* The organization and the complete nucleotide sequence of the human NADH-cytochrome-b5-reductase gene. *Gene* 1989; 80: 353–361.
13. *Oshino N., Imai Y., Sato R.* A function of cytochrome-b5 in fatty acid desaturation by rat liver microsomes. *J Biochem (Tokyo)* 1971; 69: 155–167.

14. Keyes S.R., Cinti D.L. Biochemical properties of cytochrome-b5 dependent microsomal fatty acid elongation and identification of products. *J Biol Chem* 1980; 255: 11357—11364.
15. Hultquist D.E., Passon P.G. Catalysis of methaemoglobin reduction by erythrocyte cytochrome-b5 and cytochrome-b5-reductase. *Nat New Biol* 1971; 229: 252—254.
16. Dekker J., Eppink M.H., van Zwieten R. et al. Seven new mutations in the nicotinamide adenine dinucleotide reduced-cytochrome-b5-reductase gene leading to methemoglobinemia type I. *Blood* 2001; 97: 1106—1114.
17. Percy M.J., Lappin T.R. Recessive congenital methaemoglobinaemia: cytochrome-b5-reductase deficiency. *Br J Haematol* 2008; 141: 298—308.
18. Percy M.J., Gillespie M.J., Savage G. et al. Familial idiopathic methemoglobinemia revisited: original cases reveal 2 novel mutations in NADH-cytochrome-b5-reductase. *Blood* 2002; 100: 3447—3449.
19. Percy M.J., Oren H., Savage G., Irken G. Congenital methaemoglobinaemia Type I in a Turkish infant due to a novel mutation, Pro144Ser, in NADH-cytochrome-b5-reductase. *Hematol J* 2004; 5: 367—370.
20. Percy M.J., Crowley L.J., Davis C.A. et al. Recessive congenital methaemoglobinaemia: functional characterization of the novel D239G mutation in the NADH-binding lobe of cytochrome-b5-reductase. *Br J Haematol* 2005; 129: 847—853.
21. Grabowska D., Plochocka D., Jablonska-Skwieciniska E. et al. Compound heterozygosity of two missense mutations in the NADH-cytochrome-b5-reductase gene of a Polish patient with type I recessive congenital methaemoglobinaemia. *Eur J Haematol* 2003; 70: 404—409.
22. Leroux A., Leturcq F., Szajnert M.F. Prenatal diagnosis of recessive congenital methaemoglobinaemia type II: novel mutation in the NADH-cytochrome-b5-reductase gene leading to stop codon read through. *Eur J Haematol* 2005; 74: 389—395.
23. Yilmaz D., Cogulu O., Ozkinay F. et al. A novel mutation in the DIA1 gene in a patient with methemoglobinemia type II. *Am J Med Genet* 2005; 133: 101—102.
24. Nussenzveig R.H., Lingam H.B., Gaikwad A. et al. A novel mutation of the cytochrome-b5-reductase gene in an Indian patient: the molecular basis of type I methemoglobinemia. *Haematologica* 2006; 91: 1542—1545.
25. Kugler W., Pekrun A., Laspe P. et al. Molecular basis of recessive congenital methemoglobinemia, types I and II: Exon skipping and three novel missense mutations in the NADH-cytochrome-b5-reductase (diaphorase 1) gene. *Hum Mutat* 2001; 17: 348.
26. Percy M.J., Crowley L.J., Roper D. et al. Identification and characterization of the novel FAD-binding lobe G75S mutation in cytochrome-b5-reductase: an aid to determine recessive congenital methemoglobinemia status in an infant. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36: 81—90.
27. Hegesh E., Hegesh J., Kaftory A. Congenital methemoglobinemia with a deficiency of cytochrome-b5. *N Engl J Med* 1986; 314: 757—761.
28. Steggle A.W., Kaftory A., Giordano S.J. The analysis of type IV methemoglobinemia: identification of a patient lacking cytochrome-b5. *Am J Hum Genet* 1992; 51: Suppl: A177.
29. Ewencyk C., Leroux A., Roubergue A. et al. Recessive hereditary methaemoglobinaemia, type II: delineation of the clinical spectrum. *Brain* 2008; 131: 760—771.
30. Aalfs C.M., Salieb-Beugelaar G.B., Wanders R.J. et al. A case of methemoglobinemia type II due to NADH-cytochrome-b5-reductase deficiency: determination of the molecular basis. *Hum Mutat* 2000; 16: 18—22.
31. Toelle S.P., Boltshauser E., Mossner E. et al. Sever neurological impairment in hereditary methaemoglobinaemia type 2. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 207—209.
32. Fusco C., Soncini G., Frattini D. et al. Cerebellar atrophy in a child with hereditary methemoglobinemia type II. *Brain Dev* 2010; 33: 357—360.
33. Takeshita M., Matsuki T., Tanishima K. et al. Alteration of NADH-diaphorase and cytochrome-b5-reductase activities of erythrocytes, platelets, and leukocytes in hereditary methaemoglobinaemia with and without mental retardation. *J Med Genet* 1982; 19: 204—209.
34. Yawata Y., Ding L., Tanishima K., Tomoda A. New variant of cytochrome-b5-reductase deficiency (b5R Kurashiki) in red cells, platelets, lymphocytes, and cultured fibroblasts with congenital methemoglobinemia, mental and neurological retardation, and skeletal anomalies. *Am J Hematol* 1992; 40: 299—305.
35. Нусан Л.Г., Гуревич С.П., Казанец Е.Г. и др. Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия у новорожденных. *Вопр охр мат и дет* 1987; 1: 74—75.
36. Hildebrandt A., Estabrook R.W. Evidence for the participation of cytochrome-b5 in hepatic microsomal mixed-function oxidation reactions. *Arch Biochem Biophys* 1971; 143: 66—79.
37. Jaffe E.R. Hereditary methemoglobinemias associated with abnormalities in the metabolism of erythrocytes. *Am J Med* 1966; 41: 786—798.
38. Hirono H. Lipids of myelin, white matter and gray matter in a case of generalized deficiency of cytochrome-b5-reductase in congenital methemoglobinemia with mental retardation. *Lipids* 1980; 15: 272—275.
39. Hirono H. Adipose fatty acid composition in a case of generalized deficiency of cytochrome-b5-reductase in congenital methemoglobinemia with mental retardation. *Tohoku J Exp Med* 1983; 140: 391—394.
40. Hirono H. Lipids of liver, kidney, spleen and muscle in a case of generalized deficiency of cytochrome-b5-reductase in congenital methemoglobinemia with mental retardation. *Lipids* 1984; 19: 60—63.
41. Junien C., Leroux A., Lostonlen D. et al. Prenatal diagnosis of congenital Enzymopenic methaemoglobinaemia with mental retardation due to generalized cytochrome-b5-reductase deficiency: first report of two cases. *Prenat Diagn* 1981; 1: 17—24.
42. Zorc J., Kanic Z. A cyanotic infant: true blue or otherwise? *Pediatr Ann* 2001; 30: 597—601.
43. Owen E.P., Berens J., Marinaki A.M. et al. Recessive congenital methaemoglobinaemia type II a new mutation which causes incorrect splicing in the NADH-cytochrome-b5-reductase gene. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 610.

Поступила 29.03.11