

С.И. Полякова^{1, 2}, Е.А. Рославцева¹, Р.Ф. Тепаев^{1, 3}, А.О. Анушенко¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Протокол лечения острого метаболического криза при метилмалоновой ацидемии

Контактная информация:

Полякова Светлана Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник гастроэнтерологического отделения Научного центра здоровья детей, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-06-97

Статья поступила: 14.03.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

Статья посвящена актуальной проблеме педиатрии — диагностике и лечению аутосомно-рецессивного заболевания из группы органических ацидемий — метилмалоновой ацидемии. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике заболевания, основанные на молекулярно-генетических исследованиях, а также расширяющийся арсенал терапевтических и нутритивных инструментов, результаты лечения детей остаются неутешительными. Метаболические кризы у пациентов с расстройством обмена органических кислот сопровождаются тяжелым поражением центральной нервной системы и ассоциируются с высоким уровнем летальности, достигая 50% и более в зависимости от генетического подварианта заболевания. Развитие метаболического криза требует неотложной медицинской помощи, включающей широкий спектр терапевтических подходов, рекомендации по нутритивной поддержке, использование заместительных почечных технологий. В работе представлены современные данные по патофизиологии, клинико-лабораторной характеристике заболевания и метаболического криза, а также протокол ведения острого приступа (криза) метилмалоновой ацидемии, знание которого позволяет добиться существенного повышения показателей выживаемости пациентов данной группы.

Ключевые слова: метилмалоновая ацидемия, метаболический криз, диагностика, симптомы, лечение, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 116–119)

ВВЕДЕНИЕ

Метаболические кризы у детей с расстройствами обмена органических кислот могут привести к тяжелому поражению центральной нервной системы или к смерти, поэтому требуют неотложной медицинской помощи [1, 2]. Представленный протокол относится только к метилмалоновой ацидемии и должен применяться под наблюдением (хотя бы заочным) специалиста по метаболической патологии у детей.

Метилмалоновая ацидемия (ММА) — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом активности митохондриальной V_{12} -зависимой метилмалонил-КоА-мутазы — фермента, который препятствует превращению метилмалоновой-КоА в сукцинил-КоА. К дефициту активности фермента может приводить как дефект самого фермента, так и вторичный дефицит его кофактора — витамина V_{12} (кобаламина).

S.I. Polyakova^{1, 2}, E.A. Roslavtseva¹, R.F. Tepaev^{1, 3}, A.O. Anushenko¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Acute Metabolic Crisis Treatment Protocol at Methylmalonic Acidemia

The article is dedicated to a pressing issue of pediatrics — diagnosis and treatment of an autosomal-recessive disease from the group of organic acidemias — methylmalonic acidemia. Despite the attained progress in diagnosis of this disease based on the molecular genetic research and an expanding arsenal of therapeutic and nutritive instruments, results of treating children remain unsatisfactory. Metabolic crises in patients with organic acid metabolic disorders are accompanied by a severe affection of the central nervous system and associated with high mortality (up to 50% and more depending on the genetic subtype of the disease). Development of a metabolic crisis requires emergency medical care, including a wide range of therapeutic approaches, nutritional support recommendations and use of replacement renal technologies. The article present current data on pathophysiology, clinical laboratory description of the disease and metabolic crises, as well as the acute methylmalonic acidemia attack (crisis) management protocol, use of which helps to achieve a significant increase in survivability of pediatric patients.

Key words: methylmalonic acidemia, metabolic crisis, diagnosis, symptoms, management, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 116–119)

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Метаболическим предшественником метилмалонового-КоА является пропионил-КоА, который в свою очередь является продуктом распада четырех незаменимых аминокислот: изолейцина, валина, метионина, треонина, а также деградации жирных кислот с нечетным числом атомов углерода в молекуле и холестерина. Катаболизм этих предшественников приводит к накоплению пропионатов (метилмалонового-КоА с промежуточным образованием пропионил-КоА).

Нарушения внутриклеточного метаболизма кобаламина (витамина В₁₂) — cblA-, cblB-, cblC-, cblD-, cblF-дефицит — вызывают ММА. Острые приступы ММА вызывают cblA-, cblB-дефициты; cblC-, cblD-, cblF-дефициты, кроме ММА, способствуют повышению уровня гомоцистеина и снижению уровня метионина и редко протекают в острой форме, вызывая характерные кризы [3, 4].

При ММА острые заболевания (например, перинатальный стресс, инфекция, травма, операционное вмешательство) или чрезмерный прием внутрь белковых продуктов способны вызвать так называемый катаболический стресс, который проявляется повышением концентрации в крови аминокислот (изолейцина, валина, метионина, треонина) и пропионовой кислоты: накопление метилмалоновой кислоты вызывает тяжелый метаболический ацидоз вследствие образования кетоновых тел и накопления органических кислот, гипогликемию и гипераммониемию [3].

Для ММА характерно следующее сочетание лабораторных показателей:

- метаболический ацидоз с анионной разницей;
- кетонурия;
- гипогликемия;
- гипераммониемия;
- гиперглицинемия.

Именно острый кетоацидоз, гипераммониемия, гипогликемия обуславливают развитие сонливости, заторможенности, сопорозного состояния у ребенка во время острого приступа ММА. Кетоацидоз также вызывает тошноту, рвоту. Активация свободных жирных кислот из жировых отложений способствует жировому гепатозу. Длительные метаболические нарушения приводят к угнетению костного мозга и, как результат, развитию нейтропении.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Клинические проявления криза:

- летаргия, измененное психическое состояние;
- тошнота, рвота;
- гепатомегалия.

Лабораторные проявления криза:

- гипогликемия;
- метаболический ацидоз;
- гипераммониемия.

Существует два типа кризов в зависимости от тяжести генетического дефекта. Неонатальная форма проявляется в первые сутки жизни, носит жизнеугрожающий характер с тяжелым нарушением сознания. Клиническая картина напоминает течение тяжелого неонатального

сепсиса. Младенческая (инфантильная) форма или форма с поздним началом развиваются постепенно [5]: отмечается задержка в психомоторном развитии, прибавке массы тела; имеют место различные неврологические нарушения, такие как судороги и спастичность. Острый криз ММА наступает, как правило, внезапно после катаболического стресса (обычно инфекции с лихорадкой).

Родители детей с метаболическими заболеваниями (в том числе ММА) обязаны знать проявления декомпенсации. Важно чувствовать и уметь понимать состояние здоровья своего ребенка.

Незамедлительные мероприятия при ММА:

- дать ребенку сахар для повышения уровня глюкозы в крови;
- оценить витальные функции организма, сердечно-сосудистую деятельность;
- обеспечить оптимальное поступление жидкости;
- оценить размеры печени;
- оценить неврологический статус, исключить признаки нарастания внутричерепного давления.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика острого криза ММА

Анализ крови:

- кислотно-щелочное состояние (газы крови, рН, электролиты, глюкоза);
- аммоний (важно отметить, что забор крови необходимо выполнять без использования жгута — кровь должна свободно вытекать из вены; пробирка должна быть обложена льдом и доставлена в лабораторию незамедлительно);
- аспартат-/аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и международное нормализованное отношение;
- панкреатическая амилаза, липаза;
- показатели функции почек (креатинин, мочевины);
- тандемная масс-спектрометрия крови (аминокислоты и карнитиновый статус);
- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, тромбоцитами;
- микробиологический посев крови.

Анализ мочи:

- анализ мочи (удельный вес, кетоны);
- аминокислотный состав мочи;
- по показаниям микробиологическое исследование мочи.

Следует отметить, что органические кислоты и аммоний токсичны для головного мозга, их накопление может вызвать отек последнего, что необходимо учитывать при выполнении спинномозговой пункции.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные мероприятия:

- прекратить прием белковых продуктов;
- обеспечить поступление жидкости со смесью и нужного количества калорий;
- коррекция биохимических нарушений;

- выведение токсичных метаболитов;
- устранение провоцирующих факторов;
- прием кофакторов (витамина В₁₂);
- предотвращение осложнений.

Во время метаболического криза ММА поступление всех белков должно быть прекращено на 48–72 ч. В период реконвалесценции белковая нагрузка вводится постепенно в виде парентерального питания и/или с помощью специализированных смесей, которые не содержат метионин, треонин, валин.

Введение достаточного объема жидкости и калорий

Во время метаболического криза ММА пациенты нуждаются в большом объеме внутривенных инфузий (через периферический или центральный венозный доступ) с целью регидратации и обеспечения нормального калоража. Инфузионные среды включают 10% раствор глюкозы с нормальным содержанием электролитов (0,9 или 0,45% раствора хлорида натрия), с добавлением калия, превышающим в полтора раза физиологическую суточную потребность при адекватном диурезе. Инфузионная терапия должна проводиться до нормализации водно-электролитного баланса.

Все пациенты с острым метаболическим кризом ММА должны получать высококалорийную диету до достижения анаболического состояния. Катаболическое состояние, которое провоцируется вышеупомянутыми стрессовыми факторами, может усугублять существующие метаболические нарушения, провоцировать ухудшение метаболического ацидоза, кетоза, гипераммониемии. Внутривенное введение жировых эмульсий (целесообразно использовать центральный венозный доступ) должно обеспечивать высокий калораж. Белки в питание должны вводиться постепенно в зависимости от способности к их усвоению, а также клинической картины, психоневрологического статуса, лабораторных изменений и положительной динамики заболевания.

Терапия специализированным детским диетическим (лечебным) питанием смесью аминокислот может существенно улучшить состояние ребенка, снизить тяжесть клинических проявлений. Назначение данного питания должно осуществляться под наблюдением нутрициолога, у которого есть опыт проведения метаболической терапии. Назначение специализированного питания без «опасных» аминокислот (изолейцина, валина, треонина, метионина) в начале метаболического криза способно не только стимулировать процесс анаболизма, но и предотвратить значительную потерю массы тела. При значительных неврологических нарушениях, риске аспирации поступление аминокислотных смесей должно осуществляться через назогастральный зонд.

- *Коррекция метаболического ацидоза:* медленная коррекция с помощью регидратации и увеличения поступления калорий. Вопрос о назначении бикарбоната натрия через рот или парентерально должен быть рассмотрен в зависимости от клинической картины, а также если уровень бикарбонатов менее 15 ммоль/л.

- *Коррекция гипогликемии:* если уровень глюкозы в крови ниже 2,6 ммоль/л, следует ввести 5–10 мл/кг 10% р-ра глюкозы внутривенно болюсно (или 1–2 мл/кг 50% р-ра глюкозы, или 2–4 мл/кг 25% р-ра глюкозы). Средняя скорость 7–10 мг сухой глюкозы на килограмм массы тела в минуту позволяет поддерживать нормогликемию. Потребность в инсулине возникает у отдельных детей и корректируется введением коротких инсулинов в растворе глюкозы (1 Ед на 4 г сухой глюкозы).
- *Гипераммониемия:* если уровень аммония в крови сильно повышен, существуют два подхода к коррекции — медикаментозный консервативный и проведение гемодиализа.

Выведение токсичных метаболитов

- *Гемодиализ.* Показанием являются трудно корригируемый метаболический ацидоз, тяжелая гипераммониемия, отсутствие ответа на терапию (уровень аммония в крови превышает 600 мкмоль/л), кома, тяжелые электролитные нарушения. Решение о проведении гемодиализа должно приниматься совместно с детскими нефрологами — специалистами по диализу. Альтернативной гемодиализу является веновенозная гемофильтрация и перитонеальный диализ.
- *L-карнитин* (перорально или внутривенно) назначается с целью связывания и дезактивации пропионил-КоА и метилмалонил-КоА с образованием пропионилкарнитина и метилмалонилкарнитина, а также для снижения концентрации пропионовой и метилмалоновой органических кислот в крови. Кроме того, уровень свободных карнитинов низкий при ММА вследствие повышенной эстерификации (эфирообразования) метаболитов органических кислот, при которой расходуется большое количество карнитинов организма. Хотя целесообразность дополнительного приема L-карнитина в рамках поддерживающей терапии ММА остается diskutabelной, при остром кризе ММА эффективность карнитинов доказана в ряде клинических примеров. L-карнитин должен вводиться внутривенно капельно на 10% растворе глюкозы в дозе 100 мг на килограмм массы тела в сутки каждые 8–12 ч (максимальная доза в день — 5 г/сут). При улучшении общего состояния, возможности перорального приема L-карнитин вводится через рот в дозе 100 мг на килограмм массы тела в сутки каждые 8–12 ч.
- *Антибактериальная терапия.* Кишечная микробиота — значительный источник пропионовой кислоты. Эрадикационная противомикробная терапия короткими интермиттирующими курсами препаратов (метронидазол, Альфа нормикс и др.) способна снизить уровень пропионовой кислоты, нагрузку метилмалоновой кислотой и ускорить выведение из криза ММА.

Устранение предрасполагающих развитию криза факторов

Острая метаболическая декомпенсация у пациентов с ММА почти всегда провоцируется предрасполагаю-

щими стрессорными факторами, такими как инфекции, травмы, хирургические вмешательства, гормональные изменения, значительные изменения в диете (в особенности высокое поступление белков). Всегда крайне важно установить, что спровоцировало развитие метаболического криза, поскольку устранение провоцирующего фактора способно облегчить лечение.

В случае инфекции обязательной является антибиотикотерапия с учетом чувствительности возбудителя. Во избежание развития острого метаболического криза при выполнении хирургического вмешательства осуществляется оптимальный прием жидкости до и после операции, купирование болевого синдрома; не допускается длительное голодание.

Специализированная диета должна быть скорректирована в соответствии с гормональным статусом больного (например, в пубертатном периоде, при скачках роста, менархе и заболеваниях щитовидной железы).

Прием кофактора — витамина В₁₂

Гидроксикобаламин (витамин В₁₂) 1 мг внутримышечно назначается в случае витаминчувствительной формы дефицита фермента (50% случаев ММА). Чувствительность к витамину В₁₂ в случае подтвержденного диагноза и длительного анамнеза родителям обычно известна. Улучшение состояния вследствие повышения активности кобаламинчувствительных ферментов под действием *ex uvantibus* введенного кофактора свидетельствует о наличии чувствительности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ОСТРОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КРИЗА ММА

- **Острый панкреатит.** Настороженность по поводу этого осложнения требует измерения панкреатической амилазы и липазы в динамике. Признаками острого панкреатита являются рвота, боль в животе, невозможность усваивать пищу.
- **Инсульт** (в частности, с вовлечением базальных ганглиев). Пациенты с отрицательной неврологической динамикой во время метаболического криза ММА должны быть немедленно осмотрены неврологом с целью исключения инсульта. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга должны выполняться при появлении новой неврологической симптоматики и наличии риска инсульта. Изменения в базальных ганглиях, особенно в бледном шаре (*globus pallidus*), характерны для ММА и называются

«метаболическим инсультом». Лечение повышенного внутричерепного давления при ММА аналогично таковому при других неврологических состояниях: возвышенное положение головы во сне, гипервентиляция, применение маннитола и других диуретиков [6].

- **Почечная недостаточность.** Пациенты с ММА склонны к развитию прогрессирующей почечной недостаточности вследствие тубулоинтерстициальной нефропатии: таким образом, функция почек должна контролироваться во время острого криза.

Контроль клинических параметров:

- неврологический статус;
- диурез, масса тела;
- гемостаз;
- симптомы инфекции (в случае нейтропении);
- контроль признаков/симптомов почечной недостаточности;
- контроль признаков/симптомов кардиомиопатии (особенно при *cb1C*-дефиците).

Контроль биохимических параметров:

- электролиты, газы крови (каждые 4–6 ч или по показаниям), гликемия, уровень аммония;
- клинический анализ крови;
- параметры функции почек;
- панкреатическая амилаза, липаза;
- кетоны мочи, удельная плотность.

ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

Следует воздержаться от энтерального питания до улучшения неврологического статуса больного. Пероральный прием пищи при сохранении тошноты/рвоты, отсутствии аппетита крайне нежелателен. Стоит рассмотреть вариант перорального питания или питания через назогастральный зонд в случае, если у пациента отсутствуют серьезные неврологические нарушения.

Клинические указания по ведению больных с ММА во внекризовом периоде, в том числе диетические рекомендации, размещены на сайте медицинских генетиков: <http://www.med-gen.ru/docs/methylmalonic-acidemia.pdf>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Levy H.L. et al. New England Consortium of Metabolic Programs: Propionic Acidemia — Acute Illness Protocol. Available at: <http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/organic-acid-disorders/propionic-acidemia/>. Last accessed 03 September 2014.
2. Stokke O., Eldjarn L., Norum K.R., Steen-Johnsen J., Halvorsen S. Methylmalonic acidemia: a new inborn error of metabolism which may cause fatal acidosis in the neonatal period. *Scand J Clin Lab Invest.* 1967; 20: 313–28.
3. Mioussé I.R., Watkins D., Coelho D., Rupar T., Crombez E.A., Vilain E., Bernstein J.A., Cowan T., Lee-Messer C., Enns G.M.,

- Fowler B., Rosenblatt D.S. Clinical and molecular heterogeneity in patients with the *cb1D* inborn error of metabolism. *J Pediatr.* 2009; 154: 551–6.
4. Ledley F.D., Rosenblatt D.S. Mutations in *mut* methylmalonic acidemia: clinical and enzymatic correlations. *Hum Mutat.* 1997; 9: 1–6.
5. Shapira S.K., Ledley F.D., Rosenblatt D.S., Levy H.L. Ketoacidotic crisis as a presentation of mild (benign) methylmalonic acidemia. *J Pediatr.* 1991; 119: 80–4.
6. Nicolaides P., Leonard J., Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child.* 1998; 78: 508–12.