

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Соколова А.В.¹, Бушуева Т.В.^{1,3}, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Боровик Т.Э.^{1,2}, Глоба О.В.^{1,2}, Подклетнова Т.В.¹, Лялина А.А.¹, Пушков А.А.¹, Мазанова Н.Н.¹, Захарова Е.Ю.³, Аксянова Х.Ф.⁴, Савостьянов К.В.¹, Хамидова М.М.¹, Хубиева М.У.¹

Дебют и течение неонатальной формы пропионовой ацидурии: клинический случай

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119296, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 115522, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; 603136, Нижний Новгород, Россия

Пропионовая ацидурия (ПА) — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание из группы органических ацидурий, обусловленное дефицитом пропионил-КоА-карбоксилазы, приводящим к нарушению метаболизма метионина, треонина, валина, изолейцина и жирных кислот с нечётным числом атомов углерода и холестерина. Неонатальная форма ПА манифестирует на 1-й неделе жизни, характеризуется острым началом и кризовым течением, которое сопровождается выраженным метаболическим ацидозом, гипогликемией, гиперкетонемией, гипераммониемией, и без ранней диагностики и своевременного назначения. При отсутствии своевременной диагностики и лечения эта форма ПА отличается быстрым прогрессированием, формированием неврологической симптоматики вплоть до сопора или комы, которые могут привести к летальному исходу. До недавнего времени диагностика заболевания в России осуществлялась только путём селективного скрининга по факту развития клинической картины заболевания. При этом до подтверждающей диагностики лечение носило лишь симптоматический характер, а патогенетическая терапия (низкобелковая диета с использованием специализированных смесей) назначалась только после подтверждения диагноза. В силу быстрого прогрессирования заболевания это часто приводило к инвалидизации пациентов до постановки диагноза. С 01.01.2023 стартовала программа расширенного неонатального скрининга на всей территории России, который охватывает диагностику 36 заболеваний, включая наследственные болезни обмена, в том числе ПА. Таким образом, скорость выявления и количество больных с данной нозологией возрастут. Однако осведомлённость врачей о клинических проявлениях и правильной тактике ведения больных с ПА остаётся недостаточной. Представленный клинический пример — ещё одна возможность изучить особенности течения данного заболевания, разнообразие симптомов, тактику ведения больного в различных клинических ситуациях. Совокупность знаний и осторожность в отношении заболеваний из группы наследственных болезней обмена поможет своевременно установить диагноз и вовремя назначить адекватную терапию, что в дальнейшем даст возможность предотвратить неврологические расстройства, а также инвалидизацию пациентов.

Ключевые слова: пропионовая ацидурия; клинический случай; неонатология; наследственное заболевание обмена веществ, ген *PCCB*

Для цитирования: Соколова А.В., Бушуева Т.В., Кузенкова Л.М., Боровик Т.Э., Глоба О.В., Подклетнова Т.В., Лялина А.А., Пушков А.А., Мазанова Н.Н., Захарова Е.Ю., Аксянова Х.Ф., Савостьянов К.В., Хамидова М.М., Хубиева М.У. Дебют и течение неонатальной формы пропионовой ацидурии: клинический случай. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2023; 4(2): 104-114. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-104-114> <https://elibrary.ru/ieibru>

Для корреспонденции: Соколова Ангелина Викторовна — младший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребёнка, врач-невролог, ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ, 109507, Москва. E-mail: sokolova.av@nczd.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов:

| | |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Соколова А.В. | концепция, написание текста; |
| Бушуева Т.В. | коррекция диетотерапии, концепция, редактирование текста; |
| Кузенкова Л.М. | концепция, редактирование текста; |
| Боровик Т.Э. | концепция, редактирование текста; |
| Глоба О.В. | концепция, редактирование текста; |
| Подклетнова Т.В. | концепция, редактирование текста; |
| Лялина А.А. | концепция, редактирование текста; |
| Савостьянов К.В. | концепция, редактирование текста; |
| Пушков А.А. | проведение молекулярно-генетической диагностики, анализ и обработка результатов молекулярно-генетической диагностики; |
| Захарова Е.Ю. | проведение молекулярно-генетической диагностики, анализ и обработка результатов молекулярно-генетической диагностики; |
| Мазанова Н.Н. | проведение биохимической диагностики методом tandemной масс-спектрометрии и газовой хроматографии; |
| Аксянова Х.Ф. | первичный осмотр, наблюдение ребёнка по месту жительства; |
| Хамидова М.М. | оформление, редактирование статьи; |
| Хубиева М.У. | оформление, редактирование статьи. |
| Все соавторы | утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. |

Поступила 15.05.2023

Принята к печати 26.05.2023

Опубликована 30.06.2023

Angelina V. Sokolova¹, Tatiana V. Bushueva^{1,3}, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Tatyana E. Borovik¹, Oksana V. Globa^{1,2}, Tatyana V. Podkletnova¹, Anastasiya A. Lyalina¹, Alexander A. Pushkov¹, Nataliya N. Mazanova¹, Ekaterina Yu. Zakharova³, Khasyanya F. Aksyanova⁴, Kirill V. Savostyanov¹, Khamidova M.M.¹, Khubieva M.U.¹

The debut and course of the neonatal form of propionic aciduria: a clinical case

¹National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

³Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov, Moscow, 115522, Russian Federation;

⁴Nizhny Novgorod Region Children Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, 603136, Russian Federation

Propionic aciduria (PA) is an autosomal recessive hereditary disease from the group of organic aciduria, caused by a deficiency of propionyl-CoA carboxylase, leading to impaired metabolism of methionine, threonine, valine, isoleucine, and fatty acids with an odd number of carbon atoms and cholesterol. The neonatal form of PA manifests itself during the first week of life, is characterized by an acute onset and a crisis course, which is accompanied by severe metabolic acidosis, hypoglycemia, hyperketonemia, hyperammonemia. Clinical symptoms are dominated by neurological disorders up to stupor or coma, which can lead to death. Since 2023, expanded neonatal screening has been introduced throughout the Russian Federation, which includes 36 groups of nosologies, as well as a number of hereditary metabolic diseases. Despite the inclusion of this pathology in expanded neonatal screening, doctors' awareness of clinical manifestations and necessary therapy remains insufficient. Often such patients are diagnosed with, for example: hypoxic-ischemic damage to the central nervous system, acute meningoencephalitis, and others, which leads to inadequate therapy with the development of fatal neurological consequences.

Therefore, the totality of knowledge and alertness of doctors regarding diseases from the group of hereditary metabolic diseases will help not only to suspect this pathology in a timely manner, but also to prescribe adequate therapy in time, which in the future will make it possible to prevent serious consequences and neurological disorders, as well as disability of patients.

Keywords: propionic aciduria; clinical case; neonatology; hereditary metabolic disease.

For citation: Sokolova A.V., Bushueva T.V., Kuzenkova L.M., Borovik T.E., Globa O.V., Podkletnova T.V., Lyalina A.A., Pushkov A.A., Mazanova N.N., Zakharova E.Yu., Aksyanova K.F., Savostyanov K.V., Khamidova M.M., Khubieva M.U. The debut and course of the neonatal form of propionic aciduria: a clinical case. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyana Neurological Journal)*. 2023; 4(2): 104–114. (In Russian) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-104-114> <https://elibrary.ru/ieibru>

For correspondence: Angelina V. Sokolova, junior researcher, Laboratory of healthy and sick child nutrition, neurologist, National Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: sokolova.av@nczd.ru

Information about the authors:

| | |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sokolova A.V. | https://orcid.org/0000-0003-3064-1282 |
| Bushueva T.V. | https://orcid.org/0000-0001-9893-9291 |
| Kuzenkova L.M. | https://orcid.org/0000-0002-9562-3774 |
| Borovik T.E. | https://orcid.org/0000-0002-0603-3394 |
| Globa O.V. | https://orcid.org/0000-0002-6084-4892 |
| Podkletnova T.V. | https://orcid.org/0000-0001-6415-156X |
| Savost'yanov K.V. | https://orcid.org/0000-0003-4885-4171 |
| Lyalina A.A. | https://orcid.org/0000-0001-5657-7851 |
| Pushkov A.A. | https://orcid.org/0000-0001-6648-2063 |
| Mazanova N.N. | https://orcid.org/0000-0002-3473-2897 |
| Zakharova E.Yu. | https://orcid.org/0000-0002-5020-1180 |

Contribution:

| | |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sokolova A.V. | concept, text writing; |
| Bushueva T.V. | correction diet therapy, concept, text editing; |
| Kuzenkova L.M. | concept, text writing; |
| Borovik T.E. | concept, text writing; |
| Globa O.V. | concept, text writing; |
| Podkletnova T.V. | concept, text writing; |
| Lyalina A.A. | concept, text writing; |
| Pushkov A.A. | conducting molecular genetic diagnostics, analysis and processing of the results of molecular genetic diagnostics; |
| Mazanova N.N. | conducting molecular genetic diagnostics, analysis and processing of the results of molecular genetic diagnostics; |
| Savost'yanov K.V. | analysis and processing of the results of molecular genetic diagnostics; |
| Zakharova E.Yu. | conducting molecular genetic diagnostics, analysis and processing of the results of molecular genetic diagnostics; |
| Aksyanova K.F. | primary examination, observation of the child at the place of residence; |
| Khamidova M.M. | design, editing the article; |
| Khubieva M.U. | design, editing the article. |

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 15, 2023

Accepted: May 26, 2023

Published: June 30, 2023

Введение

Пропионовая ацидурия (ПА; OMIM 606054) — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание из группы органических ацидурий, обусловленное дефицитом пропионил-КоА-карбоксилазы, приводящим к нарушению метаболизма незаменимых аминокислот метионина, треонина, валина, изолейцина, жирных кислот с нечётным числом атомов углерода и холестерина¹. Распространённость ПА в России не известна, в странах Европы — 1 : 100 000, в США — 1 : 272 741 [1].

Патогенез заболевания связан с накоплением аномальных метаболитов — производных пропионовой кислоты вследствие блокирования метаболического пути на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА (рис. 1). Предшественниками 50% общего количества пропионатов в организме служат аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин, жирные кислоты с нечётным числом атомов углерода и холестерин (25%); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате жизнедеятельности эндогенной микробиоты [2, 3].

Накопление органических кислот (пропионовой, гидроксипропионовой, метиллимонной и др.) ведёт к тяжёлому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина обуславливают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит [1]. Заболевание относится к наследственным болезням обмена веществ интоксикационного типа.

Различают две клинические формы ПА в зависимости от сроков манифестации и тяжести проявлений, что связано со степенью выраженности метаболического дефекта — неонатальную и младенческую (или позднюю).

Неонатальная форма ПА манифестирует на 1-й неделе жизни и характеризуется острым кризовым течением. Метаболическому кризу могут предшествовать отказ от еды, срыгивания, рвота, потеря массы тела и признаки обезвоживания, отмечаются диффузная мышечная гипотония, гипотермия. Достаточно быстро могут развиваться судороги, нарушение сознания вплоть до сопора и комы с высоким риском летального исхода. При лабораторном исследовании выявляются гипогликемия, выраженный метаболический ацидоз, гиперкетонемия, гипераммониемия [3].

У большинства пациентов с ПА после первого перенесённого криза выявляется задержка физического и психомоторного развития, частыми неврологическими симптомами являются экстрапиримидные расстройства (хорея, тремор, тики, баллизм и др.),

возможны инсультоподобные эпизоды. У 50% детей развивается эпилепсия с приступами в виде тонико-клонических судорог, миоклоний. У 20–30% пациентов наблюдается дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия. Часто на фоне длительного повреждения почек, обусловленного метаболическими нарушениями, у пациентов с ПА развивается хронический тубулоинтерстициальный нефрит [4, 5].

До недавнего времени диагностика заболевания в России осуществлялась только путём селективного скрининга по факту развития клинической картины заболевания и была основана на генеалогическом и анамнестическом методах, оценке клинических проявлений и результатов биохимических исследований (определение концентрации аминокислот и ацилкарнитинатов в сухих пятнах крови, а также концентрации органических кислот в моче) с последующей верификацией диагноза методами молекулярно-генетической диагностики. При этом до подтверждающей диагностики лечение носило лишь симптоматический характер, а патогенетическая терапия в виде низкобелковой диеты с использованием специализированных смесей назначалась только после получения результатов молекулярно-генетической диагностики. В силу быстрого прогрессирования заболевания это часто приводило к инвалидизации пациентов до постановки диагноза.

С 01.01.2023 ПА включена в программу расширенного неонатального скрининга, в рамках которой диагностика заболевания проводится с первых дней жизни методом tandemной масс-спектрометрии, включая подтверждающую диагностику². Это позволит своевременно назначить патогенетическую терапию, достичь снижения образования пропионатов, предупредить развитие гипогликемии, кетоацидоза, гипераммониемии на самых ранних этапах заболевания и предотвратить грубое поражение тканей головного мозга и внутренних органов, в том числе формирование хронической почечной недостаточности.

Описание клинического случая

В данной публикации представлено клиническое наблюдение мальчика в возрасте 1 год 3 мес с ПА, заподозренной и диагностированной в грудном возрасте накануне старта программы расширенного неонатального скрининга.

В анамнезе жизни пациента отсутствуют указания на факторы риска каких-либо наследственных заболеваний. В семье есть старший здоровый ребёнок 4 лет. Пациент от 2-й беременности, протекавшей без особенностей, 2-х естественных срочных родов, масса при рождении 4200 г, длина 56 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, с рождения находился на грудном

¹Клинические рекомендации «Другие виды нарушения обмена аминокислот с разветвленной цепью (Пропионовая ацидемия/ацидурия)» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/681_1

²Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

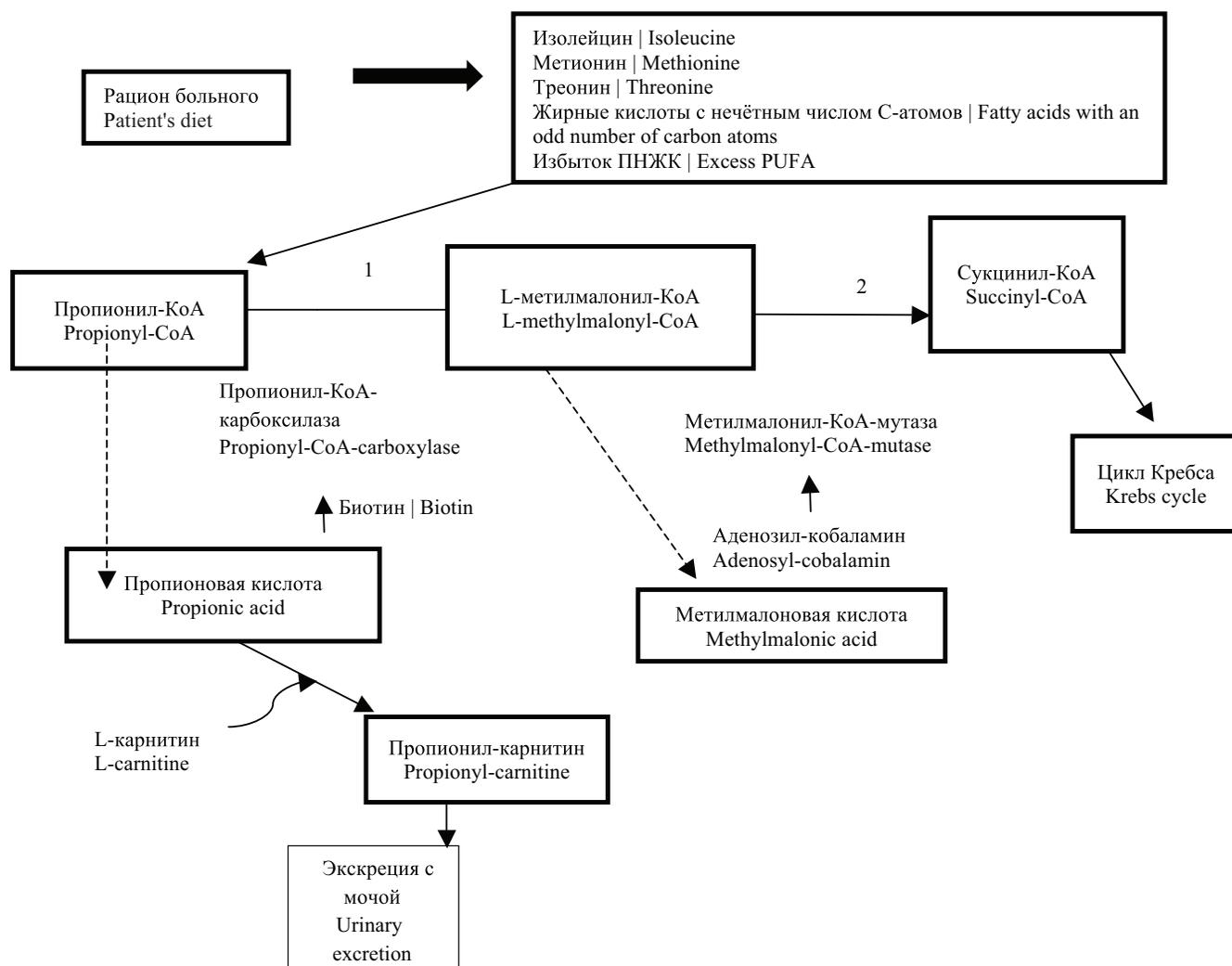


Рис. 1. Схема метаболических нарушений при ПА.

Пропионил-КоА-карбоксилаза катализирует превращение пропионил-КоА в метилмалонил-КоА, который вступает в цикл Кребса через сукцинил-КоА. Источники пропионата: валин, изолейцин, треонин, метионин, жирные кислоты с нечётной цепью и холестерин. Дефицит пропионил-КоА-карбоксилазы приводит к ПА и накоплению 3-ОН пропионата, метилцитрата и глицина среди других метаболитов. Пропионил-КоА-карбоксилаза, расположенная внутри митохондрии, представляет собой гетерододекамер ($\alpha\beta_6$), состоящий из 6 α -субъединиц и 6 β -субъединиц. Биотин, бикарбонат и аденозинтрифосфорная кислота имеют сайты связывания в α -субъединице. β -Субъединицы образуют центральное ядро.

Fig. 1. Scheme of the metabolic disorders in propionic aciduria.

Propionyl-CoA carboxylase catalyzes the conversion of propionyl-CoA to methylmalonyl-CoA, which enters the Krebs cycle via succinyl-CoA. Sources of propionate include: valine, isoleucine, threonine, methionine, odd chain fatty acids, and cholesterol. PCC deficiency results in propionic acidemia (PA), and accumulation of 3-OH propionate, methyl citrate and glycine among other metabolites. The PCC, located within the mitochondrion, is a heterododecamer ($\alpha\beta_6$) composed of six α -subunits and six β -subunits. Biotin, bicarbonate and ATP have binding sites in the α -subunit. β -subunits form the central core.

вскармливания. На 3-и сутки состояние новорождённого ухудшилось за счёт обильных срыгиваний, учащённого стула, симптомов угнетения центральной нервной системы, появились иктеричность кожных покровов, патологическая убыль массы тела. На 13-е сутки в связи с развитием дыхательной недостаточности, угнетением сознания вплоть до комы пациент был переведён в реанимационное отделение, где впервые выявлены гипераммониемия (1315 мкмоль/л) и гипогликемия (2,0 ммоль/л). Уровень аммиака в венозной крови (табл. 1) был определён на стационарном биохимическом анализаторе, референсные значения лаборатории — 9–47 мкмоль/л. Ребёнок был прокон-

сультрирован генетиком, перед началом инфузионной терапии были взяты анализы крови (тест бланк) и мочи. Образцы были отправлены на диагностику в лабораторию медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в рамках программы селективного скрининга.

В течение 4 сут ребёнок находился на искусственной вентиляции лёгких, получал парентеральное питание из расчёта общего белка — 1 г/кг в сутки, инфузионную и антибактериальную терапию. Нейрометаболическое лечение включало янтарную кислоту 100 г, никотинамид 10 г, рибоксин (инозин) 20 г, рибофлавина фосфат натрия (рибофлавин) 2 г. На фоне интен-

Таблица 1. Динамика концентрации аммиака крови

Table 1. Dynamics of blood ammonia concentration

| Показатель Indicator | 15.07.2021 | 15.10.2021 | 22.10.2021 | 26.10.2021 | 01.11.2021 | 19.05.2022 | 20.05.2022 | 24.05.2022 | 27.05.2022 | 30.05.2022 | 01.06.2022 | 07.10.2022 | 07.10.2022 |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------------------|----------------------------|
| Аммиак, мкмоль/л Ammonia, μmol/L | 1315 | 114.6 | 50 | 49.5 | 46.5 | 42 | 47.3 | 45.1 | 90 | 49.2 | 43.8 | До — 78.2 Prior 78.2 | После — 44.8 After 44.8 |
| Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L | — | 3.27 | 1.54 | 3.34 | 3.06 | 2.43 | — | — | — | — | — | До — 5.01 Prior 5.01 | После — 2.3 After 2.3 |

сивной терапии состояние ребёнка постепенно стабилизировалось, показатели аммиака снизились до референсных значений.

Методом тандемной масс-спектрометрии были определены концентрации аминокислот и ацилкарнитин в сухих пятнах крови, а также выполнено исследование спектра органических кислот мочи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. В крови обнаружено повышение концентрации аланина (963,5 мкмоль/л), глицина (1779,1 мкмоль/л), лейцина/изолейцина (408,1 мкмоль/л), валина (443,8 мкмоль/л) и пропионилкарнитина C3 (15,310 мкмоль/л) (табл. 2). В моче было выявлено увеличение концентрации этилмалоновой (132,4 мМ/М креатинина), субериновой (75,2 мМ/М креатинина) и молочной кислот (251,9 мМ/М креатинина) (табл. 3). Эти результаты с высокой вероятностью позволили заподозрить ПА.

Подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика была выполнена методом высокопроизводительного секвенирования путём анализа таргетных областей генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных болезней обмена.

В экзоне 16 гена *PCCB* (OMIM 232050) выявлен нуклеотидный вариант *c.1600C>T* (*chr3:136048788C>T*; *NM_001178014.1*; *rs749908889*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к преждевременной термации трансляции *p.R534**, описанный в контрольной выборке gnomAD, v. 2.1.1 с частотой 0,0007%. В экзоне 16 гена *PCCB* выявлен нуклеотидный вариант *c.1666A>G* (*chr3:136048854A>G*; *NM_001178014.1*; *rs202247823*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.N556D*, описанный в контрольной выборке gnomAD, v. 2.1.1 с частотой 0,0025%. Нуклеотидные варианты описаны как патогенные в международной базе HGMD professional, v. 2021.2 у пациентов с ПА. Молекулярно-генетическое обследование родителей, проведённое в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», показало, что мать является носителем варианта *c.1600C>T*, *p.R534** в гетерозиготном состоянии, а отец и старший брат проба — носители варианта *c.1666A>G*, *p.N556D*.

По рекомендациям специалистов ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (телемедицинская

консультация) больному было скорректировано лечение: переход с парентерального питания на специализированную смесь (Нутриген 14 -met, -tre, -val, -ile, ЗАО «Инфаприм») в сочетании со сцеженным грудным молоком (соотношение белка специализированного продукта и грудного молока 1 : 1), продолжение инфузии 10% глюкозы, увеличение дозы левокарнитина для приёма внутрь до 100 мг/кг в сутки.

В возрасте 3 мес ребёнок впервые был госпитализирован в отделение психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В неврологическом статусе при поступлении отмечалась позитивная реакция на осмотр, выражавшаяся комплексом оживления, улыбкой. Ребёнок хорошо фиксировал взгляд, прослеживал за игрушкой, дифференцировал своих/чужих, гулил. В двигательной сфере: объём активных и пассивных движений был полным, зафиксированы диффузная мышечная гипотония, задержка формирования моторных навыков: непродолжительно удерживал голову, поворачивался на бок. Других отклонений не было.

Пациент продолжал получать диетотерапию, включающую специализированную смесь на основе кристаллических L-аминокислот с исключением патогенетически значимых аминокислот (изолейцина, метионина, треонина и валина) в режиме частых дробных кормлений без ночного перерыва, левокарнитин и метронидазол. Во время госпитализации была рекомендована терапия карглумовой кислотой из расчёта 100 мг/кг в сутки для поддержания нормального уровня аммиака крови. В связи со стойкой анемией, характерной для ПА, помимо препаратов железа ребёнку был назначен эритропоэтин.

На фоне лечения уровень аммиака в сыворотке крови оставался стабильным в пределах референсных значений (46–90 мкмоль/л).

В результате повторного исследования спектра аминокислот и ацилкарнитин в сыворотке крови отмечена положительная динамика, снижение концентраций валина и аланина до нормальных значений, концентрация показателя C3 — 25,41 мкмоль/л.

С 4 до 10 мес ребёнок находился под наблюдением врачей по месту жительства. В возрасте 5 мес инициирована терапия карглумовой кислотой.

Таблица 2. Концентрация аминокислот и ацилкарнитинов в сухих пятнах крови

Table 2. The concentration of amino acids and acylcarnitines in dried blood spots

| Показатель Indicator | Результат исследования, мкмоль/л Result of the study, μmol/L | | | | Референсный интервал, мкмоль/л Reference intervals, μmol/L |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|
| | 19.07.2021 (первичный анализ primary analysis) | 28.10.2021 | 25.05.2022 (посткризовый период post-crisis period) | 10.10.2022 | |
| Ala | 963.5 | 371.13 | 1734.2 | 552.3 | 127.3–805.1 |
| Arg | 32.1 | 27.28 | 32.6 | 18.4 | 1.0–112.1 |
| Glu | 335.3 | 650.52 | 216.2 | 171.8 | 101.5–440.8 |
| Asp | 57.0 | 10 | 996.1 | 90.6 | 3.7–234.5 |
| Gly | 1779.1 | 650.52 | 1014.7 | 964.0 | 105.8–830.9 |
| Leu/Ile | 408.1 | 84.11 | 116.1 | 68.6 | 55.4–327.8 |
| Met | 45.8 | 87.78 | 22.2 | 20.0 | 4.8–70.8 |
| Phe | 52.1 | 43.68 | 62.1 | 39.4 | 8.8–120.7 |
| Tyr | 49.0 | 87.78 | 68.0 | 61.1 | 19.5–192.4 |
| Val | 443.8 | 27.47 | 67.4 | 33.8 | 37.4–370.7 |
| Orn | 166.4 | 56.76 | 72.1 | 35.3 | 1.9–199.5 |
| Cit | 40.0 | 22.00 | 26.4 | 31.1 | 3.5–60.6 |
| C0 | 4.1 | 9.07 | 31.5 | 16.2 | 9.2–86.2 |
| C2 | 14.4 | 8.91 | 59.0 | 41.7 | 3.7–87.7 |
| C3 | 15.310 | 25.41 | 61.294 | 30.112 | 0.300–5.798 |
| C4OH | 0.420 | 0.06 | 0.342 | 0.161 | 0–0.590 |
| C4 | 0.639 | 0.24 | 1.139 | 0.396 | 0–0.982 |
| C4DC | 0.363 | 0.12 | 0.635 | 0.251 | 0–1.617 |
| C5OH | 0.340 | 0.02 | 0.369 | 0.333 | 0–0.681 |
| C5 | 0.108 | 1 | 0.663 | 0.317 | 0–0.881 |
| C5DC | 0.235 | 0.12 | 0.154 | 0.118 | 0–0.269 |
| C6OH | 0.203 | 0.12 | 0.210 | 0.084 | 0–0.210 |
| C6 | 0.363 | 0.06 | 0.154 | 0.066 | 0–0.367 |
| C8 | 0.167 | 0.04 | 0.070 | 0.054 | 0–0.399 |
| C8:1 | 0.354 | 0.07 | 0.151 | 0.029 | 0–0.385 |
| C10 | 0.170 | 0.05 | 0.063 | 0.001 | 0–0.397 |
| C10:1 | 0.036 | 0.03 | 0.128 | 0.104 | 0–0.325 |
| C10:2 | 0.163 | 0 | 0.136 | 0.043 | 0–0.181 |
| C12 | 0.313 | 0.04 | 0.218 | 0.218 | 0–0.413 |
| C12:1 | 0.063 | 0.02 | 0.044 | 0.095 | 0–0.301 |
| C12OH | 0.071 | 0.04 | 0.005 | 0.024 | 0–0.089 |
| C12:1OH | 0.029 | 0.027 | 0.003 | 0.006 | 0–0.463 |
| C14 | 0.025 | 0.09 | 0.453 | 0.238 | 0–0.456 |
| C14:1 | 0.048 | 0.51 | 0.047 | 0.127 | 0–0.328 |
| C14:2 | 0.012 | 0.01 | 0.058 | 0.053 | 0–0.266 |
| C14OH | 0.117 | 0 | 0.001 | 0.016 | 0–0.120 |
| C14:1OH | 0.041 | 0.035 | 0.001 | 0.009 | 0–0.215 |
| C16 | 0.990 | 0.82 | 2.129 | 0.855 | 0.250–2.997 |
| C16:1 | 0.086 | 0.04 | 0.026 | 0.048 | 0–0.311 |
| C16OH | 0.057 | 0.01 | 0.001 | 0.003 | 0–0.165 |
| C16:1OH | 0.024 | 0.03 | 0.015 | 0.014 | 0–0.165 |
| C18 | 0.315 | 0.32 | 0.999 | 0.506 | 0.170–1.665 |
| C18:1 | 0.320 | 0.99 | 2.090 | 0.980 | 0.230–2.522 |
| C18:2 | 0.101 | 0.25 | 0.704 | 0.381 | 0–1.090 |
| C18OH | 0.105 | 0.17 | 0.028 | 0.021 | 0–0.167 |
| C18:1OH | 0.010 | 0.01 | 0.014 | 0.075 | 0–0.171 |
| C18:2OH | 0.016 | 0.018 | 0.001 | 0.003 | 0–0.211 |

Таблица 3. Исследование спектра органических кислот мочи
Table 3. Study of the spectrum of organic acids in urine

| Показатель Indicator | Значение, мМ/М креатинина Value, mM/M creatinine | | | | Референсные показатели, мМ/М креатинина Reference values, mM/M creatinine |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | 19.07.2021 | 11.11.2021 | 25.05.2022 (посткризис- вый период post-crisis period) | 10.10.2022 | |
| 4-Гидроксифенилпировиноградная кислота 4-Hydroxyphenylpyruvic acid | 4.3 | 2.5 | 1 | 2.6 | < 16 |
| 2-Кето-3-метилвалериановая кислота 2-Keto-3-methylvaleric acid | 1.3 | 0.7 | 0.2 | 0.7 | < 2 |
| 2-Кетоиокапроновая кислота 2-Ketoisocaproic acid | 1.9 | 1.0 | 0.4 | 1 | < 2 |
| 2-Кетоадипиновая кислота 2-Ketoadipic acid | 1.6 | 0.1 | 0.6 | 0.8 | < 12 |
| 2-Кетоглутаровая кислота 2-Ketoglutaric acid | 10.5 | 0.4 | 7.1 | 3.2 | < 150 |
| 3-Фенилпировиноградная кислота 3-Phenylpyruvic acid | 2.2 | 1.3 | 0.5 | 1.3 | < 3 |
| Пировиноградная кислота Pyruvic acid | 1.1 | 0.1 | 2 | 0.3 | < 20 |
| Оксоуксусная кислота Glyoxylic acid | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | < 5 |
| <i>цис</i> -Аконитовая кислота <i>cis</i> -Aconitic acid | 2.9 | 14.5 | 26.2 | 5.8 | < 60 |
| Адипиновая кислота Adipic acid | 6.0 | 11.6 | 68 | 6.2 | < 150 |
| Яблочная кислота Malic acid | 9.8 | 9.8 | 84 | 4.8 | < 10 |
| Метилантарная кислота Methylsuccinic | 1.1 | 1.1 | 3.1 | 1.2 | < 5 |
| Метилмалоновая кислота Methylsuccinic acid | 4.5 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | < 5 |
| Каприловая кислота Octanoic | 4.1 | 2.6 | 0.9 | 2.8 | < 5 |
| Оротовая кислота Orotic acid | 4.8 | 1.7 | 2.1 | 1.5 | < 5 |
| 2-Гидроксифенилукусная кислота 2-Hydroxyphenylacetic acid | 4.5 | 1.9 | 2.1 | 2.3 | < 5 |
| Малоновая кислота Malonic acid | 4.6 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | < 5 |
| Янтарная кислота Succinic acid | 1.6 | 48.6 | 44.4 | 1.1 | < 50 |
| Лимонная кислота Citric acid | 2.2 | 454.4 | 766.9 | 276.8 | < 800 |
| Этилмалоновая кислота Ethylmalonic acid | 132.4 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | < 10 |
| Фумаровая кислота Fumaric acid | 4.9 | 4.5 | 40.8 | 2.9 | < 5 |
| Глутаровая кислота Glutaric acid | 3.9 | 1.6 | 3.9 | 0.5 | < 5 |
| Гомогентизиновая кислота Homogentisic acid | 0.5 | 0.2 | 1.1 | 0.1 | < 5 |
| 3-Гидрокси-3-метилглутаровая кислота 3-Hydroxy-3-methylglutaric acid | 3.7 | 0.3 | 3.6 | 0.1 | < 15 |

Продолжение табл. 3 см. на стр. 111.

| Показатель Indicator | Значение, мМ/М креатинина Value, mM/M creatinine | | | | Референсные показатели, мМ/М креатинина Reference values, mM/M creatinine |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | 19.07.2021 | 11.11.2021 | 25.05.2022 (посткризис- вый период post-crisis period) | 10.10.2022 | |
| 3-Гидроксиглутаровая кислота 3-Hydroxyglutaric acid | 0.1 | 0.1 | 11 | 0.1 | < 12 |
| 2-Гидроксиизовалериановая кислота 2-Hydroxyisovaleric acid | 0.9 | 0.1 | 0.5 | 0.2 | < 3 |
| 3-Гидроксиизовалериановая кислота 3-Hydroxyisovaleric acid | 12.2 | 4.7 | 7.8 | 3.2 | < 45 |
| Себациновая кислота Sebacic acid | 7.8 | 1.4 | 2.2 | 0.1 | < 8 |
| Субериновая кислота Suberic acid | 75.2 | 3.5 | 7.7 | 1 | < 12 |
| N-ацетиласпартиковая кислота N-Acetylaspartic acid | 36.8 | 35.8 | 44.8 | 23.3 | < 45 |
| 5-Оксопролин 5-Oxoproline | 0.1 | 0.1 | 31.2 | 0.1 | < 70 |
| N-пропионил глицин N-propionylglycine | 0.1 | 0.1 | 1.8 | 0.1 | < 2 |
| 3-Гидроксимасляная кислота 3-Hydroxybutyric acid | 0.1 | 0.2 | 1.3 | 0.1 | < 5 |
| Гликолевая кислота Glycolic acid | 8.0 | 10.3 | 18.9 | 13.8 | < 100 |
| 4-Гидроксифенил уксусная кислота 4-Hydroxyphenylacetic acid | 9.7 | 24.9 | 25.5 | 22.5 | < 80 |
| 3-Фенилуксусная кислота 3-Phenyllactic acid | 1.0 | 0.7 | 0.4 | 0.7 | < 5 |
| Мевалоновая кислота Mevalonic acid | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | < 15 |
| Молочная кислота Lactic acid | 251 | 32.6 | 34.5 | 29.8 | < 40 |

За данный период ребёнок перенёс два метаболических криза средней степени тяжести на фоне прорезывания зубов и острой респираторно-вирусной инфекции, которые удалось купировать с помощью инфузионной терапии, реанимационных мероприятий не потребовалось.

В возрасте 8 мес в аминокислотном спектре крови выявлено снижение уровня валина ниже референсных значений. Валин является незаменимой аминокислотой, его низкое содержание может привести к уменьшению мышечной массы, ослаблению иммунитета, нарушению сна, дерматиту и задержке роста [3, 5], в связи с его снижением в сыворотке крови пациента был назначен монопрепарат аминокислоты валин в суточной дозе 420 мг.

В 10 мес ребёнок был повторно госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В неврологическом статусе отмечалась положительная

динамика в моторном и психо-предречевом развитии: в экспрессивной речи появились активный лепет и слоги, стал переворачиваться на бок и обратно, активно ползать, научился стоять поставленным и делать несколько шагов у опоры. Однако сохранялась диффузная мышечная гипотония, отмечалась задержка темпов развития.

При лабораторном обследовании у больного сохранялась стойкая анемия, в связи с чем был продолжен приём препаратов железа и эритропоэтина.

Исследование сухих пятен крови методом тандемной масс-спектрометрии, проведённое в посткризисный период, выявило увеличение концентрации аланина, аспарагиновой кислоты, глицина и пропионилкарнитина (СЗ) (табл. 2). Остальные показатели оставались в пределах нормальных значений.

По данным видео-ЭЭГ-мониторинга сна и бодрствования (1 час) — основной ритм соответствует воз-

расту. Сон дифференцирован на стадии. Физиологические паттерны сна представлены удовлетворительно. За время исследования эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.

Состояние внутренних органов, по данным ультразвукового исследования — без структурных изменений и патологии. В стационаре ребёнку проведена коррекция диетотерапии в соответствии с весоростовыми показателями и биохимическими параметрами крови.

В течение последующих 5 мес ребёнок находился дома, продолжал получать назначенную терапию. По месту жительства во время плановой диспансеризации ребёнка в возрасте 12 мес показатели гемоглобина крови были в норме, в связи с чем врач отменил эритропоэтин и препарат железа.

Возраст больного на момент описания клинического случая — 1 год 3 мес в период очередной госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Неврологический статус: ребёнок в сознании, контактен, дифференцирует своих/чужих, есть отдельные звуки, формируется слоговая речь. Хорошо фиксирует взгляд, следит за предметами, интересуется и активно манипулирует игрушками и предметами (рис. 2). Двигательная сфера: объём активных и пассивных движений полный. Сила мышц верхних и нижних конечностей умеренная, D = S. Мышечный тонус в руках и ногах ближе к физиологическому, симметричен, несколько снижен в мышцах спины. Сухожильные и брюшные рефлексы живые, симметричные. Патологических стопных и кистевых рефлексов нет. Двигательные навыки: держит голову, переворачивается, садится, сидит с округлённой спиной, встаёт на четвереньки, ползает на четвереньках, ходит у опоры или с поддержкой взрослого, может сделать самостоятельно несколько шагов.

По результатам лабораторного обследования, проведённого на момент последней госпитализации, показатели общего анализа крови оставались в пределах нормальных значений, за исключением гемоглобина (98 г/л), отмечалась тенденция к снижению гематокрита (32,4%), показатели обмена железа находились в пределах референсных значений: железо 23,32 мкмоль/л, трансферрин 189 мг/дл; ферритин 66,9 нг/мл.

Маркеры кальциевого обмена были исследованы в связи с высоким риском нарушения функции почек: паратиреоидный гормон — 31,01 пг/мл, тиреотропный гормон 3,59 мМЕд/л, тироксин свободный 11,82 пмоль/л, трийодтиронин свободный 6,21 пмоль/л. Наблюдалось снижение уровня креатинина (18,33 мкмоль/л). По кислотно-щелочному состоянию компенсирован. Паратиреоидный гормон, фосфаты в крови — в пределах возрастной нормы. Данных за нарушение кальциево-фосфорного обмена не получено.

Результаты общего анализа крови констатировали гипохромную анемию средней степени тяжести, и тера-

пия эритропоэтином (с 500 МЕ подкожно 1 раз в неделю) в сочетании с препаратами железа была продолжена.

Для исключения токсического воздействия пропионовой кислоты на почечные канальцы и интерстиций почек было проведено дополнительное обследование. Биохимический анализ крови выявил снижение креатинина. Уровень цистатина С находился в пределах референсных значений — 1,17 мг/л (норма 0,77–1,85 мг/л). Расчётная скорость клубочковой фильтрации — 80 мл/мин, по формуле Запителли — 61 мл/мин. Ультразвуковое исследование почек не показало патологических изменений. Все выявленные изменения, включая длительную анемию, плохо поддающуюся лечению, соответствуют наличию хронического тубулоинтерстициального нефрита (хроническая болезнь почек 2 стадии), что является характерным для ПА [3, 4].

Был исследован спектр аминокислот и ацилкарнитинов: в крови выявлено увеличение концентрации показателей глицина (964,0 мкмоль/л) и пропионилкарнитина (C3) — 30,112 мкмоль/л. Остальные показатели оставались в пределах нормальных значений. Исследование спектра органических кислот в моче не выявило отклонений от референсных значений.

Для коррекции диетотерапии пациенту во время каждой госпитализации проводили оценку фактиче-



Рис. 2. Внешний вид ребёнка в возрасте 1 год 3 мес.

Fig. 2. Appearance of a child aged of 1 year 3 months.

Таблица 4. Анализ физического развития с помощью программы «WHO Antroplus 2009»

Table 4. Analysis of physical development using the program “WHO Antroplus 2009”

| Показатели физического развития | Возраст | | | |
|----------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|--------------------------------|
| | 3 мес 3 months | 3 мес 3 months | 10 мес 10 months | 1 год 3 мес 1 year 3 months |
| Масса тела Body mass | 5.4 | 5.910 | 9.0 | 10.1 |
| Длина тела Body length | 60 | 60 | 73 | 80 |
| Z-score масса/длина Z-score weight/length | −1.27 | −0.16 | −0.31 | −0.41 |
| Z-score масса/возраст Z-score weight/age | −2.11 | −1.63 | −1.11 | 0.27 |
| Z-score длина/возраст Z-score height/age | −1.67 | −2.17 | −2.78 | 0.15 |
| Z-score ИМТ/возраст Z-score BMI/age | −1.58 | −0.57 | −0.8 | 0.48 |

ского питания опросно-анкетным методом с определением пищевой ценности лечебного рациона, фактического потребления основных нутриентов (белки, жиры, углеводы) и энергетической ценности.

Ребёнок продолжал соблюдать низкобелковую диету, получал специализированную смесь без метионина, треонина, валина, изолейцина с белковым эквивалентом 14, мальтодекстрин для повышения энергетической ценности рациона, квота жиров (растительных масел) составляла не более 15% от энергоценности суточного рациона [6]. Общий белок составлял 1,8 г/кг массы тела (безопасное потребление белка + 20%), из этого количества 60% белка покрывались за счёт натурального белка (детская молочная смесь, низкобелковые каши, овощи, фрукты). Оценка нутритивного статуса показала положительную динамику физического развития (табл. 4) за период между госпитализациями ребёнок прибавил 1 кг.

Видео-ЭЭГ-мониторинг сна: корковая ритмика сформирована в соответствии с возрастом. Функциональные пробы с ритмической фотостимуляцией не вызвали патологических изменений корковой ритмики. Сон дифференцирован на стадии. Физиологические паттерны сна представлены удовлетворительно. За время длительного мониторирования эпилептиформная активность, эпилептические приступы и их ЭЭГ-паттерны не зарегистрированы. По сравнению с предыдущим исследованием — во сне зарегистрировано непостоянное неритмичное региональное тета-, дельта-замедление в левой височно-задневисочной области (Т3–Т5). Учитывая возможность развития эпилепсии, показано динамическое наблюдение.

Для решения вопроса о вакцинации ребёнок проконсультирован иммунологом, противопоказаний к вакцинации нет, проведена вакцинация: VI «Пентаксим» АКДС + ИПВ 0,5 в/м с. U3L58 (с.г. 31.12.2022) ХИБ 1 доза внутримышечно U1E67 (с.г. 31.12.2022) под

контролем общего состояния и данных кислотно-щелочного состояния газов крови.

Обсуждение

Диагностика наследственных болезней обмена представляет собой сложную медицинскую задачу в связи со схожестью клинических симптомов заболеваний этой группы и требует для окончательной постановки диагноза не только повышенной настороженности врачей-клиницистов, но и применения современных высокотехнологичных методов лабораторной диагностики. В нашем случае следует отметить правильную тактику дифференциальной диагностики и ведения ребёнка специалистами по месту жительства: своевременно и правильно (до начала инфузии) взяты анализы крови и мочи, отсутствие задержек в получении результатов анализов позволило быстро наладить адекватную терапию, избежать тяжёлых последствий метаболического криза.

У пациента были выявлены два патогенных нуклеотидных варианта *c.1600C>T*, *p.R534** и *c.1666A>G*, *p.N556D* в гене *PCCB*, описанные в зарубежной литературе ранее у пациентов с ПА, также демонстрировавших дебют заболевания на 1-й неделе жизни, схожие клинические проявления: вялость, сонливость, трудности вскармливания, гипотония, синдром дыхательных нарушений, рвота, гепатомегалия, метаболический ацидоз и гипераммониемия более 1000 мкмоль/л [7, 8].

Важно, что проведение телемедицинских консультаций также помогло коллегиально решать спорные вопросы терапии. Это касается прекращения и возобновления терапии эритропоэтином у нашего пациента, а также назначения валина на фоне снижения уровня данной аминокислоты в крови и проведения дальнейшего контроля указанной терапии.

Одним из важных критериев адекватности проводимой диетотерапии и медикаментозного лечения

являются показатели физического развития, которые к возрасту 1 год 3 мес пациента соответствовали среднему гармоничному развитию, и психомоторного развития. Результаты неврологического обследования продемонстрировали их положительную динамику.

Профилактика вторичных осложнений, проводимая в стационаре и в домашних условиях, заключающаяся в последовательной оценке потребления белка относительно безопасных возрастных потребностей, применении метаболической терапии, своевременном купировании метаболических кризов, показали свою эффективность: перенесённые за период наблюдения кризы имели среднюю степень тяжести, быстро купировались и не оказывали значимого влияния на состояние ребёнка. Следует подчеркнуть необходимость информирования мамы (или другого лица, ухаживающего за ребёнком) и обучения правилам как диетотерапии, так и оказания первой помощи при появлении признаков метаболического криза. У нашего пациента кризы провоцировались известными факторами, и родители успевали вовремя оказывать доврачебную помощь.

Регулярный контроль диеты позволял избежать недостаточного или избыточного потребления белка, что является профилактикой дефицита или избытка патогенетически значимых незаменимых аминокислот. Постоянный приём левокарнитина и карглумовой кислоты снижал уровень аномальных метаболитов и аммиака в крови. Подобная тактика лечения используется в большинстве метаболических центров, куда поступают пациенты с органическими ацидуриями [3, 6].

В настоящий момент ребёнок с неонатальным дебютом ПА продолжает получать назначенную диетотерапию и медикаментозную терапию, находится под динамическим наблюдением специалистов.

Заключение

Описание пациента с нейрометаболическим заболеванием отражает характерную клиническую картину неонатального дебюта ПА. Нами показано, что ранняя диагностика, адекватная интенсивная терапия и своевременное назначение патогенетической диетотерапии с использованием специализированного продукта на основе аминокислот с исключением патологически значимых аминокислот, а также диспансерное наблюдение, регулярный контроль состояния внутренних органов и мониторинг метаболических отклонений с коррекцией выявленных нарушений позволяют не только сохранить ребёнку жизнь, но и обеспечить ему соответствующее возрасту нервно-психическое, моторное и физическое развитие.

Данный клинический случай отображает ценность ранней диагностики ПА, успешность своевременно

начатой терапии, что определяет прогноз и качество жизни пациентов с ПА и членов его семьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chapman K.A., Gramer G., Viall S., Summar M.L. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2018; 15: 106–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.03.011>
2. Baumgartner M.R., Hörster F., Dionisi-Vici C., Haliloglu G., Karall D., Chapman K.A., et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2014; 9: 130. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>
3. Shchelochkov O.A., Carrillo N., Venditti C. Propionic Acidemia. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., eds. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 1993–2023.
4. Vernon H.J., Bagnasco S., Hamosh A., Sperati C.J. Chronic kidney disease in an adult with propionic acidemia. *JIMD Rep.* 2014; 12: 5–10. https://doi.org/10.1007/8904_2013_237
5. Saudubray J.M., Baumgartner M.R., Walter J. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Berlin: Springer; 2016.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо. М.; 2013.
7. Kör D., Şeker-Yılmaz B., Bulut F.D., Kılavuz S., Öktem M., Ceylaner S., et al. Clinical features of 27 Turkish Propionic acidemia patients with 12 novel mutations. *Turk. J. Pediatr.* 2019; 61(3): 330–6. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.03.003>
8. Kraus J.P., Spector E., Venezia S., Estes P., Chiang P.W., Creadon-Swindell G., et al. Mutation analysis in 54 propionic acidemia patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012; 35(1): 51–63. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9399-0>

REFERENCES

1. Chapman K.A., Gramer G., Viall S., Summar M.L. Incidence of maple syrup urine disease, propionic acidemia, and methylmalonic aciduria from newborn screening data. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2018; 15: 106–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.03.011>
2. Baumgartner M.R., Hörster F., Dionisi-Vici C., Haliloglu G., Karall D., Chapman K.A., et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2014; 9: 130. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0130-8>
3. Shchelochkov O.A., Carrillo N., Venditti C. Propionic Acidemia. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., eds. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 1993–2023.
4. Vernon H.J., Bagnasco S., Hamosh A., Sperati C.J. Chronic kidney disease in an adult with propionic acidemia. *JIMD Rep.* 2014; 12: 5–10. https://doi.org/10.1007/8904_2013_237
5. Saudubray J.M., Baumgartner M.R., Walter J. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*. Berlin: Springer; 2016.
6. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Bоровик T.E., Ladodo K.S., Bushueva T.V., Maslova O.I., et al. *Diet Therapy for Hereditary Diseases of Amino Acid Metabolism. Methodical Letter [Diетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена. Методическое письмо]*. Moscow; 2013. (in Russian)
7. Kör D., Şeker-Yılmaz B., Bulut F.D., Kılavuz S., Öktem M., Ceylaner S., et al. Clinical features of 27 Turkish Propionic acidemia patients with 12 novel mutations. *Turk. J. Pediatr.* 2019; 61(3): 330–6. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.03.003>
8. Kraus J.P., Spector E., Venezia S., Estes P., Chiang P.W., Creadon-Swindell G., et al. Mutation analysis in 54 propionic acidemia patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012; 35(1): 51–63. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9399-0>