

¹Галашевская А.А., ²Почкайло А.С.

ЛИЗИНУРИЧЕСКАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ БЕЛКА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЛАБИРИНТ – ОТ ПЕРВЫХ СИМПТОМОВ ДО ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ

*¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО
«Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;
²УЗ «Минская областная детская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь*

Лизинурическая непереносимость белка (ЛБН, ОМIM: 222700) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена SLC7A7, приводящими к нарушению транспорта катионных аминокислот (лизина, аргинина, орнитина). Клиническая картина характеризуется непереносимостью богатой белком пищи, вторичными метаболическими нарушениями (гипераммониемия) и мультисистемными проявлениями (гематологические, неврологические, легочные, почечные, иммунные). Гетерогенность симптомов и редкость встречаемости заболевания, недостаточная осведомленность об орфанных заболеваниях врачей-специалистов часто затрудняют своевременную диагностику.

Цель исследования: представить клинический случай ЛНБ с поздней генетической верификацией, проанализировать диагностические трудности и динамику развития заболевания.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ случая ЛНБ у пациентки 17 лет с оценкой клинической динамики, лабораторных и инструментальных данных, результатов полного экзомного секвенирования.

Результаты. Девочка родилась от II беременности, II самостоятельных родов в сроке 40 недель (старшая сестра – здорова). Масса тела при рождении – 3 200 г, длина тела – 51 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. На первом году жизни росла и развивалась соответственно возрасту; в физическом и нервно-психическом развитии не отставала от сверстников; находилась на грудном вскармливании до 1 года 6 месяцев. С 2-месячного возраста до 7 лет у ребенка отмечались частые острые респираторные инфекции (до 8–10 раз в год), с 6 месяцев – анемия легкой степени, тенденция к лейкопении, ускоренная СОЭ. В возрасте 1 года 8 месяцев диагностирован закрытый кривой перелом средней трети левой бедренной кости со смещением (в 2 года произошел повторный перелом – в том же месте). В возрасте 1 года 10 месяцев девочка обследована на областном уровне, верифицирован диагноз: ВАМП: двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3 степени. Вторичный пиелонефрит, латентное течение. Гепатоспленомегалия. В биохимическом анализе крови отмечалось стойкое повышение активности лактатдегидрогеназы (1 080–1 282 Ед/л). В связи с сохраняющейся гепатоспленомегалией и изменениями в общем анализе крови (анемия, ускоренная СОЭ) девочка неоднократно обследована в республиканском онкогематологическом центре (данных в пользу наличия онкогематологической патологии не выявлено). С 3-летнего возраста девочка отказалась от употребления в пищу белковых продуктов животного происхождения. В возрасте 4-х лет ребенок впервые консультирован врачом-генетиком – наследственных дефектов метаболизма не выявлено. В 4 года 8 месяцев у девочки на фоне полного здоровья появилась вялость, сонливость, шаткость походки, неинтенсивная головная боль, снижение аппетита. В ходе обследования в стационарных условиях данное состояние расценено, как энцефалитическая реакция неуточненного генеза. Подобное состояние у девочки повторилось в возрасте 11 лет 8 месяцев, выставлен диагноз: Неуточненная рецидивирующая энцефалопатия. Назначен прием преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут. с постепенной отменой в течение 4-х месяцев. На фоне приема преднизолона

девочку периодически стали беспокоить боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При обследовании, по данным стандартной рентгенографии позвоночника, выявлены деформации тел грудных и поясничных позвонков за счет снижения высоты (преимущественно – в передних и средних отделах) с формированием характерной («рыбьей») формы. При магнитно-резонансном исследовании грудного и поясничного отделов позвоночника выявлены множественные компрессионные переломы грудных и поясничных позвонков. При двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии установлено снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника (Z-критерий: -4,7 SD) и во всем теле, за исключением головы (Z-критерий: -2,8 SD). Выставлен диагноз: Вторичный системный остеопороз. При оценке антропометрических показателей выявлена низкорослость (Z-score = -2,9 SD). В общем анализе крови отмечалась персистирующая лейкопения ($\min - 3,2 \times 10^9/\text{л}$), в биохимическом анализе крови – интермиттирующая гиперферритинемия ($\max - \text{до } 448 \text{ мкг/л}$), гиперфосфатемия ($\max - \text{до } 2,25 \text{ ммоль/л}$) на фоне нормальных значений общего кальция, паратиреоидного гормона, активности общей щелочной фосфатазы и уровня 25(OH)D. Сочетание этих отклонений с рецидивирующей энцефалопатией неясного генеза, низкорослостью и остеопорозом указывало на возможную генетическую природу патологии. Ребенок повторно проконсультирован врачом-генетиком. В рамках обследования проведен селективный скрининг на наследственные заболевания обмена веществ. Для исключения болезней накопления исследована активность лизосомных ферментов в лейкоцитах: значимые отклонения не выявлены; исключены болезнь Гоше, болезнь Фабри, альфа-маннозидоз, фукозидоз, метахроматическая лейкодистрофия. По результатам сухой пробы мочи наследственных нарушений обмена веществ также не обнаружено. При исследовании содержания аминокислот и ацилкарнитинов в образцах высушенной крови методом tandemной масс-спектрометрии (ТМС) выявлены неспецифические изменения профиля аминокислот: снижение в крови концентрации аргинина и фенилаланина, повышение – метионина и ацетилкарнитина; орнитин – на нижней границе референсных значений. Для уточнения диагноза через месяц проведено повторное исследование ТМС, в ходе которого диагностически значимых отклонений не обнаружено. Окончательная верификация диагноза стала возможной лишь в возрасте 17 лет благодаря проведению молекулярно-генетического исследования. По результатам анализа данных высокопроизводительного секвенирования (полный экзом) выявлены гетерозиготные миссенс-мутации в гене SLC7A7: c.571A > G (p.Lys191Glu) – вероятно патогенный вариант; c.692C > T (p.Ala231Val) – вариант неопределенной значимости. Выявление данных мутаций в гене SLC7A7 в сочетании с клиническим фенотипом позволило впервые за весь период наблюдения установить пациенту диагноз ЛНБ. Ретроспективный анализ анамнеза заболевания в контексте выявленных мутаций гена SLC7A7 позволяет связать ранние клинические проявления у пациента с фенотипом ЛНБ. У девочки с раннего возраста отмечалась манифестация ключевых диагностических критериев заболевания: избирательный отказ от белковой пищи, гепатоспленомегалия, гиперлактатдегидрогеназемия, низкоэнергетические переломы. Отсутствие характерных изменений в аминокислотном спектре крови, вероятно, обусловлено длительным, неосознанным пациентом, соблюдением низкобелковой диеты, что нивелировало метаболические нарушения, типичные для ЛНБ. Два эпизода энцефалопатии, интерпретированные ранее как «неуточненные», с высокой вероятностью были связаны с транзиторной гипераммониемией. Однако отсутствие целенаправленного исследования в остром периоде уровня аммиака и катионных аминокислот в крови (патогномоничные маркеры ЛНБ) затруднило своевременную диагностику.

Выводы. Описанный случай демонстрирует яркий спектр клинических проявлений ЛНБ, подтверждая гетерогенность фенотипа при этом редком метаболическом заболевании, а также подчеркивает ключевую роль молекулярно-генетической диагностики (полноэкзомное секвенирование) в своевременном подтверждении диагноза. При раннем остеопорозе, рецидивирующей энцефалопатии и избирательном отказе от белковой пищи целесообразно включение ЛНБ в дифференциальный диагноз и целенаправленный мониторинг аммиака и аминокислотного профиля при острых состояниях для выявления скрытой гипераммониемии. Ранняя верификация диагноза ЛНБ позволяет прервать «диагностическую Одиссею», сократить объем нецелевых исследований, персонализировать терапию и предотвратить прогрессирование органических повреждений.