



ФГБУ ННИМЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

ОТДЕЛ ПЕДИАТРИИ

ИНСТИТУТА НЕОНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Врожденные дефекты метаболизма в неонатальной практике

Дегтярева А.В.



Москва, 2024

Первое врожденное метаболическое

нарушение было описано Арчибальдом Гарродом

в 1902 году в журнале Ланцет



В настоящее время насчитывается более 1000 наследственных болезней обмена,

число вновь описанных заболеваний с каждым годом растет.

За 5 лет (2011-2016гг) было описано более 300 новых заболеваний¹



A. Garrod

...When these...
...in the day...
...if necessary...
...ly in those which...
...we can unfortu...
...treatment and...
...all favourable...
...method and was...
...was disappointed...
...in maculobacill...
...ily maintained for...
...often dislike...
...doses to produce...
...useful in cases...
...very high and...
...nate than other...
...cases in which...
...more. As a rule...
...in nearly all cases...
...not combined with...
...other...
...drugs with advantage...
...The best results...
...obtained by...
...giving small doses...
...of three or four...
...minims of Fowler's...
...solution three times...
...a day for a month...
...or two or for the...
...first three weeks...
...of each month for...
...five or six months...
...Of the animal...
...extracts thymus...
...and suprarenal...
...tablets have both...
...been of service...
...Thyroid extract...
...is harmful, as it...
...often exaggerates...
...the symptoms, and...
...should not be...
...given in...
...acidulous...
...gutes. Special...
...measures are...
...frequently...
...required for the...
...treatment of urgent...
...symptoms. The...
...sudden attacks...
...of diarrhoea were...
...readily controlled...
...by lactase and...
...dilute sulphuric...
...acid. Severe...
...attacks of...
...palpitation with...
...very rapid pulse...
...yielded to the...
...application of an...
...ice-bag to the...
...precordial area...
...Persistent...
...vomiting in acute...
...cases is difficult...
...to treat. On the...
...whole rectal...
...feeding and the...
...administration...
...of morphia, either...
...subcutaneously...
...or by the...
...rectum, gave...
...better results...
...than other lines...
...of treatment...
...Newcastle-on-Tyne.

...Further observations, and especially those of Mitchell,² have also strengthened the belief that if homogentisic acid excreted is derived from tyrosin, but in alkaptonuric individuals goes the wrong ring of the tyrosin skeleton and how and where the peculiar change from tyrosin to homogentisic acid is brought about remain unsolved problems.

There are good reasons for thinking that alkaptonuria is not the manifestation of a disease but is rather of the nature of an alternative course of metabolism, harmless and usually congenital and lifelong. Witness is borne to its harmlessness by those who have manifested the peculiarity without an apparent detriment to health from infancy on into adult advanced life, as also by the observations of Erich Meyer who has shown that in the quantities ordinarily excreted by such persons homogentisic acid neither acts as an arsenic poison nor causes acid intoxication, for it is so excreted as an arsenic sulphate as arsenic poisons are nor is its presence in the urine attended by any excessive output of ammonia. However, regarded as an alternative course of metabolizing the alkaptonuric must be looked upon as somewhat inferior to the ordinary plan, inasmuch as its excretion of homogentisic acid in place of the ordinary ammonia leaves a certain slight waste of potential energy. In this connection it is also interesting to note that, as far as our knowledge goes, an individual is either frankly alkaptonuric or conforms to the normal type, that is to say excretes several grammes of homogentisic acid per diem or none at all. Its appearance in traces, or in gradually increasing or diminishing quantities, has never yet been observed, even in the few recorded temporary or intercurrent cases. In cases in which estimations have been carried on the daily output has been found to lie within limits which, considering the great influence of varied food upon the excretion of homogentisic acid and allowing for differences of sex and age, may be described as narrow. This is well illustrated by Table I, in which the cases are arranged in order of age.

THE INCIDENCE OF ALKAPTONURIA: A STUDY IN CHEMICAL INDIVIDUALITY.

By ARCHIBALD E. GARROD, M.A., M.D. OXFORD, F.R.C.P. LOND.

LECTURER IN THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, GREAT ORMDOUR STREET; LECTURER IN CHEMICAL PATHOLOGY AT ST. BARNABAS'S HOSPITAL.

All the more recent work on alkaptonuria has tended to show that the constant feature of that condition is the excretion of homogentisic acid, to the presence of which substance the special properties of alkapton urine, the darkening with alkalis and on exposure to air, the power of staining fabrics deeply, and that of reducing metallic salts, are alike due. In every case which has been fully investigated since Walkow and Basermann's first isolated and described this acid its presence has been demonstrated and re-examination of the material from some of the earlier cases also has led to its detection. The second allied alkapton acid, uricacid, has hitherto only been found in the cases investigated by Kirk and in them in a connection with larger amounts of homogentisic acid.³ By the kindness of Dr. E. Kirk I have recently been enabled to examine fresh specimens of the urine of his patients who have now reached manhood and was able to satisfy myself that at the present time even they are no longer excreting uricacid. After as much of the homogentisic acid as possible had been allowed to separate out as the lead salt the small residue of alkapton acid was converted into the ethyl ester by a method recently described by Erich Meyer⁴ and the crystalline product

TABLE I.—Showing the Average Excretion of Homogentisic Acid.

No.	Sex.	Age.	Average excretion of homogentisic acid 24 hours, ordinary mixed diet.	Names of observers.
1	M.	2 1/2 years.	27 grammes.	Erich Meyer.
2	M.	2 1/2 "	26 "	A. E. Garrod.
3	M.	8 "	27 "	Frank Steig.
4	M.	10 "	19 "	F. Steig.
5	M.	14 "	14 "	Mitchell.
6	M.	15 "	14 "	H. Ogden.
7	M.	20 "	12 "	Basermann.
8	F.	20 "	22 "	H. Erlichson.
9	M.	26 "	15 "	Walkow and Basermann.

The information available as to the incidence of alkaptonuria is of great interest in connection with the above view of its nature. That the peculiarity is in the great majority of instances congenital cannot be doubted. The staining property of the urine allows of its being readily traced back to early infancy. This has been repeatedly done and in one of my cases⁵ the staining of the nappies was conspicuous 12 hours after the birth of the child. The abnormality is apt to make its appearance in two or more brothers and sisters whose parents are normal and among whose forefathers there is no record of its having occurred, a peculiar mode of inheritance which is well known in connection with some other conditions. Thus of 21 known examples, which were presumably congenital, no less than 19 have occurred in seven families. One family contained four alkaptonuric, three others contained three, and the remaining three two each. The proportion of alkaptonuric to normal members is of some interest and Table II, which shows such definite knowledge upon this point as is at present available regarding congenital cases.

¹ Walkow and Basermann. *Zentralblatt für Physiologische Chemie*, 1891, Band iv., p. 222.
² E. Kirk. *Journal of Anatomy and Physiology*, 1891, vol. xxvi., p. 49. *Report: Edinburgh for Physiologists*, 1891, Band i., p. 10.
³ E. Meyer. *Deutsche Archiv für Klinische Medizin*, 1901, Band lxxv., p. 93.
⁴ Mitchell. *1891, 1901, 1902, Band lxxv., p. 93.*
⁵ A. E. Garrod. *The Lancet*, Nov. 20th, 1892, p. 1413; *Transactions of the Royal Medical and Chirurgical Society*, 1892, vol. lxxvii., p. 49.

¹Saudubray et al. Inborn metabolic diseases diagnosis and treatment, 6th edition. Springer; 2016. p. 658.

Наследственные болезни обмена веществ (НБО)

– класс моногенных заболеваний, связанных с генетически обусловленным изменением биохимических процессов в клетке, в результате чего нарушаются функции жизненно важных органов.

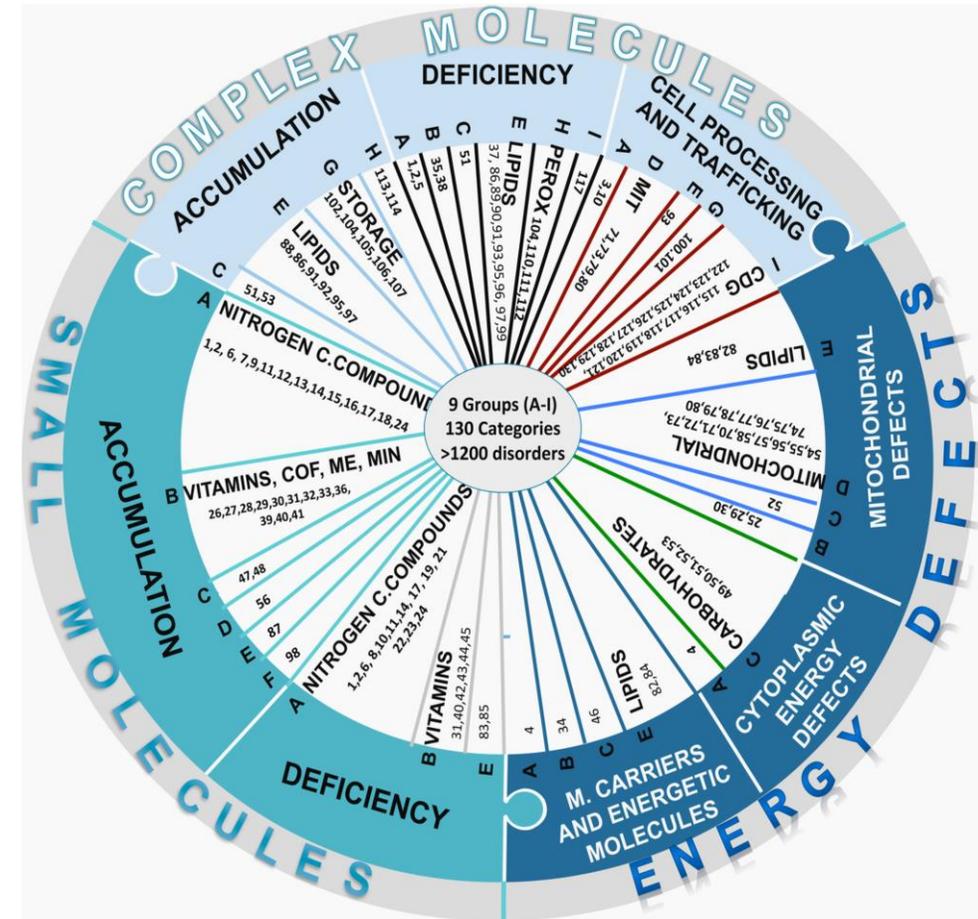
- Известно более **1000** различных форм НБО,

- суммарная частота встречаемости:

1: 800-1:1000- живых новорожденных.

- Для многих характерна манифестация в неонатальном периоде, с острым началом и развитием необратимого поражения различных органов и систем и летальным исходом без назначения адекватной терапии.

- Более чем для 150 форм НБО разработаны эффективные методы метаболической коррекции



Симптомы, позволяющие заподозрить нарушения метаболизма:

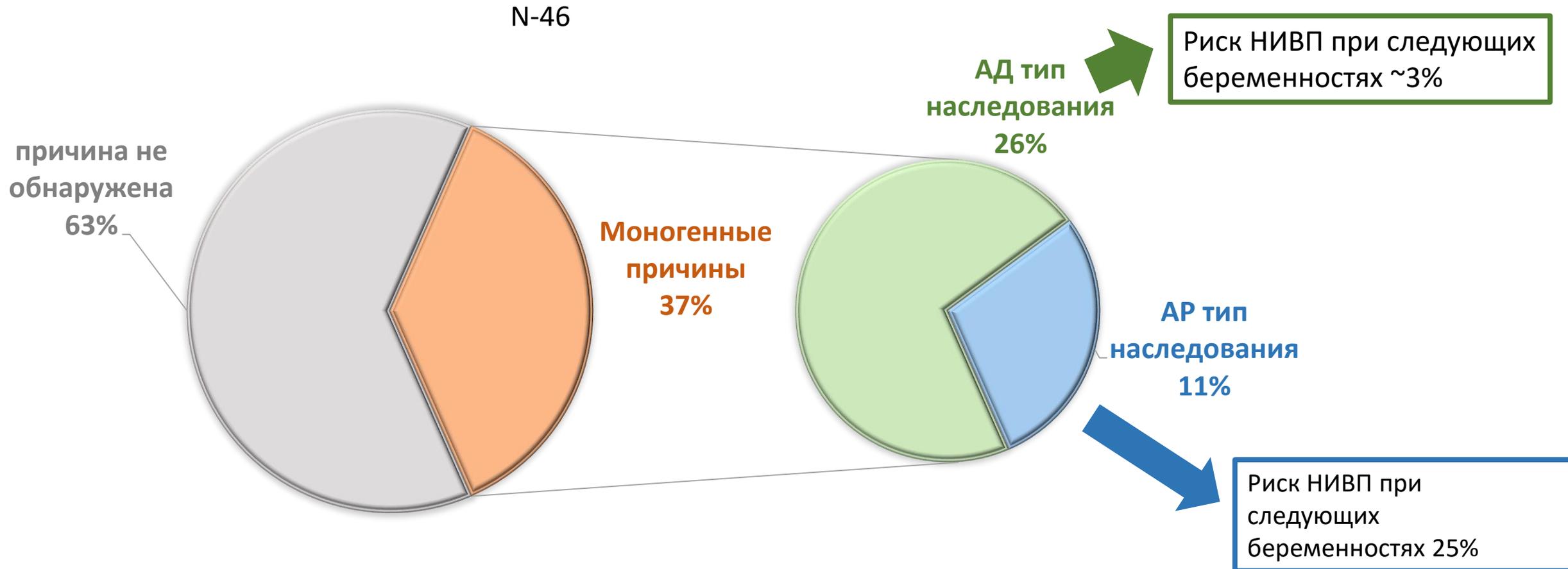
- близкородственный брак
- смерть предыдущих детей от
 - сепсиса с неустановленным возбудителем
 - синдрома внезапной смерти
 - неустановленной причины



Дефекты в-окисления
жирных кислот

- HELLP - синдром ○ ○ ○
- ЗВУР
- структурные нарушения – дисморфии
- Гепатолиенальный синдром плода
- Асцит плода
- Неиммунная водянка плода

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АБОРТИВНОГО МАТЕРИАЛА



Симптомы, позволяющие заподозрить врожденные метаболические нарушения.

➤ «светлый промежуток» продолжительностью в несколько часов или дней от рождения до первых клинических проявлений заболевания

➤ ухудшение состояния несмотря на проведение симптоматической терапии

Клинические проявления наследственных болезней обмена веществ

- НЕ СПЕЦИФИЧНЫ!

- частые срыгивания, рвота;
- потеря массы тела;
- синдром возбуждения;
- синдром угнетения, сопор, кома;
- мышечная гипотония;
- мышечный гипертонус;
- судороги;
- гипотермия или гипертермия;
- желтуха;
- гепатомегалия/синдром холестаза/печеночная недостаточность;
- кардиомиопатия/нарушения ритма сердца;
- респираторные нарушения (апноэ, тахипноэ);
- клинические признаки сепсиса (sepsis-like syndrome);
- полиорганная недостаточность.



Лабораторные исследования при подозрении на наследственные болезни обмена веществ

(параллельно – исключение сепсиса!)

Показатели	Возможные изменения
Газовый состав крови	Метаболический ацидоз, респираторный алкалоз
Лактат в крови	Гиперлактатемия
Анионный промежуток (Na+K)-(Cl+HCO ₃)	Выше нормы (более 10 ммоль/л)
Аммиак в крови	Гипераммониемия
Сахар крови	Гипогликемия, гипергликемия
Клинический анализ крови	Тромбоцитопения, нейтропения, анемия
Клинический анализ мочи	Изменения pH Кетоновые тела в моче Глюкозурия
Билирубин	Гипербилирубинемия
АЛТ, АСТ	Синдром цитолиза
ГГТ, ЩФ, прямой билирубин, холестерин, желчные кислоты, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП в крови	Синдром холестаза и/или гиперхолестеринемия/гиперлипидемия/дислипидемия
Мочевая кислота	Выше нормы
КФК, ЛДГ, МФ-КФК,	Выше нормы
Коагулограмма	Гипокоагуляция
Аминокислоты и ацилкарнитины в крови (ТМС) Органические кислоты в моче и, в том числе, оротовая кислота	Снижение или повышение уровня метаболитов и их соотношение

Важно: забор крови и мочи до проведения терапии: сыворотка крови 1-1,5 мл и /или пятна крови

Наиболее значимые лабораторные изменениями, характерные для НБО у новорожденных детей:

- Стойкий метаболический ацидоз и гиперлактатемия
- Гипераммониемия
- Стойкая гипогликемия
- Непрямая гипербилирубинемия, не связанная с ГБН
- Синдром холестаза и/или печеночно-клеточная недостаточность



Важно! Предполагать наличие у ребенка дефекта обмена веществ

Метаболический лактат-ацидоз

Спектр аминокислот и ацилкарнитинов в крови, органических кислот в моче

Изменен

Норма

Гипераммониемия

Повышение пирувата
пируват/лактат - N

Пируват – снижен/норма
пируват/лактат – больше 25

Кетоновые тела в моче +

Кетоновые тела в моче -

Гипогликемия

Да

Нет

Органические ацидурии

- Пропионовая ацидурия
- Метилмалоновая ацидурия
- Изовалериановая ацидурия и др.

Дефекты β -окисления жирных кислот

Болезнь кленового сиропа

Нарушение глюконеогенеза

- Гликогеновая болезнь 0, 1, 3 типа

Гипербилирубинемия

- Митохондриальные нарушения
- Дефицит пируват карбоксилазы

Дефицит пируват дегидрогеназы

+

-

Проба с кормлением
(уменьшение лактат-ацидоза после кормления или введения глюкозы)

Анионный промежуток $(Na+K)-(Cl+HCO_3)$ более 10 ммоль/л

Клиническое наблюдение

Роды в срок, масса тела 4010, длина- 56 см. Апгар – 7/8

Грудное вскармливание с рождения.

Семейный анамнез не отягощен

появилась желтуха,
угнетение ЦНС,

ОЗПК



О.Б. - 455 мкМ/л

О.Б. 18 мкМ/л,
синдром угнетения,
судорожная готовность,
СРБ –N, LP – N,
НСГ –повышение эхогенности ПВЗ

2 сут

3 сут

4 сут

5 сут

10 сут

16 сут

ОАК –N, ОАМ-N,
BE -12, Лас- 5,3,
Глю–0,5 мм/л

О.Б – 482 мкМ/л ,
Hb-N

Об. Бил 270 мкМ/л
печень + 4 см,
селезенка -0

нейтрофилы – 272



в/в Глюкоза



ОЗПК



фототерапия

BE -6, Лас 5,6,
после кормления: BE -4,5, Лас – 4,1,
холестерин -5,6 мм/л,
ТГЦ -2,6 мм/л

Гликогеновая болезнь 1б

Неонатальная манифестация гликогеновой болезни

Тип 1 а,б



- гипогликемия
- метаболический ацидоз
- гипербилирубинемия
- гепатомегалия
- нейтропения (тип 1 б)
- повышение в крови:
ТГЦ, холестерина, трансаминаз.

Тип 4



Синдром холестаза

Тип 3



- гипертрофия миокарда
 - мышечная гипотония
 - повышение КФК
- Реже:** гепатомегалия

Основные причины неонатальной гипераммониемии

Основные причины:	Группы заболеваний:
<p>1. Первичная гипераммониемия</p> <p>- развивается при заболеваниях, вызванных дефектами ферментов или транспортеров цикла мочевины.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Нарушения цикла мочевины
<p>2. Вторичной гипераммониемия -</p> <p>- характерна для заболеваний, при которых функциональная активность ферментов цикла мочевины подавляется за счет накопления промежуточных метаболитов, образовавшихся при других врожденных или приобретенных нарушениях обмена веществ</p>	<ul style="list-style-type: none">• органические ацидурии,• болезнь кленового сиропа (лейциноз),• митохондриальные болезни,• дефекты бета-окисления жирных кислот,• дефекты карнитинового цикла,• синдром гиперинсулинемии-гипераммониемии.
<p>3. Транзиторная гипераммониемия</p> <p>- может быть обусловлена тяжелой перинатальной патологией и является следствием заболеваний, сопровождающихся повышенным образованием аммиака или недостаточной его утилизацией.</p>	

Важность ранней диагностики гипераммониемии

Аммиак...

... нейротоксичен

... нарушает митохондриальную функцию

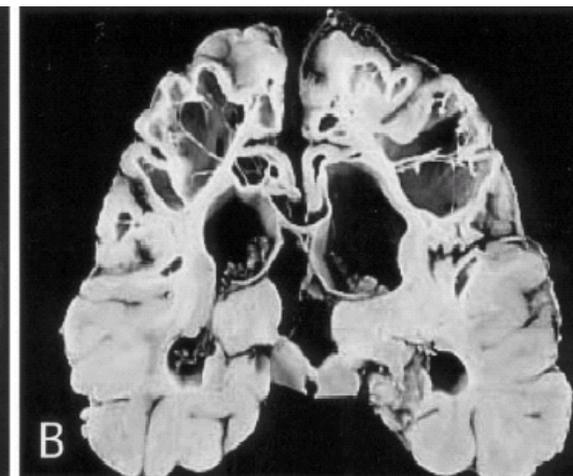
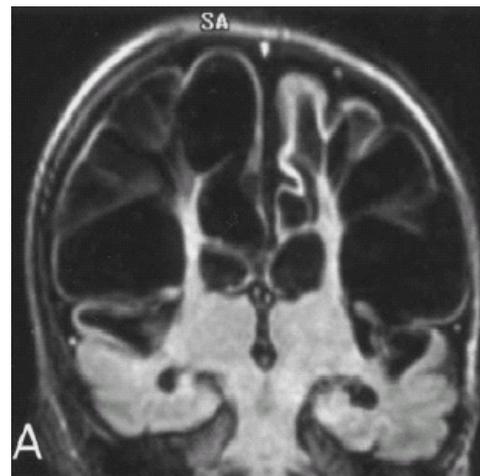
клеток головного мозга

... способствует отеку головного мозга

... может привести к необратимому

повреждению головного мозга

и других органов



Лечение гипераммониемии до установления диагноза (острый период)

- **Исключить белок на 24 часа (не более 48 часов)**
- **обеспечить не менее 110% суточного потребления энергии**
 - незамедлительно начать в/в глюкозу (начальная доза: 10 мг/кг/мин)
 - исследование сахара крови через 30 мин, в случае гипергликемии – инсулин
 - Жировые эмульсии после исключения заболеваний из группы в-окисления жирных кислот
- **Препараты связывающие аммиак:**
 - Натрия бензоат и/или фенилацетат (250 мг/кг/сут)
(при уровне выше 150 мкмоль/л у доношенных и более 200 мкмоль/л у недоношенных детей)

Нельзя назначать препараты вальпроевой кислоты!

При уровне более 500 мкмоль/л – гемо(диа)фильтрация или гемодиализ

Неонатальная гипераммониемия

Метаболический ацидоз +

Гипогликемия

Респираторный алкалоз +

Нарушение цикла мочевины

Кетоновые тела в моче ↑
Лактат ↑

Кетоновые тела в моче - норма
Гипогликемия

Первая линия подтверждающей диагностики:

- Спектр аминокислот и ацилкарнитинов в крови (ТМС)
- Спектр органических кислот в моче

- Метилмалоновая ацидурия
- Изовалериановая ацидурия и др.

Митохондриальные нарушения

Болезнь кленового сиропа

Кетоновые тела в моче ↑
Гипогликемия
Лактат ↑
Гипонатриемия

гипераммониемия

Диагностика нарушений цикла мочевины (НЦМ)

Ферменты цикла мочевины	Аминокислоты крови	Оротовая кислота в моче
CPS 1 (Карбамоилфосфат Синтеза 1)	↑ Глутамин, аланин ↓ Цитрулин, аргинин	норма
NAGS (N-ацетил глутамат синтаза)	↑ Глутамин ↑ аланин	норма
ОТС (Орнитин Транскарбамилаза)	↑ Глутамин, Аланин ↓ Цитрулин, аргинин	↑ ↑
ASS (Аргинин-Сукцинат Синтазы)	↑ Глутамин, Аланин ↓ ↑ Цитрулин ↓ аргинин	↑
ASL (Аргинин-Сукцинат Лиаза)	↑ Глутамин, Аланин ↑ аргинино сукцинат ↓ аргинин	↑
ARG 1 (аргиназа 1)	↑ аргинин	↑

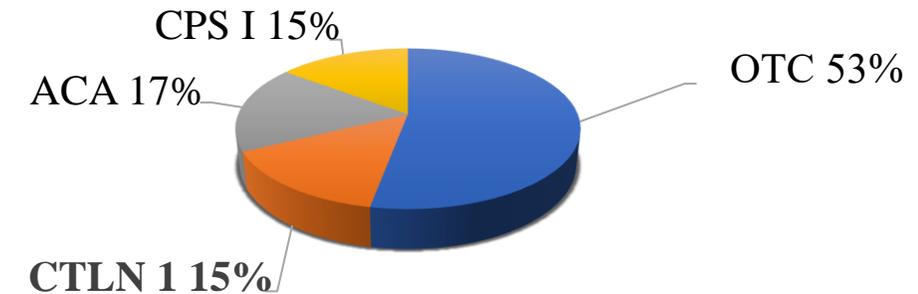
Собственные данные:

34 пациента с неонатальной манифестацией НЦМ

!!! Характерные изменения выявлены:

- у 56% пациентов в спектре аминокислот крови

- у 73% - повышена оротовая кислота



Диагноз подтверждается на основании молекулярно-генетического исследования

Тандемная масс спектрометрия (спектр аминокислот и ацилкарнитинов в крови)

включена в неонатальный скрининг в России

- ✓ современная технология диагностики **36 из более чем 1000** врожденных метаболических нарушений
- ✓ Результат может быть **ложно отрицательным** или **ложно положительным** в случае забора крови:
 - до начала энтерального питания
 - после переливания препаратов крови (СЗП и др)
 - На фоне ППП, включающего растворы аминокислот и жировые эмульсии
- ✓ Чувствительность и специфичность каждого из показателей разная

Исследование ТМС

Название	нормальные значения	вероятно нормальные значения	патология ммМг/л
AA 5-Oxo Pro	9	185	44,287
AA Ala	65	1 830	1 110,666
AA Arg	2	129	17,134
AA Asp	22	685	28,824
AA Cit	4	80	12,266
AA Cys	0	14	3,672
AA Gln	60	900	73,03
AA Gly	100	1 060	338,338
AA Hcy	6	35	6,906
AA His	2	90	15,897
AA Leu	30	370	205,678
AA Met	6	160	27,909
AA Orn	25	460	77,822
AA Phe	20	120	64,024
AA Pro	30	520	260,934
AA Ser	70	1 040	122,234
AA Thr	11	235	93,27
AA Trp	3	40	17,225
AA Tyr	10	300	107,579
AA Val	35	360	159,546
AC C0	8	190	23,114
AC C10	0	0,43	0,335
AC C10:1	0	0,365	0,213
AC C10:2	0	0,185	0,036
AC C10DC	0	0,35	0,136
AC C12	0	0,35	0,109
AC C12:1			



№ 054063354

Стр. 1 из 3

AC C12DC	0	0,6	0,051
AC C14	0	0,555	0,136
AC C14:1	0	0,38	0,09
AC C14:2	0	0,3	0,048
AC C14OH	0	0,235	0,039
AC C16	0,11	6,3	1,781
AC C16:1	0	0,54	0,08
AC C16:1OH	0	0,28	0,088
AC C16OH	0	0,18	0,022
AC C18	0,07	2,4	0,467
AC C18:1	0,12	4	1,192
AC C18:1OH	0	0,18	0,017
AC C18:2	0	1,46	0,244
AC C18OH	0	0,16	0,023
AC C2	6	7,5	23,218
AC C3	0,13	7,4	2,136
AC C3DC	0	0,36	0,088
AC C4	0	1,3	1,213
AC C4DC	0	2,2	0,577
AC C4OH	0	0,75	0,116
AC C5	0	1	2,003
AC C5:1	0	0,15	0,019
AC C5DC	0	0,45	0,185
AC C5OH	0	0,75	0,073
AC C6	0	0,35	0,238
AC C6DC	0	0,8	0,132
AC C6OH	0	0,45	0,045
AC C8	0	0,3	0,419
AC C8:1	0	0,6	0,117
AC C8DC	0	0,55	0,083
OA 3-OMD	0	5	1,289
OA SuAc	0,13	2	0,614
Ratio C14+C14:1+C16:1yC0	0	0,045	0,013
Ratio C16+C18:1yC2	0	0,7	0,136
Ratio C0(C16+C18)	3,8	145	10,191
Ratio C14:1/C12:1	0	7	2,647
Ratio C14:1/C16	0	0,7	0,031
Ratio C14:1/C2	0	0,03	0,004
Ratio C3/C0	0	0,185	0,082
Ratio C3/C2	0	0,32	0,082
Ratio C3/Met	0	0,45	0,076
Ratio HADHA	0	0,03	0,003
Ratio MCAD	0	1,3	0,254
Ratio Met/Phe	0,1	5	0,436
Ratio Phe/Tyr	0,15	6,1	0,395

Заключение:

по результатам исследования выявлено повышение концентрации изовалерил-2-метилбутирилкарнитина (C5) и аланина. Данные изменения могут наблюдаться при изовалериановой ацидурии. В рамках РНС проводится определение органических кислот мочи и ДНК диагностика. Рекомендуется ведение пациента согласно клиническим

Тактика ведения детей с неонатальной гипераммониемией

Незамедлительно начать терапию

+

Стандартное клинико-лабораторное обследование

+

Спектр аминокислот и ацилкарнитинов в крови (ТМС)
Спектр органических кислот в моче (ГХ-МС)



Выявлены специфические изменения



Не выявлены специфические изменения



Выявлены неспецифические изменения



Молекулярно-генетическое исследование



Начать патогенетическую терапию
+ продолжить симптоматическую терапию до
получения генетического теста

Продолжить симптоматическую терапию до
получения генетического теста



Повтор ТМС и ГХ-МС

При стабилизации состояния и положительном эффекте терапии до получения генетического теста возможна выписка при условии наблюдения ребенка в Орфанном центре

Неонатальные судороги и/или кома и другие тяжелые неврологические нарушения, не связанные с гипераммониемией

- В6 -зависимые судороги
(пиридоксинзависимые судороги)



Вит В6 (15-30 мг/кг в/в болюсно, при отсутствии эффекта возможно дальнейшее введение по 100 мг в/в каждые 5-10 мин 3-4 раза).

- вит В9- зависимые судороги
(фолиеводефицитные судороги)



Фолиевая кислота 3-5 мг/кг/сут в/в – 3 сут, при получении эффекта переход на пероральную терапию

- нарушение биосинтеза серина
(дефицит 3-фосфолицерат дегидрогеназы)



Серин 100-200 мг/кг/сут перорально

- некетотическая гиперликемия
- дефект церебрального транспорта глюкозы (синдром дефицита белка транспортера глюкозы (GLUT 1 дефект)
- дефицит сульфитоксидазы, недостаточность кофактора молибдена
- Пероксисомальные нарушения
- врожденные нарушения гликозилирования (CDG синдром)
- Лизосомальные нарушения: болезнь Краббе, Тея-Сакса
- Дефекты обмена пуринов и пиримидинов



ШКОЛА ПО
ЗАБОЛЕВАНИЯМ
ПЕЧЕНИ

Благотворительный фонд «Жизнь как чудо» с 2009 года помогает детям и молодым взрослым с тяжелыми заболеваниями печени.

Гипераммониемия – проект, в рамках которого фонд поставляет в медицинские учреждения и семьям адресно портативные аппараты для измерения уровня аммиака в крови, а также расходные материалы к ним.



Портативный анализатор
и реактивы для измерения
уровня аммиака в крови



134

аппарата поставлено с 2020 года

98 аппаратов
в больницы

36 аппаратов
детям

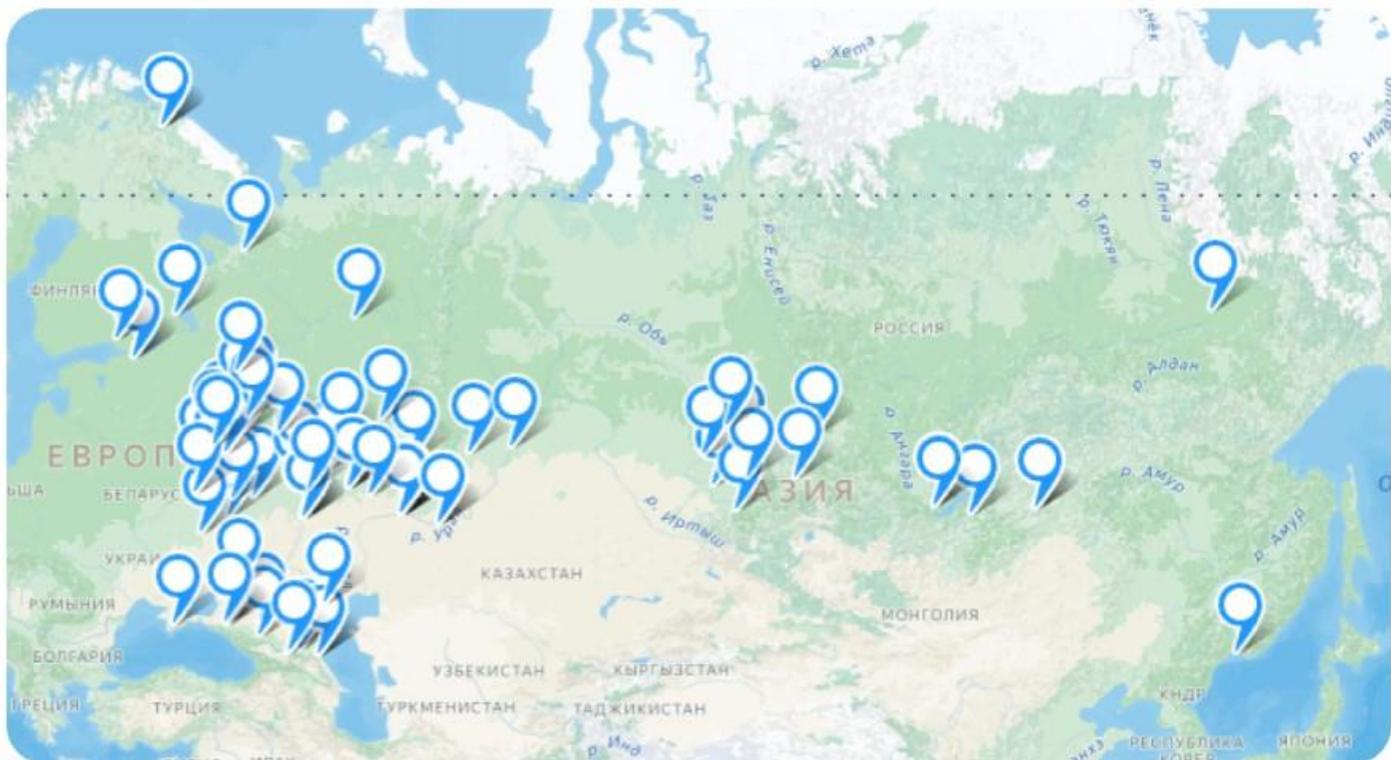
56

регионов получили аппараты,
ланцеты и тест-полоски

3961

тестирование проведено*,
выявлено **932** случая гипераммониемии

Есть данные, что из них у **181** ребенка
подтвердили НБО



На карте указаны регионы, куда уже поставлены аппараты

* статистика из медицинских учреждений, собранная с 2023 года

Синдром холестаза

- нарушение образования и/или экскреции желчи по желчевыводящей системе, приводящее к повышению компонентов желчи в крови и их дефициту в кишечнике

Клинические проявления:

- Желтуха
- Гепатомегалия
- Ахолия стула



- **Насыщенный цвет мочи**



- **Кожный зуд** – не выявляется у новорожденных!

Лабораторные показатели:

Повышение:

- прямой фракции билирубина $>20\%$ от ОБ
более 17 мкколь/л – первые 7 дней жизни
- ЩФ
- ГГТ
- Холестерина
- желчных кислот
- и др.

Основные причины синдрома холестаза у детей первых месяцев жизни

Частота встречаемости холестатических заболеваний печени 1:2500 новорожденных¹



¹ Neonatal Jaundice / B. Ansong-Assoku, S. D. Shah, M. Adnan [et al.] – 2022. – Vol. 13. – № 3. – P. 1–4.

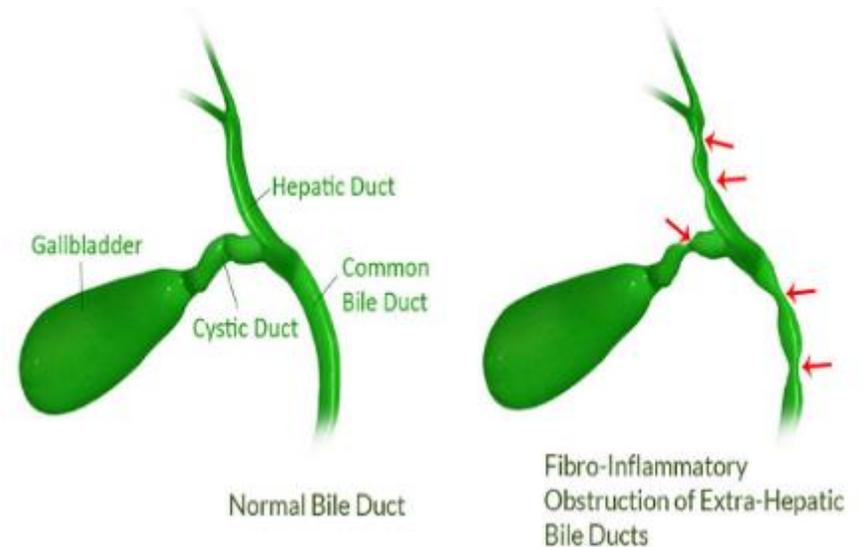
Билиарная атрезия

- прогрессирующая облитерация внепеченочных желчных протоков с постепенным вовлечением в процесс внутрипеченочной желчной системы и формированием билиарного цирроза печени.
- Частота 1: 10.000-12.000 новорожденных
- Этиология до конца не изучена
- Основной метод лечения – операция Касаи

Эффективна в течение первых 3 месяцев жизни!

- Без лечения – смерть в течение 1-2 лет
- Ведущее место среди показаний

к трансплантации печени у детей



!!! Диагноз устанавливается на основании характерного симптомокомплекса и исключения других холестатических заболеваний

Тактика ведения ребенка при подозрении на билиарную атрезию

- Обесцвеченный стул
- клинико-лабораторные признаки холестаза

Билиарная атрезия???

Обследование ребенка, направленное на исключение других заболеваний печени и желчных протоков

Тест с урсодезоксиголевой кислотой:

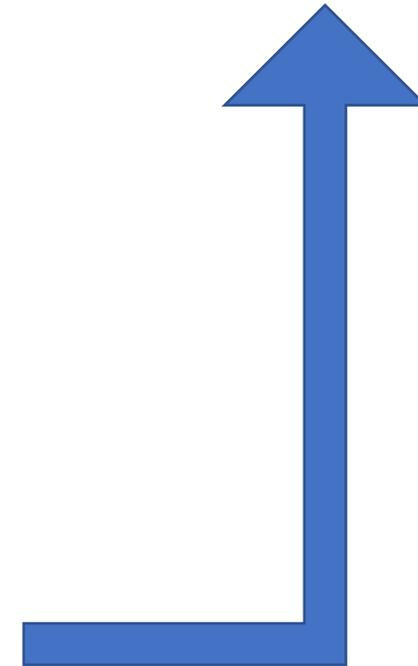
(Урсофальк, суспензия 20-30 мг/кг/сут -1-2 недели)

Появление окрашенного стула
±
Визуализация желчного пузыря при
УЗИ

Стул – обесцвеченный,
УЗИ картина без изменения

Билиарная атрезия «--»

Билиарная атрезия ???



План обследования

- Маркеры холестаза и, в том числе, **ГГТ**
- Трансаминазы,
- маркеры синтетической функции печени
- глюкоза, КОС, лактат
- КФК, липидный спектр крови, Fe, ферритин
- TORCH инфекции, вирусные гепатиты В и С
- Гормоны: Т4св, ТТГ, кортизол, АКТГ, ИФР1

**Галактоза в крови,
активность фермента ГАЛ-1-Ф-УТФ,**


галактоземия

**Уровень а-1- антитрипсина в крови, молекулярно-
генетическое исследование**


Дефицит а-1-антитрипсина

Активность лизосомной кислой липазы в крови


Болезнь Вольмана

Спектр аминокислот и ацилкарнитинов в крови

- 
- Тирозинемия (**сукцинил ацетон в моче**),
 - цитрулинемия 2 типа
 - Митохондриальные нарушения,

Лизо-506, оксистеролы, хитотриазидаза в крови


Болезнь Нимана-Пика тип С и другие лизосомные болезни

Спектр желчных кислот в моче


Врожденные нарушения синтеза желчных кислот

**Уровень очень длинноцепочечных жирных кислот в
крови**


Пероксисомальные нарушения
(синдром Цельвейгера и др.)

Молекулярно-генетические исследования

1. Генетические панели МГНЦ им академика НП Бочкова :

- НБО с поражением печени

Методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 проведен анализ 47 генов, мутации в которых вызывают наследственные заболевания с преимущественным поражением печени: ABCB11, ABCB4, ABCD3, AGL, AKR1D1, ALAD, ALDOB, ATP7B, ATP8B1, C10orf2, CYP7B1, DGUOK, FAH, FBP1, G6PC, GAA, GALE, GALT, GBE1, GYS2, HADHA, JAG1, LIPA, MPI, MPV17, OTC, PFKM, PGAM2, PGMI, PHKA2, PHKB, PHKG2, POLG1, PYGL, SERPINA1, SLC25A13, SLC37A4, TALDO1, TJP2, BCS1L, NBAS, SERAC1, TRMU, SCO1, LARS, SMPD1, GBA. Покрытие панели 99,18%.

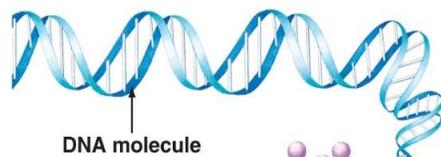
- Холестазаы

Методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 проведён анализ 52 генов, мутации в которых вызывают наследственные заболевания, сопровождающиеся синдромом холестаза: ABCB11, ABCB4, ABCC2, ABCD3, ACOX2, AKR1D1, ALG8, AMACR, ATP8B1, BAAT, BCS1L, CYP7B1, DCDC2, DGUOK, DHCR7, EPHX1, FAH, GALE, GALT, HSD17B4, HSD3B7, JAG1, LARS, LIPA, MARS, MPI, MPV17, MYO5B, NBAS, NOTCH2, NPC1, NPC2, NR1H4, PEX1, PEX10, PEX12, PEX26, PEX6, PEX7, PKHD1, POLG, SERPINA1, SLC25A13, SLCO1B1, SLCO1B3, SMPD1, TALDO1, TJP2, TRMU, UGT1A1, VIPAS39, VPS33B. Покрытие панели 99,25%.

2. Таргетное секвенирование

3. Полноэкзомное секвенирование

4. Полногеномное секвенирование

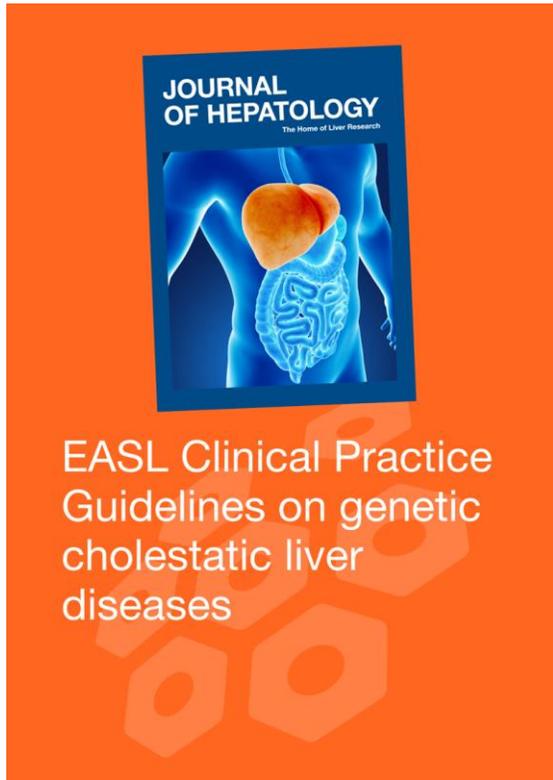


- Отсутствие патогенных мутаций не исключает диагноз:
- Могут быть выявлены мутации характерные для нескольких заболеваний
- Выявлены ранее не описанные мутации

Требуется сопоставление с клиническими данными

Генетическое тестирование на холестатическое заболевание печени

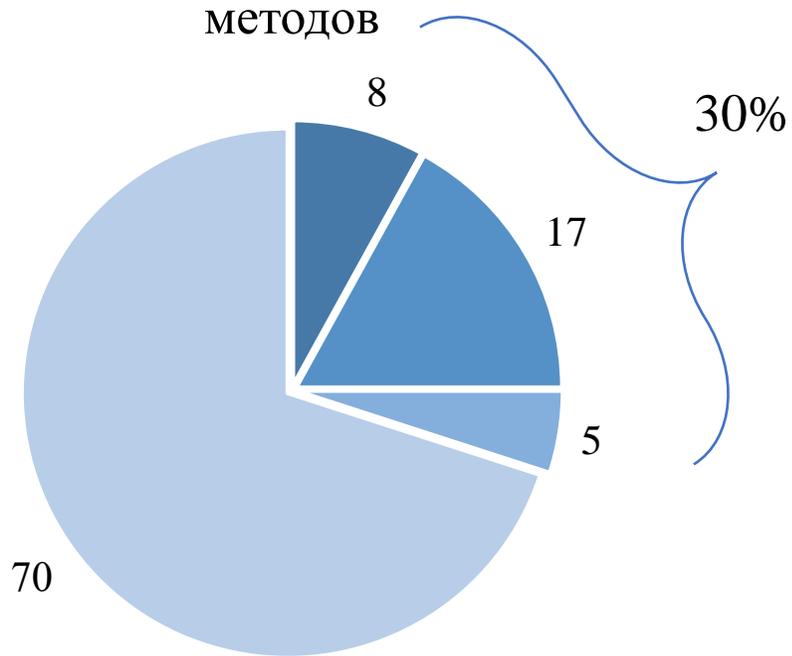
EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. Journal of Hepatology, July 2024. vol. - j 1-23.
[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(24\)00274-5/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(24)00274-5/fulltext)



Генетическое тестирование для холестатических заболеваний печени.
NGS, секвенирование нового поколения; WES, полноэкзомное секвенирование; WGS, полногеномное секвенирование

Результаты молекулярно-генетического исследования 100 детей с синдромом холестаза

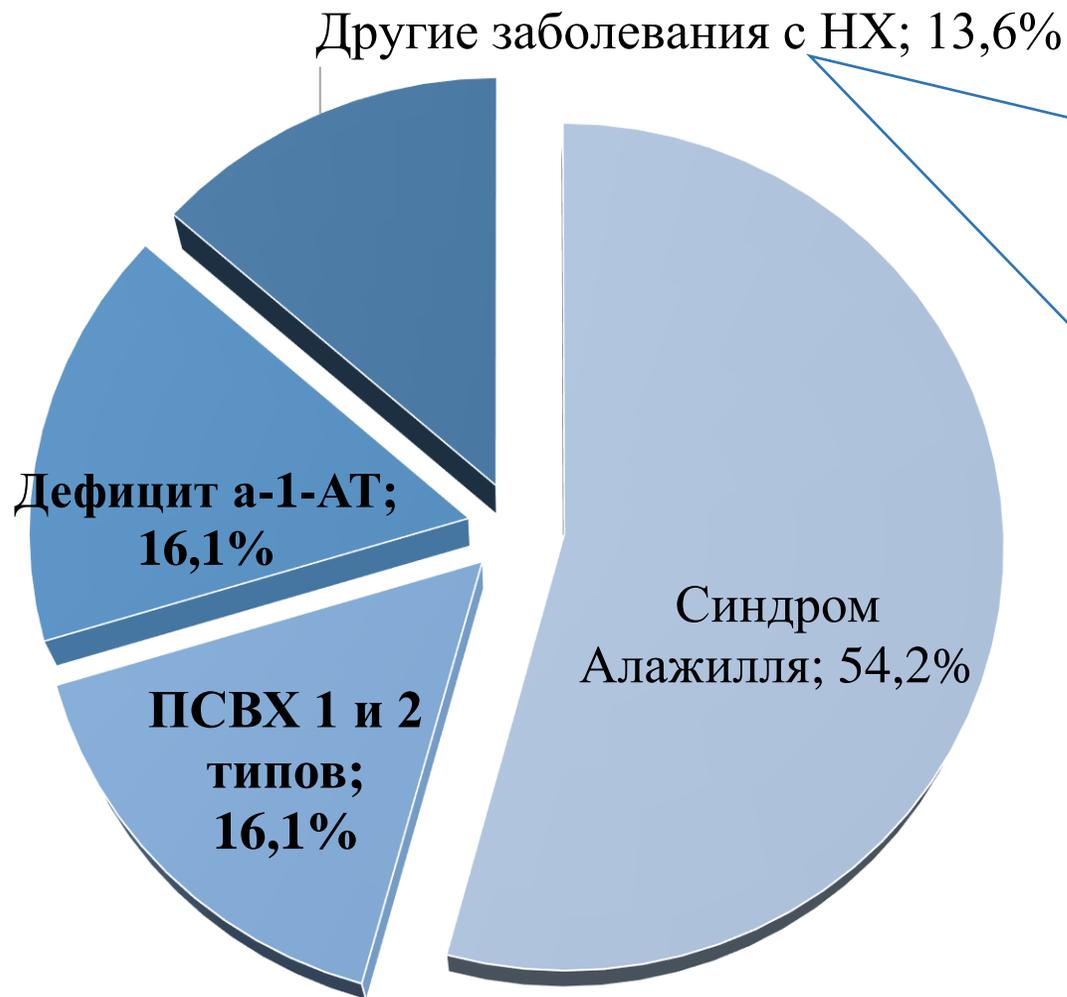
Кол-во верифицированных диагнозов с использованием разных методов



- WES + панель
- WES
- Панель
- Без диагноза

- Выявлено и верифицировано 34 заболеваний у 32/100 (32%) пробандов.
- У 2 пробандов выявлено по 2 заболевания («double-trouble») У 4 были выявлены варианты **только** при полноэкзомном секвенировании (группа WES + панель); из них 3 ген-ассоциации **не входят** в состав генетической панели
- С использованием только генетической панели диагноз был установлен у 5/13 (38.4%) детей
- С использованием только секвенирования полного экзона диагноз был выявлен у 17/25 (68%) детей, **из них 11 генов не входят в состав панели.**
- У 2 детей с клинической картиной, характерной для синдрома Алажилля и отсутствия находок по данным WES выявлены делеции 20p12.2 при ХМА

Структура моногенных заболеваний у 118 детей с неонатальным холестазом (собственные данные)



- синдром Цельвегера (n=1)
- болезнь Нимана-Пика тип С (n=1)
- неонатальный склерозирующий холангит (n=2)
- врожденное нарушение синтеза желчных кислот (n=2)
- гемолитическая анемия с дефицитом глюкозофосфатизомеразы (n=1)
- синдром деплеции митохондриальной ДНК тип 6 (n=1)
- прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 4 типа (n=1)
- прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 8 типа (n=1)
- галактоземия (n=1)
- синдром Дубина-Джонсона (n=1)
- младенческая печеночная недостаточность (n=1)
- ихтиоз со склерозирующим холангитом (n=1)
- сфероцитоз 2 и 3 типов (n=2)

Дефицит α -1-АТ – дефицит α -1-антитрипсина
ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

В первые 3 месяца жизни моногенные заболевания могут протекать под маской билиарной атрезией

Клинико-лабораторные и инструментальные признаки билиарной атрезии выявлены у 16 из 118 пациентов с моногенными заболеваниями:

- 13% детей с синдромом Алажилля
- 14% детей с дефицитом альфа-1-антитрипсина
- 31,2% пациентов с другими редкими моногенными заболеваниями

Синдром Алажилля (СА)

или артерио-печеночная дисплазия

– это наследственное мультисистемное заболевание с преимущественным поражением печени, сердца, а также развитием лицевых, скелетных, зрительных и других аномалий

Аутосомно-доминантный тип наследования, ассоциированный с патогенными вариантами в генах JAG1 и NOTCH2

Наследственная мутация 40%

Мутация de novo – 60%



Частота 1:30 000-50 000 живых новорожденных

Диагностические критерии синдрома Алажилля

!!! Подтверждением является выявление патогенных вариантов при молекулярно-генетическом исследовании



ПЕЧЕНЬ

холестаз, желтуха,
гепатомегалия,
зуд



СЕРДЦЕ

стеноз легочных
артерий, тетрада
Фалло и другие



ЛИЦО

высокий
выступающий лоб,
острый подбородок,
глубоко посаженные
глаза



ГЛАЗА

задний
эмбриотоксон, друзы
диска зрительного
нерва и другие

**3 из 5 основных
клинических
признаков¹
(1975)**



ПОЧКИ

почечная дисплазия,
почечный
канальцевый ацидоз
и другие



СКЕЛЕТ

позвонки «бабочки»,
патологические
переломы



СОСУДЫ

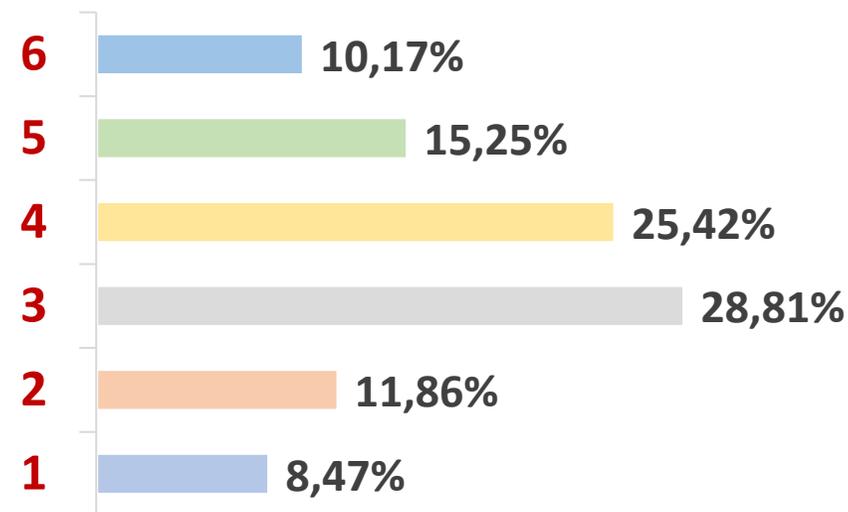
пороки развития
сосудов ЦНС
(внутричерепные
аномалии) и легких

**3 из 7 основных
клинических
признаков²
(2020)**

Клинические критерии у детей с синдромом Алажилля в первые 3 месяца жизни, n-56



Доли пациентов по количеству критериев



!!! Подтверждением диагноза являются результаты молекулярно-генетического исследования

Трудности дифференциальной диагностики синдрома Алажилля (СА) и билиарной атрезии (БА) в первые 3 мес

Признаки		БА	СА
желтуха		+	+
гепатомегалия		++	+
ахолия стула		+	+/-
синдром холестаза		+	+
синдром цитолиза		+	+
печеночная недостаточность		-	-
УЗИ	желчный пузырь в виде тяжа	+	+/-
	«треугольный» рубец	+	+/-
биопсия	гипоплазия желчных протоков	-	+
	пролиферация желчных протоков	+	-
генетическая диагностика		-	+
Аномалии/пороки развития других органов		+/-	++



Треугольный рубец
[Филлипова Е.А.]



Желчный пузырь в виде гиперэхогенного тяжа у пациента с синдромом Алажилля
[Филлипова ЕА]

Синдром холестаза с низким уровнем фермента ГТТ

1. Прогрессирующий семейный

внутрипеченочный холестаз

2. Доброкачественный семейный

внутрипеченочный холестаз

↑
Кожный зуд

Желчные кислоты ↑

↓

1. Нарушение синтеза желчных кислот,
вследствие ферментопатии

- 3-β-гидрокси-С₂₇-стероид дегидрогеназа/изомераза;
- ∇⁴-3-оксистероид-5-β-редуктаза;
- оксистерол-7-α-гидроксилаза;
- лигаза

2. Пероксисомальные нарушения (синдром
Цельвейгера и др.)

Кожного зуда нет

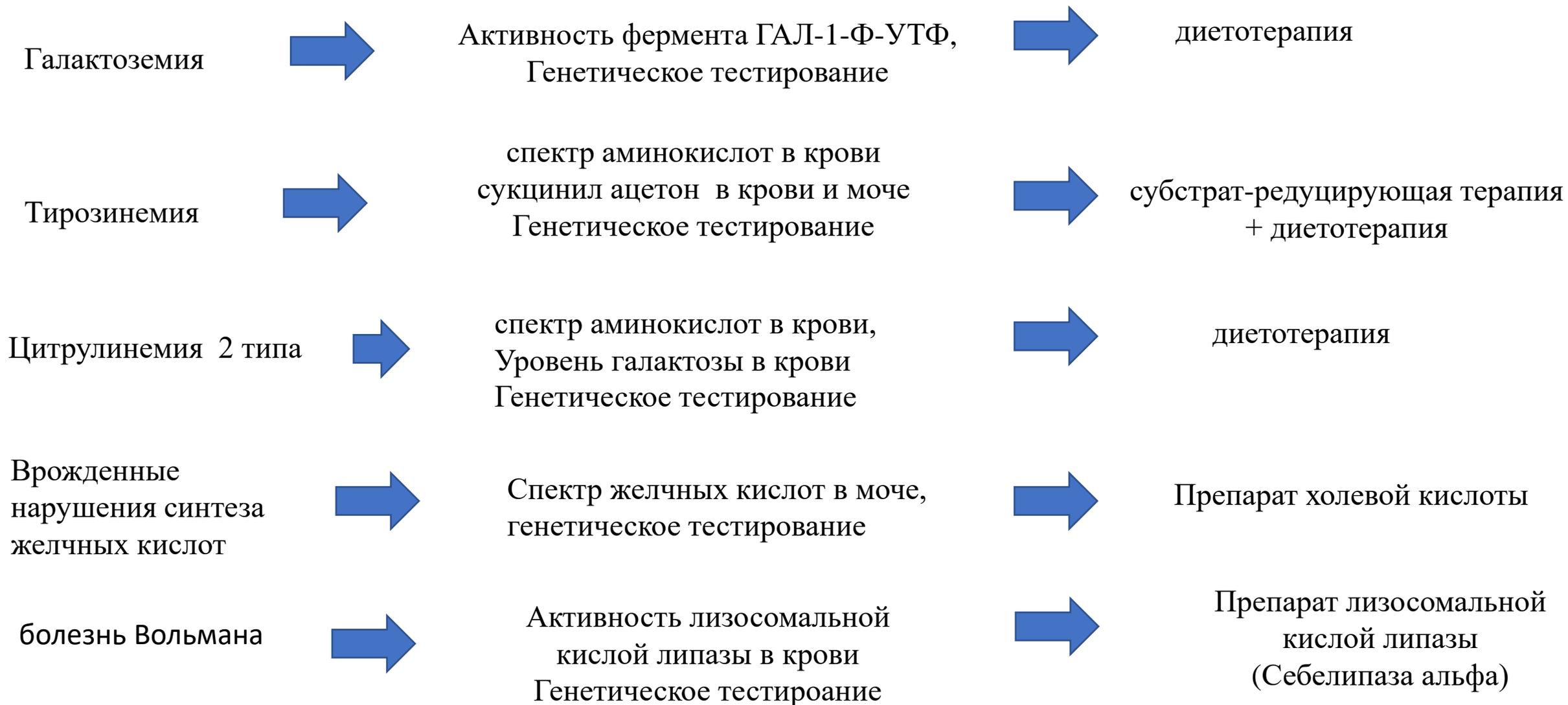
Желчные кислоты N или ↓

• Билиарный цирроз печени

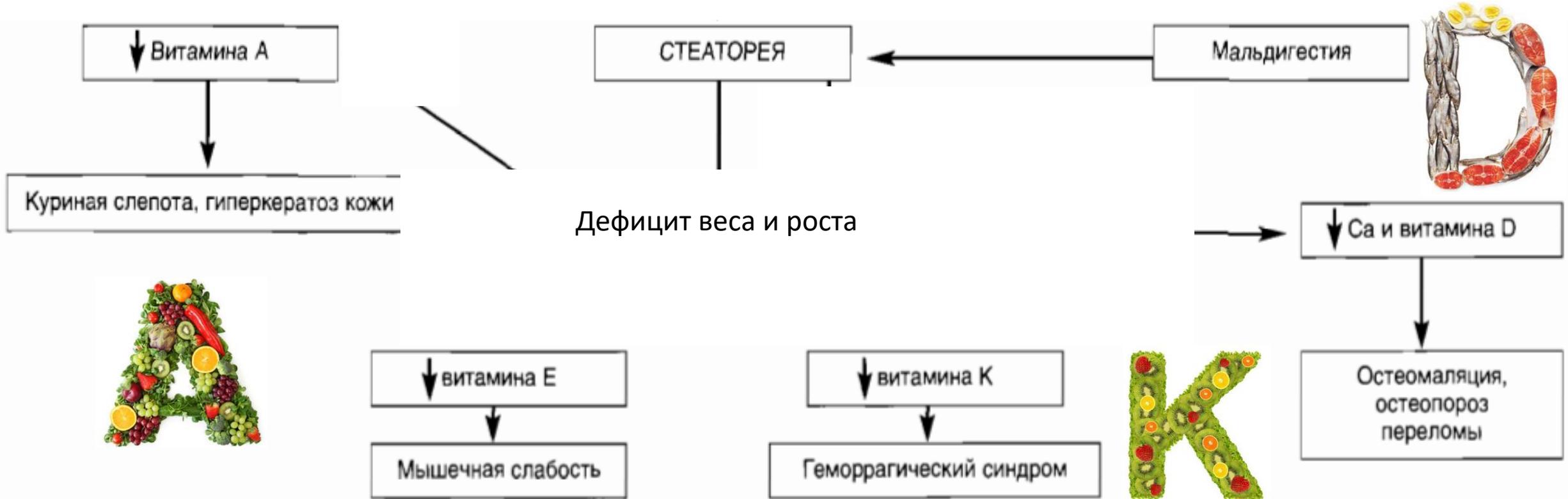


Дефицит ∇⁴-3-оксистероид-5-β-редуктазы впервые описан у двойняшек в 1988 г

Метаболические нарушения, при которых существуют эффективные методы этиопатогенетического лечения



Последствия длительно сохраняющегося холестаза



Кожный зуд, ассоциированный с высоким уровнем желчных кислот



1. PFIC Advocacy & Research Network Inc. PFIC. <https://www.pfic.org/the-disease/>. По состоянию на 4 января 2022 г.; 2. Davit-Spraul A, et al. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:1; 3. Bull LN and Thompson RJ. Clin Liv Dis. 2018;22:657-669; 4. Wu S-H, et al. Hepatology. 2019;70:2221-2224; 5. Sokol RJ, et al. Представлено на ежегодной конференции Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии; 17–19 октября 2019 г.; Чикаго, Иллинойс; 6. Maddirevula S, et al. Genet Med. 2019;21:1164-1172.

Симптоматическое лечение

Лечебное питание с повышенным содержанием СЦТ, белка и калорийности

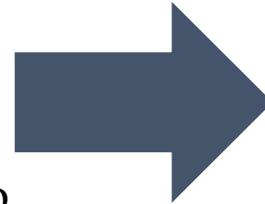
Жирорастворимые витамины (per os):

витамин А 3.000-10.000 МЕ/сутки

витамин Д 800-3.000 МЕ/сутки

витамин Е 20-25 МЕ/кг/сутки

витамин К 2,5-5 мг/день – 2 раза в неделю



! Индивидуальный подбор
на основании уровня
витаминов в крови **!**

Микроэлементы: - Кальций 50 мг/кг

- Фосфор 25 мг/кг

- Цинк 1 мг/кг/сутки

Желчегонная терапия (Урсодезоксихолевая кислота, суспензия 20-30 мг/кг/сутки)

Для коррекции зуда: холестирамин, рифампицин, налтрексон, ингибиторы транспортера желчных кислот в кишечнике.

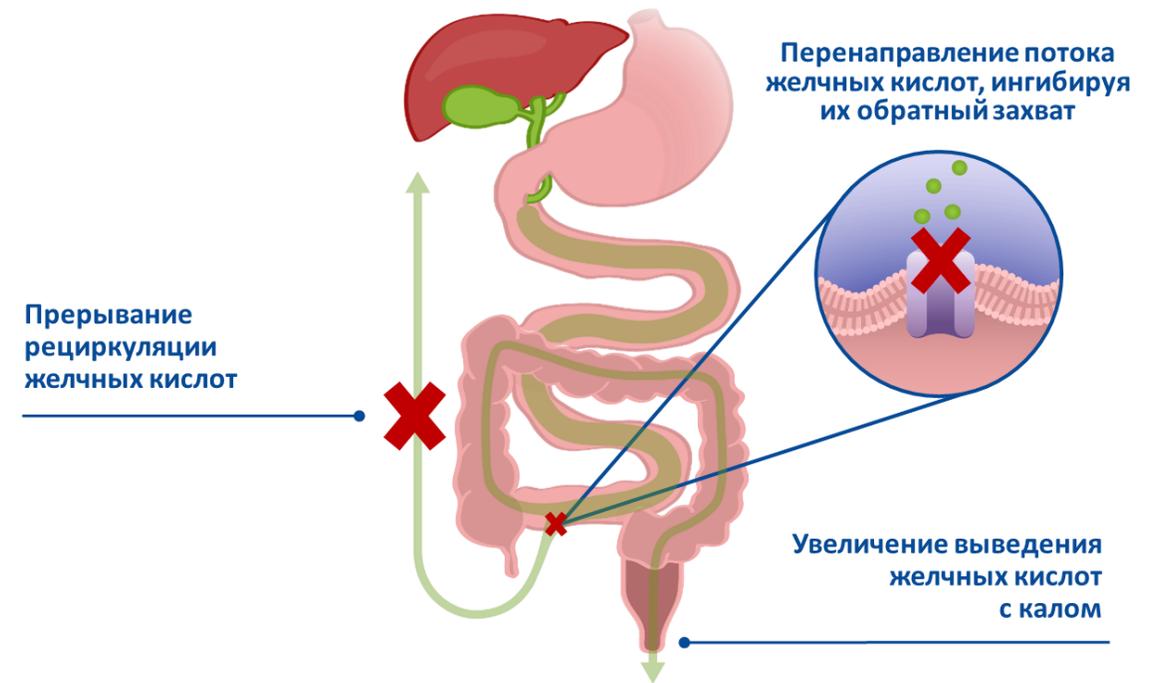
Липидснижающие средства?

Мараликсибат (Maralixibat)

- ингибитор транспортера желчных кислот подвздошной кишки (ASBT)

В 2021 году FDA (США) одобрило мараликсибат в качестве первого и единственного препарата для лечения пациентов с синдромом Алажилия в возрасте одного года и старше

В 2024 году – для лечения прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза



Мараликсибат включен в перечень лекарственных препаратов,купаемых фондом «Круг Добра» для лечения пациентов с СА. Мараликсибат не зарегистрирован в РФ.

ASBT отвечает за всасывание желчных кислот в кишечнике

«Красные флаги»

у новорожденных детей с желтухой

✓ Гипо/ахолия стула



КАРТА СТУЛА НОВОРОЖДЕННОГО

Цвет стула новорожденного малыша имеет большое диагностическое значение при серьезных врожденных заболеваниях желчевыводящих путей. Очень важным является своевременная диагностика в течение 1-го месяца жизни.

	1
	2
	3
	4
	5
	6
	7
	8

ДОРОГИЕ РОДИТЕЛИ
Обращайте внимание на цвет стула ребенка каждый день в течение первого месяца жизни.

В случае, если цвет стула соответствует цифрам 1, 2 или 3, сообщите об этом вашему педиатру и пришлите фото стула на электронный адрес:

marina.gautier@gmail.com
Марина Сергеевна Готье

annadim@yahoo.com
Анна Владимировна Деятрева

annapuchkova@mail.ru
Анна Александровна Пучкова

КОНТАКТЫ:
г. Москва,
ул. Академика Опарина, 4,
+7 (495) 438-2600
+7 (495) 438-2501

✓ Повышение прямой фракции билирубина:

>20% от общего

или

>17 мкмоль/л у детей < 7 дней жизни

✓ Маленький или в виде «тяжа» желчный пузырь при УЗИ

после 4-х часовой голодной паузы



Ребенок с билиарной атрезией,
3 сутки жизни



Здоровый новорожденный, 3 сутки жизни
УЗИ после кормления!

Важно помнить

Если не подумаешь – не увидишь

Если не увидишь не поставишь диагноз

Если не поставишь диагноз не сможешь вылечить

!!! НБО могут протекать под маской других заболеваний и сочетаться с ними

Благодарю за внимание

