

Л.Д. Фоминых<sup>1</sup>, Г.В. Соловьева<sup>1</sup>, М.Л. Вязникова<sup>1</sup>, Н.Г. Муратова<sup>1</sup>, Т.Е. Серебренникова<sup>2</sup>,  
Е.А. Костючек<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт последипломного образования Кировской государственной медицинской академии,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская областная клиническая больница, Киров, Российская Федерация

## Пропионовая ацидурия у ребенка в возрасте 5 месяцев

### Контактная информация:

Фоминых Людмила Дмитриевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Института последипломного образования Кировской государственной медицинской академии

Адрес: 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112, тел.: (8332) 62-13-92, e-mail: dob.fominykh@yandex.ru

Статья поступила: 03.12.2013 г., принята к печати: 14.01.2014 г.

*Пропионовая ацидурия — редкое наследственное заболевание обмена веществ с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое связано с нарушением метаболизма органических кислот. Ранняя диагностика является сложной задачей, так как клинические симптомы, обусловленные дефектами метаболизма, часто встречаются при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы, пороках развития головного мозга, внутриутробных инфекциях. При лабораторном обследовании определяется повышенная концентрация органических кислот в крови и моче. В статье представлено наблюдение пропионовой ацидурии у ребенка в возрасте 5 мес.*

**Ключевые слова:** наследственные болезни обмена веществ, пропионовая ацидурия, дети, диагностика.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (1): 52–54)

### ПРЕДСТАВЛЯЕМ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок в возрасте 5 мес направлен в консультативную поликлинику Кировской областной детской больницы по поводу анемии легкой степени тяжести неясного генеза. Во время осмотра педиатром развился приступ потери сознания с последующей диффузной гипотонией, общим цианозом длительностью до 1 мин, в связи с чем по экстренным показаниям ребенок был госпитализирован в стационар.

Из анамнеза известно, что ребенок от I беременности на фоне хронического калькулезного холецистита, гестационного пиелонефрита, анемии, хронической внутриутробной гипоксии плода, угрозы прерывания в 33 нед. Роды срочные, путем планового кесарева сечения, с оценкой по шкале APGAR 8/9 баллов; масса тела 3380 г, длина тела 51 см. В 3 мес выявлено снижение гемоглобина: получал Мальтофер. В психомоторном развитии не отставал. Со слов матери, наследственность не отягощена. При поступлении в стационар состояние расценивалось

как среднетяжелое, обусловленное после приступным периодом. В соматическом статусе отмечалась бледность кожных покровов, увеличение печени до 2 см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии; отклонений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы не выявлено. Фенотип ребенка: высокий лоб, эпикант, короткий фильтр, полные губы, западающая переносица. В неврологическом статусе: окружность черепа 43 см, очаговой неврологической симптоматики нет, обращала внимание диффузная мышечная гипотония на фоне сохраненных сухожильных рефлексов. На фоне приема Конвулекса в течение 9 дней состояние ребенка расценивалось удовлетворительным, приступов не было. После «светлого периода» резко в течение суток развился метаболический криз: появились выраженная слабость в сочетании с гипотермией, отказ от еды, выраженная одышка, выросла мышечная гипотония, присоединились генерализованные тонико-клонические судороги. В тяжелом состоянии ребенок переведен в отделение реанимации,

L.D. Fominykh<sup>1</sup>, G.V. Solovyeva<sup>1</sup>, M.L. Vyaznikova<sup>1</sup>, N.G. Muratova<sup>1</sup>, T.E. Serebrennikova<sup>2</sup>, E.A. Kostyuchek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Postgraduate Education of the Kirov State Medical Academy, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's Regional Clinical Hospital, Kirov, Russian Federation

## Propionic Aciduria in a 5-Month-Old Child

*Propionic aciduria is a rare hereditary metabolic disease with autosomal-recessive inheritance mode associated with organic acid metabolic disorder. Early diagnostics is difficult as clinical symptoms caused by metabolic defects are often observed at hypoxic-ischemic central nervous system lesion, brain malformations and intrauterine infections. Laboratory examination reveals increased concentration of organic acids in blood and urine. The article presents observation of propionic aciduria in a 5-month-old child.*

**Key words:** hereditary metabolic diseases, propionic aciduria, children, diagnostics.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (1): 52–54)

где, несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось: прогрессировало нарушение сознания до комы III степени, продолжались судороги, нарастала дыхательная недостаточность с потребностью в искусственной вентиляции легких, сердечно-сосудистая и почечная недостаточность. В связи с развитием полиорганной недостаточности через 4 дня наступил летальный исход.

За период лечения ребенок был консультирован неврологом, офтальмологом, генетиком. С диагностической целью были проведены лабораторные анализы и инструментальные исследования.

*В клиническом анализе крови:* снижение гемоглобина до 99 г/л и эритроцитов до  $3,42 \times 10^{12}$ /л, в динамике — нарастание анемии, лейкопении до  $1,7 \times 10^9$ /л, тромбоцитопении до  $79 \times 10^9$ /л.

*При биохимическом исследовании крови:* глюкоза 5,18 ммоль/л, при ухудшении состояния — до гипогликемии 0,85 ммоль/л; мочевины 22,85 ммоль/л, креатинин 173,2 ммоль/л; лактат 0,7 ммоль/л; фенилаланин селективно 0,58 мг/дл.

*Мочевой скрининг:* проба Фелинга — желтый, тест на гомогентизиновую кислоту отрицательный, проба Сулковича положительная, проба Бенедикта — голубой цвет, тест с магниевым реактивом — желтый цвет.

#### В день перевода в отделение реанимации

*Кислотно-щелочное состояние крови:* pH 6,983, BE — 25,6 ммоль/л, в динамике — pH 7,260–7,137; снижение уровня электролитов: калия до 2,64 ммоль/л, ионизированного кальция до 0,419 ммоль/л.

*По данным рентгенографии грудной клетки:* тимомегалия I степени.

*При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости:* легкие умеренные изменения печени, гепатомегалия.

*При нейросонографии:* очаговые изменения в передних отделах таламусов с обеих сторон.

*Электрокардиограмма:* в пределах возрастной нормы.

*Электроэнцефалографическое исследование* проводилось во время физиологического сна: зарегистрированы сонные веретена, периодическая дельта-волновая активность с максимальной амплитудой в правой височно-затылочной области; типичных форм пароксизмальной и эпилептической активности не выявлено.

*По данным компьютерной томографии головного мозга:* симметричные участки снижения плотности в базальных ядрах с обеих сторон, которые остаются гиподенсными во время контрастирования.

#### ДИАГНОЗ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических и лабораторно-инструментальных данных позволил заподозрить наследственное заболевание обмена веществ из групп митохондриальных болезней или органических ацидурий. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «Медико-генетический научный центр» выполнено исследование содержания органических кислот в моче (табл.).

Выявленное значительное увеличение органических кислот в моче в сочетании с характерными клиническими проявлениями позволило диагностировать у ребенка пропионовую ацидурию. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, ребенок погиб от полиорганной недостаточности и токсической энцефалопатии, обусловленной тяжелым метаболическим ацидозом. Установлен диагноз: «Пропионовая ацидурия, младенческая форма».

Среди наследственных заболеваний большой удельный вес занимают наследственные болезни обмена веществ, частота которых достигает от 1:1000 [1] до 1:500 новорожденных [2]. Заболевания характеризуются высокой летальностью, особенно в раннем возрасте, а также нередко являются причиной внезапной детской смерти. По данным на 01.01.2013 г., в структуре регистра наследственных болезней Кировской области первое место занимают аутосомно-доминантные врожденные соединительно-тканые дисплазии (28%), на 2-м находятся редкие моногенные синдромы с разными типами наследования (22%), на 3-м — хромосомная патология (15%) и большая группа наследственных болезней обмена веществ (9%). Ежегодно впервые диагностируются 85–95 случаев наследственной патологии, из них 70% — генные наследственные заболевания и синдромы, 30% — хромосомная патология [3].

Пропионовая ацидурия (ацидемия) — редкое генетически гетерогенное наследственное заболевание, обусловленное дефицитом пропионил-КоА карбоксилазы, что приводит к блокированию обмена пропионатов на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА и нарушению метаболизма ряда аминокислот и жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

Пропионил-КоА карбоксилаза имеет альфа- и бета-субъединицы (PCCA и PCCB). Гены, отвечающие за развитие заболевания, картированы: PCCA — на 13q32, PCCB — на 3q21-q22. Мутации генов субъединиц митохондриальной пропионил-КоА карбоксилазы сопровождаются ее недостаточностью в печени, почках, сердце, фибробластах, лейкоцитах.

Таблица. Концентрация органических кислот в моче

Наименование	Концентрация, мМ/М	Максимальный уровень нормальной концентрации, мМ/М
2-гидроксиизобутират	5036,1	2,00
3-гидроксипропионовая кислота	2734,3	10,0
3-гидроксибутират	4789,4	3,00
Ацетоацетат	1212,2	2,00
Лактат	3947,6	25,00
Метилцитрат	722,04	12,00
Пропионилглицин	302,9	2,00
Тиглилглицин	1882,5	2,00

Патогенез заболевания связан с накоплением в организме пропионовой кислоты, аминокислот — предшественников пропионатов (изолейцина, валина, метионина, треонина), кетонов (бутанона, гексанона, метанона), длинноцепочечных жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов, метилцитрата, пропионилглицина, тиглилглицина [4].

Накапливающиеся соединения вызывают тяжелый метаболический кетоацидоз, вторичную гипераммониемию, гипогликемию и оказывают токсическое действие на различные ткани, приводя к жировой дегенерации печени, дегенерации и атрофии различных отделов головного мозга, угнетению функции костного мозга. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина истощают запасы карнитина, вызывая его вторичный дефицит [5].

Частота встречаемости пропионовой ацидурии в неонатальном периоде в США и странах Европы — 1 на 350 000 [6], в Российской Федерации частота заболевания неизвестна.

Выделяют два варианта пропионовой ацидурии: тип I (мутации гена *PCCA*) и чаще встречаемый тип II (мутации гена *PCCB*); различают две клинические формы в зависимости от сроков манифестации и тяжести проявлений: острую неонатальную и младенческую (позднюю) [5].

В большинстве случаев заболевание имеет кризовое течение: рвота, дегидратация, отказ от еды, дыхательные расстройства, генерализованная мышечная гипотония, вялость, сонливость, коматозное состояние, то есть клинические проявления токсической энцефалопатии. Возможно развитие острого панкреатита, кардиомиопатии. Летальность достигает 40%. Даже при отсутствии метаболической декомпенсации эти дети отстают в физическом и психомоторном развитии. У половины пациентов наблюдаются судороги, иногда экстрапиримидные расстройства, кардиомиопатии, нарушение ритма сердца, эритоматозный дерматит, часто — атрофия зрительных нервов. При компьютерном томографиче-

ском исследовании выявляются кортикальная атрофия, расширение желудочков, снижение плотности ткани мозга; при магнитно-резонансном томографическом исследовании — повышение интенсивности сигнала в T2-взвешенном изображении в области базальных ганглиев. В период метаболического криза развивается тяжелый метаболический кетоацидоз, сопровождающийся гипераммониемией, гиперглицинемией, снижением уровня глюкозы, лейко- и тромбоцитопенией. В крови определяется высокое содержание пропионовой кислоты, глицина и лизина; повышен уровень пропионилкарнитина; снижено содержание свободного карнитина. В моче повышено содержание гидроксипропионовой, метиллимонной и других производных пропионовой кислоты.

Лечение, прежде всего, направлено на снижение образования пропионатов, предупреждение развития кетоацидоза, токсического поражения головного мозга и внутренних органов, что создаст условия для нормального развития ребенка. В основе лечения лежит диета: ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина до минимальной потребности, ограничение потребления жирных кислот с нечетным количеством атомов углерода. Назначается левокарнитин и глицин для усиления связывания токсичного пропионил-радикала [5, 7].

Данный случай продемонстрирован с целью привлечения внимания педиатров к проблеме наследственных болезней обмена веществ: несмотря на объективные сложности в диагностике пропионовой ацидурии, такие опорные симптомы, как раннее начало заболевания с наличием характерных кризов, обусловленных токсической энцефалопатией, лабораторные изменения, регистрирующие тяжелый метаболический кетоацидоз, специфические изменения в крови и моче, помогают не только заподозрить наличие заболевания, но и своевременно назначить специфическое лечение и сохранить жизнь ребенку.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases. 8th ed. New York: McGraw-Hill. 2001. P. 6338.
2. Pons M.R., Visus F.S-V., Serra J.D. Nutritional treatment of inborn errors of metabolism. Madrid. 2007. P. 148.
3. Соловьева Г.В., Серебренникова Т.Е. *Практическая медицина*. 2013; 6: 100–102.
4. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат». 2005. 364 с.
5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по оказанию медицинской помощи больным пропионовой ацидемией. Москва. 2013. 24 с.
6. Белоусова Е.Д., Никанорова М.Ю., Николаева Е.А. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2000; 6: 12–19.
7. Приказ МЗ РФ от 29 декабря 2012 г. № 1670н. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при пропионовой ацидемии.

**Мнение эксперта (врач-генетик НЦЗД, к.м.н. Н.В. Журкова):** Действительно, пропионовая ацидурия — редкое наследственное заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ. Заболевание обусловлено недостаточностью фермента пропионил-КоА-карбоксилазы, которая приводит к накоплению в органах и тканях пропионовой кислоты и ее метаболитов.

Диагностика основана на увеличении содержания в крови пропионовой кислоты и ее метаболитов, а также увеличения содержания изолейцина, валина, метионина и треонина в крови. Данная статья, несомненно, представляет большой интерес для педиатров, детских неврологов и врачей других специальностей. Однако, хотелось бы заметить, что для точной верификации данного диагноза необходимо молекулярно-генетическое исследование — поиск мутаций в генах *PCCA* и *PCCB*. Подтверждение диагноза нужно не только для тактики ведения больного ребенка, но и необходимо при планировании последующих деторождений в данной семье.