



КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

Наследственные гипераммониемии в практике врача- педиатра

Никитина Н.В.

24 мая 2018

Определение

- **Первичная** гипераммониемия формируется при генетически детерминированной энзиматической недостаточности одного из ферментов цикла обмена мочевины
- **Вторичная** гипераммониемия с накоплением других токсичных метаболитов, кроме аммония, возникает при печеночной недостаточности как острой, хронической, так и декомпенсации цирроза.

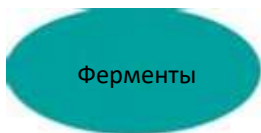
Болезни цикла образования мочевины и наследственные гипераммониемии

- Цикл мочевины – важнейший путь обезвреживания азотсодержащих продуктов распада белков, в том числе аммиака, в организме
- Группа метаболических нарушений с высоким риском летальных исходов
- Патогенез нарушений связан с накоплением аммиака и других промежуточных продуктов, обладающих нейротоксическим действием
- Многие случаи остаются не выявленными, дети умирают без окончательного диагноза, точная частота встречаемости не установлена
- Манифестация – в любом возрасте

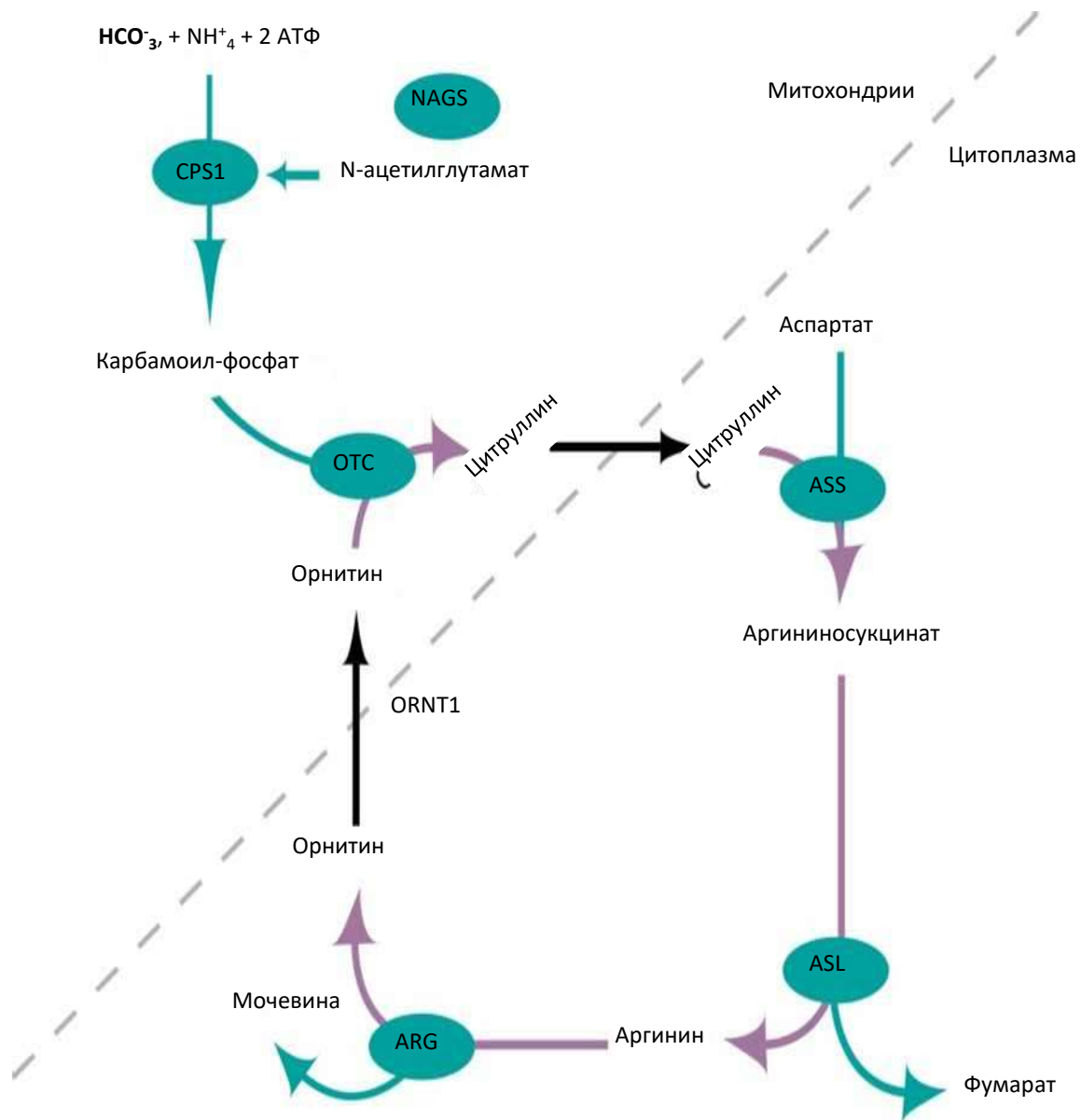
Болезни цикла синтеза мочевины и наследственные гипераммониемии

- Дефицит N-ацил глутамат синтетазы - редко NAGS
 - Дефицит карбамаил фосфат синтетазы (1:62000) CPS 1
 - Дефицит орнитинтранскарбамилазы (1:14000) OTC
 - Дефицит аргинин сукцинат синтетазы (цитруллинемия) (1:57000) ASS
 - Дефицит аргинин сукцинат лиазы (аргининянтарная ацидурия) (1:70000) ASL
 - Дефицит аргиназы (аргининемия) 1:350000 ARG
- Суммарная частота встречаемости составляет 1 случай на 10000-20000 новорожденных
- Тип наследования – аутосомно-рецессивный
- Недостаточность OTC – X-сцепленный рецессивный

Цикл мочевины



NAGS = N-ацетилглутамат-синтетаза.
CPS1 = карбамоилфосфат-синтетаза.
OTC = орнитин-транскарбамилаза.
ASS = аргининосукцинат-синтетаза.
ASL = аргининосукцинат-лиаза.
ARG = аргиназа



Определение концентрации аммония входит в диагностические стандарты гастроэнтеролога – стоимость анализа по ОМС стационарным анализатором составляет около 19 руб (по данным на 2018 г)

Портативный аммонийметр менее точен, но позволяет определить уровень аммония у постели больного за 3-4 минуты

Нормы:

- < 150 мкмоль/л (новорожденные)
- < 60 мкмоль/л (дети более старшего возраста)
- 2 единицы: мкмоль/л = мкг/дл x 0,59



Болезни цикла синтеза мочевины и наследственные гипераммониемии

- Начальные проявления в любом возрасте!
- Ранние симптомы часто являются неспецифическими.
- Зависимая от возраста симптоматика:
 - грудные дети;
 - старшие грудные дети и дети младшего дошкольного возраста;
 - подростки и взрослые.

Болезни цикла синтеза мочевины и наследственные гипераммониемии

- **Новорожденные:** быстро прогрессирующие симптомы в 1 день жизни после короткого «светлого» промежутка: летаргия, нарушение вскармливания, гипервентиляция, судороги, прогрессирующая энцефалопатия, кома, внутричерепные кровоизлияния
- **Младенческий и детский возраст:** нарушение развития, проблемы вскармливания, рвота, хроническая неврологическая симптоматика, эпизоды энцефалопатии с летаргией, атаксия, судороги
- **Подростки и взрослые:** хроническая неврологическая или психиатрическая симптоматика, нарушение поведения, эпизоды дезориентации, летаргия, психоз, повторные эпизоды энцефалопатии, обычно сочетающиеся с потреблением большого количества белка, катаболизмом или стрессом

Важно!

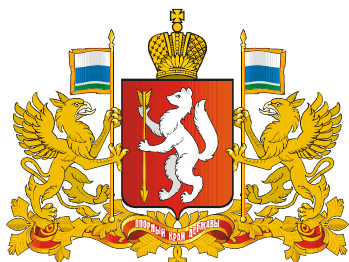
В каждом случае серьезного заболевания неясной этиологии у новорожденных или детей грудного возраста

(возможный сепсис/кровоизлияние в мозг)

Определение концентрации аммиака!

В случае нарушений сознания/ комы в любом возрасте

Определение концентрации аммиака!



ПРАВИТЕЛЬСТВО СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ПРИКАЗ от 10.11.15 г. № 1769-п

*О диагностике наследственных болезней обмена веществ у
детей методом
тандемной масс-спектрометрии
на территории Свердловской области*

- ✓ Определены показания для обследования детей методом ТМС
- ✓ Утвержден протокол обследования детей на НБО методом ТМС
- ✓ Перечень скринируемых заболеваний
- ✓ Формы бланков

Спектр скринируемых заболеваний:

Аминоацидопатии

- фенилкетонурия
- лейциноз
- тирозинемия I типа
- **цитруллинемия**
- гомоцистинурия
- **недостаточность орнитинтраскарбамилазы**
- гиперметионинемия
- некототическая гиперглицинемия
- **аргининемия**
- **недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы**

Органические ацидурии

- множественная карбоксилазная недостаточность
- недостаточность биотинидазы
- глутаровая ацидурия I типа
- изовалериановая ацидемия
- метилмалоновая ацидемия
- пропионовая ацидемия
- 3-метилкротонилглицинурия
- недостаточность синтетазы голокарбоксилаз

Нарушения окисления жирных кислот

- недостаточность среднецепочечной ацил-коэнзимА-дегидрогеназы
- Недостаточность митохондриального трифункционального белка
- Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-коэнзимА-дегидрогеназы
- недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы,
- первичная недостаточность карнитина/дефект транспорта карнитина
- недостаточность карнитинпальмитоилтрансферазы I и II типов
- недостаточность длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы
- недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы
- недостаточность бета-кетотиолазы
- недостаточность гидроксиметилглутарил-КоА-лиазы.

Важно!

- Для диагностики заболеваний тирозинемия 1 типа и Нарушение Цикла Мочевины достаточно позвонить по горячей линии и заказать курьерскую доставку на диагностику в МГНЦ РФ (г. Москва)

8-800-550-21-38

с 09.00 до 18.00

Экстренная терапия гипераммониемии

(Guidelines 2012)

- **Прекращение приема белка (максимум на 24 часа!)**
- **Обеспечение калориями - глюкоза/декстроза 10 % (жиры только после исключения нарушения β -окисления жирных кислот) для предотвращения катаболизма**
- **Назначение терапии первой линии**
 - **ВВ аргинин и акцепторы аммиака (scavengers), для выведения этого опасного для ЦНС яда**
 - **Карбамилглутамит, карнитин, витамин B12, биотин**
- **Гемофильтрация (гемодиализ) по показаниям**

Терапия хронического заболевания

- ❑ Низкобелковая диета
- ❑ Дополнительное назначение необходимых аминокислот (аргинин, цитруллин)
- ❑ Витаминно- и минералотерапия
- ❑ Препараты, связывающие и выводящие аммоний
- ❑ Профилактика инфекционных заболеваний и других стрессовых состояний

Трансплантация печени

- Единственный метод излечения нарушений цикла мочевины.
- Цель: отсутствие необходимости в диете, отсутствие риска соскальзывания
- Все нарушения цикла мочевины, проявляющиеся в неонатальном периоде, за исключением недостаточности NAGS (которую можно лечить достаточно эффективно)
- Старше 3 месяцев и > 5 кг массы тела — меньшее количество осложнений.
- Предпочтительно — до завершения первого года жизни.
- Отсутствие положительной динамики при уже развившемся неврологическом поражении.

Цитруллинемия, тип I

- Неонатальный скрининг: ↑↑↑ цитруллина – 2420 при норме до 56.5 мМ, повторно – 2840.
- Первичный осмотр в **10 дней** жизни, назначена смесь НАН Комфорт с низким содержанием белка. На момент осмотра клинических признаков метаболического криза не выявлено (стационар).
- Биообразцы крови и мочи исследованы в лаборатории НБО МГНЦ, РАМН. Заключение лаборатории НБО: диагноз цитруллинемия тип 1 подтвержден.
- Ребенок обследован в РДКБ, Москва. Выявлен высокий уровень аммиака в крови. Проведены консилиумы, определено лечение.
- В настоящее время получает малобелковые продукты питания, препарат Аммонапс для снижения уровня аммиака, биодобавку L-аргинин.

Захар



Недостаточность орнитинтранскарбамилазы

- Девочка от 1 беременности на фоне О-гестоза, ГБ 1 ст., СЗРП 1 ст. Ср.роды в 40 р/д, 3725г, 55см. Раннее развитие по возрасту
- С 9 мес. после вакцинации от гепатита –обильные рвоты до 20 раз в день, эпизоды слабости, вялости, госпитализирована с диагнозом Острый гепатит CMV-этиологии, в 1г.2 мес – вялость, отказ от еды – повторная госпитализация
- В ТМС – в 1г 2 мес– незначительное снижение концентрации орнитина, повторная ТМС через 2 недели– в норме.
- Ребенок направлен в 1, 5 года к генетику гепатологом в связи с синдромом цитолиза для исключения болезни Вильсона-Коновалова (церулоплазмин – нижняя граница нормы). Частые мутации в гене ATR7 не выявлены
- Лаборатория НБО МГНЦ Москва: исследование органических кислот мочи - повышение концентрации множества органических кислот, характерных для недостаточности орнитинтранскарбамилазы и др. нарушений цикла мочевины
- ДНК-диагностика : в гене OTC выявлена мутация с.482A>C в гетерозиготном состоянии. У матери пробанда данной мутации не обнаружено

Недостаточность орнитинтранскарбамиллазы

- Ребенок обследован в отделении медицинской генетики РДКБ, Москва
- Кровь на аммоний: 08.11.16 – 336
- 15.11.16 – 321
- 18.11.16 – 154 (прием Аммонапса)
- 22.11.16 – 76 Норма 80-110мг/дл
- Проведены 2 консилиума, определена дата повторной госпитализации в 2017 году.
- Рекомендовано:
- Аммонапс (4 фенилбутират натрия) не зарегистрирован на территории РФ постоянно пожизненно
- БАД L-Аргинин постоянно пожизненно
- Курсы Элькара, Коэнзима Q10, пантогам, магне В6

Недостаточность орнитинтранскарбамилазы

- Ген ОТС картирован на хромосоме X.
- Частота 1:14000 (наиболее частый дефект синтеза мочевины)
- Мужчины: тяжелая гипераммониемия, часто летальная
- Женщины: клиническая картина вариабельна, тяжелые проявления/энцефалопатия у 15-20%

Недостаточность орнитинтранскарбамилазы

- **4 беременность у жительницы Слободо-Туринского района. Монохориальная диамниотическая двойня, диссоциированное развитие плодов. ХФПН, субкомпенсированная. 3 преждевременные оперативные роды в НИИ ОММ 29.01.2018, 1 мальчик – 1810г, 2 – 2210. Ухудшение состояния в первые-вторые сутки жизни. Судороги, отсутствие сознания сначала у одного, затем второго ребенка. Кома.**
- **ТМС от 31.01. 2018 г– низкий уровень цитруллина у 1 ребенка, от 01.02.2018 г – повторно низкий уровень цитруллина у обоих детей**
- **Заподозрен диагноз НБО – нарушение цикла мочевины**
- **02.02.2018 – определение уровня аммиака крови – выше допустимых значений, определена гипераммониемия**

Недостаточность орнитинтранскарбамилазы

- Горячая линия по диагностике нарушений цикла мочевины и острой тирозинемии 8800 550 21 38
- 05.02.2018 г. биообразцы крови и мочи отправлены в лабораторию селективного скрининга МГНЦ РАМН/через КДЦ ОЗМР
- Органические кислоты мочи: резкое повышение концентрации оротовой кислоты, характерные для недостаточности орнитинтранскарбамилазы
- ДНК-диагностика: в экзоне 10 гена OTC обнаружена замена с.1039C>T(p.P347S) в гемизиготном состоянии, описанная в базе данных HGMD
- Диагноз: недостаточность орнитинтранскарбамилазы

СПАСИБО

ЗА

ВНИМАНИЕ !