

Попова Марина Владимировна, ассистент кафедры неонатологии и педиатрии Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, врач-невролог отделения реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО ВОДКБ №1, г. Воронеж

Гурова Виктория Константиновна, ординатор кафедры неонатологии и педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДУРИИ II ТИПА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Аннотация: В статье представлен клинический случай глутаровой ацидурии II типа у доношенного новорожденного мальчика с ранней манифестацией в виде метаболического криза ацидоза, полиорганных дисфункций на фоне реализации врожденной инфекции. В данном клиническом наблюдении у ребенка на фоне проводимого этиопатогенетического лечения отмечается стабилизация общего состояния.

Ключевые слова: новорожденный, наследственные заболевания, глутаровая ацидурия II типа, множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот.

Список сокращений:

ГА- глутаровая ацидурия

ИВЛ- искусственная вентиляция легких

ОРИТ- отделения реанимации и интенсивной терапии

УЗИ- ультразвуковое исследование

ВЖК- внутрижелудочковое кровоизлияние

ОРВИ- острая респираторная вирусная инфекция

ПИТ- палата интенсивной терапии

КОС- кислотно-основное состояние

ЦНС- центральная нервная система

Глутаровая ацидурия II типа (множественная недостаточность ацил-КоА-дегидрогеназы, ГА II; МКБ-10: E71.3) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением обмена аминокислот и жирных кислот [1], относится к группе заболеваний FAOD (Fatty acid oxidation disorders). FAOD— группа моногенных заболеваний, связанных с нарушением митохондриального β -окисления и транспорта карнитина и жирных кислот в митохондриях.

Для всех FAOD характерно нарушение продукции энергии. Болезнь развивается при недостатке специфических митохондриальных ферментов: электрон-переносящего флавопротеина (ETF) и ETF-дегидрогеназы (ETF-QO). Дефицит любого из этих ферментов приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях токсичных метаболитов, в данном случае глутаровой кислоты, обуславливающих повреждение внутренних органов. Основные клинические симптомы варьируют от тяжелых метаболических нарушений в неонатальном периоде до легкого течения у детей и взрослых. Развиваются или усиливаются клинические симптомы на фоне катаболических состояний, например, при интеркуррентных инфекциях или голодании. Наиболее часто затрагиваются органы, для которых жирные кислоты служат основным источником энергии, такие как сердце и скелетные мышцы. Выделяют раннюю (неонатальную) ГА II и форму с поздним началом.



Первая, в свою очередь, может сопровождаться наличием врожденных пороков развития. Кроме того, различают рибофлавин-резистентную и рибофлавин-чувствительную формы.

Неонатальная форма с врожденными пороками манифестирует в первые 24 часа жизни младенца. Она сопровождается тяжелым метаболическим ацидозом, гипогликемией, гипотонией мышц, увеличением печени и почек. Ее отличительными чертами являются врожденные пороки развития внутренних органов, лицевые аномалии, а также специфический запах «потных ног».

Неонатальная форма без сопутствующих врожденных пороков проявляет себя в течение первых 48–72 часов жизни, имеет аналогичную клиническую картину, что и при первой форме, а также поражение сердца и печени. Однако нет пороков развития других органов и лицевых аномалий. Поздняя форма может дебютировать как в детстве, так и во взрослом возрасте. Течение болезни носит волнообразный характер. Возможны острые приступы, которые сопровождаются рвотой, гипогликемией, метаболическим ацидозом, поражением печени, и хроническое течение, когда наблюдается мышечная слабость, утомляемость, боль в мышцах, снижение толерантности к физической нагрузке.[1]

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

Материал и методы

На базе БУЗ ВО «Борисоглебской РБ» и БУЗ ВО «ВОДКБ №1» (Воронеж) оказывали помощь новорожденному мальчику с глутаровой ацидурией II типа. Ребенку проводили клинические и инструментальные обследования, а также комплексное лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в отделении патологии новорожденных и недоношенных (ОПНИН №3).

Клиническое наблюдение:

Основной диагноз: 1. Глутаровая ацидурия II тип (E71.3). 2. Перинатальное токсико-метаболическое, гипоксическое - ишемическое, геморрагическое (ВЖК 1 степени с 2 сторон) поражение ЦНС, тяжелое, синдром двигательных нарушений (тетрапарез). Дисфагия. Нарушение корковых функций. Кистозная энцефаломалация (по данным МРТ головного мозга) (P91.0).

Осложнения основного: Синдром полиорганной недостаточности (почечная, печеночная, дыхательная). Инфаркт печени (K75.3).

Сопутствующий диагноз: Ретинальные кровоизлияния. Ангиопатия сетчатки (H35.8). Врожденная инфекционная болезнь неуточненная (пневмония) (P37.9). Кандидурия (P37.5). Открытое овальное окно. НК0 (P29.8). Транзиторная гипераммониемия, гипогликемия, гиперкалиемика (купированы). Состояние после ишемического инфаркта печени.

Анамнез:

Пациент Н, 2.5 месяца. Ребенок от 5 беременности (1-4 роды, 4 ребенок умер в возрасте 2 суток), протекавшей на фоне ОРВИ (ринит) во 2 половине, анемии, гестационного сахарного диабета. Роды в сроке 39 недель 5 дней путем кесарева сечения. Данных об околоплодных водах нет, обвития пуповины нет. Масса при рождении 3060г, длина тела 52 см, окружность головы 30 см. Оценка по шкале Апгар 8/10 баллов. Реанимационные мероприятия в родильном зале не проводились. Из родильного зала переведен в детское отделение. Через 24 часа состояние ребенка ухудшилось за счет появления симптомов дыхательной и сердечной недостаточности, ребенок переведен в реанимационное отделение. Статус перед переводом в ПИТ: общее состояние стабильно тяжелое. ЧСС=80 в мин, ЧДД=50 в мин, SaO₂=50%. В реанимационном отделении произведена интубация трахеи, начата респираторная терапия- ИВЛ. Проводилась инфузия кардиотоников, вазопрессоров,



седативная, антибактериальная терапия. На фоне проводимого лечения состояние ребенка с отрицательной динамикой за счет прогрессирования метаболических нарушений, полиорганной недостаточности. В возрасте 1 суток 22 часов жизни для дальнейшего лечения и обследования ребенок транспортирован в БУЗ ВО «ВОДКБ№ 1» ОРИТ.

При поступлении в реанимационное отделение ВОДКБ№1 состояние крайне тяжелое. Уровень сознания-кома I в соответствии со шкалой Full Outline of UnResponsiveness (FOUR): 7 баллов. Без сознания. Судорог нет. Зрачки широкие, D=S, фотореакция вялая. Роговичный рефлекс вызывается. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, эластичные. Видимые слизистые розовые, влажные. Проводится ИВЛ. Аускультативно дыхание ослабленное с двух сторон, выслушиваются проводные хрипы. Гемодинамика стабилизировалась на фоне кардиотонической терапии (адреналин 0.4мкг/кг/мин). Симптом «бледного пятна» 10 секунд, АД 68/45 мм.рт.ст. ЧСС= 78 ударов в минуту. Живот не вздут, мягкий. Печень выступает на +3 см из под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Мочится адекватно по мочевому катетеру, моча светлая.

В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз ($22,9 \cdot 10^9/\text{л}$), моноцитоз (21,4 %), повышение СРБ (9.8 мг/л). В общем анализе мочи глюкозурия, протеинурия. В биохимическом анализе крови повышение уровня трансаминаз, мочевины, креатинина, КФК, гиперкалиемия. Уровень аммиака крови 266мкмо/л, резко повышен. Коагулограмма - удлинение времени АЧТВ. КОС: компенсированный метаболический ацидоз, гипогликемия (2.1ммоль/л), гиперлактатемия (7.7ммоль/л). На рентгенограмме органов грудной клетки нельзя исключить начало пневмонии, вероятно наличие минимального количества выпота в правой плевральной полости.

По данным нейросонографии УЗ признаки ишемически-геморрагического поражения головного мозга, ВЖК I с двух сторон, дилатации cisternamagna.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены диффузные изменения печени, селезенки, гепатоспленомегалия, дилатация печеночных вен, азробиния, диффузные изменения паренхимы почек, увеличение надпочечников, асцит.

ЭКГ: Синусовый ритм. ЭОС отклонена резко вправо. Усиление активности правых камер. Изменение периода реполяризации.

ЭХО-кардиография: Открытое овальное окно. Дилатация правых полостей сердца. Остальные параметры сократимости в норме.

Осмотр офтальмолога: ретинальные, субконъюнктивальные кровоизлияния.

Осмотр невролога: Церебральная ишемия II степени, ВЖК I нетравматическое с двух сторон, синдром угнетения.

Иммуноферментный анализ на антитела к цитомегаловирусу: IgM(-) отрицательный, IgG(+) положительный к- 3,6. Антитела к токсоплазме IgM(-), отрицательный, IgG(+) положительный 150 МЕ/мл. Вирусологическое исследование крови (ПЦР): цитомегаловирус качественно-отрицательный, Эпштейн-Барр вирус качественно-отрицательный, вирус герпеса 6 типа качественно отрицательный.

По шкале SOFA, адаптированной к периоду новорожденности, соответствует 11 баллам, то есть достоверное наличие множественных органых дисфункций.

Проводимое лечение: ИВЛ в режиме SIMV. Параметры: f 50; P_{ip} 26; P_{exp} 6; T_i 0,4; FiO₂ 0,4. Продолжена антибактериальная терапия (Ампициллин, Нетилмицин в возрастных дозировках). Частичное парентеральное питание, растворами глюкозы, аминовена 10%, СМОФлипида 20%, калия хлорида 4%, магния сульфата 0.25%, виталипида, кальция глюконата 10%. Энтеральное питание адаптированной молочной смесью Нутрилак-1 с постепенным увеличением объема. Вазопрессорная терапия адреналин 0.1%. Седативная



терапия: мидазолам 0.5%, элзепам 0.1%. Метаболическая терапия: аскорбиновая кислота, витамины В6, В12. Терапия гипераммониемии: бензоат натрия. Гепарин 100ед/сутки (с целью профилактики ДВС- синдрома и других нарушений свертывающей системы крови).

На фоне проводимой терапии состояние ребенка расценивалось как стабильно тяжелое за счет дыхательной недостаточности и угнетения ЦНС, с положительной динамикой в виде купирования симптомов полиорганной недостаточности, восстановления уровня сознания. На 5 сутки ребенок в сознании, вял. В неврологическом статусе определяется диффузная мышечная атония, выраженное угнетение врожденных рефлексов, в том числе сосательного и глоточного. Кормление осуществляется через назогастральный зонд. Кожные покровы бледно-розовые. Отеков нет. Слизистые чистые, розовые, влажные. ЧСС 154 в минуту, АД 91/45(58) мм.рт.ст. Аускультативно дыхание ослаблено, ритмичное. Диурез адекватный. Отменена кардиотоническая терапия. Респираторная поддержка в прежнем режиме. Проводится расширение энтерального питания. В биохимическом анализе крови на протяжении всего лечения сохраняется повышенный уровень трансаминаз, мочевины, креатинина, КФК, уровень аммиака с тенденцией к снижению. Нормализация показателей КОС. Нормогликемия.

Продолжена плановая терапия, наблюдение в динамике, контроль и коррекция КОС.

В связи с адекватными паттернами собственного дыхания, а так же «легких» параметров ИВЛ, на 9 сутки жизни произведена экстубация трахеи, перевод ребенка на самостоятельное дыхание.

С учетом положительной динамики состояния, стабилизации гемодинамических показателей, ребенок для дальнейшего лечения переведен в профильное отделение ОПНиН №3.

Состояние тяжелое, за счет симптомов угнетения ЦНС. В сознании, вял. Мышечный тонус диффузно снижен во всех группах мышц. Судорог нет. Зрачки средней величины, D=S, реакция на свет достаточная. Кожные покровы розовые, выявляются участки шелушения на туловище, верхних и нижних конечностях. Видимые слизистые чистые, влажные, налета нет. Дыхание самостоятельное эффективное, ритмичное без участия вспомогательной мускулатуры, ЧДД=50/мин. Аускультативно в легких дыхание ослабленное с двух сторон, выслушиваются проводные и влажные хрипы. Тоны сердца ритмичные, ясные. Гемодинамика: АД- 67/35мм.рт.ст., ЧСС- 126 в минуту. Живот не вздут, мягкий, безболезненный, перистальтика активная. Печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Энтеральное питание усваивает, сосет из рожка очень вяло, поперхивается, периодически срыгивает. Ребенок нуждается в дальнейшем динамическом наблюдении.

Проведена рентгенография органов грудной клетки в динамике. На рентгенограмме в прямой проекции пневматизация легочных полей равномерная. Легочный рисунок сгущен медиально за счет периваскулярных изменений. Очагово-фильтративные изменения не выявлены. Куполы диафрагмы обычно расположены, четкие. Синусы свободны. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечается положительная динамика в виде отсутствия очагово-инфильтративных изменений.

По данным нейросонографии сохраняются УЗ признаки незрелости, гипоксически - ишемического поражения головного мозга, диффузных изменений головного мозга, ликвородинамических нарушений, дилатации боковых желудочков.

Проведена электроэнцефалография - эпилептиформная активность не зарегистрирована.

Общий анализ крови в пределах нормы, в биохимическом анализе крови отмечался повышенный уровень КФК и щелочной фосфатазы.



Общий анализ мочи в пределах нормы.

При проведении микробиологического исследования мочи выявлена кандидурия, микрофолоры ротовой полости обнаружен массивный рост *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, а так же грибов рода *Candida albicans*.

Выполнена коррекция антибактериальной терапии: с учетом чувствительности по результатам бактериологического мониторинга назначен: цефоперазон сульбактам 170мг*3р/с, отменен цианкобаламин, пиридоксин. Противогрибковая терапия Тифлюксан внутривенно. Обработка зева раствором Кандида 1%, биопрепараты, бифидумбактерин. Учитывая выраженное снижение мышечного тонуса, угнетение физиологических рефлексов, наличия признаков гипоксических изменений, нарушения ликвородинамики по данным УЗИ головного мозга, с целью улучшения нейро-метаболических процессов в ЦНС, энергокоррекции, в лечение добавлен цитофлавин 6,8 мл в/в капельно №7, с дальнейшим применением per os. Так же в лечение добавлен левокарнитин в дозе 60мг *2 раза в сутки внутрь постоянно.

При повторном ультразвуковом исследовании внутренних органов в 6,7,8 сегментах печени выявлено образование с неровными, нечеткими контурами, гиперэхогенное, неоднородной структуры, неправильной формы, размерами около 52*23*31мм (гематома печени?). Ребенок был осмотрен дежурным хирургом, на момент осмотра острой хирургической патологии ОБП, требующей неотложной операции нет. Осмотрен онкологом, патологии не обнаружено. Рекомендовано МРТ ОБП с внутривенным контрастированием.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обнаружены МР - признаки формирования очагов кистозной энцефаломалиции в лобных долях, теменно-затылочных, задне-височных областях; очагов мелких кровоизлияний в подострой стадии в лобных долях; изменения МР сигнала клюва, колена и валика мозолистого тела, вероятнее, за счет метаболических, электролитных изменений; гипоплазии нижних отделов червя мозжечка с विकарным расширением мозжечково - мозговой цистерны.

Данные МРТ брюшной полости: МР - признаки инфаркта в задних отделах правой доли печени (6,7,8 сегменты.)

Повторная консультация окулиста: Ангиопатия сетчатки, угроза ЧАЗН.

По результатам первого расширенного неонатального скрининга, выявлены патогенные варианты в гене EFTFDH. Расширенный неонатальный скрининг был набран повторно, получен результат тандемной масс- спектрометрии.

Таблица 1

Исследование методом тандемной масс-спектрометрии, материал – кровь

Название	Норма	Значение мкМ/л
Ratio (C14+C14:1+ C16:1)/C0	0-0,045	0,067
AC C5	0-1	2,123

Заключение: по результатам исследования выявлено повышение концентрации додеканоилкарнитина (C12), миристоилкарнитина (C14), тетрадеканоилкарнитина (C14:1), изобутил-/ бутирилкарнитина (C4) и изовалерил-/2 метилбутирилкарнитина (C5). Данные изменения могут наблюдаться при глутаровой ацидурии тип 2 (множественной недостаточности ацил-КоАдегидрогеназ).

Результаты дополнительной диагностики методом массового параллельного панельного секвенирования.

Заключение: в 6 экзоне гена EFTFDH выявлен описанный ранее как патогенный (HGMD_IDCM024520) миссенс-вариант с. 652G>A/ р. Asp218Asn (chr4: 158690393G>A) в гомо-/гемизиготном состоянии.



Патогенные варианты в гене ETFDH приводят к развитию глутаровой ацидурии 2 типа (аутосомно-рецессивный тип наследования).

На основании сопоставления полученных результатов анализа крови (ТМС) в лаборатории ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва) на основе клинической картины ребенку выставлен диагноз: Наследственные заболевания обмена веществ. Глутаровая ацидурия II типа (множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ).

На основании полученных данных проведенного генетического исследования, произведена коррекция этиопатогенетической терапии путем подключения вышеуказанных препаратов. В состоянии ребенка наблюдается стойкая положительная динамика в виде нарастания массы тела, оживления рефлексов врожденного автоматизма, повышения мышечного тонуса и спонтанных активных движений, появления фиксации взгляда и кратковременного слежения за предметами, улучшения координации сосания и глотания, активации акта сосания.

В возрасте 1 месяца 7 дней мальчик был выписан домой под наблюдение амбулаторного - поликлинического звена. Масса тела при выписке 4250г (+1190г от массы тела при рождении). Назначена терапия Левокарнитин 30% в дозировке 60 мг (0,2мл)* 2 раза в сутки внутрь, Рибофлавин 100 мг в сутки внутрь длительно. Рекомендована плановая госпитализация через 1 месяц или при ухудшении состояния. Так же назначена повторная консультация генетика через 1 месяц.

По истечении 2 недель мальчик был экстренно госпитализирован с подозрением на пилороспазм. Поступил в отделение с жалобами на отказ от еды и обильные срыгивания. Ребенок в сознании, вялый. Двигательная активность снижена. На высоте плача отмечалось кратковременное апноэ. Взор фиксирует, следит не уверенно. Судорожная готовность. Кожные покровы «мраморные», чистые. Видимые слизистые розовые, чистые влажные. Аускультативно дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Произведено ультразвуковое исследование желудка, без патологии. При ультразвуковом исследовании почек и печени отмечены очаговые изменения печени (кровоизлияния в стадии кальцификации). Осмотрен хирургом, патологии не выявлено.

В общем анализе крови выявлено снижение гемоглобина, в биохимическом анализе повышен уровень холестерина, гамма-глутамилтранспептидазы и снижено сывороточное железо.

Консультация офтальмолога в динамике, патологии не выявлено.

При проведении УЗИ головного мозга визуализируются ликвородинамические нарушения, вентрикуломегалия, участки кистозной дегенерации в лобно-височной области с двух сторон, участки ишемии в таламусах с двух сторон.

Проведена электроэнцефалография, выявлены значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Нарушения функционального созревания мозговых структур. Локальная эпилептиформная активность в виде острых волн в лобно-центральной областях правого полушария.

Консультирован врачом-генетиком - диагноз глутаровая ацидурия II тип. Тяжелая неонатальная форма без врожденных аномалий. Риск генетический-25%, высокий. Прогноз неблагоприятный.

Рекомендовано кормление через 2-2,5 часа (без ночных перерывов) смесью для недоношенных детей. Во время кризов парентеральное введение декстрозы для купирования гипогликемии и подавления липолизиса, бензоата натрия для купирования гипераммониемии.



За время пребывания в стационаре у ребенка клинически определяемых судорог не отмечалось.

В стационаре начато лечение железодефицитной анемии препаратом Мальтофер в дозировке 10 капель 1 раз в сутки. Продолжена поддерживающая терапия генетического заболевания с учетом рекомендаций МГЦ имени академика Н.П. Бочкова.

Окончательный диагноз на момент выписки из стационара: Глутаровая ацидурия II тип (E71.3). Тяжелая неонатальная форма без врожденных аномалий. Синдром двигательных нарушений, вегето - висцеральная дисфункция, вследствие перинатального гипоксически - геморрагического поражения центральной нервной системы. Спастический тетрапарез. Псевдобульбарный синдром. Субклиническая эпилептиформная активность (G96.8). Железодефицитная анемия легкой степени.

Обсуждение:

Таким образом, программа расширенного неонатального скрининга, вступившая в силу с 1 января 2023 года согласно приказу министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 декабря 2022 г. N 808н является единственным доказанным и быстрым способом прижизненной диагностики орфанных заболеваний. Расширенный неонатальный скрининг - это огромный прорыв, позволяющий начать лечение на ранних стадиях и избежать развития осложнений, связанных, как правило, с тяжелым течением данной группы заболеваний.

В данном клиническом случае эффективность лечения определяется формой заболевания и сроком начала терапии. Если терапия начинается после развития серьезного неврологического дефицита, то полного регресса симптоматики, как правило, не происходит, но наблюдается улучшение общего состояния.

Список литературы:

1. // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2021. – URL: https://www.genokarta.ru/disease/Glutarovaya_aciduriya_II_tipa. [1]
2. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГЛУТАРОВОЙ АЦИДЕМИИ II ТИПА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА // Научный журнал КубГАУ [Электронный ресурс]. - Краснодар: КубГАУ Выпуск: 2020 / #67(1) УДК 616-008.9-053.3:612.015.1 Авторы: Модель Г.Ю. Токовая И.А. Шишкова М.С.
3. Клинические рекомендации НАРУШЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО β -ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ
4. 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.
5. Сайфуллина Е.В., Магжанов Р.В., Давлетова А.И., Марданова А.К., Тимофеева Е.А., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Два клинических случая глутаровой ацидурии I типа в Республике Башкортостан. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2020; 14(2): 88–92.
6. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Петрухин АС. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению (2-е изд., переработанное и дополненное) / М.: Литтерра, 2017.

