

УДК 616-053.32:615.273

DOI: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2

*Т.К. Знаменська¹, О.В. Воробйова¹,
Ю.Г. Антіпкін¹, І.Е. Кузнецов²,
Т.В. Голота³, В.В. Кривошеєва⁴,
А.В. Кремезна⁵, В.В. Анцупова⁶,
І.В. Ластівка⁶, Л.Г. Кирилова¹,
О.О. Юзва¹, О.В. Каспрук¹*

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ МЕТАБОЛІЧНИХ
ДЕКОМПЕНСОВАНИХ СТАНІВ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ
ЗІ СПАДКОВИМИ ХВОРОБАМИ
ОБМІНУ

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ, Україна)

²Клініко-діагностичний центр «Фармбіотест» (м. Рубіжне, Україна)

³Перинатальний центр (м. Київ, Україна)

⁴Донецький національний медичний університет (м. Лиман, Україна)

⁵Лисичанська комунальна лікувально-профілактична установа «Центральна міська лікарня імені Титова» (м. Лисичанськ, Україна)

⁶Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці, Україна)

Резюме. Спадкові хвороби обміну речовин (СХОР) – група захворювань, які пов'язані з порушенням метаболізму амінокислот, вуглеводів, органічних і жирних кислот та інших речовин, пригніченням енергетичного обміну у мітохондріях. Більшість СХОР маніфестують у неонатальному періоді, мають катастрофічний, швидко прогресуючий прогресивний характер, часто залишаються нерозпізнаними або підтверджуються після смерті дитини. Дуже важливо діагностувати такі порушення до появи метаболічної декомпенсації. З цією метою в країнах західної Європи вже біля 20 років проводиться розширений неонатальний скринінг (РНС). РНС – масове обстеження новонароджених на наявність в їх крові біохімічних маркерів спадкових порушень метаболізму. Практичний досвід країн, в яких проводиться РНС, свідчить, що своєчасно розпочаті профілактичні заходи дозволяють попередити розвиток гострої метаболічної декомпенсації. Успіхи цих країн у зниженні дитячої смертності та інвалідності в значній мірі досягнуті завдяки системі оперативних дій у ранньому неонатальному періоді.

Гостра метаболічна декомпенсація, що обумовлена СХОР, є певною проблемою для неонатологів та лікарів відділень інтенсивної терапії новонароджених. Практика свідчить про високий ризик того, що вже перший епізод метаболічної декомпенсації при СХОР може стати фатальним. Для запобігання розвитку станів, які загрожують життю дитини, дуже важливо, з моменту отримання позитивних результатів РНС із суттєвим відхиленням певних показників від норми, негайно розпочати підтримуючу терапію паралельно з проведенням уточнюючої діагностики. Епізоди гострої метаболічної декомпенсації можуть провокувати навантаження білком або вуглеводами, голодування, низька калорійність раціону, інтеркурентні респіраторні або шлунково-кишкові захворювання, вакцинація, фізичне або психоемоційне навантаження. Ранні ознаки метаболічної декомпенсації включають млявість та гіпотонію, зниження апетиту, дихальні та неврологічні розлади, психомоторні порушення. Пізні виявлення СХОР, з одного боку, пов'язані зі складністю діагностичного процесу, його широким нозологічним спектром та неспецифічною симптоматикою, а з іншого – з низькою поінформованістю та настороженістю лікарів щодо СХОР.

Мета роботи – надання інформації стосовно ранніх клінічних ознак СХОР; ознайомлення з сучасними принципами лікувальної тактики в країнах Західної Європи у разі отримання позитивних результатів РНС та/або маніфестації окремих СХОР.

Матеріали та методи. Окремі розділи статті присвячені основним клінічним проявам та лікувальним заходам при спадкових порушеннях окиснення жирних кислот, органічних ацидеміях/ацидуріях, аміноацидопатіях, порушеннях циклу сечовини та вуглеводного обміну. Незважаючи на певні відмінності у стратегії лікування епізодів гострої метаболічної декомпенсації у дітей при різних СХОР, загальні підходи до ведення таких пацієнтів є вельми подібними. Лікувальні заходи розпочинають з негайного вилучення «токсичних» для хворого нутрієнтів, наприклад, натуральних білків – при порушеннях обміну амінокислот/органічних кислот, жирів – при порушенні окиснення жирних кислот, галактози – при галактоземії. Дієтоterapia включає використання спеціалізованих сумішей залежно від виду СХОР. Ефективним є призначення оптимальної кількості вітамінів і кофакторів в якості сквенджерів та специфічної замісної терапії. Паралельно проводять підтримуючу терапію та детоксикацію, які слід розглядати як проблемні моменти не лише з огляду на потребу у сучасному обладнанні, але й наявності команди досвідчених реаніматологів, підготовлених до ведення новонароджених зі СХОР у стані метаболічної декомпенсації.

Висновки. Незважаючи на деякі особливості надання медичної допомоги при різних СХОР, профілактика та лікування метаболічних кризових станів у новонароджених із порушенням обміну речовин не потребують спеціальних умов і можуть бути проведені у відділенні інтенсивної терапії неонатологічного або педіатричного профілю. Своєчасне виявлення СХОР та призначення специфічної терапії можуть попередити розвиток гострої метаболічної декомпенсації та значно покращити прогноз щодо життя дитини.

Ключові слова: спадкові хвороби обміну речовин; розширений скринінг новонароджених; гостра метаболічна декомпенсація; профілактика та лікування; дитяча смертність та інвалідність.

Спадкові хвороби обміну речовин (СХОР) – група захворювань, які пов’язані з порушенням метаболізму амінокислот, вуглеводів, органічних і жирних кислот та інших речовин, пригніченням енергетичного обміну у мітохондріях. Приблизно у половині випадків СХОР маніфестують у неонатальному періоді та мають катастрофічний, швидко прогресуючий прогресивний перебіг. Маніфестація значної групи СХОР супроводжується епізодами декомпенсації та метаболічним кризом, що часто призводить до смерті новонароджених (табл. 1). Згідно з даними, наведеними у «Щорічній доповіді про стан здоров’я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров’я України за 2016 р.», понад 10% малюків на першому році життя помирають від так званих невизначених станів, суттєву частку яких складають спадкові метаболічні порушення [1]. Ці захворювання розглядаються як одна з провідних причин синдрому раптової дитячої смерті (СРДС). Майже у третині випадків смерть дітей на першому році життя може бути пов’язана з наявністю нерозпізаного, а отже, й такого, що не лікувалося, спадкового метаболічного захворювання [2, 3].

Ідентифікація дітей з уродженими порушеннями обміну речовин є доволі складним питанням з огляду на широкий нозологічний спектр СХОР, неспецифічну симптоматику та різний час маніфестації. Складність діагностичного процесу, низька поінформованість та настороженість лікарів відносно СХОР є причиною несвоєчасного виявлення хворих новонароджених, встановлення діагнозу та відтермінованого початку лікування, коли незворотні пошкодження центральної нервової системи та внутрішніх органів вже відбулися. Гострі форми СХОР часто залишаються нерозпізнаними або підтверджуються після смерті дитини [4].

Мета роботи – надання інформації щодо ранніх клінічних ознак СХОР; ознайомлення з сучасними принципами лікувальної тактики в країнах Західної Європи у разі отримання позитивних результатів РНС та/або маніфестації окремих СХОР.

Матеріали та методи

Важливою стратегією в сфері охорони здоров’я

у більшості розвинутих країн світу є впровадження сучасних скринінгових технологій, які надають можливість знизити рівень малюкової смертності та інвалідності. На жаль, в Україні рівень смертності новонароджених та дітей старшого віку в декілька разів перевищує аналогічний показник у країнах Європейського Союзу, де вже упродовж двох десятиріч впроваджено РНС [5].

Розширений неонатальний скринінг – масове обстеження новонароджених щодо наявності в їх крові маркерів широкого спектру СХОР у ранньому постнатальному періоді, що дозволяє на безсимптомній стадії виявити захворювання, розпочати лікування та попередити незворотне ураження нервової системи та інші важкі наслідки. Впровадження РНС стало можливим завдяки використанню високопродуктивного аналітичного методу – тандемної мас-спектрометрії (ТМС), а також сучасних методів уточнюючої діагностики та молекулярно-генетичних досліджень, що дозволило надійно виявляти декілька десятків СХОР. Аналіз медичних, соціальних та економічних результатів впровадження РНС у розвинутих країнах світу свідчить про його високу ефективність, економічну обґрунтованість та дозволяє розглядати його як ключовий інструмент щодо зниження рівня смертності новонароджених [7].

Практика свідчить, що епізоди гострої метаболічної декомпенсації є певною проблемою для неонатологів та лікарів відділень інтенсивної терапії новонароджених, оскільки відсутність точного діагнозу та неоптимальне лікування часто призводить до фатальних результатів. Рання діагностика, належна підтримуюча терапія та конкретні заходи, спрямовані на подолання метаболічного дисбалансу – складові комплексу дій, які дозволяють досягти сприятливих результатів лікування. З огляду на ризик того, що перший епізод метаболічної декомпенсації може стати останнім, терапію новонароджених слід розпочинати вже при наявності «загрозливих» результатів РНС, до появи перших ознак СХОР, у так званий «світлий проміжок», до отримання результатів уточнюючих лабораторних досліджень [8].

Більшість СХОР маніфестують раптовою метаболічною декомпенсацією з виникненням життєвозагрожуючих станів (табл. 1).

Таблиця 1

Перелік СХОР, включених до розширеного* скринінгу новонароджених та виникнення некомпенсованих станів, які загрожують життю

№	Спадкові хвороби обміну речовин (СХОР)	Міжнародна абревіатура СХОР	Виникнення некомпенсованих станів
Порушення обміну жирних кислот			
1.	Дефіцит гідрокси-ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з довгим вуглецевим ланцюгом	LCHAD	+
2.	Дефіцит ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з дуже довгим вуглецевим ланцюгом	VLCAD	+
3.	Дефіцит ацил-КоА дегідрогеназ жирних кислот з середньою довжиною вуглецевого ланцюга	MCADD	+
4.	Глутарова ацидемія типу II/ Множинна недостатність ацил-КоА дегідрогеназ	GA-2 MADD	+
5.	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу I	CPT1	+

Продовження таблиці 1

6.	Недостатність карнітин-пальмітоїлтрансферази типу II	CPT2	+
7.	Недостатність карнітин-ацилкарнітин транслокази	CACTD	+
8.	Первинний системний дефіцит карнітину	CUD	+
Органічні ацидурії/ацидемії			
9.	Пропіонова ацидемія	PA	+
10.	Метилмалонова ацидурія	MMA	+
11.	Ізовалеріанова ацидурія	IVA	+
12.	3-метилкротонілова ацидурія	3-MCC	
13.	Недостатність синтетази холокарбоксилаз	HCS	
14.	Дефіцит біотинідази	BIOT	+
15.	Глутарова ацидемія типу I	GA-1	+
16.	3-гідрокси-3-метилглутарова ацидурія	3-HMG-CoA-Lyase	+
17.	Дефіцит β-кетотілази	BKT	+
Аміноацидопатії			
18.	Гіперфенілаланінемія Фенілкетонурія	HPA PKU **	
19.	Тирозинемія типу I	TYR-1	+
20.	Тирозинемія типу II	TYR-2	
21.	Гомоцистинурія	HCY	#
22.	Хвороба "кленового сиропу"	MSUD	+
23.	Некетотична гіпергліцинемія	NKH	
24.	Цитрулінемія I типу	CTLN 1	+
25.	Цитрулінемія II типу	CTLN 2	+
26.	Аргінінемія	ARG	#
27.	Аргініносукцинатна ацидурія	ASA	+
Порушення вуглеводного обміну			
28.	Галактоземія	GALT	+
Ендокринні порушення та інші			
29.	Адреногенітальний синдром	CAH **	+
30.	Вроджений гіпотиреоз	CH **	
31.	Муковісцидоз	CF **	

Примітка:

+ - метаболічні кризові стани розвиваються;

– метаболічні кризові стани не відмічаються, характерний поступовий розвиток важких порушень обміну речовин;

* – у рамках «Програми удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених і дітей старшого віку в Україні», ініціаторами якої виступають Національна академія медичних наук України, ВГО «Асоціація педіатрів України», ВГО «Асоціація неонатологів України», ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», медичні університети та регіональні лікувально-профілактичні заклади;

** – хвороби, включені до державної програми неонатального скринингу в Україні.

Як зазначено в таблиці, біля 92% СХОР можуть проявлятися раптовою метаболічною декомпенсацією, а 8% супроводжуються поступовим розвитком важких порушень обміну речовин. Декомпенсацію можуть провокувати навантаження білком або вуглеводами, епізоди голодування, низька калорійність раціону, інтеркурентні респіраторні або шлунково-кишкові захворювання, вакцинація, фізичне або психоемоційне навантаження. Ранні ознаки метаболічної декомпенсації проявляються, як правило, з народження млявістю та гіпотонією, зниженням апетиту, дихальними, неврологічними розладами та психомоторними порушеннями. З метою запобігання розвитку станів, які загрожують життю дитини, заходи невідкладної терапії та підтримуюча терапія розпочинаються негайно, одночасно з проведенням диференційної діагностики [9, 10].

Основні принципи лікування СХОР у гострому періоді включають корекцію порушень ме-

таболічного статусу, регідратаційну терапію й стабілізацію основних життєвих показників. У першу чергу слід негайно припинити введення «токсичних» нутрієнтів, зокрема натуральних білків (при порушеннях обміну амінокислот/органічних кислот); жирів (при порушенні окиснення жирних кислот); галактози (при галактоземії) та призначити дієтотерапію з використанням спеціалізованих сумішей залежно від виду СХОР. Дезінтоксикаційна терапія включає призначення коферментів та специфічних дефіцитних субстратів з метою стимуляції реакцій порушеного обміну. Рекомендоване якнайшвидше видалення токсичних субстратів (дериватів) шляхом призначення скавенджерів (натрію бензоат, натрію фенолацетат, натрію фенолбутират, карнітин, гліцин та ін.) [11].

Заходи при спадкових порушеннях окиснення жирних кислот

У разі недостатності енергетичних ресурсів

або їх підвищеного використання в умовах метаболічного стресу життєвоважливе значення мають процеси обміну жирних кислот. За наявності генетично детермінованого ферментативного дефекту активація процесів транспорту та окиснення ліпідів призводить до порушення синтезу ацетил-КоА. Внаслідок цього у біологічних рідинах накопичуються проміжні метаболіти (ацилкарнітини), які чинять токсичну дію на тканини головного мозку, серця, печінки, пригнічують ферменти глюконеогенезу та циклу синтезу сечовини і проявляються ознаками гострих енцефалопатій (гіпотонія, млявість, сонливість, летаргія, кома) та нападами блювання. Можуть спостерігатися тонічні або клонічні судоми, ознаки серцевої та печінкової недостатності [12].

Основні принципи лікування станів метаболічної декомпенсації при спадкових дефектах обміну жирних кислот полягають у негайному призначенні інфузійної терапії розчином глюкози у дозі 200 мг/кг (2 мл/кг 10% розчину глюкози або 1 мл/кг 20% розчину глюкози) доведено упродовж декількох хвилин. Одразу після глюкози вводиться фізіологічний (0,9%) розчин NaCl (10-20 мл/кг доведено болюсно). При порушенні мікроциркуляції введення 0,9% розчину NaCl можна повторити (20 мл/кг). До визначення дефіциту рідини продовжують інфузійну терапію 10% розчином глюкози (5 мл/кг/год.). Необхідний об'єм інфузії за дефіцитом рідини розраховується для перших 10 кг у дозі 120 мл/кг, для наступних 10 кг – по 60 мл/кг, потім – по 25 мл/кг, з вирахуванням рідини, яка була введена упродовж попередніх 24 год. Якщо рівень глюкози в крові перевищує 8 ммоль/л, слід розпочати інфузію інсуліну (0,05-0,5 ОД/кг); вимірювання глюкози в крові кожні 30 хв. (при потребі), а надалі – щогодини. З урахуванням високої чутливості новонароджених до інсуліну рекомендовано зменшувати швидкість утилізації глюкози без підвищення дози інсуліну. При ацидозі (рН < 7,2, дефіцит основ (BE) > 10 ммоль/л) слід провести корекцію бікарбонатом Na доведено (розрахунок: $[0,15 \times \text{вагу} \times \text{BE} \text{ ммоль/л}]$) протягом 30 хв. (1 мл 8,4% розчину бікарбонату Na містить 1 ммоль Na; при проведенні корекції розвести 1 мл бікарбонату Na у 5 мл 5% розчину глюкози). Спочатку вводиться половина розрахованого об'єму за вище зазначеною формулою, при необхідності проводиться повторне введення. Кожні 24 год. необхідно контролювати рівень електролітів, корекція інфузійної терапії залежить від їхнього дефіциту; розрахований обсяг розчиняється у 10% розчині глюкози. Для посилення зв'язування токсичних метаболітів доведено призначається карнітин (100-200 мг/кг/добу) у вигляді безперервної інфузії або в 3 прийоми. Загальний стан дитини в динаміці оцінюється кожні 4-6 годин, при наявності будь-якого погіршення або відсутності покращення - частіше. Клінічна оцінка свідомості включає шкалу Глазго та визначення рівня артеріального тиску. Серед лабораторних показників необхідно контролювати в динаміці рівень глюкози та сечовини в крові, кислотно-основний стан крові та електроліти, показники загального аналізу крові. У разі прогресування енцефалопатії або погіршення загального стану продовжують

довенну інфузію рідин. При можливості оральної регідратації пацієнта переводять на пероральний прийом рідини [13].

Заходи при органічних ацидеміях/ацидуриях

Більшість катастроф перинатального періоду та випадків раптової смерті пов'язані з важкими метаболічними захворюваннями – органічними ацидеміями/ацидуриями. Метаболічні розлади виникають при ферментативному блоці катаболізму амінокислот, внаслідок чого накопичуються органічні кислоти, основні з яких - ізовалеріанова, пропіонова, метилмалонова та глутарова. У новонароджених перебіг органічних ацидурих може бути як гострий, так і фульмінантний. У зв'язку з накопиченням токсичних нейромедіатів, розвиваються метаболічний кетоацидоз та неврологічні розлади, які супроводжуються ураженням ЦНС, судомами, комою та епізодами гіпоглікемії [14].

Глутарова ацидемія тип 1 (GA-1) обумовлена недостатністю глутарил-КоА-дегідрогенази (GCDH). Дефіцит даного ферменту призводить до накопичення в біологічних рідинах і тканинах глутарової та 3-гідрокси-глутарової кислот, які чинять нейротоксичну дію, переважно на підкіркові структури головного мозку. GA-1, зазвичай, дебютує в ранньому дитячому віці; має місце, як правило, гострий початок. У 75% випадків спостерігається «енцефалітоподібний» варіант захворювання, для якого характерні: раптова лихоманка, часті зригування або безперервне блювання, кишкові розлади, епілептичні напади. Основні принципи лікування спрямовані на мінімізацію накопичення токсичних метаболітів шляхом запобігання розпаду білків та на інтенсивне виведення продуктів розпаду білків із організму за допомогою карнітину. При виникненні енцефалітоподібного кризу рекомендовано: 1) зупинити вживання природного білка (з молочної суміші/їжі); 2) вводити спеціалізовані амінокислотні суміші без лізину та триптофану (Глутаридон, Нутріген) кожні 2 год. цілодобово (0,1 г/кг/добу); 3) екстрене доведене введення розчину глюкози з інсуліном (для швидкого зниження катаболізму амінокислот, жирних кислот); 4) введення карнітину (200 мг/кг/добу в 4 прийоми). Додатковим методом лікування є введення в дієту рибофлавіну (кофактор GCDH) у дозі 100-200 мг/добу та призначення аргініну (обмежує проходження лізину через гематоенцефалічний бар'єр). При гіпертермії рекомендований Ібупрофен (5-10 мг/кг/добу); у 3 прийоми - при температурі тіла вище 38,5°C [15; 16]

Ізовалеріанова ацидурія (IVA) спричиняється дефіцитом ферменту ізовалерил-КоА-дегідрогенази, який каталізує третій етап перетворення лейцину (дегідрогенування ізовалерил-КоА у 3-метил-кротоніл-КоА). У 60-70% хворих IVA маніфестує гостро в неонатальному періоді. Метаболічні кризи проявляються у вигляді енцефалопатії, атаксії, нападів блювоти та тоніко-клонічних судом. Звертає увагу специфічний запах сечі. При підозрі на захворювання лікування слід розпочати негайно. Прогноз щодо життя при своєчасному лікуванні є сприятливим. Терапія до маніфестації захворювання включає низькобілкову

дієту, оральну регідрацію розчинами глюкози та електролітів, гліцин (300 мг/кг/добу в 4 прийоми) та карнітин (100 мг/кг/добу в 4 прийоми) перорально. Початкові заходи невідкладної терапії при гострій метаболічній декомпенсації включають такі ж рекомендації, як і при порушенні обміну жирних кислот [17].

Під час кризи доцільно перевести дитину на часткове ентеральне харчування сумішшю амінокислот без лейцину (24-72 год. від початку лікування). При проведенні повного парентерального харчування - обмежити надходження білка впродовж 24-48 год., по можливості, розпочати ентеральне харчування впродовж 48 год. Якщо ентеральне харчування протягом зазначеного часу не вдається розпочати, до парентерального харчування слід додати інтраліпід (2 г/кг/добу або 0,4 мл/кг/год 20% розчину) під контролем рівня тригліцеридів та тромбоцитів [17].

Метилмалонова і пропіонова ацидурия/ацидемія (ММА/РА) - вроджені порушення метаболізму, які характеризуються накопиченням метилмалонової та пропіонової кислот внаслідок дефіциту метиламоніл-СоА-мутази та пропіоніл-СоА карбоксилази. Маніфестація клінічних проявів розпочинається раптовим погіршенням загального стану, метаболічним ацидозом і гіперамоніемією, або, пізніше, поліморфною клінічною картиною, що призводить до ранньої смерті або важкої неврологічної недостатності внаслідок пізньої діагностики та відтермінованого початку лікування [18].

Вибір терапії при ММА/РА залежить від клінічного статусу пацієнта. Основний чинник, який впливає на прийняття рішення щодо вибору терапії, – можливість дитини толерувати лікарські засоби ентерально. У динаміці проводиться ретельний моніторинг вітальних функцій кожні 4 год.; при раптовому погіршенні загального стану використовуються парентеральні форми лікарських засобів. Мета лікування полягає у зниженні утворення пропіонату, попередниками яких в організмі є амінокислоти (ізолейцин, валін, треонін і метіонін), жирні кислоти з непарним числом атомів вуглецю та холестерин; певна частина пропіонату утворюється у кишечнику в результаті діяльності ендогенної флори. При підозрі на ММА/РА дієтичне лікування необхідно розпочати відразу після взяття аналізів, до отримання їх результатів. Рекомендовано введення спеціалізованого харчування з низьким вмістом білку (0,5–1,0 г/кг/добу) за рахунок обмеження вмісту метіоніну, валіну, треоніну та зниження кількості ізолейцину. Якщо у дитини відсутні блювання та діарея, рекомендовано регулярне часте пиття розчину глюкози та електролітів. Перорально призначаються карнітин (200 мг/кг/добу у 4 прийоми) й метронідазол (7,5 мг/кг кожні 8 год.). Одночасно проводиться лікування закрепів та інфекційних захворювань. Якщо форма ММА вітамін-В12-залежна або форма невідома, стартово вводять гідроксикобаламін (1–2 мг/добу) внутрішньом'язево (в/м)/довенно, а у випадку РА – біотин (10-40 мг/добу).

У випадку погіршення загального стану, початкові заходи невідкладної терапії при ММА/РА аналогічні до таких при порушеннях окиснення жирних кислот. Рекомендоване введення карніти-

ну у навантажувальній дозі (100 мг/кг) впродовж 30 хв., далі – методом безперервної інфузії (4 мг/кг/год.). Одним із найбільш критичних станів при ММА/РА є гостра гіперамоніемія (підвищення рівня NH₃), яка потребує негайного початку терапії [17; 18].

Дефіцит β-кетотіолази – метаболічне захворювання, ферментативний дефект якого призводить до блокування останнього етапу метаболізму ізолейцину та розщеплення ацетоацетату при окисненні жирних кислот із подальшим розвитком енергетичного дефіциту та накопиченням токсичних метаболітів. Клінічна маніфестація характеризується епізодами кетоацидозу, млявістю, сонливістю, відмовою від їжі, м'язовою слабкістю, нападами блювання, судомами. Профілактика первинних проявів спрямована на обмеження споживання білку (1,5-2 г/кг/добу), жирів та підвищеного споживання вуглеводів. Основні принципи лікування метаболічної декомпенсації полягають у внутрішньовенній інфузії розчину глюкози. Для корекції метаболічного кетоацидозу використовують розчини гідрокарбонату натрію, калію хлориду, натрію хлориду під контролем електролітного складу крові при проведенні парентеральної інфузії. Динаміку загального стану необхідно оцінювати кожні 4-6 год. або частіше. При відсутності швидкої позитивної реакції на інтенсивну терапію та збереження кетоацидозу рекомендується розглянути можливість проведення перитонеального діалізу або гемодіалізу [19].

Важливо пам'ятати про ряд медичних препаратів, які категорично протипоказані у дітей з органічними ацидуриями та порушеннями функції мітохондрій. До них належать вальпроати натрію (виснажують запаси карнітину, пригнічують β-окислення та цикл сечовини, викликають апоптоз гепатоцитів, що приводить до фатального токсичного гепатиту), парацетамол та його похідні (є інгібіторами окисного фосфорилування, збільшують кількість вільних радикалів, виснажують запаси глутатіону); нейролептики (інгібують окисне фосфорилування), антибіотики з групи аміноглікозидів (чинять токсичну дію на мітохондрії, порушують трансляцію мітохондріальної ДНК) [14].

Заходи при аміноацидопатіях

Хвороба «кленового сиропу» (MSUD) – захворювання, обумовлене дефіцитом дегідрогенази кетокислот з розгалуженим ланцюгом, внаслідок чого порушується окисне декарбоксилювання амінокислот з розгалуженим ланцюгом (BCAA) - лейцину, ізолейцину та валіну. Стан дитини погіршується незабаром після народження - розвиваються симптоми енцефалопатії внаслідок накопичення BCAA (особливо, лейцину), які є нейротоксичними у високих концентраціях. Відмічається поява незвичного ароматичного запаху («кленового сиропу») сечі. Велику роль в патогенезі відіграють кетоацидоз, гіпонатріємія, набряк та атрофія тканини мозку, вторинна гіперамоніемія, недостатність глюконеогенезу та гіпоглікемія, а також дисфункція мітохондріального дихального ланцюга та окисного фосфорилування. Без лікування метаболічний криз у більшості випадків закінчується летально. При підозрі на захворювання

лікування слід розпочати негайно. Профілактика первинних проявів включає: обмеження споживання харчового білку (1,2-1,3 г на 100 мл відновленого продукту), призначення спеціалізованих сумішей на основі амінокислот (без лейцину, ізoleyцину, валіну) під контролем їх рівня. Рекомендується компенсація дефіциту ізoleyцину і валіну за допомогою монодобавок. З метою діагностики тіамін-залежної форми проводять пробне лікування тіаміном (10 мг/кг/добу) впродовж 2 тиж. При підтвердженні діагнозу переходять на підтримуючу дозу (50-300 мг/добу) препарату. Для посилення зв'язування метаболітів ВСАА призначають карнітин (50-75 мг/кг/добу в 2-3 прийоми) впродовж 3-6 міс. [20; 23].

У період метаболічних кризів впродовж 24-72 год. використовують спеціалізовану суміш амінокислот при одночасному забезпеченні адекватної гідрататії (120 мл/кг/добу). Рекомендовано забезпечити висококалорійне харчування (120-150 ккал/кг/добу) за рахунок 5-10% розчину глюкози (декстрози), глюкозополімерних розчинів (Мальтодекстрин) (10-15 мг/кг/хв), ліпідів (1-2 г/кг/добу) на додаток до спеціалізованої суміші на основі амінокислот. Доцільно використовувати монодобавки ізoleyцину та валіну (200-300 мг/добу кожної; 400 мг/добу, - при діалізі), навіть якщо вони вже знаходяться у межах цільового діапазону лікування. При необхідності можливе введення інсуліну (0,05-0,5 ОД/кг). З метою запобігання проходження переходу лейцину через гематоенцефалічний бар'єр рекомендується додаткове призначення тирозину, аланіну та глютаміну (100-200 мг/кг). З метою корекції метаболічного кетоацидозу використовують розчини гідрокарбонату натрію, калію хлориду та натрію хлориду. Рекомендуються заходи щодо запобігання гіпонатріємії та профілактики/усунення набряку мозку (5-10% гіпертонічний розчин хлориду натрію, 5-10 мекв/кг/добу). При відсутності швидкого позитивного ефекту від інтенсивної терапії, збереженні кетоацидозу та гіперамоніємії рекомендується розглянути можливість проведення перитонеального діалізу або гемодіалізу.

Через 24-72 год. від початку лікування, при наявності позитивної динаміки, рекомендовано поступове введення продуктів, що містять натуральний білок, з розрахунку ¼ необхідного добового обсягу в перший день, ½ - на 2-3 день, ¾ - на 3-4 день, далі - в повному обсязі, під контролем рівня лейцину, ізoleyцину та валіну крові [21-23].

Тирозинемія 1-го типу (TYR1) або гепаторенальна тирозинемія, це - захворювання, обумовлене мутаціями в гені FAN, який кодує фермент фумарилацетоацетази (фумарилацетогідролазу), що призводить до порушення обміну амінокислоти тирозину, інтоксикації продуктами аномального розпаду (фумарилацетоацетатом і малейлацетоацетатом) та їх кінцевими метаболітами (сукцинілацетоном і сукцинілацетоацетатом). Накопичення цих метаболітів призводить до розвитку печінкової недостатності, цирозу, тубулопатії з формуванням синдрому Фанконі, полінейропатії, кардіоміопатії, важких коагуляційних порушень, а на більш пізній стадії - гепатоцелюлярної карциноми. Окрім того, сукцинілацетон пригнічує дельта-амінолевулінат-дегідратазу, проміж-

ний медіатор порфобіліногену, що призводить до порушення біосинтезу гема та клінічно може проявлятися симптомами гострої переміжної порфірії - болям у животі, артеріальною гіпертензією та нейропатією [24-27].

В якості єдиного специфічного патогенетичного засобу лікування TYR1 використовується нітізінон (Орфадін, Swedish Orphan Biovitrum (Швеція)). Аналогів Орфадіну у світі немає. Нітізінон перешкоджає утворенню кінцевих токсичних метаболітів, рівень тирозину в сироватці крові при цьому підвищується, що є підставою для призначення дієти з обмеженням фенілаланіну (попередник тирозину) та тирозину [25].

До початку терапії нітізіноном в період ймовірного діагнозу, коли є необхідним обмеження білку, але ще не верифіковано TYR1, у дітей перших двох-трьох місяців життя доцільно продовжити грудне вигодовування або призначити адаптовану дитячу суміш з розрахунку 185-550 мг/день фенілаланіну та 95-275 мг/день тирозину. У дітей трьох-п'яти місяців слід обмежити обсяг вигодовування на 1/3 із заміною на часткове парентеральне харчування (інфузії 10% розчину глюкози у дозі 150 мл/кг/добу). Дітям старше п'яти місяців вводять прикорм, приготовлений на воді (1,4 г білка/100 мл суміші). Калорійна недостатність забезпечується жирами [26-27].

Доза нітізінону підбирається індивідуально залежно від рівня сукцинілацетону (у сечі та крові) і рівня тирозину (у крові). Звичайна терапевтична доза становить 1 мг/кг/добу, початкова доза - 1-1,5 мг/кг/добу, максимальна - 2 мг/кг/добу; призначається одноразово або у два прийоми, якщо рівень тирозину < 600-800 мкмоль/л. Збільшення дози до 2 мг/кг/добу можливе при відсутності ефекту (немає покращення показників коагулограми, рівень сукцинілацетона не знижується впродовж двох тижнів, рівень тирозину > 800 мкмоль/л). Чим вищий рівень тирозину в крові, тим більш жорстким повинне бути обмеження білку в дієті (не більше 1 г/кг). Потреба в інших незамінних амінокислотах задовольняється призначенням лікувального харчування (до 2 г/кг) за спеціальними формулами, що не містить тирозину та фенілаланіну. Це дозволяє досягти нормального росту й розвитку. Доза нітізінону коригується залежно від біохімічних показників і динаміки маси тіла дитини. Близько 10% хворих на терапію нітізіноном не відповідають, що обумовлює необхідність динамічного біохімічного моніторингу (рівень сукцинілацетону в сечі, функціональні проби печінки) та призначення суворого дієтичного лікування. Такі пацієнти - потенційні претенденти на трансплантацію печінки [24-27].

Заходи при спадкових порушеннях циклу сечовини

Спадкові порушення циклу сечовини - це група вроджених захворювань, при яких порушується утворення сечовини, що призводить до гострої або хронічної інтоксикації амонієм. Виражений дефіцит або повна відсутність активності ферментів карбамілфосфатсинтази, орнітинтранскарбамоїлази, аргініносукцинатсинтази, аргініносукцинатліази, аргінази (ARG) або продуцента кофактору N-ацетилглютаматсинтази призводить до накопичення аміаку та інших метаболітів попередників впродовж перших днів життя. Невдо-

взі після народження розвивається набряк головного мозку з ураженням ЦНС. При менш важкому дефіциті цих ферментів і при недостатності ARG пусковим моментом гіперамоніємії (ГА) можуть бути захворювання або стресові ситуації у будь-якому віці [22].

Профілактика первинних проявів захворювання і ГА включає обмеження споживання білку ентерально, призначення спеціальних молочних сумішей і лікарських препаратів, які захоплюють азот (скванджери), а також коферментів і дефіцитних субстратів для стимуляції реакцій орнітинового циклу (аргініну гідрохлорид, цитрулін, орнітин, L-карнітин) за умови збалансованого додаткового вживання незамінних амінокислот.

Незалежно від віку інтенсивна детоксикаційна терапія повинна розпочинатися при рівні амонію >200 мкмоль/л (350 мкг/дл). Лікування гострої ГА полягає в повному обмеженні надходження білку на 24-48 год., у тому числі, ентерального, при одночасному забезпеченні адекватної гідратації з високим вмістом глюкози. Рекомендовано довенне введення 10% розчину глюкози (25-35 мл/кг впродовж 90-120 хв.), в якому містяться скванджери – бензоат натрію (250 мг/кг – 5,5 г/м²) та фенілацетат натрію (250 мг/кг – 5,5 г/м²), з переходом на підтримуючу дозу (500 мг/кг або 11 г/м² на добу). Для стимуляції NAGS, який форсує весь орнітиновий цикл та виведення сечовини, показано застосування аргініну гідрохлориду (за винятком, ARG) 10% розчин (200 мг/кг або 12000 мг/м² за 90 хв., з переходом на підтримуючу дозу 250 мг/кг/добу).

Через 2 год. після початку інфузії слід визначити рівень амонію крові. Якщо рівень нормалізувався, терапію слід продовжити впродовж 24 год. Безперервна інфузія глюкози має проводитися у дозі 8-10 мг/кг/хв. При необхідності можливе введення інсуліну (0,05-0,5 ОД/кг), який володіє анаболічними властивостями, для підтримки рівня глікемії в межах норми. Додатково довенно вводять ліпідні у дозі 1-2 г/кг/добу для забезпечення надходження – по 130-150 ккал/кг/добу.

При зниженні аміаку в крові нижче 100 мкмоль/л, слід розпочати введення білків у стартовій дозі (0,4-0,6 г/кг/добу) з поступовим збільшенням її під контролем рівня амонію.

Показаннями до гемодіалізу у новонароджених є рівень амонію вище 400 мкмоль/л (700 мкг/дл) або відсутність ефекту від медикаментозної терапії впродовж 4 год. [13; 22].

Заходи при спадкових порушеннях вуглеводного обміну

Галактоземія – група спадкових захворювань, обумовлених порушенням вуглеводного обміну, які виникають внаслідок зниження активності ферментів, що беруть участь у ланцюгу реакцій перетворення галактози на глюкозу. До ймовірних тяжких станів при госпіталізації дитини з симптомами важкої галактоземії відносяться: сепсис (найчастіше, зумовлений грампозитивними мікроорганізмами (у 90% випадків – *Escherichia coli*)), кровотеча, порушення функції печінки, набряк мозку, пошкодження нирок, швидке формування катаракти [28].

При отриманні позитивних результатів не-

натального скринінгу та підозрі на захворювання лікування призначається негайно, до отримання результатів уточнюючої діагностики. Негайне і повне видалення галактози з раціону харчування – єдиний спосіб допомоги. Дієтотерапія передбачає довічне виключення продуктів, що містять галактозу і лактозу, повне виключення з раціону будь-якого виду молока (у т.ч., дитячі молочні суміші) та усіх молочних продуктів, а також суворе виключення продуктів, куди вони можуть додаватися. Лікувальними продуктами першочергового вибору для хворих першого року життя є суміші на основі ізоляту соєвого білка, в яких повністю відсутні рослинні галактози. При появі алергічних реакцій на соєвий білок і функціональних закріпів доцільно застосовувати суміші на основі гідролізату казеїну, які містять невелику кількість галактози. Залежно від стану дитини використовують поєднання соєвої суміші та суміші на основі гідролізату казеїну у співвідношенні 1:1. Також рекомендуються казеїнопредомінантні безлактозні молочні суміші. Суміші з переважанням сироваткових білків не слід використовувати в дієтотерапії у дітей грудного віку, оскільки вони можуть містити слідові кількості галактози [29; 31].

При розвитку клінічної картини GALT підтримуюча терапія зазвичай включає стандартні загальноприйняті заходи: довенне введення рідини для боротьби із зневодненням, підтримання рівня глюкози в крові, антибіотикотерапію, корекцію гіпокоагуляції, заміне переливання крові [28-31].

Висновки

Підсумовуючи вище викладене щодо профілактики та лікування метаболічних кризових станів у новонароджених із СХОП, слід зазначити, що їх застосування не потребує спеціальних умов і може бути проведене у відділенні інтенсивної терапії неонатологічного або педіатричного профілю. Незважаючи на певні відмінності у стратегіях лікування епізодів гострої метаболічної декомпенсації у дітей при СХОП, які пов'язані з ендегенною інтоксикацією та дефектами мітохондріального окислення, загальні підходи до ведення пацієнтів є вельми подібними та включають підтримуючу терапію, детоксикацію, введення оптимальної кількості вітамінів і кофакторів, специфічну замісну терапію та дієтотерапію з використанням спеціальних сумішей. Ефективність лікувальних заходів буде залежати від ранньої діагностики патологічного стану, наявності сучасного обладнання та команди досвідчених реаніматологів, які мають відповідну підготовку до ведення новонароджених із СХОП у стані метаболічної декомпенсації. Впровадження РСН надає можливість пресимптоматичної діагностики СХОП. Своєчасне виявлення цих важких патологічних станів та призначення специфічної патогенетичної терапії може значно покращити прогноз щодо розвитку ускладнень та віддалених наслідків патології.

Конфлікт інтересів: Автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: Самофінансування.

Література

1. Бережний ВВ, Герман ОБ. Синдром раптової дитячої смерті: епідеміологія, фактори та механізми розвитку, профілактика. *Современная педиатрия*. 2014;1:18-22.
2. Halbower AC, Marcus CL. Sleep disorders in children. *Curr Opin Pulmon Med*. 2003;9(6):471-6.
3. Pinho AP, Aerts D, Nunes ML. Risk factors for sudden infant death syndrome in a developing country. *Rev Saude Publica*. 2008;42(3):396-401. doi: 10.1590/s0034-89102008000300002.
4. Антипкін ЮГ, Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Дженчако О.О. Практичні кроки щодо удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та дітей старшого віку в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019;9(1):5-15.
5. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Дубініна ТЮ. Стратегічні напрямки реконструкції системи охорони здоров'я новонароджених та дітей України. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017;7(4):5-12.
6. Слабкий ГО, Дудник СВ, Качала ЛО. Ретроспективний аналіз малюкової смертності та смертності дітей у віці до п'яти років в Україні. The unit of science [Інтернет]. 2017-2018 [цитовано 2019 Лип 6];3:103-107. Доступно на: file:///C:/Users/Sofia/Downloads/THE%20UNIT%20OF%20SCIENCE_December%202017%20-%20January%202018%20%20(1).pdf
7. Барвінська ОЮ, Ольхович НВ, Горovenko НГ. Встановлення референтних значень рівня амінокислот та ацилкарнітинів у сухих плямах крові новонароджених України. *Вісн Укр тов-ва генетиків і селекціонерів*. 2018;16(1):12-9. doi: <https://doi.org/10.7124/visnyk.utgis.16.1.898>
8. Schwarts IV, de Souza CFM, Guigliani R. Treatment of inborn errors of metabolism. *J Pediatr* [Інтернет]. 2008 [цитовано 2019 Чер 19];4(1):S8-19. Доступно на: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0021-75572008000500003&script=sci_arttext
9. Agana M, Frueh J, Kamboj M, Kanungo S, Patel D.R. Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Ann Trans Med*. 2018;6(24):469. doi: 10.21037/atm.2018.12.34.
10. Мавропуло ТК. Вроджені порушення метаболізму у новонароджених – необхідність скринінгу. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014;4(4):97-102.
11. Mohamed S. Treatment strategies for acute metabolic disorders in neonates. *Suden J Paediatr*. 2011;11(2):6-13.
12. Longo M, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(10):2422-35. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.023.
13. Emergency Regimen for MSUD [Internet]. Bristol: British Inherited Metabolic Diseases Group; 2012 [cited 2019 Aug 30]. Available from: http://www.bimdg.org.uk/store/enbs// Paper_2_MSUD_ER_959896_6_7_2012_812652_07022015.pdf
14. Engel PA, Bagal S, Broback N, Boice J. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *Journal of Rare Disorders*. 2013;1(2):1-15.
15. Кирилова ЛГ, Юзва ОО, Мірошников ОО, Михайлець ЛП. Без права на помилку: клінічний випадок глутарової ацидурії І типу. *Перинатологія и педиатрия*. 2018;1:125-32.
16. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I (revised recommendations). *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):677-94. doi: 10.1007/s10545-011-9289-5.
17. Saudubray J-M, van den Berghe G, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment*. 5th Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. p.660.
18. Baumgarther MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of Methylmalonic and Propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8.
19. Abdelkreem E, Otsuka H, Sasai H, Aoyama Y, Hori T, Abd El Aal M, et al. Beta-Ketothiolase Deficiency: Resolving Challenges in Diagnosis. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2016;4:1-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1177%2F2326409816636644>.
20. Болезнь «кленового сиропа» у детей. Клинические рекомендации МКБ 10: E71.0. Год утверждения: 2018 (пересмотр каждые 3 года) [Інтернет]. Москва: Союз педиатров России; 2018 [цитировано 2019 Авг 29]. Доступно: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ks2018.pdf
21. MSUD Dietetic Management Pathway [Internet]. Bristol: British Inherited Metabolic Diseases Group; 2015 [cited 2019 Aug 30]. 6 p. Available from: http://www.bimdg.org.uk/store/enbs// MSUD_Dietetic_management_pathway_April_2015_660203_12052015.pdf
22. Saudubray J-M, Baumgartner MR, Walter JH, editors. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and treatment*. 6th Edition [Internet]. Berlin: Springer; 2016 [cited 2019 May 14]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-662-49771-5?page=2#toc>
23. Acosta PB, editor. *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders*. Jones and Bartlett: Sudbury, MA; 2010. Chapter 5, Acosta PB, Matalon KM. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism; p.119-74.
24. Баранов АА, Полякова СИ, Байдакова ГВ, Бушуева ТВ, Вашурина ТВ, Потапов АС, и др. *Наследственная тирозинемия 1 типа. Учебное пособие*. Москва: Педиатр; 2012. 60 с.
25. Полякова СИ. Эффективность терапии нитизиномом наследственной тирозинемии 1 типа. *Российский педиатрический журнал*. 2012;6:59-65.
26. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 12];19(12). <https://www.nature.com/articles/gim2017101> doi: 10.1038/gim.2017.101.
27. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:8. doi: 10.1186/1750-1172-8-8.
28. Broomfield A, Brain C, Grunewald S. Galactosaemia: diagnosis, management and long-term outcome. *Paediatrics and Child Health*. 2015;25(3):113-8. doi:10.1016/j.paed.2014.12.007.
29. Kerckhove KV, Diels M, Vanhaesebrouck S, Luyten K, Pyck N, De Meyer A, et al. Consensus on the guidelines for the dietary management of classical galactosemia. *Clinical Nutrition ESPEN* [Internet]. 2015 [cited 2019 Aug 12];10(1):e1-e4. Available from: [https://clinicalnutritionespen.com/article/S2212-8263\(14\)00048-7/fulltext](https://clinicalnutritionespen.com/article/S2212-8263(14)00048-7/fulltext) doi: 10.1016/j.clnme.2014.10.001
30. Demirbasa D, Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Berry GT. Hereditary galactosemia. *Metabolism*. 2018;83:188-96. doi: 10.1016/j.metabol.2018.01.025.
31. Пічкур НО, Ольхович НВ, Дороніна ЯІ. Класична галактоземія: особливості діагностики та лікування. *Здоров'я ребенка*. 2018;13(1):48-58.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ ОБМЕНА

Т.К. Знаменская¹, А.В. Воробьева¹, Ю.Г. Антипкин¹, И.Э. Кузнецов², Т.В. Голота³, В.В. Кривошеева⁴, А.В. Кремежная⁵, В.В. Анципова⁶, И.В. Ластивка⁶, Л.Г. Кириллова¹, О.О. Юзва¹, О.В. Каспрук¹

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины» (г. Киев, Украина),

²Клинико-диагностический центр «Фармбиотест» (г. Рубежное, Украина),

³Перинатальный центр (г. Киев, Украина),

⁴Донецкий национальный медицинский университет (г. Лиман, Украина),

⁵Лисичанское коммунальное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная городская больница имени Титова» (г. Лисичанск, Украина),

⁶Высшее государственное учебного учреждения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (г.Черновцы, Украина)

Резюме. Наследственные болезни обмена веществ (СХОП) - группа заболеваний, связанных с нарушением метаболизма аминокислот, углеводов, органических и жирных кислот, а также других веществ, угнетением энергетического обмена в митохондриях. Большинство СХОП манифестируют в неонатальном периоде, имеют катастрофический, быстро прогрессирующий прогрессирующий характер, часто остаются нераспознанными или подтверждаются после смерти ребенка. Очень важно диагностировать такие нарушения до появления метаболической декомпенсации. С этой целью в странах Западной Европы уже около 20 лет проводится расширенный неонатальный скрининг (РНС). РНС - массовое обследование новорожденных на наличие в их крови биохимических маркеров наследственных нарушений метаболизма. Практический опыт стран, в которых проводится РНС, свидетельствует, что своевременно начатые профилактические мероприятия позволяют предупредить развитие острой метаболической декомпенсации. Успехи этих стран в снижении детской смертности и инвалидности в значительной степени достигнуты благодаря системе оперативных действий в раннем неонатальном периоде.

Острая метаболическая декомпенсация, обусловленная СХОП, является определенной проблемой для неонатологов и врачей отделений интенсивной терапии новорожденных. Практика свидетельствует о высоком риске того, что уже первый эпизод метаболической декомпенсации при СХОП может стать фатальным. Для предотвращения развития состояний, угрожающих жизни ребенка, очень важно, с момента получения положительных результатов РНС с существенным отклонением определенных показателей от нормы, немедленно начать поддерживающую терапию параллельно с проведением уточняющей диагностики. Эпизоды острой метаболической декомпенсации могут провоцировать нагрузки белком или углеводами, голодание, низкая калорийность рациона, интеркуррентные респираторные или желудочно-кишечные заболевания, вакцинация, физическая или психоэмоциональная нагрузка. Ранние признаки метаболической декомпенсации включают вялость и гипотонию, снижение аппетита, дыхательные и неврологические расстройства, психомоторные нарушения. Позднее выявление СХОП, с одной стороны, связано со сложностью диагностического процесса, его широким нозологическим спектром и неспецифической симптоматикой, а с другой - с низкой

CONTEMPORARY APPROACHES TO THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ACUTE METABOLIC DECOMPENSATED STATES IN NEWBORNS WITH INHERITED METABOLIC DISORDERS

T.K. Znamenska¹, O.V. Vorobiova¹, Yu.G. Antipkin¹, I.E. Kuznecov², T.V. Holota³, V.V. Kryvosheieva⁴, A.V. Kremezna⁵, V.V. Antsupova⁶, I.V. Lastivka⁶, L.G. Kyrylova¹, O.O. Yuzva¹, O.V. Kaspruk¹

¹SI«Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine»

(Kyiv, Ukraine),

²Clinic-Diagnostic Center "Pharmbioest" (Rubizhne, Ukraine),

³Kyiv Perinatal Center (Ukraine),

⁴Donetsk National Medical University, (Lyman, Ukraine),

⁵Lisichansk Central City Hospital named after Titov (Ukraine),

⁶Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi, Ukraine)

Summary. Inherited metabolic disorders (IMDs) is a group of diseases, which are related to defects in metabolism of amino acids, carbohydrates, organic and fatty acids, as well as with impairments of energy production processes in mitochondria. Manifestation of the most of IMDs occurred in the neonatal period. These diseases, being characterized by catastrophic, rapidly progressive and progredient nature, often remain unrecognized or in worst case scenario are confirmed only after the death of the child.

It is absolutely crucial to diagnose such disorders before life-threatening conditions development in children. For this purpose, the Extended newborn screening (ENBS) program has been established in Western European countries about 20 years ago. ENBS is an examination of newborns which main purpose is to establish the presence in their blood (dried blood spots on filter paper) of the molecular markers of inherited metabolic disorders, the accumulation of which precedes the clinical manifestations of IMDs. The practical experience of countries in which the Extended newborn screening has been conducted, gave evidence that early initiated treatment prevented from developing the episodes of acute metabolic decompensation. The success of these countries in reducing infant mortality and disability has largely been achieved due to well-organized system of prompt actions in the early neonatal period.

Acute metabolic decompensation due to IMDs presents certain difficulties and challenges for neonatologists and physicians of newborn intensive care units. Medical practice has shown a high risk of situations in which the first episode of metabolic decompensation, related to the certain IMD, turned out to be a fatal one. In order to prevent the development of the life-threatening conditions in affected children, it is very important to initiate supportive therapy immediately while receiving the positive results of the screening, where the significant deviations of measures from the normal values are demonstrated, and simultaneously conduct confirmatory diagnostics. Episodes of acute metabolic decompensation may be provoked by: diet protein or carbohydrates load, prolonged fasting period, insufficient caloric intake, intercurrent respiratory or gastrointestinal diseases, vaccination, elevated physical or psycho-emotional load. Early signs of metabolic decompensation usually appear in the form of slackness, lethargy and hypotonia (as a rule from birth), loss of appetite, respiratory and neurological abnormalities, psychomotor disorders. Delays in IMDs detection usually occur on the one hand, due to the complexity of the diagnostic process, wide

осведомленностью и остороженностью врачей по СХОР.

Цель работы – предоставление информации о ранних клинических признаках СХОР; ознакомление с современными принципами лечебной тактики в странах Западной Европы в случае получения положительных результатов РНС и/или манифестации отдельных СХОР.

Материалы и методы. Отдельные разделы статьи посвящены основным клиническим проявлениям и лечебным мероприятиям при наследственных нарушениях окисления жирных кислот, органических ацидемия/ацидурия, аминокислотопатиях, нарушениях цикла мочевины и углеводного обмена. Несмотря на определенные различия в стратегии лечения эпизодов острой метаболической декомпенсации у детей при различных СХОР, общие подходы к ведению таких пациентов являются весьма подобными. Лечебные мероприятия начинают с немедленного изъятия «токсичных» для больного нутриентов, например, натуральных белков – при нарушениях обмена аминокислот / органических кислот; жиров – при нарушении окисления жирных кислот, галактозы – при галактоземии. Диетотерапия включает использование специализированных смесей в зависимости от вида СХОР. Эффективным является назначение оптимального количества витаминов и кофакторов в качестве скарвенджеров и специфической заместительной терапии. Параллельно проводят поддерживающую терапию и детоксикацию, которые следует рассматривать как проблемные моменты, не только учитывая потребность в современном оборудовании, но и наличие команды опытных реаниматологов, подготовленных к ведению новорожденных с СХОР в состоянии метаболической декомпенсации.

Выводы. Несмотря на некоторые особенности оказания медицинской помощи при различных СХОР, профилактика и лечение метаболических кризисных состояний у новорожденных с нарушением обмена веществ не требуют специальных условий и могут быть проведены в отделении интенсивной терапии неонатологического или педиатрического профиля. Своевременное выявление СХОР и назначение специфической терапии могут предупредить развитие острой метаболической декомпенсации и значительно улучшить прогноз в отношении жизни ребенка.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ; расширенный скрининг новорожденных; острая метаболическая декомпенсация; профилактика и лечение; детская смертность и инвалидность.

nosological spectrum of IMDs and non-specific symptoms, and on the other hand – with insufficiently informed state of physicians and their relatively low awareness in the scope of these rare diseases.

The purpose of this work is to provide brief information regarding the key clinical signs of the IMDs, to introduce physicians with the modern principles of IMDs management, to provide algorithms for treatment measures applied in Western European countries in case of receiving positive results of extended newborn screening or facing IMD manifestation.

Materials. Specific sections of this article are devoted to the main clinical features, manifestations and therapeutic measures for inherited disorders of Fatty acids oxidation, Organic acideмия/acidurias, aminoacidopathies, as well as for Urea cycle and Carbohydrate metabolism impairments.

Although certain differences exist in the strategies for the treatment of episodes of acute metabolic decompensation in children with specific IMDs associated with endogenous intoxication and defects in mitochondrial oxidation, general approaches to patient management are very similar and include: maintenance therapy, detoxification, administration of scavengers, supplementation of optimal amount of vitamins and cofactors, specific substitution therapy and diet therapy using special formulas. Immediate stop feeding with "toxic" nutrients such as natural proteins in case of aminoacids and organic acids metabolism disorders, fats – in case of fatty acids oxidation impairments, lactose (galactose) in case of the Galactosemia. Prescribe diet therapy which is based on specific formulas elaborated for specific IMDs.

Prevention and treatment of metabolic crisis in affected newborns with IMDs does not require special conditions and can be carried out in the usual intensive care unit of a neonatal or pediatric medical institutions. Ability to provide supportive therapy for newborns with life-threatening conditions should be considered as a critical issue while taking into account two points: availability of equipment for artificial lungs ventilation, maintenance of the heart muscle and intravenous infusions, as well as presence of well-trained resuscitation team to provide proper treatment for IMD-affected newborns in metabolic decompensation state.

Conclusions. Undoubtedly, an early detection of IMDs and urgent appointment of specific therapy may prevent the development of acute metabolic decompensation but most importantly improve significantly the prognosis of disease and the quality of child's life.

Key words: Inherited metabolic disorders; Extended newborn screening; Acute metabolic decompensation; Prophylaxis; Treatment; Infant mortality and disability.

Контактна інформація:

Знаменська Тетяна Костянтинівна – Д.мед.н., професор, заступник директора з перинатальної медицини ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", завідувачка відділу неонатології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", Президент Всеукраїнської Громадської організації "Асоціація неонатологів України" (м.Київ, Україна)
Контактна адреса: вул. Платона Майбороди, 8, м.Київ, 04050, Україна
Контактний телефон: +380674038120
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6507801010>

Контактная информация:

Знаменская Татьяна Константиновна – Д.мед.н., профессор, заместитель директора по перинатальной медицине ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", заведующий отделом неонатологии ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", Президент Всеукраинской общественной организации "Ассоциация неонатологов Украины" (г. Киев, Украина)
Контактный адрес: ул. Платона Майбороды, 4, г. Киев, 04050, Украина.
Контактный телефон: +380674038120.
e-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6507801010>

Contact Information:

Tetiana Znamenska - DM, Professor, Deputy Director for Perinatal Medicine SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Neonatology SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, President of the All-Ukrainian Public Organization "Association of Neonatologists of Ukraine" (Kyiv, Ukraine)
Contact address: P. Mayborody str., 8, Kyiv, 01011, Ukraine.
Contact phone: +380674038120
E-mail: tkznamenska@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5402-1622>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=6507801010>