Правительство Москвы
Департамент здравоохранения города Москвы

Печатникова Н.Л., **Брюханова** Н.О., **Потехин** О.Е.,
Витковская И.П., **Петряйкина** Е.Е., **Колтунов** И.Е.

Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ

Методические рекомендации №16

Москва, 2017

Правительство Москвы
Департамент здравоохранения города Москвы

СОГЛАСОВАНО
Заместитель председателя
Ученого медицинского совета
Департамента здравоохранения
города Москвы
Д.В. Мелик – Гусейнов
«__» _____ 2017 года

УТВЕРЖДЕНО
Решением бюро
Ученого медицинского совета
Департамента здравоохранения
города Москвы
«__» _____ 2017 года

Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ

Методические рекомендации №16

Главный внештатный специалист
педиатр Департамента здравоохранения
города Москвы, д.м.н., профессор
Колтунов Игорь Ефимович
«18» апреля 2017 года

Москва 2017

УДК 616-008
ББК 54.15
С29

С29 **Селективный скрининг на наследственные болезни обмена веществ:** метод. рекомендации / Департамент здравоохранения г. Москвы; Сост. Н.Л. Печатникова, Н.О. Брюханова, О.Е. Потехин и др. — Москва, 2017. — 24 с.

ISBN 978-5-9500714-0-9

Данные методические рекомендации предназначены для врачей — педиатров, неврологов, детских эндокринологов, детских кардиологов, гастроэнтерологов, аспирантов и ординаторов, обучающихся по специальности «Педиатрия», студентов медицинских вузов старших курсов.

УДК 616-008
ББК 54.15

Разработчики: ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» и ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ».

Составители: д.м.н., профессор *И.Е. Колтунов*, д.м.н., профессор *Е.Е. Петряйкина*, к.м.н. *О.Е. Потехин*, руководитель Референс-центра врожденных наследственных заболеваний, генетических отклонений, орфанных и других редких заболеваний *Н.Л. Печатникова*, врач-генетик Медико-генетического отделения (Московского Центра неонатального скрининга) *Н.О. Брюханова*, заведующий организационно-методического отдела по педиатрии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» *И.П. Витковская*.

Рецензент: д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии ФГБУ ВПО «Российский университет дружбы народов» *Д.Ю. Овсянников*.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN 978-5-9500714-0-9

© Коллектив авторов, 2017
© ДЗМ, 2017

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Наследственные болезни обмена веществ *(НБО)* включают более 700 нозологических форм. Эти болезни связаны с нарушениями определенного метаболического пути. Для 150 форм НБО разработаны методы эффективной терапии. Многие НБО характеризуются острым началом и быстропрогрессирующим течением, поэтому назначение специального патогенетического лечения предотвращает или значительно тормозит развитие патологического процесса, особенно если диагноз устанавливается на ранних стадиях заболевания.

5% НОВОРОЖДЕННЫХ ИМЕЮТ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ИЛИ ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

80% НБО МАНИФЕСТИРУЮТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Клиническая диагностика НБО очень сложна в связи с многообразием и неспецифичностью симптомов, а также редкостью заболеваний этого класса.

Большинство НБО относится к орфанным заболеваниям, так как их распространенность составляет менее 10 случаев на 100 тысяч населения.

30% КОЕЧНОГО ФОНДА ДЕТСКИХ СТАЦИОНАРОВ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ ЗАНИМАЮТ БОЛЬНЫЕ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

С целью раннего выявления НБО в мире применяют программы массового и селективного скрининга.

Новая эра в скрининге началась с появлением тандемной масс-спектрометрии *(ТМС)* – технологии, существенно упрощающей диагностику поддающихся лечению заболеваний на основе анализа метаболитов. Эта технология позволяет в небольшом количестве биоматериала *(капля высушенной крови)* быстро анализировать сотни различных соединений и выявлять более 35 различных форм НБО.

40% РАННЕЙ ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ ОБУСЛОВЛЕНО НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

СЕЛЕКТИВНЫЙ СКРИНИНГ НА НБО В МОСКВЕ

С целью улучшения ранней диагностики наследственных болезней обмена веществ Департаментом здравоохранения города Москвы издан приказ от 14 июня 2016 года № 500 «Об организации проведения селективного скрининга». В приложении № 1 к данному приказу приведены показания для отбора пациентов на данное исследование.

СВОЕВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА НБО ПОЗВОЛЯЕТ ВОВРЕМЯ НАЧАТЬ СПЕЦИФИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ, СНИЗИТЬ ИНВАЛИДИЗАЦИЮ И УЛУЧШИТЬ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ СЕЛЕКТИВНОГО СКРИНИНГА НА НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА МЕТОДОМ ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Для проведения селективного скрининга на НБО направляются дети в возрасте до 18 лет при выявлении одного из основных критериев *(симптомов)* либо двух и более дополнительных критериев *(симптомов)*:

ИССЛЕДОВАНИЕ ОБРАЗЦА КРОВИ ПРИ СЕЛЕКТИВНОМ СКРИНИНГЕ ПРОВОДИТСЯ МЕТОДОМ ТМС. ТМС ПОЗВОЛЯЕТ ВЫЯВЛЯТЬ БОЛЕЕ 35 РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ НБО

Основные критерии *(симптомы)*:

1. Внезапное ухудшение клинического состояния ребенка после периода нормального развития *(сутки, недели, месяцы)*:

- острая метаболическая энцефалопатия,
- летаргия *(кома)*,
- судороги, резистентные к антиэпилептической терапии.

2. Гепатомегалия *(гепатоспленомегалия)*.
3. Метаболический ацидоз.
4. Множественные переломы.
5. Детская смертность в семье от заболеваний со сходными симптомами.

Дополнительные критерии *(симптомы)*:

1. Кардиомиопатия.
2. Гипогликемия.
3. Тромбоцитопения.
4. Повышение уровня печеночных ферментов *(АлАТ, АсАТ)* более чем в 1,5 раза от нормы.
5. Повышение уровня креатинфосфокиназы *(КФК)* более чем в 2 раза от нормы.
6. Снижение уровня щелочной фосфатазы *(ЩФ)* ниже возрастной нормы.
7. Метаболический алкалоз.
8. Повышение кетоновых тел в крови и *(или)* моче.
9. Аномальный запах мочи, тела, ушной серы, любой необычный запах.
10. Нарушения роста волос, алопеция.
11. Резистентные к терапии судороги.
12. Костно-суставные аномалии *(тугоподвижность суставов, деформация грудной клетки, рахитоподобные изменения)*.
13. Грыжи *(пупочная, пахово-мошоночная)*.
14. Частые срыгивания *(рвота)*.
15. Дистонии, гиперкинезы.

ДАЖЕ ЕСЛИ У ПАЦИЕНТА НЕТ НИ ОДНОГО ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ В ПРИКАЗЕ КРИТЕРИЕВ, НО КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ КАЖУТСЯ НЕОБЫЧНЫМИ, НЕ УКЛАДЫВАЮТСЯ В СТРУКТУРУ СТАНДАРТНОГО ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПАЦИЕНТА НЕОБХОДИМО ОТПРАВИТЬ НА КОНСУЛЬТАЦИЮ К ВРАЧУ-ГЕНЕТИКУ

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ ВРАЧА-ГЕНЕТИКА

- Необычный внешний вид больного («гарголоидные» (грубые) черты лица, повышенный порог стигматизации)).
- Необычные симптомы (жесткие или ломкие волосы, нарушения роста во-

лос, необъяснимое выпадение волос, гипо- и гиперпигментированные пятна на коже, множественные ангиокератомы).

- Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (аномалии развития скелета нерахитического происхождения – дизостозы, контрактуры, витамин D-резистентный рахит, частые переломы, нарушение минерализации костной ткани, краниосиностоз).
- Нарушения органа зрения (вывих или подвывих хрусталика, катаракта, помутнение роговицы, нистагм, кольца Кайзера – Флейшера).
- Неврологические нарушения (утрата приобретенных ранее навыков, атаксия, глазодвигательные нарушения, в том числе офтальмопарез, птоз, апраксия взора).
- Множественные врожденные пороки развития.
- Отягощенный наследственный анамнез.

ЗАПИСЬ НА ПРИЕМ К ВРАЧУ-ГЕНЕТИКУ:

8 (495) 695-01-71 *(в будни с 9 до 16 ч.).*
Консультация проводится бесплатно для жителей г. Москвы при наличии направления из поликлиники формы 057/у.
ЭЛ. ПОЧТА: orphancenter@mdgkbmoroz.ru

ПРАВИЛА ЗАБОРА И ДОСТАВКИ БИОМАТЕРИАЛА

Для исследования необходимо нанести на специальный фильтр несколько капель капиллярной или венозной крови, при этом важно, чтобы область нанесения была равномерно пропитана кровью насквозь. Для исследования применяются стандартные фильтры № 903, используемые для проведения неонатального скрининга. Эти бланки есть в лабораториях поликлиник и роддомов.

После забора крови фильтр необходимо просушить при комнатной температуре один-два часа. Затем вместе с направлением на исследование фильтр нужно отправить в лабораторию. Если нет возможности отправить образцы в день забора, можно хранить фильтры при комнатной температуре один-два дня, в холодильнике +4 °С – семь-десять дней.

Следует отметить, что на результат анализа влияют проводимая на момент исследования терапия (например, прием глицина, инфузионная, в том числе препаратами, содержащими аминокислоты), а также загрязнения кожи пациента (детский крем, присыпки и т. д.). Поэтому важно тщательно обработать кожу ребенка перед взятием анализа и указать в направлении, какую терапию он получает.

Пример правильно взятого образца ТМС

ПРИЕМ ОБРАЗЦОВ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ЕЖЕДНЕВНО, КРОМЕ ВЫХОДНЫХ ДНЕЙ,
ПО АДРЕСУ: 4-ЫЙ ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕРЕУЛОК, Д. 1/9, ЛАБОРАТОРИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА
ТЕЛ. ДЛЯ СПРАВОК: 8 (495) 959-88-52

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИ СЕЛЕКТИВНОМ СКРИНИНГЕ

АМИНОАЦИДОПАТИИ И ОРГАНИЧЕСКИЕ АЦИДУРИИ

Группы заболеваний, характеризующиеся накоплением токсических метаболитов в органах и тканях в результате нарушения метаболизма аминокислот и (или) органических кислот. Некоторые заболевания из этих групп в настоящее время очень эффективно лечатся с помощью диетотерапии с применением специализированных продуктов лечебного питания и *(или)* витаминов и кофакторов. Примеры таких заболеваний:

- ***Фенилкетонурия (Гиперфенилаланинемия)***
- ***Гомоцистинурия***
- ***Тирозинемия, тип I***
- ***Болезнь с запахом кленового сиропа мочи (лейциноз)***
- ***Глутаровая ацидурия I типа***
- ***Пропионовая ацидурия***
- ***Метилмалоновая ацидурия***
- ***Изовалериановая ацидурия***
- ***Недостаточность биотинидазы***

Фенилкетонурия (ФКУ) и злокачественная гиперфенилаланинемия (ГФА) – группа заболеваний, связанных с нарушением метаболизма аминокислоты фенилаланина. Все перечисленные заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

В настоящее время одно из самых частых заболеваний из этой группы – классическая ФКУ – включено в программу массового скрининга новорожденных. Это заболевание связано с мутациями в гене фенилаланингидроксилазы *(PAH)*. Однако, в силу различных причин, некоторые случаи ФКУ могут быть пропущены.

Основным методом лечения является диетотерапия. Диета заключается в ограничении фенилаланина в рационе ребенка за счет исключения высокобелковых продуктов. Недостающее количество белка восполняется назначением специализированных продуктов лечебного питания, частично или полностью лишенных фенилаланина. Если лечение не начинают на первых месяцах жизни, с возрастом развиваются умственная отсталость и другие неврологические нарушения.

Редкие формы злокачественной ГФА связаны с нарушением обмена кофактора фенилаланингидроксилазы – тетрагидробиоптерина. Для лечения этих болезней высокоэффективным является назначение препаратов, содержащих тетрагидробиоптерин. Также следует отметить, что некоторые формы классической ФКУ могут отвечать на лечение тетрагидробиоптерином. В условиях стационара пациентам с ФКУ проводят специальные нагрузочные тесты, чтобы выявить чувствительность к этому препарату.

Как заподозрить

- Задержка психомоторного развития
- Специфический запах тела *(«мышиный»)*
- Умственная отсталость
- Судороги, плохо отвечающие на антиэпилептическую терапию
- Экстрапирамидные нарушения
- Повышение уровня фенилаланина в крови по результатам ТМС

При своевременно установленном диагнозе и начале лечения симптомы заболевания практически полностью купируются.

Тирозинемия, тип I – наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена аминокислоты тирозина. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Классическая тирозинемия I типа дебютирует на первом году жизни *(часто в первые месяцы)* в виде увеличения размеров печени, нарушений ее белково-синтетической функций, в дальнейшем возможно появление гепатокарцином. Другими симптомами являются поражение почек, нервной системы *(полиневропатия)*, в некоторых случаях – костной системы *(рахитоподобные изменения)*. Дети часто наблюдаются с диагнозом «гепатит неясной этиологии», «последствия внутриутробной инфекции». Без лечения развиваются необратимые нарушения функции печени.

Терапия заключается в назначении низкобелковой диеты и специализированного лечебного питания с ограничением тирозина. Патогенетическая терапия заключается также в назначении препарата, препятствующего синтезу токсических метаболитов, что позволяет практически полностью восстановить функцию печени.

Как заподозрить

- Гепатомегалия или гепатоспленомегалия
- Признаки печеночной недостаточности
- Рахитоподобные изменения скелета
- Высокий уровень альфа-фетопротеина в крови
- Повышение тирозина и сукцинилацетона по результатам ТМС

При своевременно установленном диагнозе и начале лечения симптомы заболевания практически полностью купируются.

Болезнь с запахом кленового сиропа мочи (лейциноз) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением метаболизма аминокислот лейцина, изолейцина и валина.

Заболевание, как правило, дебютирует остро на первом месяце жизни *(1–2-я неделя)*. Основными симптомами являются нарушения вскармливания,

угнетение сознания вплоть до комы, судороги. Иногда отмечают необычный сладковатый запах от мочи и тела, напоминающий запах кленового сиропа. Основной метод лечения – диетотерапия с применением специализированных продуктов лечебного питания, исключающая лейцин, изолейцин, валин. Во время метаболического криза пациенту полностью отменяют белок на 24–72 часа, обеспечивая энергетическую потребность за счет введения глюкозы и специализированного питания.

Как заподозрить

- Острое начало
- Дебют на 5–14 сутки жизни
- Метаболический ацидоз
- Судороги
- Специфический сладкий запах мочи/ тела
- Повышение лейцина (изолейцина) и валина по результатм ТМС

При своевременно установленном диагнозе и начале лечения возможно предотвратить основные осложнения заболевания.

Гомоцистинурия – группа наследственных заболеваний, связанных со снижением активности ферментов, участвующих в метаболизме метионина и гомоцистеина. Все формы гомоцистинурии наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Самой частой формой является недостаточность цистатионин бета-синтазы. Первые симптомы заболевания могут проявиться и на первом году жизни, но чаще дебют заболевания приходится на ранний детский возраст в виде задержки психоречевого развития, эпилептических приступов, необъяснимых тромбозов. Часто наблюдается поражение органа зрения *(подвывих хрусталика)*, марфаноподобный фенотип. Без лечения заболевание прогрессирует и приводит к умственной отсталости, множественным тромбозам, смерти от ранних инсультов, инфарктов.

В схему лечения некоторых пациентов включаются специализированные продукты лечебного питания – аминокислотные смеси без метионина или специализированные препараты, повышающие уровень последнего. Иногда гомоцистеин снижается на фоне назначения витамина В6 *(В6-чувствительные формы)*.

Как заподозрить

- Марфаноподобный фенотип
- Подвывих хрусталика
- Умственная отсталость
- Тромбозы
- Высокий уровень гомоцистеина в крови
- Повышение или резкое снижение метионина по результатам ТМС

При своевременно установленном диагнозе и начале лечения симптомы заболевания практически полностью купируются.

Метилмалоновая ацидурия (ММА) – группа наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанных с нарушением обмена метилмалоновой кислоты, которая поступает в организм при употреблении белковой пищи, или нарушениями обмена витамина В12.

Заболевание дебютирует, как правило, на первом году жизни в виде метаболических кризов: на фоне инфекции или даже полного здоровья развиваются сонливость, рвота, кетоацидоз, состояние ребенка резко ухудшается вплоть до летального исхода.

Лечение: необходимо пожизненное назначение специализированной высококалорийной диеты с низким содержанием белка и применением специализированных продуктов лечебного питания с ограничением метионина, валина, треонина и сниженным количеством изолейцина. В некоторых случаях эффективно назначение высоких доз витамина В12 *(В12-чувствительные формы)*.

Как заподозрить

- Острое начало
- Волнообразное течение
- Метаболический ацидоз
- Судороги, плохо отвечающие на антиэпилептическую терапию
- Повышение пропионилакарнитина или метилмалонилкарнитина по результатам ТМС

При своевременно установленном диагнозе и начале лечения симптомы заболевания практически полностью купируются.

Пропионовая ацидурия. В основе заболевания лежит недостаточность фермента, участвующего в катаболизме белка, что приводит к накоплению пропионовой кислоты.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, имеет кризовое течение. Клиническая картина схожа с метилмалоновой ацидурией. Лечение, прежде всего, направлено на снижение образования пропионатов, предупреждение развития кетоацидоза, токсического поражения головного мозга и внутренних органов. В основе лечения лежит диетотерапия с ограничением поступления с пищей белка, применением специализированных продуктов лечебного питания: ограничение поступления изолейцина, валина, треонина и метионина до минимальной потребности.

Как заподозрить

- Острое начало
- Волнообразное течение

- Метаболический ацидоз
- Дыхательная недостаточность
- Судороги, плохо отвечающие на антиэпилептическую терапию
- Повышение пропионилакарнитина или метилмалонилкарнитина по результатм ТМС

При своевременно установленном диагнозе и начале лечения симптомы заболевания практически полностью купируются.

Глутаровая ацидурия тип I – недостаточность фермента, участвующего в метаболизме лизина, триптофана, поступающих с белковой пищей.

Заболевание дебютирует, как правило, на первом году жизни в виде метаболических кризов. У пациентов развиваются неврологические нарушения: судороги, дистонии. Инфекции и иные катаболические состояния провоцируют метаболические кризы, протекающие с рвотой, судорогами и комой. Лечение заключается в назначении низкобелковой диеты в сочетании с применением специализированных продуктов лечебного питания с ограничением лизина и триптофана. Также важным является назначение препаратов, содержащих карнитин, что позволяет выводить токсичные органические кислоты.

Как заподозрить

- Острое начало
- Волнообразное течение
- Макрокрания
- Экстрапирамидные нарушения *(дистония, гиперкинезы)*
- Судороги, плохо отвечающие на антиэпилептическую терапию
- Субдуральные гематомы
- Гипоплазия (атрофия) височных отделов при МРТ/КТ головного мозга
- Повышение глутарилкарнитина по результатам ТМС

Недостаточность биотинидазы – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. При недостаточности биотинидазы возникает нарушение работы всех биотин-зависимых карбоксилаз, что приводит к накоплению токсических веществ.

Манифестирует заболевание в возрасте от 2 до 5 месяцев жизни. Наиболее частыми симптомами являются эпилептические приступы, резистентные к терапии противоэпилептическими препаратами, также довольно часто встречаются дерматиты, алопеция (выпадение волос, бровей, ресниц), конъюнктивиты.
Основным методом патогенетического лечения является назначение высоких доз биотина, что в большинстве случаев позволяет добиться купирования всех симптомов.

Как заподозрить

- Ранние эпилептические приступы, резистентные к терапии
- Метаболический ацидоз
- Лактат-ацидоз
- Алопеция *(выпадение волос, бровей, ресниц)*
- Дерматиты
- Повышение изовалерилкарнитина по результатам ТМС

Нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот:

- Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи *(MCAD)*.
- Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой цепью *(SCAD)*.
- Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью *(VLCAD)*.
- Дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью *(LCHAD)*.
- Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы I *(CPT I)*.
- Дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы II *(CPT II)*

Заболевания из этой группы проявляются в виде острых метаболических кризов, сопровождающихся гипокетотической гипогликемией, нарушением сознания (вплоть до комы), поражением печени *(жировой гепатоз)*, что при отсутствии специализированного лечения может закончиться летальным исходом. Часто первые симптомы появляются на фоне длительного периода голодания, инфекционных заболеваний, оперативных вмешательств или других процессов, требующих активного катаболизма. В большинстве случаев сроки манифестации заболеваний варьируют от 1 до 24 месяцев жизни. Основными методами лечения являются высокоуглеводная диета с применением специализированных продуктов лечебного питания и ограничение поступления жиров.

Как заподозрить

- Острое начало
- Волнообразное течение
- Гипогликемия *(некетотическая)*
- Лактат-ацидоз
- Повышение уровня КФК, печеночных ферментов *(АлАТ, АсАТ)*
- Кардиомиопатия
- Миоглобинурия
- Мышечные боли *(крампи)*
- Изменение спектра ацилкарнитинов по результатам ТМС в зависимости от первичного дефекта

При своевременно установленном диагнозе и начале лечения симптомы заболевания практически полностью купируются.

Нарушения цикла мочевины:

- Недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы
- Недостаточность орнитинтранскарбамилазы
- Недостаточность аргининсукцинатсинтетазы *(цитрулинемия)*
- Недостаточность аргиназы

Нарушения цикла мочевины возникают в результате нарушения метаболизма азота, который образуется при распаде белка и других азотсодержащих молекул *(в большей степени белковых)* в организме. Полная недостаточность ферментной активности любого из ферментов цикла мочевины приводит к накоплению токсических веществ *(аммония)* в крови, что приводит к поражению внутренних органов и нервной системы.

Дебютировать заболевания из этой группы могут в любом возрасте, наиболее тяжелые формы дебютируют в первые сутки жизни. Метаболические кризы в виде резкого ухудшения состояния, рвоты, сопора, гипераммониемии развиваются на фоне инфекции или полного здоровья. При более легких формах заболевания – симптомы возникают после первого года жизни на фоне увеличения белковой нагрузки *(мясные и другие высокобелковые продукты)* и могут долгое время проявляться только в виде повышения уровня печеночных ферментов.

Основными методами лечения являются назначение низкобелковой диеты и применение патогенетических препаратов, снижающих уровень аммония в крови.

Как заподозрить

- Острое начало
- Нарушения сознания
- Судороги, плохо отвечающие на антиэпилептическую терапию
- Нарушение ритма дыхания
- Гепатомегалия
- Повышение уровня печеночных ферментов *(АлАт, АсАт)*
- Повышение уровня аммония в крови
- В зависимости от первичного дефекта – изменение концентрации цитруллина, орнитина и аргинина по результатам ТМС

При своевременно установленном диагнозе и начале лечения симптомы заболевания практически полностью купируются.

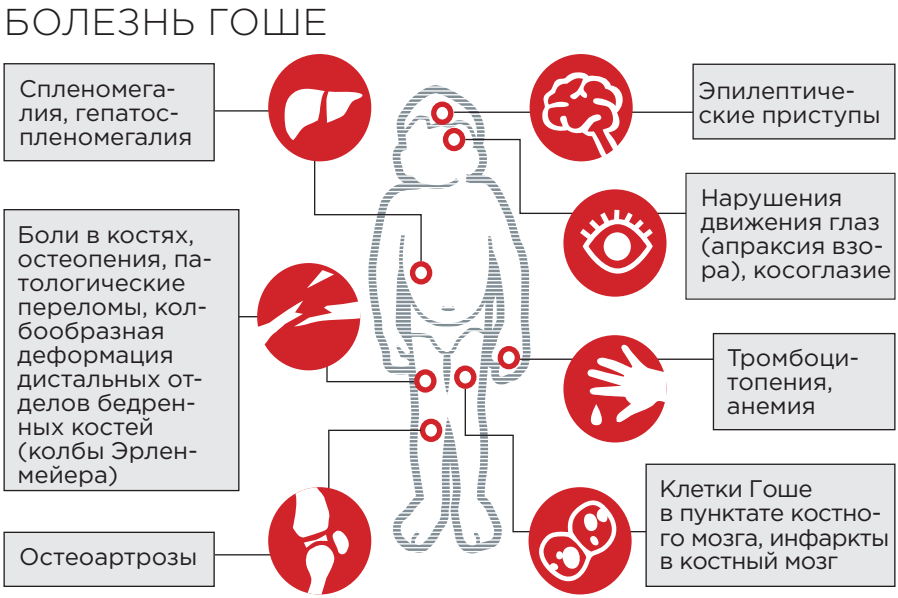
ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Обширный класс наследственных болезней обмена веществ – это лизосомные болезни накопления *(ЛБН)*. Он включает около 50 форм. Сроки манифестации и тяжесть ЛБН могут варьировать в связи с различиями в этиопатогенезе

заболеваний. При наличии выраженного клинического полиморфизма *(инфантильные, ювенильные, взрослые формы)* все ЛБН характеризуются прогредиентным течением и в большинстве случаев приводят к ранней инвалидизации и смерти. Для многих ЛБН разработано патогенетическое лечение – заместительная ферментная терапия.

Тип наследования большинства ЛБН – аутосомно-рецессивный. Только болезнь Фабри, болезнь Данон и болезнь Хантера наследуются по Х-сцепленному рецессивному типу.

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ (БГ) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Недостаточная активность фермента приводит к внутриклеточному накоплению глюкоцереброзида в клетках печени, селезенке, костном мозге, легких, почках, лимфатических узлах. Это наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу ЛБН. В зависимости от клинических симптомов, выделяют три типа болезни Гоше.



ТИП 1 наблюдается у 94% пациентов с болезнью Гоше и характеризуется отсутствием неврологических проявлений. Этот клинический вариант болезни Гоше встречается как у детей, так и у взрослых. Спектр клинических проявлений очень широкий – от бессимптомного до тяжелого течения с массивной спленомегалией и гепатомегалией, анемией, тромбоцитопенией и развитием тяжелого поражения костей.

ТИП 2 *(острый нейронопатический)* встречается у детей раннего возраста. Отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, приводящим к летальному исходу – больные редко доживают до двух лет. Основные симптомы появляются в течение первых шести месяцев жизни. На ранних стадиях отмечаются мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность, глазодвигательные нарушения. Характерны бульбарные нарушения. Заболевание приводит к летальному исходу на первом-втором году жизни.

ТИП 3 (хронический нейронопатический) объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические проявления могут манифестировать в разном возрасте. Как правило, в 6–15 лет. Характерные симптомы – парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных до тяжелой деменции. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни может достигать 12–17 лет. В отдельных случаях – 30–40 лет.

Как заподозрить

- Задержка роста и физического развития
- Спленомегалия/гепатоспленомегалия
- Тромбоцитопения
- Анемия
- Поражение костей *(инфаркты, нарушения плотности, деформация)*

Медикаментозное лечение БГ *(БГ, тип 1, БГ, тип 3)* на сегодняшний день заключается в назначении ферментной заместительной терапии *(ФЗТ)*.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ – группа лизосомных болезней накопления, связанных с нарушением обмена гликозаминогликанов *(ГАГ)*. Накопление ГАГ отмечается практически во всех органах и тканях: в хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезенке и нервной ткани. При всех типах мукополисахаридозов отмечается мультисистемность поражений.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, I ТИП *(МПС I)* – наследственное заболевание, обусловленное мутациями в гене, кодирующем лизосомный фермент, который участвует в катаболизме двух ГАГ – дерматансульфата и гепарансульфата. В зависимости от клинической картины выделяют три клинических варианта: синдромы Гурлер *(МПС IH)*, Гурлер –Шейе *(МПС I H/S)* и Шейе *(МПС IS)*.

У больных с синдромом Гурлер первые клинические признаки заболевания появляются на первом году жизни. В ряде случаев уже с рождения наблюдаются незначительное увеличение печени, пупочные или пахово-мошоночные грыжи. Характерные изменения черт лица по типу гаргоилизма становятся очевидными к концу первого года жизни.

Другими наиболее частыми манифестными симптомами являются тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника *(поясничный «гибус»)*. Ведущими неврологическими симптомами являются снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменения

мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, поражения черепных нервов, комбинированная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. Часто наблюдается прогрессирующее помутнение роговицы. Больные погибают обычно в возрасте до десяти лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности.

СИНДРОМЫ ГУРЛЕР-ШЕЙЕ И ШЕЙЕ отличаются более мягким течением и меньшей выраженностью клинических симптомов, сохранным интеллектом. Средняя продолжительность жизни этих пациентов существенно не изменена.

Медикаментозное лечение МПС I на сегодняшний день заключается в назначении ферментной заместительной терапии.

Достаточно эффективным является проведение трансплантации костного мозга, но только при ранней постановке диагноза у пациентов с синдромом Гурлер.

Фенотипические особенности при МПС, тип I
(А — синдром Гурлер, Б — синдром Гурлер-Шейе)

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, II ТИП *(МПС II)*, ИЛИ СИНДРОМ ХАНТЕРА – Х-сцепленное заболевание. Болеют пациенты мужского пола. Заболевание чаще всего дебютирует на втором году жизни. Клинические симптомы схожи с симптомами при мукополисахаридозе I типа. Однако при синдроме Хантера не наблюдается помутнение роговицы и интеллект у некоторых пациентов не страдает.

Медикаментозное лечение синдрома Хантера на сегодняшний день заключается в назначении ферментной заместительной терапии.

Ферментная заместительная терапия в настоящее время применяется и для мукополисахридозов тип IVA и тип VI.

Как заподозрить заболевание из группы мукополисахаридозов

Внешние признаки:

- Грубые черты лица (*могут быть слабо выражены при легкой форме фенотипа)*:
- макрокрания;
- выступающие надбровные дуги;
- широкий нос и развернутые ноздри;
- уплощенная переносица;
- утолщенные губы и увеличенный язык.
- Низкий рост *(отмечено в возрасте трех-четырех лет)*
- Контрактуры суставов; синдром запястного канала
- Деформация кистей по типу «когтистой лапы»

Признаки со стороны ЛОР-органов:

- частые респираторные инфекции *(тонзилэктомия и(или)* аденоидэктомия в анамнезе;
- хронический насморк;
- осложнения со стороны дыхательной системы, в том числе шумное дыхание и храп;
- рецидивирующие инфекции уха с первого года жизни;
- ухудшение слуха, часто требующее проведения тимпаностомии.

Признаки со стороны внутренних органов и ЦНС:

- шумы в сердце, клапанные пороки, аритмия;
- паховая или пупочная грыжа;
- гепатомегалия *(гепатоспленомегалия) (умеренная*);
- задержка психомоторного развития *(умственная отсталость)*.

БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ *(ГЛИКОГЕНОЗ II ТИПА)* – редкое наследственное заболевание, связанное с дефицитом лизосомного фермента, участвующего во внутриклеточном обмене гликогена. В результате гликоген накапливается в лизосомах различных тканей. По тяжести течения и возрасту дебюта заболевание разделяют на 3 основные формы: инфантильная, поздняя инфантильная и взрослая. Инфантильная форма является наиболее тяжелой и дебютирует на 1 году жизни чаще в виде кардиомиопатии и выраженной мышечной гипотонии. Поздняя инфантильная проявляется позже в виде задержки психомоторного развития, симпотомокомплекса «вялого ребенка». При взрослой форме основными клиническими симптомами являются мышечная слабость и гипотония, появляющиеся в подростковом и юношеском возрасте.

При всех формах болезни Помпе отмечается повышение в биохимическом анализе крови печеночных ферментов *(АлАТ, АсАТ)*, а также КФК, так как при данном заболевании в большей степени поражаются скелетная мускулатура, сердечная мышца, печень. Болезнь Помпе проявляется как неуклонно прогрессирующее нервно-мышечное заболевание и без лечения приводит к инвалидности, а иногда – к смерти пациентов от сердечно-легочной недостаточности.

Лечение болезни Помпе заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии, которая останавливает прогрессирование заболевания.

Как заподозрить:

- Миопатический синдром
- Повышение уровня КФК, АлАТ, АсАтТ
- Гипертрофическая кардиомиопатия *(при ранних формах)*

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ *(БФ)* ИЛИ БОЛЕЗНЬ АНДЕРСОНА-ФАБРИ – наследственное *(Х-сцепленное)* заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, при котором происходит накопление гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов, включая сердце, почки, нервную систему и эндотелий сосудов.

Заболевание дебютирует в детском и юношеском возрасте. Клинические фенотипы при БФ могут быть чрезвычайно разнообразными как у лиц мужского, так и женского пола. Один из ранних симптомов заболевания – акропарестезии – хронические жгучие боли в ладонных поверхностях кистей и подошвенных поверхностях стоп встречаются у 80% мальчиков и 60% девочек с болезнью Фабри. Другие специфические симптомы: высыпания на коже в виде ангиокератом, резкое снижение потоотделения. Данные симптомы проявляются уже в детском возрасте.

В более старшем возрасте развиваются осложнения со стороны почек, сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Поражение сердца характеризуется гипертрофией левого желудочка, появлением аритмий и высоким риском внезапной сердечной смерти. Гипертрофия и фиброз миокарда часто сопровождаются диастолической дисфункцией левого желудочка. У пациентов с болезнью Фабри высок риск развития транзиторных ишемических атак и ишемических/геморрагических инсультов уже в молодом возрасте. У подавляющего большинства мужчин и некоторых женщин заболевание клинически проявляется нарушением функции почек.

Современное лечение болезни Фабри заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии, которая существенно снижает проявление клинических симптомов и предотвращает прогрессию заболевания.

Как заподозрить

- Ангиокератомы на коже и слизистых
- Полинейропатия
- Нарушения функции почек
- Гипертрофическая кардиомиопатия

ДЕФИЦИТ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ.

В основе данного заболевания лежит дефицит фермента лизосомной кислой липазы. Этот фермент необходим для внутрипеченочного расщепления липидов. В результате недостаточной активности фермента, липиды накапливаются в тканях, приводя к развитию прогрессирующей гепатоспленомегалии и впоследствии к печеночной недостаточности.

В настоящее время разработано лечение, заключающееся в проведении заместительной ферментной терапии, останавливающее процесс накопления липидов в тканях.

Как заподозрить

- Гепатомегалия/гепатоспленомегалия
- Повышение уровня печеночных ферментов, щелочной фосфатазы
- Кальцинаты в надпочечниках
- Повышение уровня холестерина, триглицеридов в крови

БОЛЕЗНЬ НИМАННА – ПИКА, ТИП С *(НП-С)* – редкое, прогрессирующее наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с накоплением в лизосомах различных клеток липидов, с мутациями в генах NPC1 и NPC2. НП-С характеризуется широким клиническим полиморфизмом и мультисистемностью проявлений – висцеральные, неврологические и психиатрические симптомы могут выявляться как изолированно, так и в сочета-

нии друг с другом. Наиболее специфичные симптомы НП-С – вертикальный надъядерный паралич взора *(затруднение самопроизвольных движений глаз в вертикальной плоскости)* и геластическая каталепсия *(утрата мышечного тонуса без потери сознания, часто на фоне эмоционального стресса)*. Для ранних форм характерны гепатоспленомегалия, гипербилирубинемия *(может самостоятельно купироваться с течением времени)*, неврологические проявления *(задержка психомоторного развития)*.

В зависимости от возраста появления первых симптомов заболевания различают несколько форм: неонатальная *(манифестация до трех месяцев)*, ранняя младенческая *(три месяца – два года)*, поздняя младенческая *(два – шесть лет)*, юношеская *(6–15 лет)* и взрослая *(старше 15 лет)*.

Для лечения НП-С существует субстрат-редуцирующая терапия. В настоящее время это единственный способ лечения НПС, который позволяет замедлить прогрессирование болезни и не имеет выраженных побочных эффектов.

Как заподозрить

- Затяжная желтуха в неонатальном периоде
- Синдром холестаза в раннем возрасте
- Гепатоспленомегалия *(незначительная)* или умеренная спленомегалия
- Задержка психического развития
- Экстрапирамидные нарушения
- Атаксия
- Каталептические приступы
- Вертикальный надъядерный паралич взора

ГИПОФОСФАТАЗИЯ – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением кальций-фосфорного обмена.

Одним из основных патогномоничных симптомов гипофосфатазии является стойкое снижение уровня щелочной фосфатазы в крови, что приводит к нарушениям со стороны костно-мышечной системы у детей первого года жизни *(мышечная гипотония, формирование краниосиностоза)*, также характерным симптомом в этом возрасте являются кофакторные *(В6-зависимые)* судорожные приступы. У детей старше года отмечаются нарушение минерализации костной ткани, рахитоподобные изменения метафизов трубчатых костей и впоследствии множественные переломы.

В настоящее время разработано патогенетическое лечение *(заместительная ферментная терапия)*, купирующее симптомы заболевания и останавливающее прогрессию.

ГИПОФОСФАТАЗИЯ

Как заподозрить

- Нарушения дыхания (респираторный дистресс-синдром)
- Диффузная мышечная гипотония (у детей младше года)
- Судорожные приступы у детей первого года жизни, отвечающие на терапию витамином B6
- Задержка роста
- Краниосиностоз
- Рахитоподобные изменения костей
- Нарушения минерализации костей, частые переломы

Скрининг на наследственные болезни обмена является одним из наиболее доступных и эффективных способов ранней диагностики заболеваний из этой группы.

ВСЕГО ОДИН АНАЛИЗ МОЖЕТ ИЗМЕНИТЬ ЖИЗНЬ ПАЦИЕНТА!

Контакты для записи на прием к генетику:

8 (495) 695-01-71

Электронная почта:

orphancenter@mdgkbmoroz.ru

МОРОЗОВСКАЯ

ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

Департамент здравоохранения города Москвы

НИИ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОГО МЕНЕДЖМЕНТА

ISBN 978-5-9500714-0-9