



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



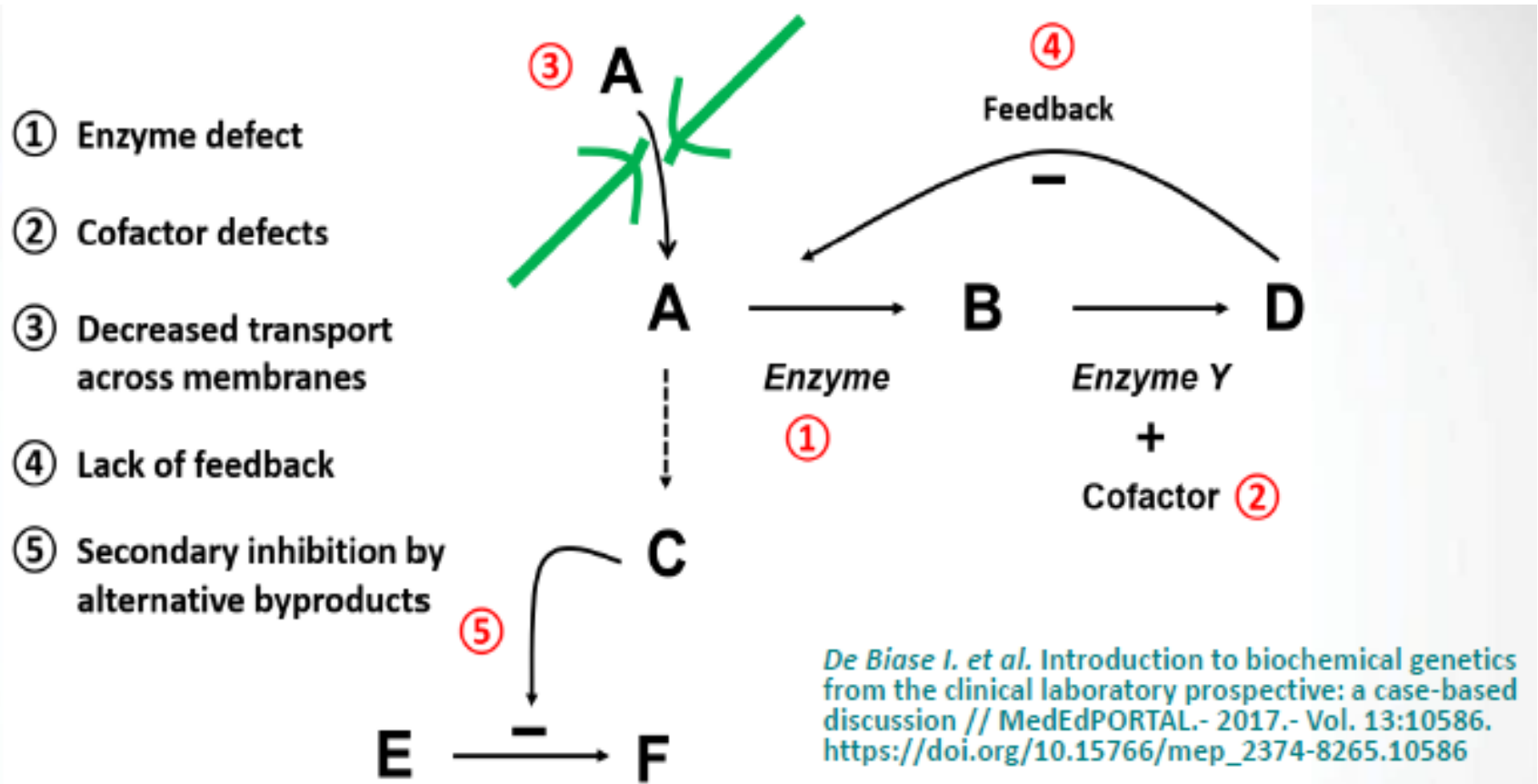
Невідкладні заходи при розвитку декомпенсованих станів у новонароджених при спадкових хворобах обміну речовин

**IV Міждисциплінарний науковий конгрес з міжнародною участю
«Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення
в акушерстві, гінекології та перинатології»
Секція: «Інтенсивна терапія критичних станів в неонатології»**

Знаменська Т.К., д.мед.н., професор, Президент Асоціації неонатологів України
Воробйова О.В., д.мед.н., провідний науковий співробітник відділення неонатології
Голота Т.В., науковий співробітник відділення неонатології ДУ «ІПАГ імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка Центру катамнестичного спостереження

8 листопада 2019 року
м. Київ

- **СХОР – орфанні захворювання**, які виникають внаслідок генетичних дефектів ферментів, що беруть участь в метаболізмі амінокислот, вуглеводів, органічних та жирних кислот



Клінічні ознаки і симптоми визначаються:

- накопиченням субстратів
- дефіцитом продуктів
- накопиченням альтернативних токсичних побічних продуктів

Патофізіологічні механізми при СХОР



Маніфестація захворювання залежить від ступеня зниження каталітичної активності ферменту!!!

Мавропуло ТК. Вроджені порушення метаболізму у новонароджених – необхідність скринінгу. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(4):97-102

Виникнення декомпенсованих станів

СХОР	Абрев.	Маркери	Невідкладні заходи	
Хвороба "кленового сиропу"	MSUD	Leu+Ile, Val	Негайна госпіталізація	AA
Цитрулінемія	CYT	Cyt	Негайна госпіталізація	
Аргініносукцинатна ацидурія	ASA	Cyt, Arg	Негайна госпіталізація	
Пропіонова ацидемія	PA	C3, C3/C2,	Негайна госпіталізація	
Метилмалонова ацидурія	MMA	C3/C0, C4DC	Негайна госпіталізація	
Ізовалеріанова ацидемія	IVA	C5, C5/C2	Негайна госпіталізація	OA
3-метилкротонілова ацидурія	MCC	C5 OH, C6DC	Термінова метаболічна консультація, госпіталізація	
3-гідрокси-3-метилглутарова ацидурія	HMGA			
Глутарова ацидурія типу 1	GA I	C5DC	Негайна госпіталізація	
Дефіцит β-кетотіолази	BKT	C5:1	Негайна госпіталізація	
Недостатність CPT 1 типу	CPT I	C0,C0/C16+C18	Негайна госпіталізація	FAO
Недостатність CPT 2 типу/CACT	CPT II	C16, C18, C18:1	Негайна госпіталізація	
Дефіцит MCAD	MCAD	C8,C8/C2, C8/C12	Негайна госпіталізація	
Дефіцит VLCAD	VLCAD	C16, C14:1, C14:2	Негайна госпіталізація	
Дефіцит LCHAD	LCHAD	C16OH, C18:1OH	Негайна госпіталізація	
Дефіцит LCHAD	LCHAD	C16OH, C18:1OH	Негайна госпіталізація	

Гостру метаболічну декомпенсацію СХОР можуть провокувати наступні тригери:

- навантаження білком або вуглеводами
- епізоди голодування
- низька калорійність раціону
- інтеркурентні респіраторні або шлунково-кишкові захворювання
- оперативні втручання
- вакцинація
- фізичне або психоемоційне навантаження

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. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.12.34>

Ознаки метаболічної декомпенсації

Клінічні:

- ✓ гіпер-/гіпотонія
- ✓ порушення толерантності до ентерального годування
- ✓ дегідrataція
- ✓ сонливість-сомноленція-кома
- ✓ психомоторні розлади
- ✓ дихальні розлади



Лабораторні:

- ✓ гіпоглікемія
- ✓ метаболічний ацидоз ($\downarrow$ pH, $\uparrow$ pCO₂)
- ✓ респіраторний алкалоз ($\uparrow$ pH, $\downarrow$ pCO₂)
- ✓ гіперамоніємія
- ✓ підвищений рівень лактату
- ✓ кетоз

Необхідно проводити розширене лабораторне дослідження

NB! Перший епізод метаболічної декомпенсації може стати фатальним

NB! Заходи невідкладної терапії розпочинаються одночасно із проведенням диференційної діагностики

Клініко-лабораторний моніторинг включає:

1. Клінічний огляд та оцінка загального стану пацієнта;
2. Оцінка серцево-судинної та дихальної системи (ЧД, ЧСС, АТ, SpO₂);
3. Неврологічний статус (шкала Глазго);
4. Рентгенографію легень;
5. Електрокардіографію, ехокардіографію;
6. Лабораторні загальноклінічні дослідження крові, сечі;
7. Визначення гематокриту;
8. Визначення рівня глюкози в крові;
9. Біохімічні дослідження крові (електроліти (включаючи Ca⁺⁺, Na⁺, PO₄, Mg⁺⁺, K⁺, Cl⁻), аміак, AST, ALT, сечовина, креатинін, ліпаза, загальний білок);
10. Гази крові, кислотно-лужний стан;
11. Погодинний контроль діурезу;
12. Консультації суміжних спеціалістів;
13. Якщо в пацієнта гіпертермія, потрібна культура крові, сечі

Основні принципи лікування СХОР в гострому періоді

1. Корекція гострих порушень метаболічного статусу
2. Регідратаційна терапія
3. Стабілізацію основних життєвих показників
4. Припинити введення «токсичних» нутрієнтів, - натуральних білків (при порушеннях обміну амінокислот/органічних кислот); жирів (при порушенні окиснення жирних кислот); галактози (при галактоземії)
5. Призначення дієтотерапії (спеціалізовані суміші залежно від виду СХОР)
6. Дезінтоксикаційна терапія включає призначення коферментів та специфічних дефіцитних субстратів
7. Як найшвидше видалення токсичних субстратів (дериватів) шляхом призначення скавенжерів (натрію бензоат, натрію фенілацетат, натрію фенілбутират, карнітин, гліцин та ін.)

Mohamed S. Treatment strategies for acute metabolic disorders in neonates. Suden J. Paediatr 2011; 11(2):6-13. Online: <http://www.sudanjp.com>

Клінічний випадок (1)

Пологи строкові, ВПН – 3200, зріст – 51 см, Апгар – 8/8 б
Загальний стан при народженні задовільний
Грудне вигодовування з народження

2 доба: пригнічення ЦНС

зригування, втрата маси тіла
судоми

4 доба: кома

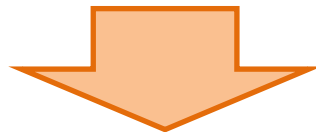
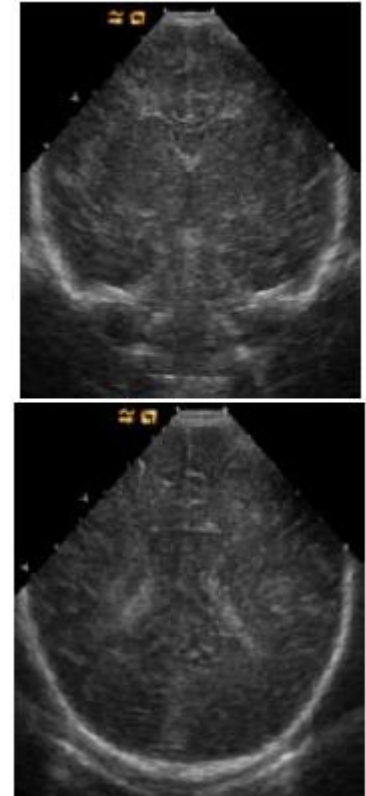
НСГ, МРТ: набряк головного мозку

КОС: респіраторний алкалоз, на фоні ШВЛ – N

Глюкоза – N, **лактат** – N, **трансамінази** – N

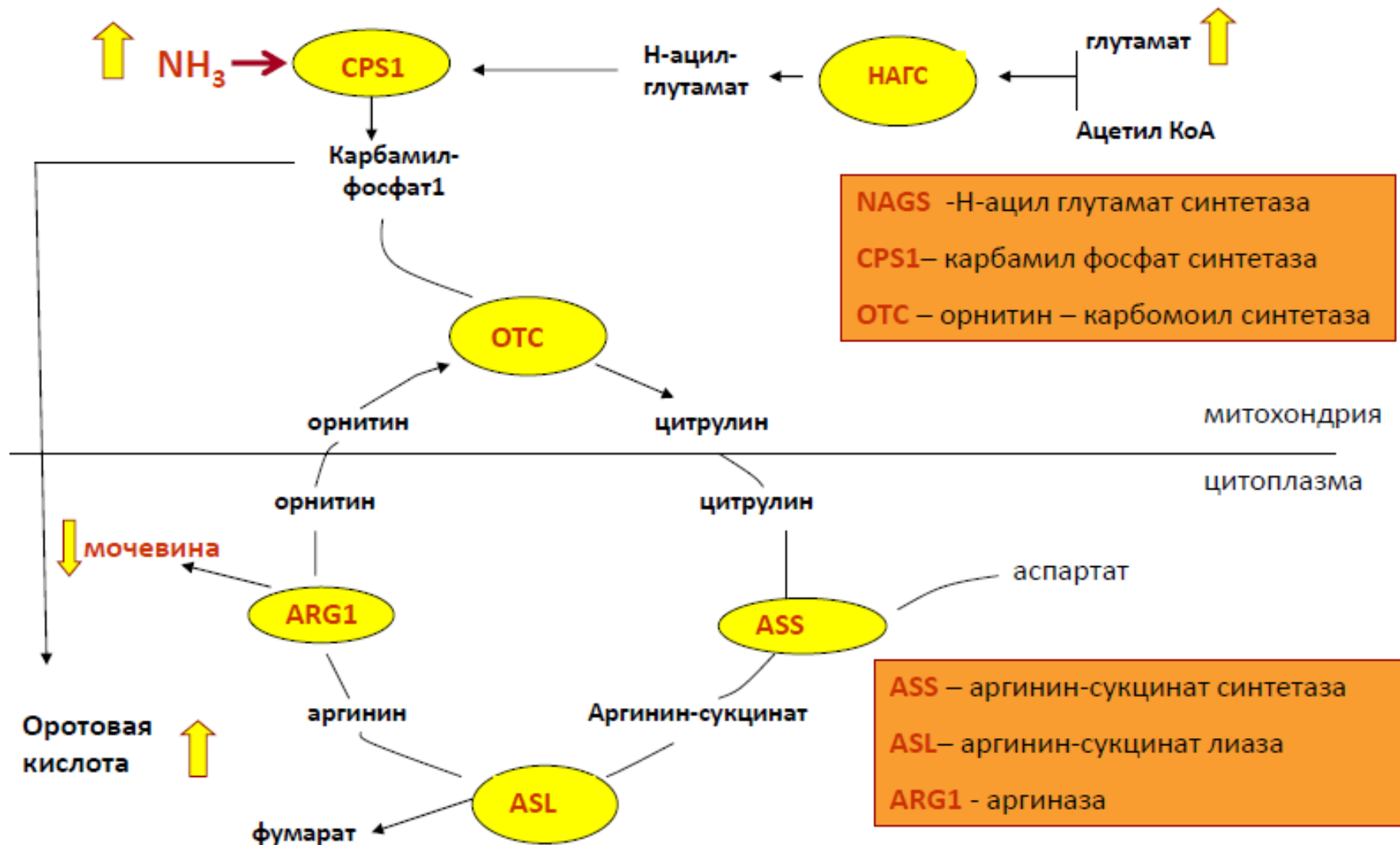
Печінка не збільшена

Аміак – 1659 мкМ/л (N до 110)



Порушення циклу сечовини

Порушення циклу сечовини



Частота випадків із порушенням циклу сечовини

1: 20 000 – 35 000 новонароджених (Summar, MGM, 2013)

1: 8000 (J. Harberle et al. 2012, OJRD)

АМІАК



- Неспецифічний маркер
- Підвищується при більшості метаболічних захворюваннях
- Загрожує життю – завжди екстрена ситуація

Референтні значення

- Новонароджений – до 100-110 мкМ/л
- Недоношений з перинатальною патологією – до 150 мкМ/л
- Діти старші 1 міс – до 80 мкМ/л

(перетворення мкг/дл $\times 0,5872$ = мкмоль/л)

Клінічні симптоми гіперамоніємії у новонароджених неспецифічні!!!

- зригування, блювання
- втрата маси тіла
- синдром збудження
- синдром пригнічення
- гіпотонія, судоми, кома
- респіраторні порушення
- клінічні ознаки сепсису



- Поява симптомів через кілька годин або днів після народження (найчастіше на 2-3 д.ж)
- Прогресивно швидке погіршення загального стану незважаючи на проведене лікування

Рання діагностика гіперамоніємії!!!!

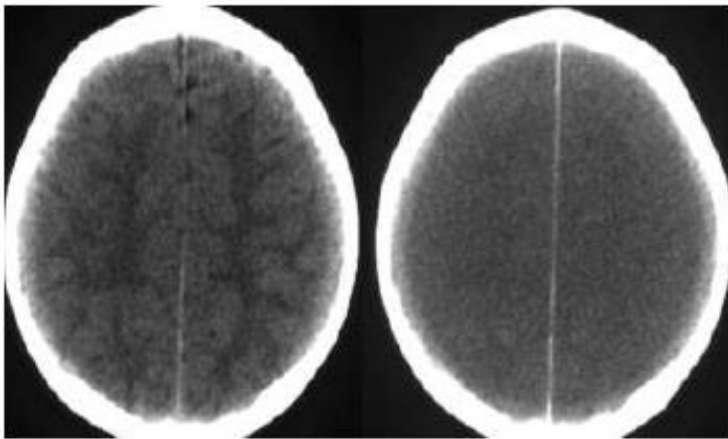
АМІАК.....

.....нейротоксичний

.....порушує мітохондріальну функцію клітин головного мозку

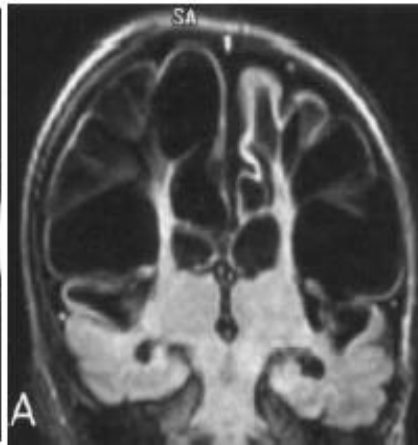
.....спричиняє набряк головного мозку

.....може призводити до незворотнього пошкодження головного мозку

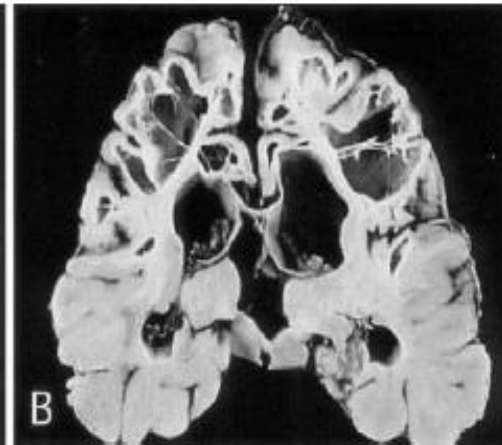


На початку

Набряк мозку
на 2 добу



Кісти на 46
день



Аутопсія

Лікування гіперамоніємії (гострий період)

Виключити білок до 2-3 діб

- Негайно розпочати в/в інфузію глюкози
- Забезпечити мінімум 110% добового споживання енергії (per os/v/v)

Препарати, які зв'язують аміак (скавенджери):

- Натрію бензоат і/або фенілацетат струйно в/в
- L-аргінін струйно в/в, далі у вигляді безперервної інфузії

*Не можна призначати препарати **вальпроєвої кислоти!!!***

Екстракорпоральна детоксикація:

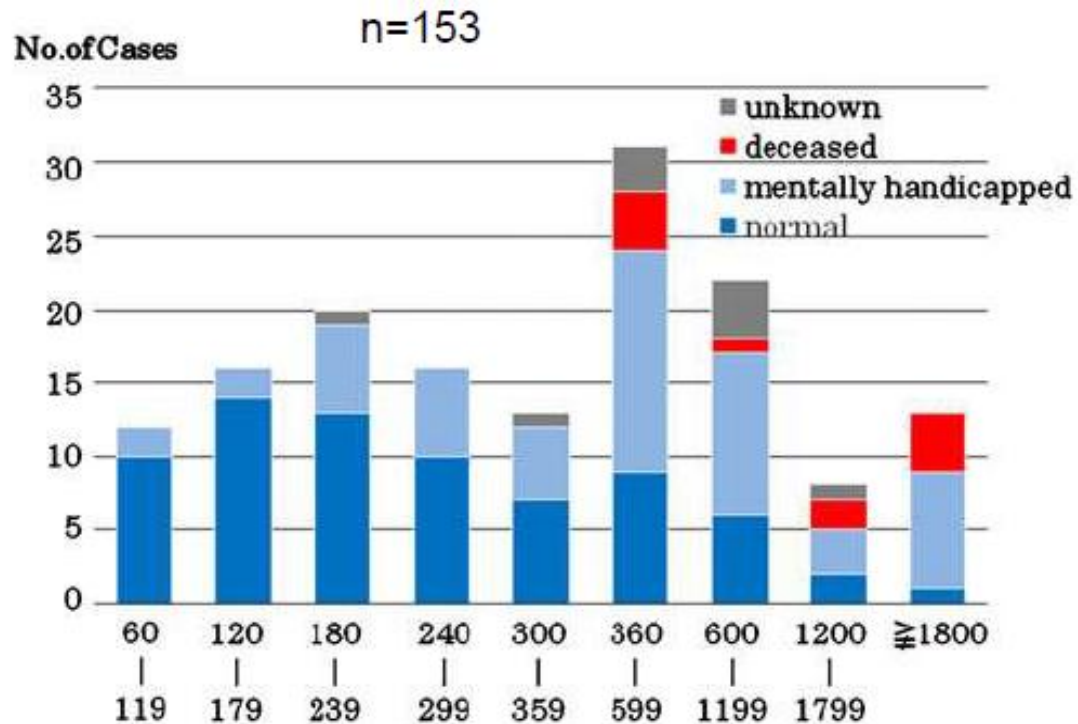
- Перший ряд: гемо(діа)фільтрація/гемодіаліз
- Перитонеальний діаліз: якщо не доступний метод першого ряду

Показання:

- Негайно при концентрації аміаку >500 мкмоль/л
- Відсутня відповідь на медикаментозну терапію

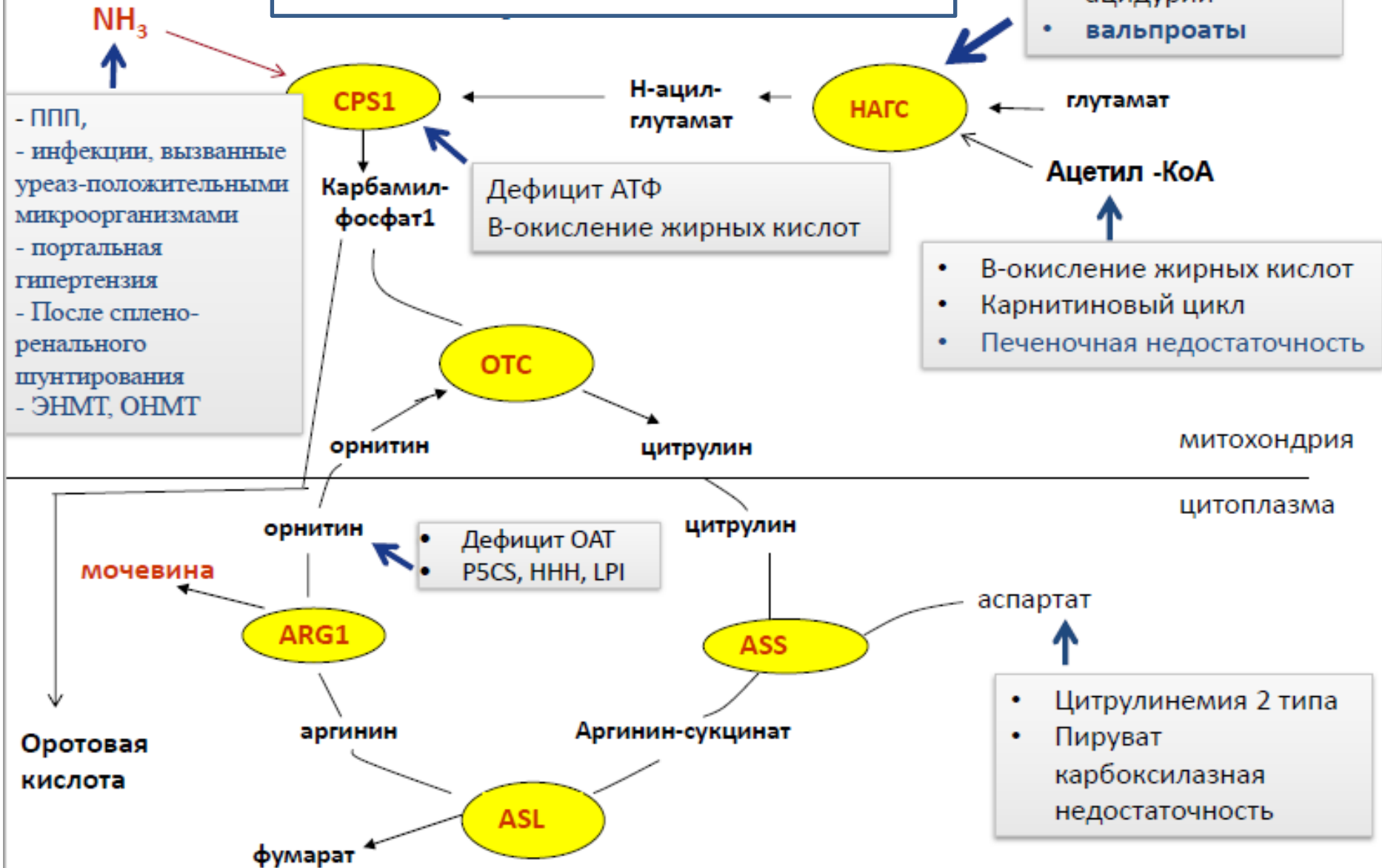
Прогноз відносно максимальної концентрації аміаку

Ретроспективне опитування в Японії n=157; 1999-2009; 77 випадків захворювання неонатального віку



- Аміак > 360 мкмоль/л – лише 18/153 пацієнтів з нормальним розвитком (шкала Векслера для визначення дитячого або дорослого інтелекту)
- Аміак < 180 мкмоль/л – маркер хорошого прогнозу

Причини вторинної гіперамоніємії



Органічні ацидемії

Частота 1:20 000

- Ізовалеріанова ацидемія (IVA)
- 3-гідрокси-3-метилглутарова ацидурія (HMG)
- 3-Метилкротонілова ацидурія (3-MCC)
- Глутарова ацидурія тип 1 (GA-1)
- Метилмалонова ацидурія (ацидемія) (MMA)
- Пропіонова ацидурія (PA)
- Хвороба кленового сиропу

Клініко-лабораторні прояви органічних ацидемій

Клінічні симптоми:

- зригування, блювання
- втрата маси тіла
- збудження
- в'ялість
- зниження м'язевого тону
- судоми, кома
- Специфічний запах

Лабораторні прояви:

- метаболічний ацидоз
- лактатемія
- гіперамоніємія
- підвищення кетонових тіл в сечі
- гіпоглікемія
- синдром цитолізу
- тромбоцитопенія
- нейтропенія



**Спектр амінокислот та ацилкарнітинів в крові,
органічних кислот в сечі**

Лікування органічних ацидемій

- Виключити білок (гострий період), в подальшому низькобілкова дієта
- в/в інфузію 10% / 20% глюкози, жирові емульсії

- Натрію бензоат / фенілацетат 250 мг/кг
- Гемофільтрація

- Карнітин 100 мг/кг/добу
- Гідроксикобаламін (віт В12) – 1-2 мг/кг/добу в/в
- Тіамін 10-50 мг/кг/добу в/в або per os
- Біотин 10-20 мг/кг /добу в/в або per os
- Рибофлавін 20-50 мг/кг/добу в/в або per os

*Уникати використання препаратів **вальпроєвої кислоти!!!***

Транзиторна гіперамоніємія у новонароджених

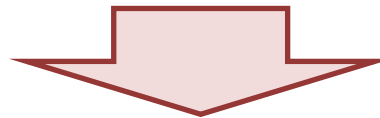
Вперше виявлена Ballard, 1978 р

Можливі причини:

- функціональна незрілість ферментних систем печінки, в т.ч. циклу сечовини
- функціонуюча венозна протока
- тяжка асфіксія
- лікування вальпроатами
- інфекції, спричинені уреазо-позитивними мікроорганізмами, які продукують аміак, інфекції сечової системи
- гостра ниркова недостатність
- печінкова недостатність
- надлишковий вміст білка при парентеральному харчуванні

Клінічні прояви транзиторної гіперамоніємії

- Неврологічні порушення різного ступеню проявів, навіть до розвитку коми
- Клінічні ознаки сепсису
- Серцева недостатність , респіраторний дистрес-синдром
- Непрохідність ШКТ
- Поліорганна недостатність



Зменшення дотації білка на 50-75 % або короточасна відміна
+/-

Препарати, які зв'язують аміак

Клінічний випадок (2)

Вага 3700, зріст 52 см,
Апгар 3/4/5 б
рН 6,8, ВЕ -22,8, лактат - 12

Дз: тяжка асфіксія при народженні
ГІЕ середнього ступеню важкості
Неонатальні судоми
Вроджена пневмонія

В неврологічному статусі при народженні:
ознаки ГІЕ 2 ст (за Sarnat)
синдром пригнічення ЦНС
неонатальні судоми

Загальна гіпотермія 2-72 год
реланіум
фентаніл

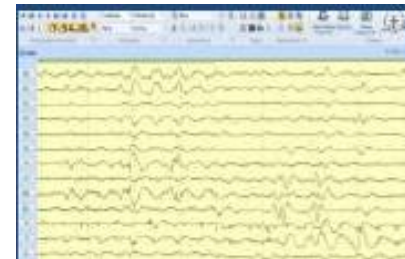


ЕЕГ- моніторинг: субклінічний судомний синдром до 3 д.ж.

4 доба життя:

Судомний синдром

ЕЕГ: епілептиформна активність в ділянці лобно-центральных відділів гемісфер



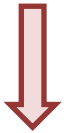
Конвулекс стартово 15 мг/кг/добу із збільшенням дози до 20 мг/кг/добу до 7 доби життя

Клінічний випадок (2)

5 доба: купування субклінічних ознак судомного синдрому

7 доба: за даними ЕЕГ – зменшення індекса епілептиформної активності, відсутність ЕЕГ- патернів судомних нападів

8 доба життя: наростання синдрому пригнічення ЦНС, м'язова гіпотонія



**Аміак – 210
мкмоль/л**

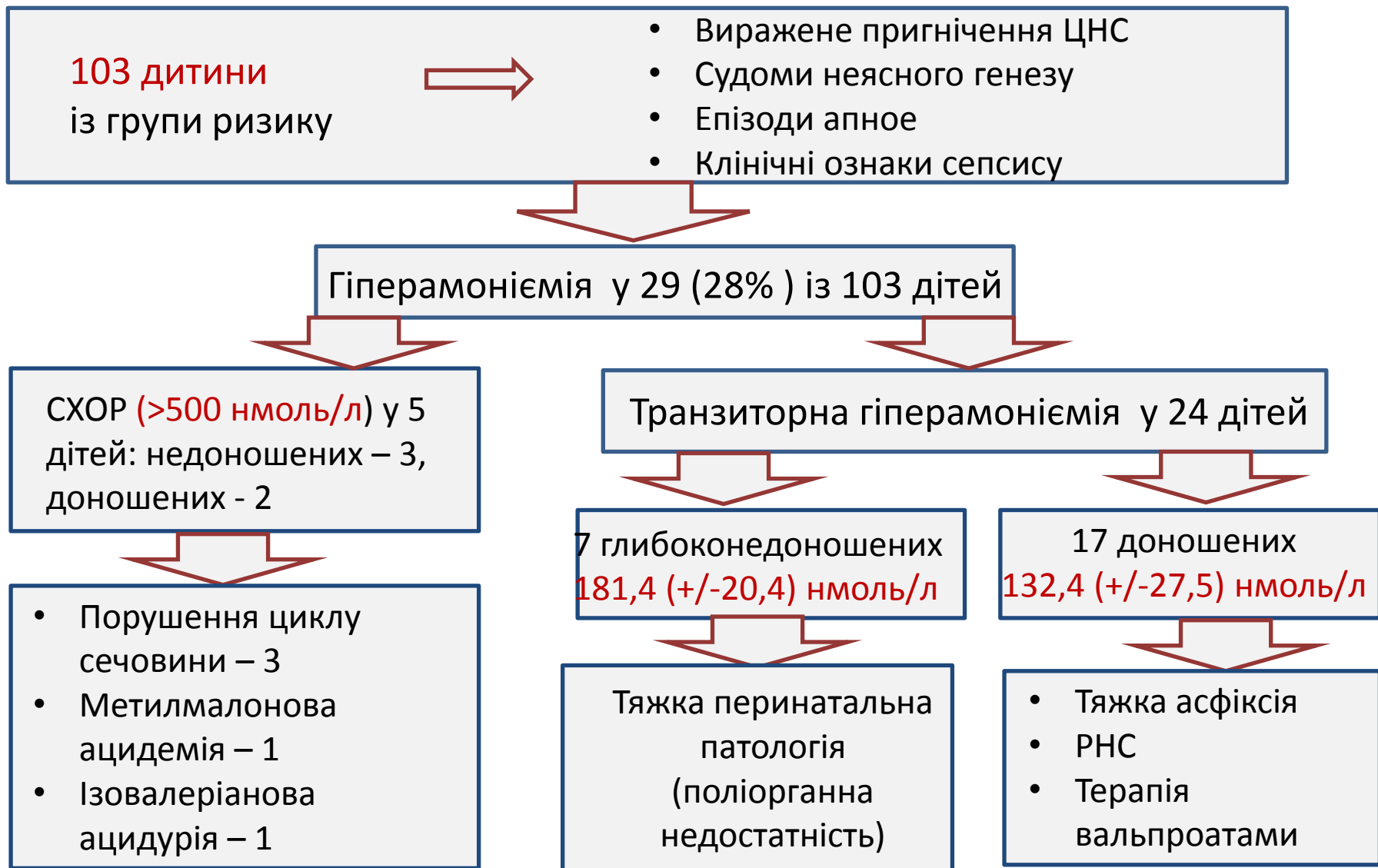


Зменшення дотації білка до 0,5 г/кг/добу – 2 дні
Конвулекс 15 мг/кг/добу – 3 дні. Потім 10 мг/кг/добу

11 доба – аміак 80 мкмоль/л, стан дитини з позитивною динамікою

За даними катамнестичного спостереження через 2 роки – психомоторний розвиток відповідає віку

Результати дослідження вимірювання рівня аміаку в крові у новонароджених дітей із групи ризику (2014-2017 рр.)



Висновки

- Аміак володіє нейротоксичним ефектом і може призводити до незворотних ушкоджень головного мозку
- Гіперамоніємія може бути зумовлена як вродженими метаболічними захворюваннями, так і внаслідок тяжкої перинатальної патології, незрілістю, використанням препаратів вальпроєвої кислоти та іншими причинами
- Рівень аміаку в крові необхідно визначати в усіх неонатальних стаціонарах
- Рання діагностика високого рівня аміаку і своєчасний початок лікування дозволяють попередити ураження головного мозку



У новонароджених в критичному стані необхідно виключати гіперамоніємію!!!

Дякую за увагу!

