

# Наследственные болезни обмена: лечение = диета?

**Заведующая медико-генетического отделения**

**ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»**

**Кекеева Т.Н.**

## Перечень заболеваний, с которыми пациенты наблюдаются в медико-генетическом отделении ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

- Фенилкетонурия – 376 детей
- Глутаровая ацидурия 1 типа – 12 детей
- Метилмалоновая ацидемия - 11 детей
- Пропионовая ацидемия - 4 детей
- Изовалериановая ацидемия - 3 детей
- Недостаточность биотинидазы - 4
- Лейциноз - 4
- Нарушение митохондриального бета-окисления жирных кислот - 12 детей
- Галактоземия – 66 детей
- Гомоцистинурия – 6 детей
- Тирозинемия – 4 детей
- Мукополисахаридозы 1, 2, 4А, 6 типов – 4/13/9/3 детей
- Болезнь Помпе – 3 детей
- Дефицит лизосомной кислой липазы – 8 детей

# Стандарты оказания помощи пациентам с орфанными заболеваниями

- ❖ **С**ведения
- ❖ **О**пыт
- ❖ **П**реимственность



# Помощь пациентам, выявленным по результатам неонатального скрининга



## Помощь пациентам, выявленным по результатам неонатального скрининга

### ПРИМЕР 1

- ❖ Девочка К., 2018 г.р.
- ❖ 1 беременность (угроза прерывания в 5 нед, отеки с 36 нед.)
- ❖ Роды 1-ые самостоятельные в срок 38 нед.
- ❖ Вес при рождении 2740 г, рост при рождении 49 см

|                                 |              |       |             |          |
|---------------------------------|--------------|-------|-------------|----------|
| C16:10H                         | 0,08         | мкМ/л | 0,00 — 0,30 |          |
| C16:0H                          | <b>0,24*</b> | мкМ/л | 0,00 — 0,22 | Повышено |
| C18                             | 0,25         | мкМ/л | 0,10 — 1,70 |          |
| C18:1                           | 0,60         | мкМ/л | 0,10 — 4,00 |          |
| C18:2                           | 0,28         | мкМ/л | 0,00 — 1,53 |          |
| C18:0H                          | <b>0,30*</b> | мкМ/л | 0,00 — 0,17 | Повышено |
| C18:10H                         | <b>0,28*</b> | мкМ/л | 0,00 — 0,18 | Повышено |
| Отн. (C16:0H+C18:0H+C18:10H)/C0 | <b>0,09*</b> |       | 0,00 — 0,03 | Повышено |
| Отн. C16:0H/C16                 | <b>0,42*</b> |       | 0,00 — 0,07 | Повышено |

По результатам неонатального скрининга выявлены изменения, характерные для недостаточности длинноцепочечной 3-гидрокси ацилКоА дегидрогеназы жирных кислот

## Помощь пациентам, выявленным по результатам неонатального скрининга

Девочка К., 2018 г.р

Первичный тест (ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ»)

Ретест (ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ»)

|                               |              |       |              |       |             |
|-------------------------------|--------------|-------|--------------|-------|-------------|
| C16OH                         | <b>0,24*</b> | мкМ/л | <b>0,24*</b> | мкМ/л | 0,00 — 0,22 |
| C18                           | 0,25         | мкМ/л | 0,38         | мкМ/л | 0,10 — 1,70 |
| C18:1                         | 0,60         | мкМ/л | 0,69         | мкМ/л | 0,10 — 4,00 |
| C18:2                         | 0,28         | мкМ/л | 0,30         | мкМ/л | 0,00 — 1,53 |
| C18OH                         | <b>0,30*</b> | мкМ/л | <b>0,35*</b> | мкМ/л | 0,00 — 0,17 |
| C18:1OH                       | <b>0,28*</b> | мкМ/л | <b>0,26*</b> | мкМ/л | 0,00 — 0,18 |
| Отн. (C16OH+C18OH+C18:1OH)/C0 | <b>0,09*</b> |       | <b>0,09*</b> |       | 0,00 — 0,03 |
| Отн. C16OH/C16                | <b>0,42*</b> |       | <b>0,35*</b> |       | 0,00 — 0,07 |

ДНК -диагностика ФГБУ МГНЦ им.Н.П.Бочкова

Методом прямого автоматического секвенирования пациенту проведен анализ 15 экзона гена *HADHA* (NM\_000182.4, недостаточность длинноцепочечной 3-гидрокси-ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот, *LCHADD*, MIM#609016). Выявлена частая мутация с.1528G>C, (p.Glu510Gln), (CM940884, ранее описана, как p.Glu474Gln) в гомозиготном состоянии.

## Помощь пациентам, выявленным по результатам неонатального скрининга

Девочка К., 2018г.р

Плановая госпитализация для дообследования.

При госпитализации:

- **КЩС** – норма
- **Биохимический анализ крови** – без клинически значимых отклонений
- **УЗИ органов брюшной полости+почки:** незначительная гепатомегалия
- **ЭКГ** – норма
- **ЭхоКГ** – норма
- **Поданы сведения в региональный сегмент Федерального регистра...**

Начата диетотерапия с использованием специализированного продукта лечебного питания Monogen®

Маме даны рекомендации по расчёту диеты. Рекомендована консультация в медико-генетическом отделении ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ.

# Стандарты оказания помощи пациентам с орфанными заболеваниями

- ❖ **С**ведения
- ❖ **О**пыт
- ❖ **П**реимственность

**Девочка К. направлена в МГО:**

- Направление 057/у
- Результаты ТМС, ДНК – диагностика
- Выписка из стационара



## Наблюдение в медико–генетическом отделении ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Девочка К.

- В первые 6 месяцев ежемесячные осмотры, далее 1 раз в 3 месяца
- Контроль веса
- Контроль питания
- Контроль ТМС
- Выдача масла МСТ\*  
(\*зарегистрировано с возраста 1 года)
- Коррекция «протокола для экстренной терапии» с учетом возраста и веса ребенка

## Наблюдение в медико–генетическом отделении ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ»

Первичный тест (ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ»)      Девочка К.      Возраст 3 месяца (ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ»)

|                               |                    |            |               |
|-------------------------------|--------------------|------------|---------------|
| C16OH                         | <b>0,24*</b> мкМ/л | 0,08 мкМ/л | 0,00 — 0,22   |
| C18                           | 0,25 мкМ/л         | 0,47 мкМ/л | 0,10 — 1,70   |
| C18:1                         | 0,60 мкМ/л         | 0,48 мкМ/л | 0,10 — 4,00   |
| C18:2                         | 0,28 мкМ/л         | 0,40 мкМ/л | 0,00 — 1,53   |
| C18OH                         | <b>0,30*</b> мкМ/л | 0,08 мкМ/л | 0,00 — 0,17   |
| C18:1OH                       | <b>0,28*</b> мкМ/л | 0,05 мкМ/л | 0,00 — 0,18   |
| Отн. (C16OH+C18OH+C18:1OH)/C0 | <b>0,09*</b>       | 0,006      | 0,000 — 0,051 |
| Отн. C16OH/C16                | <b>0,42*</b>       | 0,01       | 0,00 — 0,03   |

## Наблюдение в медико–генетическом отделении ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ»

Девочка К.

В настоящее время ребенку 6 лет

- Развивается по возрасту
- Плановые госпитализации в отделение наследственных нарушений обмена веществ для проведения контрольных обследований 1 раз в 6 месяцев
- ❖ Экстренная госпитализация 15.06.22 из дома: на фоне течения вирусной инфекции отмечена вялость, отказ от еды повторные рвоты. Начато лечение, в соответствии с «протоколом экстренной терапии». В течение суток состояние стабилизировано. Выписана домой 22.06.22.

# Помощь пациентам, выявленным по результатам селективного скрининга



---

## Помощь пациентам, выявленным по результатам селективного скрининга

---

### Девочка В, 2019 г.р.

- ❖ Ребёнок от 4-ой беременности (1 - смерть ребёнка на 26 день жизни; 2 - здоровый мальчик; 3 - выкидыш), протекавшей с токсикозом в первом триместре.
- ❖ Роды срочные, оперативные (ребенок рожден не в Москве, расширенный неонатальный скрининг не проводился)
- ❖ Рост при рождении 48 см, вес - 3340 гр. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана на 5-ые сутки жизни с весом 3155 гр.
- ❖ На 7 сутки жизни: отказ от еды, вялость.
- ❖ Госпитализирована в отделение патологии новорожденных ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»
- ❖ Селективный скрининг методом ТМС:
  - Лейцин - 4179,38 мкМ/л (норма 30-370)
  - Валин - 685,68 мкМ/л (норма 25-320)
- ❖ Заподозрен клинический диагноз: болезнь с запахом кленового сиропа мочи (лейциноз)

---

## Помощь пациентам, выявленным по результатам селективного скрининга

---

Девочка В, 2019 г.р.

- ❖ Назначено лечение с ограничением поступления белка с дальнейшим ограничением поступления лейцина и применением специализированного питания.
- ❖ Взят анализ крови на ДНК-диагностику лейциноза
- ❖ При контроле анализа крови на ТМС  
2 сутки диеты — лейцин 1774,26 мкМ/л (30-370)  
3 сутки диеты — лейцин 1636,90 мкМ/л (30-370)  
В дальнейшем стабилизация уровня лейцина до 400 -500 мкМ/л
- ❖ Результат молекулярно-генетической диагностики (ФГБУ МГНЦ им.Н.П. Бочкова): в гене ВСКDНВ (NM\_000056) выявлены 2 патогенных варианта в гетерозиготном состоянии.
- ❖ Данные замены описаны в международной базе данных по мутациям человека HGMD, как патогенные, приводящие к развитию лейциноза тип 1б (248600).

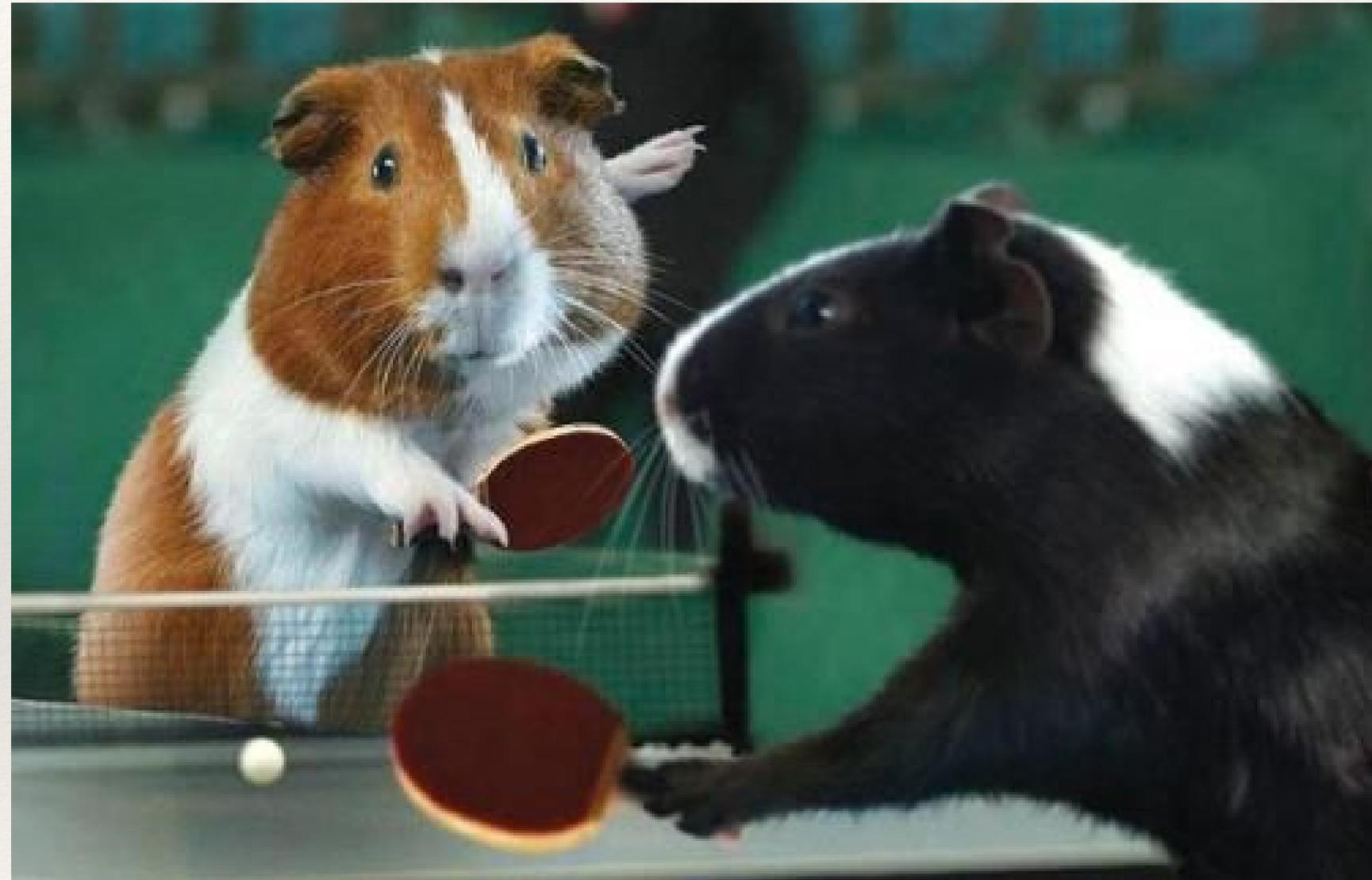
# Стандарты оказания помощи пациентам с орфанными заболеваниями

- **С**ведения
- **О**пыт
- **П**реимственность

## Девочка В.

### направлена в МГО:

- Направление 057/у
- Результаты ТМС,  
ДНК –диагностика
- Выписка из  
стационара



---

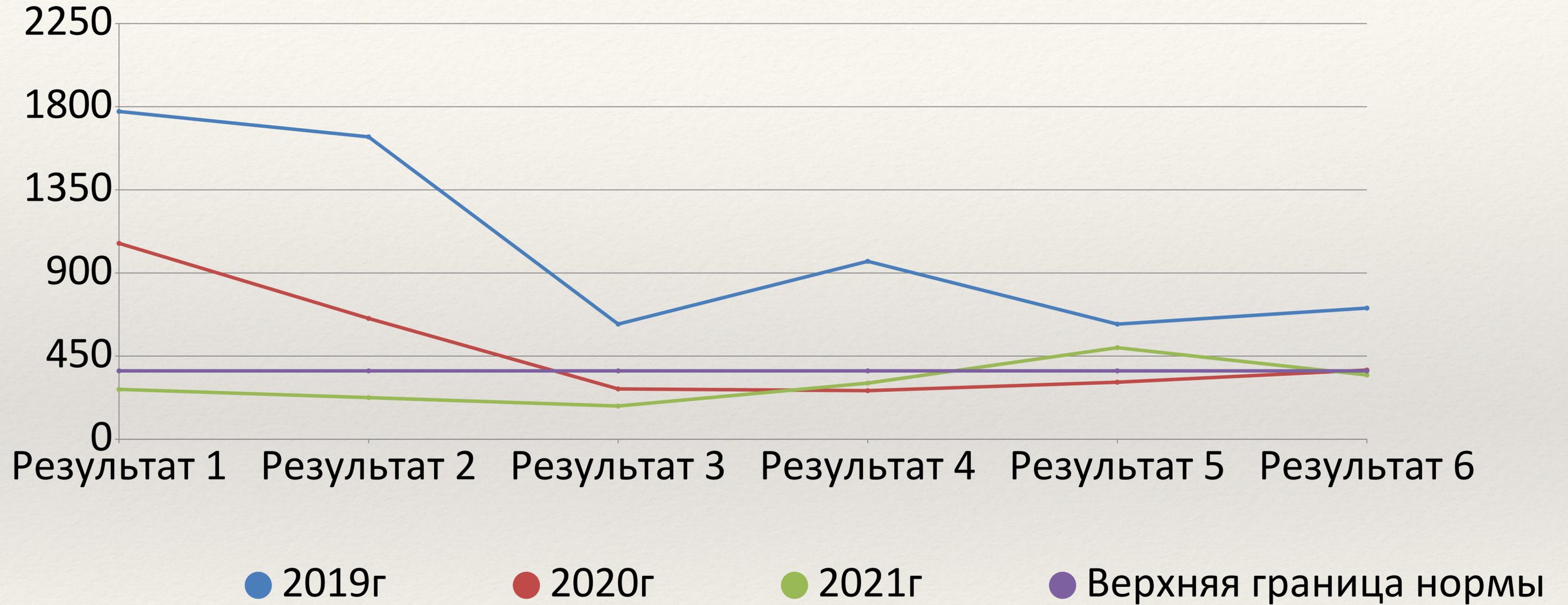
## Наблюдение в медико-генетическом отделении

---

### Девочка В, 2019 г.р.

- **6 месяцев жизни:** ребенок с матерью прошли консультацию в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им.ак.В.И.Шумакова», обсужден вопрос трансплантации части печени от донора. Мать ребенка обследована, как потенциальный донор.
- **9 мес жизни:** в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им.ак.В.И.Шумакова» проведена трансплантация ЛЛС печени от матери.
- ✓ Контроль ТМС дважды в сутки – без отклонений
- ✓ Назначена иммуносупрессорная терапия.
  
- **Контрольный осмотр через 3 месяца после трансплантации (ФГБУ "НМИЦ трансплантологии им.В.И.Шумакова") :** Функция трансплантата по данным проведенного обследования удовлетворительна.

## Уровень лейцина в крови



---

## Наблюдение в медико-генетическом отделении

---

**Девочка В, 2019 г.р.**

- **1,5 года жизни:** отмена гормональной терапии, начал активная прибавка роста и веса
- **2г10 мес жизни (апрель 2022):** рост 85 см, вес 11,7 кг.
- ✓ Нормальные уровни лейцина и валина
- ✓ Умеренное повышение уровня АЛТ, АСТ и ГГТП менее 1,5 норм, что не требует коррекции терапии.
- ✓ Продолжает наблюдаться в медико-генетическом отделении

# Сценарий 3



*«Нам не дано  
предугадать, как  
слово наше  
отзовется...»*

# Помощь пациентам, выявленным по результатам неонатального скрининга

- ❖ Девочка С., 2021 г.р.
- ❖ 2-ая беременность (1-я 2016 м/а), протекавшей с угрозой прерывания в 3-м триместре.
- ❖ Роды 1-ые, самостоятельные на 37 нед. Вес 2160г., рост 46 см, оценка по шкале Апгар 8-9.
- ❖ Выписана из род.дома на 7с.ж. (маловесный ребенок)

|                                    |              |       |               |  |
|------------------------------------|--------------|-------|---------------|--|
| C160H                              | <b>0,33*</b> | мкМ/л | 0,00 — 0,22   | Повышено                                 |
| C18                                | 0,67         | мкМ/л | 0,10 — 1,70   |  |
| C18:1                              | 1,17         | мкМ/л | 0,10 — 4,00   |  |
| C18:2                              | 0,52         | мкМ/л | 0,00 — 1,53   |  |
| C180H                              | <b>0,57*</b> | мкМ/л | 0,00 — 0,17   | Повышено                                 |
| C18:10H                            | <b>0,38*</b> | мкМ/л | 0,00 — 0,18   | Повышено                                 |
| Отн. C0/(C16+C18)                  | 16,25        |       | 3,80 — 145,00 |  |
| Отн. C3/Метионин                   | 0,02         |       | 0,00 — 0,45   |  |
| Отн. C3/C0                         | 0,02         |       | 0,00 — 0,19   |  |
| Отн. C3/C2                         | 0,04         |       | 0,00 — 0,32   |  |
| Отн. C3/C16                        | 0,4          |       | 0,0 — 3,0     |  |
|                                    |              |       |               |  |
| Отн. C5/C3                         | <b>0,46*</b> |       | 0,00 — 0,45   | Информативно только при повышенном C5    |
| Отн. C8/C10                        | 0,6          |       | 0,0 — 3,0     |  |
| Отн. (C6+C8+C10:1)/(C16+C18+C18:1) | 0,0          |       | 0,0 — 2,0     |  |
| Отн. C14:1/C2                      | 0,025        |       | 0,000 — 0,030 | Информативно только при повышенном C14:1 |
| Отн. C14:1/C16                     | 0,3          |       | 0,0 — 0,7     |  |
| Отн. C14:1/C12:1                   | 5,0          |       | 0,0 — 7,0     |  |
| Отн. (C14+C14:1+C16:1)/C0          | 0,027        |       | 0,000 — 0,051 |  |
| Отн. (C160H+C180H+C18:10H)/C0      | <b>0,05*</b> |       | 0,00 — 0,03   | Повышено                                 |

По результатам

неонатального скрининга (ГБУЗ «МДГКБ ДЗМ»)

---

## Помощь пациентам, выявленным по результатам неонатального скрининга

---

### Девочка С., 2021 г.р.

- ❖ Консультация в возрасте 20 дней жизни в медико –генетическом отделении ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»
- ❖ **Жалобы:** на частые срыгивания, плохой набор веса
- ❖ На осмотр реагирует повышенной двигательной активностью. Кожные покровы субиктеричные. Живот мягкий, безболезненный, подвздут. Печень +1,5см, эластичная. Селезёнка не пальпируется. Мышечный тонус дистоничный, повышен во флексорах. Рефлексы новорожденных вызываются. Фенотипически без особенностей. Прибавка в весе +300 гр с момента выписки.
- ❖ По результатам неонатального скрининга у ребенка высоко вероятно наличие заболевания из группы нарушения окисления жирных кислот - Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот.
- ❖ Какую тактику порекомендуете?

---

## Помощь пациентам, выявленным по результатам неонатального скрининга

---

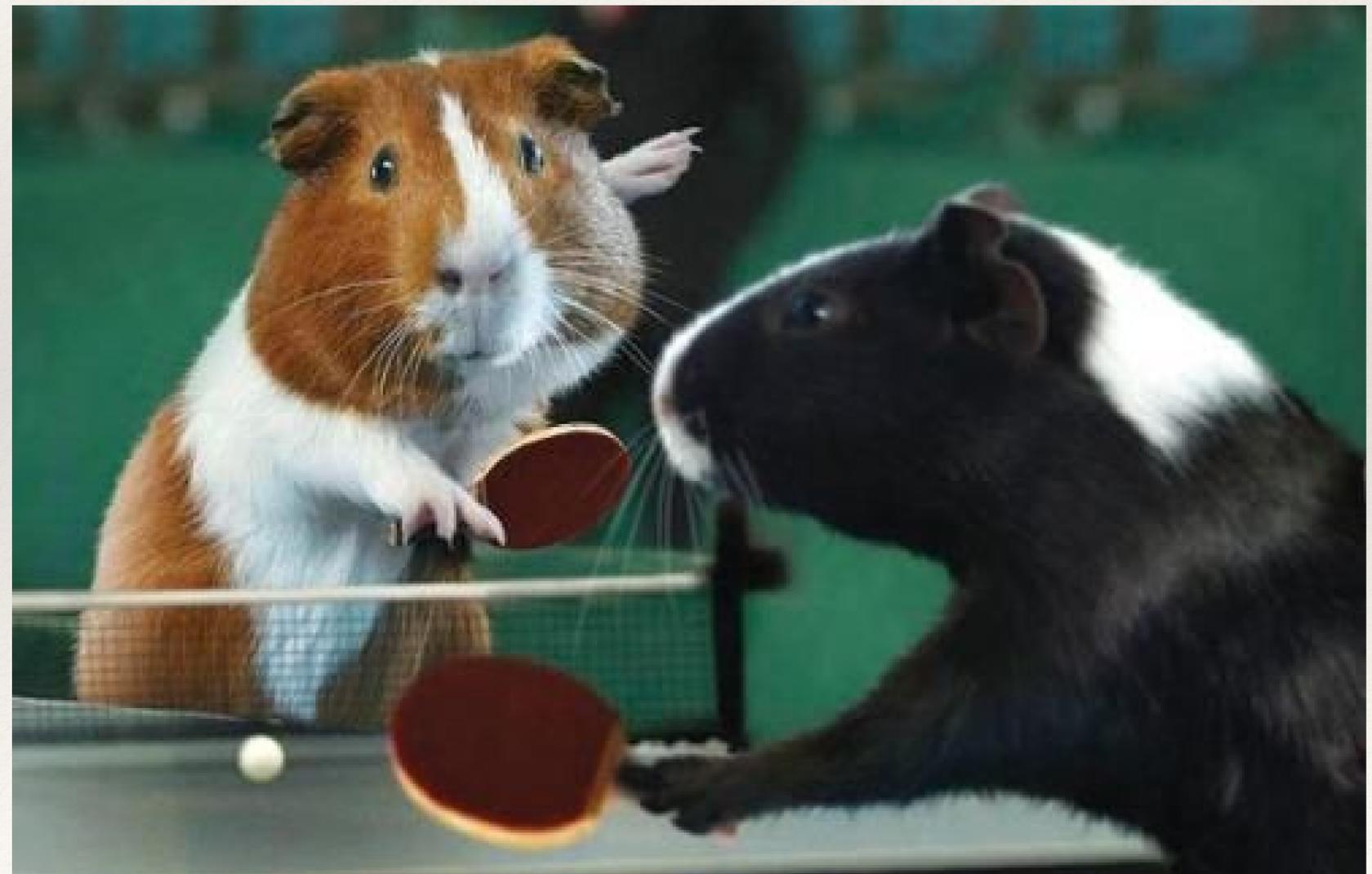
- ❖ Учитывая ранний возраст ребенка, жалобы на частые срыгивания, плохой набор веса, высокую вероятность развития метаболического криза, рекомендована **экстренная госпитализация** в отделение наследственных нарушений обмена веществ с целью обследования и исключения декомпенсации по предполагаемому заболеванию.

# Стандарты оказания помощи пациентам с орфанными заболеваниями

- ❖ **С**ведения
- ❖ **О**пыт
- ❖ **П**реимственность

**Девочка С. направлена  
в стационар:**

- Результаты ТМС
- Данные осмотра



---

## Ребенок госпитализирован для дообследования

---

Девочка С., 2021 г.р.

❖ **При госпитализации:**

- ***КЩС – норма***
- ***Биохимический анализ крови – без клинически значимых отклонений***
- ***УЗИ органов брюшной полости+почки: незначительная гепатомегалия***
- ***ЭКГ – норма***
- ***ЭхоКГ – норма***
- ***Поданы сведения в региональный сегмент Федерального регистра...***
- ❖ Начата диетотерапия с использованием специализированного продукта лечебного питания Monogen®
- ❖ Маме даны рекомендации по расчёту диеты. Рекомендована консультация в медико – генетическом отделении ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ.

---

## Дальнейшая история

---

### Девочка С., 2021 г.р.

- ❖ В медико –генетическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» после госпитализации не обращалась. На звонки семья не отвечала. Уехали в другую страну.
- ❖ *Экстренная госпитализация в отделение ОРИТ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в возрасте 8 месяцев в связи с повторными рвотами, синдромом угнетения ЦНС.*
- ❖ Мамой не предоставлены выписки в приемном отделении, в реанимации.
- ❖ При поступлении зарегистрирована гипогликемия, признаки развивающегося отека мозга. Ребенок подключен к аппарату ИВЛ. В динамике – развитие полиорганной недостаточности. 1,5 месяца лечения в ОРИТ.
- ❖ При дополнительном сборе анамнеза: специализированное питание не использовалось, диету не соблюдали
- ❖ В настоящее время ребенку 3 года. Развитие с выраженной задержкой развития. Синдром ДЦП. Симптоматическая эпилепсия. Получает антиэпилептическую терапию

---

## Помощь пациентам, выявленным по результатам РНС

---



## Помощь пациентам, выявленным по результатам РНС

- ❖ Девочка Э., 2023 г.р.
- ❖ 3 беременность (языковой барьер, особенности не известны)
- ❖ Роды самостоятельные в срок 38 нед.
- ❖ Вес при рождении 2960 г, рост при рождении 50 см, ОША 8/9 б
- ❖ В первые сутки жизни остановка дыхания, сердцебиения – сердечно-легочная реанимация, дважды адреналин, после 3 мин – восстановлено сердцебиение, непрямой массаж сердца еще 5 мин - успешно
- ❖ ОРИТН: по КЩС декомпенсированный ацидоз, судороги - терапия, сердечные тоны приглушены, по Эхо-КГ - снижение сократительной функции, ФВ 30%
- ❖ На 2 сутки жизни - взят анализ на РНС

По результатам неонатального скрининга выявлены изменения, характерные для недостаточности длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот

## Помощь пациентам, выявленным по результатам РНС

- 4 с.ж. по данным УЗИ почек – снижение кровотока обеих почек; развитие геморрагического синдрома, гипокоагуляция по данным коагулограммы
- 5 с.ж. - перитонеальный диализ в связи с развитием отечного синдрома до склеремы, гиперкалиемии, азотемии, олигоурии
- 6 с.ж - передан результат из МГО в отделение, где находился ребенок для взятия материала на подтверждающую диагностику, отменена дотация жиров, увеличена углеводная нагрузка в связи с подозрением на НБО - нарушение бета-окисления жирных кислот
- 8 с.ж - переведен в ОРИТН в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в тяжелом состоянии - на ИВЛ, в коме, атонии, арефлексии
- 18 с.ж - смерть ребенка на фоне полиорганной недостаточности



*«Нам не дано  
предугадать,  
как слово наше  
отзовется...»*

## Помощь пациентам, выявленным по результатам неонатального скрининга

### Мальчик Н, 2018г.р.

- ❖ 2 ая беременность, 2 ые самостоятельные роды на 39й неделе.
- ❖ Вес при рождении 3320 грамм, рост 51 см
- ❖ Выписан домой на свободном грудном вскармливании. Скрининг взят по возрасту. Родители информированы о результатах скрининга
- ❖ *ИЗ АНАМНЕЗА: первый ребенок погиб в 2016г в неонатальном периоде с диагнозом «лейциноз». Родителям было рекомендовано генетическое обследование, пренатальная диагностика в случае беременности. Родители не обследовались*
- ❖ Мальчик Н, 2018 г.р. доставлен бригадой СМП в приемное отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» на 10 сутки жизни
- ❖ **При поступлении**
  - ✓ Вес 2980гр (- 340гр с момента рождения)
  - ✓ Специфический "сладкий" запах от тела и мочи.
  - ✓ Глаза не открывает. Крик монотонный, громкий, раздраженный. Гипертонус. Спонтанная двигательная активность снижена.
  - ✓ По КЩС гипогликемия, компенсированный метаболический ацидоз.

---

## Помощь пациентам, выявленным по результатам неонатального скрининга

Мальчик Н, 2018г.р.

---

- ❖ Учитывая данные анамнеза, осмотра, уровень лейцина при скрининге 1262,87 (55-500), ретест 4736,34 (30-370) установлен диагноз «лейциноз»
- ❖ Сдан анализ на ДНК-диагностику лейциноза
- ❖ Назначена инфузионная терапия глюкозой 10-12% и диета с применением СПЛП без лейцина с последующим постепенным возвращением грудного молока в рацион под контролем уровней лейцина и валина по данным ТМС (с 2ых суток госпитализации)
- ❖ 23 сутки жизни: вес ребенка 3500гр (+180гр с момента рождения, + 520гр с момента поступления)
- ❖ Выписан на 27 сутки жизни с весом 3700гр (+380гр с момента рождения, + 720 гр с момента поступления) в стабильном состоянии с рекомендациями наблюдения в медико-генетическом отделении

# Стандарты оказания помощи пациентам с орфанными заболеваниями

- **С**ведения
- **О**пыт
- **П**реимственность

## Мальчик Н.

### направлен в МГО:

- Направление 057/у
- Результаты ТМС,  
ДНК –диагностика
- Выписка из  
стационара



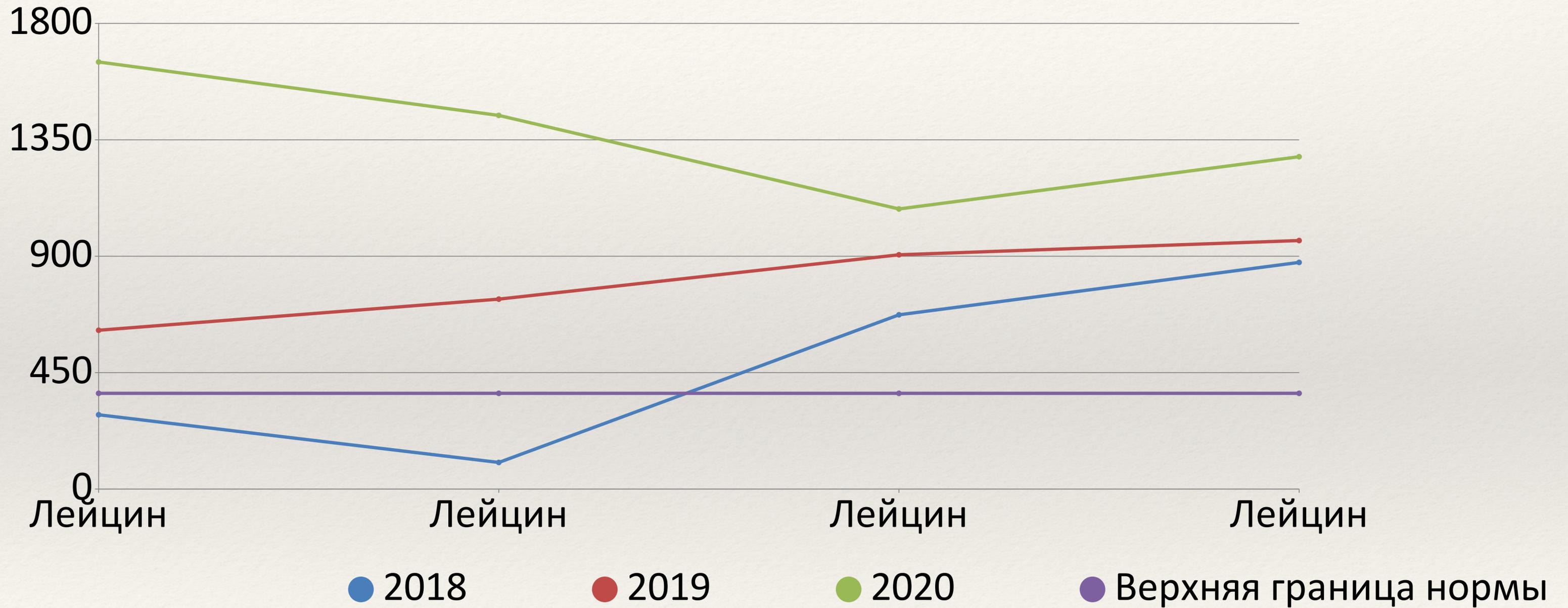
## Наблюдение в медико-генетическом отделении

Мальчик Н, 2018г.р.

С момента выписки из стационара родители с ребенком

- ✓ Каждые 3-4 месяца приходят на консультацию в МГО,
- ✓ Контролируют показатели крови методом ТМС
- ✓ Получают специализированный продукт лечебного питания согласно возрасту
- ✓ По рекомендациям врача-генетика контролируют биохимические показатели крови, УЗИ ОБП и т.д
- ✓ На одной из консультаций был обсуждена пренатальная диагностика, так как семья планировала еще одного ребенка
- ✓ Постоянный отказ от госпитализации с целью дообследования
- ✓ Развитие: сел в 9 мес, встал в 1 год, с поддержкой ходит с 1г2мес, пошел в 1г4мес, ходит с атаксией.
- ✓ Возраст 6 лет. Развитие с задержкой, но с положительной динамикой
- ✓ При этом уровень лейцина в крови оставался высоким

## Уровень лейцина



---

Эта презентация не состоялась бы без

Главный врач В.В.Горев

---

Наши пациенты!!!

---

Руководитель МГС Н.Л.Печатникова

---

Заведующая отд.насл.наруш.обмена веществ Н.А.Краснощекова

---

Врачи: Зарубина В.В, Чудайкина А.А, Лесниченко Т.Ю, Стырина М.В, Какаулина В.С, Мартыненко Ю.Е, Мартыненко Л.Е

---

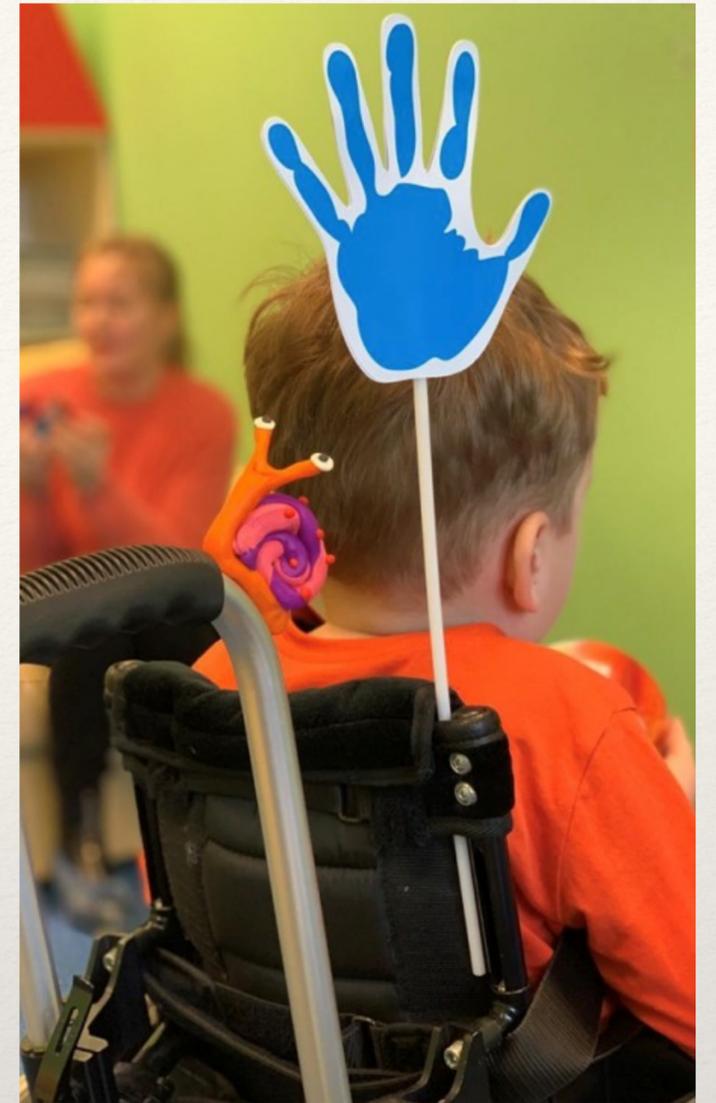
Зав.лаборатории НБО ФГБНУ МГНЦ Захарова Е.Ю. и сотрудники

---

Сотрудники лаборатории неонатального скрининга

---

---



Спасибо за внимание!