

Введение

Наследственные заболевания нервной системы занимают важное место в педиатрической неврологии наряду с эпилепсией, перинатальной патологией, воспалительными и онкологическими заболеваниями. Наследственные нарушения метаболизма, или наследственные болезни обмена веществ (НБО) — один из обширных классов наследственных моногенных заболеваний человека, и на сегодняшний день к НБО относят более 500 нозологических форм. Термин «*нарушение обмена веществ*» (врожденные ошибки метаболизма, англ. — *inborn errors of metabolism*) был предложен в начале XX в. британским врачом Арчибалдом Гародом (1857–1936), который известен благодаря разработанной им классической концепции метаболического блока как основы патогенеза наследственных нарушений обмена веществ. На сегодняшний день известно, что подавляющее большинство этих заболеваний обусловлены мутациями в генах, кодирующих ферменты, но также в этот класс включены некоторые дефекты транспортных и сигнальных белков. Согласно биохимической классификации НБО разделены на 22 группы в зависимости от типа поврежденного метаболического пути (аминоацидопатии, органические ацидурии, нарушения углеводного обмена и т.д.) или с учетом его локализации в пределах определенного компартмента клетки (лизосомные, пероксисомные и митохондриальные болезни).

Клинические проявления НБО разнообразны и зависят от ведущего механизма патогенеза, метаболической значимости пораженного пути и тканеспецифичности ферментного блока.

За последние десятилетия пересмотрены клинические, биохимические и молекулярно-генетические классификации НБО, открыты новые нозологические формы, разработаны подходы к их диагностике, а для некоторых заболеваний — эффективные методы терапии.

Детские неврологи и педиатры часто сталкиваются с необходимостью дифференциальной диагностики этих заболеваний, так как большинство НБО дебютируют в детском возрасте и в 50% случаев сопровождаются пора-

жением нервной системы. Установить точный диагноз НБО при этом довольно трудно. Это связано с тем, что данные заболевания встречаются в популяции крайне редко, с достаточно большим числом нозологических форм, выраженным клиническим полиморфизмом, наличием атипичных форм, большим числом гено- и фенкопий. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев НБО не имеют отличительных фенотипических признаков, а первые симптомы заболевания, как правило, неспецифичны: задержка физического развития, нарушения вскармливания, эпизоды сонливости и вялости.

Универсального теста, позволяющего исключить все НБО, не существует, поэтому заподозрить нарушения из этой группы заболеваний и отправить пациента на специфическое лабораторное обследование — одна из основных, хотя и непростых задач врача-клинициста. При этом ранняя диагностика заболеваний дает возможность применять эффективные методы лечения, которые бывают мало- или безуспешными на более поздних стадиях патологического процесса, и кроме того, правильный окончательный диагноз необходим для медико-генетического консультированияотягощенной семьи.

Необходимым условием для точной, быстрой диагностики НБО служит тесное сотрудничество практикующих врачей всех специальностей, развитие и поддержание качественной лабораторной службы.

В данном руководстве приводится описание наиболее распространенных НБО, протекающих с преимущественным поражением нервной системы у детей, — нейрометаболических заболеваний.

Глава 1

Органические ацидурии и аминокислородопатии

Термин «органическая ацидемия» (ОА), или «органическая ацидурия», относится к группе заболеваний, которые характеризуются повышенной экскрецией органических кислот с мочой. Большинство этих заболеваний возникают в результате нарушения определенной стадии катаболизма аминокислот. Многие из ОА — ферментопатии.

Самая распространенная группа среди этих заболеваний — нарушения катаболизма разветвленных аминокислот и лизина. Эта группа включает лейциноз (болезнь с запахом кленового сиропа мочи), изовалериановую, пропионовую, метилмалоновую ацидурию, недостаточность 3-метил-КоА-карбоксилазы, недостаточность 3-гидрокситриметил-глутарил-КоА-лиазы, недостаточность кетотиолазы и глутаровую ацидурию тип I.

Пациенты с органическими ацидуриями обычно рождаются с хорошими оценками по шкале Апгар, весо-ростовыми показателями. Заболевания могут манифестировать с 1-й недели до 1-го года жизни, гораздо реже встречаются формы с более поздним дебютом. Клинические проявления классических, ранних форм ОА характеризуются острым началом с развитием симптомов метаболической декомпенсации: нарушения вскармливания, рвота, нарушения сознания до степени угнетения и комы, эпилептических приступов, изменения мышечного тонуса.

При поздней манифестации ОА симптомы включают нарушения психоречевого развития, атаксию, различные очаговые неврологические симптомы, синдром Рейе, повторные приступы необъяснимого кетоацидоза или различные психиатрические расстройства.

Выявление у ребенка тяжелого метаболического ацидоза в первые дни жизни позволяет заподозрить заболевания из группы ОА. Некоторые заболевания из группы

ОА не сопровождаются выраженными метаболическими нарушениями, а проявляются преимущественно неврологической симптоматикой (глутаровая ацидурия тип I, болезнь Канаван).

Основные подходы к лабораторной диагностике нарушений обмена аминокислот и органических кислот

Для определения органических кислот применяют разнообразные хроматографические методы — высокоэффективную жидкостную хроматографию, хромато-масс-спектрометрию, тандемную масс-спектрометрию (ТМС). Более 250 различных органических кислот и глициновых конъюгатов возможно обнаружить в образце мочи. Их концентрация зависит от диеты, приема лекарственных препаратов и некоторых других физиологических причин. Известно около 65 НБО, которые характеризуются специфичным профилем органических кислот. Относительно небольшое количество органических кислот являются высокоспецифичными, и их наличие в больших концентрациях в моче позволяет точно установить диагноз. Сукцинилацетон при тирозинемии тип 1, N-ацетил-аспартат при болезни Канаван, мевалоновая кислота при мевалоновой ацидурии. Однако в подавляющем большинстве случаев диагноз НБО на основании только анализа органических кислот мочи установить довольно трудно, и требуется проведение дополнительной, подтверждающей диагностики. Концентрация органических кислот при НБО характеризуется достаточно широким диапазоном — от повышения их уровня в несколько сотен раз до незначительного превышения, близкого к нормальному.

Одним из перспективных направлений в развитии программ диагностики НБО служит применение методов, позволяющих количественно определять множество метаболитов, являющихся маркерами разных групп НБО. К таким методам относится ТМС. Для трех наиболее обширных групп НБО (нарушений обмена аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального β -окисления) ТМС применяется в качестве первого этапа диагностики.

Органические кислоты, образующие ацилкарнитиновые эфиры можно количественно определять методом ТМС (табл. 1). Ряд показателей высокоспецифичные, но многие повышаются при нескольких наследственных нарушениях метаболизма, поэтому подтверждающая диагностика, сопоставление клинических и лабораторных данных крайне важны для точной верификации диагноза. Например, повышение концентрации пропионилкарнитина (C3) может свидетельствовать о пропионовой ацидурии, метилмалоновой ацидурии, недостаточности витамина B₁₂, недостаточности кобаламина C, D или F.

Таблица 1.

Нарушения обмена аминокислот, органических кислот и дефектов митохондриального β-окисления, выявляемые методом ТМС

Изменение концентрации метаболитов	Заболевание
Аминокислоты	
Аргинин ↑	Аргининемия/недостаточность аргиназы
Цитруллин ↑	Цитруллинемия тип 1, аргининантарная ацидурия
Цитруллин ↓	Недостаточность орнитинтранскарбамилазы, недостаточность карбамоилфосфатсинтазы, недостаточность N-ацетилглутаматсинтазы
Глицин ↑	Некетотическая гиперглицинемия, пропионовая ацидурия
Лейцин/изолейцин ↑ валин ↑	Болезнь с запахом кленового сиропа мочи (лейциноз)
Метионин ↑	Гомоцистинурия
Орнитин ↑	Гиперорнитинемия-гипераммониемия-гомоцитруллинемия, складчатая атрофия сетчатки
Фенилаланин ↑	Фенилкетонурия
Тирозин ↑	Тирозинемия тип 1
Ацилкарнитины	
C0 ↓ тотальное снижение ацилкарнитинов	Нарушение транспорта карнитина

Окончание таблицы 1.

Изменение концентрации метаболитов	Заболевание
C0 ↑ C16 ↓ C18:1 ↓ C18:2 ↓	Недостаточность карнитинпальмитоил трансферазы тип I
C0 ↓ C16 ↑ C18:1 ↑ C18:2 ↑	Недостаточность карнитинпальмитоил трансферазы тип II
C0 ↓ C16 ↑ C18:1 ↑ C18:2 ↑	Недостаточность карнитин/ацилкарнитинтранслоказы
C10 ↑ C10:1 ↑ C6 ↑ C8 ↑	Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C10 ↑ C12 ↑ C14 ↑ C16 ↑ C18 ↑ C4 ↑ C5 ↑ C6 ↑ C8 ↑	Глутаровая ацидемия тип II
C10:2 ↑	Недостаточность 2,4-диеноил-КоА-редуктазы жирных кислот
C14 ↑ C14:1 ↑ C14:2 ↑ C16:1 ↑	Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C16OH ↑ C18OH ↑ C18:1OH ↑ C16:1OH ↑	Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C3 ↑	Пропионовая ацидурия, метилмалоновая ацидурия
C3 ↑ C4DC ↑	Метилмалоновая ацидурия
C3DC ↑	Малоновая ацидемия
C4 ↑	Недостаточность изобутирил-КоА-дегидрогеназы, недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
C5 ↑	Изовалериановая ацидурия, недостаточность 2-метилбутирил-КоА-дегидрогеназы
C5OH ↑	Недостаточность 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы, недостаточность биотинидазы и недостаточность синтетазы голокарбоксилаз
C5:1 ↑ C5OH ↑	Недостаточность митохондриальной ацетоацетил-КоА-тиолазы
C5DC ↑	Глутаровая ацидемия тип I
C6DC ↑ C5OH ↑	Недостаточность 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы
C6DC	Недостаточность 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы

Основные принципы лечения органических ацидурий и аминокацидопатий

Один из основных методов лечения этой группы заболеваний — диетотерапия, заключающаяся в ограничении поступления аминокислот, обмен которых нарушен.

Для этой цели назначают низкобелковую диету или полусинтетические лечебные продукты, содержащие смеси незаменимых аминокислот (кроме тех, метаболизм которых нарушен) для обеспечения возрастных потребностей ребенка в основных пищевых веществах, энергии, витаминах и минералах.

Низкобелковая диета должна обеспечивать минимально необходимое количество белка, азота и аминокислот для поддержания нормального роста и развития ребенка. Ниже представлены таблицы, в которых содержатся международные и российские рекомендации по суточным потребностям в белке и незаменимых аминокислотах (табл. 2, 3). Если диета не обеспечивает достаточную калорийность, это приводит к нарушению роста и усилению катаболизма, что вызывает повышение образования токсичных метаболитов (например, аммония при нарушениях цикла мочевины). Суточная потребность в энергии восполняется путем назначения безбелковых высококалорийных продуктов, таких как фрукты, некоторые овощи, специальных низкобелковых продуктов (макаронные изделия, хлеб, каши, печенье), жировых эмульсий, мальтодекстрина. Пациенты, находящиеся на низкобелковой диете, имеют высокий риск дефицита незаменимых жирных кислот и их длинноцепочечных производных, минералов и витаминов. Витамины А, С, фолиевая кислота в достаточном количестве поступают из фруктов и овощей, но может наблюдаться недостаточность цинка, меди, кальция, витаминов группы В. Поэтому пациентам должны быть дополнительно назначены соответствующие витаминно-минеральные комплексы и препараты, содержащие незаменимые жирные кислоты.

При назначении диеты необходимо следить за уровнем аминокислот и их метаболитов в плазме крови и моче, биохимическими маркерами нутритивного статуса (общий белок, протеинограмма и др.). Требуется динамическое наблюдение за физическим развитием пациента, а также периодическая коррекция лечебного рациона.

Таблица 2.

Международные рекомендации по суточной потребности в натуральном белке для здоровых детей различного возраста в белке

Возраст	RDA США ¹ (г/кг в сутки)	ВОЗ ² (г/кг в сутки)	Евросо- юз ³ (г/кг в сутки)	Россия ⁴ (г/кг в сутки)
0–6 мес	2,2	1,38	-	2,2
6–12 мес	1,6	1,21	1,6	2,6–2,9
1–3 года	1,2	0,97	1,1	53 г в сутки*
4–6 лет	1,1	0,84	1,0	68
7–10 лет	1,0	0,8	1,0	77
Мальчики 11–14 лет	1,0	0,79	1,0	90
Мальчики 15–18 лет	0,9	0,69	0,9	98
Девочки 11–14 лет	1,0	0,76	0,95	82
Девочки 15–18 лет	0,8	0,64	0,85	90

¹ — Recommended Dietary Allowances 10th edition. Washington. DC: National Academy Press, 1989.

² — World Health Organization (1985): Energy and protein requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation(1985). WHO Tech Rep Ser No 724, Geneva.

³ — Reproduced from Reports of the Scientific Committee for food (thirty first series) 1993.

⁴ — Нормы физиологических потребностей для детей и подростков. 1991 г. (* — потребности для детей и подростков старше года даны в расчете г в сутки).

Таблица 3.

Международные рекомендации по суточной потребности в аминокислотах

Аминокислоты	0–6 мес	7–12 мес	1–3 года	4–8 лет	9–13 лет	14–18 лет
	мг/кг в сутки					
Гистидин	23	32	21	16	17–15	15–14
Изолейцин	88	43	28	22	22–21	21–19
Лейцин	156	93	63	49	49–47	47–44
Лизин	107	89	58	46	46–43	43–40

Окончание таблицы 3.

Аминокислоты	0–6	7–12	1–3	4–8	9–13	14–18
	мес	мес	года	лет	лет	лет
	мг/кг в сутки					
Метионин+цистин	59	43	28	22	22–21	21–19
Фенилаланин+тирозин	135	84	54	41	41–38	38–35
Треонин	73	49	32	24	24–22	22–21
Триптофан	28	13	8	6	6	6–5
Валин	87	58	37	28	28–27	27–24

При некоторых заболеваниях из этой группы во время интеркуррентных инфекций в сочетании с нарушениями вскармливания (рвота, отказ от еды) может развиваться метаболическая декомпенсация.

Для предотвращения этих состояний необходимо снизить продукцию потенциально токсических метаболитов, которые образуются при катаболизме белка, и предупредить развитие гипогликемических состояний.

При первых симптомах инфекционного заболевания показано выпаивание ребенка растворами глюкозы. Следует дополнительно назначать жировые эмульсии и солевые растворы. Показано кормление ребенка каждые 2 ч, при необходимости устанавливают назogaстральный зонд.

При трудностях перорального кормления необходима срочная госпитализация пациента и проведение инфузионной терапии. Для пациентов, находящихся на низкобелковой диете, полная отмена белка возможна не более чем на 2–3 дня. Возобновление поступления белка проводят постепенно.

Родители должны быть осведомлены о клиническом течении заболевания и его осложнениях. Они должны быть четко информированы о тактике терапии во время развивающегося криза.

Глутаровая ацидурия тип I

MIM #231670. Синонимы: недостаточность глутарил-КоА-дегидрогеназы, глутаровая ацидемия тип I.

Глутаровая ацидурия тип I — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент глутарил-КоА-дегидрогеназу. Дефицит данного фермента приводит к накоплению в биологических жидкостях и тканях глутаровой и 3-ОН-глутаровой (3-гидроксиглутаровой) кислот, оказывающих нейротоксическое действие преимущественно на подкорковые структуры головного мозга.

История вопроса

Глутаровая ацидурия тип I впервые была описана Goodman S.I. et al. в 1975 г.

Эпидемиология

Глутаровая ацидурия тип I (ГА I) относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ. Частота заболевания в странах Западной Европы составляет в среднем 1:50 000 живых новорожденных. Высокая частота встречаемости ГА I отмечена среди общин амишей в Америке, Канаде и Пенсильвании — 1:300. К настоящему времени в литературе имеются описания более 400 случаев этого заболевания.

Классификация

По клиническому течению ГА I подразделяют на два основных подтипа: с острым, или «энцефалитоподобным», и подострым, доброкачественным типами течения.

Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена глутарил-КоА-дегидрогеназы (GCDH), ген картирован на хромосоме 19p13.2. К настоящему времени в гене GCDH описано более 150 различных мутаций, одной из самых распространенных является Arg402Trp, встречающаяся с частотой 12–40% в странах Западной Европы. Некоторые мутации характерны для определенных этнических групп и изолятов:

мутации Pro248Leu и Glu365Lys в Турции, мутации IVS 1+5G>T и Ala421Val в общинах амишей.

Патогенез

Фермент GCDH участвует в метаболизме аминокислот лизина, гидролизина, триптофана. GCDH локализована в матриксе митохондрий и представляет собой гомотетрамер. GCDH катализирует две последовательных реакции превращения глутарил-КоА в кротонил-КоА (реакции дегидрогенирования и декарбоксилирования). В результате блокирования данной ферментной реакции происходит накопление глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот в биологических жидкостях и тканях.

Механизмы патогенеза ГА I не до конца изучены. Преимущественное поражение стриарной системы связывают с избирательной токсичностью глутаровой кислоты и/или ее производных. Также глутаровая кислота и ее метаболиты ингибируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты (фермент, участвующий в метаболизме ГАМК), что вызывает снижение концентрации этого тормозного нейромедиатора. У больных ГА I выявлено значительное снижение декарбоксилазной активности в лобных отделах коры головного мозга, хвостатых ядрах и скорлупе и снижение концентрации ГАМК в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако данные биохимические нарушения могут быть вторичными и возникать вследствие повреждений ГАМК-ергических нейронов мозга.

Механизмы патогенеза острых «энцефалитоподобных» кризов до конца не выяснены. Считают, что глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, имеющие структурное сходство с глутаматом, взаимодействуют с N-метиласпаргатами рецепторами, для которых глутамат является естественным активатором, что вызывает чрезмерное накопление ионов Ca^{2+} в постсинаптических нейронах и приводит к гибели клеток. Другим возможным нейротоксическим фактором считают накопление промежуточного метаболита обмена триптофана и лизина — квинолиновой кислоты. В настоящее время до конца не распознана причина лобно-височной атрофии и/или гипоплазии и субдуральных кровоизлияний при ГА I. Считается, что во время

эмбриогенеза 3-ОН-глутаровая кислота может нарушать формирование стенок сосудов, в первую очередь сосудов головного мозга, приводя к повышению их проницаемости и возникновению кровоизлияний.

Клиническая картина

ГА I обычно дебютирует в раннем детском возрасте — от 3 до 36 месяцев, с пиком манифестации от 6 до 18 месяцев. По клиническому течению ГА I подразделяют на два основных подтипа: с острым/«энцефалитоподобным» и подострым/доброкачественными типами течения.

Острый, или «энцефалитоподобный» вариант

В 75% случаев наблюдается «энцефалитоподобный» вариант заболевания. У 75–80% больных макроцефалия может быть первым симптомом болезни, которая отмечается с рождения или развивается в первые месяцы жизни. Нередко провоцирующими факторами манифестации заболевания являются черепно-мозговая травма, хирургические вмешательства, инфекции или вакцинация. В большинстве случаев заболевание начинается остро, спустя 24–72 ч от воздействия провоцирующего фактора. При развитии «энцефалитоподобного» криза практически у всех больных внезапно появляются лихорадка, частые срыгивания, неукротимая рвота, кишечные расстройства, эпилептические приступы, выраженная диффузная мышечная гипотония, реже — мышечная ригидность. Часто происходит угнетение сознания до сопора и комы в результате развивающегося отека и набухания мозга, нередко приводящего к летальному исходу. Последствием перенесенных «энцефалитоподобных» кризов является развитие двустороннего повреждения полосатых тел, скорлупы, хвостатых ядер и бледных шаров. В результате возникших повреждений в мозге спустя несколько дней или недель появляются различные типы гиперкинезов (орофациальные, хореоформные, хореоатетоидные, баллистические), и развивается диффузная, или односторонняя мышечная дистония, которая часто сочетается со спастичностью. Иногда это при-

водит к ошибочным диагнозам: острого респираторного заболевания с нейротоксикозом, острой нейроинфекции, черепно-мозговой травмы, postanоксической энцефалопатии. Как правило, заболевание носит волнообразный характер: после перенесенных «энцефалитоподобных» кризов происходит медленное, но не полное восстановление неврологических нарушений. В последующем у пациентов с грубым дистоническим синдромом часто развиваются вторичные осложнения, такие как гипотрофия, хронический аспирационный синдром, подвывихи суставов и выраженный болевой синдром.

Подострый/доброкачественный вариант

В 25% случаев заболевание имеет подострое, доброкачественное течение. На первом году жизни дети наблюдаются с задержкой психомоторного развития, а в дальнейшем происходит постепенная утрата ранее приобретенных навыков, присоединяются различные виды гиперкинезов. Дистонические гиперкинезы приводят к нарушению ходьбы, письма и речевых функций. Многие больные длительное время наблюдаются у неврологов со спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича. Другими частыми симптомами являются профузное потоотделение, эпизоды немотивированной лихорадки, эпилептические приступы. Среди офтальмологических нарушений нередко обнаруживаются кровоизлияния в сетчатку, катаракту, офтальмопарез, косоглазие и пигментную дегенерацию сетчатки. У некоторых пациентов наблюдается атаксия, очень редко встречаются миоклонии и тремор. У большинства пациентов интеллект не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения. У нелеченных больных смертельный исход наступает в течение первого десятилетия жизни на фоне тяжелого метаболического криза или в результате развития Рейе-подобного синдрома.

У ряда больных ГА I (10–30%) на первом году жизни возникают субдуральные кровоизлияния, как правило, после перенесенной легкой черепно-мозговой травмы, что в некоторых случаях приводит к установлению неправильного диагноза — синдрома «тряски младенца».

Диагностика

Наиболее частыми нейрорадиологическими признаками при ГА I являются:

- лобно-теменная гипоплазия/атрофия;
- вентрикуломегалия;
- субдуральные гематомы;
- задержка миелинизации/демиелинизация и некроз базальных ганглиев.

У пациентов эти изменения могут встречаться как изолированно, так и в любом сочетании. Согласно опубликованным данным, наиболее характерной нейрорадиологической особенностью ГА I является симметричное расширение силвиевых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши», которое встречается у 95% больных. До настоящего времени нет единого мнения о генезе выявляемых изменений лобно-височной и заднебазальной областей головного мозга.

У большинства пациентов субдуральные гигромы/гематомы часто располагаются билатерально, реже имеют одностороннюю локализацию. Некоторые авторы описывают образование битемпоральных арахноидальных или субэпендимарных кист, редко встречается их односторонняя локализация. Изменения белого вещества головного мозга описаны у многих больных ГА I и часто сочетаются с некрозом базальных ганглиев. Поражение белого вещества, как правило, симметричное, преимущественно в перивентрикулярных зонах, в области передних и задних рогов боковых желудочков и в области семиовального центра, в некоторых случаях обнаруживают демиелинизацию субкортикальных U-волокон. Не совсем понятно, представляют ли данные области очаги демиелинизации или гипомиелинизации. У некоторых больных описано поражение мозолистого тела. Характерные нейрорадиологические изменения при ГА I приведены на рис. 1.

Основные методы подтверждающей диагностики ГА I — биохимические. В биологических жидкостях (моча и кровь) определяют концентрацию органических кислот и/или ацилкарнитинов (глутарилкарнитина). При данном заболевании повышаются концентрации глутаровой, 3-ОН-глутаровой кислот и глутарилкар-

нитина (C5DC) в десятки раз по сравнению с нормой. У некоторых больных ГА I концентрация глутаровой кислоты в моче и крови может быть в пределах нормы, в таких случаях диагностически значимым маркером служит повышение концентрации 3-ОН-глутаровой кислоты, что позволяет установить диагноз ГА I.

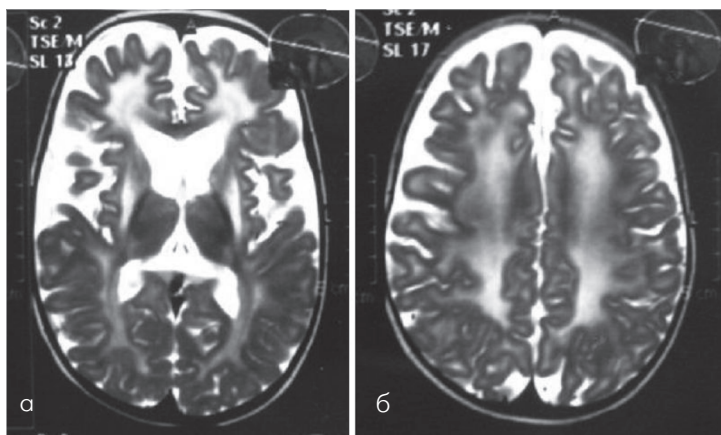


Рис. 1. МРТ головного мозга пациента с глутаровой ацидурией тип I: а — симметричное расширение силвиевых щелей с формированием «эффекта надкушенного яблока» или «крыльев летучей мыши»; б — кортикальная атрофия головного мозга, демиелинизация перивентрикулярных областей

ДНК диагностика и/или определение активности глутарил-КоА дегидрогеназы (в лейкоцитах и фибробластах кожи) необходимы как для верификации диагноза, так и для последующей пренатальной диагностики.

В последние годы в связи с широким внедрением тандемной масс-спектрометрии (ТМС) во многих странах проведены пилотные исследования по неонатальному скринингу на ГА I.

Методом ТМС определяют концентрации глутарилкарнитина в пятнах высушенной крови. Повышение уровня этого метаболита при ГА I происходит до появления клинических признаков заболевания. Многие исследователи считают, что включение ГА I в программы массового

скрининга оправдано, так как раннее начало лечения позволяет значительно улучшить качество жизни больных.

Лечение

В зависимости от клинической ситуации за рубежом разработаны соответствующие стандартные протоколы лечения, позволяющие улучшить качество жизни пациента и прогноз заболевания. Всем больным показана патогенетическая терапия, которая направлена на коррекцию метаболического дисбаланса и включает специальную диету, назначение левокарнитина (элькар[®], карнитен[®]) и рибофлавина. Для лечения «энцефалитоподобных» кризов разработаны международные стандарты, предусматривающие определенную тактику интенсивной терапии. Также проводится симптоматическая терапия лекарственными препаратами, направленными на коррекцию неврологических нарушений.

Диетическое питание

Основными нейротоксическими метаболитами при ГА I являются глутаровая и 3-ОН-глутаровая кислоты, которые главным образом образуются из аминокислот, поступающих с пищей: лизина, гидроксизина и триптофана. С целью снижения образования токсических метаболитов при ГА I разработано два варианта лечебного питания в зависимости от тяжести течения заболевания и риска развития «энцефалитоподобного» криза: диета с низким содержанием лизина и использованием специализированного продукта и диета с низким содержанием общего белка.

Первый вариант диеты более предпочтителен, при нем обязательно назначается специализированный продукт без лизина и триптофана (Глутаридон XLIS, «SHS International LTD», компания «Нутриция»), Нутриген 14/20/40/70 –trp, –lys (производитель ЗАО «Инфаприм», Россия). Продукт содержит сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот (за исключением лизина и триптофана), углеводы и минералы.

Строгая диета при ГА I должна соблюдаться как минимум до 5–6 лет. Если после 6-летнего возраста у пациентов не возникают «энцефалитоподобные»

кризы, возможно применение низкобелковой диеты без специализированного продукта, однако в этом случае необходим контроль за нутритивным статусом ребенка, чтобы вовремя предотвратить развитие белково-энергетической недостаточности и дефицитных состояний.

Метаболическая терапия

Левокарнитин (Карнитен[®], Элькар[®])

У большинства нелеченных пациентов с ГА I концентрация общего и свободного карнитина в плазме и сыворотке крови достаточно низкая. L-карнитин связывает глутаровую кислоту и обеспечивает ее выведение из организма в виде глутарилкарнитина. Всем больным ГА I показана пожизненная терапия препаратами левокарнитина, начальная доза 100 мг/кг в сутки, которая может быть снижена до 50 мг/кг в сутки у детей старше 6 лет.

Рибофлавин

Крайне редко встречается рибофлавин-чувствительная форма ГА I. У пациентов с данной формой заболевания при назначении рибофлавина в дозе 100–200 мг в сутки отмечается улучшение состояния в виде уменьшения степени выраженности неврологических нарушений. При улучшении клинического и метаболического статусов у больного ребенка при назначении рибофлавина необходимо продолжить его применение, при отсутствии таковых препарат должен быть отменен.

Суммарные рекомендации терапии ГА I (диетотерапия и основная метаболическая коррекция) представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Диетотерапия и основная метаболическая терапия при ГА I (Hoffmann G.F., Kolker S., 2006)

	0–6 мес	7–12 мес	1–3 года	4–6 лет	Старше 6 лет
Диетотерапия					
Лизин мг/кг в сутки	100	90	80–60	60–50	Избегать чрезмерного поступления белка
Триптофан мг/кг в сутки	20	17	17–13	13	

Окончание таблицы 4.

	0–6 мес	7–12 мес	1–3 года	4–6 лет	Старше 6 лет
Диетотерапия					
Белок пищевой	1,4–1,3	1,5–1,3	1,4–1,3	1,3–1,1	Употреблять продукты с низким содержанием лизина
Белок (смесь АА) г/кг в сутки	1,3–0,8	1,0–0,8	0,8	0,8	
Белок (общий) г/кг в сутки	2,7–2,1	2,5–2,1	2,2–2,1	2,1–1,9	
Энергетическая ценность ккал/кг в сутки	115–82	95–80	95–82	90–78	
Основная метаболическая терапия					
Левокарнитин мг/кг в сутки	100	100	100	100–50	30–50

Основные принципы интенсивной инфузионной терапии во время развившегося «энцефалоподобного» криза

«Энцефалитоподобные» кризы обычно развиваются в раннем возрасте, преимущественно до 6 лет. Плановая патогенетическая терапия значительно снижает риск их возникновения, однако не предотвращает от их развития. Основные принципы лечения во время «энцефалитоподобных» состояний приведены ниже.

- Восстановление катаболического статуса путем назначения высокоэнергетических инфузий.
- Ограничение образования органических кислот путем снижения поступления диетарного белка. По возможности назначают безлизинные смеси аминокислот.
- Усиление детоксикационных механизмов организма и предотвращение вторичного истощения собственного пула карнитина путем дополнительного введения левокарнитина.
- Восстановление кислотно-основного равновесия организма.

Фармакотерапия экстрапирамидных нарушений при ГА I

Препаратами первой очереди для коррекции мышечной дистонии являются баклофен и диазепам, направленные на коррекцию генерализованных и фокальных дистоний. Данные препараты могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации.

Препаратом второй очереди при выраженном дистоническом синдроме считается циклодол^а, который назначают детям в возрасте старше 5 лет. Применение антихолинергических препаратов следует ограничивать в связи с риском появления или усугубления когнитивных и психических нарушений.

Альтернативный метод лечения фокальных дистоний и спастичности — ботулотоксин А, однако при его длительном применении возможно формирование тяжелой аутоиммунной реакции.

При ГА I не рекомендуется назначать препараты солей вальпроевой кислоты, так как вальпроаты выводятся из организма в виде вальпроилкарнитина, что истощает резерв свободного карнитина. В основе стереотаксической хирургии лежит разрушение подкорковых ядер, которые участвуют в формировании патологических функциональных систем при ГА I. Наиболее часто прибегают к разрушению отделов внутреннего сегмента бледного шара (паллидотомии). К настоящему времени данный метод лечения был применен трем пациентам с ГА I. У двух больных положительного эффекта после проведенного лечения получено не было, у одного результатом операции стало незначительное уменьшение выраженности дискинезий.

Терапия эпилептических приступов при ГА I

Часто эпилептические приступы возникают во время «энцефалитоподобных» кризов и не продолжаются в дальнейшем. При развитии эпилепсии у больных ГА I назначают антиэпилептические препараты согласно стандартному международному протоколу по лечению эпилепсии. Препаратами выбора для лечения эпилептических приступов являются фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин, топирамат и ламотриджин.

Терапия субдуральных гигром и арахноидальных кист

Остается дискуссионным вопрос о целесообразности проведения вентрикулоперитонеального шунтирования и эвакуации субдуральных скоплений в мозге при прогрессирующей макроцефалии. Нейрохирургические методы, такие как фенестрация, марсупиализация, вентрикуло- или цистоперитонеальное шунтирование, были проведены некоторым пациентам с ГА I. Выявлено, что у большинства пациентов после проведенных оперативных вмешательств не возникало существенных неврологических улучшений.

Профилактика

Основными и серьезными осложнениями ГА I являются повторные «энцефалитоподобные» кризы с развитием грубых неврологических нарушений, субдуральных гигром и гипотрофии. С целью профилактики возможных осложнений необходимо активное динамическое наблюдение за больными с ГА I, включающее комплекс диагностических, профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий.

Прогноз

Прогноз заболевания зависит от сроков установления диагноза.

Метилмалоновая ацидурия

MIM #251000.

Метилмалоновая ацидурия (ММА) — наследственное, генетически гетерогенное заболевание, связанное с нарушением обмена метилмалоновой кислоты или кобаламина (витамина B_{12}).

История вопроса

Заболевание впервые описано в 1967 г. Oberholzer et al. Были описаны два ребенка из неродственных семей. У детей с раннего возраста наблюдались метабо-

лический ацидоз, задержка психомоторного развития и мышечная гипотония. При анализе органических кислот мочи было выявлено значительное повышение уровня метилмалоновой кислоты.

Эпидемиология

Частота ранней, тяжелой формы составляет примерно 1:50 000 живых новорожденных. Около $\frac{2}{3}$ всех пациентов имеют дефект метилмалонил-КоА-мутазы, $\frac{1}{3}$ — варианты, связанные с нарушением обмена кобаламина.

Классификация

ММА подразделяют на несколько генетических вариантов: в зависимости от остаточной активности фермента метилмалонил-КоА-мутазы выделяют группы mut^0 и mut^- , а также формы, связанные с нарушением метаболизма кобаламина А, В, С, Н, D (Cbl A/B/C/H/D/F), которые отличаются клиническими проявлениями и степенью ответа на проводимую терапию. Варианты CblC/D/F характеризуются комбинированной метилмалоновой ацидурией и гомоцистинурией и относятся к нарушениям синтеза аденозилкобаламина и метилкобаламина.

Этиология

Генетически гетерогенное, аутосомно-рецессивное заболевание, чаще всего обусловленное мутациями гена метилмалонил-КоА-мутазы, который картирован на 6p12–p21.2. Мутации других генов, участвующих в метаболизме кобаламина встречаются намного реже: ген ММАА картирован на 4q31.1–q31.2, ген ММАВ — 12q24, ММАНС — 1p34.1, C2ORF25 — 2q23.2, LMBRD1 — 6q13.

Патогенез

Недостаточность апофермента нарушает превращение метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, что приводит к накоплению метилмалонил-КоА и повышению кон-

центрации метилмалоновой кислоты в плазме и моче. Вследствие вторичного ингибирования фермента пируват карбоксилазы также происходит накопление пропионовой кислоты и ее метаболитов, таких как пропионилкарнитин, 3-гидроксипропионовой и метиллимонной кислот. Основной причиной гипогликемии служит нарушение глюконеогенеза вследствие недостаточности продукта блокированной реакции, сукцинил-КоА, который участвует в цикле трикарбоновых кислот, превращаясь в пируват. Гипераммониемия является следствием угнетения функционирования цикла мочевины тиюэфирами ацил-КоА и органическими кислотами.

Клиническая картина

Младенческая V_{12} -нечувствительная форма
(классическая форма ММА)

Наиболее частая форма изолированной формы ММА. В 80% случаев первые клинические симптомы возникают обычно в первые дни жизни с развития клиники острой метаболической декомпенсации, которые сопровождаются рвотой, дегидратацией, нарушениями дыхания, угнетением сознания до сопора и комы. При лабораторных исследованиях выявляют метаболический ацидоз ($pH < 7,30$), кетоз, кетонурию, гипераммониемию, гиперглицинемию и гипогликемию. Также могут наблюдаться тромбоцитопения и нейтропения, свидетельствующие о неонатальном сепсисе. Течение заболевания может быть молниеносным, что приводит к летальному исходу, несмотря на проводимую терапию.

V_{12} -чувствительная форма ММА

Данная форма, являющаяся промежуточной по тяжести, манифестирует в первые месяцы или годы жизни. У больных наблюдаются проблемы со вскармливанием (отказ от еды, срыгивания, рвоты, нарушения прибавки в весе), мышечная гипотония и задержка психомоторного развития. У некоторых выявляют симптомы, свидетельствующие о непереносимости продук-

тов с высоким содержанием белка. У таких пациентов после приема белковых продуктов возникают рвоты, нарушение сознания. Если диагноз не устанавливается вовремя, это может привести к тяжелым метаболическим нарушениям и летальному исходу. Довольно редко эта форма ММА может дебютировать в юношеском возрасте. Внезапно на фоне полного здоровья у больных возникают эпилептические приступы, рвота, угнетение сознания. Кома часто ассоциируется с дыхательными нарушениями. Заболевание может протекать волнообразно — эпизоды улучшения состояния сменяются острыми метаболическими расстройствами.

Следует отметить, что даже при тяжелом течении заболевания большинство пациентов имеют сохранный интеллект. Практически у всех пациентов наблюдается тубулоинтерстициальный нефрит, у некоторых развивается хроническая почечная недостаточность, требующая проведение гемодиализа. Почечно-тубулярный ацидоз может быть проявлением ММА с поздней манифестацией болезни. У ряда пациентов возникают инсульты и инфаркты в области подкорковых ганглиев, что приводит к двигательным и экстрапирамидным нарушениям. Довольно частое осложнение ММА — острый или хронический панкреатит. У части пациентов наблюдают поражение кожи по типу эпидермолиза или акродерматита с поражением кишечника.

Диагностика

При МРТ/КТ головного мозга выявляют кортикальную атрофию, задержку миелинизации, в ряде случаев наблюдается повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев с преимущественной локализацией в области бледных шаров.

Анализ органических кислот методом хромато-масс-спектрометрии позволяет выявить повышенную экскрецию с мочой пропионилкарнитина, метилмалоновой, пропионовой, 3-гидроксипропионовой, метиллимонной кислот. При проведении ТМС обнаруживают повышение концентрации метилмалонил- (C4) и пропионил- (C3) карнитинов.

Лечение

В остром периоде необходимо проводить коррекцию метаболического ацидоза и нормализовать работу жизненно важных функций. После стабилизации состояния крайне важна диетотерапия: низкобелковая (0,5–1,0 г белка на кг в сутки), высококалорийная с ограничением изолейцина, валина, метионина, треонина. На сегодняшний день разработаны специальные формулы с ограничением аминокислот: ХМТВИ Аналог (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); ХМТВИ-Максамейд (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»), Нутриген 14/20/40/70 -ile, -met, -thr, -val (производитель ЗАО «Инфаприм», Россия).

Всем пациентам показано назначение витамина В₁₂ (гидроксикобаламин) в дозе 1 мг в сутки ежедневно для выявления В₁₂-чувствительной формы ММА. Если через 10 дней уровень метилмалоновой кислоты значительно снижается, то переходят на дозировку 1 мг каждые 3 или 6 недель либо на длительный/постоянный прием В₁₂ *per os*. Левокарнитин (**Карнитен^А**, **Элькар^А**) в дозе 50–100 мг/кг в сутки (возможно повышение дозы до 300 мг/кг в сутки в острый период) — длительно, постоянно. Различные антибактериальные препараты, снижающие уровень пропионата в кишечнике, они показаны больным с ММА. Хороший эффект наблюдается при назначении метронидазола в дозе 10–15 мг/кг в сутки. Интервалы приема антибиотиков могут быть различными, но, как правило, составляют от 7–10 дней в месяц. Для предотвращения возникновения резистентности к антибактериальной терапии следует менять препараты от курса к курсу.

Поскольку большинство метаболических реакций по превращению пропионата происходит в печени, трансплантация печени может быть достаточной для восстановления активности ферментов и предотвращения метаболической декомпенсации. Некоторым пациентам была проведена трансплантация печени, но не у всех наблюдалась полная метаболическая коррекция заболевания.

Рекомендуется избегать голодания, усугубляющего процессы катаболизма и появление метаболического ацидоза.

Профилактика

Пренатальная диагностика возможна путем определения активности метилмалонил-КоА-мутазы в культуре амниоцитов путем измерения концентрации метилмалоновой кислоты в амниотической жидкости, а также методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

Прогноз

Прогноз неблагоприятный, особенно при mut^0 генотипе, и во многом зависит от сроков установления диагноза и назначения лечения.

Пропионовая ацидурия

МIM #606054.

Пропионовая ацидурия, или кетотическая гиперглицинемия, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, — заболевание сходное по своим клиническим проявлениям с ММА.

Классификация

Различают две формы заболевания: тяжелую неонатальную форму и форму с поздним дебютом.

Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями генов, кодирующих субъединицы пропионил-КоА-карбоксилазы: ген α -субъединицы (PCCA) картирован на 13q32, β -субъединицы (PCCB) на 3q21-q22.

Патогенез

Недостаточность пропионил-КоА-карбоксилазы нарушает превращение пропионил-КоА в D-метилмалонил-КоА, приводя к накоплению в биологических жидкостях и тканях пропионил-КоА и пропионовой

кислоты, а также некоторых аминокислот-предшественников пропионата, длинноцепочечных жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов (в печени), в пути β -окисления которых образуются пропионил-КоА и метилцитрат, β -гидроксипропионат, пропионилглицин, тиглилглицин. Большинство из накапливающихся соединений вызывает метаболический кетоацидоз и/или оказывает токсическое действие на различные ткани, приводя к жировой дегенерации печени, атрофии различных отделов головного мозга, угнетению функций костного мозга. Причина гиперглицинемии, наблюдаемая у многих (но не у всех) больных, не до конца ясна. Возможно, продукты катаболизма изолейцина угнетают расщепление глицина или гиперглицинемия носит неспецифический характер, отражая отрицательный азотистый баланс у больных. Гипераммониемия является следствием угнетения цикла мочевинообразования органическими кислотами и ацил-КоА-тиоэфирами.

Клиническая картина

Пропионовая ацидурия (ПА) крайне сходна по своим клиническим проявлениям с ММА. Заболевание начинается в первые дни жизни. Основными симптомами являются анорексия, рвота, повышенная сонливость, мышечная гипотония, общая вялость и эпизоды гипервентиляции. У некоторых пациентов развиваются судороги, в ряде случаев отмечаются гепатомегалия, эритематозная сыпь. Иногда заболевание может манифестировать позднее и протекать волнообразно с эпизодами ацидоза или кетоацидоза. Также описаны случаи некроза базальных ганглиев без метаболического ацидоза и гипераммониемии и единичные случаи поздней манифестации (30-летний мужчина, в клинической картине у которого отмечались хореические гиперкинезы и деменция). У больных ПА часто наблюдаются такие нарушения, как дистонические, хореические гиперкинезы, пирамидные нарушения. Лейкопения, тромбоцитопения возникает из-за угнетения работы костного мозга токсическими метаболитами.

Диагностика

Анализ органических кислот методом хромато-масс-спектрометрии позволяет выявить повышенную экскрецию с мочой пропионилкарнитина, пропионо-вой, 3-гидроксипропионовой и метиллимонной кислот. При проведении ТМС обнаруживают повышение концентрации пропионилкарнитина (СЗ).

Лечение

Подходы к лечению сходны с таковым при ММА: специальные формулы аминокислот те же, что назначаются при ММА.

Больным с ПА нет необходимости назначения витамина В₁₂, поскольку пропионил-КоА-карбоксилаза — биотин-чувствительный фермент, рекомендуют назначение витамина Н (биотина).

Профилактика

Пренатальная диагностика возможна методами ДНК-анализа, если генотип пробанда известен.

Прогноз

Прогноз заболевания зависит от сроков установления диагноза и назначения лечения.

Изовалериановая ацидурия

МIM #243500.

Изовалериановая ацидурия — аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к группе органических ацидурий и характеризующаяся широким клиническим полиморфизмом.

История вопроса

Впервые в 1966 г. Tanaka et al. были описаны основные клинические симптомы изовалериановой ацидурии. В 1967 г. Budd et al. подробно описали

семью, в которой у двух детей (у брата и сестры) с 6 месяцев наблюдались задержка психомоторного развития, непереносимость белка, многократная рвота, приводящие к выраженному ацидозу с исходом в кому; отмечался необычный, острый запах — «потных ног», «сыра». При обследовании мочи была выявлена в больших концентрациях изовалериановая кислота. В 1967 г. Sidbury et al. описал еще трех больных детей из четырех в семье, у которых с третьих суток жизни развивались эпилептические приступы, синдром угнетения, дегидратация, гепатомегалия, тромбоцитопения, лейкопения и необычный запах мочи по типу «потных ног». В 1988 г. Gerdes et al. были описаны пациенты с хронической интермиттирующей формой изовалериановой ацидурией. К настоящему времени имеются многочисленные описания данного заболевания.

Эпидемиология

Частота заболевания в среднем составляет 1:50 000 живых новорожденных.

Классификация

Различают две формы заболевания: острую неонатальную и хроническую.

Этиология

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена для митохондриальной изовалерил-КоА-дегидрогеназы (IVD), приводящие к ее недостаточности в печени, почках, скелетных мышцах, фибробластах. Ген картирован на 15q14–q15.

Патогенез

Недостаточность фермента ведет к нарушению синтеза 3-метил-кродонил-КоА из изовалерил-КоА (продукт катаболизма лейцина), накоплению в тканях и биологических

жидкостях производных изовалерил-КоА (изовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой, 4-гидроксиизовалериановой кислот и др.). Накопление этих веществ приводит к метаболическому кетоацидозу и становится причиной неврологических нарушений. Голодание, инфекции, вакцинации, оперативные вмешательства стимулируют процессы катаболизма, способствуя увеличению концентрации аминокислот, в том числе лейцина, и приводят к острой метаболической декомпенсации. Изовалериановая кислота ингибирует гранулопоэз в костном мозге. Гипераммониемия — следствие угнетения цикла мочевины под действием ацил-КоА (изовалерил-КоА).

Клиническая картина

Неонатальная форма

В большинстве случаев манифестация основных симптомов наблюдается в раннем неонатальном периоде — от 1-го до 14-го дня жизни, с преимущественным началом болезни со 2-го по 5-й день жизни. Первыми симптомами заболевания служат отказ от еды, рвота, мышечная гипотония и угнетение сознания до сопора и комы. Часто наблюдаются тремор, миоклонии и эпилептические приступы. Нередко отмечается необычный запах от мочи и тела больных детей — запах «потных ног» или «сыра», появляющийся в результате накопления изовалериановой кислоты в биологических жидкостях организма. Этот запах в ряде случаев позволяет заподозрить заболевание. Часто встречаются тромбоцитопения, нейтропения, гипокалиемия. У нелеченных пациентов неблагоприятный исход обычно наступает через несколько дней от появления первых симптомов заболевания из-за выраженного метаболического ацидоза, инфекционных осложнений, геморрагического синдрома.

Хроническая интермиттирующая форма

При этой форме болезни первые эпизоды декомпенсации обычно появляются на 1-м году жизни, в некоторых случаях позднее. Манифестация заболевания обычно

возникает во время инфекционных заболеваний или связана с повышением диетарного белка. Так называемый запах «потных ног» обычно появляется во время метаболических кризов. Другие частые симптомы: неустойчивый стул, нейтропения, тромбоцитопения, алоpecia (реже), гипергликемия (реже).

Как правило, пациенты отказываются от приема высокобелковых продуктов. У большинства пациентов с данной формой заболевания психомоторное развитие соответствует возрасту, только у части бывают грубые нарушения интеллектуального развития. В пубертатном периоде метаболические кризы встречаются редко. Интеллектуальное развитие зависит от сроков установления диагноза и назначения патогенетической терапии.

Диагностика

При обследовании обнаруживают тяжелый метаболический ацидоз, кетонемию и кетонурию. В некоторых случаях выявляется гипераммониемия от 200 до 1200 мкмоль/л. Изовалериановая кислота значительно повышена в плазме (в 100–500 раз выше нормальных значений). Важное диагностическое значение имеет выявление в моче повышенного уровня изовалерилглицина (от 2000 до 15 000 нмоль в сутки при норме менее 15 нмоль в сутки). Также обнаруживают высокий уровень 3-гидроксиизовалериановой кислоты и других метаболитов, как изовалерилглюкоронид, изовалерилкарнитин. Возможно измерение активности изовалерил-КоА-дегидрогеназы в культуре клеток кожных фибробластов (ККФ) и проведение молекулярно-генетических исследований. При ТМС выявляют повышение уровня изовалерилкарнитина (C5).

Лечение

В острую стадию заболевания у новорожденных необходимо проводить коррекцию метаболического ацидоза и гипераммониемии. Необходимо снижение поступления диетарного белка и дополнительное назначе-

ние глицина (250–600 мг/кг в сутки) и левокарнитина (**Карнитен^А**, **Элькар^А**) (100–400 мг/кг в сутки).

При хронической форме заболевания всем больным назначают перорально: глицин в дозе 250–600 мг/кг в сутки и левокарнитин в дозе 50–100 мг/кг в сутки. При стабилизации состояния постоянный прием этих препаратов является спорным, однако при возникновении метаболического стресса является крайне необходимым. У большинства пациентов с изовалериановой ацидурией при назначении высоких доз левокарнитина усиливается необычный запах от тела и биологических жидкостей.

При возникновении метаболических кризов показана госпитализация в стационар для проведения интенсивной инфузионной терапии (глюкоза, солевые и щелочные растворы). Сочетание глицина с низкобелковой диетой (1,5 г/кг) обеспечивает нормальное развитие и полное предотвращение кризов.

Разработаны специальные лечебные смеси, не содержащие лейцина: XLEU Faladon (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); XLEU Analog (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); XLEU Faladon (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»); XLEU Analog (SHS International Ltd.; компания «Нутриция»), Нутриген 14/20/40/70 -leu (производитель ЗАО «Инфаприм», Россия).

Профилактика

Возможно проведение пренатальной диагностики биохимическими методами — определение активности фермента изовалерил-КоА-дегидрогеназы в культуре амниоцитов и/или амниотической жидкости. Используются и молекулярно-генетические методы, если генотип пробанда известен.

Прогноз

Прогноз по заболеванию более благоприятный при хронической интермиттирующей форме, чем при манифестации заболевания в неонатальном периоде.

Множественная карбоксилазная недостаточность с поздним дебютом

MIM #253260. Синоним: недостаточность биотинидазы.

Недостаточность биотинидазы (НБ) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем фермент биотинидазу, что приводит к нарушению работы всех биотинзависимых карбоксилаз.

История вопроса

К множественной карбоксилазной недостаточности (МКН) относятся два наследственных заболевания — недостаточность биотинидазы и недостаточность синтетазы голокарбоксилаз. До открытия первичного биохимического дефекта эти клинически сходные нозологические формы рассматривались как одно заболевание, имеющее различный возраст дебюта.

В 1981 г. Burri et al. установили, что МКН с ранним дебютом связана со снижением активности фермента синтетазы голокарбоксилаз, и длительный прием биотина приводит к улучшению состояния пациентов. Поздняя форма, как было выяснено два года спустя, обусловлена недостаточностью другого фермента, также связанного с метаболизмом биотина — биотинидазы.

Эпидемиология

Заболевание панэтническое и встречается в европейских странах с частотой 1:40 000 живых новорожденных.

Этиология

НБ — аутосомно-рецессивное заболевание; обусловлено мутациями гена биотинидазы (BTD), картированного на хромосоме 3p25. Наиболее распространенными являются мутации G₉₈d7i3 и Arg538Cys, которые встречаются более чем в 50% мутантных аллелей.

Патогенез

Биотин служит коферментом для четырех карбоксилаз:

- пируваткарбоксилазы (ПК);
- пропионил-КоА-карбоксилазы (ПКК);
- β -метилкротонил-КоА-карбоксилазы (β -МКК);
- ацетил-КоА-карбоксилазы (АКК).

Эти ферменты участвуют в важнейших реакциях промежуточного метаболизма клетки.

Биотин поступает в организм алиментарным путем и первоначально связан с белком. Под действием ферментов поджелудочной железы комплекс белок–биотин расщепляется до биоцитина (биотина, связанного с ϵ -аминогруппой лизина). На завершающей стадии цикла метаболизма биотина фермент биотинидаза расщепляет биоцитин на свободный биотин и лизин, которые быстро всасываются в кишечнике.

Нарушение функции карбоксилаз, для которых биотин является ковалентно связанным кофактором, приводит к накоплению субстратов контролируемых карбоксилазами ферментных реакций. Эти субстраты и их производные токсически действуют на центральную нервную систему (ЦНС) и другие ткани, приводя к развитию метаболического ацидоза и вторичной гипераммониемии.

Активность биотинидазы в головном мозге человека крайне низкая, поэтому для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное и постоянное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер. Уменьшение концентрации биотина при НБ на первых стадиях заболевания приводит к снижению активности ПК, что вызывает накопление лактата в головном мозге. Этот локальный лактат-ацидоз обуславливает появление в первую очередь неврологических симптомов, в то время как другие признаки заболевания могут манифестировать позднее. Кетоацидоз служит признаком продолжительной недостаточности биотина в организме и не выявляется на начальных этапах болезни. Считают, что причиной нейросенсорной тугоухости служит накопление органических кислот, биоцитина и более крупных биотинильных белков. Снижение уровня протективных жирных кислот (в результате нарушения работы ПКК) может быть причиной появления алопеции и кожной сыпи.

Токсическим эффектом объясняются морфологические изменения в мозжечке (отсутствие клеток Пуркинье, разрежение слоя гранулярных клеток и пролиферацию слоя Бергманна, глиоз белого вещества и зубчатых ядер), и большом мозге (некроз с сосудистой пролиферацией и инфильтрацией макрофагами в стволе, гипоталамусе). Были описаны изменения в подкорковых структурах, спинном мозге, сходные с таковыми при болезни Ли. Миелиновые волокна поражаются в большей степени, чем тела нейронов, поэтому при НБ часто описывают дезорганизацию миелиновых структур головного мозга.

Клинические проявления

В большинстве случаев НБ манифестирует в возрасте от 3 до 5,5 месяцев. В редких случаях заболевание дебютирует в подростковом возрасте или на 1-й неделе жизни. Степень тяжести клинических проявлений зависит от уровня активности биотинидазы. Так, высокая остаточная активность фермента (от 30 до 25% нормы) характерна для более доброкачественных юношеских форм НБ. При тотальной НБ (активность фермента менее 5% нормы) заболевание манифестируют в первые месяцы жизни. В раннем возрасте наиболее частыми начальными симптомами являются судороги: миоклонические, генерализованные или парциальные. Иногда основным клиническим симптомом бывает мышечная гипотония. В ряде случаев НБ манифестирует задержкой психомоторного развития, нарушениями ритма дыхания (дыхание по типу Куссмауля, ларингеальный стридор, апноэ), себореей, атопическим дерматитом, гнездной и/или тотальной алопецией, персистирующими конъюнктивитами (рис. 2). Большинство пациентов имеют сочетание неврологических и кожных нарушений. При дебюте заболевания в подростковом возрасте начальными симптомами служат мышечная слабость, спастические парезы, зрительные нарушения (снижение зрения, скотомы, атрофия зрительных нервов). Миелопатия может быть дополнительным симптомом заболевания независимо от возраста начала болезни.



Рис. 2. Фенотипические особенности пациента 4 месяцев с недостаточностью биотинидазы до начала лечения

Диагностика

Основной метод диагностики НБ — биохимические методы. Активность биотинидазы определяют в сыворотке крови, ККФ, лимфобластах и лимфоцитах. Характерным биохимическим маркером заболевания служит гиперэкскреция с мочой органических кислот: β -гидроксиизовалериановой, молочной, β -гидроксипропионовой, фумаровой, 2-оксиглутаровой, метиллимонной, повышение в крови и моче соответствующих ацилкарнитинов (C_5OH).

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявляют нарушение миелинизации и атрофические изменения коры (рис. 3).

В некоторых странах выявление НБ включено в программы неонатального скрининга новорожденных. В настоящее время скрининг на НБ проводится в 22 штатах США, многих странах Европы и Японии.

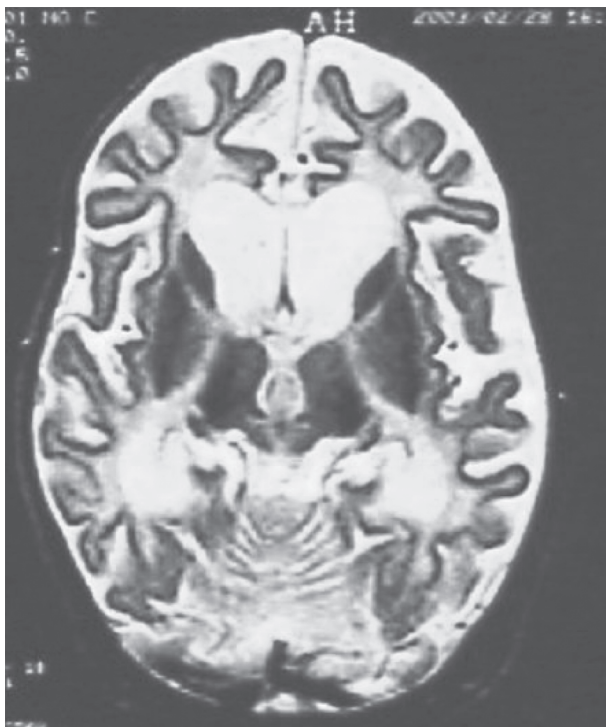


Рис. 3. МРТ головного мозга пациента с недостаточностью биотинидазы. Нарушение миелинизации и атрофические изменения коры

Лечение

Основным методом патогенетического лечения является прием биотина в дозе от 5–20 мг в сутки длительно, постоянно. Наряду с этим проводится симптоматическая терапия выявленных расстройств. Развитие тяжелых неврологических проявлений у большинства пациентов с НБ может быть предотвращено в случае раннего начала лечения. Позднее начало терапии приводит к исчезновению некоторых симптомов (дерматит, алопеция), но неврологические нарушения полностью купировать не удастся.