

ГЛУТАТІОНСИНТЕАЗНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯК ГЕНЕТИЧНО-ДЕТЕРМІНОВАНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Вступ: Вроджені порушення обміну амінокислот і органічні ацидемії є гетерогенною групою захворювань, в основі яких лежать різні дефекти метаболізму амінокислот і органічних кислот, більша частина яких проявляється неврологічними симптомами. Порушення обміну речовин відокремлені у самостійну нозологічну форму - нейрометаболічні захворювання, об'єднані клінічним фенотипом, включаючи: затримку психомоторного розвитку, судоми, екстрапірамідні та мозочкові розлади.¹

Вроджені порушення метаболізму часто спричиняють подібні до сепсису прояви та у подальшому призводять до раптової смерті немовлят.² В основі механізму метаболічних порушень лежить дефіцит ферменту, його кофакторів або біохімічних транспортерів, що призводить до дефіциту необхідного метаболіту, накопичень токсичних сполук або поєднання обох процесів (мал.1)².

Токсичні прояви метаболічних порушень маніфестують з проявів енцефалопатії та важкого метаболічного ацидозу. При цьому важливими діагностичними критеріями є гіперамоніємія, підвищення рівня аміаку в плазмі крові, глюкози в крові та виявлення аніонного провалу.²

Так одним з найважчих та швидкопрогресивних вроджених метаболічних захворювань є глутатіонсинтеазна недостатність (ГСН). ГСН – це невиліковний автосомно-рецесивно зумовлений вроджений дефект метаболізму, який проявляється у вигляді масивної екскреції 5-оксипроліну, викликає важкий метаболічний ацидоз, порушення роботи ЦНС, гемодинамічні розлади з летальним кінцем. ГСН є захворюванням, яке маніфестує саме у неонатальному періоді.³ Глутатіонсинтеаза – фермент, який є каталізатором останньої ланки глутамінового циклу, виконуючи головну роль у синтезі глутатіону.³ Глутатіон забезпечує своєчасний транспорт амінокислот через мембрану клітин (мал.2) та захищає їх від вільних радикалів^{4,5}, забезпечуючи нормальне функціонування центральної нервової системи.⁶ Також відомо, що глутатіон відповідає за стресостійкість клітин і їх контрольоване програмування до апоптозу.⁷

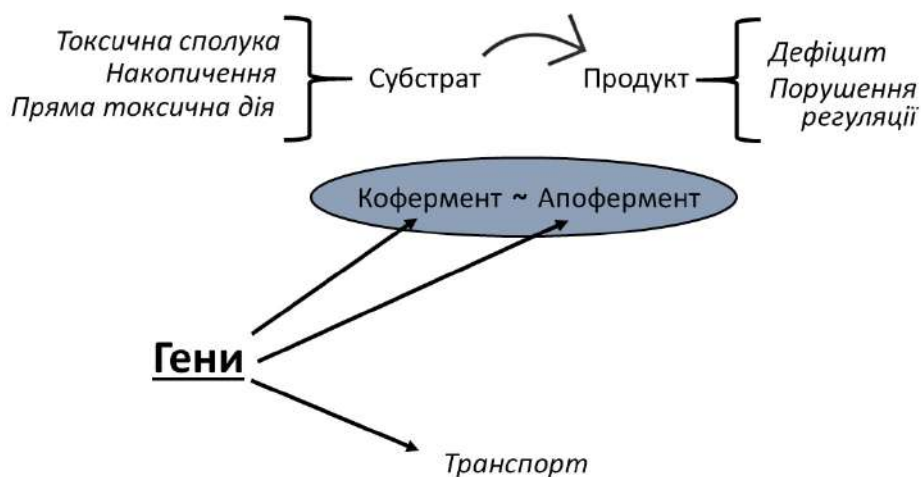


Рис.1. Опис основної парадигми спадкових порушень метаболізму

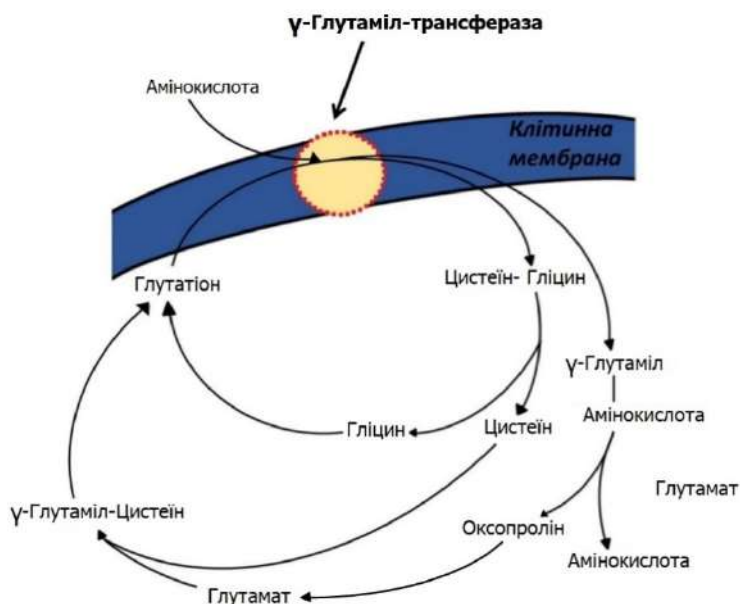


Рис.2 Транспорт амінокислот через мембрану клітин

Патогенетично розвиток ГСН виникає в результаті дефіциту ферменту з розвитком накопичення продуктів обміну, ушкодження всіх ланок метаболізму з ураженням усіх органів і систем. Так, унаслідок дефіциту глутатіонсинтеази виникають метаболічний ацидоз, гемолітична анемія, гіпербілірубінемія, важкі неврологічні порушення та ризик виникнення сепсису.^{8,9} У разі, якщо вагітність завершилася пологами, вказані прояви

з'являються одразу після народження. Діагноз підтверджується підвищенням рівня 5-оксипроліну у сечі.¹⁰

Мета: Продемонструвати особливості перебігу глутатіонсинтеазної недостатності (ГСН) у новонародженої дитини.

Матеріали та методи: Дослідження включало ретроспективний аналіз історії хвороби з детальним вивченням даних перебігу основного захворювання і його

ускладненнь, вивчення отриманих результатів тесту на виявлення порушень обміну амінокислот та органічних кислот і порівняння даних автопсії з установленим діагнозом під час перебування дитини у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТ) на базі КНП «МДЛ № 5» ЗМР.

Результати: Наводимо аналіз перебігу клінічного випадку дитини з глутатіонсинтезаною недостатністю, ускладненою важкими метаболічними змінами та розвитком поліорганної недостатності з летальним кінцем.

Хвора В., дівчинка, яка народилася 22.01.2021р., надійшла до ВАІТ новонароджених КНП «МДЛ №» ЗМР на третю добу після народження у тяжкому загальному стані, який був зумовлений неврологічною симптоматикою, респіраторними порушеннями, брадикардією та помірною інтоксикацією. Вказані симптоми з'явилися на 2 добу після народження на фоні повного благополуччя після пологів.

З анамнезу відомо, що дитина від третьої вагітності, других термінових пологів природним шляхом на 39-у тижні. Маса тіла дитини при народженні – 3200 г, довжина тіла – 50 см, обвід голови – 34см. Оцінка за шкалою Апгар – 8-9 б. Після народження перебувала разом з матір'ю.

Перша вагітність закінчилася пологами і смертю дитини на п'яту добу життя; друга вагітність завершилася медичним абортom за показаннями. Вагітність перебігала з загрозою переривання на 34-35 тижні. Проведене УЗД на 11 та 18-у тиж.- без особливостей; на 23-у тиж. було виявлене помірно багатоводдя; на 30 тиж.- помірно багатоводдя та однократне обвиття пуповини навколо шиї. Доплерометрія на 30-у тиж. ознак порушення матково-плацентарного кровоплину не виявила. На 20-у тиж. вагітності мати дитини перехворіла на Covid-19.

Упродовж чотирьох годин після госпіталізації до ВАІТ - динаміка негативна за рахунок прогресування неврологічної симптоматики, розвитку клінічних ознак набряку мозку, коми, у подальшому поліорганної недостатності. За життєвими показаннями дитина була заінтубована та переведена на ШВЛ. На першу добу госпіталізації у дитини з'явилися тоніко-клонічні судоми, після виникнення яких були призначені протисудомні препарати. За показаннями дитині була проведена нейросонографія (НСГ), яка виявила перивентрикулярний крововилив (ПВК), субепендимальні кісти (СЕК) з двох боків, гіпоксично-ішемічні зміни речовини головного мозку (ГМ) та перивентрикулярний ішемічний набряк.

Через добу після госпіталізації було запідозрено напружений лівобічний пневмоторакс, підтверджений рентгено-

логічно. Під рентгенологічним контролем органів грудної порожнини було проведено встановлення дренажу за Бюлау зліва з подальшою позитивною динамікою. Дренаж за Бюлау зліва функціонував до ранку другої доби. Дитина продовжувала знаходитися на ШВЛ в режимі PSIMV+ з параметрами: FiO2- 27%, рін+14, реер+5.

Під час огляду в динаміці загальний стан залишався стабільно важким, прогностично загрозливим для життя, що було зумовлено неврологічними, респіраторними розладами, гемодинамічними порушеннями й інтоксикацією. У неврологічному статусі - кома III, атонія, арефлексія. Зіниці OD=OS, широкі з млявою фотореакцією. При загальному огляді: блідість шкіри покривів з сіруватим відтінком і мармуровим рисунком. Помірне розширення венозної сітки на животі та грудях. Позиційні набряки на тулубі та виражені набряки повік. Під час аускультативної легень вислуховувалось ослаблене дихання зліва, поодинокі крепітація справа з жорстким відтінком. Серцева діяльність залишалась ритмічною з тенденцією до брадикардії і приглушенням тонів. Живіт піддутий, м'який, печінка +4,0 см нижче від реберної дуги. Діурез по сечовому катетеру, зі стимуляцією.

Під час проведення лабораторних досліджень спостерігались зміни з боку гемодинамічних показників, кислотно-лужного стану та біохімічних маркерів. У загальному аналізі крові спостерігались лейкоцитоз, токсична зернистість нейтрофілів, вакуолізація моноцитів, зсув лейкоцитарної формули до юних форм, поява незрілих форм мієлоцитів і метамієлоцитів.

За результатами біохімічного аналізу було виявлено підвищення рівня креатиніну від 130 до 396 мкмоль/л, коливання рівня електролітів: Na⁺ від 115 до 144 ммоль/л, K⁺ від 2,3 до 6,62ммоль/л, Cl⁻ від 80 до 114ммоль/л, та Ca²⁺ від 1,8 до 2,16ммоль/л. Коагулограма продемонструвала підвищення рівня протромбіну від 33 до 52", підвищення МНО від 1,35 до 1,89 од., зниження рівня фібрिनотому від 9,77 до 1,55" та зниження ПТІ з 75 до 26%.

Також мали місце зрушення кислотно-лужного стану та підвищення рівня лактату (дані наведені у табл. 1).

Бактеріологічні дослідження з метою визначити стерильність крові, сечі, калу, мазків з зіва і трахеї, росту патогенних і умовно-патогенних збудників не виявили.

Дослідження крові на TORCH-інфекції методом ПЛР наявності токсоплазмозу, вірусного гепатиту В, вірусу Коксакі, сифілісу, вітряної віспи, хламідіозу, краснухи, цитомегаловірусу та вірусу простого герпесу 1 і 2 типів не виявило.

Під час трічі проведеної люмбальної пункції для виключення нейроінфекції

було отримано каламутний ліквор з великою кількістю ізоморфних еритроцитів, позитивною реакцією Нонне-Апельта і підвищенням рівня лактату до 7.85, 7.52 та 6.92 ммоль/л за норми від 1,1 до 2,98 ммоль/л.

Дитина була обстежена на наявність антитіл до SARS-CoV2 методом ІФА: IgM - негативний; IgG - 8,75 ІА.

Окрім лабораторних та інструментальних досліджень дитина була проконсультувана суміжними спеціалістами. Так у дитини мали місце транзиторна постгіпоксична ішемія міокарда, вроджений кардит?, дисметаболічна кардіопатія, функціонуюча ГДН ВАП (1,5мм) та ВОВ (3мм), набряк дисків зорових нервів обох очей. Дистанційна консультація генетика припустила аміноацидопатію та гіперамоніємію. Дитині було призначено дослідження рівня амінокислот, органічних кислот сечі.

Дослідження рівня амінокислот виявило підвищення α-аміномасляної кислоти - 13мг/л (N-0.8-2.5мг/л), гідроксипроліну - 12.9 мг/л (N 11.8 мг/л), цитруліну - 46,9 мг/л (N-1,8-7,9 мг/л), цистатіоніну - 5мг/л (N 0,7мг/л), глутаміну - 260 мг/л (N-54,8-104,0 мг/л), гліцину - 65,6мг/л (N17,3-55,6 мг/л), проліну - 58,3 мг/л (N-12,7-47,8 мг/л), саркозину - 0,7 мг/л (N 0,3 мг/л), валіну - 25,5 мг/л (N-10,1-22,3 мг/л) і зниження рівня аспарагінової кислоти - 2,4мг/л (N-2,7-17,3мг/л), цистину - 0,5 мг/л (N-3,6-24,0 мг/л) й орнітину - 3,6 мг/л (N-6,3-21,2 мг/л).

Дитині було призначено дослідження органічних кислот сечі, яке виявило значне збільшення 5-оксопроліну і молочної кислоти; зміни метаболітів вуглеводів, кетозу, нейротрансмітерів, недостатності вітамінів: В2, В3, В6, В12, С; біотину, фолієвої кислоти; мікроелементів: Fe, Mg, Zn, метаболітів кісткової тканини і наявність надмірного росту грибів і дріжджів травного каналу.

За результатами проведених обстежень дитині було встановлено діагноз: Вроджене порушення обміну речовин: дефіцит глутатіонсинтези.

У процесі захворювання під час перебування у ВАІТ новонароджених відбулися такі динамічні зміни: дихання змінилось на «стовбурове»; самостійні дихальні рухи зникли; тактильна чутливість на рівні спинномозкових рефлексів; пролежні на голові і тулубі на тлі порушення кровообігу. Атонія кишок і сфінктерів. Шкіра з сіруватим відтінком і мармуровим рисунком. Позиційні набряки на тулубі та виражені набряки повік. ШВЛ проводилась в режимі PSIMV+ у гіпервентиляції. Розвинулась виражена ригідність легень, що зумовила складність проведення вентиляції легень. Аускультативно зберігалось різко ослаблене дихання з 2-х боків, поодинокі крепітація.

Табл. 1. Зміни кислотно-лужного стану

Показник	Доба у відділенні													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
pH	7,486	7,484	7,463	7,43	7,391	7,283	7,288	7,292	7,31	7,417	7,368	7,209	7,294	7,226
pCO ₂ мм.рт.ст	21	18,2	18,4	35,8	43,4	41,3	32,2	20,6	21,4	20,2	33,9	47,9	42,4	46,7
PO ₂ мм.рт.ст	103	68	40	38	34	41	35	38	43	42	42	38	40	45
Лактат ммоль/л	1,86	3,91	3,5	3,3	7,85		2,58	2,32	1,96		1,69		1,9	

Сатурація в останню добу коливалась у межах 36-90%. Діяльність серця підтримувалась медикаментозно, при цьому зберігалась тенденція до брадіаритмії та артеріальної гіпотензії. На верхівці серця вислуховувався систолічний шум. Живіт був збільшений у розмірах за рахунок вираженої гепатомегалії і дещо напружений під час пальпації. Печінка +8,0см нижче краю реберної дуги. Діурез по сечовому катетеру зі стимуляцією. З'явилась атонія ануса, кал підтікав постійно. В ніч на 14-у добу перебування у ВАІТ прогресувала серцево-легенева недостатність, за життєвими показаннями проводилась серцево-легенева реанімація без позитивного ефекту, після якої була констатована біологічна смерть.

За згодою батьків було проведено патологоанатомічне дослідження, за результатами якого був підтверджений прижиттєво встановлений діагноз. Основне захворювання: Порушення обміну речовин: дефіцит глутатіонсинтетази. Ускладнення основного захворюван-

ня: гепатомегалія, ацидурия, повнокрів'я та дистрофічні зміни внутрішніх органів, інволюція тимуса 4-5 ступеня, серозно-геморагічний набряк легенів, пневмоторакс зліва. Вогнищеві крововиливи у речовину головного мозку та субependимальної зони бокових шлуночків з проривом крові в систему 3-го та 4-го шлуночків у стадії організації. Повні і неповні колікваційні некротичні зміни речовини головного мозку. Церебральна лейкомаляція.

Висновки:

1. Група вроджених порушень обміну аміно- й органічних кислот залишається актуальною для вивчення серед вроджених обмінних патологій, які спричинюють стійкі порушення на молекулярному рівні та характеризуються яскраво вираженими симптомами у новонароджених.

2. Зміни процесів обміну речовин і розвиток поліорганної недостатності є проявами рідкісного, невиліковного автосомно-рецесивного захворювання,

поширеність якого на сьогодні достовірно не встановлена через доволі рідкісні випадки та високу летальність уже в періоді новонародженості.

2. Глутатіонсинтетазна недостатність є головним пусковим механізмом у розвитку важких змін з боку ЦНС та появі незворотних соматичних порушень, прояви яких маніфестують після народження і швидко прогресують зі зміною загального стану дитини, призводячи до неонатальної коми з подальшим летальним кінцем.

4. Вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу захворювання на прикладі клінічних випадків дозволяє підвищити можливість швидкої діагностики обмінних порушень у новонароджених для подальшої доцільності проводити обстеження на вроджені порушення обміну речовин і рідкісні автосомно-рецесивні захворювання у випадках, коли можливі захворювання було виключено.