

Л.В. Кравченко, Е.К. Тимолянова, А.В. Шокарев, К.И. Лазарева, М.Х. Мамегова

СЛУЧАЙ ЛЕЙЦИНОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, РФ

Лейциноз (болезнь кленового сиропа) относится к числу наследственных заболеваний, при которых диетотерапия является в настоящее время единственным методом лечения. Представлен случай ранней диагностики заболевания и своевременного начала нутритивной поддержки и его последствия.

Ключевые слова: лейциноз, болезнь кленового сиропа, нутритивная поддержка, последствия, новорожденный ребенок.

Leucinos (maple syrup urine disease) refers to the hereditary diseases; the nutritional therapy is currently the only method of treatment. A case of early diagnosis of the disease is presented in the article, with timely initiation of nutritional support and its consequences.

Key words: leucinos, maple syrup urine disease, nutritional support, consequences, newborn.

Лейциноз (болезнь кленового сиропа) – наследственное нарушение обмена органических кислот, обусловленное дефицитом дегидрогеназы α -кетокислот с разветвленной цепью. Патогенез обусловлен накоплением разветвленно-цепочечных аминокислот, их производных и дефицитом других нейтральных аминокислот. В крови и моче повышается содержание изолейцина, валина и особенно лейцина, который главным образом определяет токсический эффект. Заболевание характеризуется тяжелым течением, сопровождающимся задержкой развития, угнетением ЦНС, специфическим сладковатым запахом мочи, гипогликемией, мышечной гипотонией, кетоацидозом.

Имеет место аутосомно-рецессивный тип наследования. Встречается с частотой 1 на 120–300 тыс новорожденных. Данное заболевание включено в перечень жизнеугрожающих, тяжелых, редких болезней (код по МКБ 10 E.71.0 «Болезнь кленового сиропа»), согласно Постановлению Правительства РФ № 403 от 26 апреля 2012 г. [1–5].

Цель – раннее выявление и диагностика наследственного дефицита обмена веществ у новорожденного ребенка.

Ниже приводим наше наблюдение болезни кленового сиропа у новорожденного ребенка с возраста 16 суток.

Анна М. 3.12.2013 г.р. находилась в отделении патологии новорожденных ФГБУ «РНИИАП» с 19.12.13 по 14.03.14. Ребенок поступил в отделение патологии новорожденных с жалобами на отказ от кормления, потерю массы тела, вялость. Вышеуказанные жалобы появились на 14-е сутки жизни, в связи с чем ребенок был госпитализирован в

отделение патологии новорожденных РНИИАП в возрасте 16 суток.

Ребенок от I беременности, протекавшей с тяжелым токсикозом, угрозой выкидыша, анемией I степени, ОРВИ в 12 и 37 недель, от матери, страдающей хроническим тонзиллитом. Роды I, через естественные родовые пути, в сроке гестации 40–41 нед, мекониальные околоплодные воды. Масса тела при рождении 3170 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов, удовлетворительное состояние при рождении. Выписана из роддома на 5-е сутки.

Состояние ребенка при поступлении тяжелое, очень вялая, не кричит, отмечается рвота. Кожа и слизистые оболочки чистые, бледные. Тургор мягких тканей снижен, подкожно-жировая клетчатка истончена. Масса тела при поступлении 2946 г. Дефицит массы тела 15%. Отмечаются снижение мышечного тонуса, угнетение рефлексов спинально-орального автоматизма, ригидность затылочных мышц, установочная кривошея. Серозное отделяемое из носовых ходов. Стридорозное дыхание. В легких проводные хрипы. Печень на 1,5 см выступала из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась.

При поступлении был поставлен предварительный диагноз: перинатальное поражение ЦНС, синдром угнетения, гипертензионно-гидроцефальный синдром; врожденный стридор. Проводили дифференциальную диагностику с неонатальным сепсисом, врожденным пороком развития желудочно-кишечного тракта.

20.12.13 в 22.30 отмечалось ухудшение состояния, сопровождающееся клонико-тоническими судорогами с приступом апноэ, тотальным цианозом, в

Контактная информация:

Кравченко Лариса Вахтанговна – д.м.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела ФГБУ «РНИИАП» МЗ РФ

Адрес: Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43

Тел.: (863) 232-56-64, E-mail: larakra@list.ru

Статья поступила 22.04.14, принята к печати 24.09.14.

связи с чем ребенок переведен в отделение реанимации. Кроме того, регистрировалась неврологическая симптоматика в виде сниженной реакции на осмотр, вялой реакции зрачков на свет, синдрома угнетения (сопор), гиподинамии, мышечной гипотонии, тремора конечностей в покое, а также дыхательная недостаточность в виде ослабленного дыхания, крепитирующих хрипов с обеих сторон при аускультации легких, гнойного характера санируемой мокроты, потребовавшая проведения ИВЛ в течение 3 недель. Постепенно значительно увеличивались размеры печени (на 5 см ниже края реберной дуги) и селезенки (на 4 см ниже края реберной дуги), появился специфический сладковатый запах, исходящий от ребенка.

Ребенку были проведены следующие обследования:

НСГ – киста прозрачной перегородки, признаки отека головного мозга, диффузные гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга и подкорковых ядер, венозный отток не затруднен;

МРТ головного мозга – МР-картина повышенной гидрофильности вещества больших полушарий головного мозга, выраженного цитотоксического отека, ишемии кортико-спинальных трактов, отека ствола головного мозга;

Осмотр окулиста: частичная атрофия диска зрительного нерва обоих глаз;

ЭЭГ – умеренные диффузные изменения, эпи-комплексов и пароксизмальной активности не зарегистрировано;

УЗИ почек: нерезкая дилатация чашечно-лоханочного комплекса слева;

ЭХОКГ – открытое овальное окно;

Рентгенография органов грудной клетки: в верхней доле правого легкого инфильтрация легочной ткани, усиление легочного рисунка с обеих сторон, больше справа (рентгенологическая картина воспалительных изменений верхней доли правого легкого).

Рентгенограмма органов брюшной полости – чаш Клойбера и скопления газов нет.

Посев крови на стерильность не выявил микрофлору и дрожжеподобные грибы. Анализ крови на С-реактивный белок отрицательный. Прокальцитонин тест (ПКТ) <0,5 нг/мл.

Общий анализ крови – без особенностей, за исключением тромбоцитопении ($76 \cdot 10^{12}/л$), моноцитоза (15%).

Проведенное обследование позволило исключить неонатальный сепсис, врожденные пороки развития.

Биохимическое исследование показало повышение уровня трансаминаз (АСТ 947,6 U/l; АЛТ 852,1 U/l) и общего билирубина за счет прямой фракции, интермиттирующую гипогликемию, в общих анализах мочи стойкую кетонурию.

Исследование 17ГОП и кортизола – без патологии.

На основании полученных данных был заподозрен наследственный дефект обмена веществ.

Исследование крови на органические кислоты показало увеличение уровня молочной кислоты 101,4 мкмоль/л (референтные значения 9–13 мкмоль/л), пировиноградной кислоты 171,1 мкмоль/л (референтные значения 28–145 мкмоль/л), 3-метил-2-оксвалериановой кислоты 49,6 мкмоль/л (референт-

ные значения 8–31 мкмоль/л), себациновой кислоты 0,05 мкмоль/л (референтные значения – не определяются).

При исследовании крови и мочи методом tandem-ной масс-спектрометрии в лаборатории наследственных болезней обмена веществ в «Медико-генетическом научном центре» РАМН (зав. лабораторией д.м.н. Е.Ю. Захарова) выявлено резкое повышение концентрации лейцина/изолейцина 2378,777 мкМ/л (норма – до 300 мкМ/л) и валина 572,64 мкМ/л (норма – до 320 мкМ/л).

На основании клинико-биохимических данных ребенку поставлен основной клинический диагноз: лейциноз (болезнь с запахом кленового сиропа мочи); сопутствующий диагноз: перинатальное гипоксически-ишемическое, токсико-метаболическое поражение ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром, судорожный синдром, синдром вегетовисцеральных нарушений, задержка психомоторного развития, частичная атрофия диска зрительного нерва обоих глаз; правосторонняя верхнедолевая пневмония, тяжелое течение, ДН II степени.

Ребенку назначена специализированная диетотерапия смесью «MSUD ANAMIX infant», содержащей заменимые и незаменимые аминокислоты, за исключением изолейцина, лейцина и валина.

Параллельно проводилось лечение: эритроцитная масса В (III) Rh (+), глюкоза 10%, 20% с компонентами, липофундин 20%, 0,9% натрия хлорид; антибактериальная терапия (меронем, амикацин, сульперазон, ванкомицин, вилемексин, эдицин, цефоперазон); противогрибковые препараты (дифлюкан, флуконазол); витаминотерапия (В₁, В₆, В₁₂, С); метаболические препараты (карнитон, актовегин, кокарбоксилаза, панангин, АТФ, эуфиллин, аспаркам, элькар, карнитина хлорид); дегидратация (диакарб, спиронолактон); иммунопрепараты (иммуновенин); препараты интерферона (виферон); ноотропные препараты (глиатилин); антианемические препараты (фолиевая кислота, феррум-лек); гепатопротекторы (урсофальк); противосудорожные препараты (депакин); стабилизаторы клеточных мембран (контрикал); гемостатические препараты (дицинон); биопрепараты (бифидумбактерин, примадофилус, секстафаг, линекс).

На фоне проводимой терапии за время нахождения в стационаре (3 месяца и 10 дней) девочка прибавила в массе 1706 г, улучшился аппетит, исчезли симптомы интоксикации, срыгивания, нормализовались размеры печени и селезенки, купированы судороги, исчез тремор конечностей, подбородка, восстановились рефлексы орально-спинального автоматизма, уменьшились ротаторный нистагм, симптом Грефе. Ребенок стал реагировать на окружающих, следить взглядом. На НСГ уменьшились явления гидроцефального синдрома. Нормализовались уровень глюкозы в крови, трансаминаз, γ -глутамилтрансферазы, общего билирубина, лактата, исчезли кетонурия и ацидоз. Уровень валина и лейцина снизился до нормативных значений (лейцин/изолейцин 306,8 мкМ/л, валин 56,5 мкМ/л).

Дальнейшее клиническое наблюдение определило стойкое улучшение психомоторного развития (ребенок

контактен, активно интересуется игрушками, держит голову, переворачивается). Продолжается диетотерапия в сочетании с приемом нейропротекторов.

Таким образом, несмотря на то, что лейциноз является редким генетическим заболеванием, клиническая симптоматика которого носит неспецифический характер, по совокупности ряда симптомов

педиатры должны иметь настороженность в отношении данной патологии и возможность проведения исследования дефектов обмена веществ при своевременном направлении ребенка на консультацию к врачу-генетику. Это позволит провести диагностику и назначить специальную диету, обеспечив относительно благоприятный прогноз.

Литература

1. Руководство по педиатрии. Врожденные и наследственные заболевания. А.А. Баранов, Б.С. Каганов, Р.Р. Шилев, ред. М.: Династия, 2007: 544 с.
2. Лечебная тактика коррекции метаболических расстройств у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ. П.В. Новиков, ред. М.: Оверлей, 2011: 262 с.
3. Simon E, Fingerhut R, Baumkotter J, et al. Maple syrup

urine disease: favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2006; 29 (4): 532–537.

4. Axler O, Holmquist P. Intermittent maple syrup urine disease: two case reports. *Pediatrics.* 2014; 133 (2): 458–460.

5. <http://www.msud-support.org> (дата обращения: 24.03.2014)



РЕФЕРАТЫ

УПОТРЕБЛЕНИЕ КОФЕ И ЧАЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РИСК ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ АВСТРАЛИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ–КОНТРОЛЬ

Причины возникновения опухолей головного мозга в детском возрасте (ОГМД) неизвестны, однако гестационная диета может влиять на риск их возникновения. Целью исследования было выяснить, влияет ли потребление кофе и чая матерью во время беременности на риск ОГМД.

Австралийское исследование причин возникновения ОГМД – это популяционное исследование методом случай–контроль, проводившееся в 2005–2010 гг.

В исследование включены пациенты 10 детских онкологических центров, контрольная группа набрана из детской популяции страны случайным образом. Употребление кофе и чая оценивали по опросникам.

По результатам проведенного исследования

выявлена корреляция между употреблением 2 и более чашек кофе в день матерью во время беременности и повышенным риском возникновения ОГМД в раннем детском возрасте, однако нельзя считать эти данные достаточно убедительными. Связи между употреблением чая и риском опухолевого процесса не отмечено.

Greenop KR, Miller M, Attia J, et al. Maternal consumption of coffee and tea during pregnancy and risk of childhood brain tumors: results from an Australian case-control study. *Cancer Causes Control.* 2014; 25(10): 1321–1327. doi: 10.1007/s10552-014-0437-8. Epub 2014 Jul 17.

БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ, ДЕБЮТИРУЮЩЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Системная красная волчанка, дебютирующая в детском возрасте (ДСКВ) – это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся появлением аутоантител. ДСКВ часто поражает несколько систем органов, прогноз этого заболевания хуже, чем у СКВ взрослых. Очевидно, что современные лабораторные тесты не позволяют выявить и отслеживать течение заболевания. Проведены исследования, позволяющие рассматривать новые биомаркеры для отслеживания активности ДСКВ и оценки эффективности лечения. В статье обсуждаются наиболее перспективные биомаркеры, в числе которых связанные с клеточной стенкой продукты активации

комплемента, геномный профиль, такие белки мочи, как липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и др. Проведенные исследования показали, что комбинация новых биомаркеров помогает повысить чувствительность и специфичность ранней диагностики, мониторинга и предупреждения обострений ДСКВ.

Abulaban KM, Brunner HI. Biomarkers for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2015; 17(1): 471. doi: 10.1007/s11926-014-0471-2.