https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2724

О.В. Бугун[1], Г.П. Богоносова[1, 3], Т.А. Астахова[1], Т.А. Баирова[1], Н.Н. Мартынович[2], Д.М. Барыкова[3], Т.Ю. Белькова[3], Ю.С. Ливадарова[3], Н.И. Сысоева[3]

[1] Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация
[2] НИКИ детства Минздрава Московской области, Мытищи, Российская Федерация
[3] Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация

Клиническое течение метилмалоновой ацидурии у сибсов: два клинических случая

Контактная информация:
Богоносова Галина Петровна, аспирант отдела педиатрии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, врач-неонатолог детского хирургического отделения № 2 Ивано-Матренинской детской клинической больницы
Адрес: 664009, Иркутск, ул. Советская, 57, **тел.:** +7 (3952) 21-89-65, **e-mail:** us.galina@mail.ru
Статья поступила: 17.12.2023, **принята к печати:** 16.04.2024

Обоснование. *Метилмалоновая ацидурия (ММА) — редкое заболевание из группы наследственных болезней обмена веществ. Клиническая картина ММА полиморфна и вместе с тем сходна с проявлениями других нарушений обмена веществ. Для диагностики заболевания необходимы определение специфических метаболитов в биологических жидкостях, а также проведение молекулярно-генетического обследования. Своевременная диагностика во многом определяет эффективность лечения и, как следствие, прогноз развития ММА.* ***Описание клинических случаев.*** *У двух сибсов с ММА, вызванной недостаточностью метилмалонил-КоА-мутазы (OMIM #251000), выявлена дупликация chr6-49459106-T-TA: NM_000255.4c.360dupT (p.Lys121fs) в гомозиготном состоянии в экзоне 2 гена MMUT. У первого ребенка заболевание диагностировано на фоне развития метаболического криза, реализация которого привела к необратимым изменениям со стороны органов и систем и гибели. Диагноз у второго сибса был установлен антенатально, а терапия начата с первых суток жизни. За 5 мес наблюдения за пациентом отмечается благоприятное клиническое течение болезни.* ***Заключение.*** *Своевременная диагностика ММА (антенатальная или в ходе неонатального скрининга) является необходимым условием эффективного лечения и относительно благоприятного прогноза для жизни младенцев.*
Ключевые слова: *метилмалоновая ацидурия, органические ацидурии, наследственные болезни обмена веществ, клинический случай*

Для цитирования: Бугун О.В., Богоносова Г.П., Астахова Т.А., Баирова Т.А., Мартынович Н.Н., Барыкова Д.М., Белькова Т.Ю., Ливадарова Ю.С., Сысоева Н.И. Клиническое течение метилмалоновой ацидурии у сибсов: два клинических случая. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(2):96–103. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2724

Olga V. Bugun[1], Galina P. Bogonosova[1, 3], Tatyana A. Astakhova[1], Tatyana A. Bairova[1], Natalya N. Martynovich[2], Darya M. Barycova[3], Tatyana Y. Belkova[3], Yuliya S. Livadarova[3], Nanalya I. Sysoeva[3]

[1] Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation
[2] Research and Clinical Institute for Children of the Ministry of Health of the Moscow region, Mytishchi, Russian Federation
[3] Ivano-Matreninsky Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

Clinical Course of Methylmalonic Aciduria in Siblings: Two Clinical Cases

Background. *Methylmalonic aciduria (MMA) is a rare disease from the group of hereditary metabolic diseases. The MMA clinical picture is polymorphic and meanwhile similar to other metabolic disorders. Determination of specific metabolites in biological fluids and molecular genetic testing are crucial to diagnose this disease. Timely diagnosis mainly determines the treatment efficacy and, therefore, the prognosis of MMA development.* ***Clinical case description.*** *Two siblings with MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase deficiency (OMIM #251000) have shown duplication chr6-49459106-T-TA: NM_000255.4c.360dupT (p.Lys121fs) in homozygous state in exon 2 of the MMUT gene. The disease was diagnosed in the first child with underlying metabolic crisis that finally led to irreversible changes in organs and systems and lethal outcome. The diagnosis in the second child was established antenatally, thus, therapy was initiated from the first day of life. Favorable clinical course of the disease was observed during 5 months of follow-up.* ***Conclusion.*** *Timely MMA diagnosis (antenatal or during neonatal screening) is crucial for effective management and relatively favorable life prognosis for infants.*
Keywords: *methylmalonic aciduria, organic acidurias, hereditary metabolic diseases, clinical case*

For citation: Bugun Olga V., Bogonosova Galina P., Astakhova Tatyana A., Bairova Tatyana A., Martynovich Natalya N., Barycova Darya M., Belkova Tatyana Y., Livadarova Yuliya S., Sysoeva Nanalya I. Clinical Course of Methylmalonic Aciduria in Siblings: Two Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):96–103. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2724

ОБОСНОВАНИЕ

Метилмалоновая ацидурия (ММА) — генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидурий, вызванное блокированием преобразования метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и последующим нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцина, валина, треонина, метионина), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина [1]. Распространенность ММА в странах Западной Европы колеблется от 1 на 48 тыс. до 1 на 61 тыс. населения [2, 3]. В Российской Федерации частота заболевания не определена [2].

Выделяют B_{12}-резистентную (к терапии витамином) и B_{12}-чувствительную формы ММА, а также ММА с гомоцистинурией [4]. До 60% случаев болезни представляют собой B_{12}-резистентную форму ММА, вызванную полным или частичным дефицитом метилмалонил-КоА-мутазы (подтипы mut0 и mut– соответственно), которая кодируется геном *MMUT* (*6p21*) [5]. Описаны 3 варианта B_{12}-чувствительной формы ММА: *cblA*, *cblB* и дефицит метилмалонил-КоА-эпимеразы [4]. Наиболее часто среди B_{12}-чувствительных форм встречается вариант *cblA* (до 25% всех случаев ММА), вызванный недостаточностью кобаламина А в результате изменений в гене *MMAA* (*4q31*). Около 12% случаев B_{12}-чувствительной формы ММА приходится на вариант *cblB*, обусловленный недостаточностью кобаламина В в результате изменений в гене *MMAB* (*12q24*) [5]. ММА, вызванная дефицитом метилмалонил-КоА-эпимеразы, связана с изменениями в гене *MCEE* (*2p13.3*) и относится к редким формам ММА (частота заболевания не установлена) [4]. Крайне редко (частота не определена) развитие ММА обусловлено мутацией в гене *CD320* (*19p13*), который кодирует рецептор транскобаламина [6]. ММА с гомоцистинурией также включает 3 формы заболевания: *cblF* (вызвана изменениями гена *LMBRD*, *6q13*) [7], *cblD* (изменения гена *MMADHC*, *2q23.2*) [8] и *cblC* (изменения гена *MMACHC*, *1p34.1*) [2, 9]. Для всех форм ММА характерен аутосомно-рецессивный тип наследования [4].

По срокам появления клинических симптомов ММА различают неонатальную, младенческую и позднюю формы болезни [2]. Основными проявлениями для всех форм ММА являются признаки поражения нервной системы, интенсивность которых будет зависеть от сроков манифестации заболевания. Для неонатальных и младенческих форм характерны выраженное угнетение ЦНС вплоть до комы, судорожный и внутричерепной геморрагический синдромы [2]. Поздние формы имеют более мягкое течение, проявляются задержкой умственного и физического развития, судорогами, мышечной дистонией, двигательными расстройствами [10]. Следует учитывать, что пациенты с ММА не имеют патогномоничных симптомов, в связи с чем диагностика болезни без определения специфических лабораторных маркеров невозможна [2].

Для диагностики ММА необходимо проводить измерение концентрации аминокислот и ацилкарнитинов методом тандемной масс-спектрометрии [11]. С января 2023 г. в Российской Федерации внедряется расширенная программа скрининга новорожденных на 36 заболеваний, в том числе на ММА [12]. Для выполнения исследования используют образцы высушенной крови, взятые на стандартную карточку-фильтр № 903. Для ММА характерным является повышение концентрации пропионилкарнитина (С3) > 6,8 мкМ/л [4]. Однако в некоторых случаях при ММА концентрация С3 может быть в пределах референсных значений (< 6,8 мкМ/л) либо повышение С3 является ложноположительным. Так, при оценке только показателя С3 без учета соотношений ацилкарнитинов частота ложноположительных тестов достигала 0,03% от общего количества проведенных тестов, при этом ложноположительными были признаны 26% положительных тестов [13]. Ввиду этого для более точной диагностики ММА необходимо определять и соотношения ацилкарнитинов, наиболее значимым из которых является повышение соотношения С3/С2 > 0,22 [4]. Также рекомендуется определять соотношения С3/С0, С3/С16, С3/Gly или С3/Met [14]. Дифференциальную диагностику при подозрении на ММА проводят с пропионовой ацидурией и B_{12}-дефицитными состояниями, для которых также характерно повышение концентрации С3 [15].

После обнаружения повышенной концентрации С3 необходимо провести подтверждающую диагностику [2]. На первом этапе выполняется повторное определение спектра аминокислот и ацилкарнитинов в крови в межрегиональном медико-диагностическом центре [4]. В случае второго положительного результата биологический материал ребенка направляется в референс-центр для определения концентрации ацилкарнитинов и гомоцистеина в плазме крови, а также органических кислот в моче (метилмалоновая, 3-гидроксипропионовая, метиллимонная, 3-гидрокси-n-валериановая кислоты, метицитрат), повышение концентрации которых также указывает на наличие ММА [4]. Для подтверждения диагноза рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (NGS) с использованием мультигенных панелей для обнаружения изменений в генах *MMUT, MMAA, MMAB, MCEE, CD320, LMBRD, MMADHC и MMACHC* [2]. Если изменения генов этим методом не будут обнаружены, рекомендуется провести полноэкзомное секвенирование [2].

Основной принцип лечения ММА — ограничение потребления натурального белка с целью уменьшения поступления патогенетически значимых аминокислот за счет использования специализированных продуктов питания, которые не содержат в своем составе изолейцина, валина, метионина и треонина [4]. Кроме диеты лечение включает метаболическую терапию и витамины. В качестве метаболической терапии рекомендуется назначать карнитин и глицин для связывания пропионового радикала [5]. Цианокобаламин назначается при подтверждении B_{12}-зависимой формы ММА [2]. С целью подавления образования пропионатов под влиянием жизнедеятельности кишечной микробиоты показаны курсы антибактериальной терапии препаратами метронидазол, амоксициллин или ко-тримоксазол [2]. При возникновении метаболического криза показана отмена белка, но не дольше чем на 48 ч [5]. В это время кормление ребенка проводится с использованием специализированных смесей, не содержащих изолейцина, метионина, треонина и валина, либо кормление отменяется и проводится инфузия глюкозо-солевых растворов в непрерывном режиме [5]. Как правило, метаболический криз сопровождается гипераммониемией, коррекция которой проводится с использованием препаратов, связывающих аммиак (карглумовая кислота, бензоат натрия); при отсутствии положительной динамики и высоких значениях аммония крови (выше 250 мкмоль/л) показано проведение гемодиализа или гемофильтрации [5]. У метаболически нестабильных пациентов (плохо контролируемые метаболические нарушения с частыми эпизодами метаболического криза, который проявляется резким ухудшением самочувствия, метаболическим

ацидозом, гипераммониемией [1]) показаны трансплантация печени или комбинированная трансплантация печени и почек [16]. Перспективным направлением лечения ММА является генная терапия [17].

К настоящему времени вопросы ведения пациентов с ММА требуют дальнейшего изучения, так как около 50% детей с ММА, выявленных в результате скрининга новорожденных, имеют клинические проявления болезни, в первую очередь в виде нарушения нервно-психического развития [18], при этом исход болезни у детей с одинаковыми патогенными вариантами генов может быть разным [18]. До 2023 г. в Российской Федерации диагностика ММА была возможна только при манифестации заболевания, что значительно ухудшало прогноз [19].

Клиническое течение ММА, диагностированной после манифестации заболевания, описано в нескольких российских работах [20–22]. Их основной целью было указать, как заподозрить болезнь. Внедрение расширенного неонатального скрининга на ММА изменило ситуацию. В настоящее время в большинстве случаев врач будет иметь дело с уже установленным диагнозом ММА. Вопрос трудности диагностики ушел на второй план. Вместе с тем актуальность приобрели вопросы, связанные с ранней диагностикой и лечением. Насколько раннее вмешательство меняет прогноз для болезни и жизни пациентов? Как меняются лабораторные показатели ММА на фоне лечения? В этой связи целью настоящей работы было представление клинико-лабораторной характеристики пациента с ММА первых месяцев жизни в случае превентивно начатой терапии в сравнении с течением заболевания (у сибса) в ситуации метаболического криза.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Родители детей по национальности таджики, маме на момент рождения первого ребенка 20 лет, отцу — 23 года. Оба родителя считают себя здоровыми. Состоят в кровнородственном браке, являются троюродными полусибсами: бабушка отца по матери и дед матери по отцу — дети одной матери в ее разных браках. Первая беременность наступила у матери в возрасте 19 лет и закончилась выкидышем на сроке 4–5 нед. До рождения первого ребенка медико-генетическое консультирование семьи не проводили, так как информация о родстве родителей не афишировалась.

О пациенте

Вторая беременность протекала с угрозой прерывания на ранних сроках, проводилась терапия прогестероном. Во второй половине беременности развились анемия легкой степени, цефалгический синдром, перманентное течение вегетососудистой дистонии, неоднократные острые респираторные инфекции. На учете в женской консультации мама состояла с 8 нед. Ультразвуковой скрининг проводили в декретированные сроки, патологии не выявлено. Роды оперативные в связи с тазовым предлежанием внутриутробного ребенка на сроке 39–40 нед. Родился мальчик, масса тела — 3070 г, длина тела — 50 см, оценка по шкале APGAR — 6/8 баллов. Состояние после рождения среднетяжелое по причине перенесенной асфиксии в родах. Ребенок находился в детской палате, не требовал дополнительной дотации увлажненного кислорода, кормление проводилось из бутылочки адаптированной молочной смесью по физиологической потребности (в связи с нахождением матери ребенка в реанимации после оперативного родоразрешения).

Физикальная диагностика

На 2-е сут жизни отмечено вялое сосание ребенка, дополнительного обследования на этом этапе не проводили. На 3-и сут жизни зафиксирована отрицательная динамика в состоянии мальчика, вызванная угнетением центральной нервной системы и дыхательной недостаточностью. Отмечали вялость и мышечную гипотонию, резкое снижение двигательной активности, тахипноэ с частотой дыхания до 70/мин, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Ребенок был переведен в отделение реанимации. Лабораторно на 3-и сут жизни отмечены лейкопения — 6,96 $\times$ 10^9/л (норма для данного возраста 9–21 $\times$ 10^9/л) без сдвига лейкоцитарный формулы влево (миелоциты — 0, юные — 0, палочкоядерные нейтрофилы — 2, сегментоядерные нейтрофилы — 56, моноциты — 6, лимфоциты — 36, эозинофилы — 0); гипогликемия — 2,99 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л); повышение концентрации С-реактивного белка до 8,33 мг/л (норма < 5 мг/л). По данным рентгенографии органов грудной клетки — картина инфильтративных изменений обоих легких.

Предварительный диагноз

Внутриутробная инфекция, неуточненное нарушение обмена веществ.

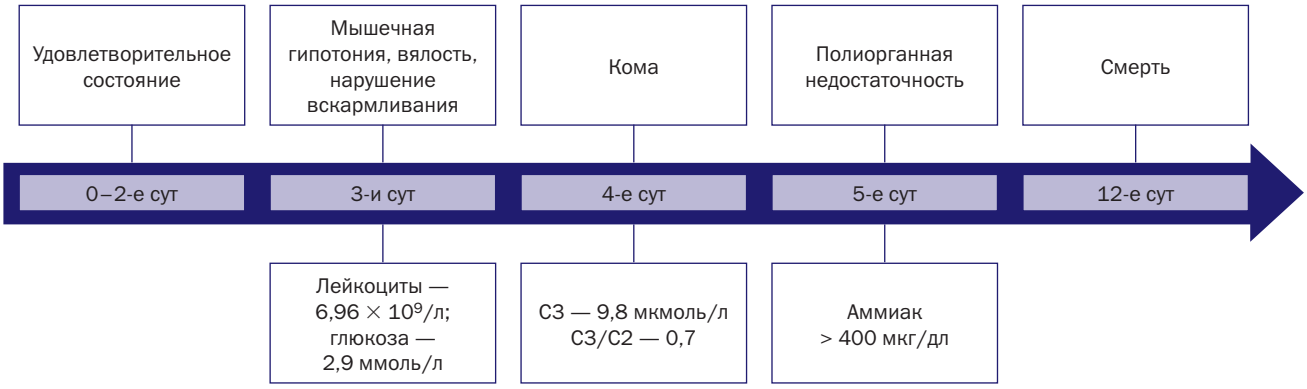
Динамика и исходы

На 3-и сут жизни начата неинвазивная вентиляция легких, отменена энтеральная нагрузка, парентеральное питание проводилось с уменьшением дозы белка до 1 г/кг/сут, назначен курс эмпирической комбинированной антибактериальной терапии препаратами ампициллин/сульбактам в сочетании с амикацином.

На 4-е сут жизни отмечено прогрессивное ухудшение состояния: угнетение сознания до комы, нарастание дыхательной недостаточности, реализация судорожного синдрома в форме миоклонических мультифокальных судорог. Ребенок переведен на аппарат искусственной вентиляции легких, начата противосудорожная терапия комбинацией мидозалам + фенобарбитал. Взят образец крови для тандемной масс-спектрометрии с целью определения содержания аминокислот и ацилкарнитинов.

К 5-м сут жизни констатировано дальнейшее ухудшение состояния ребенка, развился синдром полиорганной недостаточности — кома III, нарастание недостаточности дыхания и кровообращения. Лабораторно на 5-е сут прогрессирование лейкопении до 1,35 $\times$ 10^9/л без сдвига лейкоцитарный формулы влево. В биохимическом анализе крови гипергликемия — 7,45 ммоль/л, гипокалиемия — 2,84 ммоль/л (норма 3,6–6,1 ммоль/л), гипонатриемия — 128 ммоль/л (норма 132–147 ммоль/л), повышение концентрации мочевины до 11 ммоль/л (норма 1,5–7 ммоль/л) и креатинина до 176 мкмоль/л (норма 18–80 мкмоль/л), повышение активности аспартатаминотрансферазы до 246 Ед/л (норма 0–77 Ед/л) при нормальной активности аланинаминотрансферазы — 45 Ед/л (норма 0–54 Ед/л), повышение активности лактатдегидрогеназы до 1334 Ед/л (норма 0–451 Ед/л), повышение концентрации лактата до 7,1 ммоль/л (норма 0,5–2,2 ммоль/л). В этот же день проведено трехкратное измерение концентрации аммиака в крови, на аммониметре зафиксирован уровень HI, что соответствует концентрации аммиака выше 400 мкг/дл (норма до 150 мкг/дл). Учитывая тяжесть состояния, высокую концентрацию аммиака, начат перитонеальный диализ в сочетании с применением аммиак-связывающих препаратов (перорально бензоат натрия 250 мг/кг/сут).

Рис. 1. Хронология основных событий, клинический пример № 1
Fig. 1. Key events, clinical case № 1



По данным тандемной масс-спектрометрии, полученным на 6-е сут жизни, выявлено повышение концентрации аланина до 950 мкмоль/л (норма 141–741 мкмоль/л), лейцина — 1598 мкмоль/л (норма 30–380 мкмоль/л), тирозина — 501 мкмоль/л (норма 10–300 мкмоль/л), валина — 1303 мкмоль/л (норма 35–360 мкмоль/л), глицина — 1088 мкмоль/л (норма 100–1060 мкмоль/л), пропионилкарнитина (C3) — 9,8 мкмоль/л (норма 0,2–6,8 мкмоль/л), C3/C2 — 0,7, снижение концентрации свободного карнитина (C0) до 2,7 мкмоль/л (норма 8–90 мкмоль/л). Анализ крови на аминокислоты и ацилкарнитины был выполнен на фоне интенсивного лечения, что затруднило интерпретацию полученных результатов, и не позволил выставить диагноз ММА, так как, помимо повышения концентрации C3, было выявлено и ложное повышение концентрации некоторых аминокислот. В этот же день на фоне лечения, включавшего перитонеальный диализ, отмечено снижение концентрации аммиака до 181 мкг/дл. В этой связи начаты энтеральное кормление смесью «Нутриген 14» (метилмалоновая и пропионовая ацидурия), кофакторная терапия цианокобаламином 1 мг/сут и карнитином 300 мг/кг/сут.

К 9-м сут жизни появились признаки отека головного мозга с критическим нарушением церебрального кровотока. К 11-м сут жизни завершена процедура перитонеального диализа в связи с прогрессированием ДВС-синдрома. На 12-е сут жизни отмечено критическое нарастание респираторных, гемодинамических, гематологических, метаболических нарушений, что повлекло за собой выраженное угнетение сердечной деятельности до асистолии. Проведен комплекс реанимационных мероприятий, без эффекта. Диагностирована биологическая смерть ребенка.

Окончательный диагноз ММА был установлен после гибели ребенка. Результат анализа мочи на органические кислоты получен постмортально. В моче резко повышены концентрации метилмалоновой кислоты — до 6292 ммоль/моль креатинина (норма 0–2 ммоль/моль креатинина) и в меньшей степени метилцитрата — до 72 ммоль/моль креатинина (норма 0–12 ммоль/моль креатинина).

При жизни ребенка образец его крови был отправлен для молекулярно-генетического исследования в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова (г. Москва). Методом массового параллельного секвенирования проведен анализ 587 ядерных генов, ассоциированных с развитием наследственных болезней обмена веществ, по результатам которого в экзоне 2 гена *MMUT* выявлена нуклеотидная вставка *chr6-49426819-T-TA; NM_000255.4:c.360dupT* (*p.Lys121fs*) в гомозиготном состоянии. Также проведена ДНК-диагностика родителей; методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру проанализирован экзон 2 гена *MMUT* с целю поиска мутации *c360dup* (*p.Lys121Ter*). У обоих родителей данный вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии.

Временная шкала

Хронология основных событий для клинического примера № 1 представлена на рис. 1.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

О пациенте

Спустя 3 мес после гибели первого ребенка у женщины наступает очередная, 3-я, беременность. На учет в женскую консультацию пациентка встала на сроке 4–5 нед. В 8 нед констатирована угроза прерывания беременности, отслойка нормально расположенной плаценты, проводилось лечение дидрогестероном с положительным эффектом. В 12 нед гестации было проведено молекулярно-генетическое исследование ворсин хориона с целью обнаружения ранее выявленной семейной мутации *c.360dupT* (*p.Lys121fs*) гена *MMUT*. В результате мутация выявлена в гомозиготном состоянии, что указывало на наличие ММА у внутриутробного ребенка. Родители приняли решение о сохранении беременности. Вторая половина беременности протекала без особенностей.

Физикальная диагностика

Роды программированные, на сроке 40–41 нед. Родился мальчик с массой тела 3390 г, длиной тела 50 см, оценкой по шкале APGAR 9/10 баллов. После рождения ребенок в сознании, мышечный тонус удовлетворительный, безусловные рефлексы новорожденного живые. Аммиак крови в 1-е сут жизни — 105 мкмоль/л (норма 64–110 мкмоль/л). Начато энтеральное кормление специализированной смесью для больных метилмалоновой ацидурией (Anamix infant MMA/PA, Nutricia) и адаптированной молочной смесью с содержанием белка 1,5 г/100 мл восстановленного продукта в соотношении смесей 1 : 1. На 2-е сут жизни зафиксировано повышение концентрации аммиака до 176 мкмоль/л, концентрации лактата — до 4,8 ммоль/л. В течение суток было сохранено кормление только лечебной смесью в сочетании с инфузией глюкозо-солевого раствора, начата дотация глицина в дозе 100 мг/кг/сут перо-

рально для усиления выведения токсического пропионилрадикала и бензоата натрия в дозе 250 мг/кг/сут перорально для связывания аммиака. На фоне проводимого лечения отмечалось снижение уровня аммиака до 96 мкмоль/л, лактата — до 4,0 ммоль/л.

В первые дни жизни ребенку проведены лабораторные тесты, подтверждающие ММА. По результатам тандемной масс-спектрометрии выявлено повышение концентрации С3 до 15,9 мкмоль/л (норма 0,13–6,8 мкмоль/л); повышение соотношения С3/С2 — 1,0 (норма < 0,22); повышение соотношения С3/С0 — 1,4 (норма < 0,185). При определении концентрации органических кислот в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией выявлено повышение метилмалоновой кислоты до 1072 ммоль/моль креатинина (норма 0–2 ммоль/моль креатинина) и глутаровой кислоты — до 5,99 ммоль/моль креатинина (норма 0–2 ммоль/моль креатинина).

Предварительный диагноз

Метилмалоновая ацидурия.

Динамика и исходы

На 3-и сут жизни ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных городской детской больницы, где наблюдался до достижения возраста 1,5 мес. При поступлении ребенок в сознании, кормление из бутылочки, обращает на себя внимание мышечная гипотония, по другим органам и системам — без особенностей. В день поступления возобновлено кормление адаптированной молочной смесью в объеме 1 : 1 с лечебной; объем питания увеличивали ежедневно до достижения уровня суммарного белка 2 г/кг/сут, на долю лечебной смеси приходилось 1,2 г/кг/сут. При такой белковой нагрузке концентрация аммиака в крови варьировала в пределах от 86 до 164 мкмоль/л (норма до 110 мкмоль/л). Концентрация лактата повышалась ступенчато, со дня поступления и до 10-х сут жизни с 4,0 до 7,1 ммоль/л (норма 0,5–2,2 ммоль/л). Значения других показателей кислотно-щелочного состояния были в пределах референсных значений: pH крови варьировал в диапазоне от 7,39 до 7,43 у.е. (норма 7,35–7,45), концентрация бикарбоната HCO3 — от 22 до 23 ммоль/л (норма 20–27 ммоль/л).

С 10-х сут жизни начата терапия карглумовой кислотой из расчета 50 мг/кг/сут с положительным эффектом — снижением концентрации лактата до 3,7 ммоль/л и последующей нормализацией до 2 ммоль/л.

В период госпитализации не удавалось добиться достаточного набора ребенком массы тела. В частности, транзиторная потеря массы тела от рождения составила 400 г (11,8%) на 3-и сут жизни, первоначальную массу ребенок восстановил на 25-е сут жизни, за 1-й мес прибавка массы тела составила 170 г. С 21-х сут жизни отмечено усиление срыгивания вплоть до рвоты фонтаном. На этом фоне зарегистрировано повышение концентрации аммиака в крови до 151 ммоль/л и лактата — до 5,1 ммоль/л. На 2-й нед жизни начата инфузионная терапия с применением глюкозо-солевого раствора, жиров и жирорастворимых витаминов, также проведена смена адаптированной молочной смеси на антирефлюксную формулу на основе картофельного крахмала. В течение всей госпитализации ребенок получал L-карнитин в дозе 100 мг/кг/сут в форме внутривенных инфузий с переходом на пероральный прием. Курс цианокобаламина (витамина B_{12}) в дозе 1 мг/кг/сут начат с 14-х сут жизни. При контрольном обследовании через 2 нед после начала терапии витамином B_{12} концентрация С3 составила 13 мкмоль/л.

С целью подтверждающей диагностики проведено молекулярно-генетическое обследование методом массового параллельного панельного секвенирования, в ходе которого в экзоне 2 гена *MMUT* выявлена дупликация *chr6-49459106-T-TA*; *NM_000255.4:c.360dupT* (*p.Lys121fs*) в гомозиготном состоянии. Эта мутация была обнаружена и у старшего сибса в гомозиготном состоянии, а также у родителей — в гетерозиготном.

Домой ребенок выписан в возрасте 1,5 мес. Прибавка массы тела к этому времени составила 300 г от первоначальной массы, длина тела увеличилась на 6 см. Общее состояние расценено при выписке как удовлетворительное. С энтеральной нагрузкой из бутылочки справляется, не срыгивает. На осмотре проявляет зрительное сосредоточение. По органам и системам — без особенностей.

В возрасте 2,5 мес ребенок госпитализирован в связи с гипертермическим синдромом (повышение температуры тела, беспокойство). В ходе проведенного обследования диагностирован острый пиелонефрит (в общем анализе мочи лейкоциты сплошь, эритроциты — 15–17 в поле зрения, белок — 1,6 г/л, бактерии ++++; в общем анализе крови лейкоцитоз — 16,7 $\times$ 10^9/л без сдвига лейкоцитарной формулы влево; по данным ультразвукового исследования — пиелоэктазия 5 мм с двух сторон). Концентрация аммиака в крови составила 72 ммоль/л (норма 21–50 ммоль/л), контроль кислотно-щелочного состояния не проведен по техническим причинам (неисправность оборудования). Помимо базового лечения, включающего диету с ограничением натурального белка, прием карглумовой кислоты, левокарнитина, глицина и цианокобаламина, в стационаре проводилась антибактериальная и инфузионная терапия глюкозо-солевым раствором. В течение недели удалось достигнуть нормализации показателей общего анализа мочи. Проведен контроль тандемной масс-спектрометрии: концентрация С3 повышена до 29,6 мкмоль/л, соотношение С3/С2 — 1,6; С3/С0 — 2,2; С3/МЕТ — 2,1 (норма < 0,45). Длительность госпитализации составила 2 нед. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии, прибавка массы тела за период нахождения в стационаре составила 400 г.

В 4 мес жизни очередная госпитализация ребенка, связанная с обнаружением изменений в общем анализе мочи (лейкоциты в большом количестве). Повышения температуры тела и ухудшения самочувствия не отмечали. Масса тела ребенка к этому времени находился в пределах референсных значений и составлял 6020 г. Ребенок хорошо удерживает голову, следит взглядом за предметами, улыбается, гулит, берет игрушку, не переворачивается. На момент госпитализации концентрация аммиака — 94 ммоль/л, лактата — 3,6 ммоль/л. Обнаружена анемия средней степени тяжести микроцитарная гипохромная (гемоглобин — 88 г/л, эритроциты — 3,85 $\times$ 10^{12}/л, MCV — 68,6 фл; MCH — 22,8 пг); концентрация железа — 24,3 мкмоль/л (норма 6,4–28 мкмоль/л), ферритина — 196 мкг/л (норма 50–200 мкг/л). По данным контрольной тандемной масс-спектрометрии концентрация С3 — 13,2 мкмоль/л, соотношение С3/С2 — 1,2; С3/С0 — 1,1; С3/МЕТ — 0,8. Концентрация витамина B_{12} повышена до 6000 нг/мл (норма 187–883 нг/мл).

Суточный объем получаемого белка в возрасте 4 мес составил 2,4 г/кг/сут, из них 1,2 г/кг/сут приходилось на специализированную смесь для больных ММА и 1,2 г/кг/с —

на молочную смесь. Продолжен прием карнитина в дозе 100 мг/кг/сут, карглумовой кислоты в дозе 50 мг/кг/сут и витамина B_{12} 1 мг 3 раза/нед. Терапия дополнена антибактериальным препаратом метронидазол из расчета 15 мг/кг/сут в течение 10 сут каждого месяца для подавления роста пропиогенной микрофлоры кишечника.

Последний осмотр ребенка проведен в возрасте 5,5 мес во время плановой госпитализации. К этому возрасту масса тела ребенка составила 7340 г (долженствующий 7390 г). Общее самочувствие удовлетворительное, ребенок на осмотре активен, эмоционален, гулит, переворачивается со спины на бок, на живот переворачивается с поддержкой. Концентрация аммиака в крови 94 мкмоль/л, лактата — 4,5 ммоль/л. Сохраняется анемия легкой степени гипохромная микроцитарная (гемоглобин — 104 г/л, эритроциты — 5,2 × 10^{12}/л, MCV — 57 фл; MCH — 20 пг). Концентрация C3 в крови — 13,2 мкмоль/л, соотношение C3/C2 — 1,0; C3/C0 — 1,0; C3/MET — 0,8. Концентрация B_{12}, так же как и в возрасте 4 мес, повышена (> 6000 пг/мл), в связи с чем кратность его применения снижена до 2 раз в неделю. В остальном лечение продолжено без изменений.

Прогноз

Выздоровление при ММА невозможно. Прогноз для жизни определяется комплексом факторов, из которых управляемыми являются своевременность начала и приверженность пациента лечению. Своевременным считается лечение, начатое до манифестации заболевания [5]. Это возможно только при проведении скрининга клинически здоровых детей либо в ходе выполнения пренатальной диагностики в семьях с ранее выявленными случаями ММА. Вместе с тем показано, что при постановке диагноза ММА в результате неонатального скрининга только половина пациентов не имеет отклонений в нервно-психическом развитии; при начале лечения после манифестации количество данных пациентов снижается до 15% [18].

Следует учитывать, что метаболическая декомпенсация может развиться даже при соблюдении лечения на фоне стрессовых для организма ситуаций, таких как респираторные и бактериальные инфекции, травмы, операции, голод, повышенная физическая нагрузка [5]. О возможном кризовом течении заболевания, о факторах, его провоцирующих, и об основных симптомах начинающегося метаболического криза необходимо информировать родителей или иных лиц, осуществляющих уход за пациентом, акцентируя их внимание на недопущении либо быстрой коррекции метаболического криза как необходимом условии благоприятного исхода.

Важным направлением работы с семьями с отягощенным анамнезом по ММА является медико-генетическое консультирование. Это имеет значение как для выявления больных и здоровых носителей генетических мутаций в семье, так и для составления программы пренатальной и преимплантационной диагностики супружеской пары. Супруги должны пройти молекулярно-генетическое обследование для выявления мутаций в генах *MMUT, MMAA, MMAB, MCEE, CD320, LMBRD, MMADHC, MMACHC*. У внутриутробного ребенка выявленные мутации определяются пренатально путем исследования ДНК ворсин хориона, клеток амниотической жидкости или плодной крови.

Временная шкала

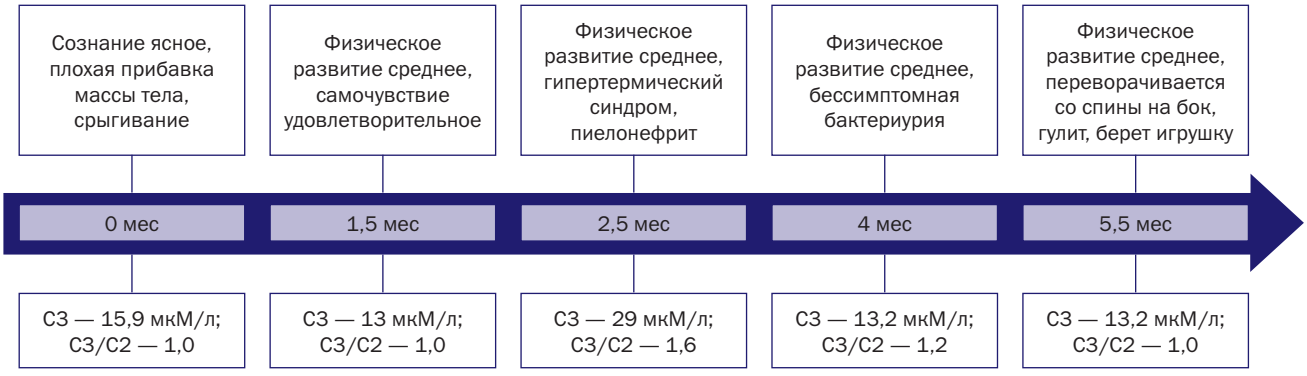
Хронология основных событий для клинического примера № 2 представлена на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ приведенных клинических случаев показал, что окно терапевтических возможностей у пациентов с ММА ограниченно. Отсутствие превентивно начатого лечения сразу после рождения может приводить к тяжелой метаболической декомпенсации и гибели ребенка [10]. Также следует учитывать, что некоторые соматические состояния (недоношенность, поражение печени) и проводимые лечебные мероприятия (парентеральное питание) могут влиять на концентрацию аминокислот и ацилкарнитинов [23]. В этой связи забор крови для определения концентрации указанных соединений необходимо провести до начала терапии. Кроме того, у всех пациентов с подозрением на органическую ацидурию, включая ММА, необходимо выполнить анализ органических кислот в моче [10]. В случае с младшим сибсом мы показали, что превентивно начатое лечение оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания, однако не приводит к нормализации профиля ацилкарнитинов [24].

Остается неясной связь между тяжестью состояния при ММА и концентрацией C3. Так, согласно данным, полученным при описании 20 пациентов с ММА, связь между концентрацией C3 и наличием неврологических нарушений отсутствует [4]. Вместе с тем нами показано, что у ребенка в клинически компенсированном состоянии концентрация C3 была выше в течение всего времени наблюдения в сравнении с более тяжелым пациентом. Кроме того, в качестве маркеров тяжести состояния при ММА можно использовать результаты динамического измерения концентрации неспецифических показателей метаболического статуса больных — лактата и аммиа-

Рис. 2. Хронология основных событий, клинический пример № 2
Fig. 2. Key events, clinical case № 2



ка [5]. Учитывая, что определение концентрации аммиака в капиллярной крови может быть выполнено с помощью портативного аммониметра, по нашему мнению, необходимо обеспечить детей с ММА аммониметрами и проводить обучение родителей их использованию. Такая поддержка позволит, как мы считаем, добиться лучшего метаболического контроля заболевания. Однако остается неясным, какие концентрации С3, лактата и аммиака следует считать допустимыми для пациентов с ММА и требуется ли уменьшение потребления натурального белка при удовлетворительном самочувствии пациента с целью полной нормализации лабораторных показателей.

В литературе представлено описание четырех случаев ММА с вариантами в локусе *c.360* гена *MMUT*, диагностированных при манифестации заболевания, во всех случаях в возрасте до 2 лет. Трое пациентов на момент их описания были живы, но имели неврологические нарушения, один ребенок умер от тяжелых неврологических осложнений и почечной недостаточности [25]. Считается, что более мягким течением отличается B_{12}-чувствительная форма ММА [5]. Вместе с тем установлено, что наряду с формой прогноз заболевания в значительной мере определяют метаболическая стабильность и отсутствие метаболических кризов [10]. Детям с частыми эпизодами метаболической декомпенсации на фоне проводимой метаболической и диетотерапии показаны трансплантация печени или комбинированная трансплантация печени и почек (в случае развития хронической почечной недостаточности) [16]. Перспективным направлением в лечении пациентов с ММА является генотерапия, которая сейчас находится на этапе разработки [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические наблюдения иллюстрируют, что пациенты с одинаковым патогенным вариантом в гомозиготном состоянии гена *MMUT* могут иметь разное клиническое течение болезни. Определяющим фактором является своевременность начала рекомендованного лечения, которое должно быть инициировано до возникновения метаболического криза и, соответственно, развития необратимых метаболических изменений. Проведение превентивной терапии с рождения возможно только в случае, если лабораторные маркеры заболевания известны раньше, чем появились его симптомы. Это реализуемо только при проведении скринингового определения необходимых метаболитов у клинически здоровых людей. Требуется дальнейшее совершенствование программы ведения пациентов с ММА с описанием допустимых лабораторных показателей.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациентов получено информированное добровольное согласие на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 23.09.2023).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representative has signed informed voluntary consent on publication of their medical data (results of diagnosis, treatment, follow-up) for scientific purpose (signed on 23.09.2023).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.В. Бугун — общий контроль и научное руководство планированием и проведением исследования.

Г.П. Богоносова — выработка концепции, написание черновика рукописи, редакционная подготовка рукописи.

Т.А. Астахова — редакционная подготовка рукописи.

Т.А. Баирова — участие в исследовании (сбор данных, сбор и анализ образцов биологических тканей и жидкостей, лабораторные исследования, инструментальная диагностика).

Н.Н. Мартынович — общий контроль и научное руководство планированием и проведением исследования.

Д.М. Барыкова — ведение больных.

Т.Ю. Белькова — обеспечение реагентами, материалами, измерительными приборами, вычислительными ресурсами или другими инструментами анализа, привлечение пациентов, доставка лабораторных образцов.

Ю.С. Ливадарова — ведение больных.

Н.И. Сысоева — ведение больных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Olga V. Bugun — general control and scientific counselling over the study planning and conducting.

Galina P. Bogonosova — concept development, writing manuscript draft, manuscript editing.

Tatyana A. Astakhova — manuscript editing.

Tatyana A. Bairova — participation in the study (data collection, collection and analysis of biological tissue and fluids samples, laboratory and instrumental diagnostics).

Natalya N. Martynovich — general control and scientific counselling over the study planning and conducting.

Darya M. Barycova — patients management.

Tatyana Y. Belkova — providing reagents, materials, measuring devices, computing resources or any other analysis tools, patients acquisition, laboratory samples delivery.

Yuliya S. Livadarova — patients management.

Nanalya I. Sysoeva — patients management.

ORCID

О.В. Бугун
https://orcid.org/0000-0002-8546-0897
Г.П. Богоносова
https://orcid.org/0000-0002-9039-2743
Т.А. Астахова
https://orcid.org/0000-0003-1427-4734
Т.А. Баирова
https://orcid.org/0000-0003-3704-830X
Н.Н. Мартынович
https://orcid.org/0000-0001-6250-750X
Т.Ю. Белькова
https://orcid.org/0000-0002-1656-9387
Ю.С. Ливадарова
https://orcid.org/0000-0003-3115-6684

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации // *Педиатрическая фармакологоия*. — 2017. — Т. 14. — № 4. — С. 258–271. — doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1757 [Baranov AA, Namasova-Baranova LS, Borovik TE, et al. Methylmalonic Aciduria in Children: Clinical Recommendations. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017;14(4):258–271. (In Russ). doi: https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1757]

2. *Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (метилмалоновая ацидемия/ацидурия):* клинические рекомендации. — 2021. [*Drugie vidy narusheniya obmena aminokislot s razvetvlennoi tsep'yu (metilmalonovaya atsidemiya/atsiduriya)*: Clinical guidelines. 2021. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/387_2. Ссылка активна на 30.01.2024.

3. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:130. doi: https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8

4. *Неонатальный скрининг* / под ред. С.И. Куцева. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. — С. 216–226. [*Neonatal'nyi skrining*. Kutsev SI, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. pp. 216–226. (In Russ).]

5. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.

6. Zhou X, Cui Y, Han J. Methylmalonic acidemia: Current status and research priorities. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2018;7(2):73–78. doi: https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01026

7. LMBR1 Domain-containing protein 1: LMBRD1. OMIM *612625. In: *OMIM*: Official website. Available online: https://www.omim.org/entry/612625?search=lmbrd1&highlight=lmbrd1. Accessed on January 30, 2024.

8. Metabolism of cobalamin associated D; MMADHC. OMIM *611935. In: *OMIM*: Official website. Available online: https://www.omim.org/entry/611935?search=mmadhc&highlight=mmadhc. Accessed on January 30, 2024.

9. Metabolism of cobalamin associated C; MMACHC. OMIM *609831. In: *OMIM*: Official website. Available online: https://www.omim.org/entry/609831?search=mmachc&highlight=mmachc. Accessed on January 30, 2024.

10. Forny P, Horster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(3):566–592. doi: https://doi.org/10.1002/jimd.12370

11. Байдакова Г.В, Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ // *Российский журнал детской гемтологии и онкологии*. — 2018. — Т. 3. — № 5. — С. 96–105. — doi: https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105 [Baydakova GV, Ivanova TA, Zakharova EYu, Kokorina OS. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of inherited metabolic diseases. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(3):96–105. (In Russ). doi: https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105]

12. Немчинова Н.В., Баирова Т.А., Бельских А.В. и др. Оценка референсных интервалов ацилкарнитинов у новорождённых Сибири // *Acta biomedical scientifica*. — 2022. — Т. 7. — № 5-1. — С. 86–99. — doi: https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-1.10 [Nemchinova NV, Bairova TA, Belskikh AV, et al. Assessment of reference intervals of acylcarnitines in newborns in Siberia. *Acta biomedical scientifica*. 2022;7(5-1):86–99. (In Russ). doi: https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-1.10]

13. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, et al. Reduction of the false positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second tier tests: The Mayo Clinic experience (2004–2007). *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(4):585–592. doi: https://doi.org/10.1007/s10545-007-0691-y

14. Garilov DK, Piazza AL, Pino G, et al. The combined impact of CLIR post-analytical tools and second tier testing on the performance of newborn screening for disorders of propionate, methionine, and cobalamin metabolism. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(2):33. doi: https://doi.org/10.3390/ijns6020033

15. Held PK, Singh E, Schwoerer JS. Screening for Methylmalonic and Propionic Acidemia: Clinical Outcomes and Follow-Up Recommendations. *Int J Neonatal Screen*. 2022;8(1):13. doi: https://doi.org/10.3390/ijns8010013

16. Pillai NR, Stroup BM, Poliner A, et al. Liver transplantation in propionic and methylmalonic acidemia: A single center study with literature review. *Mol Genet Metab*. 2019;128(4):431–443. doi: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.11.001

17. Chander RJ, Venditti CP. Gene Therapy for Methylmalonic Acidemia: Past, Present, and Future. *Hum Gene Ther*. 2019;30(10):1236–1244. doi: https://doi.org/10.1089/hum.2019.113

18. Liang L, Ling S, Yu Y, et al. Evaluation of the clinical, biochemical, genotype and prognosis of mut-type methylmalonic acidemia in 365 Chinese cases. *J Med Genet*. 2023;61(1):8–17. doi: https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108682

19. Воронин С.В., Куцев С.И. Неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: вчера, сегодня, завтра // *Неонатология: новости, мнения, обучения*. — 2022. — Т. 10. — № 4. — С. 34–39. — doi: https://doi.org/10.33029//2308-2402-10-4-34-39 [Voronin SV, Kutsev SI. Neonatal screening for hereditary diseases in Russia: yesterday, today, and tomorrow. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022;10(4):34–39. (In Russ). doi: https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-4-34-39]

20. Алексеенко А.С., Зенкина О.Ю. Метилмалоновая ацидурия у ребенка // *Российский педиатрический журнал*. — 2020. — Т. 23. — № 6. — С. 389–390. [Alekseenko AS, Zenkina OYu. Methylmalonic aciduria in a child. *Russian Pediatric Journal*. 2020;23(6):389–390. (In Russ).]

21. Ломтева Н.А. Клинический вариант течения метилмалоновой ацидемии // *Новая наука в интерпретации современного образовательного процесса*. — Казань; 2017. — С. 312–315. [Lomteva NA. Klinicheskii variant techeniya metilmalonovoi atsidemii. In: *Novaya nauka v interpretatsii sovremennogo obrazovatel'nogo protsessa*. Kazan; 2017. pp. 312–315. (In Russ).]

22. Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Ливадарова Ю.С. и др. Клинический случай метилмалоновой ацидемии // *Байкальский медицинский журнал.* — 2023. — Т. 2. — № 1. — С. 40–49. — doi: https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-40-49 [Tkachuk EA, Barykova DM, Livadarova YuS, et al. Clinical case of methylmalonic acidemia. *Baikal Medical Journal*. 2023;2(1):40–49. (In Russ). doi: https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-1-40-49]

23. Adhikari A, Gallagher R, Wang Y, et al. The role of exome sequencing in newborn screening for inborn errors of metabolism. *Nat Med*. 2020;26(9):1392–1397. doi: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0966-5

24. Han B, Nie W, Sun M, et al. Clinical presentation, molecular analysis and follow-up of patients with mut methylmalonic acidemia in Shandong province, China. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):148–154. doi: https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.07.004

25. Şeker Yılmaz B, Kor D, Bulut FD, et al. Clinical and molecular findings in 37 Turkish patients with isolated methylmalonic acidemia. *Turk J Med Sci.* 2021;51(3):1220–1228. doi: https://doi.org/10.3906/sag-2001-72