

# Наследственные болезни обмена веществ в практике неонатолога

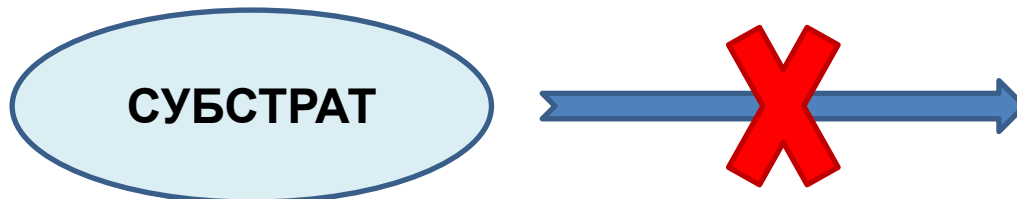
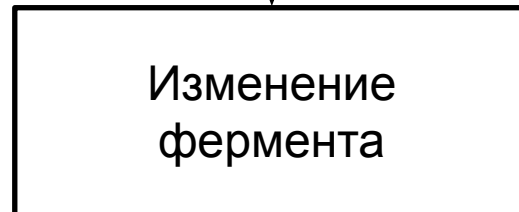
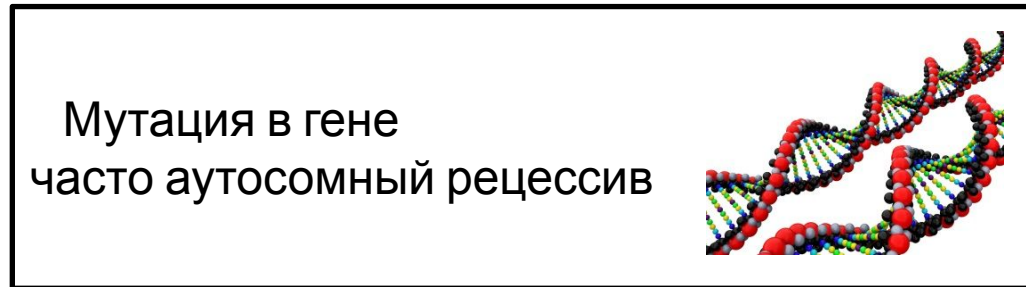
Врач-генетик  
к.м.н. Семенова Н.А.

# Актуальность вопроса

- Высокая распространенность: 1:500 новорожденных<sup>1</sup>
- Более 500 нозологических форм
- 50% НБО манифестирует в детском возрасте
- Протекают с острыми жизнеугрожающими кризами
- Ряд нозологических форм имеют эффективное лечение и благоприятный прогноз при условии своевременной диагностики и начала лечения.

*1. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению/ С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин.-М. Литтерра.-2012.*

# Этиология



+дефекты транспортных и сигнальных  
белков

# Классификация НБО

Разделены на 22 группы

в зависимости от типа повреждения  
метаболического пути:

- органические ацидурии
- болезни цикла синтеза мочевины
- нарушения метаболизма фенилаланина и тирозина и др.

или с учетом его локализации:

- лизосомные болезни
- митохондриальные
- пероксисомные болезни

Метаболическое заболевание должно подозреваться наряду с другими диагнозами (например инфекция, патология ЦНС):

- у всех новорожденных с необъяснимыми, генерализованными или прогрессирующими заболеваниями, особенно при нормально протекавшей беременности и родах;
- у детей с острыми расстройствами общего состояния и/или нарушения сознания, особенно провоцируемых рвотой, лихорадкой или голоданием;
- у всех детей с симптомами или признаками ацидоза или гипогликемии;
- Наличие в анамнезе sibсов, умерших от аналогичных острых состояний («сепсис», «синдром иммунодефицита»)

# Необходимые основные лабораторные тесты:

- **Глюкоза крови** *обязательный компонент особенно углеводного и энергетического обмена*
- **Аммиак**-высокотоксичное соединение и гипераммонемия встречается часто, имеет лечение, смертность можно избежать
- **КЩС** может встречаться и алкалоз и ацидоз
- **Лактат** может повышаться вследствие гипоксии и нарушении энергетического обмена а также причина метаболического ацидоза
- **Кетоны мочи**
- **Другие тесты** коагулограмма, б\х крови, исследованию КФК и др.

# Гипогликемия

*содержание глюкозы в крови <2,6 ммоль/л*

- Неметаболические причины?
- Потребность в глюкозе: >10 мг/кг/мин указывает на гиперинсулинизм
- Исключение септицемии, тяжелого системного заболевания, диабета матери и др.

## Дополнительные исследования:

- ТМС крови (ацилкарнитины) для выявления нарушения окисления жирных кислот, органических ацидурий
- Гормоны крови. Инсулин, кортизол\*
- Лактат. Повышение указывает на нарушение глюконолиз/глюконеогенез
- Органические кислоты мочи (уточнение ацидурии)
- Кетоны мочи (нормальный или низкий уровень – возможно нарушение окисления жирных кислот или кетогенеза)

# Гипераммонемия

*новорожденные  $\text{NH}_3 > 180$*

Причины:

- Нарушения в цикле мочевонообразования
- Органические ацидурии и дефекты окисления ЖК
- Гиперинсулинизм-гипераммонемии синдром
- тяжелая печеночная недостаточность
- транзиторная гипераммонемия
- повышение мышечной активности вследствие усиленной вентиляции, РДС или после судорог



# Повышенный лактат

*кровь >2,1ммоль/л*

Пируват не обязателен, т.к. Аланин отражает концентрацию пирувата (норма <450 мкмоль/л; Аланин/Лизин <3)

## Причины:

- вторичные
- нарушение дыхательной цепи и цикла Кребса
- Дефицит пируватдегидрогеназы или пируваткарбоксилазы
- Органические ацидурии, нарушения метаболизма биотина
- Гликогенозы, нарушения глюконеогенеза

## Исследования:

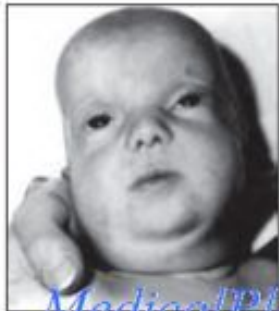
- ТМС
- Пробы с нагрузкой\*

# Диспластичный фенотип

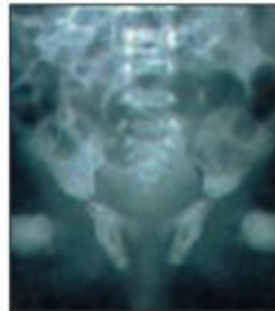
Пероксисомные нарушения *синдром*  
*Цельвегера, ризомелическая хондродисплазия*



1.



2.



6.



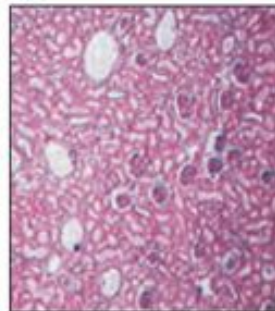
3.



4.



7.



8.



C. Zellweger cerebrohepatorenal syndrome

# Лизосомные болезни накопления МПС, Муколипидоз. Манифестация после неонатального периода





# Нарушения синтеза стеролов *синдром Смита-Лемли-Опитца*



# Другие нарушения

Гомоцистинурия



Болезнь Менкеса



# Неонатальная печеночная недостаточность

Нарушения	Клиника
Митохондриальная гепатопатия	Мышечная гипотония, мультисистемное поражение, энцефалопатия, ↑лактат
Галактоземия	Начало после введения молока, желтуха
Нарушение окисления жирных кислот	(Кардио)миопатия, гипогликемия, ↑лактат
Нарушения цикла мочевины	↑↑Аммиак
НПС	Желтуха, гипотония, гепатоспленомегалия
Неонатальный гемохроматоз	Гепатоцеллюлярный цирроз, ↑↑ферритин, ↑↑АФП, трансаминазы м.б. низкие
Дефекты гликозилирования	Гепатомегалия, гепатоцеллюлярные дисфункции, энтеропатия с потерей

# Тяжелая неонатальная желтуха

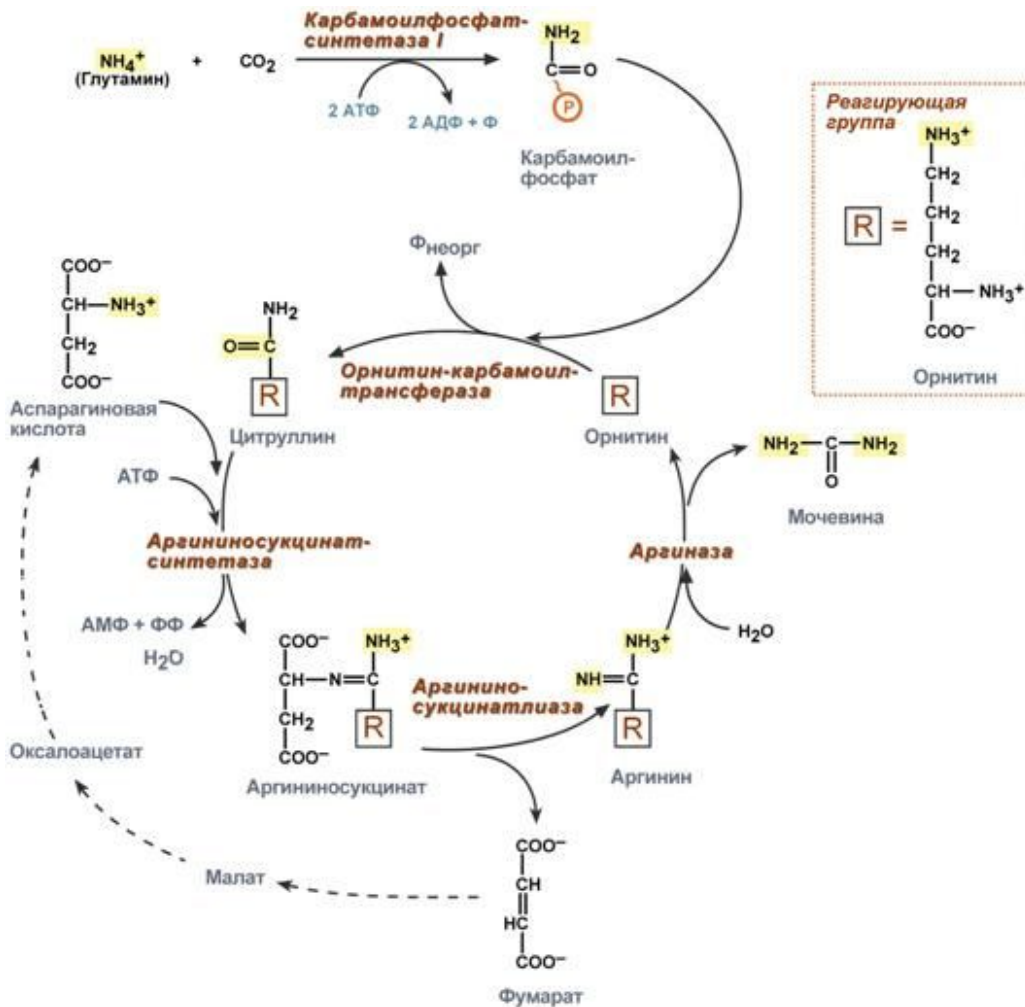
Нарушения	Клиника
Дефицит $\alpha$ -1-антитрипсина	↓ $\alpha$ -1-антитрипсин
НПС	Гипотония, гепатоспленомегалия
Галактоземия	Манифестация после введения молока, ренальное заболевание
Нарушение синтеза желчных кислот	Холестааз, мальабсорбция
Пероксисомные заболевания (Целльвегера)	Фенотип, тотальная мышечная гипотония, судороги, катаракта.
Мевалоновая ацидурия	Гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, анемия
Тирозинемия тип1	Тяжелая коагулопатия, ренальная патология, ↑АФП
Синдром Криглера-Найяра	Тяжелая желтуха, ядерная желтуха
Синдром Алажилля	Фенотип, морфологические аномалии

# Необычные клинические наблюдения

Запах	Вещество	Заболевание
Мышиный	Фенилацетат	ФКУ
Кленовый сироп	Сотолон	Болезнь мочи кленового сиропа
Акрид (потных ног)	Изовалериановая кислота	Изовалериановая ацидурия, глутаровая ацидурия II
Моча кота	3-ОН-изовалериановая кислота	3-метилкротонилглицинурия, мн.карбоксилазная недостаточность
Капусты	2-ОН-масляная кислота	Тирозинемия тип 1
Прогорклого масла	2-оксо-4-метилмасляная кислота	Тирозинемия тип1
Серы	Сульфид водорода Метионин	Цистинурия Тирозинемия тип1
Рыбы	Триметиламин, диметилглицин	Триметиламинурия, диметилглицинурия



# Болезни цикла синтеза мочевины



## Клиника:

Быстро прогрессирующие симптомы после короткого бессимптомного интервала: летаргия, нарушения вскармливания, гипервентиляция, судороги, прогрессирующая энцефалопатия до комы, потеря рефлексов, ВЖК (гипокоагуляция), повышение печеночных трансаминаз.

## Тесты:

- уровень аммиака
- оротовая кислота мочи
- б/х крови
- ДНК-диагностика

# Органические ацидурии

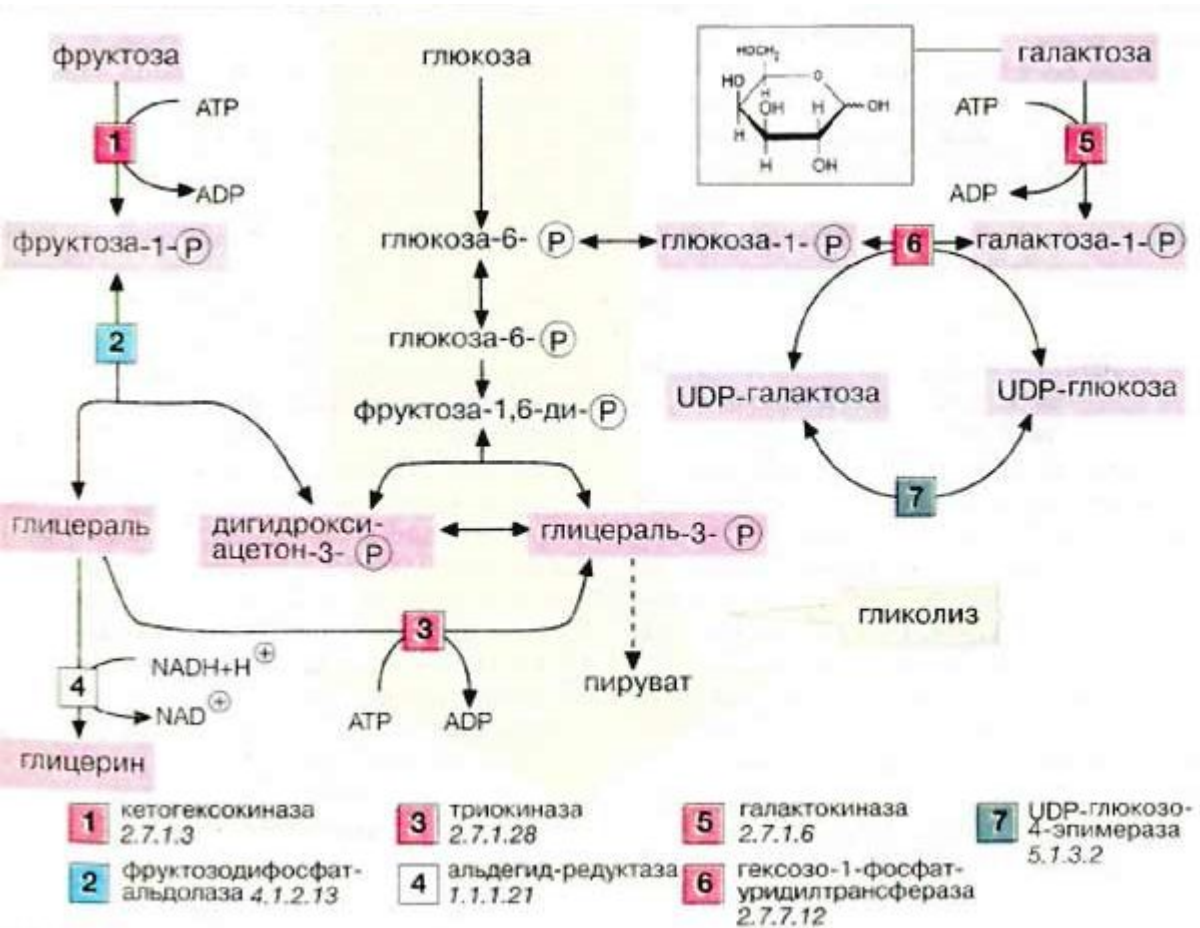
## Клиника:

- *Неонатальная форма*
- *Хроническая интермиттирующая форма*
- *Хроническая прогрессирующая форма*

**Лабораторные показатели:** *кетоацидоз, лактатацидоз, гипо\гипергликемия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, ↓кальций*

**Диагностика:** *ТМС, ОК мочи, ферментная диагностика, ДНК-верификация*

# Метаболизм углеводов

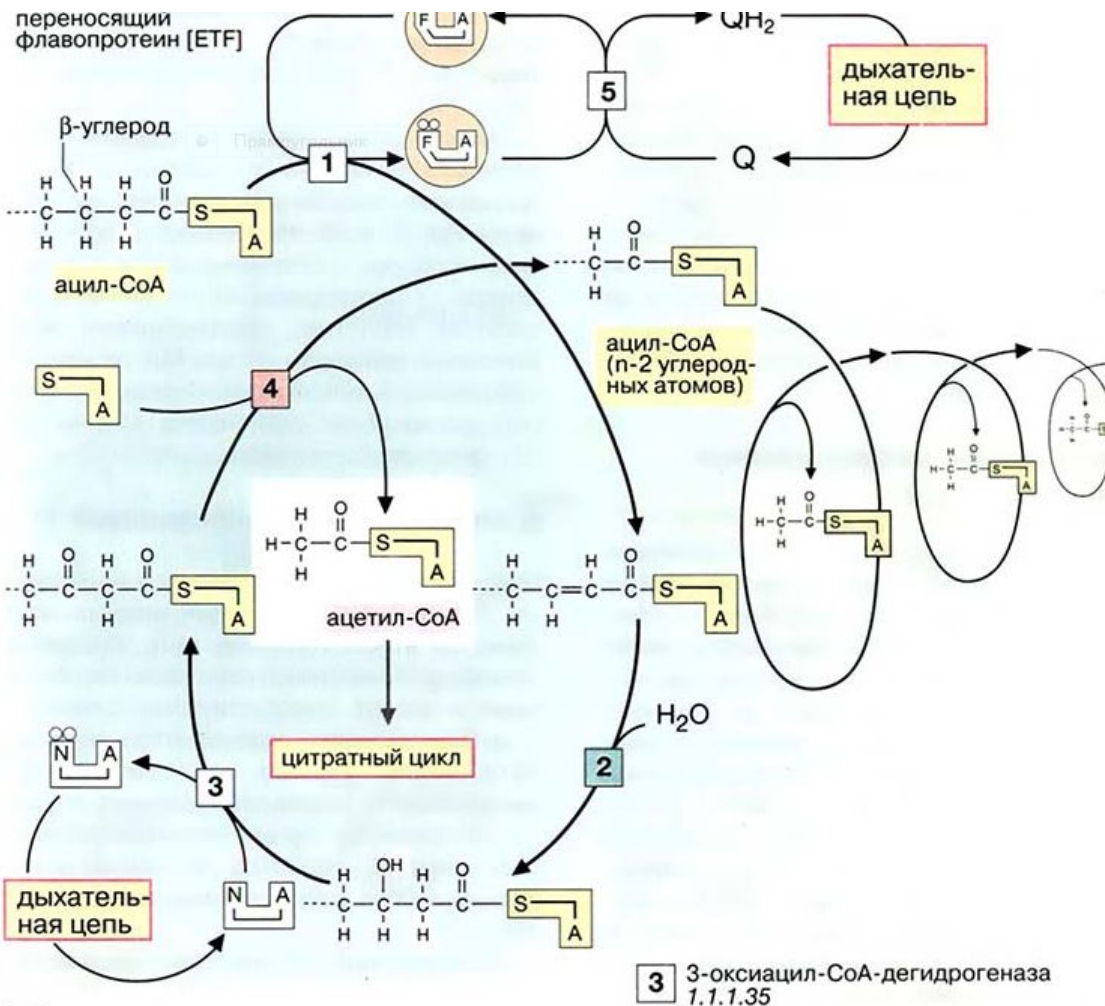


## Галактоземия:

**Клиника:**  
*прогрессирующие симптомы после введения молока (3-4 сутки), рвота, диарея, желтуха, катаракта, нарушение функции печени*

**Диагностика:**  
*Скрининг общей галактозы, ферментый, ДНК-анализ*

# Обмен жирных кислот и кетоновых тел



Клиника *вариабельная*:  
 печеночная недостаточность,  
 неонатальный лактатацидоз,  
 кардиомиопатия

Биохимия: ↑ печеночные ферменты,  
 аммиак, лактат, КФК, миоглобин

Диагностика: ТМС, ОК мочи,  
 ферментная, ДНК-диагностика

# Энергетический обмен (цикл Кребса)



## Клиника:

мультисистемное поражение, сочетание нервно-мышечных и других симптомов. Течение быстро прогрессирующее, сходство с органическими ацидуриями

## Биохимия: ↑лактат,

пируват, кетоны, аммиак

Пируваткарбоксилазы дефицит: Тип В- врожденный лакта-ацидоз, гипотония, энцефалопатия, гипогликемия, фатальный в раннем возрасте.

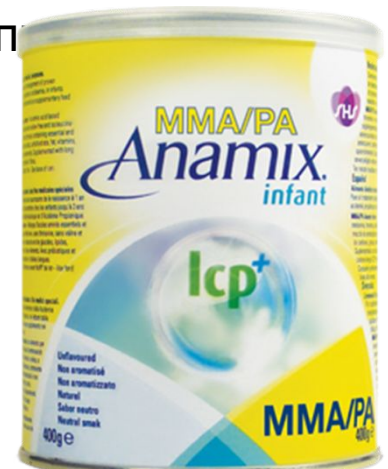
# Клинический случай

№1 Девочка 1 год 4 мес от 4 беременности (1,2 - СПВ, 3 - срочные роды). Роды в 37-38 недель. При рождении 2780/48, АПГАР 8/8. О гол 35см. Состояние после рождения удовлетворительное. На 3 с/жизни в связи с нарастанием неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения, а также метаболического ацидоза переведена в палату ИТ, на 4 с/жизни в ОРИТ, проводилось ИВЛ. В связи с развитием тяжелой неврологической симптоматики вплоть до комы была исключена нейроинфекция, дифф. диагноз с нейрометаболическими заболеваниями.

По результатам **ТМС крови** - при первом исследовании выявлено снижение карнитина. При повторном - повышение пропионилкарнитина (С3). В анализе **мочи на ОК**- повышение метилмалоновой кислоты до 10645,4ммоль/л.

В возрасте 1 мес установлен диагноз Метилмалоновая ацидурия.

Ребенок включен в регистр орфанных заболеваний, начато лечение: низкобелковая диета с применением специализированного п Анамикс инфант.



## №2

Ребенок Анна Н.(03.06.2013 г.р)с 9 месяцев (май 2014) появились эпизоды рвоты, преимущественно в ночное и вечернее время после приема пищи. Приступы продолжались в течение нескольких дней, сопровождались нарушениями походки, купировались самостоятельно.

В конце июня 2014 г при следующем эпизоде рвоты ребенок был госпитализирован в ДГКБ № 9 им. Сперанского. При обследовании выявлено повышение АЛТ (1064 ед/л), АСТ (978 ед/л). Вирусные гепатиты исключены. Диагноз: Гепатит неуточненной этиологии.

Затем, родители ребенка обратились в НЦЗД РАМН. При обследовании выявлена гипераммонемия (до 118 мкмоль/л), метаболический алкалоз, повышение уровня трансаминаз. ТМС крови: снижение аргинина, цитруллин в норме. Оrotовая кислота в моче – норма (4,9мМ/М креатинина; норма: 0-11) Заподозрена патология в цикле мочевинообразования. Назначена низкобелковая диета. Состояние ребенка на этом фоне улучшилось.

В ноябре 2014 года проведено полноэкзомное секвенирование ГЕНОТЕК: выявлена потенциально патогенная мутация в гене HADHB хромосомы 2 в гомозиготном состоянии. Ребенок консультирован генетиком. Диагностировано нарушение обмена жирных кислот. Дефицит трифункционального белка. Ограничения по диетарному белку сняты. В течении 2-х недель диета не соблюдалась. Состояние девочки значительно ухудшилось. Возникла многократная рвота. При обследовании в НЦЗД РАМН: рН 7,57, BE 11,3, гипераммонемия (230мкмоль/л) ТМС: метионин 76,6, (N до 70,84), глюкоза крови-4,23. Девочка получала инфузионную, детоксикационную терапию, ограничена по приему белка. Состояние улучшилось.



ФИО: новоселова Анна

История болезни:

№ образца: 1894

Материал для исследования: ДНК, выделенная цельной венозной крови

дата рождения: 03.06.2013

Пол: жен

**Направление.** Поиск мутации *c.278C>T* в гене *OTC*

**Клиническая информация.** Не представлена

**Ген, локализация.** *OTC*, *Xp11.4*

**Метод исследования.** Прямое секвенирование

#### Результаты исследования.

Методом прямого автоматического секвенирования был исследован экзон 03 гена *OTC*, а также прилегающие интронные области. Была обнаружена мутация *c.278C>T* в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.Thr93Ile*.

#### Заключение.

Пациент является носителем мутации *c.278C>T* гена *OTC* в гетерозиготном состоянии

#### Дополнительная информация:

референсная последовательность NM\_000531.5

Экзон/интрон	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Оценка
03	<i>c.278C&gt;T (гетерозигота)</i>	<i>p.Thr93Ile.</i>	Мутация, вызывающая болезнь

Диагноз: ДЕФИЦИТЕ ОРНИТИН  
ТРАНСКАРБАМИЛАЗЫ



### № 3

Девочка от 2 беременности. 1-я беременность завершилась рождением девочки у которой с 1 месяца жизни отмечалась петехиальная сыпь, мышечная гипотония, с 6 месяцев- эпилепсия. Гибель первого ребенка произошла в 8 месяцев после проведения МРТ (развился лактат-ацидоз, декомпенсированный). По результатам МРТ погибшей девочки: МР картина мелкоочаговых изменений вещества больших полушарий головного мозга, мозжечка и стволовых структур кистозного характера (воспалительной природы? Обусловленных обменными нарушениями?). Тандемная масспектрометрия выявила повышение С4 (Изо-бутирилкарнитин). От пат. анатомического исследования погибшей дочери родители отказались.

У пробанда (второй ребенок в браке) с рождения также отмечалась мышечная гипотония, появилась петехиальная сыпь. Данных за перинатальную гипоксию нет.

**При осмотре:** фенотип обычный. Дерматоглифика – редкая. Отмечается выраженная мышечная гипотония, ортостатический акроцианоз, петехиальная сыпь в области лица и туловища. Снижена прибавка окружности головы.

По результатам проведенного ранее обследования: Уровень тромбоцитов нормальный, исключена тромбоцитопатия. По данным ультразвукового исследования печени выявлено объемное образование правой доли печени. ЭЭГ- данных за эпи-синдром нет. ЭКГ: Миграция водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия. Микроматричный анализ хромосом – норма.

Была заподозрена патология обмена, в частности митохондриального окисления. Назначено обследование: ТМС крови и анализ мочи на уровень органических кислот. Выявлено повышение показателя C4 (Изо-бутирилкарнитин) в ТМС крови, в моче значительно (в 20 раз) повышен уровень этилмалоновой кислоты, а также (в меньшей степени) повышена концентрация 2-оксоглутаровой, 3-гидроксibuтерата, адипиновой, фумаровой, глутаровой, метилмалоновой, себериновой кислот.

Учитывая данные анамнеза, клинического осмотра, а также результаты полученных исследований был установлен клинический

**Диагноз:** Этилмалоновая энцефалопатия (OMIM:602473, Ethylmalonic encephalopathy) - наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи.

# Неонатальный скрининг



- ФКУ
- ВГ (уровень ТТГ)
- Галактоземия (уровень галактозы)
- МВ (ИРТ)
- АГС (17-ОП)

## Селективный скрининг

- ТМС

Спасибо за  
внимание!

