



*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. N° 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



- Метакхроматическая лейкодистрофия (арилсульфатаза) (22q13)
- Лейкодистрофия Краббе
- Х-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-

ацетилглютаматсинт

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 энцефалопатии
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



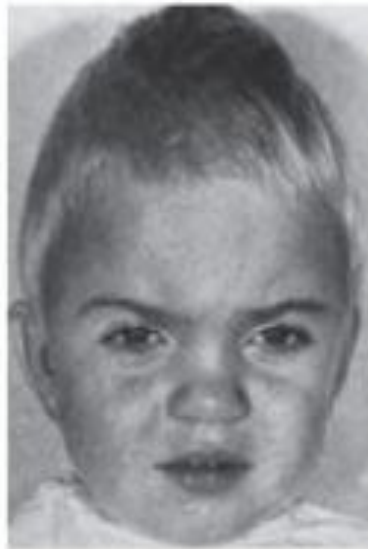
- Тип наследования- аутосомно-рецессивный, за исключением МПС II типа (болезнь Хантера наследуется по X-сцепленному рецессивному механизму).
- Основа нарушения метаболизма мукополисахаридов– недостаточная активность лизосомального фермента с последующим накоплением в клетках промежуточных продуктов метаболизма (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 (глюкозамингликанов) с мочой (возрастает при заболевании),**
- 2. Измерение активности лизосомной и дурунот-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, пороки развития.

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, мелкоразмашистый 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 рефлексы высокие с расширением рефлексогенных зон, $D > S$. Патологические кистевые и стопные рефлексы. Дистонические атаки. Ярко выраженные «стартол-рефлексы»: 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 огранические 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