

Наследственные болезни обмена веществ

НБО – обширный класс редких моногенных болезней, суммарная частота которых высока (не менее чем 1:5000 живых новорожденных). Многие из НБО поддаются лечению. Для некоторых возможно полная клиническая коррекция.

Наследственные болезни обмена веществ

- Клинические симптомы, как правило, не специфичны
- Эпизоды метаболических кризов приводят к необратимым неврологическим нарушениям
- Ранняя диагностика необходима для более эффективного лечения
- Биохимические маркеры заболевания выявляются на доклинической стадии

Показания к проведению биохимического скрининга

- Неясные и затяжные формы желтухи у детей в период новорожденности и первых месяцев жизни
- Хронические расстройства пищеварения неинфекционной природы: диаррея, рвота, гепатоспленомегалия, трудности кормления, цирроз печени.
- Аномалии развития скелета нерахитического происхождения: дизостоз, нарушения походки, задержка физического развития, различные формы гипотрофии, которые не устраняются коррекцией питания.

продолжение

- Нарушения речи (алалия, дислексия)
- Нарушения органа зрения : снижение остроты зрения, вывих или подвывих хрусталика, катаракта, помутнение роговицы, нистагм.
- Снижение слуха или полная глухота
- Ацидоз, алкалоз, кетоз, гипергликемия, кома, анемия (сфероцитарная и несфероцитарная), аномалия развития наружных половых органов.
- Дефекты поведения, двигательная расторможенность, мышечная гипотония и гиперрефлексия.

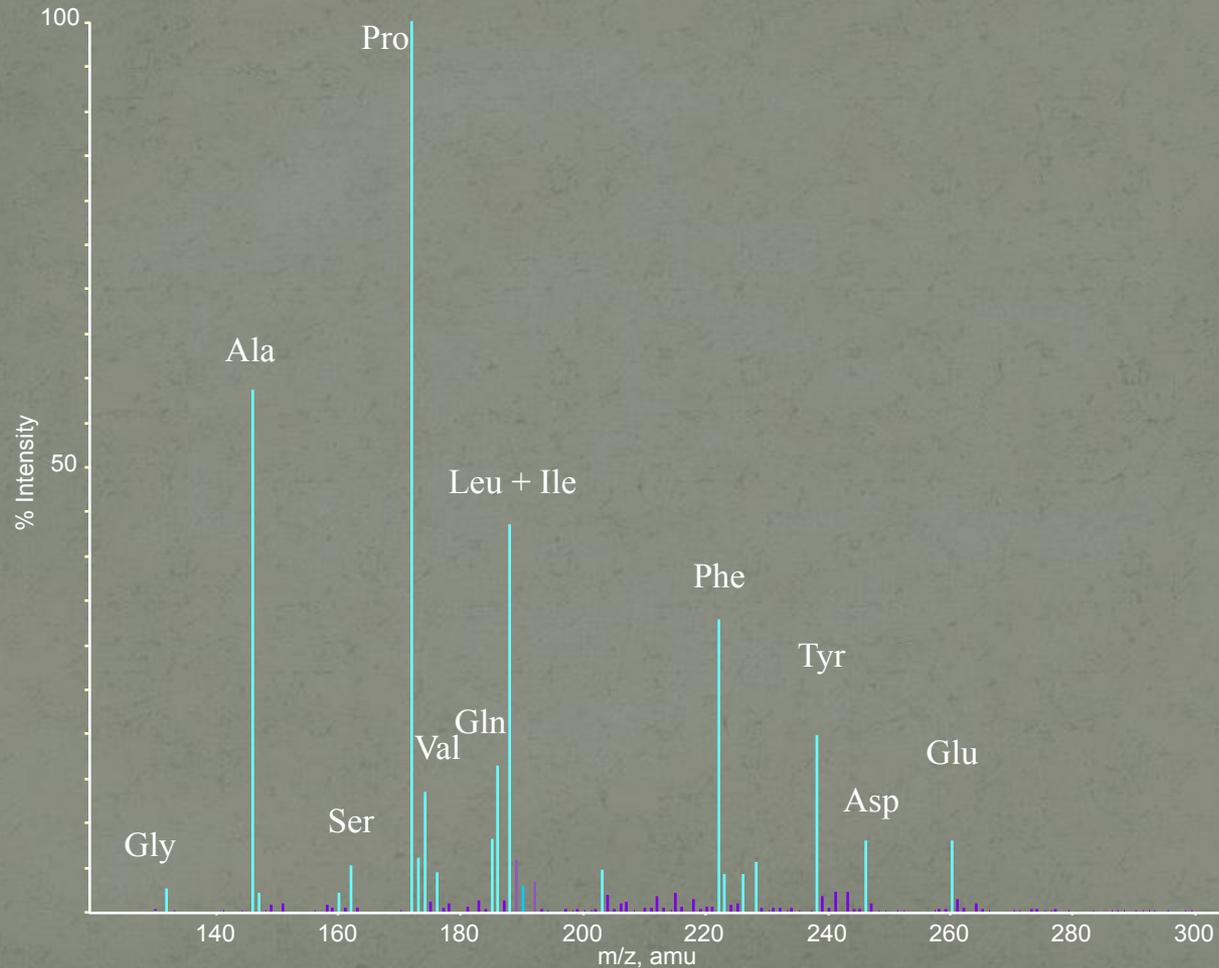
продолжение

- Необычные волосы, ногти, лицо, почечнокаменная болезнь, гипо- или гиперпигментация, спленомегалия, тромбоз эмболическая болезнь, аномальная фоточувствительность, кожная сыпь, экзема.
- Стойкие изменения в моче: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, фосфатурия, глюкозурия.
- Судорожный синдром, не поддающийся терапии, аномалии ЭЭГ, ЭКГ, олигофрения

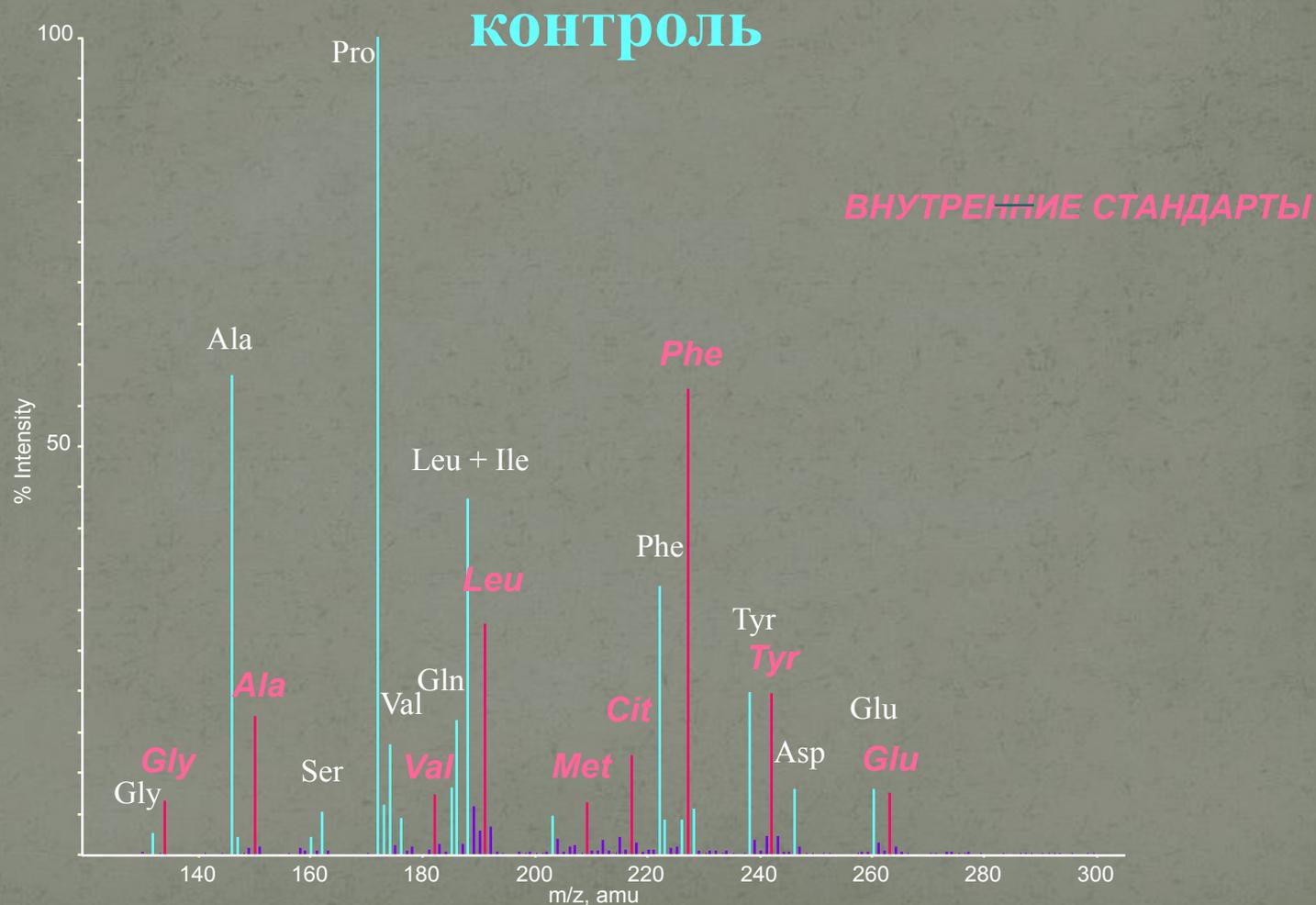
Тандемная масс спектрометрия



Профиль аминокислот



Профиль аминокислот



Тандемная масс спектрометрия

- Микро количества биологического материала
- Высокая скорость проведения анализа
- Выявление большого числа заболеваний
- Низкая стоимость (при массовых обследованиях)

Заболевания, выявляемые методом ТМС

- Аминоацидопатии (в том числе и ФКУ)
 - Органические ацидурии
 - Дефекты митохондриального β -окисления
- В стадии разработки:
- Лизосомные болезни накопления
 - Пероксисомные болезни
 - Нарушения углеводного обмена

Заболевания, выявляемые методом ТМС

Около 30
различных
форм НБО

Лейциноз
Некетотическая гиперглицинемия
Тирозинемия
Гомоцистинурия
Цитруллинемия
Гиперорнитинемия
Фенилкетонурия
Недостаточность орнитинтранскарбамилазы
Недостаточность аргиназы
Недостаточность биотинидазы
Недостаточность синтетазы голокарбоксилаз
Изовалериановая ацидурия
Глутаровая ацидурия тип 1
Глутаровая ацидурия тип 2
Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот
Недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот
Недостаточность длинноцепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот
Недостаточность митохондриального трифункционального белка
Первичная недостаточность карнитина
Недостаточность карнитинпальмитоил транслоказы 1
Недостаточность карнитинпальмитоил транслоказы 2
Пропионовая ацидурия
Недостаточность бетта-оксотиолазы
Недостаточность HMG-лиазы
Метилмалоновая ацидурия
Синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинемии
Недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы
Недостаточность аргининосукциназы
Недостаточность аргининсукцинатлиазы

Симптомокомплекс органических ацидурий

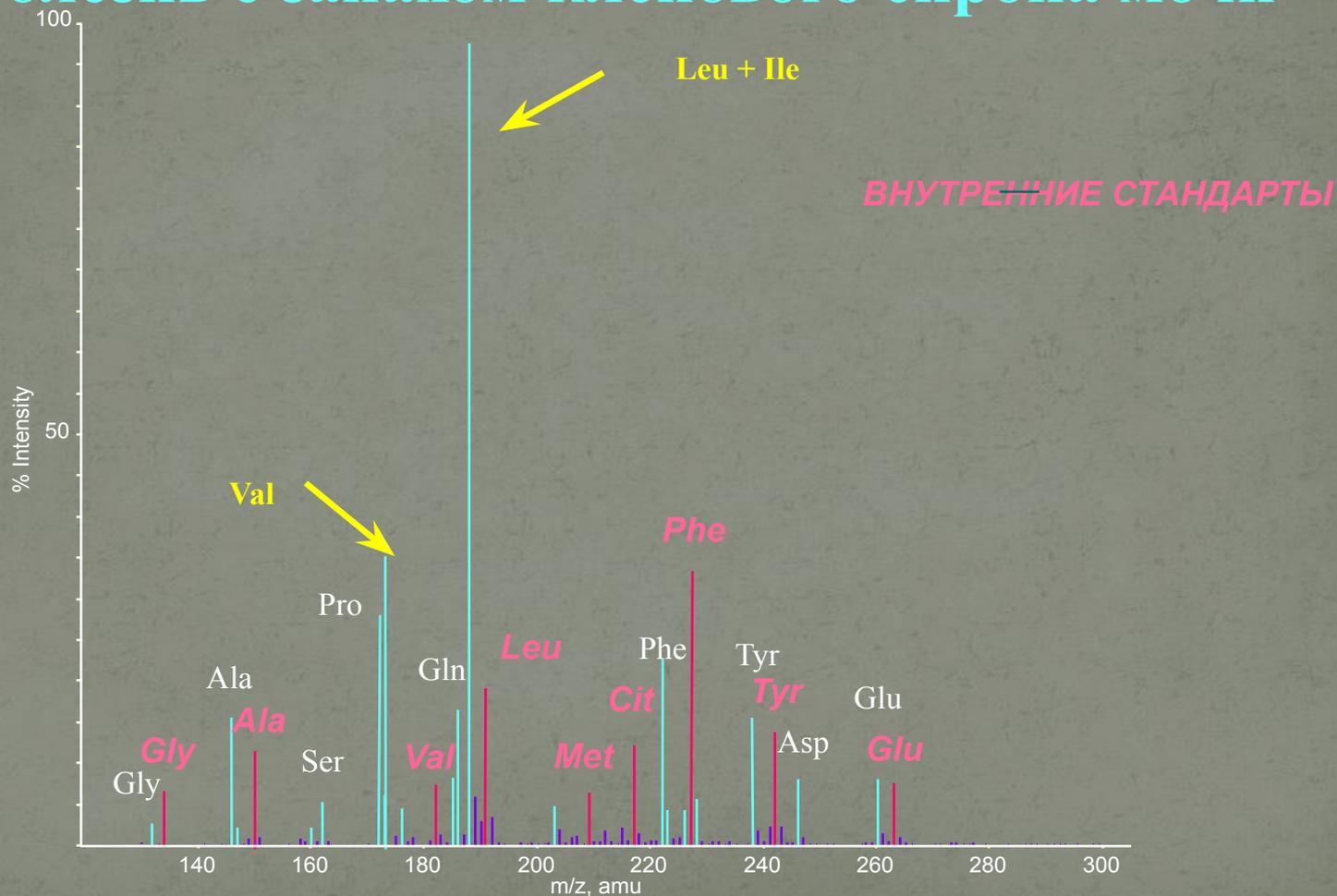
- Респираторный и нейродистресс-синдромы
- Судорожный синдром
- Упорная рвота, отказ от еды, нарушение стула, обезвоживание
- Кровоизлияние в мозг (изовалериановая, метилмалоновая и пропионовая ацидемии)
- Кардиомиопатия (3-гидрокси-3-метилглутаровая, метилмалоновая и пропионовая)
- Панкреатит
- Поражение печени, синдром Рейе
- Тубулоинтрестициальный нефрит (изовалериановая, метилмалоновая)
- Нарушение слуха и зрения (множественный дефицит карбоксилаз)

Биохимические проявления

- Метаболический ацидоз
- Кетоз
- Гипогликемия
- Гипокарнитинемия
- Гиперглицинемия
- Гипераммониемия
- Гиперлактат – гиперпируватацидемия
- Необычный запах мочи
- Повышенная экскреция органических кислот с мочой
- РЕЖЕ ВСТРЕЧАЮТСЯ
- Увеличение активности трансаминаз
- Лейкопения
- Тромбоцитопения
- анемия

АМИНОКИСЛОТЫ

Болезнь с запахом кленового сиропа мочи



Лейциноз

- Манифестирует в первые месяцы жизни генерализованными судорогами, отказом от еды, рвотой, возбуждение сменяется угнетением ЦНС и гипотонией.
- Нарушения дыхания, нарушения сердечной деятельности
- Эритема
- Иммунодефицит
- панкреатит

Подтверждающая диагностика (органические ацидурии)

- ❖ Органические кислоты мочи
- ❖ Ацилкарнитины плазмы крови
- ❖ Карнитин плазмы крови
- ❖ Аминокислоты плазмы крови
- ❖ Активность ферментов в лимфоцитах/ фибробластах
- ❖ ДНК-диагностика

Подтверждающая диагностика (аминоацидопатии)

- ❖ Аминокислоты плазмы
- ❖ Оротовая кислота
- ❖ Аммоний
- ❖ Органические кислоты мочи
- ❖ ДНК-диагностика

Подтверждающая диагностика (дефекты митохондриального в-окисления)

- ❖ Органические кислоты мочи
- ❖ Ацилглицины мочи
- ❖ Ацилкарнитины плазмы крови
- ❖ Карнитин плазмы крови
- ❖ ДНК-диагностика

Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот

Критерии диагноза

Наличие по крайней мере одного из следующих критериев:

1. Мутация A985G в гомозиготном состоянии;
2. Повышение концентрации гексаноилглицина и суберилглицина в моче
3. Повышение гексаноилкарнитина и октаноилкарнитина в плазме
4. Снижение скорости окисления жирных кислот в ККФ

Первый опыт применения ТМС

o Нарушения аминокислотного обмена:

- Лейциноз (2)
- Тирозинемия (6)
- Гомоцистинурия (3)
- Дефекты цикла мочевины (2)

o Органические ацидурии:

- Глутаровая ацидурия тип 1 (4)
- Недостаточность биотинидазы (3)

o Дефекты митохондриального β -окисления:

- Недостаточность 3-гидроксиацил КоА дегидрогеназы жирных кислот (1)

Недостаточность биотинидазы

пациент	Изменения при ТМС	Активность биотинидазы	Результаты ДНК-диагностики
1	C50H	снижена	G98d7i3/ G98d7i3
2	C50H	снижена	G98d7i3/ G98d7i3
3	C50H	снижена	G98d7i3/ R538C

Глутаровая ацидурия тип 1

пациент	Изменения при ТМС	Концентрация глутаровой кислоты в моче	Результаты ДНК-диагностики
1	C5DC, C0	повышена	R402W/R402W
2	C5DC, C0	повышена	R402W/?
3	C5DC	повышена	R402W/?
4	C5DC	нд	?/?

Недостаточность 3-гидроксиацил КоА дегидрогеназы жирных кислот

пациент	Изменения при ТМС	Результаты ДНК-диагностики
1	C18:1ОН, C18ОН	G1528C/ ?

Тирозинемия

пациент	Изменения при ТМС	Концентрация сукцинилацетона в моче	Результаты ДНК-диагностики
1	Tyr, Met	повышена	IVS6-1C-T / R254X
2,3	Tyr, Met, Phe	повышена	?/?
4,5,6	Tyr	нд	?/?

Массовый скрининг новорожденных

- Сбор образцов
- Доставка образцов
- Лабораторное тестирование

Массовый скрининг новорожденных

- Сбор образцов
- Доставка образцов
- Лабораторное тестирование

- Получение результатов
- Отправка результатов
- Повтор теста (по показаниям)
- Обеспечение диагностики

Массовый скрининг новорожденных

- Оценка специалистами
- Информирование семьи
- Консультирование

- Сбор образцов
- Доставка образцов
- Лабораторное тестирование

- Получение результатов
- Отправка результатов
- Повтор теста (по показаниям)
- Обеспечение диагностики

Массовый скрининг новорожденных

•Лечение

•Длительное
наблюдение

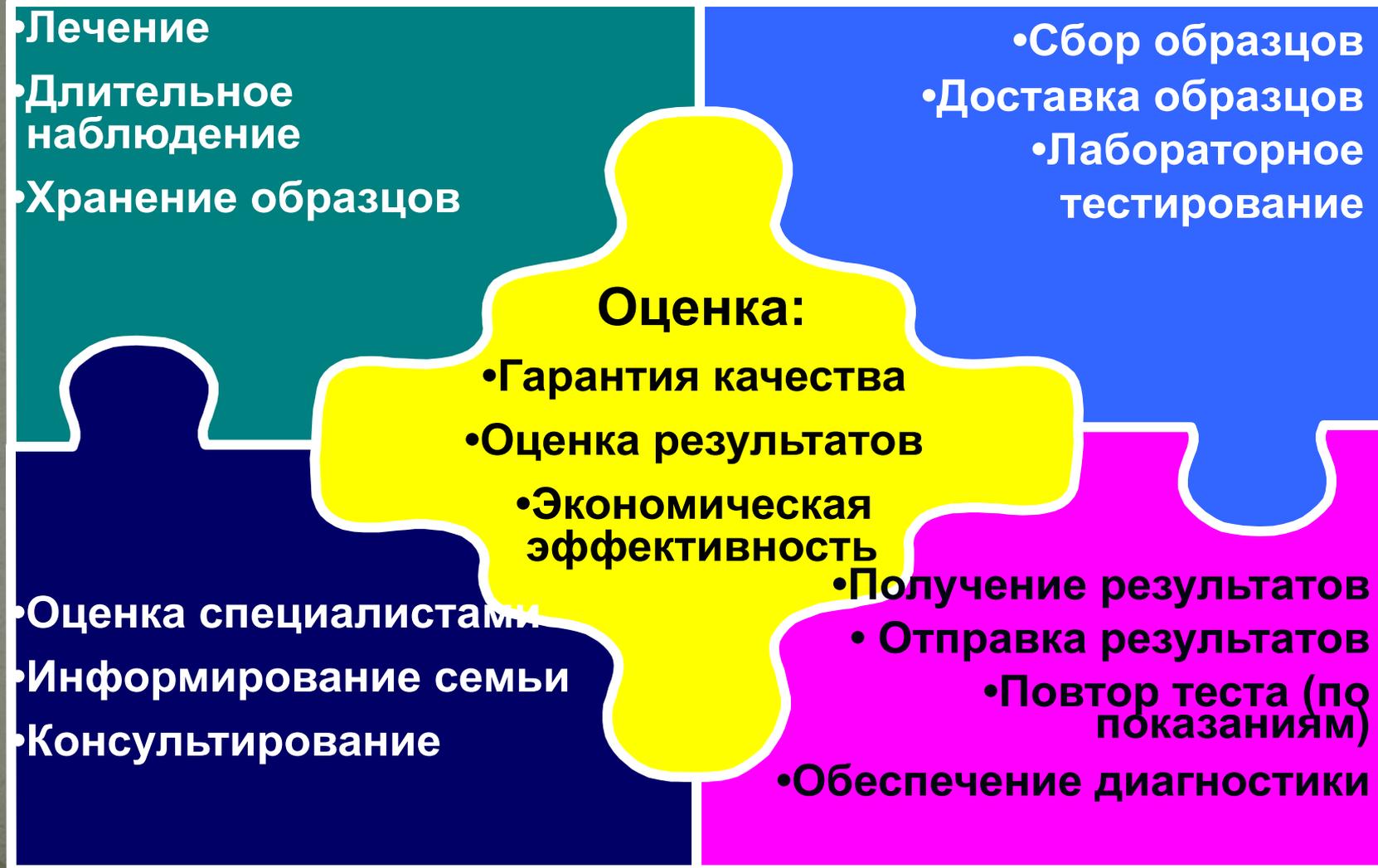
•Хранение образцов

•Сбор образцов
•Доставка образцов
•Лабораторное
тестирование

•Оценка специалистами
•Информирование семьи
•Консультирование

•Получение результатов
• Отправка результатов
•Повтор теста (по
показаниям)
•Обеспечение диагностики

Массовый скрининг новорожденных



Массовый скрининг новорожденных

• Лечение

• Длительное наблюдение

• Хранение образцов

- Сбор образцов
- Доставка образцов
- Лабораторное тестирование

Обучение

• Оценка

• Результаты обследования

• Консультирование

- Отправка результатов
- Повтор теста (по показаниям)
- Обеспечение диагностики

Массовый скрининг новорожденных

• Лечение

• Длительное наблюдение

• Хранение образцов

- Сбор образцов
- Доставка образцов
- Лабораторное тестирование

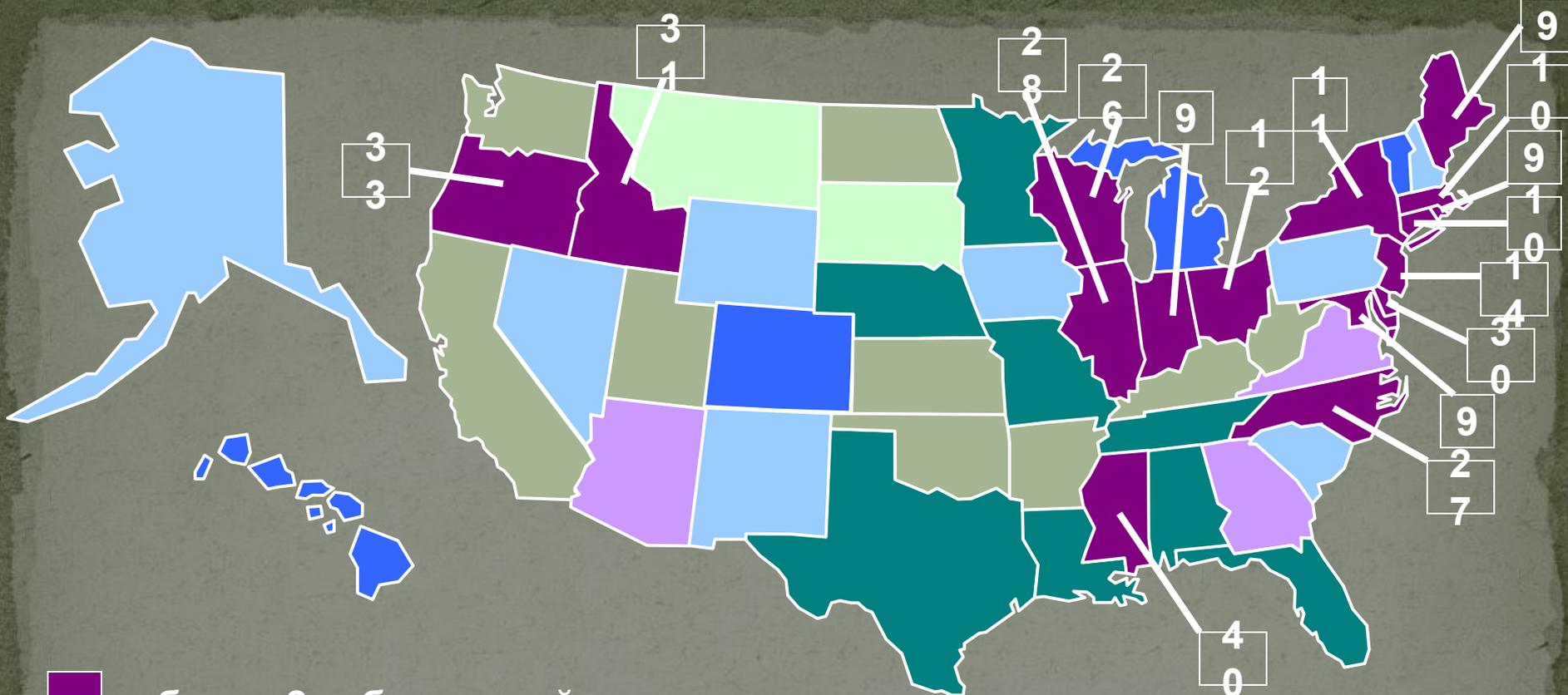
Финансирование

• С

• Результаты сообщаются семье

• Консультирование

- Отправка результатов
- Повтор теста (по показаниям)
- Обеспечение диагностики



- более 8 заболеваний
- 8 заболеваний
- 7 заболеваний
- 6 заболеваний
- 5 заболевания
- 4 заболевания
- 3 заболевания

Скрининг новорожденных в США

На март 2003