

## СПАДКОВІ ХВОРОБИ ОБМІНУ

Загородній М.П., доцент

Кафедра педіатрії з курсом медичної генетики, СумДУ

Спадкові хвороби обміну амінокислот після більш чи менш тривалого безсимптомного періоду майже завжди ведуть до порушення психомоторного, а нерідко, і фізичного розвитку дітей. У клінічній картині на перший план виступають наступні комбінації клінічних синдромів:

- розумова відсталість з патологією зору,
- розумова відсталість та судомний синдром,
- наявність розумової відсталості та ураження шкіри.
- наявність зміненого запаху та кольору сечі,
- ураження печінки та нервової системи,

Виділяють 4 типи аномалій обміну амінокислот:

1. Порушення, які супроводжуються підвищенням концентрації в крові і сечі (фенілкетонурія, гіпертирозинемія, гістидинемія, триптофанурія, гіперлізинемія тощо).
2. Порушення, які супроводжуються підвищенням виділення із сечею без змін вмісту в крові (гомоцистинурія, цистатіонінурія тощо).
3. Спадкові порушення транспорту амінокислот (цистинурія, гіперглїцинурія тощо).
4. Вторинні гіпераміноацидурії як результат вторинних тубулярних порушень.

Порушення обміну амінокислот приводить до органічних змін в головному мозку. Рання доклінічна діагностика можлива у випадку врахування таких ознак як черепно-лицьовий диморфізм, вроджена чи проявлена м'язова гіпотонія, судомний синдром, незвичайний запах сечі, відставання моторного розвитку, ангіоектазії, пігментні плями, зміни шкіри.

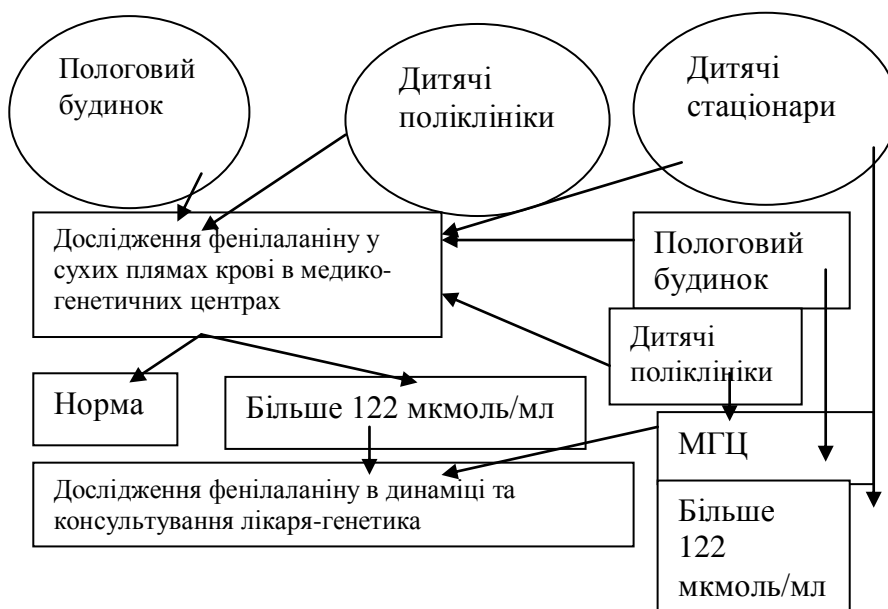
Знання перебігу цих порушень обміну амінокислот дає змогу забезпечити своєчасну діагностику та адекватну терапію.

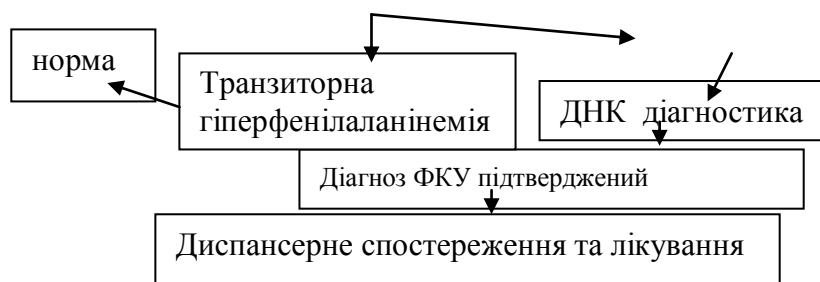
### Фенілкетонурія

Фенілкетонурія належить до аутосомно-рецесивного захворювання амінокислотного обміну, яке досить добре вивчене. Розроблені заходи щодо своєчасного виявлення цієї патології та профілактики інвалідності.

**Фенілкетонурія** як самостійна нозологія виділена Фелінгом у 1934 році. Прояви захворювання пов'язані з недостатністю печінкового ферменту фенілаланінгідроксилази. Доброякісні та стерті форми обумовлені мутаціями інших генів, які порушують обмін фенілаланіну. При фенілкетонурії в результаті нестачі ферменту порушується процес гідроксилювання фенілаланіну в тирозин, що зумовлює накопичення фенілаланіну (ФА) в крові, виділення великої кількості фенілпірровиноградної кислоти з сечею і, порушення формування мієлінової оболонки аксонів в ЦНС (в нормі вміст фенілаланіну крові 6,05-12,1 мкмоль/л, а при ФКУ підвищується в 20-60 разів). Лocus ФКУ знаходиться в 12 хромосомі. Частота ФКУ у більшості європейських держав складає 1:10000, хоча в деяких державах частіше (Туреччина 1:2600). В Україні частота складає 1:7000-8000. Для більшості сімей можлива молекулярно-генетична пренатальна діагностика для виявлення гетерозигот (1% популяції населення складають гетерозиготи). Діти з ФКУ народжуються здоровими, але в перші тижні після народження, в зв'язку з надходженням фенілаланіну з молоком матері, розвиваються клінічні прояви: підвищена збудливість, гіперрефлексія, підвищений тонус м'язів, тремор, судомні епілептиформні напади (у половини дітей), характерний мишачий запах. У першу чергу діти починають втрачати нервово-психічні навички, що уже сформувалися. Надалі відмічається відставання в розвитку. Розвивається розумова відсталість, мікроцефалія. Діти з легкою формою говорити починають лише в 3 – 4 роки. Майже завжди спостерігається психомоторне збудження з випадками неадекватного викрикування, сміху, стереотипних рухів, імпульсивних дій, іноді агресивного характеру. У третини дітей спостерігається підвищення м'язового тону, атетоз та гіперкінези. У деяких дітей відмічаються церебральні паралічі. Після введення прикорму у дітей розвивається екзема. Часто наявні вроджені вади розвитку (вади серця, порушення формування скелету, незрощення м'язого піднебіння, дрібні дисгенезії (деформації вušних раковин, виступаюча вперед нижня щелепа, дисплазія обличчя) та ін. Оскільки порушення обміну фенілаланіну приводить до зниження тирозину, то одним із проявів ФКУ є порушення утворення меланіну, через це відмічається зменшена пігментація шкіри та волосся, рудужки очей. При відсутності лікування розумова відсталість досягає ступеня ідіотії.

#### Організація та алгоритм діагностики ФКУ





МГЦ – медико-генетичний центр.

Діагноз ФКУ виставляється на основі клінічної картини і результатів біохімічного обстеження сечі (фенілпіривиноградна кислота) чи крові (фенілаланінемія).

Програма диспансерного спостереження включає регулярний контроль рівня ФА в крові, систематичну оцінку соматичного, неврологічного та психічного статусу, ультразвукове спостереження за станом внутрішніх органів, лабораторний контроль показників крові, ДНК-діагностику для визначення характеру мутації, електрофізіологічні методи дослідження тощо.

#### Схема обстеження дитини, хворої на ФКУ:

Захід	Вік дитини			
	до 1-го року	1-3 роки	3-5 років	Більше 5 років
Консультація генетика	Кожні 3 місяці	Кожних 4 місяці	Кожних 6 місяців	1 раз на рік
Консультація дієтолога	2 рази на тиждень	2 рази на тиждень	2 рази на місяць	1 раз на рік
Аналіз крові на ФА	1 раз на два тижні	2 рази на місяць	1 раз на місяць	1 раз на 6 місяців
Консультація психолога	Кожних 3 місяці	Кожних 3 місяці	Щороку	Щороку
Клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі	1 раз на півроку	1 раз на півроку	Щороку	Щороку
Біохімічний аналіз крові з дослідженням функції печінки, нирок	Щороку			
Електроенцефалограма	Щороку			
Ультразвукове дослідження внутрішніх органів	Щороку			

Рання діагностика ФКУ (до 2-місячного віку) та профілактичне лікування (харчування безфенілаланіновою дієтою, наприклад, сумішами: “Берлофен”, “Феніл-Фрі”, “Афенілак”, “Лофеналак”, “Тетрафен”, “Аналог-ХР” “Максамум-ХР”, “Максамайд-ХР”) попереджують розвиток клінічної картини хвороби. Безфенілаланінові суміші хворим видаються безкоштовно через обласні управління охорони здоров’я. Білок в раціоні дітей становить 20-22% від вікової фізіологічної норми. Недостатня кількість поповнюється за рахунок вище зазначених сумішей. При цьому необхідно враховувати і фенілаланін, який міститься в суміші. Загальна кількість вуглеводнів у раціоні хворої дитини повинна покривати 50-60% загальної калорійності їжі (овочі, фрукти, соки, цукор, крохмаль). Суміш амінокислот та гідролізати білка вводять до раціону поступово. Початкові дози становлять 1/3-1/5 добової кількості препарату. До добової норми ці суміші доводять протягом тижня. Водночас в раціоні зменшують кількість білка природних продуктів. Дітям першого року життя гідролізат білка дається при кожному прийманні їжі, а старшим одного року – двічі на день. При захворюваннях дітей доза гідролізату зменшується або навіть повністю виключається на 1-3 дні. Гідролізат білків, що дається дітям, розводиться кип’яченою водою. У харчуванні дітей старшого віку використовують спеціальні безбілкові продукти, створені на основі пшеничного чи кукурудзяного крохмалю (безбілкові макарони, саго, безбілковий хліб та кондитерські вироби). Кількість жиру дітям збільшують на 10%. Для дієтичної корекції хворих на ФКУ дітей та дорослих використовують таблетки Аврнілу (препарат містить 500 мг амінокислот, збагачений вітамінами та мікроелементами). Препарат використовуються по 1 таблетці за три чи більше прийомів під час їжі.

У 6-8 років хворі уже не потребують спеціальної дієти. Для дітей старше 7 років використовуються для корекції харчування таблетки прекунілу (PreKUnil), які складаються із всіх незамінних амінокислот. Використовуються по 1 таблетці три чи більше разів під час їжі. Дітям старшим 8 років використовуються для дієтичної корекції НеоФЕ (амінокислотна добавка, яка складається із незамінних амінокислот). Одна таблетка містить 500 мг амінокислот.

Діти з фенілкетонурією знаходяться на диспансерному обліку у сімейного лікаря чи педіатра, дитячого невролога.

**Гістидинемія** – спадкове порушення обміну гістидину, обумовлене відсутністю чи недостатньою активністю гістидидази. Тип спадкування аутосомно – рецесивний. У результаті блоку ферменту в організмі здійснюється накопичення

гістидину (норма до 2,12 мг/100мл) та його похідних (імідазолпіровиноградної, імідазолцтової і імідазолмолочної кислот) та зниження концентрації уроканінової, глютамінової та інших кислот. Захворювання зустрічається досить рідко (1:10000 до 1:11000).

Для хворих гістидинемією характерне світле волосся, голубі очі. У клініці на перше місце виступають ураження нервової системи у вигляді зниження інтелекту (IQ 22-59 од), порушення мови, зміни біоенергетичної активності мозку та судоми. Інколи виявляється гідроцефалія, зміни м'язового тону (гіпертонія чи гіпотонія), спастичні парези та паралічі, мозжечкова атаксія, тремор. В ряді випадків захворювання супроводжується анемією, патологією нирок та кісткової системи, аномаліями розвитку. Діти з гістидинемією при нормальному психічному розвитку відрізняються емоційною лабільністю, агресивністю та іншими формами порушення поведінки. Розумова відсталість при гістидинемії не така груба, як при ФКУ. Патологоанатомічна картина при гістидинемії характеризується дилатацією III шлуночка мозку внаслідок атрофічних змін у ділянці таламуса, наявністю демієлінізації, змінами будови мітохондрій, вираженим астрогліозом.

Діагностика гістидинемії проводиться на основі клініки та визначення рівня гістидину в крові (в 3-10 разів вище від норми) та інших біологічних рідинах (в лікворі). Відмічено, що майже у половини хворих на гістидинемією позитивна проба Феллінга, хоча різко позитивні проби на ФКУ зустрічаються рідко. Підтверджується діагноз визначенням активності гістидидази в роговому шарі шкіри чи печінці. Крім того, у цих дітей підвищений рівень в крові та сечі аланіну, низький рівень в крові серотоніну. Використовують для діагностики пробу з пероральним навантаженням гістидином (100 мг хлориду L-гістидину на 1 кг маси дитини в суміші з фруктовим соком з визначенням рівня в сечі до навантаження та через 1, 2, 4, 6, 24 години після навантаження).

Лікування: бідна на білок дієта із низьким рівнем гістидину (16-34 мг/кг).

### **Спадкові дефекти обміну вуглеводів**

В організмі людини дисахариди і полісахариди підлягають розщепленню в шлунково-кишковому тракті до моносахаридів. Галактоза перетворюється в глюкозу в печінці і еритроцитах. Частково галактоза використовується організмом для побудови цереброзидів. З ростом дитини в харчуванні лактоза поступається місцем крохмалю та сахарозі. Метаболізм лактози та галактози знижується, особливо у дорослих. У регуляції вуглеводного обміну важливе місце займають інсулін, глюкагон, адреналін, тироксин, глюкокортикоїди, соматотропний гормон. У багатьох новонароджених, особливо у недоношених в перші тижні життя, спостерігається фізіологічна галактозурия. При навантаженні галактозою у них розвивається гіперглікемія (у дорослих – гіпоглікемія).

*Для оцінки стану вуглеводного обміну в клініці широко використовується дослідження глікемічної кривої після навантаження глюкозою. При цьому бажано одночасно аналізувати погодинні порції сечі на цукор.*

Несвоєчасна діагностика спадкових порушень вуглеводного обміну у дітей призводить до значних порушень у них обміну речовин, призначення неадекватного лікування і навіть смерті.

Основним методом лікування порушень вуглеводного обміну є дієтотерапія. Вона включає в себе як зменшення введення в раціон продуктів, обмін яких порушений, так і введення додатково деяких продуктів, які покращують обмін.

### **Порушення вуглеводного обміну у дітей**

**Галактоземія** успадковується за аутосомно-рецесивним типом (як класична, так і Дюарте та негритянський тип). Описана Reus в 1908 році, а сам дефект ферменту встановлений в 1956 році Kalkar та Jessebaber. Частота галактоземії коливається від 1:18000 до 1:187000. Останні дані дослідження свідчать, що галактоземія зустрічається не рідше спадкових аномалій амінокислотного обміну. За частотою галактоземія займає друге місце після фенілкетонурії. Частота гетерозиготного носійства гена класичної галактоземії складає близько 1%, варіанта Дюарте 10%. У хворих на галактоземію відмічається відсутність або значне зниження ферменту галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази, що приводить до накопичення в крові та тканинах галактози та токсичного галактозо-1-фосфату. Збільшення кількості галактози спостерігається також в спинномозковій рідині, сечі. Відмічається ураження печінки, мозку, нирок, розвивається катаракта, жовтяниця, гепатомегалія, диспепсія, можливе відставання розумового розвитку. В усіх померлих дітей із галактоземією в органах виявлено відкладення галактозо-1-фосфату, в печінці – жирову дистрофію, некроз, цироз.

У першу добу після народження дитина виглядає здоровою. Зазвичай клініка захворювання проявляються через кілька днів (2-3 доба життя) після вживання грудного молока (блювання, пронос, схуднення, дитина відмовляється від груді, з'являється жовтяниця). Наростає адинамія, арефлексія, згасають рефлекси періоду новонародженості. Рано з'являється та довго триває жовтяниця різного ступеня важкості. Швидко розвивається гепатомегалія, цироз печінки, збільшується живіт (асцит). Для важкої форми характерна гіпоглікемія, гіпокаліємія, ацидоз та порушення всіх функцій печінки. Диспепсичні явища ведуть до дистрофії, порушення психомоторного розвитку і можуть бути причиною смерті. У випадку галактоземії середнього ступеня важкості відмічається жовтяниця, блювання, відставання у фізичному та психічному розвитку, гепатомегалія, розвивається асцит, катаракта, дистрофія. Легкі форми випадково виявляються у сім'ях, де є хворі на галактоземію (галактозурия, протеїнурия, гіперацидурия, ступінь яких залежить від клінічної форми захворювання).

Діагноз захворювання не завжди виставляється своєчасно. Діти лікуються у відділеннях з помилковими діагнозами: сепсис, міліарний цироз печінки, гострі розлади харчування, затяжна жовтяниця новонароджених. Диференціальну діагностику галактоземії необхідно проводити також з гемолітичною хворобою новонароджених, цитомегалією, вродженим токсоплазмозом, спадковими гіпербілірубінеміями (наприклад Крігlera-Найяра), гангіозидами.

Для діагностики галактоземії використовують визначення глюкози крові ферментативним методом з використанням глюкозооксидази чи за допомогою реакції ортогалуїдином або антроном. Для уточнення використовується проба Бенедикта на редуючій субстанції в сечі, мікробіологічний тест з допомогою мутанта кишкової палички ДГ-73. Рівень галактози крові перевищує 10 мг/л, а в сечі 20 мг/л.

На другому етапі використовується хроматографія вуглеводів на тонкому шарі силікагелю, визначення активності галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази (за Вельтищевим Ю.С.), визначення утилізації галактози еритроцитами дитини (метод Tada із співав.).

Лікування треба розпочинати якомога раніше. Діти повинні до 3 років одержувати їжу без лактози (мигдальне чи соєве молоко), згодом їм додають екстракти овочів та м'яса, білкові гідролізати, які не містять лактози. Рано вводяться прикорми,

які містять овочі, м'ясо, яйця, різноманітні крупи. Наявні відомості про сприятливий вплив оротової кислоти. Одночасно проводиться симптоматичне лікування та призначення великих доз вітамінів.

Диспансеризація дітей із галактоземією включає: щоденне зважування та щомісячне визначення зросту (до 6 міс), щомісячне консультування невролога, якщо нема приводу для спеціального неврологічного спостереження, щоквартальне консультування окулістом, щотижневе проведення проби Бенедикта, визначення вмісту галактози в крові (2 рази в місяць, а з 3 місяців – щомісячно, протягом перших 6 місяців життя – клінічний аналіз крові та сечі, щомісячне визначення рівня білірубину крові та щоквартальне проведення біохімічних обстежень (білок та його фракції, активність трансаміназ, електроліти). Клініку галактоземії викликає також недостатність галактокінази, що успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Лікування – виключення із меню молока.

**Фруктоземія** (непереносимість фруктози) – захворювання, при якому організм не в змозі повноцінно засвоювати фруктозу і певна її кількість (10-20%) виділяється із сечею (фруктозурія). Частота захворювання 1:130000, тип успадкування – аутосомно-рецесивний.

В основі захворювання лежить недостатність фруктозо-1-фосфаталядолази, що призводить до накопичення фруктози в крові та виділення її із сечею. Частіше хворіють хлопчики. Клініка захворювання зумовлена накопиченням в крові фруктозо-1-фосфату при недостатності ферменту фруктокінази. При вживанні фруктози у цих хворих настає гіпоглікемія (блокування фосфоглюкомутази та порушення гліколізу).

Захворювання проявляється з моменту вживання дітьми соків, фруктів, молочних сумішей. При цьому з'являється блювання, анорексія, розвивається тяжка гіпотрофія, уповільнюється ріст. Відмічається блідість, кволість, збільшення печінки, а зрідка і селезінки, інколи розвивається жовтяниця. У сечі хворих - альбумінурія, гіпераміноацидурія. У дітей старшого віку можливі гіпоглікемічні стани після вживання фруктів (різка блідість, кволість, пітливість, артеріальна гіпотензія, блювання, втрата свідомості, судоми, виражена гіпоглікемія). Катаракти при фруктоземії не буває, розумовий розвиток не страждає. З віком стан дітей покращується і вони можуть вживати незначну кількість фруктів без проявів непереносимості. Прогноз залежить від важкості проявів. При легких формах – сприятливий.

Лікування складається із дієтотерапії (виключення продуктів, які містять фруктозу). В їжу використовують молоко та молочні продукти, яйця, жири, злаки.

**Непереносимість лактози** – спадкова патологія обміну речовин, обумовлена недостатністю лактази, при якій організм не може повноцінно засвоювати лактозу. Розпад лактози при дефіциті лактази призводить до підвищення осмотичного тиску в кишечнику та появи проносу.

Симптоми захворювання проявляються з перших днів життя при вживанні молока. У дитини з'являються рідкі випорожнення, метеоризм, розвивається екзикоз, гіпотрофія. Диспепсія, яка виникає, не піддається стандартному лікуванню. Приєднується інτερкурентна інфекція. У сечі таких дітей визначається лактозурія, гіпераміноацидурія. Захворювання має важкий перебіг і призводить до гіпотрофії, що не піддається стандартному лікуванню, а потім і смерті. При своєчасно встановленому діагнозі – прогноз сприятливий.

Лікування - виключення лактози з харчування дитини (безлактозні суміші). Молоко замінюється мигдалевим чи соєвим. Галактозу та глюкозу також включаємо в меню – вони переносяться добре.

**Непереносимість сахарози** - вроджена патологія, яка характеризується недостатністю чи відсутністю сахарози, в результаті чого в кишечнику зростає концентрація сахарози. При цьому виникає бродіння, посилюється перистальтика та слиноутворення. Захворювання проявляється при переході на штучне чи змішане вигодовування (вживання сахарози) із молочними сумішами чи соками. Розвивається пронос, який не піддається стандартному лікуванню.

Випорожнення типові для диспепсії, розвивається гіпотрофія, анемія, гіповітамінози. При призначенні дієти з виключенням сахарози та декстриномальтози настає видужання на 10-12 день.

**Глікогеноз** або глікогенна хвороба досить поширена та складна за характером ферментних порушень група захворювань. Частота захворювання 1:40000. За клінічними ознаками виділяють печінкову, м'язову, генералізовану форми. Характерним симптомом для всіх форм хвороби є накопичення глікогену в різних органах і тканинах (печінка, м'язи, нирки, міокард та ін). При деяких формах порушений синтез глікогену, а при інших вроджений дефіцит ферментів (глюкозо-6-фосфатази, аміло-1,6-глюкозидази, міофосфарилази та ін.), які беруть участь в утилізації глікогену. У клініці захворювання на перше місце виступають порушення тих органів, в яких переважно накопичується глікоген. Характерним для всіх форм є відставання в зрості з перших місяців життя. Для печінкової форми характерний початок захворювання у 8-9 місяців з приступів гіпоглікемії, втрати свідомості, клонічними судомами кінцівок. При цьому різко збільшена печінка. Типовий зовнішній вигляд хворих: маленький зріст, великий живіт, лялькове обличчя. Клінічні прояви м'язової форми з'являються в 7-10 років. М'язова кволість при цьому прогресує. Прогноз захворювання досить сприятливий. Для генералізованої форми характерний дефіцит альфа-глюкозидази. При хворобі Гірке, Херса часто відмічається ожиріння, збільшення живота, нанізм. Інтелект, розвиток мови, моторно-статичні функції не порушуються. Хоча при накопиченні глікогену у м'язах та нервовій системі може спостерігатися відставання в моториці та порушення інтелекту. При хворобі Гірке, Херса відмічається значне збільшення печінки. При цьому функція печінки не порушена, селезінка не збільшена, що важливо для диференційної діагностики з цирозом печінки. Як правило, спостерігається анемія, збільшена кількість дегенеративних форм тромбоцитів. У багатьох хворих спостерігається блювання з раннього віку, ацетонурия без глюкозурії, гіпоглікемічні кризи. При генералізованому глікогенозі (хвороба Помпе) характерні зміни в серці – розширення меж, тахікардія, глухість тонів, непостійний систолічний шум. Часто приєднуються ателектази легень, пневмонія. В залежності від дефіциту ферментів, виділяють 10 типів глікогенозів (1-хвороба Гірке, 2-Помпе, 3-Кори, IV-Андерсена, V-Мак-Ардія, VI-Херса, VII-Томсона, VIII-Таруї, IX-Хага, X-дефіцит протеїнкінази). Діагноз підтверджується проведенням біопсії різних органів та тканин з визначенням у них глікогену та активності ферментів. Важливе значення в діагностиці має: визначення гіпоглікемії натще, ацетонурії без глюкозурії та вивчення глікемічних кривих (глікемічні криві після навантаження глюкозою не мають відхилень від норми, а після навантаження адреналіном вони пласкі). Глікогеноз необхідно диференціювати з вродженим сифілісом, токсоплазмозом, цитомегалією, хворобою Гоше, Німана-Піка, пухлинами печінки.

Прогноз при глікогенозі серйозний. Причиною смерті хворих є інτερкурентні захворювання, серцева та ниркова недостатність.

Лікування: використовують анаболічні стероїди, симптоматичну терапію.

### Спадкові пігментні гепатози

У практиці лікаря важливе значення мають спадкові захворювання з порушенням пігментного обміну. У періоді новонародженості перед лікарем стоїть завдання проведення диференційного діагнозу захворювань, основним симптомом яких є жовтяниця. Від правильно встановленого діагнозу залежить адекватність призначеного лікування. Серед цих хвороб важливе місце займають пігментні гепатози.

**Синдром Кріглера-Найяра** – це спадкова ферментодфіцитна жовтяниця з високим рівнем некон'югованого білірубину і частим ураженням ЦНС. Захворювання зустрічається рідко. В основі гіпербілірубінемії лежить повна відсутність (перший варіант, успадковується за аутосомно - рецесивним типом) чи значна недостатність глюкуронілтрансферази (другий вид, успадковується за аутосомно-домінантним типом (тип Аріаса). При першому варіанті введення фенобарбіталу не ефективне, а при другому – настає значне зниження білірубінемії. При цьому захворюванні в результаті нестачі ферменту глюкоронілтрансферази настає нездатність гепатоцитів кон'югувати вільний білірубін із глюкуроновими кислотами.

У клінічній картині захворювання домінує жовтяниця і важкі неврологічні порушення, що проявляються симптомами так званої ядерної жовтяниці (тонічні і клоніко - тонічні судоми, опістотонус, окорохові розлади). Жовтяниця проявляється в перші години чи дні після народження і зберігається протягом всього життя, зростає в інтенсивності. Сеча спочатку світла, випорожнення дещо знебарвлені. Печінка та селезінка не збільшені. Ознаки анемії і підвищеного гемолізу відсутні. Рівень білірубину коливається в межах 371-513 мкмоль/л і представлений винятково некон'югованою фракцією. Диференціальна діагностика проводиться із гемолітичними жовтяницями, синдромом Жильбера, з транзиторною гіпербілірубінемією Люція-Аріаса (після припинення на 3 дні грудного вигодовування настає зниження рівня білірубину).

Діагностичний алгоритм спадкових гіпербілірубінемій складається з вирішення трьох основних завдань:

- 1) визначення типу гіпербілірубінемії – кон'югована або некон'югована;
- 2) при некон'югованій гіпербілірубінемії визначалась етіологія захворювання;
- 3) при кон'югованій гіпербілірубінемії проводився диференційний діагноз між холестазом або печінково-клітинною патологією.

У вирішенні цих завдань використовуються:

- дані анамнезу: спадкова обтяженість – наявність в анамнезі батьків або старших дітей жовтяниці, наявність у старших дітей у родині хронічних хвороб печінки, муковісцидозу, галактоземії, тирозинемії, синдрому Кріглера-Найяра, дефіциту альфа-трипсину; невідомі хвороби матері під час вагітності дозволяють думати про вроджені інфекції; приймання ліків, що конкурують за зв'язок з альбуміном;

- визначення загального рівня білірубину у сироватці крові, що дозволяє судити про поглинальну, метаболічну (кон'югація) і екскреторну функцію печінки; а також розподіл кон'югованої та некон'югованої фракції;

- при виявленні некон'югованої гіпербілірубінемії визначається рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів, осмотична стійкість еритроцитів, ефективність еритропоезу для виключення гемолітичної жовтяниці;

- визначення активності ферментів сироватки крові (аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, бета - глутамілтрансфераза для виявлення синдрому цитолізу);

- визначення підвищення активності лужної фосфатази, яке разом з рівнем бета - глутамілтрансферази може свідчити про наявність холестазу у дітей; ізольоване підвищення лужної фосфатази не вважалось достовірним, бо у дітей раннього віку підвищення цього показника може свідчити про порушення фосфорно-кальцієвого обміну;

- визначення рівня гормонів щитоподібної залози (трийодтиронін, тироксин), а також рівня тиреотропіну, для виключення вродженого гіпотиреозу;

- визначення рівня хлоридів поту та рівня еластази-1 в калі, що дозволяє виключити патологію зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (муковісцидоз);

- визначення серологічних маркерів вірусів гепатиту;

- визначення серологічних маркерів до цитомегаловірусу, токсоплазмозу, вірусу звичайного герпесу, вірусу Епштейна-

Барр;

- визначення ДНК збудника методом полімеразної ланцюгової реакції за наявності синдрому цитолізу та знаходження маркерів інфекцій;

- стан жовчовивідних шляхів уточнюється ультрасонографією. Поряд з цим виключається патологія та наявність вогнищевих дефектів у печінці (абсцес, пухлина, кіста).

Лікування призначається в залежності від виду хвороби. У період новонародженості проводиться заміне переливання крові, сеанси гемосорбції, фенобарбітал, фототерапія. При першому типі захворювання лікування неефективне. При другому – призначається фенобарбітал в добовій дозі від 8 до 20 мг/кг курсами по 7-10 днів з перервою 1-2 тижні. Кращий ефект від внутрішньом'язового введення фенобарбіталу. Заміне переливання крові дітям старшим 1-2 місяців не проводиться, оскільки в цей період білірубін вже не має енцефалотоксичної дії.

**Синдроми Дубіна - Джонсона і Ротора** супроводжуються природженими порушеннями білірубінового обміну. Успадковуються за аутосомно - рецесивним типом. Основною ознакою є персистувальна або повторна жовтяниця. Гіпербілірубінемія є кон'югованою і не носить холестатичного характеру. При синдромі Дубіна - Джонсона спостерігається генетичний дефект транспортної системи екскреції кон'югованого білірубину в жовч. Спостерігається порушення захоплення і кон'югації білірубину. При синдромі Ротора дефект полягає у накопиченні білірубину в клітинах печінки. Гіпербілірубінемія має помірний характер (34-85 мкмоль/л). Виділення жовчних кислот не порушується, тому холестаз не розвивається. Трансамінази та рівень жовчних кислот знаходяться в межах норми. Диференційна діагностика неможлива без параклінічних досліджень. При синдромі Дубіна - Джонсона при холецистографії не візуалізується жовчний міхур (при синдромі Ротора – візуалізується). Синдроми мають різницю в екскреції сульфобромфталейну, 1-го та 2-го типів копропорфіринів, а також моно- і диглюкуронідних кон'югатів білірубину в сироватці. Найбільш достовірною в діагностиці є пункційна біопсія. Прогноз сприятливий, лікування не потрібне.

**Синдром Жильбера-Мейлентрахта** – спадкова гіпербілірубінемія, походження якої пов'язують з дефектом синусоїдальної мембрани гепатоциту, тобто з недостатністю абсорбції білірубину із плазми і, можливо, порушенням його

внутрішньоклітинного транспорту. Можливий також частковий дефіцит активності глюкуронілтрансферази. Хлопчики хворіють у 2-4 рази частіше, ніж дівчатка. Тип спадкування аутосомно-домінантний.

Клініка захворювання найчастіше проявляється в препубертатному та пубертатному періоді у вигляді іктеричності склер та непостійним світло-жовтим забарвленням шкіри. У 20-40% хворих наявні астено - вегетативні порушення у вигляді підвищеної втомлюваності, психоемоційної лабільності, пітливості. Інколи зустрічаються диспепсичні явища. Печінка виступає із підребер'я на 1,5-3 см у 10-20% хворих, селезінка не пальпується. Анемії немає. У хворих невисока гіпербілірубінемія (18-68 мкмоль/л), яка представлена в основному некон'югованою фракцією. Білірубінурія відсутня. Функція печінки за даними лабораторних тестів не порушена. При біопсії печінки – патологічні зміни відсутні.

Важливо своєчасно встановити діагноз, що дає змогу не призначати терапію.

Лікування проводиться в період загострення синдрому. Призначається фенобарбітал в дозі 3-5 мг/кг протягом 7-10 днів. Хворим не рекомендується призначати сульфаніламід, оксацилін, левоміцетин, тетрацикліни, саліцилати, стероїдні гормони. Прогноз сприятливий.