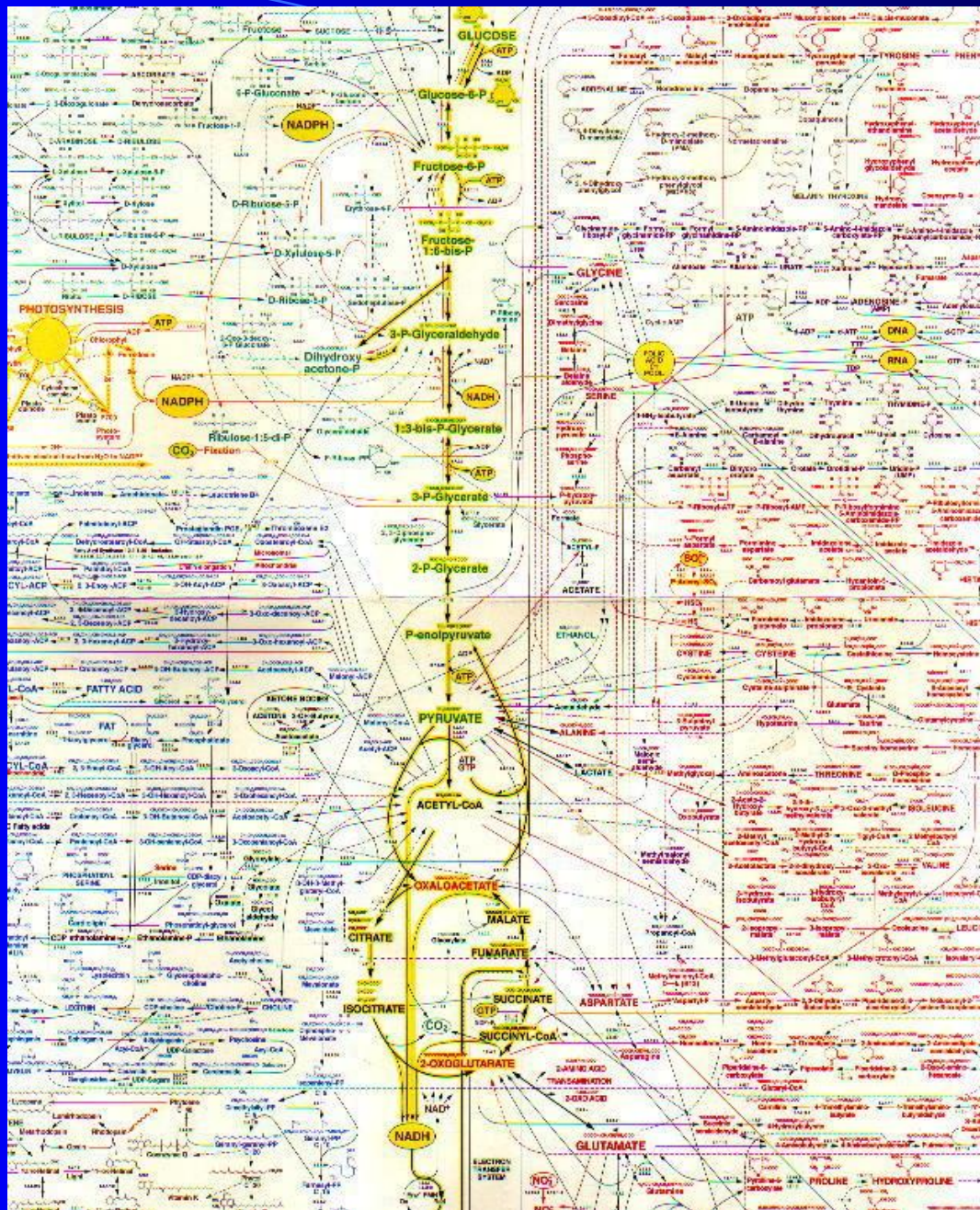


# Наследственные болезни обмена веществ

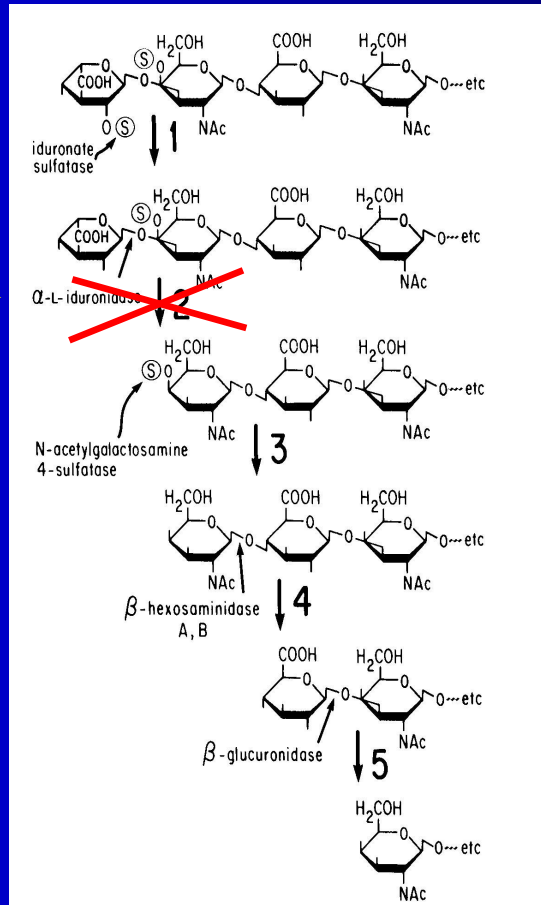


Метаболизм –  
совокупность  
взаимосвязанных  
биохимических  
процессов в  
организме.

Каждая  
биохимическая  
реакция в  
организме  
катализируется  
ферментами

# Наследственные нарушения метаболизма

MPS I →



Мутации в гене,  
кодирующем фермент  
приводят к нарушению  
его работы

Метаболизм дерматансульфата

Мутации в гене

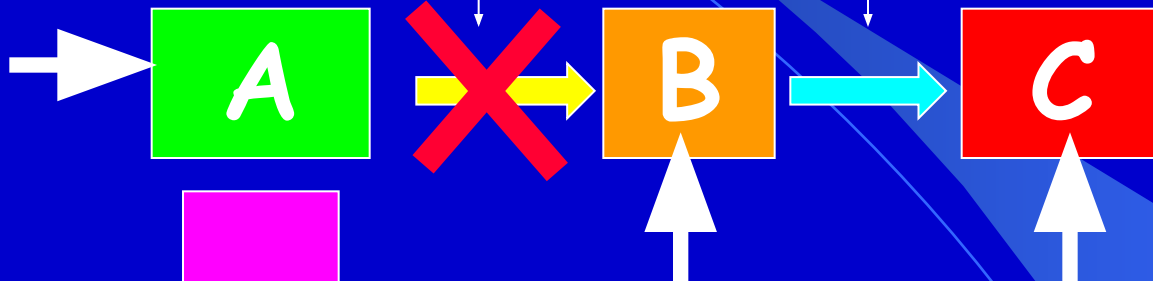
Снижение активности фермента

ген1

фермент 1

фермент 2

Увеличение количества субстрата



Снижение количества продуктов реакции

A1, A2

Увеличение содержания производных субстрата в биологических жидкостях или тканях

# Классификация

22 подкласса в зависимости от пораженного  
метаболического пути

---

Подклассы:	частота
Аминоацидопатии	31%
Органические ацидурии	27%
Дефекты цикла мочевины	21%
Дефекты дыхательной цепи митохондрий	12%
Гликогенозы	8%
Дефекты митохондриального в-окисления	8%
Пероксисомные заболевания	4%

# Нарушения метаболизма- наследственные заболевания

1. Аутосомно-рецессивный  
(подавляющее большинство форм)
2. X-сцепленный
3. Митохондриальный
4. Аутосомно-доминантный ( редко)

Известно более 500 форм  
наследственных нарушений  
метаболизма

# Наследственные нарушения метаболизма – редкие заболевания



# Частота встречаемости

Заболевания

Частота

## Аутосомно-рецессивный тип наследования

Фенилкетонурия	1:8 000
Болезнь Тея-Сакса	1:120 000
(среди евреев-ашкенази)	1:3 000
Болезнь Гоше	1:40 000
Болезнь Краббе	1:100 000

## X-сцепленный рецессивный тип наследования

X-сцепленная адренолейкодистрофия	1:40 000
Мукополисахаридоз тип II	1:70 000

# Как проявляются наследственные нарушения метаболизма

- В большинстве случаев заболевания сопровождаются поражением многих систем органов
- Могут проявляться в любом возрасте от младенческого до взрослого, в зависимости от метаболического дефекта

# Диагностика

- Клинические симптомы, как правило, неспецифичны
- Многие заболевания чрезвычайно сходны по клиническим проявлениям
- Точная диагностика возможна только с помощью лабораторных методов

# Зачем выявлять НБО?

НБО – наиболее частое число моногенных болезней, суммарная частота которых высока (не менее чем 1:3000 рождений). Поддается лечению БОЛЬШИНСТВО – НЕИЗЛЕЧИМЫ. Для некоторых возможно полная клиническая коррекция.

При точно установленном диагнозе возможно проведение дородовой (пренатальной) диагностики в семье.

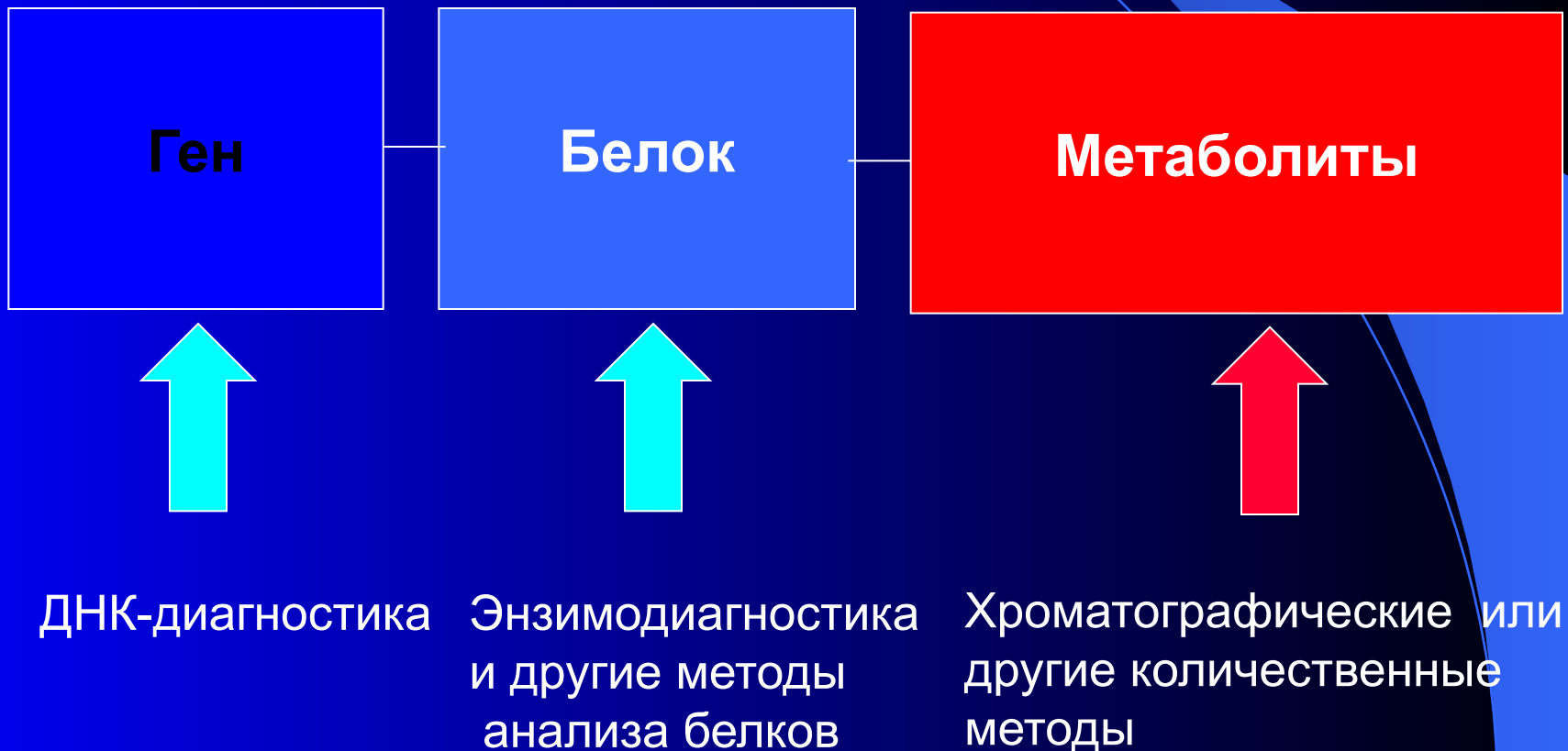
# Основные методы точной диагностики НБО

- Биохимические
- Молекулярно- генетические

# Диагностика НБО



# Диагностика НБО



# Хроматографические методы, применяемые в диагностике НБО

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



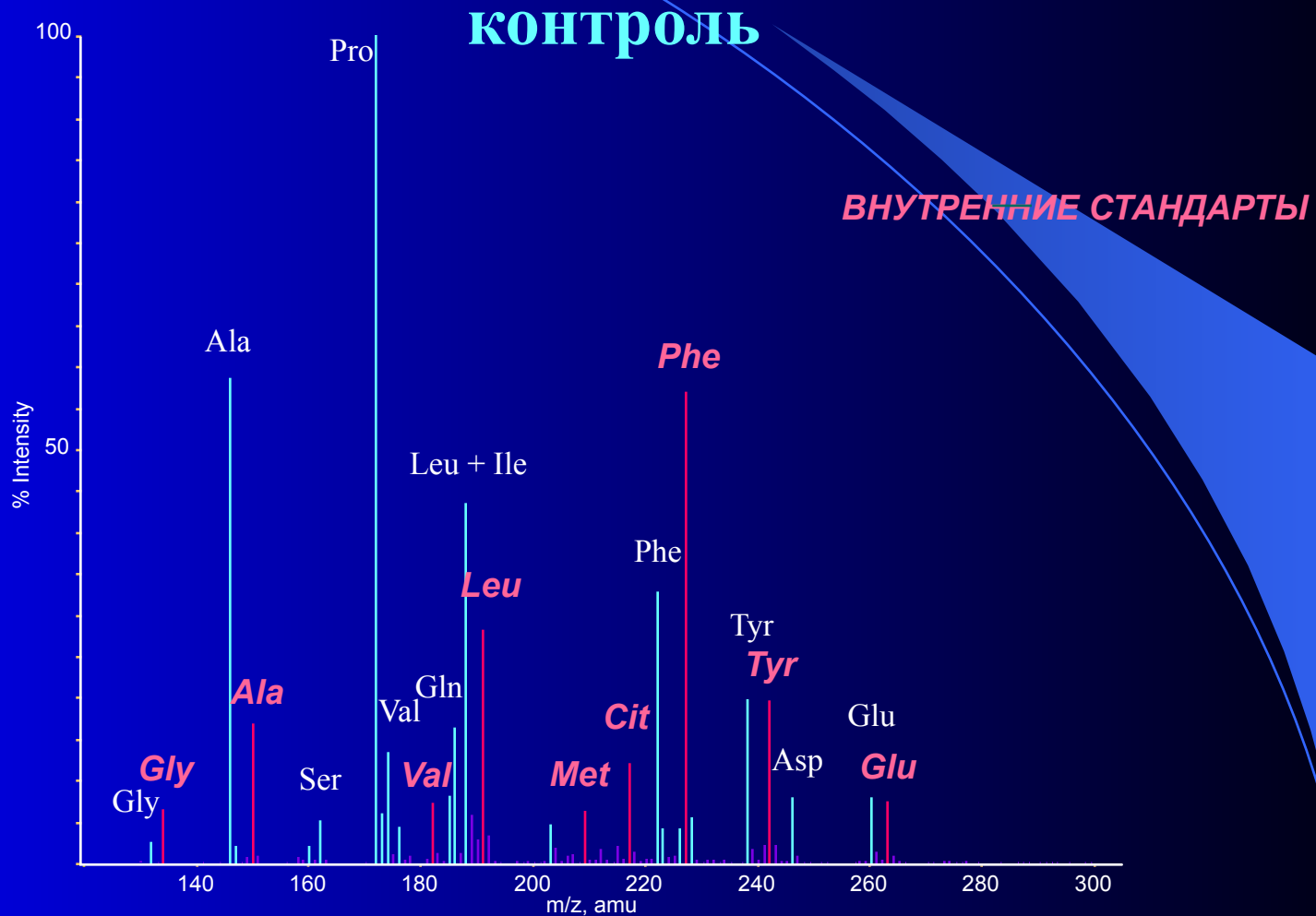
# Тандемная масс спектрометрия- современная технология диагностики НБО

Позволяет анализировать большое число метаболитов, а значит выявлять большое число наследственных нарушений обмена веществ

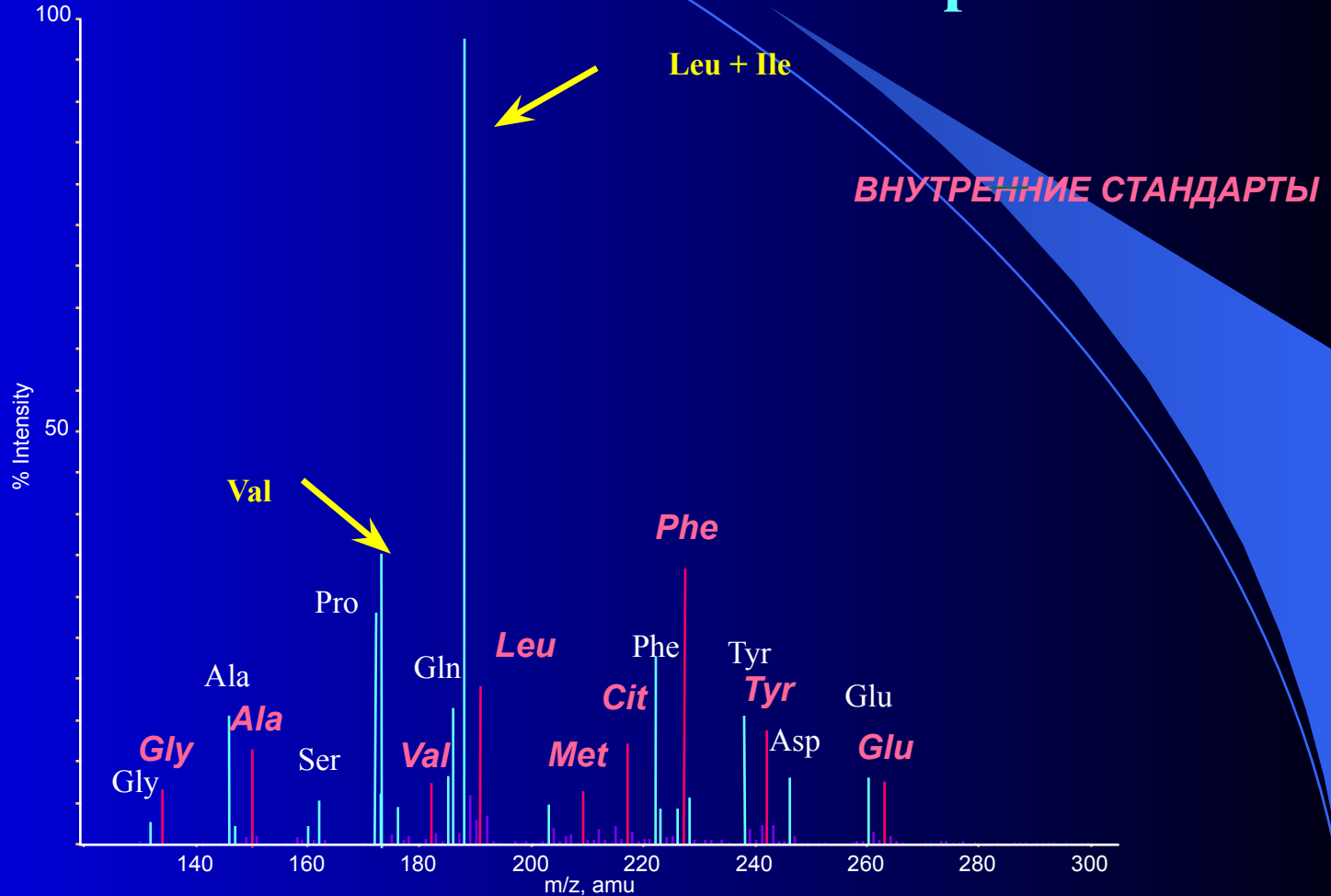
Время анализа одного образца- несколько минут

Требуется небольшое количество биологического материала (пятно высушенной крови)

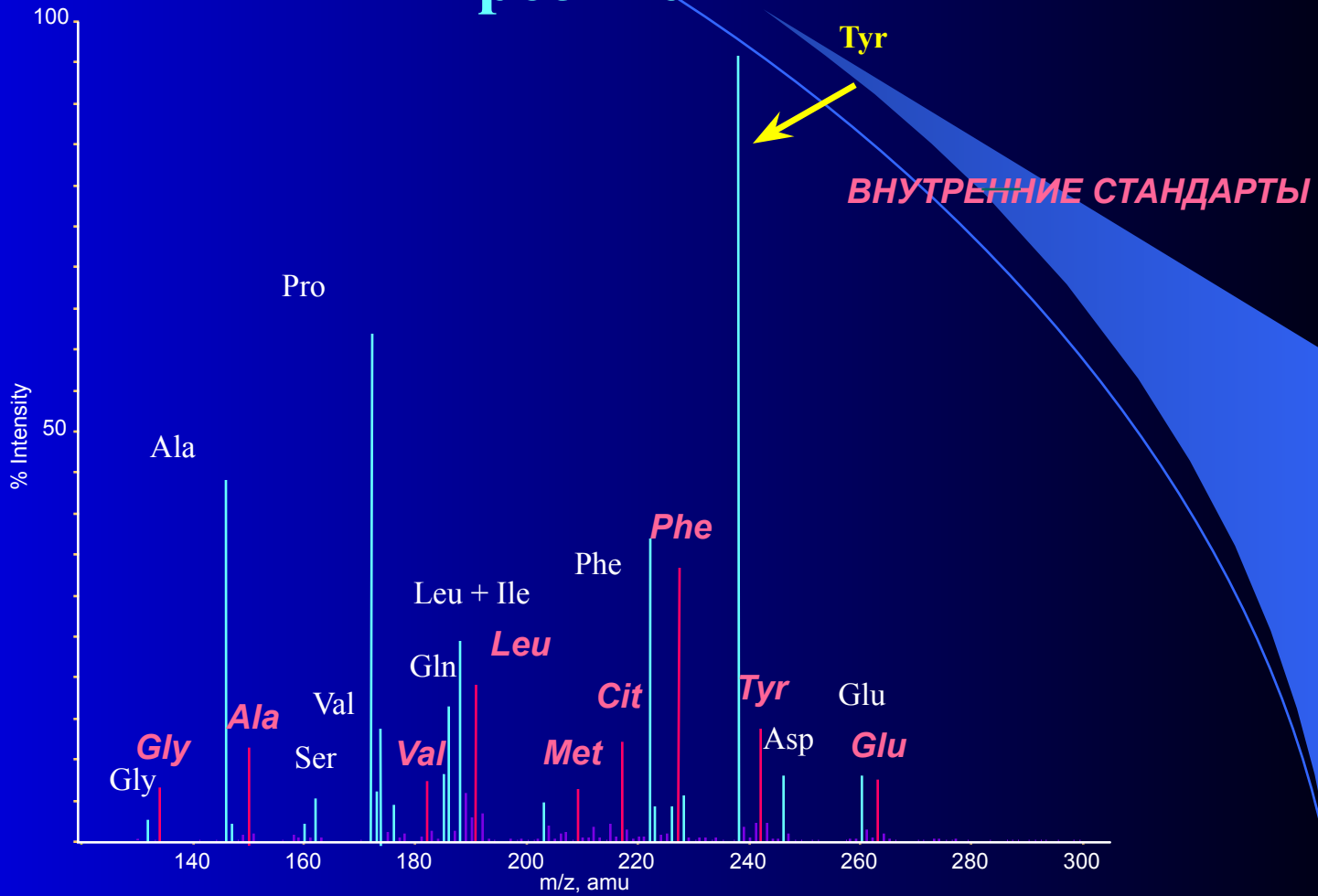
# АМИНОКИСЛОТЫ



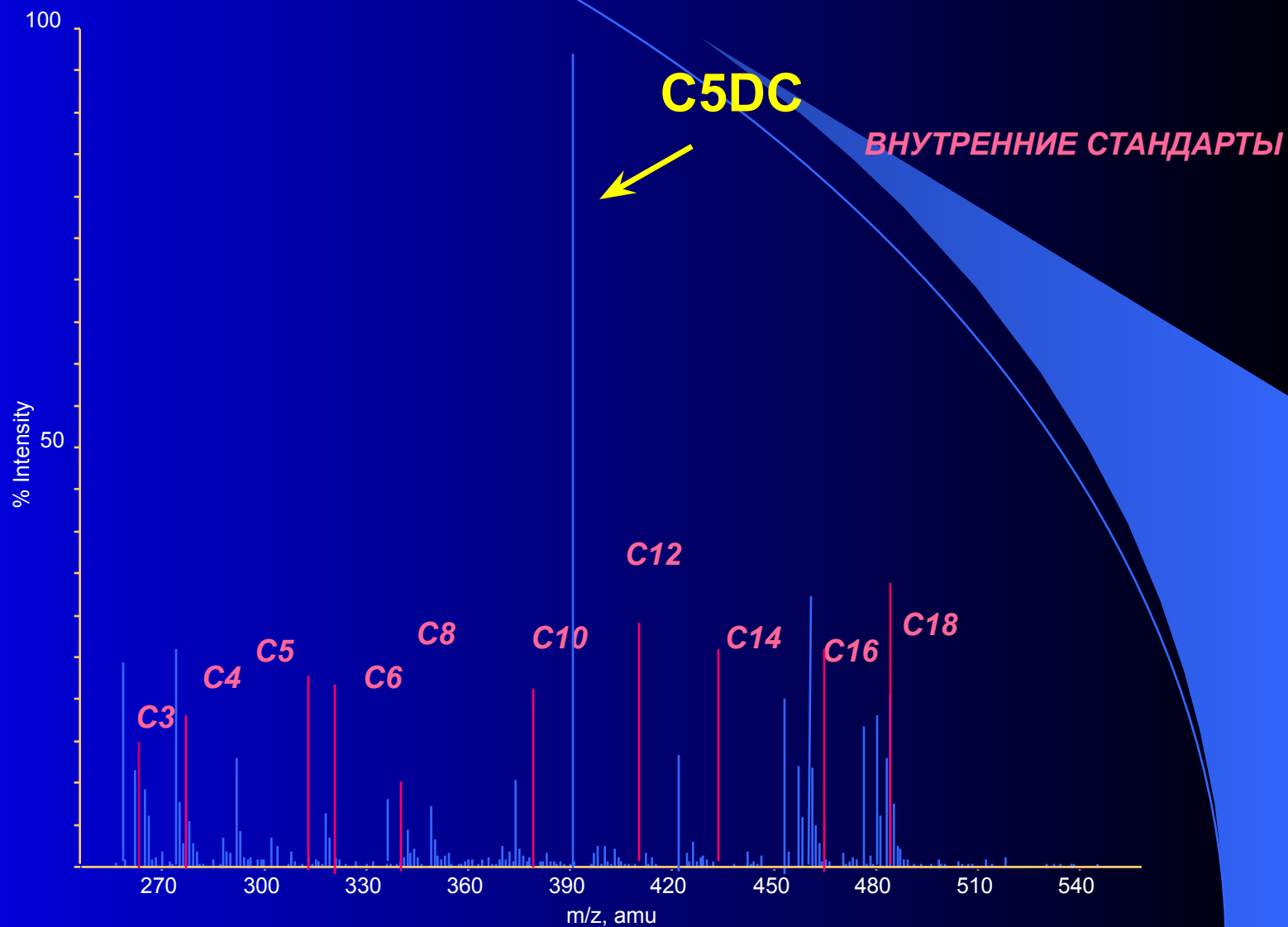
# Болезнь с запахом кленового сиропа мочи



# тирозинемия



# Глутаровая ацидурия тип 1





# Тандемная-масс спектрометрия

## Аминоацидопатии

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

## Органические ацидурии

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

## Дефекты $\beta$ -окисления

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

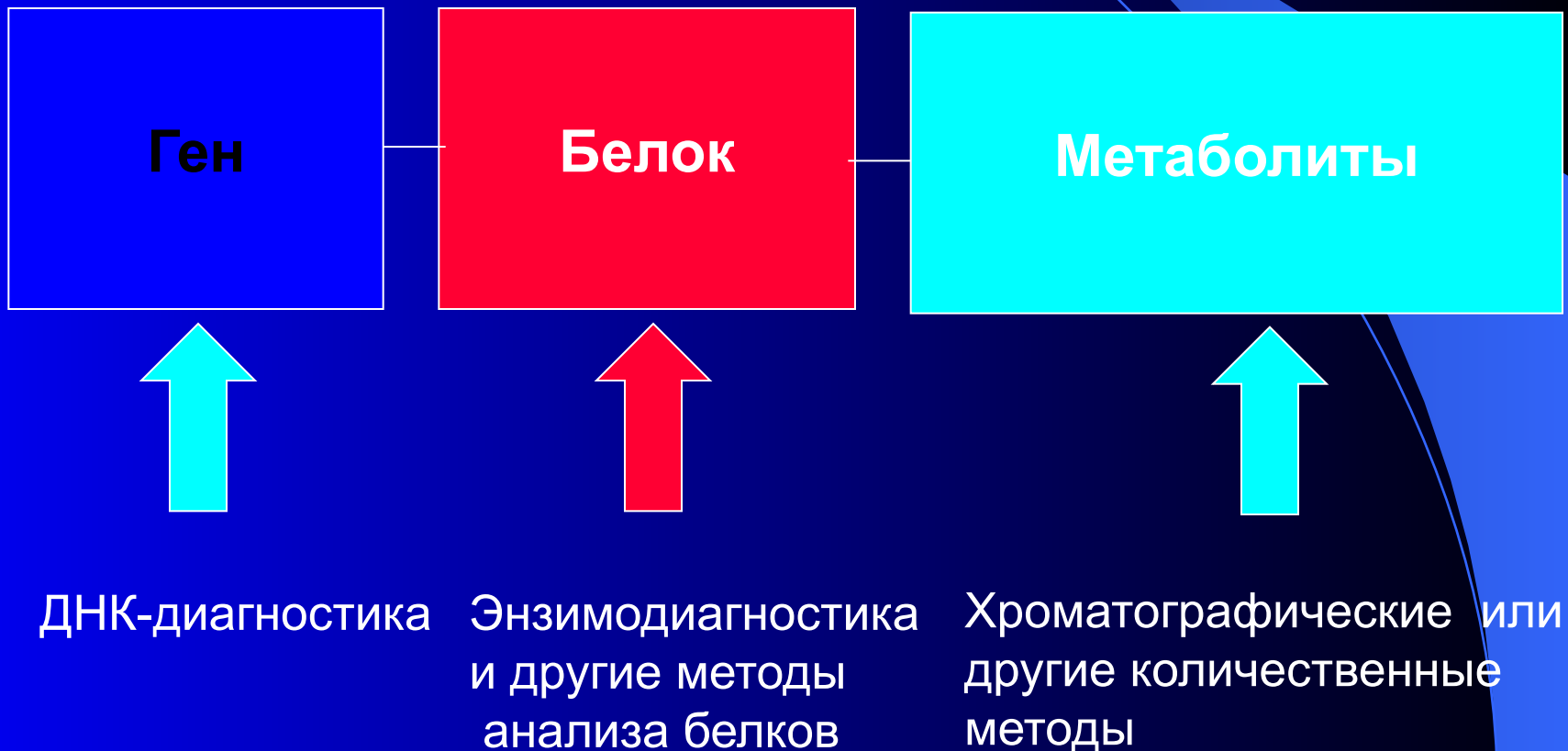
Наследственные нарушения  
метаболизма возможно  
выявить до начала  
клинических проявлений

# Массовый скрининг новорожденных

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



# Диагностика НБО



# Определение активности ферментов

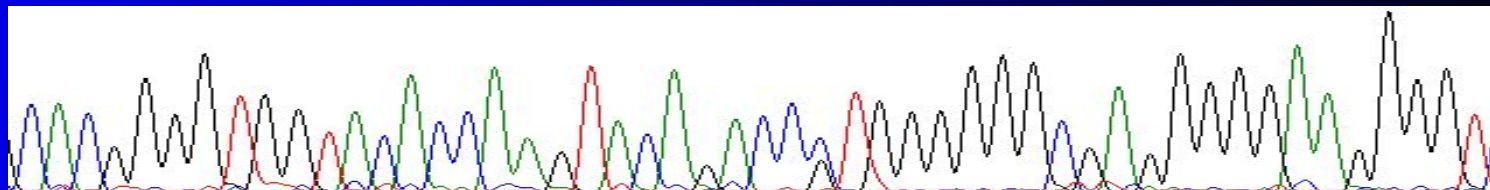
- Биологический материал: лейкоциты периферической крови, плазма крови, культура кожных фибробластов, пренатальная диагностика – ворсины хориона
- Субстраты – флуорогенные , хромогенные и радиоактивные

# Диагностика НБО



# ДНК-диагностика

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



# ДНК-диагностика

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

# Диагностика в России

(лаборатория НБО ГУ МГНЦ РАМН)

- Диагностика возможна для 150 форм заболеваний
- Для 40 форм проводится ДНК-диагностика
- Разрабатываются методы диагностики для 20 форм НБО

# Массовый скрининг новорожденных

- На некоторые из заболеваний проводится обследование всех новорожденных в России (НБО: галактоземия, адреногенитальный синдром, фенилкетонурия другие болезни: муковисцидоз, гипотиреоз)



Семья



- Клиническая диагностика

Семья



- Клиническая диагностика

Лабораторная диагностика

Семья



- Клиническая диагностика

Лабораторная диагностика

Семья

- Лечение

- Клиническая диагностика

Лабораторная диагностика

Семья

- Профилактика

- Лечение

# Лаборатория наследственных болезней обмена веществ ГУ МГНЦ РАМН

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