

# 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.

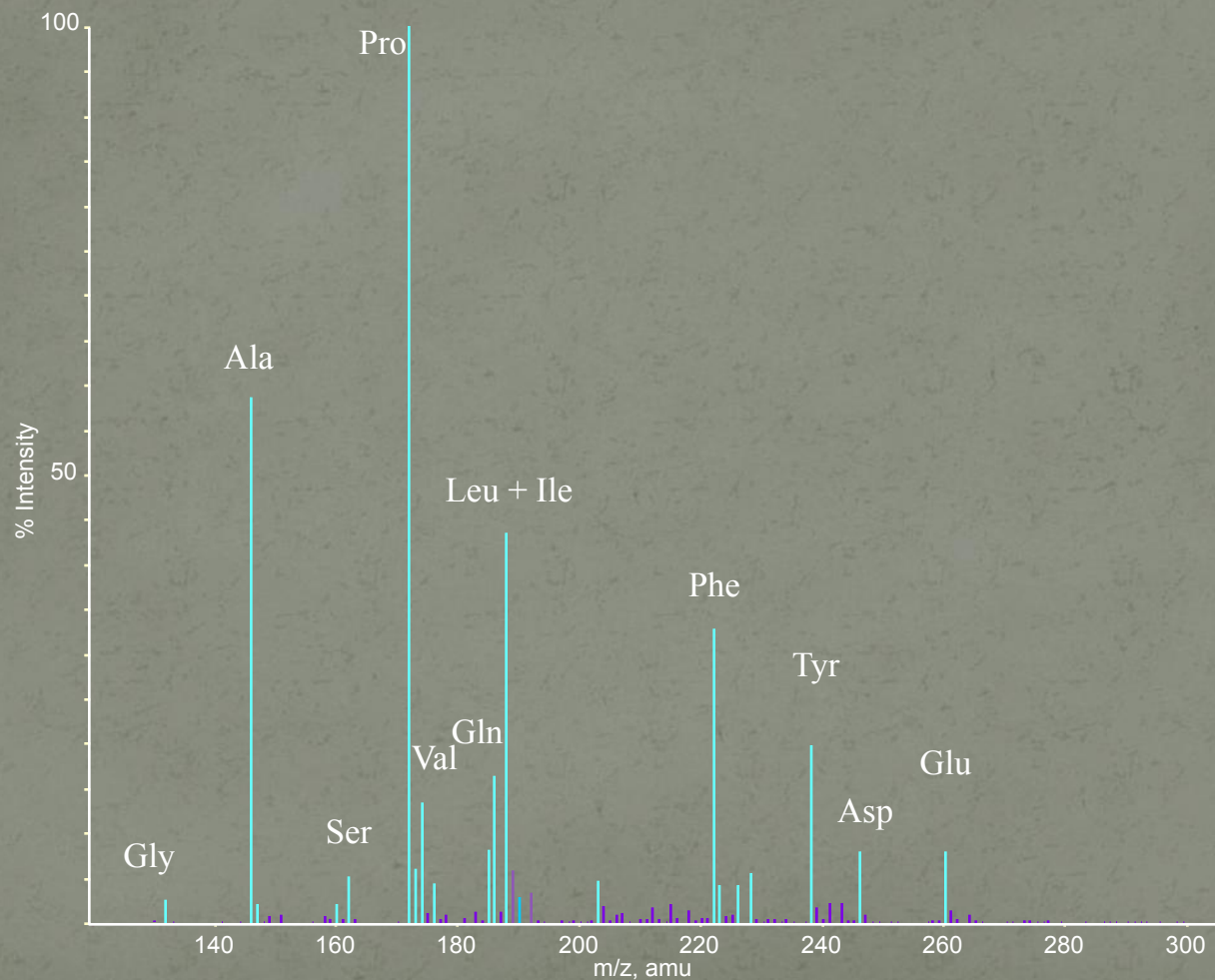
# продолжение

- 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

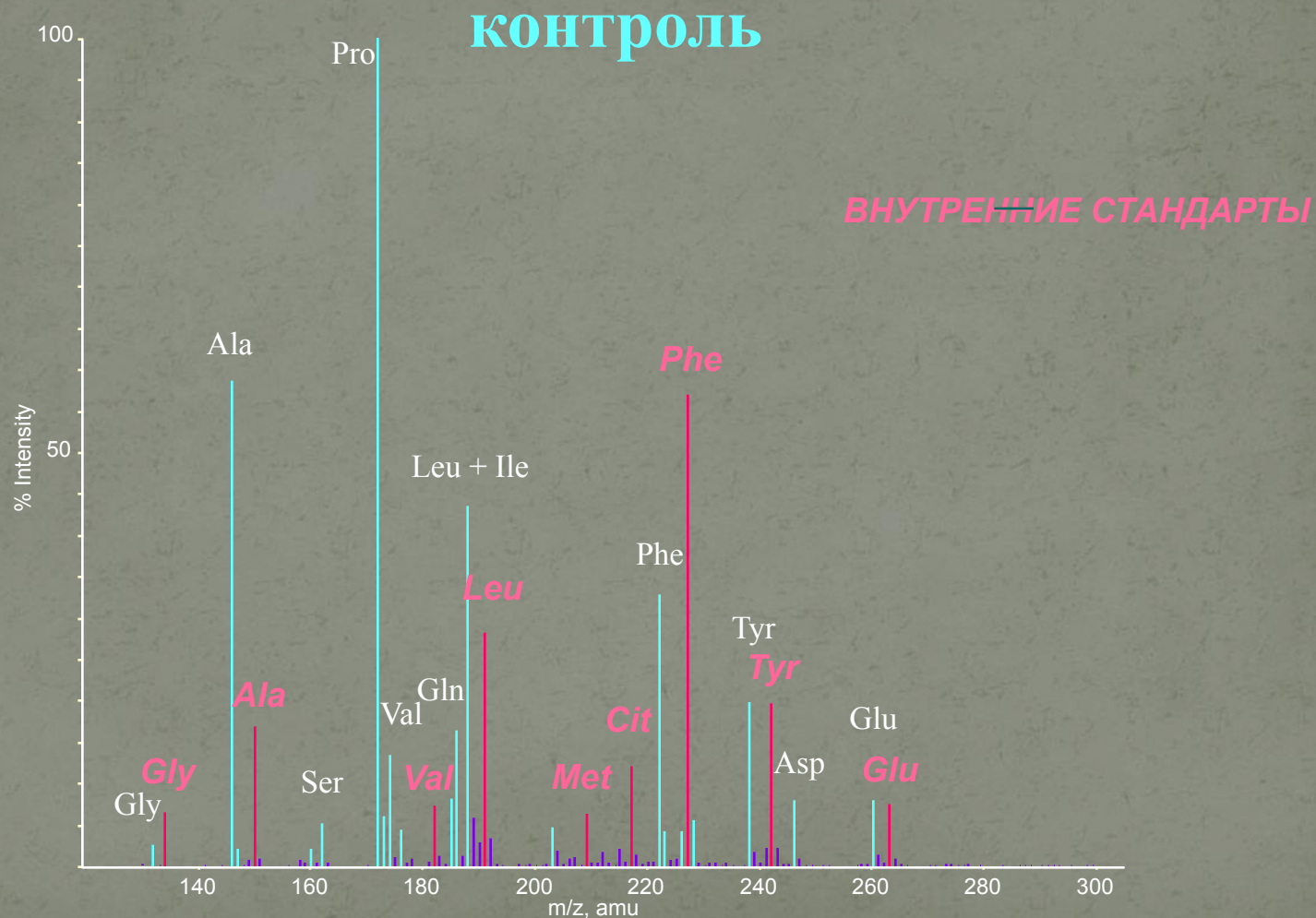
# Тандемная масс спектрометрия



# 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  $\beta$ -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

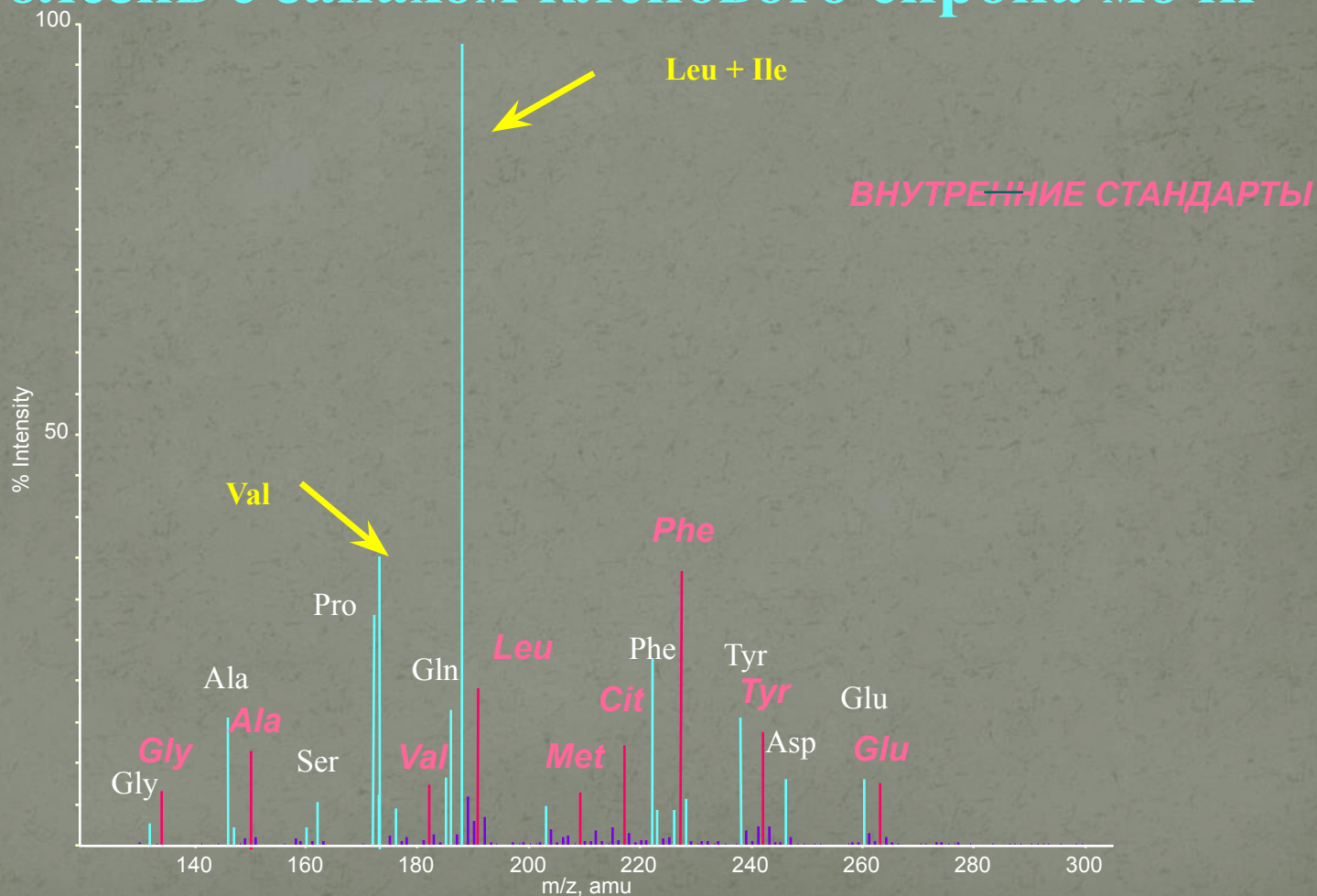
- Респираторный и нейродистресс-синдромы
- Судорожный синдром
- Упорная рвота, отказ от еды, нарушение стула, обезвоживание
- Кровоизлияние в мозг (изовалериановая, метилмалоновая и пропионовая ацидемии)
- Кардиомиопатия (3-гидрокси-3-метилглутаровая, метилмалоновая и пропионовая)
- Панкреатит
- Поражение 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

## ⑥ Нарушения аминокислотного обмена:

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

## ⑥ Органические ацидурии:

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

## ⑥ Дефекты митохондриального $\beta$ -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<br>при<br>ТМС | Результаты<br>ДНК-диагностики |
|---------|-------------------------|-------------------------------|
| 1       | C18:1ОН,<br>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

•Лечение

•Длительное  
наблюдение

•Хранение образцов

•Сбор образцов  
•Доставка образцов  
•Лабораторное  
тестирование

**Оценка:**

•Гарантия качества  
•Оценка результатов  
•Экономическая  
эффективность

•Оценка специалистами  
•Информирование семьи  
•Консультирование

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

# 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

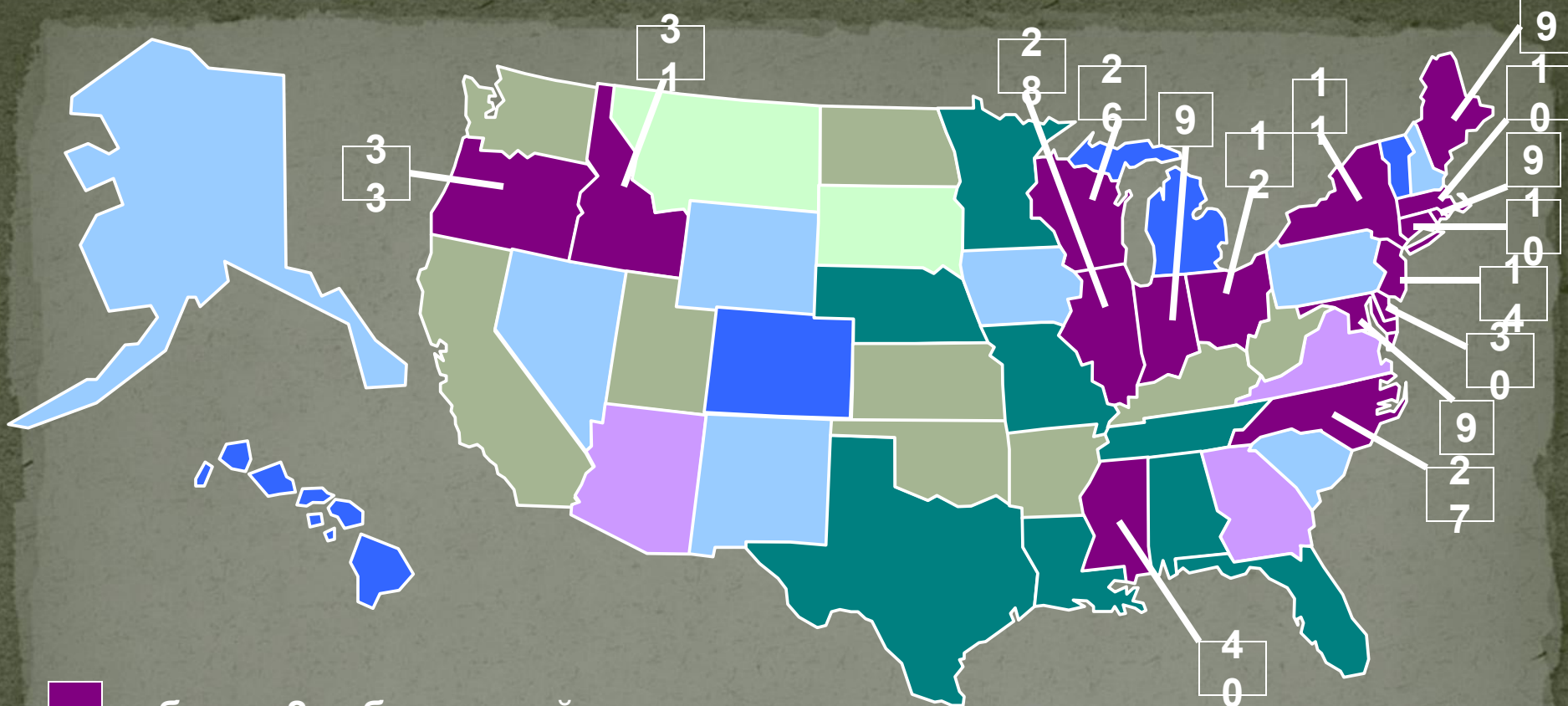
- Результаты обследования

- Консультирование

- Отправка результатов

- Повтор теста (по показаниям)

- Обеспечение диагностики



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

# Скрининг новорожденных в США

На март 2003