

Н.А. Дорохов¹, Е.В. Скударнов¹, Л.М. Новикова², В.М. Горобченко¹, О.М. Малюга¹,
А.Е. Завьялов¹, О.А. Зенченко¹

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГИПЕРАММОНИЕМии У ДЕВОЧКИ

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайская краевая клиническая детская больница», г. Барнаул, РФ



Представлено описание клинического случая гипераммониемии у ребенка. Клиническая картина заболевания в большей мере соответствовала недостаточности карбамоил-фосфатсинтетазы 1. При секвенировании экзома была выявлена гетерозиготная мутация в гене, кодирующем данный фермент (*CPS1*, с.2168С>А). Также обнаружена мутация в гене *NBAS*, с.656С>G в гетерозиготном состоянии. Приведенный клинический случай отражает трудности интерпретации клинических и лабораторных данных у детей с гипераммониемией.

Ключевые слова: дети, наследственные заболевания обмена веществ, гипераммониемия, клинические проявления.

Цит.: Н.А. Дорохов, Е.В. Скударнов, Л.М. Новикова, В.М. Горобченко, О.М. Малюга, А.Е. Завьялов, О.А. Зенченко. Клиническое наблюдение гипераммониемии у девочки. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 290–292.

N.A. Dorokhov¹, E.V. Skudarnov¹, L.M. Novikova², V.M. Gorobchenko¹, O.M. Malyuga¹,
A.E. Zavyalov¹, O.A. Zenchenko¹

CLINICAL OBSERVATION OF HYPERAMMONEMIA IN THE GIRL

¹Altai State Medical University; ²Altai Regional Clinical Children's Hospital, Barnaul, Russia

The article describes the clinical case of hyperammonemia in the child. Disease clinical picture was more consistent with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. Exome sequencing revealed a heterozygous mutation in the gene encoding this enzyme (*CPS1*, p.2168C>A). A mutation in the *NBAS* gene, c.656C>G in the heterozygous state was also detected. Described clinical case demonstrates difficulties of interpreting clinical and laboratory data in children with hyperammonemia.

Keywords: children, hereditary metabolic diseases, hyperammonemia, clinical manifestations.

Quote: N.A. Dorokhov, E.V. Skudarnov, L.M. Novikova, V.M. Gorobchenko, O.M. Malyuga, A.E. Zavyalov, O.A. Zenchenko. Clinical observation of hyperammonemia in the girl. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 290–292.

Наследственные нарушения метаболизма органических кислот и дефекты митохондриального β-окисления представляют одну из обширных групп наследственных болезней обмена веществ [1]. Нарушения метаболизма относятся к редким заболеваниям и врачи-педиатры недостаточно информированы об особенностях клинического течения наследственной патологии у детей. Для постановки диагноза необходимо обследование в специализированных центрах, имеющих современное оборудование

для диагностики наследственной патологии [2, 3]. Клинические проявления наследственных нарушений метаболизма разнообразны, часто неспецифичны, что затрудняет диагностику и отрицательно сказывается на выборе лечебных мероприятий [4].

Гипераммониемия – повышение уровня аммиака в плазме крови, может быть обусловлена наследственным нарушением обмена, либо носить вторичный характер вследствие поражения печени. Детоксикация аммиака происходит через серию реакций так называ-

Контактная информация:

Дорохов Николай Алексеевич – к.м.н., асс. каф. педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Адрес: Россия, 656038, г. Барнаул, пр-кт Ленина, 40
Тел.: (983) 549-58-87, E-mail: nik-dorokhov@mail.ru
Статья поступила 24.04.18, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Dorokhov Nikolay Alekseevich – Ph.D., assistant of Pediatrics Department with the course of additional professional education, Altai State Medical University
Address: Russia, 656038, Barnaul, Prospekt Lenina, 40
Tel.: (983) 549-58-87, E-mail: nik-dorokhov@mail.ru
Received on Apr. 24, 2018, submitted for publication on May 15, 2019.

емого цикла мочевины. Для синтеза мочевины необходим ряд ферментов: карбамилфосфатсинтетаза, орнитинтранскарбамилаза, аргининсукцинатсинтетаза, аргининсукцилатлиаза, аргиназа. Дефекты этих ферментов или одного из них относятся к наиболее частым причинам гипераммониемии у детей [5–7].

По мере прогрессирования болезни у детей отмечается задержка физического и нервно-психического развития. Клинически гипераммониемия характеризуется наличием полиорганной недостаточности и быстрым ухудшением состояния с летальным исходом. В период новорожденности гипераммониемия может манифестировать в течение первых дней жизни, при этом уровень смертности детей высок. Токсическое действие аммиака не ограничивается головным мозгом и распространяется на организм в целом, в т.ч. на клетки печени. Цирроз печени и хроническая печеночная недостаточность ведут к снижению скорости детоксикации аммиака, что усиливает токсическое поражение ЦНС. Первым признаком гипераммониемии является угнетение ЦНС: ослабленная реакция на осмотр, снижение двигательной активности, мышечного тонуса, а при ухудшении состояния – ступор, переходящий в кому [5–7].

Приводим собственное наблюдение ребенка с гипераммониемией.

Анамнез жизни: девочка от I беременности, протекающей с угрозой прерывания, фетоплацентарной недостаточностью. Родилась при сроке гестации 41 недель с массой тела 3175 г и длиной 51 см. Оценка по шкале Апгар 6–8 баллов. Выписана домой на 5-е сутки. На грудном вскармливании до 3 месяцев. Нервно-психическое развитие до года по возрасту.

Анамнез заболевания: с рождения у ребенка отмечались запоры. В возрасте 2 года 3 месяца диагностирована долихосигма. С 3 лет стали беспокоить носовые кровотечения, отмечались эпизоды вялости. В возрасте 4 лет 6 месяцев выставлен диагноз: Хронический вторичный пиелонефрит. Дизэмбриогенез почек. Дизметаболическая нефропатия. Синдром Фрейли справа. В возрасте 5 лет 6 мес состояние ухудшилось, появились головные боли, сопровождающиеся рвотой, слабостью, сонливостью.

В возрасте 6 лет 2 мес девочка поступила в гастроэнтерологическое отделение КГБУЗ АККДБ г. Барнаула в связи с болями в животе, задержкой стула до 7 суток, изменениями в анализах мочи в виде лейкоцитурии, фосфатурии. Через 2 дня появились интенсивные головные боли, многократная рвота. Синдром рвоты сохранялся в течение 3 дней, отмечены психомоторное возбуждение, дезориентация, спонтанные движения, заторможенность, сменяющиеся глубоким сном, нарушение терморегуляции, появление очаговой симптоматики в виде расходящегося косоглазия. Лабораторно выявлены синдром цитолиза, микрогематурия, протеинурия 0,61 г/л. Осмотрена неврологом. Проведена спинномозговая пункция: спинномозговая жидкость бесцветная, прозрачность неполная, в осадке – эритроциты, белок 343,7 мг/л, цитоз 71/3: нейтрофилы 55/3, лимфоциты 15/3, макрофаги 1/3, сахар 4,66 ммоль/л, хлориды 128 ммоль/л, роста флоры нет. Электроэнцефалография в период резкого ухудшения состояния: выявлена генерализованная эпилептиформная активность во время сна, выраженное замедление

корковой ритмики. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием исключили наличие объемного образования головного мозга. В лечении получала инфузионную терапию, гормонотерапию, антибиотикотерапию, гепатопротекторы, симптоматическую терапию. Осмотр глазного дна: ангиопатия сетчатки по смешанному типу. Консультация генетика: наследственное нарушение обмена, гипераммониемия? Проведена тандемная масс-спектрометрия (ТМС) (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» г. Москва, лаборатория наследственных болезней обмена веществ), данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено.

Далее вновь нарастание сонливости, усиление тошноты, появление повторной рвоты, гипотермии со стойкой фебрильной лихорадкой, дважды рвота «кофейной гущей». Появились желтушное окрашивание кожных покровов и склер за счет непрямой фракции билирубина, явления асцита. Показатели глюкозы крови снижались до 1,86 ммоль/л, лактат повышался до 7,84 ммоль/л. В общем анализе крови нарастали анемия до 59 г/л, эритропения до $1,9 \cdot 10^{12}$ /л, лейкопения до $1,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопения до $6 \cdot 10^9$ /л. В биохимических анализах крови уровень АлАТ колебался от 86 до 1668 U/l, АсАТ от 31 до 3985 U/l, отмечалось нарастание гамма-глутамил трансферазы (ГГТ) до 1903 U/l, щелочной фосфатазы до 1267 U/l, общего билирубина до 159,2 (прямого до 108) мкмоль/л. Нарастала коагулопатия – МНО до 6,16, фибриноген 1,3 г/л. Отмечалась эритроцитурия до 40–50 в поле зрения. Выявлены гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, множественные микрокальцинаты селезенки, асцит, выпот в плевральных полостях, взвесь и осадок в полости мочевого пузыря. Выставлен диагноз: недифференцированный гепатит высокой степени цитолиза, не исключен аутоиммунный гепатит. Вторичная печеночная коагулопатия. Токсическая энцефалопатия. Получала гемотрансфузии (эритроцитарной массы, свежемороженой плазмы), глюкокортикостероиды, антибиотики, контрикал, гепатопротекторы, пентаглобин. Девочка была направлена в ФГБУ Российская детская клиническая больница (РДКБ) г. Москва.

В возрасте 6 лет 4 мес поступила в отделение гастроэнтерологии РДКБ, где находилась на обследовании и лечении в течение 4 месяцев. В динамике ухудшение состояния: усилилось тахипноэ, повторная рвота, появились зрительные галлюцинации. На фоне комы у ребенка зафиксирована гипераммониемия более 1000 мкМ/л, терапевтический эффект достигнут сеансом гемодиализа. Проведена повторно ТМС – отмечается низкий уровень аргинина, цитруллин в норме. Консультирована в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии ДЗМ» НИИ НДХиТ, установлен диагноз: гипераммониемия. В РДКБ девочка получала лечение: безбелковая диета, преднизолон, азатиоприн, L-аргинин, два сеанса гемодиализа, фурагин, верошпирон, энап, гептрал, венгер, нексиум, урсофальк, витамины В₆, В₁, гепамерц, берлитион, цитофлавин, ванкомицин. На фоне лечения состояние улучшилось, выписана из РДКБ с диагнозом: Гипераммониемия (E72.4). Токсическое поражение печени (K71.1). Фиброз печени (F2-F3), K74.0.

Повторно госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение АККДБ г. Барнаула в возрасте 6 лет 9 мес, где провела 48 койко/дней. Лечение: диета с ограничением белка, инфузионная и патогенетическая терапия (аммонапс, L-аргинин). Состояние стабилизировано.

Через 3 месяца после выписки вновь ухудшение состояния, госпитализирована в возрасте 7 лет 2 мес в гастроэнтерологическое отделение, где находилась 43 дня. Основной клинический диагноз: Гипераммониемия (МКБ 10 E72.2). Токсическое поражение печени. Фиброз печени.

Клиническая картина заболевания больше соответствовала недостаточности карбамоил-фосфатсинтетазы 1, поэтому было проведено молекулярно-генетическое обследование (секвенирование экзома), при котором была выявлена гетерозиготная мутация в гене, кодирующем данный фермент (*CPS1*, с.2168C>A). Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как вероятно патогенный (*SIFT*, *Polyphen2_HDIV*, *Polyphen2_HVAR*, *MutationTaster*, *PROVEAN*, *LRT*) [8]. Вместе с тем у данного больного методом секвенирования была обнаружена мутация в гене *NBAS*, с.656C>G в гетерозиготном состоянии. Согласно данным литературы, гомозиготные мутации в данном гене также могут приводить к развитию острой печеночной недостаточности у детей [9]. В данном случае несмотря на то, что выявлены две гетерозиготные мутации в двух разных генах, каждая из которых в гомозиготном состоянии может приводить к гипераммониемии, причину заболевания нельзя считать установленной. Для достоверной интерпретации полученных результатов необходимо было провести дополнительное обследование родителей и пробанда методом прямого секвенирования с целью подтверждения выявленных замен.

В дальнейшем состояние оставалось нестабильным с периодическими кризами в виде резкого ухудшения состояния, многократной рвоты, сонливости. В лечении получала L-аргинин 6000 мг в сутки, урсодезоксихолиевую кислоту, аммонапс 1,2 мг до 6 раз в сутки. В период кризов отмечались нарастание показателей аммонийных оснований в крови и уровня ацетона в моче. Сначала кризы удавалось купировать инфузионной терапией и приемом аммонапса. В дина-


мике, несмотря на соблюдение низкобелковой диеты 0,5 г/кг/сут, прием аммонапса, сохранялись высокие показатели аммония в крови, слабость, недомогание, запоры до 5–6 суток, носовые кровотечения, гипотермия, рвота. При последнем ухудшении: повышение температуры тела до фебрильных цифр, многократная рвота с геморрагическим содержимым, отказ от еды и питья, сопор. На фоне проводимой антигеморрагической, инфузионной, метаболической и посиндромной терапии, гемодиализа динамика отрицательная, печеночная и почечная недостаточность, наступил летальный исход в возрасте 7 лет 9 мес.

Клинический диагноз: основной диагноз: гипераммониемия тяжелое течение (E72.2), хронический гепатит с явлениями фиброза печени тяжелой степени, обострение.

Осложнение основного заболевания: острая печеночная недостаточность. Вторичная печеночная коагулопатия. Желудочное кровотечение массивное. Отек головного мозга. Мозговая кома IV степени. Острая почечная недостаточность, стадия анурии. Анемия постгеморрагическая тяжелой степени. Сопутствующий диагноз: Хронический вторичный пиелонефрит на фоне дисэмбриогенеза почек, ремиссия. Хронический запор, декомпенсация, на фоне долихосигмы. Эрозивный гастродуоденит.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует трудность диагностики наследственных болезней обмена, которые у детей младшего возраста протекают под маской различных соматических заболеваний. Гипераммониемия является сложной междисциплинарной проблемой, требующей взаимодействия врачей разных специальностей, проведения медико-генетического обследования и специфического лечения.

Финансирование: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.


Dorokhov N.A.  0000-0002-3823-6276

Skudarnov E.V.  0000-0003-3727-5481

Novikova L.M.  0000-0002-2385-5859

Gorobchenko V.M.  0000-0003-4787-6950

Malyuga O.M.  0000-0002-6919-7687

Zavyalov A.E.  0000-0002-4415-6344

Zenchenko O.A.  0000-0003-3624-1669

Литература

1. Baydakova GV, Tsygankova PG. Diagnosis of mitochondrial β -oxidation defects in Russia. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2008; 31 (Suppl. 1): 39.

2. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Möslinger D, Konstantopoulou V, Item CB, Pollak A, Herkner KR. The national Austrian newborn screening program – eight years experience with mass spectrometry. Past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr.* 2010; 122 (21–22): 607–613.

3. Lindner M, Hoffmann GF, Matern D. Newborn screening for disorders of fatty-acid oxidation: experience and recommendations from an expert meeting. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 33 (5): 521–526.

4. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Фелькер Е.Ю., Абрамова Н.Н., Габруская Т.В. Нарушения цикла синтеза мочевины как причина острой церебральной недостаточности у детей: случай из практики. *Вестник интенсивной терапии.* 2017; 1: 73–79.

5. Mikhaylova SV, Mathina IA, Baydakova GV, Zakharova EY, Bologov AA. Ornithine transcarbamylase deficiency in a girl – case report. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010; 33 (Suppl. 1): S121.

6. Shekhter OV, Baydakova GV, Zakharova EY. Methylmalonic

aciduria in Russia. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010; 33 (Suppl. 1): 55.

7. Халецкая О.В., Сулова М.А., Апенкина А.В., Забродина А.С., Бакунова Л.А. Наследственные болезни обмена с синдромом гипераммониемии и дебютом в неонатальном периоде (клинический случай). *Медицинский альманах.* 2018; 54 (3): 82–86.

8. Рыжкова О.П., Поляков А.В., Скоблов М.Ю., Степанов В.А., Прохорчук Е.Б., Хуснутдинова Э.К., Афанасьев А.А., Кардымон О.Л., Коновалов Ф., Мазур А., Заклязьминская Е.В., Костарева А.А. Рекомендации для интерпретации данных, полученных методом Next Generation Sequencing (NGS). М., 2016.

9. Haack TB, Staufner C, Köpke MG, Straub BK, Kölker S, Thiel C, Freisinger P, Baric I, McKiernan PJ, Dikow N, Harting I, Beisse F, Burgard P, Kotzaeridou U, Kühr J, Himbert U, Taylor RW, Distelmaier F, Vockley J, Ghaloul-Gonzalez L, Zschecke J, Kremer LS, Graf E, Schwarzmayr T, Bader DM, Gagneur J, Wieland T, Terrile C, Strom TM, Meitinger T, Hoffmann GF, Prokisch H. Biallelic Mutations in *NBAS* Cause Recurrent Acute Liver Failure with Onset in Infancy. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 97 (1): 163–169.