



ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології
імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
Асоціація неонатологів України



Уточнююча діагностика при спадкових хворобах обміну речовин

Онлайн конференція

«Неонатальний менеджмент: поширені питання щоденної практики»

Ольга Воробйова

провідний науковий співробітник відділення неонатології
ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», д.мед.н.

Тетяна Голота

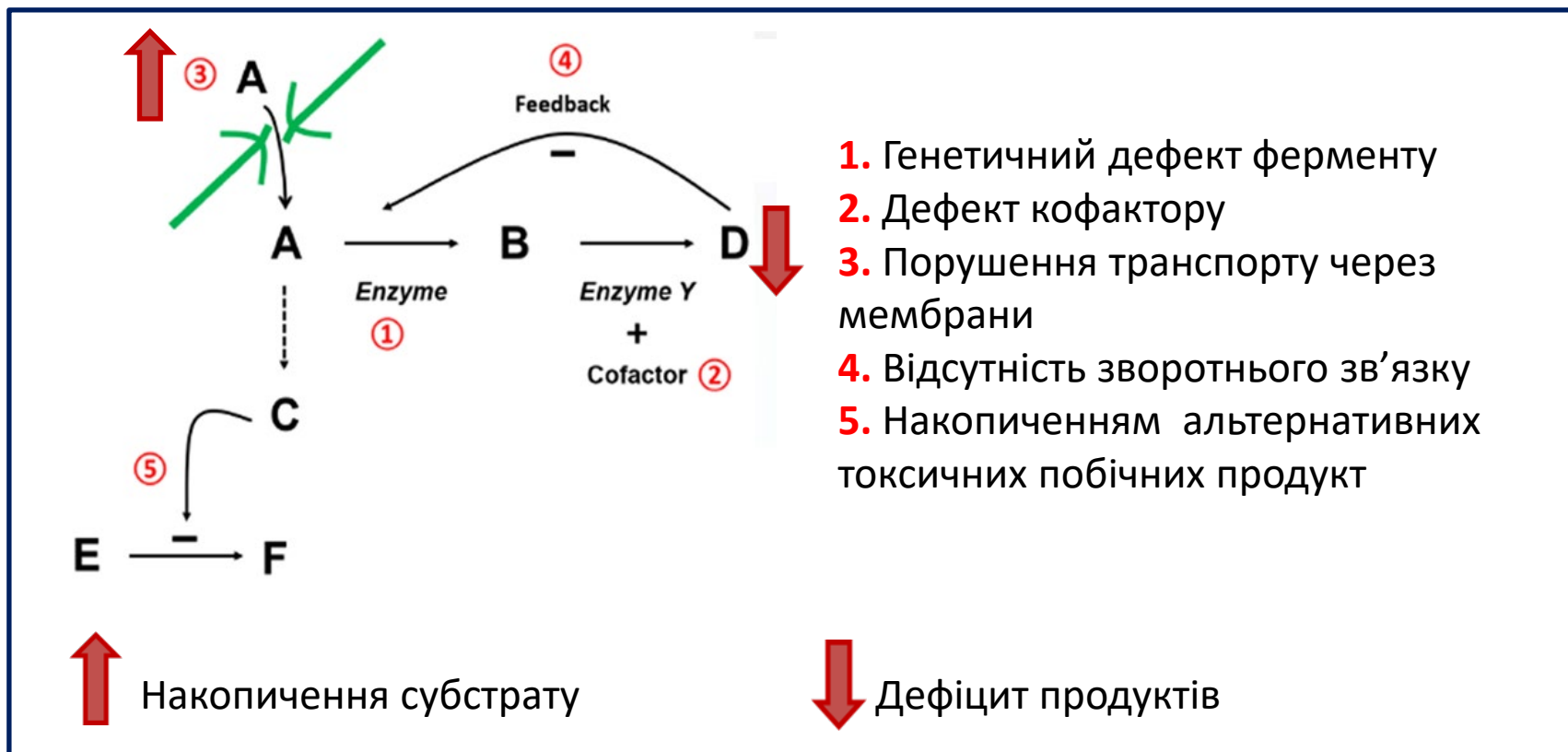
лікар-неонатолог, фахівець з метаболічної педіатрії,
завідувачка центру катамнезу ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

м. Київ, 30.06.2020 р.



СПАДКОВІ ХВОРОБИ ОБМІНУ РЕЧОВИН

- Спадкові хвороби обміну речовин (СХОР), або природжені порушення метаболізму – це **ОРФАННІ ЗАХВОРЮВАННЯ**, що виникають внаслідок генетичних дефектів ферментів, які забезпечують метаболізм амінокислот, вуглеводів, органічних та жирних кислот.





СХОР В СТРУКТУРІ ДИТЯЧОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTI





СХОР В СТРУКТУРІ ПРИЧИН МАЛЮКОВОЇ СМЕРТНОСТІ





КАТАСТРОФИ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ

- Клінічні ознаки СХОР неспецифічні;
 - 70% СХОР мають гостру маніфестацію;
- безсимптомний період - «світлий проміжок»;
- швидкопрогресуючий перебіг при відсутності лікування.



Agana M., Fruch J., Kamboj M, Kanungo S., Patel D.R. Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. Ann. Transt. Med. 2018; 6(24):469. Online: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.12.34>



УНИКНЕННЯ ВАЖКИХ НАСЛІДКІВ – СВОЄЧАСНА ДІАГНОСТИКА

- рання діагностика СХОР здійснюється відповідно до визнаних міжнародних настанов;
- лікування СХОР є можливим та доступним;
- за відсутності специфічного лікування – розвиток метаболічних кризів, затримка фізичного та розумового розвитку, порушення внутрішніх органів;
- дієвий інструмент зниження рівня дитячої інвалідності та смертності.

Newborn Screening Solution from SCIEX Provides Early Detection Indicators of Metabolic Disorders to Help Doctors in Europe Make Babies' Health More Predictable// <https://sciex.com/about-us/press-releases/newborn-screening-solution>



ДІАГНОСТИКА СХОР

ЕТАПИ

ІНСТРУМЕНТ

МЕТОД

I етап діагностики – масове обстеження усіх новонароджених з метою виявлення СХОР на безсимптомній стадії

**РОЗШИРЕНИЙ
НЕОНАТАЛЬНИЙ
СКРИНІНГ**

тандемна мас-спектрометрія (TMC) –
**золотий
стандарт**

II етап – проведення вторинної діагностики для верифікації діагнозу

**УТОЧНЮЮЧА
ДІАГНОСТИКА**

рідинна та
газова
хроматографія
(HPLC/GS/MS)

III етап – молекулярно-генетичні дослідження

**ПІДТВЕРДЖЕННЯ
ДІАГНОЗУ**

Секвенування
геному



РОЗШИРЕНИЙ СКРИНІНГ НОВОНАРОДЖЕНИХ (РНС)

- РНС у багатьох країнах виконується для всіх новонароджених;
- кумулятивна частота СХОР в популяції 1:500 новонароджених;
- виявлення **29 і більше СХОР** у висушених плямах крові, *ACMG/Американська медичної генетики, 2006 р.*



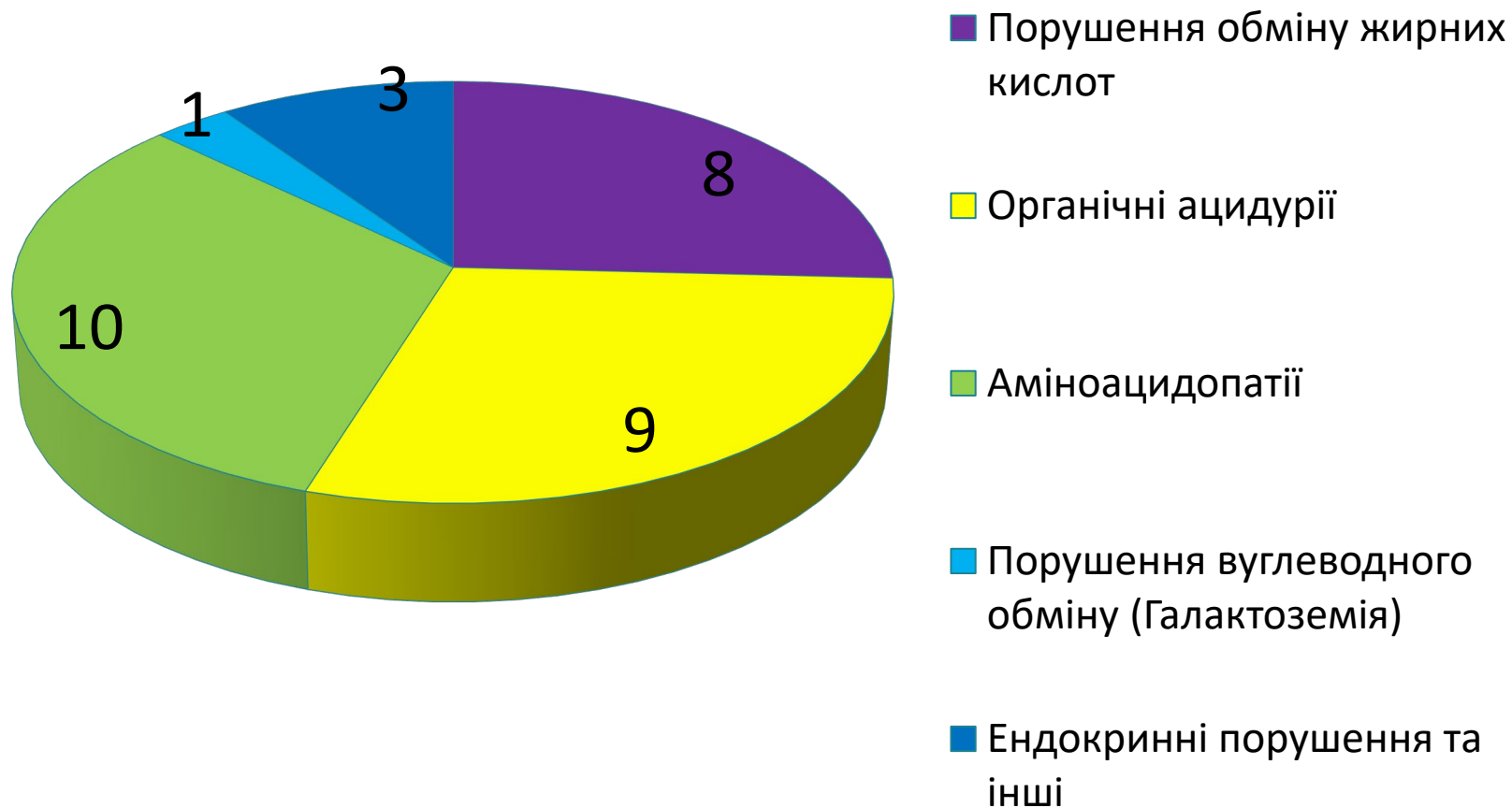


ПРОГРАМА УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ СПАДКОВИХ ХВОРОБ ОБМІНУ РЕЧОВИН У НОВОНАРОДЖЕНИХ І ДІТЕЙ СТАРШОГО ВІКУ В УКРАЇНІ

Ініціатива ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

- Розширення переліку захворювань до 31 СХОР;
- розрахунок референтних (граничних) значень біохімічних маркерів СХОР для української популяції;
- створення єдиного реєстру дітей зі СХОР;
- забезпечення своєчасного супроводу і лікування дітей з метаболічними порушеннями.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА 31 МЕТАБОЛІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ В УКРАЇНІ



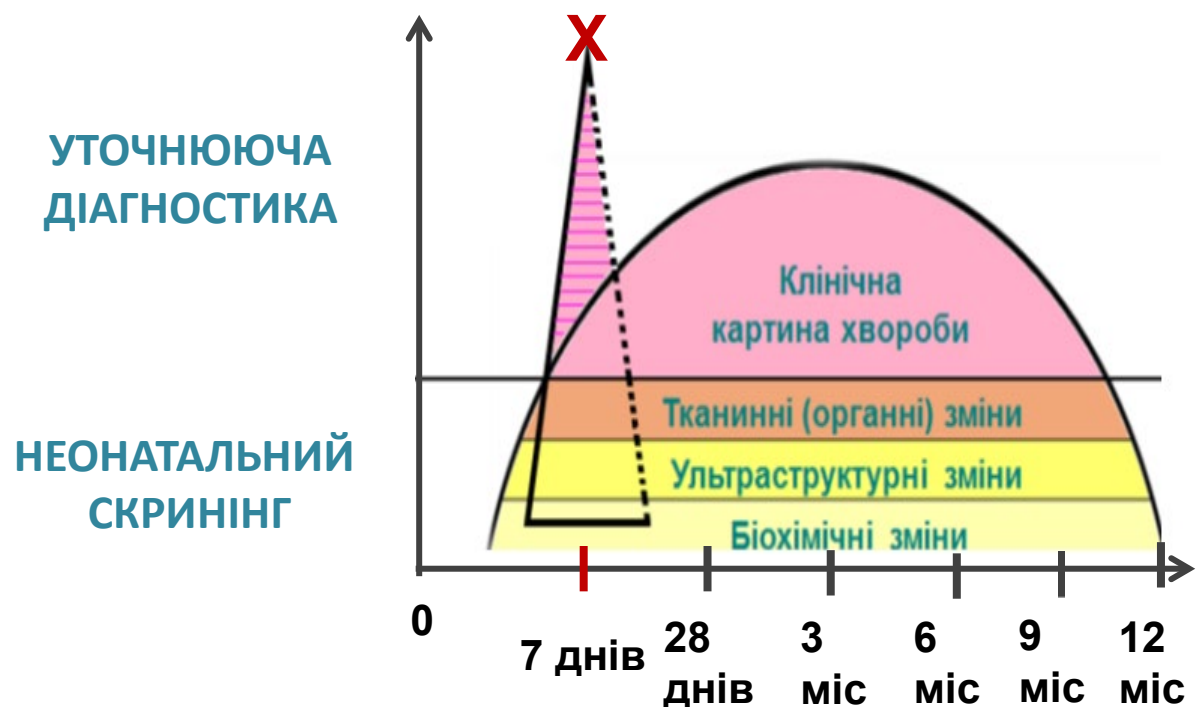


РОЗШИРЕНИЙ СКРИНІНГ НОВОНАРОДЖЕНИХ

- Проведення РНС на 31 СХОР в Україні (виконує Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест»);
- сучасний аналітичний метод діагностики СХОР – тандемна мас-спектрометрія (TMC), міжнародний контроль якості досліджень (CDC, USA/ RfB, German);
- швидка доставка зразків (спільний договір з Укрпоштою);
- проведення уточнюючої/вторинної діагностики при «+» результатах скринінгу рідинною/газовою хроматографією;
- консультація та супровід новонароджених зі СХОР мультидисциплінарною командою лікарів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», фахівців медичних університетів України.



ДИНАМІКА РОЗВИТКУ СХОР У ДІТЕЙ



✓ Дуже важливо виявити захворювання на етапі **біохімічних змін до клінічної маніфестації**

✓ У важких випадках **перший метаболічний криз (X)** може бути **останнім**

Prasad C., Galbraith P.A. Sir Archibald Garrod and alkaptonuria - 'story of metabolic genetics' // Clin. Genet. – 2005. Vol. 68, N 3.- P. 199-203.



ПРОЯВИ СХОР В НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

- Вагітність із обтяженим акушерсько-гінекологічним та сімейним анамнезом
- Окремі стани, які виникають в перинатальному періоді, можуть маскувати наявність метаболічного порушення



- Жовтяниця
- Перинатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія
- Порушення/зниження толерантності до ентерального харчування
- ВВР ШКТ, нирок
- Серцева недостатність
- Респіраторні порушення
- Неонатальний сепсис

КЛІНІЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ ДАНІ НЕСПЕЦИФІЧНІ



ОБТЯЖЕНИЙ АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНИЙ ТА СІМЕЙНИЙ АНАМНЕЗ

- Близькоспоріднений шлюб;
- смерть попередніх дітей (сепсис, із невстановленим збудником, синдром раптової смерті, нез'ясовані причини);
- наявність у одного з подружжя спадкової патології, хромосомної перебудови або вродженої(их) вади розвитку;
- Наявність у вагітної фенілкетонурії, муковісцидозу та інших спадкових захворювань.
- Ускладнений перебіг вагітності:
 - нестримне блювання,
 - збільшення печінки, підвищення активності трансаміназ, гіпербілірубінемія, жирова дистрофія печінки,
 - HELLP синдром;
 - загроза переривання з раннього терміну, яка не піддається терапії,
 - багатоводдя /маловоддя
 - затримка внутрішньоутробного розвитку плоду
 - неімунна водянка плоду
 - гепатолієнальний синдром
 - асцит плоду.



НЕОНАТАЛЬНА ЖОВТЯНИЦЯ

Симптоми/лабораторні зміни:

гіпербілірубінемія, гепатомегалія, анемія

Метаболічні

- Галактоземія
- Тирозинемія
- Аргініносукцинатна ацидемія
- Вроджений гіпотиреоз
- Дефіцит довголанцюгової 3-гідроксиацил-КоА-дегідрогенази

Не метаболічні

- Фізіологічна жовтяниця
- Гемолітична хвороба новонароджених (за Rh-фактором/ABO системою)
- Жовтяниця пов'язана з передчасним народженням
- Неонатальний сепсис



ПЕРИНАТАЛЬНА ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ

Симптоми/лабораторні зміни:

судоми (рефрактерні до протисудомної терапії), порушення м'язевого тону, поліцитемія, гіперглікемія, гіповолемія, гіпотонія, синдром вегетативних дисфункцій, синдром рухових порушень

Метаболічні

- Порушення циклу сечовини, аргініносукцинатна ацидемія
- Цитрулінемія, фенілкетонурія,
- дефіцит біотинідази, некотична гіпергліцинемія
- Хвороба із запахом кленового сиропу
- Метилмалонова ацидурія, пропіонова ацидемія
- Ізовалеріанова ацидемія , множинний дефіцит карбоксилаз
- Глутарова ацидурія типу II

Не метаболічні

- Дистрес плоду,
- Відшарування плаценти
- Асфіксія при народженні
- Пологові травми
- Передчасно народжені



ПОРУШЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ

Симптоми/лабораторні зміни:

зригування, блювота, діарея, синдром мальабсорбції, порушення набору маси тіла

Метаболічні

- Хвороба із запахом кленового сиропу
- Глутарова ацидурія тип I
- Ізовалеріанова ацидемія
- Метилмалонова ацидурія
- Пропіонова ацидурія
- Адреногенітальний синдром
- Муковісцидоз

Не метаболічні

- Некротизуючий ентероколіт
- Неонатальний сепсис
- ВВР ШКТ



РЕСПІРАТОРНІ ПОРУШЕННЯ

Симптоми/лабораторні зміни: важкі дихальні розлади: брадипное, диспное, дихання типу гаспінг, центральний ціаноз, рефракції грудної клітки, експіраторний стогін, «парадоксальне» дихання.

Респіраторний ацидоз/алкалоз, гіпоглікемія. Збудники *B. cereus*, *P. aeruginosa*, *A. xylosoxidans*, *H. influenzae* при муковісцидозі

Метаболічні

- Муковісцидоз
- Первинний системний дефіцит карнітину, дефіцит гідроксиацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом
- Недостатність карнітин-пальмітоїл-трансферази типу II
- Дефіцит довголанцюгової 3-гідроксиацил-КоА-дегідрогенази
- Пропіонова ацидурія

Не метаболічні

- РДС I тип/II тип, БЛД, апное, САМ, вроджена пневмонія
- ЛГН, легенева кровотеча, набряк легень, ателектаз
- Пневмоторакс та інші синдроми витоку повітря
- Гіпоплазія та інші аномалії розвитку легень
- ВВС



СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Симптоми/лабораторні зміни: кардіоміопатія, тахікардія, брадикардія, електролітні порушення

Метаболічні

- Порушення окислення жирних кислот: первинний системний дефіцит карнітину, дефіцит гідрокси-ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом, дефіцит гідрокси-ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом, недостатність карнітин-пальмітоїл-трансферази типу II
- Пропіонова ацидурія

Не метаболічні

- Дистрес плоду
- Відшарування плаценти
- Асфіксія при народженні
- Пологові травми
- Передчасно народжені



СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ДАНИХ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СХОР

- При проведенні диференційної діагностики між СХОР та важкими соматичними патологіями доцільне впровадження систематизації клінічних проявів, анамнестичних, загально клінічних лабораторних та інструментальних даних.
- З метою оптимізації дій лікуючого лікаря та прискорення збору необхідних даних передбачено відповідну форму у вигляді Чек-ліста.
- Зазначена форма заповнюється лікуючим лікарем та надсилається у лабораторію разом із біоматеріалом для проведення високоспецифічної уточнюючої діагностики



ЧЕК-ЛИСТ НАПРАВЛЕННЯ НА УТОЧНЮЮЧУ ЛАБОРАТОРНУ ДІАГНОСТИКУ СХОР

НАПРАВЛЕННЯ НА УТОЧНЮЮЧУ ЛАБОРАТОРНУ ДІАГНОСТИКУ

ПІБ пацієнта(дитини) _____
Вік _____ Дата народження _____ Дата візиту _____
ПІБ матері (дівоче прізвище матері): _____
Місце проживання: _____
Попередній діагноз: _____
Ким направлений пацієнт _____

АНАМНЕЗ:

Родинний (стан здоров'я батьків/вік, наявність спадкових хвороб се-
родичів, відомості про попередні вагітності, чим завершилися, випа-

Антенатальний (від якої вагітності/перебіг
вагітності): _____

--

Інтранатальний (перебіг пологів) _____ термін

Причини передчасних пологів _____

Вага при народженні _____ Оцінка за шкалою Апгар _____

Новонароджена дитина: без симптомів _____ симптоми з'явилися: 1

Загальний стан дитини (на момент заповнення форми) _____

--

Лікування (вказати наявність інфузійної терапії та гемотрансфузії) _____

У випадку отримання позитивних
тестів при розширеному
неонатальному скринінгу –
розроблена **форма чек-листа**

ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКІ ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ КРОВІ БІОХІМІЯ

Показник/Дата				
Еритроцити				
Hb				
Ht				
Тромбоцити				
Лейкоцити				
Еозинофіли/базофіли				
юни				
метамієлоцити/мієлоцити				
палочки				
сегменти				
лімфоцити				
моноцити				

Показник/Дата				
Азотистий				
Креатинфосфокиназа				
Лактатдегідрогеназа				
Глюкоза				
Білірубін загальний				
Білірубін пряий				
АЛТ				
АСТ				
Білок				
Лужна фосфатаза				
ГГТ				
Креатинін				
Сечовина				

КИСЛОТНО-ЛУЖНИЙ СТАН

Показник/Дата				
pH				
pCO ₂				
pO ₂				
HCO ₃ ⁻				
BE				
Азотистий розрив				
Na ⁺ - (Cl + HCO ₃ ⁻)				

ЕЛЕКТРОЛИТИ

Показник/Дата				
K ⁺				
Na ⁺				
Ca ⁺⁺				
Cl ⁻				
P ⁻				

ЗАГАЛЬНИЙ АНАЛІЗ СЕЧІ

Показник	Результати	Показник	Результати
pH		білірубін	
ко.пр/запах		еритроцити	
відносна щільність		лейкоцити	
білок		бактерії	
глюкоза		ештели (плосазні)	
кетонові сполуки		цилиндри (гліковиді)	
		зернисті	

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!



КОНТАКТИ

Голота Тетяна Вікторівна

Тел.: +38 (063) 173-84-62

E-mail: tatianagolota@gmail.com