

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ И ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗЫ СРЕДИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Т. А. АСКЕРОВА, Г. А. ВЕЛИЕВА

*Азербайджанский медицинский университет, Баку,
Азербайджанская Республика*

Изучена активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы у новорожденных и их семей. Показан наследственный характер носительства дефицита ферментов. Выявление дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы в пуповинной крови новорожденных и у близких родственников дает возможность раннего распознавания наследственных гемолитических аномалий.

Ключевые слова: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, глутатионредуктаза, семейное носительство.

Клиническое проявление гемолитической анемии при дефиците ферментов гликолиза отмечается вариабельным течением — от тяжелого до бессимптомного и отсутствием специфических изменений, характерных для недостаточности того или иного фермента. У большинства больных наблюдается невыраженная гемолитическая анемия с постоянным снижением гемоглобина до 90–110 г/л и периодическими гемолитическими кризами. Зачастую содержание гемоглобина не снижается, значительно реже отмечается выраженная желтуха [1, 2].

Определение активности эритроцитарных ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД) и глутатионредуктазы в популяциях Средиземноморского бассейна и некоторых регионах Востока среди новорожденных с желтухой неизвестного происхождения позволило выявить высокий процент детей с наследственной недостаточностью ферментов [3, 4].

Исследование 277 образцов пуповинной крови детей из среднеюжной части Турции обнаружило пониженную активность Г6ФД в пуповинной крови в 20% случаев, причем распределение недостаточности Г6ФД среди обоих полов оказалось примерно одинаковым.

Ряд исследователей считает, что дефицит этих ферментов не всегда обуславливает неонатальную желтуху [5]. Обычно анемия в таких случаях носит умеренный характер, однако чаще описывается тяжелая форма желтухи, осложненная поражением мозга [6]. Для таких новорожденных характерны анизоцитоз, пойкилоцитоз и нормобластоз при нормальных уровнях гаптоглобина и гамопексина.

Для новорожденных с выраженной недостаточностью ферментов более характерной, по видимому, является гипербилирубинемия [7]. Из 704 новорожденных китайцев мужского пола с дефицитом ферментов уровень билирубина выше 20 мг/100 мл был отмечен у 9 детей, один из которых умер от ядерной желтухи.

Гемолитическая болезнь новорожденных, обусловленная дефицитом Г6ФД и глутатионредуктазы, клинически не отличается от таких форм, как несовместимость по системам АВО или резус-фактору. [8].

Полагают, что причина разрушения клеток при дефиците Г6ФД связана с наиболее выраженным снижением активности фермента в самых зрелых клетках эритроцитарной популяции. По мере созревания клеток активность Г6ФД уменьшается, и в наиболее старых эритроцитах она практически отсутствует. В дефектных эритроцитах концентрация восстановленного глутатиона снижена, а уровень окисленного глутатиона увеличен. Общий пул глутатиона (сумма окисленной и восстановленной форм) снижен, возможно, вследствие свойства эритроцитов активно выбрасывать GSSG [9].

В нашей стране также описаны случаи гемолитической болезни новорожденных, связанной с дефицитом глутатионредуктазы и Г6ФД.

Работами азербайджанских исследователей, посвященными изучению активности Г6ФД и глутатионредуктазы в разных районах республики, показана высокая (11–30%) частота распространения мутантного фермента в республике. При отсутствии отбора в пользу гетеро- и гомозигот по аллели в обследуемых населенных пунктах происходит элиминация беременности в браках, где один или оба родителя были носителями этой аллели [10].

Таким образом, проведенные исследования в нашей республике указывают на необходимость ранней диагностики этих ферментов в пуповинной крови и семейного описания.

По данным литературных источников, активность эритроцитарных ферментов исследовалась в основном начиная с 3-месячного возраста и лишь изредка в период новорожденности [11, 12].

Нами была изучена активность ферментов Г6ФД и глутатионредуктазы в 428 образцах пуповинной крови новорожденных (230 мальчиков и 198 девочек) из роддомов г. Баку и ЦРБ

Хачмаского района. У 37 новорожденных при определении активности Г6ФД выявлена недостаточность фермента. Из них у 16 (3,74%) выявлено гами-; у 2 (0,47%) — гомо-; у 419 (97,9%) — гетерозиготное носительство гена Г6ФД-недостаточности. Суммарная частота распространения дефицита Г6ФД в пуповинной крови новорожденных в обследованных роддомах составила в среднем 8,64%. Среди обследованных новорожденных у 10 (2,34%) пробандов выявлена гипоактивность фермента глутатионредуктазы.

Активность Г6ФД и глутатионредуктазы в гемолизатах определяли спектрофотометрически при температуре 37°C по Бойтлеру. Изменение плотности поглощения регистрировали при 340 нм на анализаторе скорости реакции «Ультралаб 2086» фирмы LKB (Швеция) в течение 5 мин [11, 13].

Наследственный характер недостаточности Г6ФД и глутатионредуктазы установлен путем анализа родословных и биохимических данных.

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни пробанда с дефицитом фермента Г6ФД. Новорожденная А. родилась в семье М. от кровнородственного брака с нормальным весом 3500 г. В пуповинной крови установлена недостаточность активности Г6ФД. Для новорожденной с выраженной недостаточностью Г6ФД характерной чертой являлась гипербилирубинемия, уровень билирубина был 300 мкмоль/л. Гемолиз крови начался на 6-й день после рождения. У ребенка наблюдались ядерная желтуха, а также гепатоспленомегалия. Содержание Hb было 50 г/л, количество эритроцитов $1,5 \times 10^{12}$ /л, наблюдался также гиперлейкоцитоз 40×10^9 /л, ретикулоцитоз, анизоцитоз. При микроскопическом исследовании мазка крови выявили мишеневидные эритроциты в количестве 20% во всем поле зрения.

Анализ родословной семьи М. показал, что гомозиготная новорожденная по Г6ФД дефициту родилась от брака гетерозиготной женщины и гемизиготного мужчины (рис. 1).

В анамнезе матери, гетерозиготной по гену Г6ФД-недостаточности, установлены частые

спонтанные аборт, в одном случае мертворожденность ребенка. Биохимический анализ родословных I степени родства показал наследственный характер заболевания: обнаружение дефекта фермента в эритроцитах отца, трех сестер и одного брата, активность которого составила 0,2; 1,1; 0,95; 2,5; 3,0 ед/г Hb (норма $4,8 \pm 0,19$) соответственно.

Наследственный характер недостаточности глутатионредуктазы установлен путем анализа родословных в 3 случаях. В одном случае низкая активность фермента отмечена у обоих родителей, в двух других — только у отца. Обследование 16 членов семей-пробандов также выявило дефект фермента в 50% случаев.

Приводим следующую выписку из истории болезни новорожденного Д. Мальчику азербайджанской национальности, рожденному от неродственного брака, спектрофотометрически установлен низкий уровень глутатионредуктазы (4,2 ед./г Hb, норма 25,5–30 ед./г Hb). Мальчик родился с малой массой, легкая желтушность кожных покровов отмечалась при уровне сывороточного билирубина, равном 42 мкмоль/л. Это подтверждает высказанное ранее рядом авторов предположение о том, что низкий уровень глутатионредуктазы приводит к развитию желтухи [3, 9]. Гематологические показатели: эритроциты — $3,8 \times 10^{12}$ /л; общий Hb — 75 г/л; гематокрит — 29%; ретикулоциты — 1,8%, значительная мишеневидность. Гемоглобинопатия не обнаружена, содержание HbA₂ и HbF в норме. Анализ родословной семьи показал наследственный характер заболевания (рис. 2). Носителями мутантного гена являлись отец, мать и бабушка, у которых активность фермента была значительно снижена. Сниженная активность фермента обнаружена также у сибсов — брата и двух сестер, в то время как активность глутатионредуктазы в эритроцитах одной из сестер была в пределах нормы (8,5 ед./г Hb).

Таким образом, исследования по определению активности Г6ФД и глутатионредуктазы в образцах пуповинной крови и семейное обследование

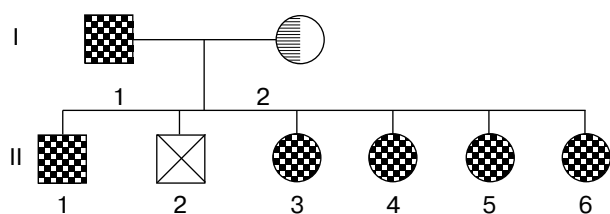



Рис. 1. Родословная семьи М. с наследственной недостаточностью Г6ФД:  — сниженная активность Г6ФД; I, II — показатели поколений; I-1 — отец — гемизиготный носитель; I-2 — мать — гетерозиготная носительница; II-1 — брат-гемизигот; II-2 — мертворожденность; II-3; II-4; II-5 — сестры с дефицитом Г6ФД; II-6 — пробанд по Г6ФД

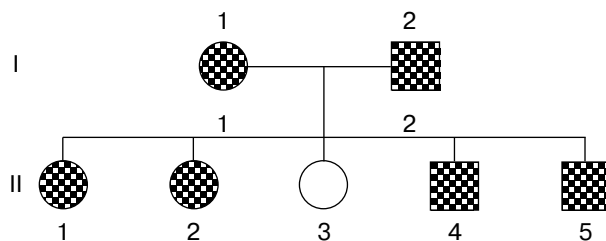



Рис. 2. Родословная пробанда Д.:  — сниженная активность глутатионредуктазы; I-1 — мать — гомозиготная носительница; I-2 — отец — гомозиготный носитель; I-1, II-2 — сестры-гомозиготы; II-3 — здоровая сестра; II-4 — пробанд; II-5 — брат — гомозиготный носитель

родственников — носителей мутантного гена позволяют произвести раннее выявление наследственных аномалий эритроцитарных ферментов

в период новорожденности с целью дифференциальной диагностики наследственных гемолитических анемий.

Литература

1. Бахрамов С. М., Фарманкулов Х. Г. Гемоглинопатии в средней Азии // Гематол. и трансфузиол.— 1985.— № 10.— С. 3–7.
2. Воронов А. А., Лапутин Д. Л. Географические исследования гемоглинопатий в Таджикской, Туркменской ССР // Проблемы гематологии.— 1982.— № 5.— С. 16.
3. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hematopoietic stem cell transplantation / W. Y. An, S. K. Ma, A. F. W. Lie, R. Lian // Blood (Suppl. 1).— 1977.— Vol. 59.— P. 84.
4. Ainoon A., Alawiyah Yu. Cheong semiquantitative screening test for G6FD deficiency detects severe deficiency but misses a substantial proportion of partially-deficient // Females Departments of Pathology, Pediatrics.— 2003.— Vol. 34, № 2.— P. 405–408.
5. Far F., Richard M., Belhaniet F. Colonna Le deficit en glucose-6-phosphate-dehydrogenase erythrocytaire chez Le a Alger // Nouselee Rovue Francaise d'Hematologie.— 1974.— T. 14, № 4.— P. 453–460.
6. Gurclinic R. A., Horst R., Staal G. E. J. An I ragi Jewish family with a new red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase variant (Gd-Bagdad) and Kernic nerins // Isr. J. Med. Sci.— 1973.— Vol. 9.— P. 1040–1043.
7. Активность эритроцитарной энзимопатии у новорожденных с гипербилирубинемией / Ш. Хлебарова, К. Спасова, И. Кременский, С. Дагева // Акушерство и гинекология.— 1981.— № 5.— С. 361–365.
8. Carmona S. C. A., Hors P., Fuertis A. Enzimas eritrocitose ietricia neonatae // Genet. infer.— 1983.— Vol. 35, № 1–2.— P. 33–38.
9. Doxiadis S. A., Fessas P., Velces T. Erytrpsyte glutathione peroxidase activity and hydrogen peroxide sensitivity a mechanism for ding induced hemolysis in the newborn // J. Pediatr.— 1965.— Vol. 67.— P. 938.
10. Аскерова Т. А. Диагностическая значимость определения состава гемоглинов у новорожденных при гемоглинопатиях: Дисс. ... канд. биол. наук.— М., 1989.— 24 с.
11. Бойтлер Э. Нарушение метаболизма эритроцитов и гематологическая анемия.— М.: Медицина, 1981.— 400 с.
12. Mohrenweiser H. W. Pregnancy of enzyme deficiency variants in erythrocytes of newborn in fants // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1981.— Vol. 78, № 8.— P. 5046–5050.
13. Familial deficiency of glutathione reductase in human blood cells / H. Loos, D. Roos, R. Weening, J. I. Hoewersi // Blood.— 1976.— Vol. 48.— P. 53–62.

СІМЕЙНИЙ ВИПАДОК ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТДЕГІДРОГЕНАЗИ ТА ГЛУТАТІОНРЕДУКТАЗИ СЕРЕД НОВОНАРОДЖЕНИХ

Т. А. АСКЕРОВА, Г. А. ВЕЛІЄВА

Вивчено активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та глутатіонредуктази у новонароджених та їх сімей. Показано спадковий характер носійства дефіциту ферментів. Виявлення дефіциту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та глутатіонредуктази у пуповинній крові новонароджених та у близьких родичів дає можливість раннього розпізнавання спадкових гемолітичних аномалій.

Ключові слова: глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, глутатіонредуктаза, сімейне носійство.

A FAMILY CASE OF GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE AND GLUTATHIONE REDUCTASE DEFICIENCY IN NEWBORNS

T. A. ASKEROVA, G. A. VELIYEVA

Activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione reductase in newborns and their families was investigated. Hereditary character of enzyme deficiency was shown. Enzyme deficiency was accompanied by clinical and hematological changes. Establishment of glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione reductase deficiency in the umbilical blood of the newborns and their close relatives allows early determining hereditary hemolytic anomalies.

Key words: glucose-6-phosphate dehydrogenase, glutathione reductase, family carriage.

Поступила 23.10.2009