

УДК 616-008.9-053.3:612.015.1

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ II ТИПА
У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА**

Модель Галина Юрьевна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Токовая Инна Анатольевна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Шишкова Мария Сергеевна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

В статье представлен клинический случай глутаровой ацидемии II типа (ГА II) у недоношенного новорожденного мальчика с ранней манифестацией в виде метаболического ацидоза, полиорганных дисфункций на фоне реализации врожденной инфекции. У ребенка диагноз был подтвержден методом тандемной масс-спектрометрии, описаны методы диагностики и комплексного лечения, применяя которые, удалось добиться ремиссии.

Ключевые слова: НОВОРОЖДЕННЫЙ,
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,
ГЛУТАРОВАЯ АЦИДЕМИЯ II ТИПА,
МНОЖЕСТВЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
АЦИЛ-КО-А ДЕГИДРОГЕНАЗ
ЖИРНЫХ КИСЛОТ

UDC 616-008.9-053.3:612.015.1

**CLINIC CASE OF GLUTARIC ACIDAEMIA
TYPE II TYPE IN NEWBORN**

Model Galina Yurievna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

Tokovaya Inna Anatolievna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

Shishkova Maria Serheevna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

The article presents a clinic case of glutaric acidemia type II (GA II) in premature newborn boy with earlier manifestation as metabolic acidosis, multi-organ disfunction accompanied by congenital infection. The diagnosis was confirmed by method of tandem-mass spectrometry. The diagnostic methods, complex treatment that led to remission were described.

Keywords: NEWBORN, CONGENITAL DISEASE,
GLUTARIC ACIDAEMIA II TYPE, MULTIPLE
INSUFFICIENCY OF
ACYL-CO-A-DEHYDROGENASE
ALIFATIC ACIDS

Введение

Глутаровая ацидемия II типа (множественная недостаточность ацил-Ко-А дегидрогеназ жирных кислот) представляет собой клинически гетерогенное нарушение механизма окисления жирных кислот и аминокислот, реализующееся в диапазоне от тяжелых неонатальных проявлений в виде метаболических кризов, кардиомиопатии и заболеваний печени до легкой формы заболевания в детском возрасте, проявляющегося периодической метаболической декомпенсацией, мышечной слабостью, дыхательной недостаточностью [2, 6].

Патогенез этого заболевания связан с нарушением синтеза ферментов (энзимов), которые участвуют в разложении и усвоении аминокислот – лизина, валина, триптофана, лейцина. В результате нарушения усвоения этих аминокислот образуется очень токсичная для организма глутаровая кислота [3, 9].

Глутаровая ацидемия II типа (множественная недостаточность ацил-Ко-А дегидрогеназ жирных кислот) является очень редким наследственным заболеванием среди новорожденных по аутосомно-рецессивному типу с точно неизвестной частотой случаев. По некоторым источникам частота заболевания – 1:300 000 живых новорожденных [2, 5]. Заболевание включено в перечень жизнеугрожающих, тяжелых, редких (код по МКБ 10 E71.3 «нарушения обмена жирных кислот») согласно постановлению Правительства РФ № 403 от 26 апреля 2012 г.

Патогенез обусловлен отсутствием или неправильной работой ферментов (флавопротеин переноса электронов (ETF), ETF-убихинон-оксидоредуктаза (ETF:QO)), отвечающих за расщепление и усвоение жиров и белков, используемых в качестве источника энергии при голодании или во время сна. Когда один из этих ферментов отсутствует, организм не может

расщеплять белки и жиры с целью получения энергии, запас глюкозы расходуется, развивается гипогликемия и происходит накопление глутаровой кислоты и других вредных веществ в крови, являющихся токсичными в больших концентрациях [1, 2].

Выделяют три клинические формы заболевания [2, 7]:

1. Неонатальная форма с врожденными пороками развития (больные рождаются раньше срока, заболевание проявляется с рождения в виде краниоцефальных дизморфий, нефро- и гепатомегалии, характерного запаха «потных ног», быстроразвивающегося (в первые 24 часа жизни) метаболического ацидоза и некототической гипогликемии, которые в свою очередь приводят к генерализованной мышечной гипотонии, летальному исходу на фоне летаргии и комы).

2. Неонатальная форма без врожденных пороков развития (дети рождаются раньше гестационного срока, болезнь манифестирует в неонатальный период в виде острых приступов рвоты, отказа от пищи, мышечной гипотонии, тахипноэ, летаргии, комы на фоне тяжелой некототической гипогликемии, метаболического ацидоза как реакция на голодание или вирусные инфекции. Неблагоприятный исход часто наступает в неонатальном периоде от сердечной недостаточности при явлениях тяжелой кардиомиопатии и нарушения сердечного ритма).

3. Форма с поздним дебютом (первые клинические симптомы могут развиваться на любом этапе жизни, характерно волнообразное течение, заболевание протекает в виде острых приступов рвоты, гипогликемии, метаболического ацидоза, комы, гепатомегалии, миопатического синдрома, нарастающей мышечной слабости).

Задачей исследования является демонстрация редкого клинического случая неонатальной формы ГА II типа с ранней манифестацией заболевания на фоне врожденного инфекционного процесса, завершившегося достижением ремиссии.

Материал и методы

На базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (Краснодар) выхаживали недоношенного мальчика с глутаровой ацидурией II типа. Ребенку проводили клинические и инструментальные обследования, а также комплексное лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии № 2 (ОРИТН № 2) и в отделении младшего возраста (ОМВ) ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Клиническое наблюдение

Основной диагноз: недоношенность 31–32 недели. Постконцептуальный возраст 38–39 недель. Врожденные пороки развития (ВПР): наследственные заболевания обмена веществ. Глутаровая аминокислотурия II типа (множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ). Поздний неонатальный сепсис (реконвалесцент).

Осложнения: Вторичная кардиомиопатия, ДВС-синдром, легочное кровотечение (купировано). Вторичная тромбоцитопения (купирована).

Сопутствующий диагноз: Бронхолегочная дисплазия, новая форма, тяжелое течение. Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС в форме ПИВК I степени, острый период, синдром угнетения ЦНС. Внутриутробная гипотрофия I степени (ДМТ 12 %). Анемия смешанного генеза (в анамнезе). Неонатальный холестаз. Аvascularная сетчатка в зоне III.

Анамнез: Недоношенный мальчик родился на 31–32 неделе гестации путем кесарева сечения в экстренном порядке вследствие прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода в МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», роддом г. Краснодара.

Беременность третья (первая и вторая беременности закончились срочными родами) протекала на фоне: мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита, острой респираторной инфекции, острого ринита в 20 недель беременности, протеинурии в 29 недель, хронической фетоплацентарной недостаточности (декомпенсация) в 30 недель, синдрома задержки развития плода III степени, гестационного сахарного диабета. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 4–5 баллов, массой тела – 1150 г.

Развитие состояния во время нахождения в роддоме: с рождения тяжесть состояния обуславливалась дыхательными расстройствами, кислородозависимостью, неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения центральной нервной системы (ЦНС), морфофункциональной незрелостью на фоне недоношенности. В родильном зале проведены первичные реанимационные мероприятия: лучистое тепло, санация верхних дыхательных путей, продленный вдох, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) маской, интубация трахеи, перевод на ИВЛ.

После проведения первичных и реанимационных мероприятий начато лечение: после рентгенографии органов грудной клетки (ОГК), с учетом тяжести респираторного дистресс-синдрома (РДС) введен сурфактант – 200 мг/кг с последующим контрольным рентгенологическим исследованием органов грудной клетки, подключена антибактериальная терапия (ампициллин + сульбактам – 75 мг/кг/сут), гемостатическая терапия, начато энтеральное питание. На вторые сутки жизни состояние с отрицательной динамикой за счет присоединения метаболических и гемодинамических нарушений

(артериальная гипотензия), клиника энтероколита. К лечению была подключена кардиотоническая поддержка. Ребенок был переведен на полное парентеральное питание, начата декомпрессия желудочно-кишечного тракта, антибактериальная терапия усилена гентамицином – 4,5 мг/кг/сут.

На четвертые сутки жизни для проведения дальнейшего лечения и обследования по жизненным показаниям ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных обособленного подразделения перинатального центра ГБУЗ «ККБ № 2» (Краснодар) в транспортном инкубаторе с встроенным аппаратом ИВЛ.

В отделении проведено дообследование ребенка: в лабораторном исследовании в клиническом анализе крови отмечались склонность к лейкопении ($7,2 \cdot 10^9/\text{л}$), повышенный уровень С-реактивного белка (49,41 мг/л), уровень прокальцитонина – более 10 нг/мл, на рентгене органов грудной клетки признаки пневмонии и интоксикационной кардиопатии. На рентгенограмме органов брюшной полости – диффузные изменения печени и поджелудочной железы, признаки кишечной непроходимости и свободного газа в брюшной полости не обнаружены. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. ЭХО-кардиография: функционирующее овальное окно. Нейросонография: диффузное повышение эхогенности перивентрикулярных зон, признаки незрелости.

Несмотря на проводимую терапию, на 19-е сутки жизни отмечались прогрессирующее ухудшение состояние ребенка за счет реализации ДВС-синдрома в виде легочного кровотечения, гемодинамические нарушения – артериальная гипотензия, нарастания в виде нарушения толерантности к усвоению парентерального питания. Проведена рентгенограмма органов грудной клетки (снижение воздушности легочной ткани), проведен забор крови на коагулограмму (растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – 22 мг%, активированное частичное тромбопластиновое время

(АЧТВ) нет свертывания), к лечению подключена гемостатическая терапия: начата трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) с целью возмещения факторов свертывания крови + дицинон – 12,5% 0,1 мл/кг/сут. В клиническом анализе крови – панцитопения. По данным бактериального мониторинга посевов: из нестерильных локусов (анус) *Stenotrophomonas maltophilia* (кровь и трахея без роста). По согласованию с клиническим фармакологом проведена коррекция антибактериальной терапии: с учетом чувствительности по результатам бактериологического мониторинга назначен: меропенемом – 60 мг/кг/сут + Ко-тримоксазол – 36 мг/кг/сут. С целью пассивной иммунодотации к терапии подключен пентаглобин – 5 мл/кг/сут курсовой дозой (3-е суток), подключена кардиотоническая поддержка (дофамин – 7,5 мкг/ кг/мин), адреналин – 0,1 мкг/кг/мин.

Несмотря на проводимую терапию, по результатам лабораторного обследования сохранялся высокий паттерн лактата на фоне улучшения общей клинической картины и коррекции лечения (рисунок 1).

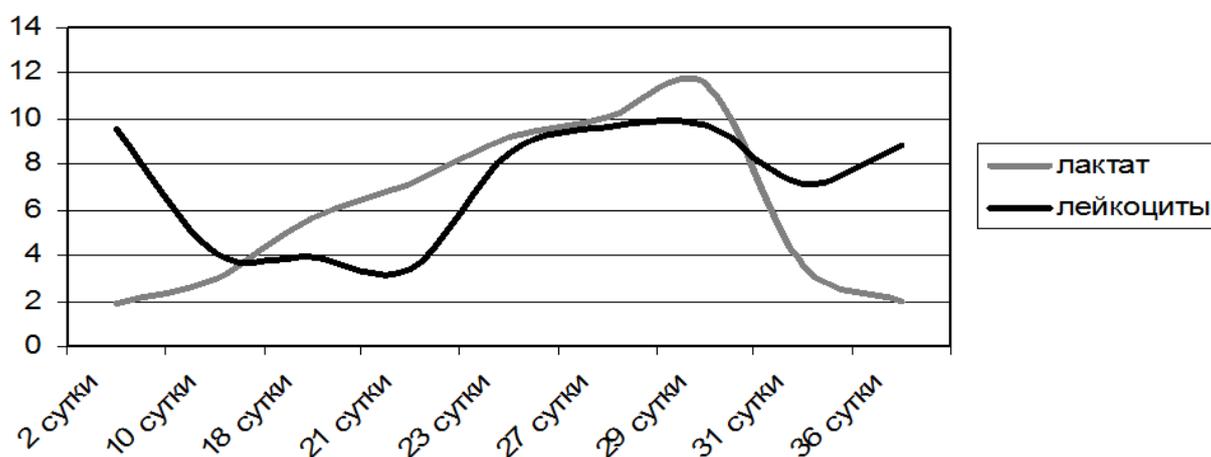


Рисунок 1 – Динамика лактата и лейкоцитов в крови ребенка

Как показано на рисунке 1, с первых суток жизни в крови мальчика отмечалось прогрессивное повышение уровня лактата с достижением максимальных значений к 29-м суткам, превышающих норму более чем в 7 раз на фоне регресса лейкопении и положительной динамики к общей клинической картине, нивелирования гемодинамических нарушений, что позволило

решить вопрос об исключении у ребенка возможности реализации генетически детерминированных метаболических нарушений.

На 29-е сутки жизни врачебным консилиумом было принято решение о дообследовании ребенка в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр» г. Москва (далее ФГБН «МГНЦ») с целью проведения дифференциальной диагностики: Врожденный порок развития: нейрометаболическое заболевание? Органическая ацидурия? Аминоацидурия? Нарушение митохондриального В-окисления жирных кислот? Митохондриальные заболевания? Орфанные заболевания?

Забор крови у ребенка был проведен методом тандемной масс-спектрометрии [1, 3, 4], далее анализ был направлен в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва). До получения результатов была начата метаболическая терапия: левокарнитин + витамины В1 и В6 по утвержденной схеме терапии [7, 8] (таблица 1).

На фоне коррекции проводимой терапии, путем подключения вышеуказанных препаратов в состоянии ребенка отмечалась стойкая положительная динамика в виде купирования проявлений полиорганных дисфункций: стабилизация гемодинамики, уменьшение дыхательных расстройств (ребенок переведен на неинвазивную вентиляцию легких с последующим возобновлением спонтанного дыхания), регресс клиники энтероколита (энтеральное питание с расширением объема до физиологической нормы), нивелирование показателей лактата (в динамике со снижением до 2,0–2,2 ммоль/л).

На 37-е сутки жизни на рентгенограмме органов грудной клетки – признаки бронхолегочной дисплазии (БЛД), интоксикационной кардиопатии, начато лечение согласно протоколу.

Согласно результатам проведенного исследования выявлено повышение концентрации короткоцепочечных и среднецепочечных ацилкарнитинов. Изменения могут наблюдаться при глутаровой ацидурии II типа (множественной недостаточности ацил-КоА дегидрогеназ). Рекомендуется определение органических кислот мочи.

Таблица 1 – Исследование методом тандемной масс-спектрометрии, материал – кровь

Название	Норма	Значение, мкМ/л
AA Leu	30–370	431,855
AA Pro	30–520	723,625
AA Val	35–360	591,743
AC C0	8–190	196,376
AC C10	0–0,43	5,361
AC C10:1	0–0,365	1,667
AC C10:2	0–0,185	0,228
AC C12	0–0,35	1,776
AC C12:1	0–0,42	1,422
AC C14	0–0,555	1,125
AC C14:1	0–0,38	1,287
AC C3	0,13–7,4	8,011
AC C4	0–1,3	28,935
AC C5	0–1	9,65
AC C5DC	0–0,45	0,849
AC C6	0–0,35	10,06
AC C6OH	0–0,45	0,099
AC C8	0–0,5	8,319
AC C8:1	0–0,6	0,937
Ratio C14:1/C2	0–0,03	0,036
Ratio MCAD	0–1,3	4,223

Согласно рекомендациям ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва) у пациента произведен забор мочи с целью определения в ней концентрации органических кислот (таблица 2).

В моче пациента была обнаружена повышенная концентрация ряда метаболитов. Увеличение их содержания может наблюдаться при глутаровой ацидемии II типа.

Таблица 2 – Органические кислоты, материал – моча

Наименование	Концентрация	Норма
2-гидроксиизобутират	24,99	0–2
2-оксоглутаровая	918,41	0–152
3-гидроксибутират	9,49	0–3
4-гидрокси-фенилпируват	52,04	0–2
Себациновая	72,88	0–2
Субериновая	54,18	0–2
Сукцинат	32,17	0,5–1,6
Фумаровая	33,23	0–2
Этилмалоновая	16,09	0–7

На основании сопоставления полученных результатов анализа крови (ТМС) и мочи (определения концентрации органических кислот [7, 8]) в лаборатории ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва) на основе клинической картины ребенку выставлен диагноз: Врожденный порок развития: Наследственные заболевания обмена веществ. Глутаровая аминокислотурия II типа (множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ).

С целью посиндромной терапии к лечению добавлен рибофлавин в дозе 50 мг/сут, продолжен элькарнитин – 150 мг/кг/сут [5].

Учитывая стабилизацию состояния на 42-е сутки, принимая во внимание постконцептуальный возраст (39–40 недель), ребенок был переведен в отделение младшего возраста Детской краевой клинической больницы Краснодар для дальнейшего лечения и наблюдения. Далее мальчик был выписан домой под наблюдение амбулаторного звена.

Обсуждение

Клиническое наблюдение подтверждает, несмотря на то, что глутаровая аминокислотурия является крайне редким генетическим заболеванием с неспецифической клинической картиной, по совокупности ряда симптомов неонатологи должны иметь настороженность в отношении этой патологии.

Несмотря на то, что методики метаболической коррекции наследственного заболевания достаточно изучены, эффективность терапии во многом зависит от того, насколько быстро установлен диагноз и начато патогенетическое лечение.

По данным литературных источников, большинство детей с неонатальными формами наследственных дефектов метаболизма либо умирают в первые месяцы жизни без установленного диагноза, либо длительно наблюдаются с различными «инфекционными диагнозами» [3].

В ряде случаев наследственные болезни обмена веществ протекают с выраженной интоксикацией и нарушением энергообмена по типу «неонатальных катастроф». Однако своевременно начатая патогенетическая терапия улучшает состояние ребенка. Соответственно применяют интенсивное лечение в первые 24–48 ч от начала проявлений первых симптомов, то есть перед установлением конкретного метаболического заболевания и началом специфического лечения [6].

Список литературы

1. *Байдакова Г. В.* Диагностика наследственных болезней обмена веществ на основе сочетания методов tandemной масс-спектрометрии и энзимодиагностики / Г. В. Байдакова, Т. М. Букина, В. М. Гончаров, О. В. Шехтер, А. М. Букина, А. Я. Покровская, Е. Ю. Захарова // *Медицинская генетика*. – 2005. – № 1. – С. 28–33.
2. *Бочков Н. П.* Клиническая генетика / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнина; под ред. Н. П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 129, 411, 448.
3. *Вельтищев Ю. Е.* Наследственные болезни обмена. Наследственная патология человека / Ю. Е. Вельтищев, Л. З. Казанцева, А. Н. Семячкина. – М., 1992. – С. 41–101.
4. *Захарова Е. Ю.* Tandemная масс-спектрометрия – новый подход в диагностике наследственных нарушений обмена веществ / Е. Ю. Захарова, Г. В. Байдакова, О. В. Шехтер, Е. С. Ильина, С. В. Михайлова // *Материалы V съезда Российского общества медицинских генетиков, УФА, май 2005 г.* // *Медицинская генетика*. – 2005. – Т. 4. – 188 с.
5. *Казанцева Л. З.* Новые способы лечения наследственных аминокислотопатий у детей: метод. рекомендации / Л. З. Казанцева, Е. А. Николаева, М. Б. Курбатов и др. – М., 1993. – 37 с.
6. *Ларионов В. И.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению редких заболеваний / В. И. Ларионов. – СПб., 2014.
7. *Михайлова С. В.* Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению / С. В. Михайлова, Е. Ю. Захарова, А. С. Петрухин, 2017.
8. *Николаева Е. А.* Органические ацидемии, сопровождающиеся судорожным синдромом. Диагностика и лечение эпилепсии у детей / Е. А. Николаева. – Можайск: Терра, 1997; С. 395–426.
9. *The Neurology of Neonatal Hereditary Metabolic Diseases. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children.* Ed. G. Lyon, R. D. Adams, E. H. Kolodny. – New York: McGraw-Hill 1996; 6–44 с.