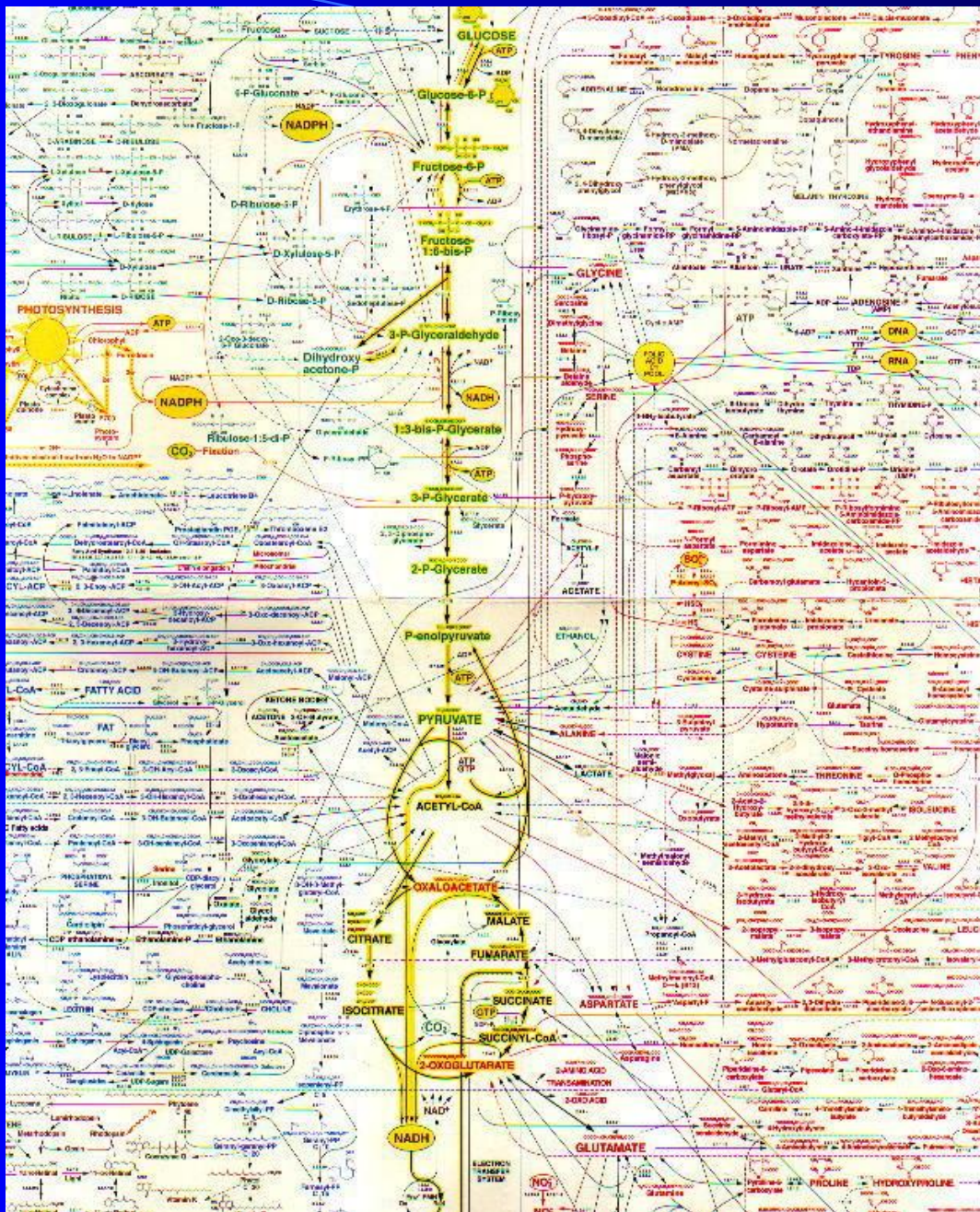


Наследственные болезни обмена веществ

Лабораторная диагностика



Метаболизм –
совокупность
взаимосвязанных
биохимических
процессов в
организме
Каждая
метаболическая
реакция
осуществляется за
счет работы
особых белков-
ферментов

Биохимическая индивидуальность



Наследственные болезни обмена веществ (НБО)

- Более 500 форм, суммарная частота 1:3000 – 1:5000
- Чрезвычайно разнообразны по клиническим проявлениям
- Биохимические и молекулярно-генетические методы — играют основную роль в диагностике
- Для 150 форм разработаны методы лечения



1. Субстрат или его производные в больших количествах являются токсичными веществами
2. Недостаточность концентрации продуктов реакции, которые необходимы для определенных функций клетки

Основные методы точной диагностики НБО

- **Биохимические**

(качественный и количественный анализ метаболитов, определение активности ферментов)

- **Молекулярно- генетические**

Изменение цвета мочи



Простые тесты с мочой

- Тест с 2,4-динитрофенилгидразином (тест на кетокислоты)

Положительный:

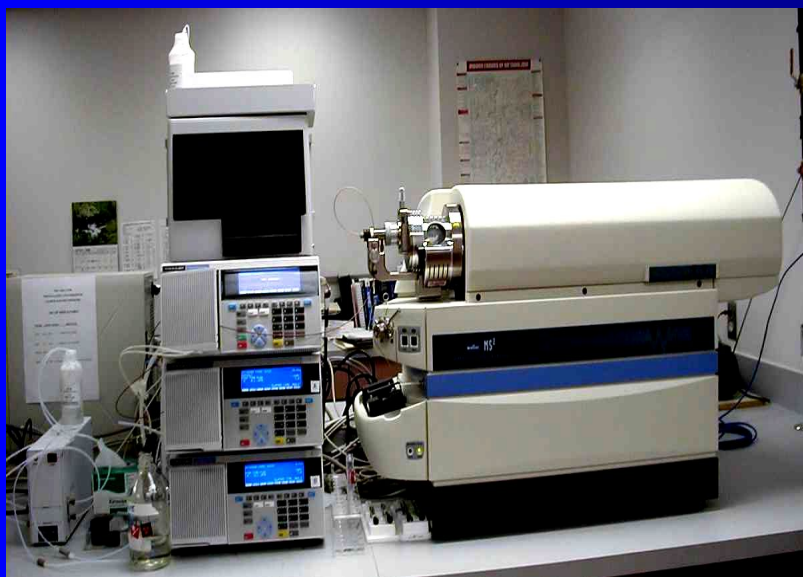
- ФКУ
- Тирозинемия
- Лейциноз
- Ацетон и ацетоуксусная кислота



Хроматографические методы, применяемые в диагностике НБО

Аминокислоты	АКА, ВЭЖХ	Аминоацидопатии
Органические кислоты	ГХ-МС	Органические ацидурии, Аминоацидопатии
Пурины/пиримидины	ВЭЖХ	Нарушения обмена пуринов/пиримидинов
ОДЦЖК, фитановая, кислота, плазмалогены	ГХ-МС	Пероксисомные б-ни
Метаболиты холестерина	ГХ-МС	Синдром СЛО
Катехоламины, аминокислоты	ВЭЖХ	Болезни нейротрансмиттерного обмена
Моно- и дисахариды	ВЭЖХ	Нарушения углеводного обмена
гормоны	ВЭЖХ	Наследственные эндокринопатии
Карнитин и его эфиры	ГХ-МС	нарушения митохондриального в-окисления

Тандемная масс спектрометрия- современная технология диагностики НБО



Позволяет анализировать
большое число метаболитов, а
значит выявлять большое число
НБО

Время анализа одного образца-
несколько минут

Требуется небольшое
количество биологического
материала (пятно высушенной
крови)



Тандемная-масс спектрометрия

Аминоацидопатии

Лейциноз	(1:185 000)
ФКУ	(1:8000)
Тирозинемия тип 1	(1:100 000)
Некетотическая	
Гиперглицинемия	(1:55 000)
Цитрулинемия	(1:250 0000)

Органические ацидурии

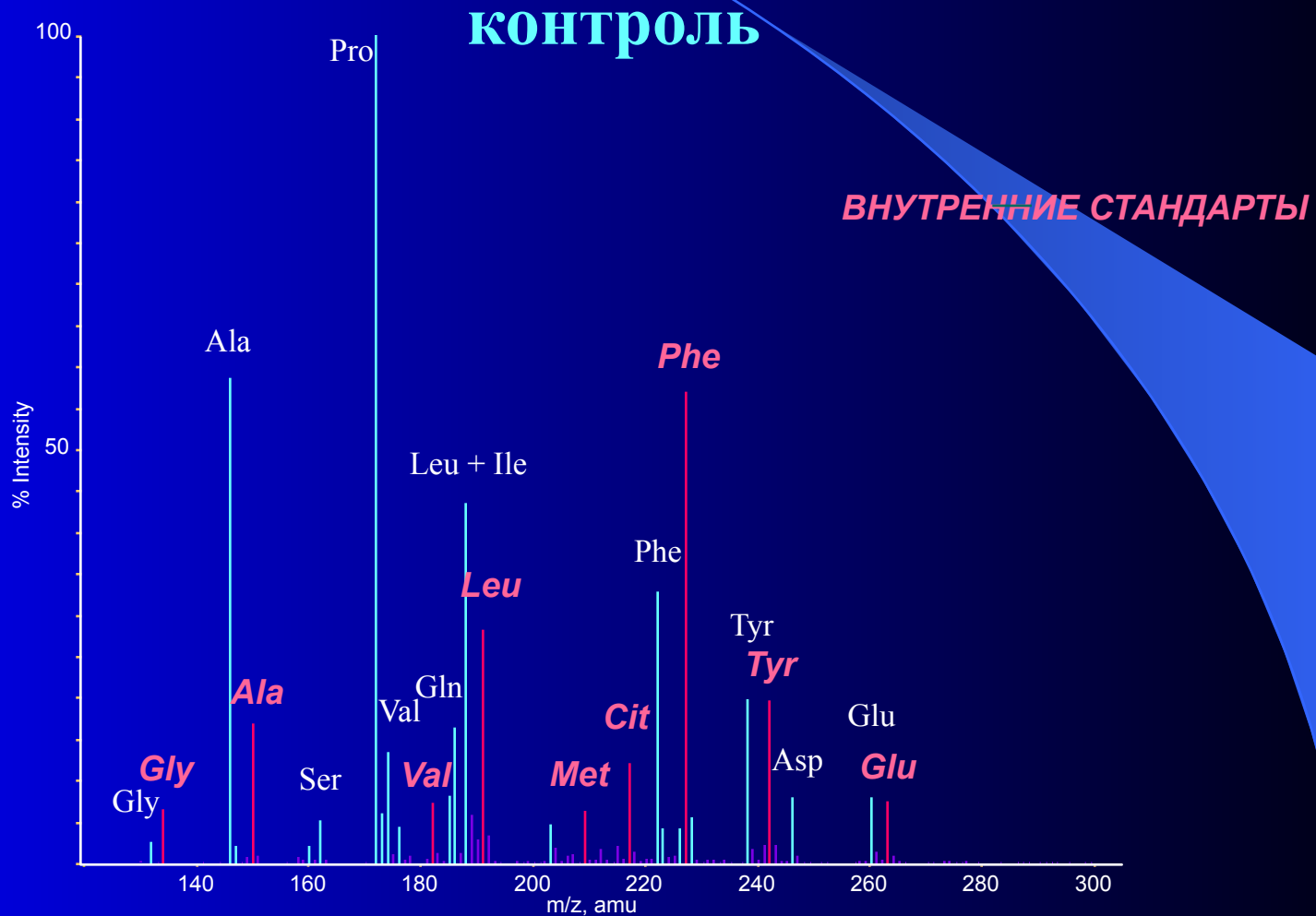
Глутаровая ацидурия тип 1	(1:30 000)
Пропионовая ацидемия	(1:50 000)
Метилмалоновая ацидурия	(1:48 000)
Изовалериановая ацидурия	(1:50 000)

Дефекты β -окисления

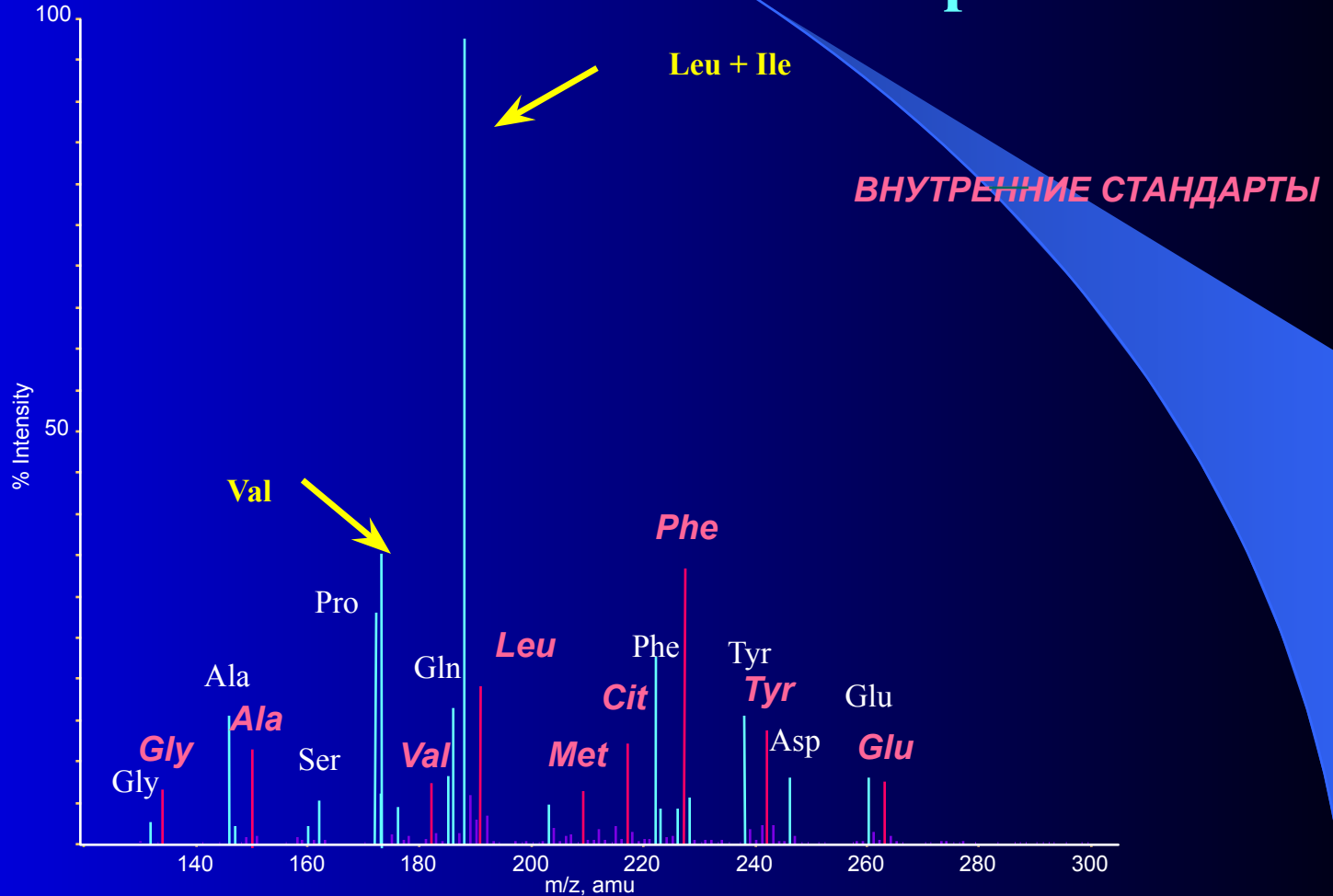
Недостаточность SCAD	
Недостаточность MCAD	(1:8000)
Недостаточность VLCAD	
Недостаточность LCAHD	
Другие дефекты β -окисления	



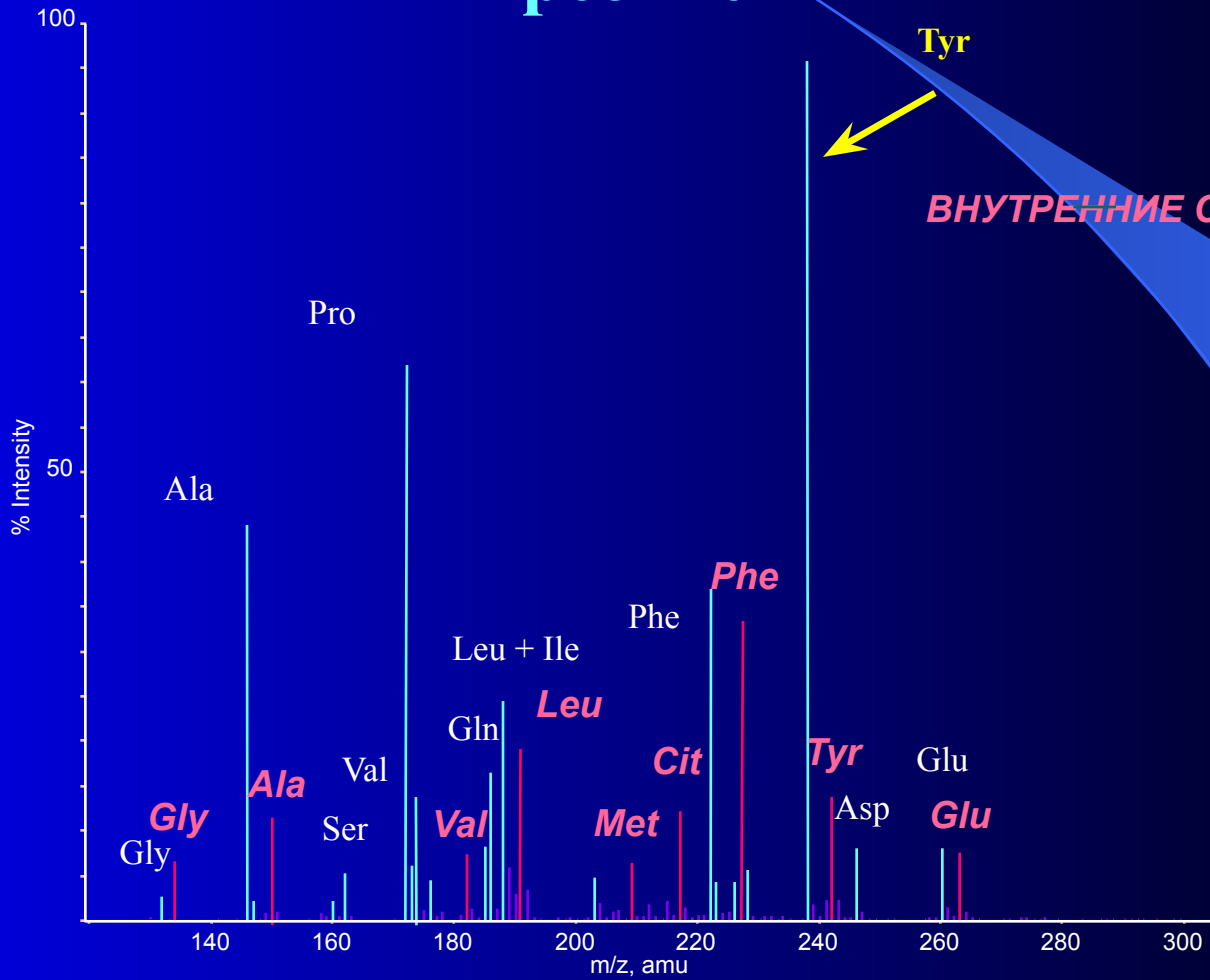
АМИНОКИСЛОТЫ



Болезнь с запахом кленового сиропа мочи



тирозинемия

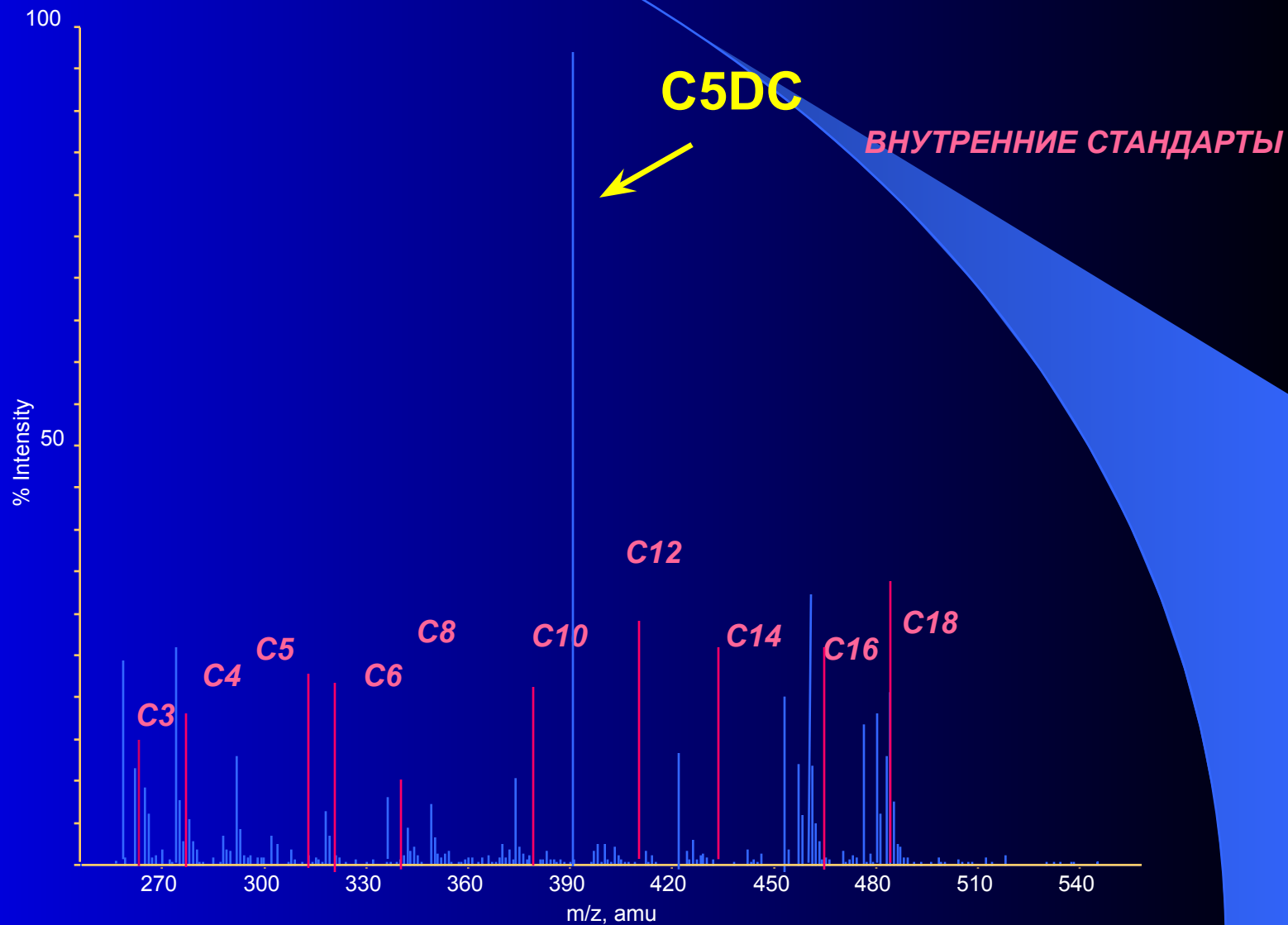


ВНУТРЕННИЕ СТАНДАРТЫ

Tyr



Глутаровая ацидурия тип 1





Тандемная-масс спектрометрия

Аминоацидопатии

Лейциноз	(1:185 000)
ФКУ	(1:8000)
Тирозинемия тип 1	(1:100 000)
Некетотическая Гиперглицинемия	(1:55 000)
Цитрулинемия	(1:250 0000)

Органические ацидурии

Глютаровая ацидурия тип 1	(1:30 000)
Пропионовая ацидемия	(1:50 000)
Метилмалоновая ацидурия	(1:48 000)
Изовалериановая ацидурия	(1:50 000)

Дефекты β -окисления

- Недостаточность SCAD
- Недостаточность MCAD
(1:8000)
- Недостаточность VLCAD
- Недостаточность LCAHD
- Недостаточность CPT1
- Недостаточность CPT2
- Другие дефекты β -окисления

Наследственные нарушения
метаболизма возможно
выявить до начала
клинических проявлений

Массовый скрининг новорожденных

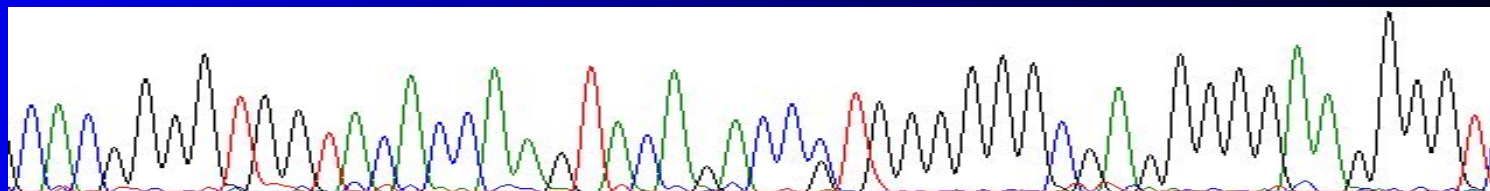
- Во всех странах проводится массовое обследование новорожденных на некоторые из НБО (фенилкетонурия)
- В некоторых странах скрининг включает 30 форм НБО
- Современные технологии позволяют проводить скрининг на многие из НБО

Определение активности ферментов

- Биологический материал: лейкоциты периферической крови, плазма крови, культура кожных фибробластов, пренатальная диагностика – ворсины хориона
- Субстраты – флуорогенные , хромогенные и радиоактивные

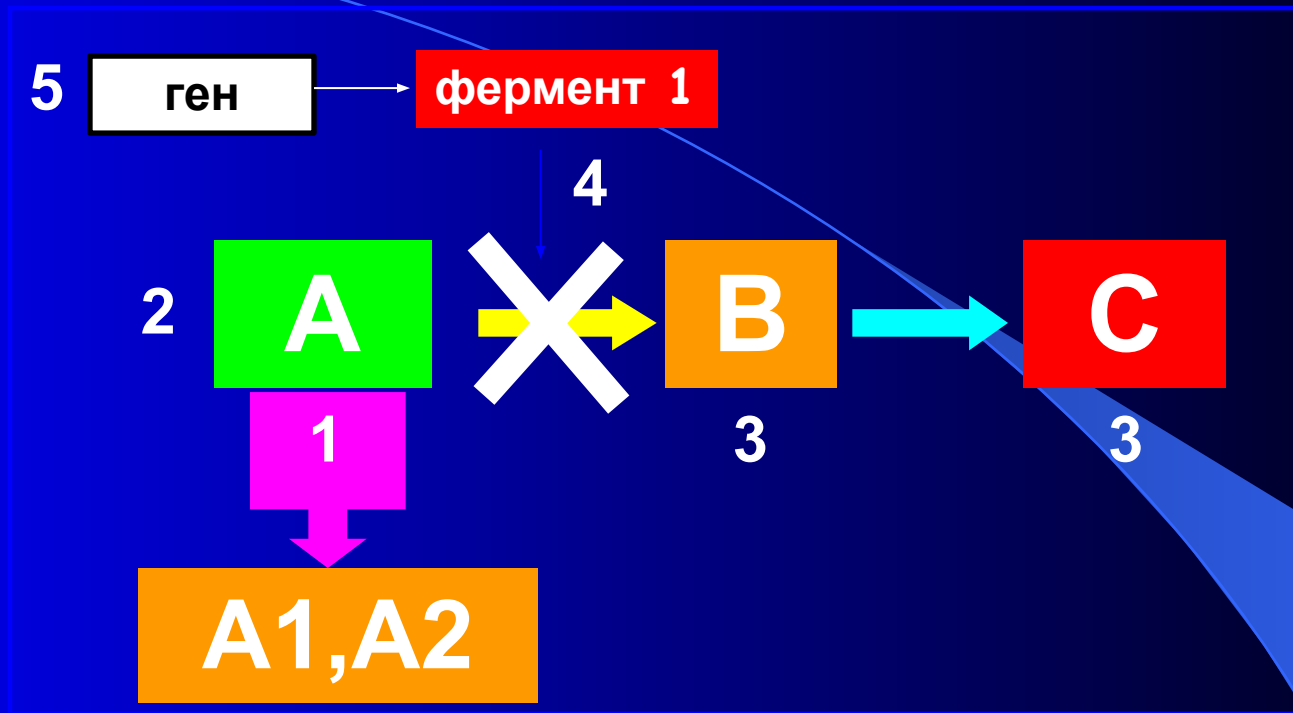
ДНК-диагностика

- Простой и быстрый анализ (выявление определенной, обычно частой мутации в гене)
- Длительный и сложный анализ (для поиска редких мутаций)



ДНК-диагностика

- Диагностика носительства заболеваний (крайне важно для X-сцепленных форм болезней и заболеваний частых в определенных этнических группах)
- Диагностика заболеваний с неизвестным первичным биохимическим дефектом
- Диагностика заболеваний при которых биохимические методы сложные и требуют проведения инвазивных процедур (например биопсия печени)
- Пренатальная диагностика
- Предимплантационная диагностика



1. Выведение токсичных метаболитов
2. Ограничение поступления или образования субстрата
3. Восполнение недостающего продукта
4. Фермент-заместительная и фермент-индуцирующая терапия
5. Генотерапия



Семья

- Клиническая диагностика

Семья



- Клиническая диагностика

Лабораторная диагностика

Семья



- Клиническая диагностика

Лабораторная диагностика

Семья

- Лечение

- Клиническая диагностика

Лабораторная диагностика

Семья

- Профилактика

- Лечение

Лаборатория наследственных болезней обмена веществ ГУ МГНЦ РАМН

Москва, ул.
Москворечье д.1,
Тел. (495) 324 2004
labnbo@med-gen.ru
labnbo@yandex.ru