

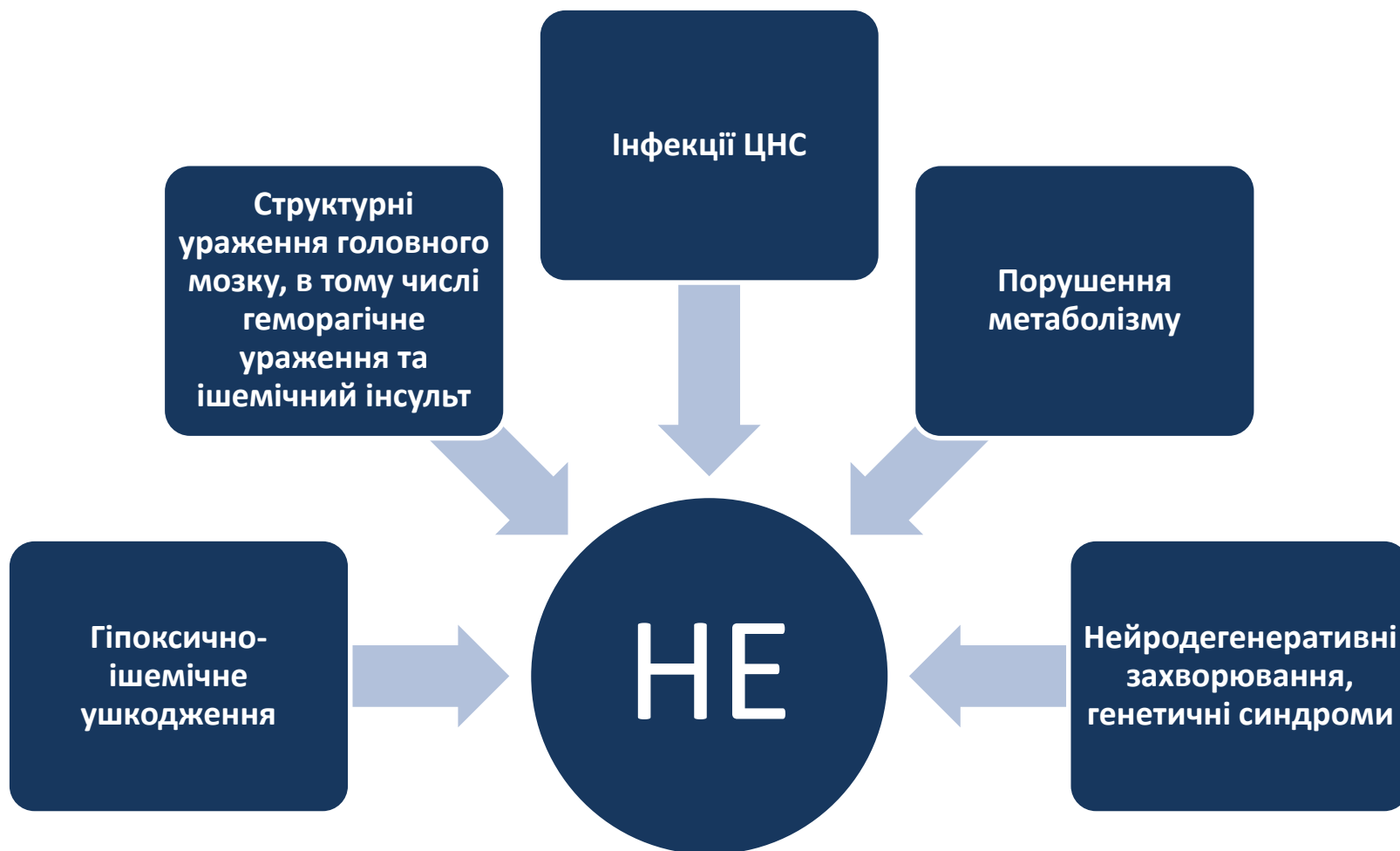
# Неонатальна енцефалопатія як наслідок метаболічних порушень

**Мавропуло Т.К.**

професор кафедри педіатрії 3 та неонатології  
ДЗ "Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України"

# Неонатальна енцефалопатія (НЕ)

- НЕ - поліетіологічний синдром, який у новонароджених з ГВ $\geq$  32-34 тиж. характеризується явними клінічними симптомами дисфункції ЦНС (значним порушенням свідомості, рефлекторної діяльності, м'язового тонусу, судомами, апное і проблемами з вигодовуванням)
- Неонатальна енцефалопатія являє собою гетерогенний синдром дисфункції ЦНС у новонароджених



# Неонатальна енцефалопатія і вроджені порушення метаболізму

- Хоча окремі метаболічні ураження головного мозку рідкісні, в сукупності вони складають значну частину випадків неонатальної енцефалопатії і можуть бути серйозною діагностичною проблемою
- Більшість метаболічних порушень головного мозку у новонароджених і дітей грудного віку є вродженими порушеннями метаболізму (ВПМ)
- Існує ряд вроджених порушень метаболізму, які можуть імітувати ознаки гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ)

# Метаболічні енцефалопатії

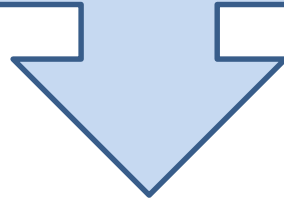
Потенційно  
вилікова  
патологія

- Гіпокальціємія
- Гіпомагніємія
- Гіпоглікемія

Прогресуючі  
енцефалопатії

- Вроджені порушення метаболізму (ВПМ)

ВПМ, які проявляються в період новонародженості, мають схожі клінічні ознаки: зниження рівня свідомості, судоми, погане харчування, гіпотонію і блювоту



- Неонатальна гіпоглікемія
- Порушення метаболізму амінокислот (наприклад, хвороба кленового сиропу, фенілкетонурія, некетотична гіпергліцинемія)
- Гіпераммоніємія (наприклад, дефекти циклу сечовини)
- Органічні ацидемії
- Мітохондріальні розлади
- Важкі пероксисомні розлади (наприклад, синдром Зельвегера)
- Специфічні розлади (наприклад, дефіцит сульфітоксидази і дефіцит кофактора молібдену) можуть мати симптоматику, яка імітує ГІЕ

# Клінічний випадок (1)

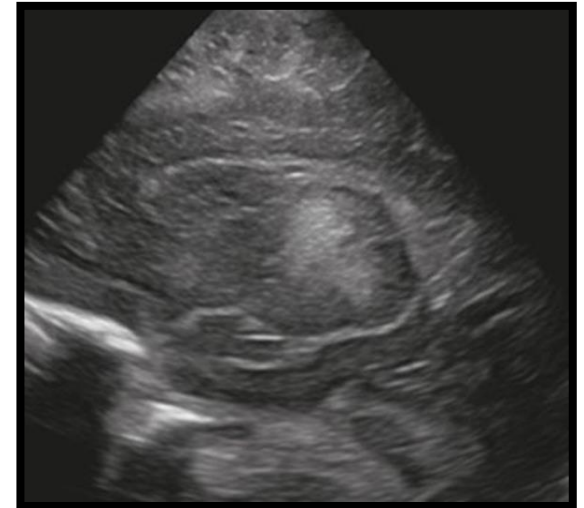
- Дитина (хлопчик) від 1-ї вагітності, яка протікала без особливостей. Перші пологи у терміні вагітності 40 тижнів.
- Оцінка за шкалою Апгар 7/7 балів. Маса тіла при народженні 2800 г, зріст 49 см, окружність грудей 32 см, окружність голови 33 см.
- Дитина була разом з матір'ю, знаходилась на грудному вигодовуванні
- Стан погіршився наприкінці другої доби життя за рахунок поліморфних судом, епізодів апное, м'язової гіпотонії, відсутності смоктання.
- Дитина була переведена до ВАІТН, заінтубована (ШВЛ протягом 9-ти діб).
- Проводилась протисудомна терапія під контролем аЕЕГ (фенобарбітал, сибазон)

# Озники неонатальної енцефалопатії

| Ознака                | Стадія 1<br>(легка)             | Стадія 2<br>(середньої важкості)           | Стадія 3<br>(важка)          |
|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| Свідомість            | ↑ збудливість                   | Пригнічення                                | Кома                         |
| Тонус                 | Незначно порушений (гіпо/гіпер) | Помірно порушений (гіпотонія або дистонія) | Значно порушений (гіпотонія) |
| Смоктання             | Порушене                        | Пригнічене                                 | Відсутнє                     |
| Фізіологічні рефлекси | Підсилені                       | Пригнічені                                 | Відсутні                     |
| Судоми                | Немає                           | Наявні                                     | Наявні                       |
| Стовбурові рефлекси   | Норма                           | Норма                                      | Порушені                     |
| Дихання               | Тахіпное                        | Періодичні апное                           | Важкі апное                  |

# Клінічний випадок (2)

- НСГ (3 доба) – підвищення ехогенності базальних гангліїв, норморезистивний характер кровотоку
- НСГ (4-5 доба) – дифузне підвищення ехогенності головного мозку



***Не встановлений діагноз важкої  
гіпоксично-ішемічної енцефалопатії?***

***Не проведена терапевтична  
гіпотермія?***

# «Важка асфіксія при народженні», «важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія»

- Типове акушерське ускладнення, що могло спричинити гіпоксію плода, безпосередньо перед або під час пологів.
- Раптова стійка фетальна брадикардія або відсутність варіабельності серцевого ритму плода за наявності стійких пізніх або мінливих децелерацій, звичайно, після типового акушерського ускладнення на тлі попередньої норми.
- Оцінка за шкалою Апґар менше 4 балів упродовж перших 5 хв. життя.
- **Наявність клінічних симптомів ураження ЦНС важкого ступеня (стадія 3 ГІЕ, які виникли в перші 72 год. життя)**
- **Порушення функції принаймні ще одного життєво важливого органу або системи - дихальної, серцево-судинної, сечовидільної, травного каналу протягом перших 3 днів життя.**
- **Ознаки гострого дифузного церебрального ураження у новонародженого за даними візуальних інструментальних досліджень в перші дні життя.**

# Оцінка етіології НЕ

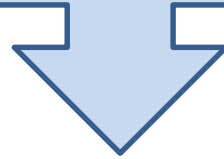
(дослідження першої лінії)

- *Оцінка перебігу клінічних проявів*
- *Гістологічне дослідження плаценти*
- *Загальний аналіз крові, коагулограма*
- *КЛС, глюкоза крові, лактат, натрій, калій, кальцій, магній сироватки крові.*
- *Дослідження функції печінки, сечовина та креатинін сироватки*
- *Бактеріальне дослідження крові, маркери запалення*
- *Дослідження ліквора (+ПЛР збудників вірусних інфекцій)*
- *Електроенцефалографія (ЕЕГ)*
- *Нейровізуалізація (НСГ, МРТ головного мозку)*

# Клінічний випадок (3)

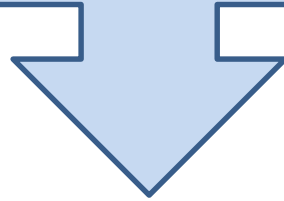
- Дослідження ліквора – помірно підвищений рівень білка
- ЕЕГ - домінує продовжена, високочастотна, низькоамплітудна бета активність, з реєстрацією асиметричних гострих хвиль, переважно під лівими скронево-потиличними ділянками амплітудою до 90 мкВ, з тенденцією до лівосторонньої латералізації. Амплітудний діапазон запису знижено.
- В динаміці відмічалось прогресування деструктивних змін мозкової тканини.
- Клінічно – ШВЛ протягом 9-ти днів, понижена нервово-рефлекторна активність, зондове харчування, судоми

# Коли слід запідозрити ВПМ?



- Ознаки неонатальної енцефалопатії діагностуються в перші дні життя після нормальної вагітності і пологів, при відсутності післяпологових ускладнень
- Дані анамнезу
- Клінічні ознаки (органомегалія, кардіоміопатія, гематологічні порушення, вади розвитку і ознаки дизморфогенезу)
- Результати нейровізуалізації
- Лабораторні дані (гіпоглікемія, кетоз, гіпераммоніємія, метаболічний ацидоз і респіраторний алкалоз)

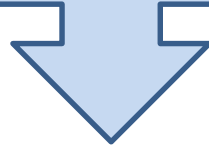
При певних ВПМ можуть виникнути проблеми з вагітністю і пологами (некетотична гіпергліцинемія, пероксисомні розлади, деякі лізосомні розлади, порушення біосинтезу холестерину). Як приклад:



- *Низький рівень естріолу в материнській сироватці* (дефект ферменту біосинтезу холестерина, дефіцит стероїдсульфатази, множинний сульфатазний дефіцит)
- *Зниження рухів плода* (синдром Сміта-Лемлі-Опітц, хвороба накопичення глікогену типу IV, деякі лізосомальні і пероксисомні розлади)
- *Синдром HELLP* (гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів і низький рівень тромбоцитів), гостре ожиріння печінки під час вагітності (дефіцит довголанцюгової 3-гідроксіакліл-КоА-дегідрогенази)
- Дефіцит стероїдсульфатази може викликати *тривалі пологи* в результаті зниження вироблення плацентарного естрогену
- Численні ВПМ пов'язані з *неімунною водянкою*

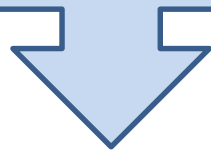
# Сімейний анамнез

(повинен включати родовід трьох поколінь)



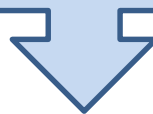
- Кровна спорідненість (більшість розладів мають аутосомно-рецесивне спадкування, хоча деякі пов'язані з Х-хромосомою, деякі мають мітохондріальний [материнський] тип спадкування)
- Смертність в ранньому дитинстві внаслідок неврологічної, серцевої та/або печінкової дисфункції
- Сепсис або незрозумілі випадки смерті у братів і сестер або родичів по материнській лінії
- **Відсутність сімейного анамнезу** не виключає ВПМ, так як більшість з них - аутосомно-рецесивні

# Маркери ВПМ, як причини неонатальних судом



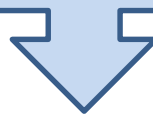
- Судоми, що починаються пренатально
- Судоми, рефрактерні до звичайних протиепілептичних препаратів; міоклонічні судоми
- Прогресуюче погіршення клінічних, нейросонографічних та ЕЕГ ознак
- Дані НСГ, МРТ свідчать про ознаки деструктивних змін мозкової тканини (особливо дифузного набряку мозку та атрофії), характерних для ГІЕ, без «ГІЕ- анамнезу»

# Судоми частіше діагностуються при



- порушеннях цикла сечовини та метаболізму амінокислот
- органічних ацидеміях
- гангліозидозах
- порушеннях метаболізму пірувата
- пероксисомних розладах
- мітохондріальних порушеннях
- дефіциті біотинідази
- гліциновій енцефалопатії
- дфіциті кофактора молібдена та дефіциті сульфітоксидази
- порушеннях обміну креатину
- порушеннях метаболізму пуринів і піримідинів
- судороми, що реагують на піридоксин та піридоксаль-5-фосфат

# Летаргія може розвиватись при



- порушеннях обміну амінокислот
- органічних ацидеміях
- порушеннях циклу сечовини
- дефектах окислення жирних кислот
- мітохондріальних захворюваннях
- порушеннях вуглеводного обміну
- набряк головного мозку може розвиватися при хворобі кленового сиропу і порушеннях, пов'язаних з гіпераммонемією і тяжкою гіпоглікемією (порушення циклу мочевины, дефіцит середньоланцюгової ацил-СоА-дегідрогенази)
- *Летаргія і кома незвичайні симптоми для лізосомних і пероксисомних розладів*

# Ранні нейросонографічні прояви вроджених порушень метаболізму

| Патологія                   | Нейросонографічні прояви                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дефіцит сульфітоксидази     | Кістозні утворення в білій речовині, можлива гіпоплазія мозолистого тіла та вентрикуломегалія. <b>Залучення базальних гангліїв</b> може імітувати певні закономірності перебігу гіпоксично-ішемічних ушкоджень |
| Дефіцит кофактора молібдену | Початкові ознаки дифузної підвищеної ехогенності, потім - гіперехогенність тканини мозку та кальцифікати в базальних гангліях, кісти білої речовини, пізніше - <b>церебральна атрофія</b>                      |
| Синдром Зельвегера          | Можуть виявлятися субепендимальні кісти, <b>розширення шлуночків</b> , лентикулостріальна васкулопатія, вади борізні та звивин                                                                                 |
| Некетотична гіпергліцинемія | Гіпоплазія мозолистого тіла                                                                                                                                                                                    |

# Ранні нейросонографічні прояви вроджених порушень метаболізму

| Патологія                                        | Нейросонографічні прояви                                                                                           |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хвороба кленового сиропу                         | Набряк мозкової тканини, зміни ехогенності, структурні зміни білої та сірої речовини (виявляються на МРТ)          |
| Порушення окислювального фосфорилування          | <b>Шлуночкова дилатація</b> , субependимальний гермінолізис, аномальна біла речовина (МРТ)                         |
| Пероксисомні розлади                             | <b>Розширення шлуночків</b> , лентикулостріальна васкулопатія, аномальна будова кортикальної тканини (МРТ)         |
| Органічні ацидемії                               | Підвищення ехогенності перивентрикулярної білої речовини                                                           |
| Порушення метаболізму амінокислот циклу сечовини | Аномальна будова кортикальної тканини (МРТ, НСГ), аномальна біла речовина (МРТ), гіпоплазія мозолистого тіла (МРТ) |

# Оцінка етіології НЕ

(дослідження другої лінії)

- Амміак, лактат і піруват сироватки
- Кетони сечі
- Амінокислоти сиворотки (кількісний аналіз)
- Органічні кислоти сечі
- Ацилкарнітіновий профіль (тандемна масс-спектрометрія)
- Генетичне тестування (наприклад, цитогенетика та порівняльна геномна гібридизація), якщо дитина має вродженні аномалії, або ознаки дизморфогенезу
- Повторна нейровізуалізація (НСГ, МРТ)
- Офтальмоскопічне дослідження
- Випробовування піридоксину (100 мг в/в) або піридоксальфосфату під ЕЕГ-контролем у новонароджених з частими або постійними судомами

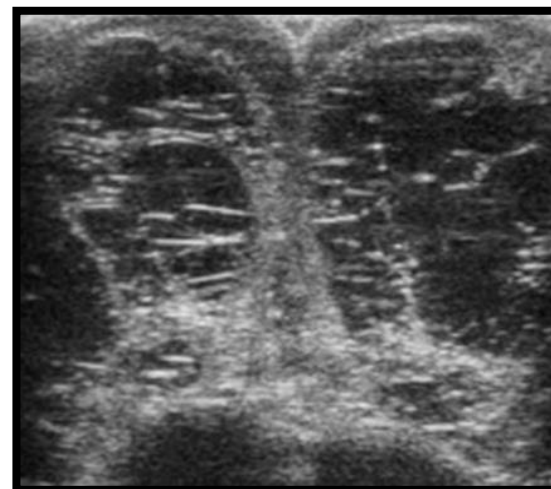
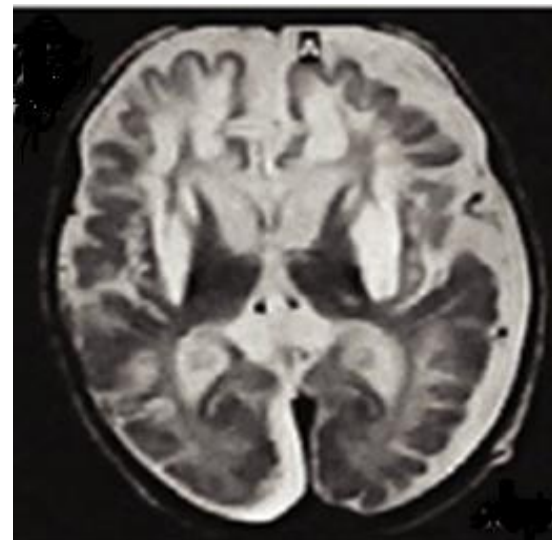
# Клінічний випадок (4)

- В 6 діб життя проведені газова хроматографія – мас-спектрометрія органічних кислот сечі, високоефективна рідинна хроматографія амінокислот крові (25 показників), біохімічне дослідження крові.
- На момент проведення дослідження у дитини не виявлено органічної ацидурії (метилмалонової, пропіонової, ізовалеріанової, дефектів біотинідази, аргінін-янтарної, тощо), хвороби кленового сиропу, тірозінемії, дефектів аргінази, порушення обміну жирних кислот.
- Звертав увагу позитивний тест на сульфіти - 25 мг/л (норма - негативний); зниження нейротрансмітерів, виснаження глутатіону.
- Висновок. Порушення обміну сірковмісних амінокислот. Не можна виключити енцефалопатію внаслідок недостатності сульфітоксидази.
- Рекомендовано проведення МРТ головного мозку (можливе виявлення дифузних кістозних уражень білої речовини, базальних ядер і таламусів в поєднанні зі змінами в корі головного мозку і гіпоплазією мозочка).

# Клінічний випадок (4)

*МРТ мозку (11 доба)*

- Дифузна енцефаломалія обох гемісфер великого мозку.
- Вентрикуломегалія.
- Гіперінтенсивний сигнал в базальних гангліях
- Гіпоплазія мозолистого тіла
- Висока інтенсивність білої речовини мозочка



# Клінічний випадок

## «Ранній катамнез»

**Діагноз.** Дефіцит сульфітоксидази та дефіцит кофактора молібдену ?

- *Проводиться дослідження мутацій генів MOCS1 , MOCS2 , MOCS3 і GPRN, які кодують синтез кофактора молібдена, і ген SUOX, який кодує сульфітоксидазу*

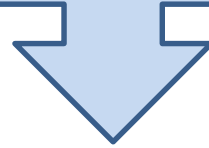
Якщо діагноз не встановлений, необхідні дослідження для виявлення

- порушень метаболізму пуринів і піримідинів (сеча пуринів і піримідинів)
- окислення жирних кислот (профіль ацилкарнітину в плазмі)
- метаболізму нейротрансмітерів (рівні нейротрансмітерів ліквору)
- метаболізму пероксисом (жирні кислоти з дуже довгим ланцюгом, фітанова кислота, піпеколінова кислота)

# Потенційно виліковні ВПМ, як причини неонатальних судом

- Піридоксин-залежна епілепсія (піридоксин або піридоксаль 5'-фосфат)
- Дефіцит антиквітину (фолінова кислота)
- Дефіцит біотинідази (пероральні добавки біотину)
- Прийом карнітину може бути корисний пацієнтам з органічними ацидеміями, порушенням окислення жирних кислот і первинним або вторинним дефіцитом карнітину
- Кобаламін (вітамін B12) може призначатися пацієнтам з метаболічним ацидозом і підозрою на органічну ацидемію (в разі, якщо у пацієнта є форма метилмалонової ацидемії, яка реагує на вітамін B12)
- Дефіцит кофактора молібдена (приблизно дві третини пацієнтів мають дефіцит типу А, при якому може бути використаним циклічний піраноптеринмонофосфат)

# Сучасна тактика ведення дітей з метаболічними енцефалопатіями



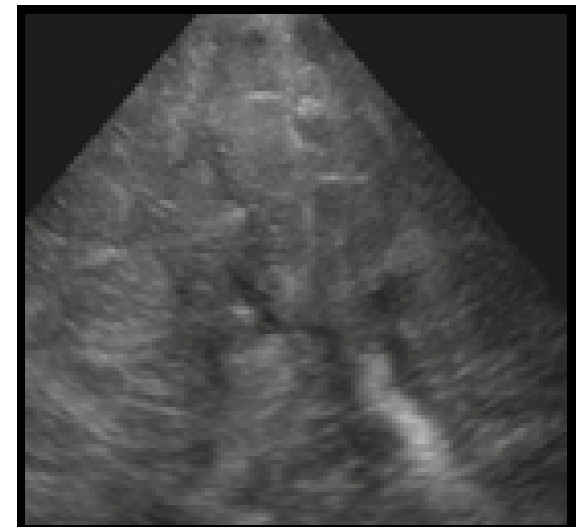
- Метаболічне тестування (метаболічний скринінг) повинно бути проведене якомога раніше (під час первинної маніфестації симптомів), так як медичні втручання можуть змінити результати
- Лікування гіпоглікемії, гіпераммонемії і судом повинно починатись негайно, щоб запобігти довгостроковим наслідкам.
- Допоміжні втручання – забезпечення ШВЛ, інфузійна терапію, видалення метаболітів, що накопичуються, і запобігання катаболізму.
- Окремі кофактори можуть вводитись, якщо є підтвердження діагнозу та в деяких випадках для підтвердження діагнозу

# Клінічний випадок 2

- Дитина (дівчинка) від 3-ої вагітності (1-а вагітність – м/а, 2-а вагітність пологи).
- Вагітність протікала на фоні гестаційної гіпертензії, гестаційного цукрового діабету
- Ургентний кесарський розтин з приводу дистресу плоду в терміні вагітності 39 тижнів. Оцінка за шкалою Апгар 6/6 балів. Реанімаційні заходи в пологовій залі: санація ВДШ, ШВЛ мішком Амбу та маскою, вільний потік кисню, шлунковий зонд.
- Маса тіла при народженні 3380 г, зріст 53 см, окружність грудей 34 см, окружність голови 35 см.
- Стан після народження тяжкий за рахунок дихальної недостатності (аспірація меконієм виключена) та неврологічної симптоматики у вигляді синдрому пригнічення.
- У подальшому стан дитини середнього ступеню тяжкості за рахунок помірних дихальних та неврологічних порушень. Протягом 3-х годин проводилась респіраторна підтримка дотацією кисню через лицьову маску.
- З 8-ї доби життя погіршення стану - поява клоніко-тонічних судом. НСГ – первинно підвищення ехогенності базальних гангліїв (9-10-та доба), розширення лікворних просторів. ЕЕГ - патерн нападу з фокальним початком та наступною вторинною генералізацією.

## Клінічний випадок 2

- **Діагноз.** Органічна ацидурія - 2-гідроксіглутарова ацидурія (комбінована D-2- і L-2-гідроксіглутарова ацидурія). Вторинне порушення обміну в циклі Кребса, дихальному ланцюгу. Вторинне порушення ліпідного, пуринового, білкового, мінерального обміну.
- НСГ – прогресуюче підвищення ехогенності області базальних гангліїв, перивентрикулярних дільниць; далі дифузне підвищення ехогенності; ознаки венкуломегалії, атрофії



# Висновки

- ВПМ – захворювання, які зазвичай не вдається встановити при лікарському огляді новонароджених через відсутність специфічних клінічних симптомів
- Оптимальний вихід для дітей з ВПМ залежить від раннього розпізнавання. Затримка діагностики може призвести до метаболічної декомпенсації, прогресуючого неврологічного ушкодження або смерті
- У випадках клінічних проявів неонатальної енцефалопатії, ультразвукових симптомів ушкодження мозкової тканини (подібних до гіпоксично-ішемічних деструктивних змін) без типових анамнестичних ознак ГІЕ, завжди слід враховувати можливість вроджених порушень метаболізму
- Раннє виявлення ВПМ за рахунок первинного скринінгу чи метаболічного скринінгу при первинних клінічних проявах дозволяє використати потенційні терапевтичні втручання.
- В більшості розвинених країн розширений скринінг новонароджених є стратегією охорони здоров'я протягом останніх 40 років.

# Список літератури

- Aslam S, Strickland T, Molloy EJ. Neonatal Encephalopathy: Need for Recognition of Multiple Etiologies for Optimal Management. *Front Pediatr*. 2019;7:142. Published 2019 Apr 16.
- Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95:40.
- Dulak O., Plecko D., Wolf NI. Occasional seizures, epilepsy, and inborn errors of metabolism. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):727-39.
- Ficicioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. *Pediatr Neurol*. 2011 Nov;45(5):283-91
- Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr* 2006; 95:6.
- Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(4):F346–F358. doi:10.1136/archdischild-2015-309639
- Salas J., Tekes A., Hwang M., Northington F.J., Huisman T.A. Head Ultrasound in Neonatal Hypoxic-Ischemic Injury and Its Mimickers for Clinicians: A Review of the Patterns of Injury and the Evolution of Findings Over Time. *Neonatology* 2018;114:185–197.
- Westerlinck H, Meylaerts L, Van Hoestenbergh MR, Rossi A: Sulfite oxidase deficiency in a newborn. *JBR-BTR* 2014;97:113–114.