

Особенности клинических проявлений и лечения отдельных нозологических форм наследственных болезней обмена веществ

Е. Г. Бакулина, Л. В. Горошко

Резюме. Рассмотрены основные клинические подходы к диагностике и терапии основных жизнеугрожающих наследственных заболеваний обмена аминокислот, относящихся к группе органических ацидурий, таких как болезнь кленового сиропа мочи (БКСМ). Описаны выделяют клинико-генетические формы БКСМ и особенности ее клинических проявлений, а также методы диагностики и лечения.

Указывается, что классический вариант БКСМ является одним из самых изменчивых и опасных наследственных метаболических состояний: резкие подъемы уровня лейцина и α -кетоизокапроновой кислоты вызывают метаболическую энцефалопатию и критический отек мозга, в то время как хронический дисбаланс аминокислот и нейротрансмиттеров представляет опасность в плане снижения интеллектуальных функций, приводит к снижению памяти и внимания, умственной нетрудоспособности, нарушению исполнительных функций и развитию психического заболевания. Строгая диетическая терапия с ограничением патогенетически значимых аминокислот и назначением специализированных аминокислотных смесей диетического (лечебного) питания является основным методом лечения больных, назначается при подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена сразу после взятия анализов. Препарат лечебного питания должен замещать около 50% суточной потребности пациента в белке.

Наличие возможностей ранней диагностики и своевременно начатой диетотерапии с применением специализированных продуктов лечебного (диетического) питания больных с органическими ацидуриями позволяет повысить выживаемость больных, снизить тяжесть когнитивных и психических нарушений, а также частоту возникновения метаболических кризов и выраженность неврологических нарушений.

Своевременная диагностика и лечение наследственных болезней обмена веществ представляют собой одну из важных задач в практике неонатолога, педиатра, невролога. В связи с внедрением в нашей стране обязательного неонатального скрининга — массового обследования новорожденных детей на наиболее распространенные врожденные и наследственные заболевания, многие проблемы оказались решены, однако для ряда других редких жизнеугрожающих наследственных заболеваний обмена аминокислот, относящихся к группе органических ацидурий, проблемы ранней диагностики и своевременного лечения до сих пор остаются нерешенными [1].

Наибольшую группу риска представляют наследственные болезни аминокислотного обмена (НБАО) и органические ацидурии. В настоящее время известно, что органические ацидурии (ацидемии) занимают значительную долю среди редких заболеваний по степени высокого риска смертности среди тяжелобольных детей. Еще в 1954 г. доктор Джон Менкес и его коллеги описали семейный случай, когда у четырех детей (братьев и сестер), рожденных здоровыми, в течение первой недели жизни отмечались признаки прогрессирующей энцефалопатии и запаха мочи, «поразительно похожего на кленовый сироп», с дальнейшим развитием летального исхода в возрасте трех месяцев с клинической картиной отека мозга [2].

Среди группы редких наследственных заболеваний обмена аминокислот, относящихся к группе органических ацидурий (ацидемий), выделяют несколько наиболее частых жизнеугрожающих нарушений: болезнь «кленового сиропа» у детей — МКБ-10: E71.0, метилмалоновая ацидурия у детей — МКБ-10: E71.1, пропионовая ацидурия (ацидемия) у детей — МКБ-10: E71 [3–5]. Особенностью классических форм заболеваний этой группы является высокая степень летальности в первые дни и недели жизни детей ввиду полиморфизма клинических проявлений, отсутствия своевременно поставленного диагноза и начала патогенетической диетотерапии.

В статье разбираются основные клинические подходы к диагностике и терапии основных жизнеугрожающих наследственных заболеваний обмена аминокислот, относящихся к группе органических ацидурий.

Методы исследования

Нозологии

Органические ацидурии (ацидемии) представляют собой класс наследственных метаболических нарушений, возникающих вследствие дефектов промежуточного метаболического пути окисления аминокислот, углеводов и жирных кислот.

Классические формы органических ацидурий (ацидемий) у новорожденных первой недели жизни имеют сходную клиническую картину и могут проявляться нарастающей тяжелой клинической неврологической симптоматикой (генерализованными судорогами, вялостью, общим угнетением функций центральной нервной системы, которая чередуется с повышенной возбудимостью, отказом от пищи, упорной рвотой, мышечным гипертонусом, признаками обезвоживания) и при отсутствии своевременно поставленного диагноза и лечения зачастую заканчиваются летально до того, как становится очевидной специфическая метаболическая картина наследственного

заболевания. При невыраженных дефектах и относительно благоприятном периоде новорожденности, в более старших возрастных группах пациенты длительно наблюдаются у педиатра или невролога под маской самых различных заболеваний: детского церебрального паралича, различных вариантов умственной отсталости, эпилепсии, резистентной к антиконвульсантам, и метаболических кризов неясной этиологии.

Болезнь кленового сиропа мочи (БКСМ, или MSUD от англ. Maple Syrup Urine Disease) относится к группе редких генетических заболеваний и обусловлена врожденным дефицитом фермента дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, необходимой для расщепления (метаболизма) в организме трех аминокислот с разветвленной цепью (АРЦ): лейцина, изолейцина, валина, а также накоплением в биологических жидкостях их дериватов — 2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой кислот [3].

АРЦ — лейцин, изолейцин и валин являются тремя из девяти незаменимых аминокислот и составляют 35–40% незаменимых аминокислот в составе белков организма и 14% всех аминокислот в скелетных мышцах. Они имеют общие мембранные транспортные системы и ферменты для их переаминирования и необратимого окисления. Они могут быть глюкогенными (валин), кетогенными (лейцин и изолейцин) или теми и другими (изолейцин), поскольку их конечные продукты, сукцинил-КоА и/или ацетил-КоА, могут войти в цикл Кребса для выработки энергии и глюконеогенеза или выступать в качестве прекурсоров для липогенеза и продукции кетонных тел через ацетил-КоА и ацетоацетат [6].

Мультиферментный комплекс дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью (BCKD, от англ. branched-chain α -ketoaciddehydrogenase) имеет сложное строение и состоит из 4 белковых соединений: E1 (α - и β -субъединицы), E2 и E3. Коферментом E1 β -субъединицы служит тиамин пиродифосфат. В настоящее время установлена локализация генов, кодирующих отдельные компоненты данного ферментного комплекса: E1 α -субъединицы (ген *BCKDHA*) — 19q13.1-q13.2; E1 β -субъединицы (ген *BCKDHB*) — 6p22-p21; E2-протеина (ген *DBT*) — 1p31; E3-протеина (ген *DLD*) — 7q31-q32. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Частота заболевания среди новорожденных в Европе составляет 1:185 000–1:200 000. В России точная частота данного заболевания не определена [3].

Результатом метаболических нарушений при БКСМ является чрезмерное накопление в организме трех АРЦ (лейцина, изолейцина, валина) и их побочных продуктов (2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой кислот), обладающих общетоксическим, нейротоксическим действием в высоких концентрациях [6].

Высокие уровни лейцина в плазме приводят к конкурентному ингибированию транспорта других крупных нейтральных аминокислот (тирозин, фенилаланин, триптофан, изолейцин, валин, гистидин, метионин, глутамин и треонин) через гематоэнцефалический барьер благодаря их общему транспортеру (LAT1). Уменьшение уровня этих незаменимых аминокислот приводит к снижению синтеза белков и нейротрансмиттеров, таких как дофамин, серотонин, гистамин и S-AdoMet, за счет ограничения доступных предшественников. Кроме того, дефицит кетокислотной дегидрогеназы с разветвленной цепью способствует снижению выработки кетонных тел из лейцина, которые необходимы для синтеза миелина. В сочетании с нарушением синтеза белка это приводит к тяжелой дисмиелинизации [6–8].

Помимо основного нейротоксического эффекта, обусловленного высоким уровнем патогенетически значимых АРЦ (преимущественно лейцина и его метаболитов), у больных с БКСМ вследствие дефицита нейтральных аминокислот (аланина, глицина, глутамина, тирозина, триптофана и др.) и нарушения их внутриклеточного транспорта отмечается развитие различных нейромедиаторных расстройств.

В патогенезе прогрессирования тяжелых клинических проявлений у больных с БКСМ немаловажную роль также играет кетоацидоз, гипонатриемия, отек и атрофия ткани мозга, вторичная гипераммониемия, недостаточность глюконеогенеза и гипогликемия, а также дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования.

В настоящее время выделяют следующие клинко-генетические формы БКСМ:

- классическая, или неонатальная (наиболее частая);
- промежуточная;
- интермиттирующая;
- тиамин-зависимая;
- обусловленная дефицитом E3-протеина и сопровождающаяся лактацидозом (митохондриальное заболевание).

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия) — генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное блокированием обмена пропионатов на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

Классическая форма заболевания обусловлена дефицитом метилмалонил-КоА-мутазы (ген *MUT*) с полным (*mut0*) или

частичным (mut-) отсутствием активности фермента. Кофактором данного фермента является витамин В₁₂, поэтому дефекты метаболизма данного фермента также сопровождаются метилмалоновой ацидурией — изолированной или в сочетании с гомоцистинурией [4].

При метилмалоновой ацидемии недостаточная активность метилмалонил-КоА-мутазы приводит к значительному накоплению метилмалоновой кислоты, а также метаболитов, полученных из пропионил-КоА, таких как 3-ОН-пропионат, 2-метилцитрат (продукт реакции пропионил-КоА с оксалоацетатом) и пропионилглицин.

Первоначальные исследования были сосредоточены на изучении метилмалоновой кислоты как основного токсина, в то время как последующие исследования указывают на ключевую роль 3-ОН-пропионата и 2-метилцитрата в развитии различных вторичных биохимических изменений, наблюдаемых при ММА, включая лактатацидоз, гиперглицинемию, гипераммониемию и гипогликемию.

Распространенность заболевания среди новорожденных в странах Европы составляет 1:48 000–61 000; половина случаев представлена В12-резистентными формами. В Российской Федерации точная частота заболевания не определена [4].

Пропионовая ацидемия (ацидурия) — генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом пропионил-КоА-карбоксилазы, что ведет к блокированию обмена пропионатов на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА и нарушению метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина. Тип наследования патологии — аутосомно-рецессивный [7].

Патогенез пропионовой ацидемии сходен с патогенезом метилмалоновой ацидемии и связан с накоплением производных пропионовой кислоты вследствие блокирования обмена на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА.

Предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин (50% общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и холестерин (25%); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры. Накопление органических кислот (пропионовой, гидроксипропионовой, метиллимонной и др.) ведет к тяжелому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина обуславливают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит.

Клинические проявления

Особенностью клинических проявлений при НБАО является тот факт, что ребенок рождается внешне здоровым и в зависимости от степени дефекта фермента симптомы могут проявляться как в первые дни и недели после рождения, так и в более отдаленном периоде в результате хронической интоксикации.

При классической форме БКСМ, с остаточной активностью фермента менее 3%, симптомы заболевания появляются в первые дни после рождения ребенка. На фоне кормления грудным молоком или молочной смесью наблюдается резкое ухудшение общего состояния: вялость, которая может сменяться повышенной возбудимостью, возможно возникновение упорной рвоты, отказа от пищи, судорог, коматозного состояния, цианоза, нарушения дыхания (апноэ).

В случае нарастания признаков энцефалопатии у новорожденных детей с БКСМ в плазме крови отмечаются повышение концентрации патогенетически значимых аминокислот (лейцина, изолейцина, валина), включая аллоизолейцин (allo-ILE), а также общее нарушение соотношения концентраций аминокислот спустя 12–24 ч после рождения. Повышение декарбоксилазы производных α -кетокислоты (BCKAs) и генерализованная кетонурия, раздражительность и снижение аппетита (плохое сосание) могут возникать через 24–72 ч; усугубление энцефалопатии, проявляющееся в виде вялости, перемежающегося апноэ, опистотонуса и стереотипных движений, таких как «фехтование» и «езда на велосипеде», на 4–5 день. При наличии прогрессирующих изменений кома и центральная дыхательная недостаточность могут возникнуть на 7–10 дни. Другие формы заболевания БКСМ с различной степенью частичной активности ферментов, включая промежуточную, интермиттирующую, тиамин-зависимую, могут привести к тяжелой хронической метаболической интоксикации и развитию хронической энцефалопатии с катаболическим стрессом.

У детей старше 1 года при отсутствии своевременно поставленного диагноза прогрессируют признаки задержки психомоторного развития, умственная отсталость, эритематозные высыпания, частые инфекционные заболевания, судорожный синдром. У большинства больных БКСМ отмечается специфический запах мочи.

Схема основных клинических проявлений и метаболических нарушений, наблюдающихся при БКСМ, метилмалоновой/пропионовой ацидуриях, представлена в табл. 1.

Нарушения метаболического пути аминокислот с разветвленной цепью. Клиническая картина, результаты и терапевтические подходы [7]			
Заболевание, название, код МКБ-10	Клинические проявления	Результат (исход)	Терапевтические подходы
Болезнь кленового сиропа МКБ-10: E71.0	Классическая форма: летаргия/раздражительность, прогрессирующая энцефалопатия, опистотонус, кома Промежуточная форма: метаболическая энцефалопатия на фоне стресса, анорексия, задержка роста и развития Интермиттирующая форма: нормальное раннее развитие, эпизодические кризисы, связанные со стрессом Тиаминазависимая форма: сходна с промежуточной, улучшение биохимического профиля с тиамином Тип III: дефицит E3-протенна — энцефалопатия по типу Ли, лактацидоз, часто летальный (митохондриальное заболевание)	Интеллектуальные расстройства/инвалидность в зависимости от возраста диагностики и метаболического контроля СДВГ, беспокойство, депрессия Преходящая энцефалопатия Гиперактивность, очаговая дистония, хорезоатетоз, атаксия Аминокислотный или другой нутритивный дефицит	Ограничение лейцина + высококалорийные смеси без АРЦ (лейцина, изолейцина и валина) + валин и изолейцин, глутамин/аланин (при необходимости) + тиамин (в соответствии с генотипом) Мультивитамины, минералы Трансплантация печени (классический вариант)
Метилмалоновая ацидурия МКБ-10: E71.1	Рецидивирующий кетоацидоз Анорексия, задержка развития Гепатомегалия Гиперглицинемия, гипераммонемия, кома Панцитопения Гипотония	Хроническая почечная недостаточность Почечный канальцевый ацидоз Рецидивирующий панкреатит Остеопороз Метаболический инсульт в зоне бледного шара, спастический тетрапарез, хорезоатетоз, дистония Интеллектуальные расстройства Макулопатия и слепота Судороги, умственная отсталость	Ограничение белка Специализированные аминокислотные смеси без L-изолейцина, L-метионина, L-треонина и L-валина, L-карнитин Введение бикарбоната или цитрата Уменьшение проприогенной микрофлоры кишечника (метронидазол или неомицин) Гидроксикобаламин (пациенты с сочетанными формами) Пересадка печени и/или почек (отдельные пациенты) Гидроксикобаламин и бетаин (при сочетанных формах)
Пропионовая ацидурия (ацидемия) МКБ-10: E71.1	Рецидивирующий кетоацидоз Гиперглицинемия, гипераммонемия, кома Нейтропения, тромбоцитопения Гипотония	Кардиомиопатия «Эпилептические» припадки Рецидивирующий панкреатит Остеопороз Интеллектуальные расстройства	Ограничение белка Высококалорийные смеси Аминокислотные смеси без валина, изолейцина, метионина, треонина Введение бикарбоната или цитрата Уменьшение проприогенной микрофлоры кишечника (метронидазол или неомицин) Пересадка печени

Диагностика

Классическая диагностика БКСМ проводится на базе медико-генетического центра врачом-генетиком и основана на анализе родословной, данных анамнеза, клинических проявлений, результатах анализа уровня аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови с подсчетом соотношения лейцин/аланин, определении почечной экскреции органических кислот — 2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой.

На практике, в случае подозрения на заболевание при наличии острого метаболического криза или в случае тяжелого состояния ребенка в стационаре, рекомендуется определение кислотно-щелочного состояния крови (cito!). Клиническая картина у ребенка с БКСМ в тяжелом состоянии сопровождается метаболическим кетоацидозом, гипонатриемией, гипогликемией, угрозой развития отека мозга и требует интенсивной коррекции выявленных нарушений. Для подтверждения диагноза или при подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена необходима консультация генетика. Исследование содержания аминокислот, органических кислот, ацилкарнитинов в крови и моче проводят до начала лечения [3, 5, 6].

Возможные колебания концентрации аминокислот в плазме крови у больных с БКСМ представлены в табл. 2.

Таблица 2 Разброс концентраций аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови условно здоровых и больных БКСМ детей [3]		
Аминокислота, мкмоль/л	Условно здоровые дети	Больные с болезнью «кленового сиропа»
Изолейцин	26–91	200–12000
Лейцин	48–160	500–5000
Валин	86–190	500–1800
Аллоизолейцин	0–5	72–220

Аллоизолейцин является химическим производным изолейцина и представляет собой самый чувствительный и специфический диагностический маркер для всех форм БКСМ. Аллоизолейцин плазмы составляет < 5 мкмоль/л у здоровых детей и взрослых и превышает это значение в 94% и 99,9% образцов у пациентов с промежуточными и классическими формами БКСМ соответственно. В качестве основных методов подтверждения диагноза рекомендуется проведение tandemной масс-спектрометрии (МС/МС) и аминокислотного анализа с помощью газовой хроматографии. Окончательный лабораторный диагноз имеет решающее значение для подтверждения

БКСМ, поскольку ее клиническая картина отличается выраженным полиморфизмом и может быть похожа на другие врожденные дефекты метаболизма [9].

Лечение

Классический вариант БКСМ является одним из самых изменчивых и опасных наследственных метаболических состояний: резкие подъемы уровня лейцина и α -кетоизокапроновой кислоты (α KIC) вызывают метаболическую энцефалопатию и критический отек мозга, в то время как хронический дисбаланс аминокислот и нейротрансмиттеров представляет опасность в плане снижения интеллектуальных функций, приводит к снижению памяти и внимания, умственной отсталости, нарушению исполнительных функций и развитию психического заболевания.

Строгая диетическая терапия с ограничением патогенетически значимых аминокислот и назначением специализированных аминокислотных смесей диетического (лечебного питания) является основным методом лечения больных, назначается при подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена сразу после взятия анализов.

Поскольку до получения результатов лабораторного обследования невозможно точно определить тот или иной тип аминокислотопатии или органической ацидурии, первым шагом в лечении таких больных является уменьшение суточной дозы потребляемого с естественной пищей (грудным молоком или адаптированной молочной смесью) белка до 1 г на кг массы тела больного наряду с коррекцией кислотно-щелочного равновесия и другой необходимой симптоматической терапией. Как только диагноз будет подтвержден, пациенту требуется провести перерасчет питания и как можно раньше ввести в рацион препараты лечебного питания, не содержащие патогенетически значимых для конкретного заболевания аминокислот. Препарат лечебного питания должен замещать около 50% суточной потребности пациента в белке.

Продукт специализированного лечебного питания желательно вводить в рацион ребенка постепенно, чтобы не вызвать диспептических нарушений, но иногда, при тяжелом состоянии больного (что довольно часто наблюдается при классическом лейцинозе), возможно назначение лечебного питания сразу в большом объеме.

Для детей раннего возраста целесообразно использовать специализированные продукты лечебного питания с более низким эквивалентом белка, что улучшает его переносимость еще незрелой пищеварительной системой пациента. В дальнейшем могут использоваться смеси с большим содержанием эквивалента белка. Принципиально важно, чтобы в линейке продуктов специализированного лечебного питания для пациентов различных возрастов были смеси с разным эквивалентным содержанием белка. Это позволяет сделать диетотерапию более адаптированной к возрасту пациента и особенностям его метаболизма.

Специализированные продукты диетического лечебного питания без патогенетически значимых аминокислот для лечения наследственных болезней обмена веществ используются в мире более 50 лет.

Требования, предъявляемые к специализированным диетическим (лечебным) смесям, постоянно совершенствуются. Ежедневная норма лечебного продукта рассчитывается индивидуально в соответствии с потребностями в белке и варьируется в зависимости от возраста, массы тела и клинического состояния. Немаловажным требованием к лечебным продуктам является наличие в лечебных смесях необходимых организму важных макро- и микронутриентов, минералов и витаминов в соответствии с возрастными нормами, поэтому состав современных смесей должен быть максимально адаптирован к потребностям пациентов разных возрастов.

Источником белка в современных смесях диетического (лечебного) питания, предназначенных для пациентов с БКСМ, а также с метилмалоновой, пропионовой ацидезией, служат сбалансированные смеси заменимых и незаменимых аминокислот, необходимых для нормального роста и развития, за исключением патогенетически значимых аминокислот.

Ввиду низкой встречаемости органических ацидурий в популяции — 1:60 000–200 000 новорожденных, отсутствия повсеместного обязательного неонатального скрининга новорожденных в Российской Федерации, проведение широких клинических рандомизированных исследований не представляется возможным. Основной опыт исследований использования специализированных смесей проводится за рубежом.

Для детей, с рождения страдающих БКСМ, в возрасте от 0 до 12 месяцев в качестве основного источника питания, а также и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет РФ используются специализированные смеси MSUD Анамикс Инфант, ММА/ПА Анамикс Инфант, а также смеси других производителей, в том числе российских.

Для детей старше 1 года и для более старших возрастных групп в Российской Федерации зарегистрированы современные продукты с улучшенным составом, адаптированным к потребностям питания пациентов в соответствии с физиологическими потребностями в белке, макро- и микронутриентах.

Это сухие смеси, предназначенные для диетического лечебного питания больных с органической ацидурией (ацидезией) — метилмалоновой или пропионовой: Milupa® OS 2 Prima — для детей старше 1 года, Milupa® OS 2

Secunda — для питания детей старше 8 лет и подростков, Milupa® OS 3 Advanta — для питания детей старше 15 лет и взрослых.

Источником белка в смесях служит сбалансированная смесь заменимых и незаменимых аминокислот, необходимых для нормального роста и развития, за исключением L-изолейцина, L-метионина, L-треонина и L-валина. Смеси не содержат жиров, что позволяет варьировать диету в более широких пределах и удовлетворять потребность в жире за счет других продуктов, а также позволяет использовать относительно высокую концентрацию аминокислот при уменьшенном суточном количестве смеси. Источником углеводов в данных продуктах служит мальтодекстрин. Лечебные смеси содержат все необходимые минеральные вещества исходя из возрастных норм (калий, кальций, фосфор, магний, железо, цинк, медь, марганец, йод, селен, хром, молибден) и витамины (A, D₃, E, K₁, B₁, B₂, B₆, B₁₂, PP, C, фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту, биотин), а также холин, инозит, L-карнитин, уровень которых позволяет удовлетворить физиологические потребности.

Центр метаболических нарушений Клиники Гейдельбергского университета (Германия), является одним из ведущих медицинских центров по лечению метаболических болезней в мире и обеспечивает лечение большого числа пациентов на протяжении уже более 50 лет.

Согласно отзывам данного Центра применение специализированных лечебных (диетических) продуктов в составе комплексной терапии у 81 больного с метилмалоновой и пропионовой ацидуриями — Milupa® OS 2 Prima (32 пациента в возрасте 1–8 лет), Milupa® OS 2 Secunda (28 пациентов в возрасте 9–15 лет), Milupa® OS 3 Advanta (21 пациент, возраст от 16 лет и старше) показало свою клиническую эффективность и безопасность [10].

В Российской Федерации также доступна обновленная линейка специализированных продуктов для пациентов с БКМ: которая представлена сухими смесями: Milupa® MSUD 2 Prima — для детей старше 1 года, Milupa® MSUD 2 Secunda — для детей старше 8 лет и подростков, Milupa® MSUD 3 Advanta — для детей старше 15 лет и взрослых. Опыт Центра метаболических нарушений клиники Гейдельбергского университета по применению специализированных лечебных (диетических) продуктов питания у пациентов с болезнью кленового сиропа: Milupa® MSUD 2 Prima (25 пациентов), Milupa® MSUD 2 Secunda (20 пациентов), Milupa® MSUD 3 Advanta (16 пациентов) показал, что регулярное использование этих лечебных пищевых продуктов как части комплексной терапии позволяет пациентам с лейцинозом поддерживать метаболические процессы в приемлемых рамках, снизить тяжесть когнитивных и психических нарушений, а также частоту возникновения метаболических кризов [10].

Для оценки эффективности и безопасности специальных продуктов лечебного (диетического) питания Milupa® MSUD 2 Prima, Milupa® MSUD 2 Secunda, Milupa® MSUD 3 Advanta как части комплексной терапии на базе Центра на регулярной основе оценивался мониторинг пищевого статуса и фактического питания пациентов, клинический анализ крови, показатели гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, сывороточного железа, натрия, лактата, холестерина, коэффициента атерогенности, аминокислот, свободного карнитина, экскреции кетокислот с разветвленной цепью с мочой.

По опыту наблюдений Центра педиатрии и подростковой медицины Клиники Гейдельбергского университета и других институтов Германии, благодаря своему составу продукты отличаются хорошей переносимостью и безопасностью. Негативные отзывы отсутствуют [10].

Регулярное использование указанных лечебных пищевых продуктов как части комплексной терапии позволяет пациентам с лейцинозом поддерживать метаболические процессы в приемлемых рамках, снизить тяжесть когнитивных и психических нарушений, а также частоту возникновения метаболических кризов.

Обсуждение

Ранняя диагностика и своевременное назначение патогенетической терапии — это залог успеха в лечении больных с обменными заболеваниями. Диетотерапия с применением специализированных продуктов лечебного (диетического) питания больных с органическими ацидуриями и аминокислотными ацидуриями в настоящее время является основным методом лечения, который позволяет снизить выраженность неврологических нарушений и частоту метаболических кризов. Однако диетотерапия требует постоянного контроля, коррекции и наблюдения со стороны генетиков, педиатров, неврологов, диетологов и родителей пациентов.

В последних зарубежных публикациях встречаются данные 30-летнего наблюдения о лечении, продолжительности жизни, частоте госпитализации, методах метаболического контроля и трансплантации печени у пациентов с классической (т. е. тяжелой; n = 176), промежуточной (n = 6) и прерывистой (n = 2) формами БКМ в общине меннонитов, проживающих в штате Пенсильвания. Данная группа характеризуется высокой частотой встречаемости тяжелой («классической») БКМ 1:400 среди новорожденных [8]. В исследовании было показано, что 11 (37%) из 30 меннонитов, родившихся с классической формой БКМ (1963–1988 гг.) до начала наблюдения, умерли от осложнений метаболической энцефалопатии в возрасте от 36 дней до 9,7 года. Среди 145 пациентов с классической формой БКМ, проходивших наблюдение и комплексное лечение в клинике, в том числе с использованием специализированных аминокислотных формул, смертность была ниже ($\chi^2 = 37,9$, $p < 0,0001$).

Среди родившихся после 1988 г. двое (1,4%) умерли от осложнений отека мозга (в возрасте 9,6 и 15,4 года), и один умер от острого вирусного миокардита (2,3 года). Безрецидивная выживаемость не отличалась между меннонитом ($n = 89$) и немэннонитом ($n = 57$) среди пациентов, родившихся после 1988 г. ($\chi^2 = 0,51$, $p = 0,477$). Следует также отметить, что у двадцати детей (49%) заболевание было обнаружено благодаря государственной программе неонатального скрининга [8]. Таким образом, стандартный протокол, включающий методы раннего выявления заболевания, своевременного начала контролируемой диетотерапии больных позволяет значительно снизить смертность и увеличить продолжительность жизни пациентов с БКСМ.

При отсутствии своевременной диагностики, нутритивной коррекции развитие эпизодов метаболического криза на фоне декомпенсации в силу различных причин является потенциально опасным для пациента и затратным для системы здравоохранения. Проведение трансплантации печени позволяет в ряде случаев восстановить гомеостаз АРЦ, однако это имеет непродолжительный эффект [8]. Таким образом, сохраняется необходимость в совершенствовании возможностей своевременной диагностики данных заболеваний, разработке более универсальных методов улучшенной безопасной, болезнь-модифицирующей терапии.

Заключение

При отсутствии своевременной диагностики и нутритивной коррекции развитие эпизодов метаболического криза на фоне декомпенсации в силу различных причин является потенциально опасным для пациента и затратным для системы здравоохранения.

Возможности ранней диагностики и своевременно начатой диетотерапии с применением специализированных продуктов лечебного (диетического) питания больных с органическими ацидуриями позволяют повысить выживаемость больных.

В настоящее время диетотерапия с применением современных, адаптированных по возрасту специализированных продуктов лечебного (диетического) питания является основным методом лечения НБАО, который позволяет контролировать метаболические процессы в приемлемых рамках, снизить тяжесть и выраженность неврологических, когнитивных и психических нарушений, а также частоту возникновения метаболических кризов.

Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Нутриция».

Литература/References

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 N 185 "О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания" (вместе с "Положением об организации проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания".
[Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation DD March 22nd 2006 N 185 «On mass examining of newborn children for hereditary diseases» (along with «the regulation on holding mass examining of newborn children for hereditary diseases».)]
2. Menkes J. H., Hurst P. L., Craig J. M. A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance // Pediatrics. 1954; 14: 462–467.
3. Клинические рекомендации. Болезнь «кленового сиропа» у детей МКБ-10: E71.0 Союз педиатров России. Год утверждения 2016. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325848/.
[Clinical guidelines. Maple syrup disease in children, ICD 10: E71.0 community of pediatricians of Russia. Approved in 2016. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325848/.]
4. Клинические рекомендации Метилмалоновая ацидурия у детей МКБ-10: E71.1. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года).
[Clinical guidelines: methylmalonic aciduria in children. ICD 10: E71.1 Approved in (reviewed): in 2018 (reviewed every three years).]
5. Клинические рекомендации Пропионовая ацидурия (ацидемия) у детей МКБ-10: E71.1. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года).
[Clinical guidelines: propionic acidemia (acidemia) in children. ICD 10: E71.1 Approved in (reviewed): 2018 (reviewed every three years).]
6. Frazier D. M., Allgeier C., Homer C. et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach // Mol Genet Metab. 2014; 112 (3): 210-217. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006.
7. Manoli I., Venditti C. P. Disorders of branched chain amino acid metabolism // Translational science of rare diseases. 2016. T. 1. №. 2. С. 91-110.
8. Strauss K. A. et al. Branched-chain α -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes // Molecular Genetics and Metabolism. 2020.
9. Strauss K., Puffenberger E., Morton D. Maple syrup urine disease, in: R. Pagon, M. Adam, T. Bird, et al. (Eds.), Gene Reviews, University of Washington, Seattle, WA, Jan. 30, 2006, pp. 1993–2013 (Updated 2013 May 9).
10. Материалы компании ООО Нутриция. Отзывы о применении продуктов специализированного питания от 19.05.2020 г.
[Materials of Nutritsiya LLC. Reviews on use of special foods DD May 19 2020.]

Л. В. Горошко¹

Е. Г. Бакулина, доктор медицинских наук

АНМО СКККДЦ, Ставрополь

¹ Контактная информация: goroshko_stv@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.35.78.006

Особенности клинических проявлений и лечения отдельных нозологических форм наследственных болезней обмена веществ/ Л. В. Горошко, Е. Г. Бакулина

Для цитирования: Лечащий врач № 6/2020; Номера страниц в выпуске: 12-17

Теги: аминокислотный обмен, дети, неврологические нарушения, когнитивные нарушения

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права
защищены.