

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИИ

Ткачук Е.А.<sup>1,2</sup>, Барыкова Д.М.<sup>3,4</sup>, Ливадарова Ю.С.<sup>4</sup>, Семинский И.Ж.<sup>1</sup>, Астахова Т.А.<sup>2</sup>,  
Осипова Е.Г.<sup>4</sup>, Михелсоне Ю.В.<sup>4</sup>, Дорофеева Т.Ю.<sup>4</sup>, Сыркин Н.В.<sup>4</sup>, Краснова М.И.<sup>4</sup>,  
Рудакова А.В.<sup>4</sup>, Александрова Д.Ю.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почёта» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

<sup>4</sup> ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница», Иркутск, Россия

<sup>5</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В работе описан клинический случай метилмалоновой ацидемии у новорождённого недоношенного ребёнка с отягощённым генеалогическим и акушерским анамнезом. Рассмотрены проблемы диагностики аминокислотопатий как большой гетерогенной группы наследственных заболеваний, которые, как правило, манифестируют в раннем детском возрасте и сопровождаются жизнеугрожающими или инвалидизирующими последствиями. В работе приведены клинические и лабораторные данные при метилмалоновой ацидемии, проанализированы механизмы патогенеза. Отмечено, что трудность диагностики метилмалоновой ацидемии, как и других аминокислотопатий, связана с полиморфизмом клинической картины, отсутствием специфических клинических проявлений в начале манифестации заболевания, необходимостью использования в диагностике специальных методов исследования. Показано, что наличие факторов отягощённости часто не позволяет правильно интерпретировать клинические и лабораторные данные, затрудняя своевременную диагностику и лечение.

**Заключение.** Диагностика метилмалоновой ацидурии должна учитывать разворачивание метаболических изменений в крови и моче во времени. Необходимо одновременно анализировать изменения уровней метаболитов в крови и моче. Золотым стандартом и самым надёжным методом поставки диагноза является ДНК-диагностика.

**Ключевые слова:** метилмалоновая ацидемия, наследственные нарушения обмена, новорожденные дети, патогенез нарушений обмена аминокислот

**Для цитирования:** Ткачук Е.А., Барыкова Д.М., Ливадарова Ю.С., Семинский И.Ж., Астахова Т.А., Осипова Е.Г., Михелсоне Ю.В., Дорофеева Т.Ю., Сыркин Н.В., Краснова М.И., Рудакова А.В., Александрова Д.Ю. Клинический случай метилмалоновой ацидемии. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(1): 40-49. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-40-49

## CLINICAL CASE OF METHYLMALONIC ACIDEMIA

Tkachuk E.A. <sup>1,2</sup>, Barykova D.M. <sup>3,4</sup>, Livadarova Yu.S. <sup>4</sup>, Seminsky I.Zh. <sup>1</sup>, Astakhova T.A. <sup>2</sup>,  
Osipova E.G. <sup>4</sup>, Mikhelsone Yu.V. <sup>4</sup>, Dorofeeva T.Yu. <sup>4</sup>, Syrkin N.V. <sup>4</sup>, Krasnova M.I. <sup>4</sup>,  
Rudakova A.V. <sup>4</sup>, Alexandrova D.Yu. <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

<sup>3</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

<sup>4</sup> Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

<sup>5</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

### ABSTRACT

The paper describes a clinical case of methylmalonic acidemia in a newborn premature baby with an aggravated genealogical and obstetric history. The article considers the problems of diagnosing aminoacidopathy as a large heterogeneous group of hereditary diseases, which, as a rule, manifest in early childhood and are accompanied by life-threatening or disabling consequences. The paper presents clinical and laboratory data on methylmalonic acidemia, and analyzes the mechanisms of pathogenesis. It is noted that the difficulty in diagnosing methylmalonic acidemia, as well as other aminoacidopathy, is associated with the polymorphism of the clinical picture, the absence of specific clinical manifestations at the onset of the disease manifestation, and the use of special research methods in the diagnosis. It has been shown that the presence of aggravated factors often does not allow correct interpretation of clinical and laboratory data, making timely diagnosis and treatment difficult.

**Conclusion.** Diagnosis of methylmalonic aciduria should take into account the unfolding of metabolic changes in the blood and urine over time. It is necessary to simultaneously analyze changes in the levels of metabolites in the blood and urine. The gold standard and the most reliable method of delivering a diagnosis is DNA diagnostics.

**Key words:** *methylmalonic acidemia, hereditary metabolic disorders, newborns, pathogenesis of amino acid metabolism disorders*

**For citation:** Tkachuk E.A., Barykova D.M., Livadarova Yu.S., Seminsky I.Zh., Astakhova T.A., Osipova E.G., Mikhelsone Yu.V., Dorofeeva T.Yu., Syrkin N.V., Krasnova M.I., Rudakova A.V., Alexandrova D.Yu. Clinical case of methylmalonic acidemia. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(1): 40-49. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-1-40-49

**АКТУАЛЬНОСТЬ**

Наследственные болезни обмена (НБО) – это большая группа моногенных заболеваний (более 800 заболеваний), обусловленных наследственным дефектом одного из метаболических путей. Большинство из этих болезней встречаются редко, однако их общая частота в популяции составляет около 1:1000–1:5000 новорождённых [1].

Несмотря на накопленные знания о заболеваниях обмена, в частности о болезнях обмена аминокислот и органических ацидопатиях, их диагностика может быть затруднена из-за целого ряда причин [2, 3]. Патогенетические механизмы НБО связаны с накоплением неметаболизированного субстрата в результате ферментативного блока, а также с дефицитом жизненно важных продуктов метаболизма. Биохимические нарушения, которые возникают в организме, нередко отягощаются другими патологическими состояниями, что затрудняет раннюю диагностику и лечение.

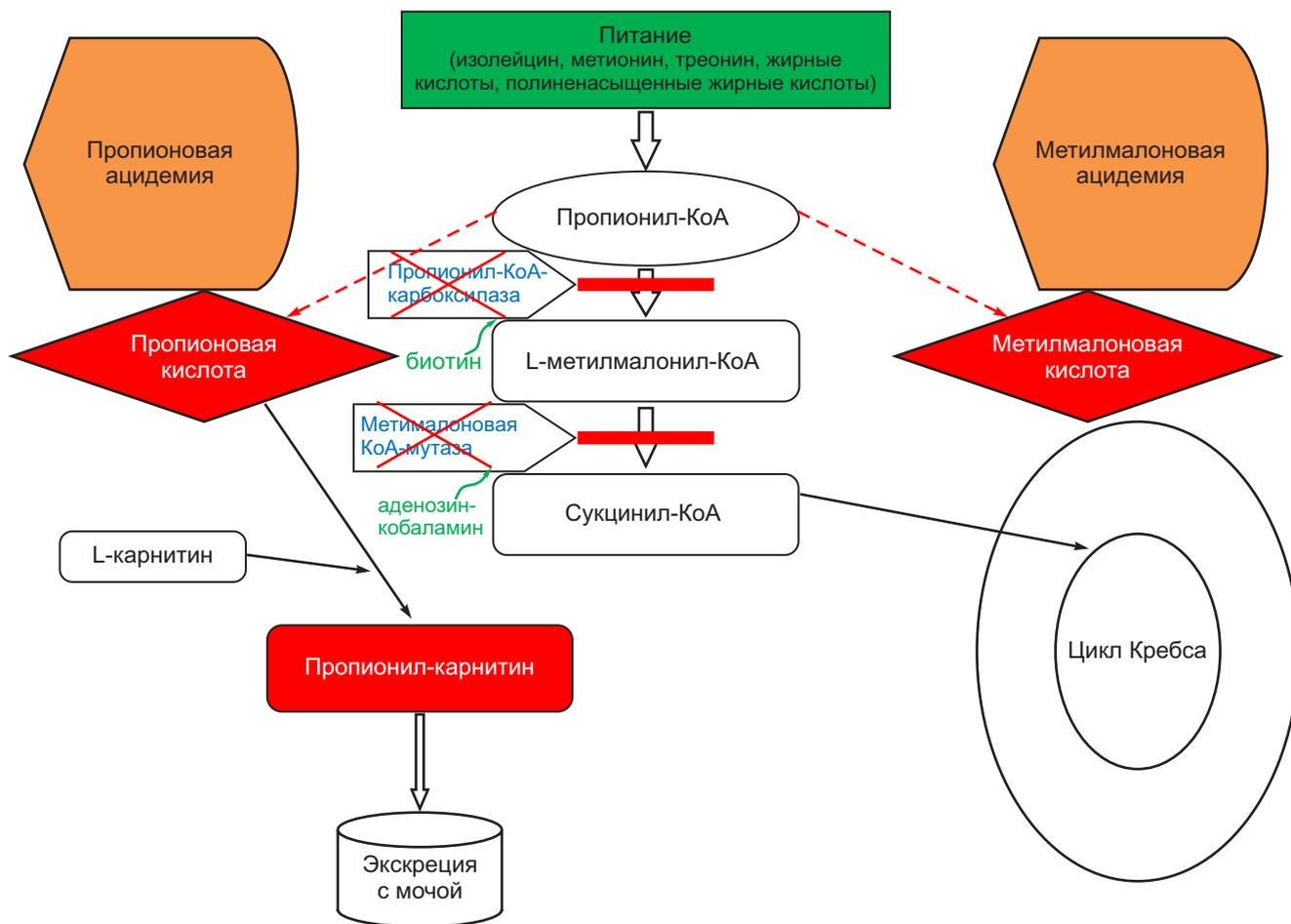
Метилмалоновая ацидемия встречается довольно редко, часто сопровождается сопутствующей патологией, что затрудняет её диагностику и своевременное лечение. В связи с этим весьма акту-

ально изучение клиники и патогенетической картины метилмалоновой ацидемии.

**ВВЕДЕНИЕ**

Метилмалоновая ацидемия (ММА), или ацидурия, – наследственное заболевание, которое относится к группе нарушений обмена веществ, в частности к органическим ацидуриям [2]. Заболевание связано, с одной стороны, с нарушением обмена пропионатов, т. е. с блокированием перехода метилмалонил-КоА (связанная с коферментом А (КоА) форма метилмалоновой кислоты) в сукцинил-КоА, а с другой стороны, с нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечётным числом атомов углерода и холестерина [2]. Таким образом, заболевание является гетерогенным, что затрудняет быструю диагностику (рис. 1).

В результате мутации генов и нарушения синтеза ферментов происходит накопление производных метилмалоновой и пропионовой кислот. Это ведёт к тяжёлому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглицине-



**РИС. 1.** Схема патогенеза метилмалоновой ацидемии

мии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови пропионилкарнитина и высокая почечная экскреция вызывают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит [2].

Выделяют несколько форм заболевания, связанных с этиологией и патогенезом заболевания (табл. 1). Тип наследования при всех генетических вариантах – аутосомно-рецессивный [2].

Классическая форма заболевания определяется мутацией в гене *MUT*, который отвечает за синтез метилмалонил-КоА мутаза. Ген *MUT* локализован на 6p21 хромосоме. Мутация гена *MUT* может определять полное (*mut0*) или частичное (*mut-*) отсутствие активности фермента [2, 3].

Кофактором данного фермента является витамин  $B_{12}$ , поэтому нарушение метаболизма этого витамина или его недостаток в организме тоже проявится в виде метилмалоновой ацидурии. При этом метилмалоновая ацидурия может быть изолированной или сочетаться с гомоцистинурией. Формы метилмалоновой ацидурии, связанные с нарушениями метаболизма витамина  $B_{12}$ , обусловлены мутациями генов *MMAA*, *MMAVB*, кодирующих обмен аденозилкобаламина, или дефицитом метилмалонил-КоА эписмеразы (ген *MCEE*). Гены локализованы на 4q31.1–q31.2, 12q24, 2p13.3 хромосомах [2, 3].

Крайне редко встречается форма метилмалоновой ацидурии, связанная с недостаточностью рецептора транскобаламина и мутацией гена *CD320*, который картирован на 19p13.2 хромосоме [2, 3].

Формы метилмалоновой ацидурии с гомоцистинурией обусловлены мутациями генов *LMBRD1*, *MMADHC* и *MMACHC* [2, 3].

Описаны формы MMA, обусловленные истощением митохондриальной ДНК и связанные с мутациями генов *SUCLA2*, *SUCLG1*. Данные заболевания относятся к группе митохондриальных энцефалопатий, и тактика их лечения отличается от терапии других форм метилмалоновой ацидурии [2].

Заболевание в различных формах встречается в странах Европы с общей частотой 1:48 000 – 1:61 000 новорождённых. Выделяют  $B_{12}$ -резистентную и  $B_{12}$ -зависимую формы метилмалоновой ацидурии.  $B_{12}$ -резистентная форма протекает более тяжело, манифестирует раньше и характеризуется приступообразным течением. Также принято выделять формы по степени манифестации: неонатальная, младенческая и поздняя [1, 2, 4].

Диагностика метилмалоновой ацидурии основана на анализе родословной, оценке данных анамнеза [5], клинических проявлениях, результатах анализа содержания аминокислот (повышение изолейцина, валина, метионина, треонина, глицина) в крови, повышении пропионилкарнитина (C3) и снижении свободного карнитина (C0) в крови, повышении почечной экскреции органических кислот (3-гидроксипропионовой, метиллимонной, пропионил- и тиглилглицина) [2, 3].

ТАБЛИЦА 1

## ФОРМЫ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИИ

Название формы	Мутация в гене	Локализация гена	Причина
Классическая форма	<i>MUT</i>	6p21	Дефицит метилмалонил-КоА мутаза
cbIA форма*	* <i>MMAA</i>	4q31.1–q31.2	Нарушен обмен аденозилкобаламина
cbIB форма**	** <i>MMAVB</i>		
Метилмалоновая ацидурия с нарушением метаболизма витамина $B_{12}$	<i>MCEE</i>	12q24	Дефицит метилмалонил-КоА эписмеразы
Метилмалоновая ацидурия с недостаточностью рецептора транскобаламина	<i>CD320</i>	19p13.2	Недостаточность рецептора транскобаламина
Метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией:			
cbIF форма*	* <i>LMBRD1</i>	6q13	Молекулярная основа неизвестна (по данным OMIM)
cbID форма**	** <i>MMADHC</i>	2q23.2	
cbIC форма***	*** <i>MMACHC</i>	1p34.1	
MMA форма – истощение митохондриальной ДНК	<i>SUCLA2</i> , <i>SUCLG1</i>	13q14.2 2p11.2	Молекулярная основа неизвестна (по данным OMIM) Истощение запасов L-карнитина???

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребёнок (мальчик) поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» г. Иркутска 09.11.2022 в тяжёлом состоянии с признаками дыхательной недостаточности.

Анамнез. Ребёнок родился 24.10.2022. Ребёнок от 9-й беременности, 5-х родов. Матери на момент родов было 36 лет. В семье есть один здоровый сын 14 лет; 3 рождённых ребёнка обоего пола умерли до 2 месяцев, было 2 медицинских аборта и 2 выкидыша. Генеалогический анализ показал наличие наследственных нарушений по аутосомно-рецессивному типу наследования.

Течение настоящей беременности осложнено варикозным расширением вен нижних конечностей. В 14 недель диагностирован уреамплазмоз (матери назначен джозамицин). С ранних сроков беременности мать принимала дюфастон 20 мг/сут., затем утрожестан 200 мг/сут. В 13 недель диагностировано предлежание хориона. В 18 недель не исключается вращение плаценты. В 24 недели отмечен 1-й эпизод кровянистых выделений из половых путей (при госпитализации проведены профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода дексаметазоном и магнизиальная терапия). На 27-й неделе диагностирован 2-й эпизод кровянистых выделений из половых путей. Мать госпитализирована в Областной перинатальный центр (ОПЦ) г. Иркутска: проведена профилактика РДС плода дексаметазоном, магнизиальная терапия. При консультации уролога поставлен диагноз: хроническая мочевиная инфекция, микролиты обеих почек, положительный посев мочи на *E. coli*. Назначен фосфомицин. В 28 недель 6 дней при проведении ультразвукового исследования плода обнаружен врождённый порок развития (ВПР): дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) мышечного типа. Прогноз перинатального консилиума благоприятный. В 29 недель был 3-й эпизод кровянистых выделений из половых путей. Назначена гемостатическая терапия. До момента родов беременность пролонгировалась в условиях отделения патологии беременности ОПЦ г. Иркутска (проводилась коррекция анемии препаратами железа внутривенно).

В 35 недель беременности проведено преждевременное родоразрешение с помощью кесарева сечения. Отмечено полное предлежание плаценты (не осложнённое кровотечением). Патологическое прикрепление плаценты *placenta percreta*, маточная грыжа. Анемия лёгкой степени. Олигогидроамнион. Проведена операция с помощью нижнесрединной лапаротомии путём донного кесарева сечения. Выполнены метропластика, стерилизация маточных труб, дренирование брюшной полости.

Масса ребёнка при рождении составила 2370 г, рост 48 см, окружность головы 33 см, окружность груди 32 см. Оценка по шкале Апгар составила 7 баллов. В роддоме привит не был.

В первый день жизни состояние ребёнка тяжёлое, обусловленное нарастанием клиники дыхательной недостаточности (ДН) до 2–3-й степени, в результате реализации РДС, ВПР (ДМЖП антенатально), на фоне недоношенности при гестационном возрасте 35 недель. Тяжесть состояния усугублялась риском реализации внутриутробной инфекции (ВУИ), внутричерепного гипертензивного синдрома (ВЧГС), внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК), некротического энтероколита (НЭК), а также высоким риском обменных заболеваний. При рождении была взята кровь на метаболические нарушения аминокислотного обмена с помощью тандемной масс-спектрометрии (МС/МС). Нарастание метаболического ацидоза было дважды купировано внутривенным вливанием бикарбоната натрия. Энтеральное питание было отменено, белок из парентерального питания удалён.

За время наблюдения за состоянием ребёнка после рождения была отмечена положительная динамика респираторного статуса, что позволило отказаться от респираторной поддержки на следующий день после рождения. Начато энтеральное питание.

25.10.2022 проконсультирован генетиком. Отмечен высокий риск развития наследственных болезней обмена. Рекомендован анализ крови на наследственные болезни с помощью МС/МС и анализ мочи на органические кислоты.

26.10.2022 отмечено увеличение участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, падение уровня  $SpO_2$ , выявлен правосторонний напряжённый пневмоторакс. Назначена респираторная поддержка в виде искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), проведено дренирование правой плевральной полости.

Вместе с началом кормления начал развиваться метаболический ацидоз с максимальным смещением буферной ёмкости крови (ВЕ) до 15 ммоль/л, рН до 7,1, увеличением лактата до 7,1 ммоль/л. Острофазовые белки оставались в пределах нормы. Уровень аммиака в крови колеблется от 69 мкмоль/л (при рождении, 24.10.2022) до 133 мкмоль/л (на 3-й день после рождения, 27.10.2022). В анализе крови на МС/МС повышены лейцин, валин, изолейцин.

27.10.2022 вновь произведён забор крови на МС/МС с целью исключения врождённых метаболических изменений. Состояние ребёнка оставалось тяжёлым. Было отмечено, что высокий уровень лактата крови напрямую зависит от энтерального кормления.

28.10.2022 получены результаты первого анализа на аминокислоты. МС/МС-анализ: повышено содержание в крови тирозина до 432,994 мкм/л

(норма 10–300 мкм/л). Газовая хроматография образцов мочи: повышены 2-гидроксиизовалериановая кислота – 14,04 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), 2-гидроксибутират – 55,02 ммоль/л (норма 0–3 ммоль/л), 4-гидрокси-фенилпируват – 71,36 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), адиповая кислота – 23,03 ммоль/л (норма 0–12 ммоль/л), глутаровая кислота – 53,88 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), метилмалоновая кислота – 3341,21 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), лактат – 2153,49 ммоль/л (норма 0–25 ммоль/л), пируват – 48,74 ммоль/л (норма 0–12 ммоль/л), 4-гидрокси-фениллактат – 848,48 ммоль/л (норма 6–28 ммоль/л).

31.10.2022 ребёнок проконсультирован с помощью телекоммуникационных технологий в ФГБУ «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России). Заключение: наследственные нарушения обмена, не уточнённые.

31.10.2022 проконсультирован в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.И. Бочкова». Заключение: в моче повышена концентрация ряда метаболитов. Данные изменения наиболее характерны для метилмалоновой ацидурии, однако также наблюдается резкое повышение концентрации других метаболитов. Необходимо исключить митохондриальные нарушения. Рекомендованы диетотерапия и предоставление биологического материала на ДНК-диагностику.

01.11.2022 ребёнок вновь проконсультирован в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Рекомендовано: уточнить результат неонатального скрининга, повторить анализ на спектр аминокислот и ацетилкарнитинов крови.

Произведён забор крови на панель НБО (наследственные болезни обмена) с целью уточнения диагноза. Состояние ребёнка оставалось тяжёлым. Уровень лактата крови колебался от 4 до 8 ммоль/л.

02.11.2022 при уровне аммиака крови 70 мкмоль/л и уровне лактата 5–10 ммоль/л кормление молочной смесью было отменено. Проводилась инфузионная терапия (аминовен 1,5 г/кг/сут., липофундин 1 г/кг/сут.) с высокой скоростью утилизации до 15 г/кг/сут.

10.11.2022 пришли результаты исследования крови на аминокислоты от ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.И. Бочкова». Заключение: выявлено повышение тирозина, что может быть связано с нарушением функции печени. Также повышена концентрация пропионилкарнитина и соотношений C3/C0 и C3/C2. Данные изменения могут наблюдаться при метилмалоновой ацидурии, недостаточности витамина B12. Выявлены данные, свидетельствующие о наличии митохондриальной энцефалопатии. Проводится ДНК-диагностика.

16.11.2022 получены данные ДНК-диагностики на мутации мтДНК: изменений не обнаружено.

17.11.2022 получены результаты газовой хроматографии мочи: повышены 2-оксиглутаровая кислота – 466,43 ммоль/л (норма 0–152 ммоль/л), 2-оксиадиповая кислота – 2,75 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), 4-гидрокси-фенилпируват – 319,37 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), лактат – 48,22 ммоль/л (норма 0–25 ммоль/л), метилмалоновая кислота – 1005,68 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), метилцитрат – 12,94 ммоль/л (норма 0–12 ммоль/л), субериновая кислота – 16,88 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), фумаровая кислота – 5,46 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), этилмалоновая кислота – 13,96 ммоль/л (норма 0–7 ммоль/л), 4-гидрокси-фениллактат – 2964,79 ммоль/л (норма 6–28 ммоль/л), фениллактат – 7,18 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л). Ферментный анализ сухого пятна крови не выявил отклонений от референсных значений.

22.11.2022 поступили данные секвенирования на наследственные метаболические нарушения. Заключение: в экзоне гена *MMUT* (RefSeq: NM\_000255.4) выявлен вариант с.360dup; p.(Lys121Ter) в гомозиготном состоянии (глубина покрытия точки  $\times 47$ ). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольных выборках gnomAD (The Genome Aggregation Database, v. 2.1.1). Описан в международной базе мутаций HGMD как патогенный. Патогенные варианты в гене *MMUT* приводят к развитию метилмалоновой ацидемии (MIM#251000, аутосомно-рецессивный тип наследования).

23.11.2022 поступил результат анализа мочи на органические кислоты: метилмалоновая кислота – 4930,12 ммоль/л (норма 0–2 ммоль/л), метилцитрат – 39,5 ммоль/л (норма 0–12 ммоль/л).

Заключение специалистов Российской детской клинической больницы (РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России): нарушение обмена аминокислот (от 29.11.2022); метилмалоновая ацидурия. Назначены: низкобелковая диета, пиридоксаль (4 мг/кг/л/сут. – при инфузионной терапии), витамин B<sub>12</sub> (1000 мкг 3 раза в неделю), бензоат натрия (250 мг/кг/сут. в 4 приёма), карглумовая кислота (20 мг/кг/сут. в 2 приёма), левокарнитин (100 ед./кг/сут. на 0,5%-й глюкозе).

Состояние ребёнка на момент осмотра, через 2 месяца после рождения, тяжёлое, что обусловлено основным заболеванием, а также совокупностью коморбидных проблем: ВПС-ДМЖП; недоношенность – 35 недель гестации; ДН I степени на фоне врождённой пневмонии, перенесённого пневмоторакса; воронкообразная деформация грудной клетки; дистрофия типа гипотрофии. Ребёнок в сознании, беспокойный. Судорог нет. Большой родничок 2 × 2 см, не выбухает, слабо пульсирует. Температура 36,6 °С. Кожные покровы смуглые, слизистые бледно-розовые. Дышит самостоятельно. ЧД (частота дыхания) – 60/мин,

ретракция грудины на вдохе. SpO<sub>2</sub> 96–97 % без дополнительной дотации кислорода. Дыхание выслушивается с обеих сторон, хрипы не обильные, влажные, проводные. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 139–140 уд./мин, артериальное давление (АД) 96/58 мм рт. ст. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Печень выходит из-под края рёберной дуги на 1,5–2 см, селезёнка у края рёберной дуги. Кормление через зонд. Стул самостоятельный. Диурез 3,7 мл/кг/ч.

За время пребывания в стационаре отмечается положительная динамика заболевания, ребёнок прибавляет в массе тела.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ клинического случая показал, что, несмотря на разработанные критерии диагностики

метилмалоновой ацидемии, поставить диагноз, особенно в первые дни жизни ребёнка, достаточно сложно. Известно, что предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты – изолейцин, валин, треонин и метионин (50 % общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечётным числом атомов углерода и холестерин (25 %); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры [2].

Заболевание манифестирует сразу после рождения: чем больше имеется отягощённости при беременности, тем раньше заболевание манифестирует. В приведённом клиническом случае заболевание манифестировало практически сразу после рождения. Осложнения, которые сопровождали беременность, усугубили клинические проявления, одновременно послужили показаниями к назначению инфузионной терапии (внутривенное вливание бикарбоната натрия).

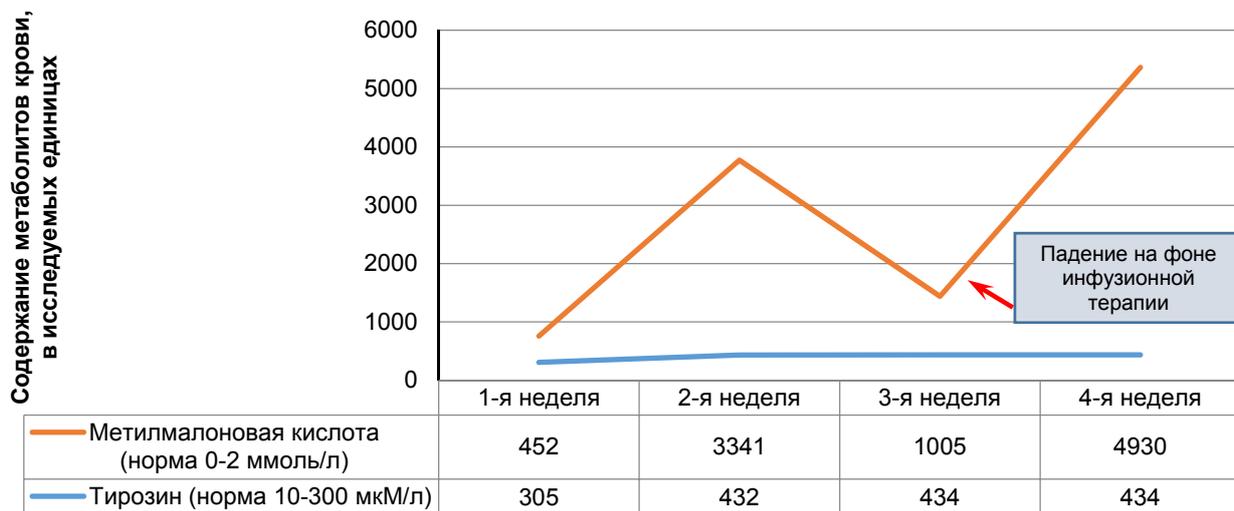


РИС. 2. Содержание некоторых метаболитов в крови при тандемной масс-спектрометрии

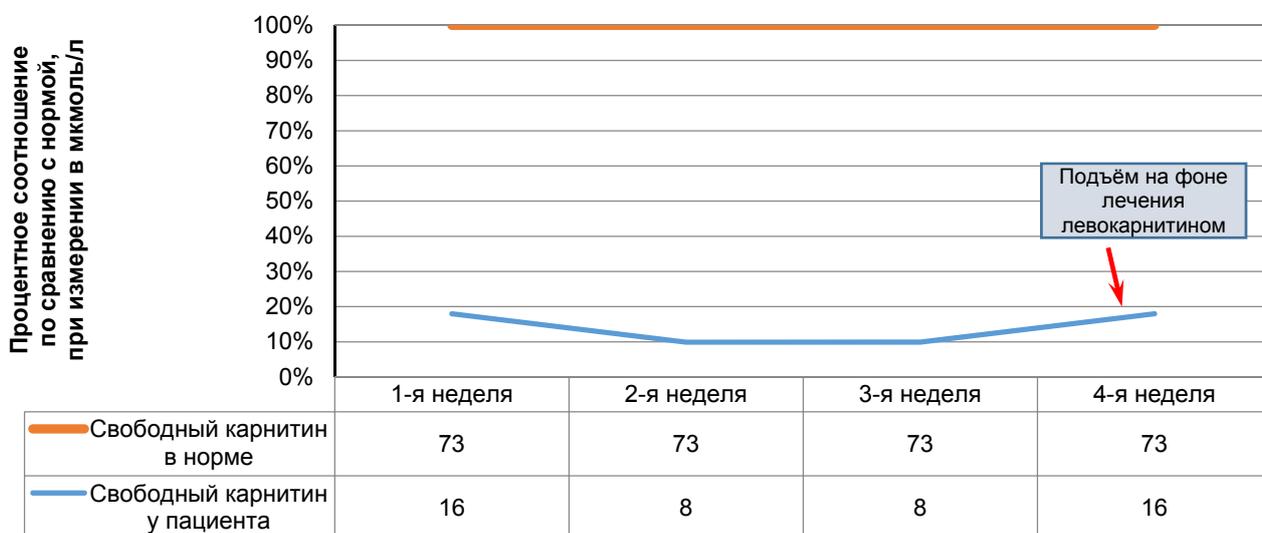


РИС. 3. Содержание свободного карнитина в сравнении с нижней границей нормы

Накопление органических кислот (пропионовой, метилмалоновой, метиллимонной и др.) происходит постепенно, одновременно с началом кормления ребёнка [6]. Поэтому в первые дни жизни, как и в нашем клиническом случае, на первый план выступает повышение неметаболизованных аминокислот пропионового ряда (изолейцин, валин, треонин, метионин). Одновременно в биохимическом анализе крови можно наблюдать метаболический кетоацидоз, вторичную гипераммониемию и гипогликемию, что в представленном клиническом случае проявилось тяжёлыми респираторными проявлениями и потребовало ИВЛ и инфузионной терапии [2, 3, 6]. В этот момент легко сделать ошибочные выводы о наличии у пациента лейциноза.

Со временем активируются ферменты обходного пути метаболизма, что приводит к постепенному накоплению конечных патологических метаболитов [7]. Однако через 1–2 недели после рождения и манифестации заболевания в анализе крови с помощью МС/МС ещё присутствуют повышенные уровни аминокислот пропионового ряда, появляется повышенный уровень тирозина и снижается свободный карнитин. В нашем случае это вызвало подозрение на развитие тирозинемии (клиника интоксикации, сопровождаемая увеличением печени на фоне повышения тирозина) и митохондриальной патологии или нарушения  $\beta$ -окисления жирных кислот (клинические проявления энцефалопатии на фоне понижения свободного карнитина).

Повышение уровня тирозина при метилмалоновой ацидемии свидетельствует о поражении печени у пациента и может быть ложно интерпретировано как тирозинемия. Истощение запасов карнитина в организме свидетельствует о его интенсивном использовании в активированном обходном пути метаболизма аминокислот пропионового ряда, что может дать сходную картину с митохондриальными болезнями, в частности с проявлениями митохондриальной энцефалопатии. Хотя в нашем случае, на фоне проводимого лечения, свободный карнитин после периода падения стал вновь повышаться (рис. 2, 3).

К концу 1-го месяца от начала манифестации заболевания при МС/МС крови и мочи показано большое содержание метилмалоновой кислоты. В данном случае фактически одновременно диагноз был подтверждён с помощью ДНК-диагностики, что позволило окончательно скорректировать лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ клинических проявлений в представленном случае показал, что диагностика наследственных болезней обмена, в частности метилма-

лоновой ацидурии, должна учитывать разворачивание метаболических изменений в крови и моче во времени. По единовременной картине метаболических изменений трудно поставить точный диагноз. Необходимо одновременно анализировать изменения уровней метаболитов в крови и моче. Существенно затрудняет интерпретацию результатов МС/МС при НБО проводимое лечение. Золотым стандартом и самым надёжным методом постановки диагноза является ДНК-диагностика.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Новиков П.В. Основные направления ранней диагностики и терапевтической коррекции наследственных заболеваний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006; 51(6): 66-72. [Novikov PV. Main lines of early diagnosis and therapeutic correction of hereditary diseases in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2006; 51(6): 66-72. (In Russ.)].
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Бушуева Т.В., Вишнёва Е.А., Глоба О.В. и др. Метилмалоновая ацидурия у детей: клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14(4): 258-271. [Baranov AA, Namasova-Baranova LS, Borovik TE, Bushueva TV, Vishneva EA, Globa OV, et al. Methylmalonic aciduria in children: Clinical recommendations. *Pediatric Pharmacology*. 2017; 14(4): 258-271. (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v14i4.1757
3. *Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (пропионовая ацидемия/ацидурия): клинические рекомендации*. 2021. [Other types of metabolic disorders of branched-chain amino acids (propionic acidemia/aciduria): Clinical guidelines. 2021. (In Russ.)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402776839>
4. Доган Е. Комбинированная метилмалоновая ацидурия – гомоцистинурия, сопряженная с лейкодистрофией мозга и гидроцефалией. *Биомедицина (Баку)*. 2003; (1): 34-35. [Dogan E. Combined methylmalonic aciduria – homocystinuria coexisting with cerebral leukodystrophy and hydrocephaly. *Biomedicine (Baku)*. 2003; (1): 34-35. (In Russ.)].
5. Raval DB, Merideth M, Sloan JL, Braverman NE, Conway RL, Manoli I, et al. Methylmalonic acidemia (MMA) in pregnancy: A case series and literature review. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 38(5): 839-846. doi: 10.1007/s10545-014-9802-8
6. Горошко Л.В., Бакулина Е.Г. Особенности клинических проявлений и лечения отдельных нозологических форм наследственных болезней обмена веществ. *Лечащий врач*. 2020; (6): 12-17. [Goroshko LV, Bakulina EG. Features of clinical manifestations and treatment of individual nosological forms of hereditary metabolic diseases. *Lechaschi vrach*. 2020; (6): 12-17. (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2020.35.78.006
7. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ.

Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 5(3): 96-105. [Baydakova GV, Ivanova TA, Zakharova EYu, Kokorina OS. The role of tandem mass spectrometry

in the diagnosis of inherited metabolic diseases. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018; 5(3): 96-105. (In Russ.]. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105

#### Информированное согласие на публикацию

Авторы получили письменное согласие законного представителя пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

#### Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

#### Благодарности

Авторы выражают благодарность ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» за возможность набора клинического материала.

#### Информация об авторах

**Ткачук Елена Анатольевна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7525-2657

**Барыкова Дарья Михайловна** – врач-генетик, ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почёта» областная клиническая больница»; врач-генетик, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-4258-1475

**Ливадарова Юлия Сергеевна** – врач-неонатолог, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-3115-6684

**Семинский Игорь Жанович** – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7530-0716

**Астахова Татьяна Александровна** – врач-генетик, научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». ORCID: 0000-0003-1427-4734

**Осипова Елена Геннадьевна** – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0003-2406-5995

**Михелсоне Юлия Викторовна** – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0001-8570-8320

**Дорофеева Татьяна Юрьевна** – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0002-8079-4319

**Сыркин Николай Васильевич** – врач-неонатолог, анестезиолог-реаниматолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница». ORCID: 0000-0002-2386-0260

**Краснова Мария Игоревна** – врач-неонатолог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница»; Anesthesiologist and Reanimatologists, Irkutsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-0560-006X

#### Informed consent for publication

Written consent was obtained from the legally authorized representative of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

#### Ethics approval

The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

#### Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

#### Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

#### Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital for the opportunity to collect clinical material.

#### Information about the authors

**Elena A. Tkachuk** – Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-7525-2657

**Darya M. Barykova** – Geneticist, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Geneticist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-4258-1475

**Yuliya S. Livadarova** – Neonatologist, Head of the Department of the Pathology of Newborns and Preterm Newborns, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-3115-6684

**Igor Z. Seminsky** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7530-0716

**Tatyana A. Astakhova** – Geneticist, Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. ORCID: 0000-0003-1427-4734

**Elena G. Osipova** – Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-2406-5995

**Yuliya V. Mikhelzone** – Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-8570-8320

**Tatyana Yu. Dorofeeva** – Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-8079-4319

**Nikolay V. Syrkin** – Neonatologist, Anesthesiologist and Reanimatologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-2386-0260

**Maria I. Krasnova** – Neonatologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital; Anesthesiologist and Reanimatologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-0560-006X

**Рудакова Анна Викторовна** – врач-невролог, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница»; невролог Центра орфанных заболеваний, ОГБУЗ «Иркутская областная детская клиническая больница». ORCID: 0000-0002-5119-3338

**Александрова Дарья Юрьевна** – лаборант-исследователь лаборатории наследственных болезней обмена веществ, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». ORCID: 0009-0005-2687-2610

**Для переписки**

Ткачук Елена Анатольевна, [zdorowie38@gmail.com](mailto:zdorowie38@gmail.com)

**Anna V. Rudakova** – Neurologist, Ivano-Matreninskaya City Children Clinical Hospital; Neurologist at the Center of Orphan Diseases, Irkutsk Regional Children's Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-5119-3338

**Daria Yu. Alexandrova** – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre for Medical Genetics. ORCID: 0009-0005-2687-2610

**Corresponding author**

Elena A. Tkachuk, [zdorowie38@gmail.com](mailto:zdorowie38@gmail.com)

Получена 16.02.2023

Принята 26.02.2023

Опубликована 27.03.2023

Received 16.02.2023

Accepted 26.02.2023

Published 27.03.2023