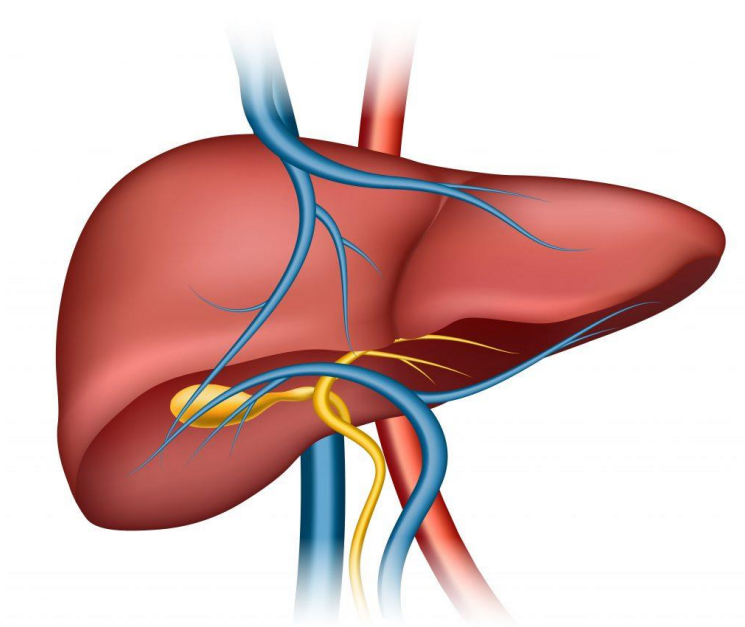


Дифференциальная диагностика острого поражения печени у новорожденных

Мамаева Е.А.

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Санкт-Петербург
13.03.2025



Острое поражение печени новорожденных= NEONATAL ACUTE LIVER FAILURE (NALF)

ОСТРО РАЗВИВАЮЩЕЕСЯ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНОЙ ДИСФУНКЦИИ
= АССОЦИИРОВАННАЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ КОАГУЛОПАТИЯ:

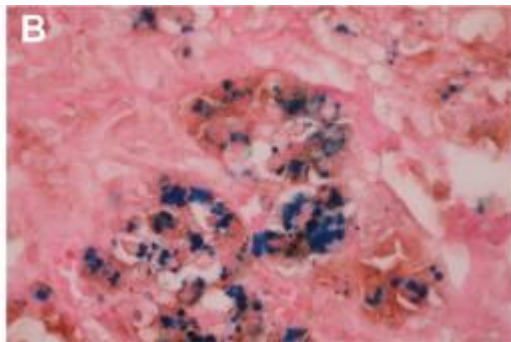
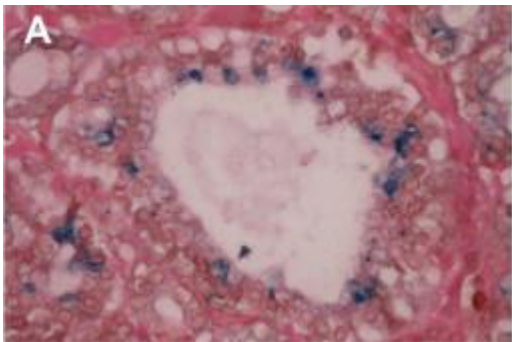
➡ Протромбиновое время > 20 секунд

➡ МНО $\geq 2(3)$

- ✓ Независимо от наличия печеночной энцефалопатии
- ✓ Состояние, не связанное с дефицитом витамина К
- ✓ Характеризуется высокой летальностью до 70%

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ

- Тяжелое поражение печени, ассоциированное с внепеченочным сидерозом у новорожденного
- **Клинический синдром:** поражение печени+ экстрапеченочный гемосидероз (поджелудочная железа, щитовидная железа, миокард, слюнные железы)
- Вторичный гемохроматоз ≠ наследственный гемохроматоз (OMIM 231100)
- Самая частая до 95% (не единственная!) причина неонатального гемохроматоза – гестационная аллоиммунная болезнь печени (GALD)



А. Гемосидерин в фолликулах щитовидной железы

В. Сидероз в ацинарных клетках поджелудочной железы

ПАТОГЕНЕЗ НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕМОХРОМАТОЗА (на примере GALD)

Трансплацентарный перенос материнских IgG антител (GALD)



Комплемент-опосредованный характер поражения печени плода: C5b-9 при ИГХ ?



Снижение уровня гепсидина:

нарушение потока железа через плаценту (увеличение поглощение плацентой железа)



Нарушение гомеостаза железа + сидероз внепеченочных тканей

1. Whittington, P.F. Gestational Alloimmune Liver Disease and Neonatal Hemochromatosis. *Semin. Liver Dis.* **2012**, *32*, 325–332.
2. Lopriore, E.; Mearin, M.L.; Oepkes, D.; Devlieger, R.; Whittington, P.F. Neonatal hemochromatosis: Management, outcome, and prevention. *Prenat. Diagn.* **2013**, *33*, 1221–1225.

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Гестационная аллоиммунная болезнь печени плода (GALD):

- Острое / подострое течение
- Хроническое течение / врожденный цирроз

95%

Вирусные гепатиты (парвовирус, ЦМВ, энтеровирусы и др.)

Наследственные болезни обмена:

- Галактоземия
- Тирозинемия 1 типа
- Нарушения цикла мочевины
- Дефекты β -окисления жирных кислот

2-5%

Митохондриальные гепатопатии: POLG1, DGUOK, MPV17, TWINKLE, TRMU и др.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Другие причины (моногенные синдромы и др.)

ГЕСТАЦИОННАЯ АЛЛОИММУННАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (GALD)

GALD ≠ НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ

В основе лежит – **материнско-фетальный аллоиммунный механизм**

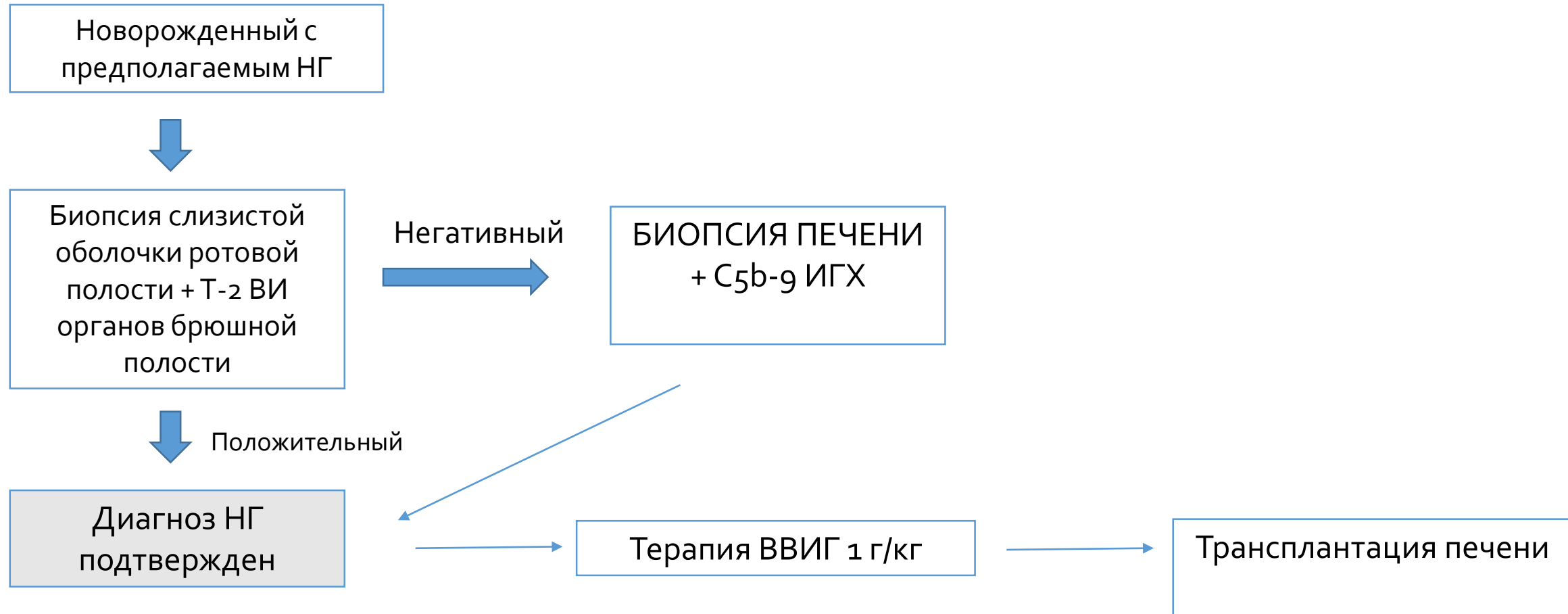
ДЕБЮТ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ:

первые часы жизни, реже от нескольких суток до недель

КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ:

- Гипогликемия, коагулопатия, гипоальбуминемия, желтуха (повышение прямой / непрямой фракции билирубина).
- АЛТ / АСТ: редко превышают 100 ед/л.
- Альфа-фетопротейн: > 80 000 ед/л
- Ферритин > **800 нг/мл (до 7000)** + низкий уровень трансферрина
- 10-15% - тяжелая тромбоцитопения !
- Отеки, олигурия

ГЕСТАЦИОННАЯ АЛЛОИММУННАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ (GALD) / подтверждение фенотипа неонатального гемохроматоза



Аntenатальная терапия с целью профилактики GALD

Риск рецидива при беременности, следующей за «беременностью с GALD» составляет около 90%!

Женщина, у которой родился ребенок с GALD должна получать лечение во всех последующих беременностях, чтобы предотвратить рецидив тяжелой GALD с неонатальным гемохроматозом.



1. Оценка содержания IgA с целью исключения дефицита IgA однократно при последующих беременностях.
2. Введение ВВИГ из расчета 1 г/кг с 14 недель беременности (расчет по весу на момент первого введения, в дальнейшем без изменений / максимальная доза – 60 г.):
14, 16, 18 недель => 1 раз в неделю минимум до 35 недель.

Питание новорожденных с GALD

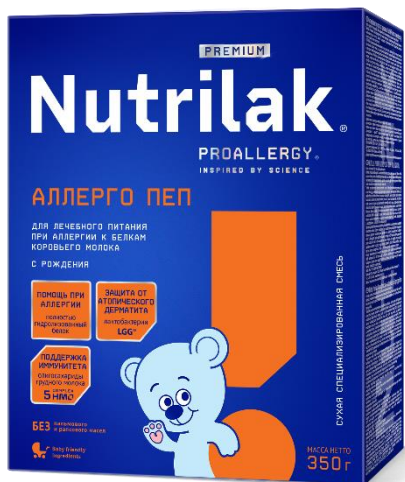
- Неадекватное питание – увеличение риска послеоперационных осложнений и смерти!
- Повышение потребности в энергии (до 150% от калоража здорового ребенка)
- Мальабсорбция жиров => увеличение потребности в среднецепочечных триглицеридах (СЦТ) до 30-70%
- Анорексия => адекватное потребление белка 2-2,5 г/кг/сут (гипераммониемия корректируется лактулозой и бензоатом натрия, не снижением уровня белка!)
- Мальабсорбция жирных кислот => дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К)
- Коррекция микроэлементов (по биохимическим анализам) => кальций, цинк, магний, селен

С марта 2025 г. НУТРИЛАК ПЕПТИДИ СЦТ разделится на 2 формулы



Нетяжелые кожные проявления

Гастроинтестинальные, смешанные формы средней тяжести



NUTRILAK ГАСТРО ПЕП

Эффективная диетотерапия пищевой аллергии с поддержкой иммунной системы



Клинические «фенотипы» наследственных болезней обмена печени у новорожденных

Острое поражение печени

- GALD
- *Тирозинемия 1 типа*
- *Нарушение цикла мочевины*
- *Дефекты β-окисления жирных кислот*
- Гликогеноз IV типа
- **Галактоземия (*входит в неонатальный скрининг РФ)**
- *Митохондриальные гепатопатии*

Хронический холестаз

- Недостаточность альфа-1-антитрипсина
- Болезнь Ниманна-Пика тип С
- Нарушение синтеза желчных кислот
- Прогрессирующий внутрипеченочный семейный холестаз
- Спектр синдрома Целльвегера

Гепатомегалия

- Гликогенозы
- Болезнь Вольмана
- Лизосомные болезни накопления

Плюс клиника неонатальной энцефалопатии

- *Нарушение цикла мочевины*
- Спектр синдрома Целльвегера
- *Наследственные болезни гликозилирования*
- *Синдромы истощения митохондриальной ДНК*

Классификация наследственных болезней обмена (Saudubray J.M., 2006)

I. Нарушение промежуточного метаболизма («интоксикационный фенотип»)

Аминоацидопатии (тирозинемия, галактоземия)

Органические ацидурии (метилмалоновая, пропионовая, изовалериановая и др.)

Врожденные нарушения цикла мочевины

Нарушение обмена металлов (болезнь Вильсона, Менкеса) + Порфирии

II. Нарушение энергетического метаболизма («энергетический фенотип»)

Переносчик энергетических молекул (GLUT1-дефицит)

Митохондриальные заболевания (дефекты β-окисление ЖК, митохондриальные гепатопатии)

Нарушение обмена гликогена, гликогенозы, нарушение глюконеогенеза

III. Нарушение метаболизма сложных молекул

Лизосомные болезни накопления

Пероксисомные заболевания / врожденные нарушения гликозилирования

Биохимические и инструментальные обследования 1й линии у новорожденных с острым поражением печени

1. Биохимический анализ крови:

АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, билирубин прямой + непрямой, КФК общая фракция, глюкоза.

2. Коагулограмма (МНО, протромбиновое время и др.)

3. ПЦР на вирусные гепатиты А, В, С, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1,2, Токсоплазма, Rubella, Парвовирус, группа Энтеровирусов

4. УЗИ органов брюшной полости, почек

5. ЭХО-КГ

Биохимические и инструментальные обследования 2й линии у новорожденных с острым поражением печени

1. КЩР + лактат
2. Аммоний
3. Анализ крови на ферритин
4. Альфа-фетопротеин
5. Триглицериды и холестерин
6. *Спектр аминокислот + ацилкарнитины (ТМС: сухие пятна крови) – возможен повторный забор* при условии нахождения ребенка на парентеральном питании*
7. *Органические кислоты мочи (пр. ↑ сукцинилацетона при тирозинемии 1 типа)*

Когда у новорожденного с клиникой острого поражения печени следует заподозрить НБО?

- Наличие «светлого промежутка» (для «интоксикационного» фенотипа НБО)
- Отягощенный семейный анамнез (смерти в неонатальном / раннем детском возрасте и др.) – 25% (большинство заболеваний имеют АР-тип наследования)
- Изменения КЩР в динамике: метаболический ацидоз (в т.ч. Лактат-ацидоз) / респираторный алкалоз
- Стойкая «не объяснимая» гиперлактатемия (лактат > 2,2 ммоль/л)
- Гипераммониемия (у новорожденных > 110 мкмоль/л)
- Стойкая гипогликемия
- Неврологическая симптоматика: вялое сосание, отказ от еды, диффузная мышечная гипотония, патологическая двигательная активность, неонатальные судороги
- Мультисистемность: поражение сразу «нескольких органов мишеней» (пр. сердце + печень + головной мозг)

Тирозинемия 1 типа

*Входит в расширенный неонатальный скрининг

АР-тип наследования

Патогенные варианты в гене FAN (кодирует фермент фумарилацетоацетазу)

Диагностика:

- Повышенное выделение сукцинилацетона с мочой – патогномоничный признак тирозинемии 1 типа
- ТМС (сухие пятна крови): повышение тирозина, метионина и фенилаланина
- Значительное повышение уровня АФП ($\approx 160\ 000$ нг/мл, норма < 1000 нг/мл для младенцев 1-3 месяца)

Клиническая картина тирозинемии 1 типа

- Острое поражение печени: дебют до 6 месяцев
- Потеря синтетической функции факторов свертывания
- Умеренное повышение трансаминаз
- Общий билирубин – может быть нормальным
- Запах «вареной капусты» / «гнилых грибов»
- Могут быть стойкие гипогликемии



- Быстрое прогрессирование: асцит, желтуха, желудочно-кишечные кровотечения

!!! Лечение нитизиноном (Орфудином[®]) следует начинать сразу после подтверждения диагноза.

Наследственные нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот = FAOD («энергетический» фенотип)

Органы «мишени»: скелетные мышцы, сердце, печень

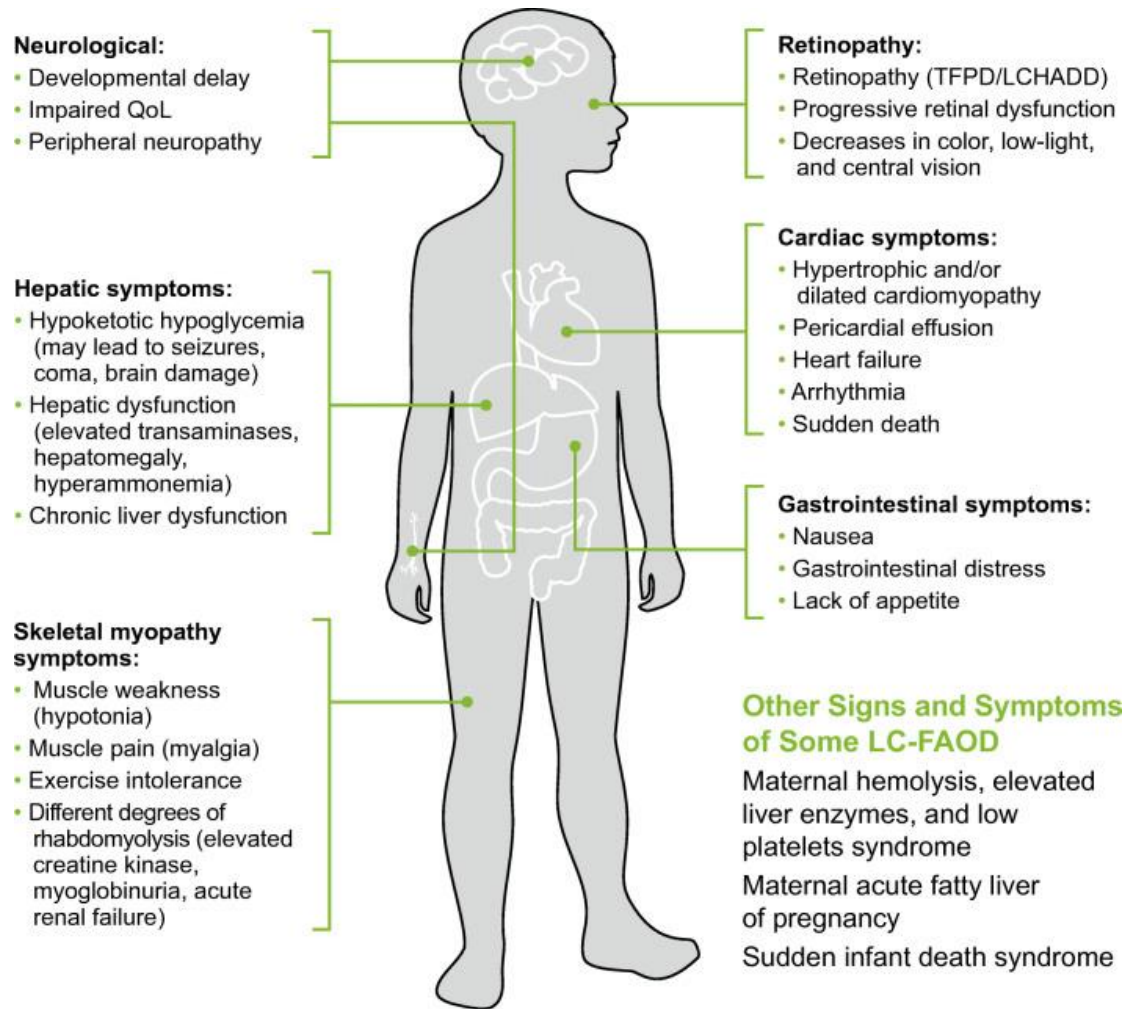
- 11 форм FAOD
- Суммарная частота: 1 на 9000 живых новорожденных
- По времени возникновения:
 - *Неонатальная (ранняя)*
 - Детская (инфантильная) с манифестацией в первые 2 года жизни
 - Поздняя (взрослая)

Наследственные нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот = FAOD («энергетический» фенотип)

Органы «мишени»: скелетные мышцы, сердце, печень

- 11 форм FAOD
- Суммарная частота: 1 на 9000 живых новорожденных
- По времени возникновения:
 - *Неонатальная (ранняя)*
 - Детская (инфантильная) с манифестацией в первые 2 года жизни
 - Поздняя (взрослая)

Клиническая картина FAOD

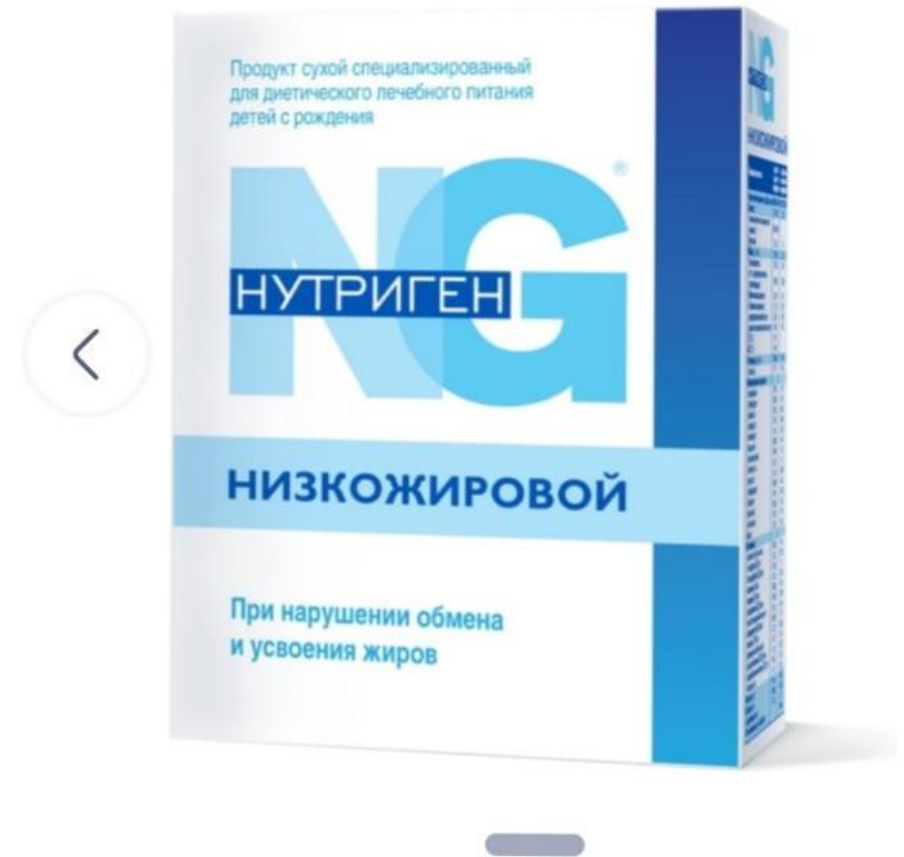


- Ведущий симптомокомплекс:
- Системная с поражением печени и сердца
- Печеночная
- Миопатическая

Основные симптомы, характерные для раннего дебюта:

- Угнетение сознания => сомноленция => кома
- **Гепатомегалия**
- Рвоты / частые обильные срыгивания
- Гипокетотическая гипогликемия
- **Кардиомиопатии (ГКМП / ДКМП со снижением фракции выброса) + нарушения сердечного ритма**
- Рея-подобные симптомы

- Нарушение митохондриального окисления длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD, VLCHAD, TFP deficiency)
- Мальабсорбция жиров вследствие врожденных холестатических заболеваний (атрезия внутрипеченочных желчных протоков) и др.



Нутриген Низкожировой

Нарушения цикла мочевины => первичная гипераммониемия

- Нарушения цикла мочевины: 7 различных дефектов (АР + 1 X-сцепленный, ОТС -дефицит)
- ОТС (орнитинтранскабамилазы дефицит) не входит в массовый скрининг!
- ОТС - самое частое заболевание из группы НЦМ / однако в скрининге видим снижение цитруллина
- Орган-мишень: головной мозг (повреждение глиальных клеток, повышение осмолярности => отек головного мозга) + печень

Клиническая картина

- Нормальные весо-ростовые показатели при рождении
- **Светлый промежуток:** от нескольких часов до нескольких дней
- **Острая энцефалопатия:** срыгивания, рвоты, отказ от еды, сонливость => кома, судороги, гипотермия
- Клинические признаки сепсиса
- Респираторные нарушения
- На ранних стадия **респираторный алкалоз**

Препараты связывающие аммоний:

- Натрия бензоат 250 мг/кг/сут в 3-4 приема
- Не назначаем / отменяем препараты вальпроевой кислоты



Безбелковый Нутриген:

зарегистрирован с возраста 1 года (114 ккал на 100 мл)



**Напиток сухой безбелковый
«НУТРИГЕН» со вкусом молока**

Митохондриальные гепатопатии

➔ *Болезни дыхательной цепи митохондрий (OXPHOS)*

Дефицит комплекса I (ACAD9)

Дефицит комплекса IV (SCO1)

Дефицит комплекса III (BCS1L)

Множественные комплексные дефициты



- Мультисистемность
- Неврологическая дисфункция
- Поражение почек, сердца
- **Лактат-ацидозы**
- Гипогликемия

➔ *Синдромы истощения митохондриальной ДНК:*

DGUOK, MPV17, RRM2B, C100RF2/Twinkle, SUCLG1, TRMU и POLG1

➔ Отсроченная печеночная недостаточность: болезнь Альперса (дефицит комплекса I, POLG1)

➔ Синдром Пирсона костномозгового-поджелудочного (делеция мтДНК)

➔ Митохондриальная нейроинтестинальная гепатопатия (MNGIE)

➔ Нейрогепатопатия (MPV17)

Рекомендации исследователей ChiLDReN

- Мультисистемность / присоединение «органов-мишеней» по мере прогрессирования заболевания
- Быстро прогрессирующая острое неонатальное поражение печени
- Стойкое повышение уровня лактата $> 2,5$ ммоль/л
- Лактат-ацидоз
- Соотношение лактат / пируват > 20 (особенно через час после кормления)
- Органические кислоты мочи – повышение уровня молочной кислоты (лактата в моче), повышение промежуточных продуктов цикла Кребса (сукцинат, фумарат, малат)

Доношенный мальчик, вес при рождении 2030 г., длина 45 см.



Манифестация заболевания: с рождения:

Персистирующий лактат-ацидоз

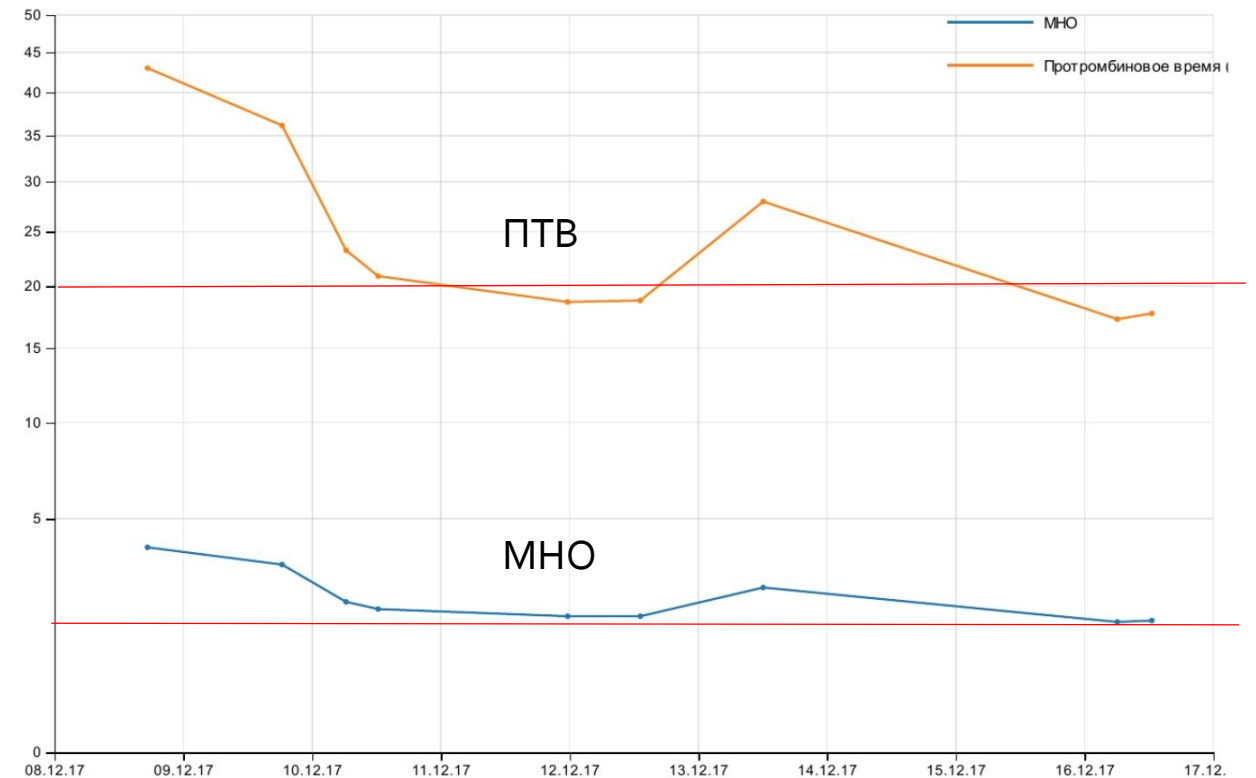
Неврологическая дисфункция: неонатальные судороги

По данным ЭЭГ-мониторинга: паттерн «вспышка-подавление»



КЩР: рН 7,19; ВЕ -18,2, лактат 26 ммоль/л

Аммоний: 105 => 92 => 98 мкмоль/л



Лактат с рождения > 10 ммоль/л

Летальный исход: на 20е сутки жизни.

Диагноз: синдром митохондриального истощения ДНК,
DGUOK-ассоциированное острое неонатальное поражение печени.

Неонатальный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (НГФЛ)

Частота встречаемости: 0,06 на 10 000 живых новорожденных

Активация и экстремальная дисрегуляция макрофагов и Т-клеток.

- Генетическое состояние (первичное/семейное)
- Вторичное по отношению к инфекции (наиболее частой инфекцией у новорожденных – ВПГ, реже ЦМВ, энтеровирусы и др.), злокачественным новообразованиям и тд.

Острое неонатальное поражение печени – может быть 1м признаком НГФЛ!!!

Неонатальный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

- Лихорадка
- Спленомегалия
- Бицитопения
- Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия
- Гемофагоцитоз

Основные критерии

5 из 8 критериев для диагностики

- Низкая / отсутствующая активность НК-клеток
- Гиперферритинемия
- Высокие уровни растворимых рецепторов к ИЛ-2

Дополнительные критерии

Balakumar N, Sendi P, Totapally BR. Epidemiology and Outcomes of Neonatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Front Pediatr. 2022 Apr 26;10:848004. doi: 10.3389/fped.2022.848004. PMID: 35558361; PMCID: PMC9090447.

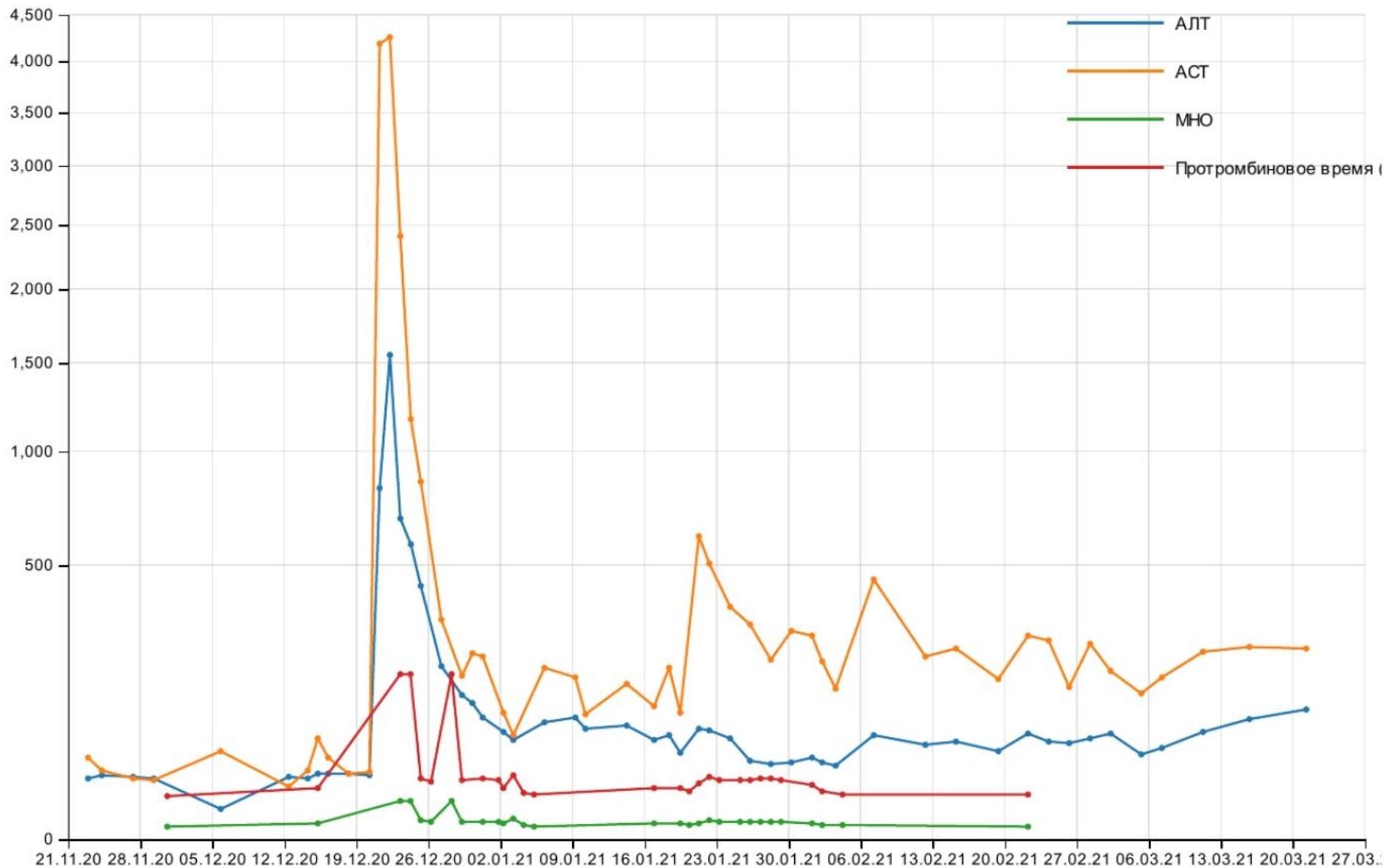
Другие причины острого неонатального поражения печени

- Младенческая печеночная недостаточность 1 типа (ILFS₁), патогенные мутации в гене LARS
- *LARS* кодирует цитозольную лейцин-тРНК-синтетазу, фермент, критически важный для включения лейцина во время синтеза белка.

Клиническая картина:

- ЗВУР
- Рецидивирующее острое поражение печени / «печеночная дисфункция» на фоне интеркуррентных инфекций
- Гипоальбуминемия
- Микроцитарная анемия
- Судороги

Недоношенный мальчик, 25 5/7 недель



Максимальные уровни:
АСТ – 4250 ед/л
АЛТ – 1550 ед/л
МНО – 10 => 2,27
РТ – 180 сек. => 24,9

Алгоритм дифференциальной диагностики острого неонатального поражения печени

1. Острое неонатальное поражение печени ?

МНО > 2(3), РТ > 20 сек.

2. Биохимический анализ крови
АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, альбумин, глюкоза, общая фракция КФК
+ ферритин, альфа-фетопротеин

3. Гипогликемия?

4. КЩР + лактат

Метаболический ацидоз

Лактат-ацидоз / стойкая гиперлактатемия

Респираторный алкалоз

ДА

5. Аммоний > 110 мкмоль/л,
при подозрении на НБО > 150 мкмоль/л

+ Гепатомегалия => исключаем дефекты β -окисления ЖК
! Проверяем органы-мишени: сердце (ЭХО-КГ + ЭКГ + тропонин)

Исключаем митохондриальные гепатопатии

Нарушения цикла мочевины, в тч ОТС-дефицит

6. ФЕНОТИП НЕОНАТАЛЬНОГО ГЕМОХРОМАТОЗА (NH)? – поиск GALD

Ферритин > 800 нг/мл, альфа-фетопротеин > 80 000 нг/мл

NH +

NH -



GALD-NH

- АЛТ, АСТ: 1-2 x N
- ГГТП +/-
- Тромбоцитопения +
- Ферритин: **800-7000**
- АФП: > 80 000 (до 300 000 нг/мл)
- Аммоний < 150-200 мкмоль/л
- Метаболического ацидоза НЕТ
- Лактат N

Тирозинемия 1 тип

- АЛТ, АСТ: 2-3 N
- Билирубин: 1-2 N
- Тромбоцитопения +/-
- Ферритин: 1-2N
- Гипогликемия +
- АФП: \approx 160 000 нг/мл
- Сукцинилацетон – патогномоничный признак!
- Запах «вареной капусты»
- Аммоний N

Классическая галактоземия

- АЛТ, АСТ – умеренно повышен
- Билирубин: >>>
- Гепатомегалия
- Сепсис (90% - E. coli)
- Катаракта на 1м году жизни у не леченных пациентов

Дефекты β -окисления ЖК

- АЛТ, АСТ: 4-5 x N
- ГГТП: 1-2 x N
- Ферритин: 1-2N
- АФП: < 80 000
- Гипогликемии +
- Поражение органов-мишеней: сердце, печень, головной мозг
- Метаболический ацидоз
- Гиперлактатемия
- Гипераммониемия!

НГФЛ

- АЛТ, АСТ: > 1000 ед/л
- Холестаз >>>
- Гепато / спленоомегалия
- **Ферритин > 20 000 нг/мл**
- АФП: < 80 000
- Метаболического ацидоза
НЕТ
- Лактат N
- Бицитопения

Митохондриальные гепатопатии

- Персистирующий лактат-ацидоз
- «Агрессивное» прогрессирующее нарастание клинических симптомов острого поражения печени
- Мультисистемность
- Соотношение лактат / пируват > 20

БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!