



*Редкие болезни в детском
возрасте
(Орфанные болезни)*



Определение



- Орфанные заболевания (англ. rare disease, orphan disease) —
- заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции.
- **Орфанные болезни - угрожающие жизни или хронические серьезные болезни, имеющие низкий уровень в популяции.**
- Для стимуляции их исследований и создания лекарств для них (орфанные препараты) обычно требуется поддержка со стороны государства.

Распространенность

- *Распространенность орфанных болезней составляет около 1 : 2 000 и реже по рекомендации European Commission on Public Health. Данная статистика весьма условна, так как одно и то же заболевание может быть редким в одном регионе и частым в другом. Например, проказа часто встречается в Индии, но редко в Европе.*
- *На данный момент описано более 7000 разновидностей орфанных болезней. Совокупная распространенность орфанной патологии в Евросоюзе составляет порядка 6-8%*



Определение

- *В разных странах определение и перечень орфанных болезней принимаются на государственном уровне.*
- *Нет единого определения и единого критерия*



Актуальность проблемы



- *В настоящее время в развитых странах ведется активное изучение орфанных заболеваний. Оно затрудняется малым количеством пациентов, недостаточным для проведения полноценного исследования.*
- *Однако на базе научных изысканий синтезируются новые препараты и выстраиваются схемы лечения больных.*

Особенности орфанных заболеваний



- **Примерно половина орфанных заболеваний обусловлена генетическими отклонениями.** Симптомы могут быть очевидны с рождения или проявляться в детском возрасте. В то же время более 50% редких заболеваний проявляются во взрослом возрасте.
- Реже встречаются токсические, инфекционные или аутоиммунные «сиротские» болезни. **Причинами их развития** могут быть наследственность, ослабление иммунитета, плохая экология, высокий радиационный фон, вирусные инфекции у матери и у самих детей в

Особенности орфанных заболеваний



- Большинство орфанных заболеваний – хронические. Они в значительной мере ухудшают качество жизни человека и могут стать причиной летального исхода.
- Для большинства таких болезней не существует эффективного лечения. Основная цель терапии таких больных – улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациентов.

Эпидемиология



- *В России редкими предложено считать заболевания с «распространенностью не более 10 случаев на 100 000 человек».*
- *В список орфанных болезней специалисты Минздравсоцразвития РФ в 2014 году внесли 215 наименований, а первоначально было включено всего 86 болезней.*
- *По данным Формулярного комитета Российской академии медицинских наук (РАМН), россиян с этими болезнями насчитывается около 300 тысяч человек.*



**Пациенты 24-х орфанных болезней
обеспечиваются лекарственными
препаратами и лечебным питанием **за
счет государства** (Постановление
правительства РФ от 26 04 2012г. № 403).**
**Пример – мукополисахаридоз – «
нарушение обмена
гликозаминогликанов» (код по
МКБ-10E76.1)**

Неонатальный скрининг



- *В рамках национального проекта «Здоровье» все новорожденные проходят диагностику (неонатальный скрининг) на 5 наследственных заболеваний:*
 - *адреногенитальный синдром,*
 - *галактоземию,*
 - *муковисцидоз,*
 - *фенилкетонурию,*
 - *врожденный гипотиреоз.*
- *В первые дни жизни по капельке крови, взятой из пятки младенца, проводится исследование на эти наследственные заболевания.*

Перечень редких заболеваний в России



- Во исполнение статьи 44 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» Департамент развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения представляет проект **Перечня редких (орфанных) заболеваний.**

Понятие редких (орфанных) заболеваний впервые введено в гос. документ.

Перечень редких заболеваний в России



- Метахроматическая лейкодистрофия (арилсульфатаза) (22q13)
Лейкодистрофия Краббе
X-сцепленная адренолейкодистрофия
Витамин Д-резистентный рахит
Витамин Д-зависимый рахит
Почечный канальцевый ацидоз
Гемофилия А и В
Дефицит аденазиндезаминазы
Гиперактивность фосфорибозил-пирофосфатсинтазы
Галактоземия (дефицит галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы)

Перечень редких заболеваний в России



Болезнь Фабри

Гистидинемия

Муковисцидоз

Гомоцистинурия(нарушение метаболизма кобаламина)

3-метилглутаконовая ацидемия

Несовершенное костеобразование

Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X

Синдром Лоу

Дефицит аденин-фосфорибозилтрансферазы

Дефицит ксантиноксидазы

Дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы

Болезнь Помпе

Цистиноз

Перечень редких заболеваний в России



- Цистиноз
- Гиперлизинемия
- Мукополисахаридоз III тип
- Мукополисахаридоз IV тип
- Мукополисахаридоз VII тип
- Муколипидоз 2 типа
- Галактоземия (дефицит эпимеразы)
- Галактоземия (дефицит галактокиназы)
- α -Маннозидоз
- GM1-ганглиозидоз 1 типа (болезнь Норманна-Ландинга)
- GM1-ганглиозидоз 2 типа (болезнь Дери)
- GM2-ганглиозидоз 1 типа (болезнь Тея-Сакса)
- GM2-ганглиозидоз 2 типа (болезнь Сандхоффа)
- Болезнь Нимана-Пика A и B, C
- Болезнь Марфана
- Синдром Элерса-Данлоса

Перечень редких заболеваний в России



Синдром Стиклера

Синдром Билса

*Синдром Вейла-
Марчезани*

*Нейрофиброматоз I
типа*

Туберозный склероз

Синдром Менкеса

Синдром Леш-Нихана

Болезнь де Тони-

Дебре-Фанкони

*Нейрональный
липофусциноз*

(болезнь Ваттена)

Муколипидоз 2

(I-cell-disease)

Системный дефицит

Карнитина

Фукозидоз

Гипераммониемия с

дефицитом N-

ацетилглутаматсинт

етазы

Гипераммониемия с

дефицитом

карбамоилфофатсинт

етезы

Цитруллинемия

Аргининянтарная

ацидемия

Аргининемия

Болезнь Хартнупа

Перечень редких заболеваний в России



- Дефицит ацетил-коэнзим А дегидрогеназы жирных кислот с короткой углеродной цепью; с длинной углеродной цепью
- Глутамаровая ацидемия II типа
- 3-метилкротонилглицинурия
- Митохондриальные энцефаломиопатии
- Синдром Ретта
- Гипераммониемия с дефицитом орнитинкарбамойлтрансферазы
- Дефицит трифункционального белка
- Некетотическая гиперглицинемия
- Легочная гипертензия
- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (тяжелые формы)
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- Буллезный эпидермолиз

Мукополисахаридозы



- Группа **наследственных** болезней соединительной ткани с **генетически** обусловленной неполноценностью **1** из **11** известных **ферментов**, участвующих в расщеплении **гликозаминогликанов** (ГАГ-кислые мукополисахариды)



- Для МПС характерно **полисистемное поражение:**
множественные деформации скелета, задержка физического развития, умственная отсталость при некоторых формах, нарушения сердечной деятельности, нарушения функций органов дыхания, патология органов зрения и слуха, гепато- и спленомегалия, неврологическая симптоматика, образование грыж.

Hunter синдром



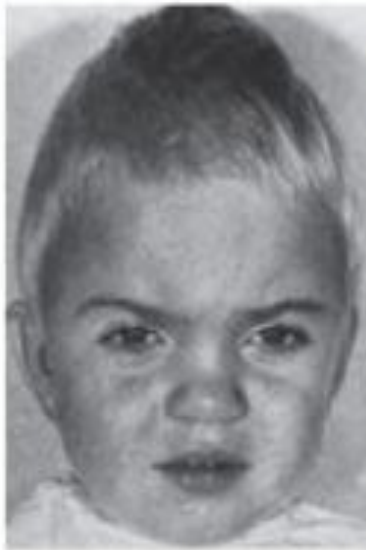
- Тип наследования- аутосомно-рецессивный, за исключением МПС II типа (болезнь Хантера наследуется по X-цепленному рецессивному механизму).
- Основа нарушения метаболизма мукополисахаридов– недостаточная активность лизосомального фермента с последующим накоплением в клетках промежуточных продуктов метаболизма (сульфатов).

Клинические проявления (Hunter синдром)



- *Задержка умственного развития;
Гепатоспленомегалия*
- *Множественные дизостозы: утолщение
кости кистей и черепа, деформация
«турецкого седла», ребер, позвоночника*
- *Грубые черты лица, отражающие
задержку умственного развития:
толстые губы, большой язык, зубы с
промежутками*

Мукополисахаридоз II типа (Hunter)



4 1/2 years



10 years



13 years



21 years

B. Mucopolysaccharide storage disease type II (Hunter)

Мукополисахаридозы включены в группу лизосомальных болезней «накопления». Мукополисахариды составляют основу соединительной ткани.

Hunter синдром



- Дифференциальный диагноз проводится внутри группы МПС и с другими лизосомными болезнями накопления:
- муколипидозы,
- ганглиозидозы,
- галактосиалидозы и другие .

Диагностика



- 1. Определение уровня экскреции ГАГ (глюкозоамингликанов) с мочой (возрастает при заболевании),**
- 2. Измерение активности лизосомной и дуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах или в культуре кожных фибробластов**
- 3. ДНК-анализ. Чаще используется для определения носительства и пренатальной диагностики, для которой также измеряют активность фермента в биоптате ворсин хориона на 9-11 неделе беременности или определяют спектр ГАГ в амниотической жидкости на 20-22 неделе беременности.**

ЛЕЧЕНИЕ (Hunter синдром)



Лечение : проводится пожизненная заместительная ферментотерапия . При МПС II типа используют препарат **ИДУРСУЛЬФАЗЫ ЭЛАПРАЗА** (США, «Шайер»), еженедельно, внутривенно, капельно, медленно в дозе 0,5 мг на 1 кг. В комплексное лечение включают : курсы физиотерапии, ЛФК, занятия с логопедом, L – карнитин , кудесан, Глицин, церебролизин, поливитамины.

Лейкодистрофии



- **Лейкодистрофии** - это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим поражением белого вещества головного мозга и глии.

Тип наследования заболевания аутосомно-рецессивный. В основе патогенеза лежит мутация в структурном гене фермента сульфатазы содержащем 8 экзонов. Описано более 60 различных патологических мутаций, что свидетельствует о выраженной аллельной гетерогенности этого заболевания.

Формы лейкодистрофии



- **Первый вариант (тип)** - встречается довольно редко и называется врожденным; клиническая картина разворачивается в возрастном диапазоне от рождения до 4-месячного возраста.
- **Характерные симптомы:** мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов, эпизоды апноэ, цианоз и тонико-клонические судороги.
- **Смерть больных** наступает спустя несколько месяцев или даже дней от момента появления первых симптомов.

Формы лейкодистрофии



- **Второй вариант (тип)** - наиболее распространенный, его называют ювенильным. Симптомы при этой форме заболевания становятся заметными в возрасте от 6 месяцев до 2 лет, после периода нормального психомоторного развития. У ребенка возникает мышечная гипотония; потеря ранее приобретенных двигательных навыков; прогрессирующая умственная отсталость; атрофия дисков зрительных нервов; корковая слепота, дизартрия, переходящая в афазию; атаксия; бульбарный или псевдобульбарный паралич и судороги. В терминальных стадиях заболевания мышечная гипотония сменяется мышечным гипертонусом с появлением спастического тетрапареза. Смерть больных наступает спустя 2-3 года от начала

Формы лейкодистрофии



- **Взрослая форма** начинается на втором-третьем десятилетии жизни. Клинические проявления заболевания характеризуются наличием выраженных психических нарушений в виде психозов, шизофреноподобных симптомов в виде бреда, слуховых галлюцинаций и деперсонализации. По мере прогрессирования заболевания к этим симптомам присоединяется очаговая неврологическая симптоматика в виде пирамидных и экстрапирамидных симптомов, атрофии дисков зрительных нервов, энуреза и энкопреза. Часто такие больные оказываются пациентами психиатрических клиник. Смерть больных наступает через пять — десять лет от манифестации заболевания.

Лейкодистрофия II типа

Клинический случай



- Больной Б., 5,5 лет. Впервые обратился в возрасте 2 лет с жалобами на задержку психического и двигательного развития, снижение остроты зрения, генерализованные тонико-клонические судороги, увеличение окружности головы.
- Из анамнеза: ребенок от молодых здоровых родителей от первой беременности, протекавшей физиологически. Роды в срок, масса тела 3950 г, длина 54 см, окружность головы 36 см.
- С рождения отмечались беспокойство, нарушение сна, частые срыгивания, симптом Грефе, напряжение и пульсация большого родничка, мышечный гипертонус, преимущественно в дистальных отделах конечностей. Проводилась дегидратирующая, седативная терапия.

Лейкодистрофия II типа

Клинический случай



- *К 3-му месяцу жизни ребенок самостоятельно не удерживал голову, отмечались усиление всех безусловных рефлексов.*
- *В 5 мес. диагноз: последствия перинатального поражения ЦНС, спастический тетрапарез, субкомпенсированная гидроцефалия. Задержка психического и физического развития, нейросенсорная тугоухость справа II степени. Частичная атрофия зрительных нервов. Функциональная кардиопатия (открытое овальное окно, дополнительная трабекула в полости левого желудочка).*

Лейкодистрофия II типа

Клинический случай



- *В 8 мес: неврологический статус оставался прежним, однако отмечалось нарастание мышечного тонуса.*
В 1,5 года на фоне гипертермии впервые появились генерализованные тонико-клонические судороги. Неоднократно поступал в реанимационное отделение
Перенес деструктивную пневмонию правого легкого.
В дальнейшем сохранялись грубое нарушение психомоторного развития, редкие судороги, снижение зрения, тетрапарез спастического характера, пародобуды борщ и пародобуды борщ

Данные объективного исследования

- Осмотр в 5,5 лет:
- Форма головы — гидроцефальная с выраженными лобно-теменными буграми. Множественные стигмы дизэмбриогенеза: гипертелоризм, «карпий» рот, короткая уздечка языка, зубы Гетчинсона, короткая шея, симптом двузубца на стопах. Фотореакция ослаблена, сглаженность правой носогубной складки, слух снижен, мелкокоразмашистый нистагм, псевдобульбарный синдром.
- Рефлекторно-двигательная сфера: **двигательная активность резко снижена**. Голову не держит, поворачивается на бок, не сидит, не ходит. Мышечная сила в конечностях снижена до 2—3 баллов. Мышечный тонус изменен: на фоне выраженного гипертонуса по спастическому типу периодически отмечаются изменения по типу «зубчатого колеса», больше в руках. Сухожильные рефлексy высокие с расширением рефлексогенных зон, D>S. Патологические кистевые и стопные рефлексy. Дистонические атаки. Ярко выраженные «стартл-рефлексy»: неожиданный звук, прикосновение вызывают стереотипную двигательную





Данные объективного исследования

- *Высшие когнитивные функции: грубое нарушение психического развития — мало интересуется окружающим, однако узнает мать, смеется, сохранен ритм сна и бодрствования, дает знать о мокрых пеленках. Речевое развитие: певучее гуление с цепочками звуков, короткие лепетные звуки.*

Данные дополнительных методов исследования



- Компьютерная ЭЭГ: грубые ограниченные изменения биоэлектрической активности, ирритативные общемозговые изменения биоэлектрической активности. Очаг грубой d-волновой активности с проекцией в задних отделах левого полушария. По данным в динамике, нарастание представленности и амплитуды d-колебаний, больше в левом полушарии, а также в затылочных отделах обоих полушарий, повышение ирритации в левой височной области.*

Данные дополнительных методов исследования



- *КТ головного мозга: на серии сагиттальных томограмм (6 мес, 1 год 1 мес, 2,5 года, 3 года) определяется диффузное изменение рисунка белого вещества больших полушарий мозга, ствола и гемисфер мозжечка. В динамике отмечается умеренное расширение III и боковых желудочков, IV желудочка, выраженное расширение конвекситальных субарахноидальных щелей в лобно-височных областях с двух сторон задних рогов боковых желудочков выявляются множественные мелкие кисты.*
- *Офтальмологическое исследование: частичная атрофия зрительных нервов. Острота зрения по зрительным вызванным потенциалам равна 0,02—0,04.*
- *Стволовая аудиограмма: тугоухость II степени по*

Заключение по больному



- *Большие трудности представляет клиническая диагностика нейродегенеративных заболеваний ввиду их редкости, а также неспецифичности и «диффузности» симптомов в ранних стадиях. Такие симптомы заболевания, как вялое сосание, нарушение фиксации взора, тремор, повышенная возбудимость, нарушение мышечного тонуса, судороги, апноэ, характерны для разных заболеваний генетической и негенетической природы.*
- *В данном случае ребенок наблюдался в разных стационарах со следующими диагнозами: перинатальное поражение ЦНС, гипертензионный синдром, гидроцефалия,*

Муковисцидоз



- *Муковисцидоз встречается у людей белой расы, распространенность в Европе - 1:2800-1:9800.*
- *Одинаково склонны к болезни оба пола с небольшим перевесом мужчин.*
- *Часто устанавливается кровное родство между родственниками*
- *Аутосомно-рецессивного типа наследования.*

Патогенез



- *Мукосекреторные железы выделяют вязкую слизь, (железы слизистой рта, пищевода, кишечника, поджелудочной железы, носа, синусов, трахеи, бронхов и др.)*
- *Секрет закупоривает все выходные протоки предопределяет патологические изменения в определенных органах.*
- *Установлен рост электролитов в поте (от 2 до 5 раз больше натрия и хлора, чем у здоровых людей), слезах, слюне.*
- *Нарушается реабсорбция электролитов в связи с энзимным дефицитом.*

Классификация



1. Смешанная форма (поражение дыхательной и пищеварительной систем).
2. Легочная форма.
3. Кишечная форма.
4. Печеночная форма с явлениями цирроза, портальной гипертензии, асцита, кровотечением из желудка и пищевода.
5. Электролитная форма без респираторных и кишечных нарушений, со слабым привлечением поджелудочной железы.

Диагностика



- *Диагностика заболевания основывается на симптомокомплексе, который состоит из врожденной гипотрофии, поздней и медленной эвакуации густого мекония и медленного восстановления массы к третьей неделе жизни.*
- *Для подтверждения диагноза муковисцидоза используют потовую пробу - исследование содержания натрия хлорида в поте.
(Нормальный уровень у детей 20 мэкв/л, у взрослого - 45 мэкв/л).*

Лечение



- *Лечение направлено на восстановление дыхательной и пищеварительной функций.*
- *Прогноз зависит от тяжести заболевания. Если диагноз поставлен в первые месяцы жизни ребенка и проводится адекватное лечение - 70% детей доживает до 20-ти лет и старше.*

Пример успешного лечения кишечной формы муковисцидоза. На фотографиях пациент в период диагностики до начала терапии и через 18 месяцев после патогенетической терапии.



Среди редких (орфанных) болезней есть те, которые встречаются чаще остальных.

Их называют «частые среди редких».

Этиология многих из этих болезней расшифрована, разработана тактика ведения пациента, а в ряде случаев применяются препараты, разработанные в последние годы. Чтобы не ошибиться в диагнозе, заподозрить редкое заболевание, провести правильное обследование необходимо познакомиться с клиническими проявлениями этих болезней.

В данной лекции представлены: Болезнь Гоше и Болезнь Помпе. Рекомендуется самостоятельно ознакомиться с Болезнь

