

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Клинический институт детского здоровья имени Н.Ф.Филатова

Кафедра педиатрии и детской ревматологии

Методические материалы по дисциплине:

Орфанные заболевания у детей

основная профессиональная образовательная программа высшего образования -
программа специалитета

КОД Наименование ОП: 31.05.02 Педиатрия



**СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**



**Кафедра
педиатрии и детской ревматологии**

**«Редкие болезни остаются редкими
до тех пор,
пока они малоизвестны»**

Гвидо Фанкони

доцент Е.Г.Чистякова

ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

жизнеугрожающие и хронические прогрессирующие редкие заболевания, приводящие к сокращению продолжительности жизни гражданина или инвалидности, которые имеют распространенность **НЕ БОЛЕЕ 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения (ФЗ от 21.11.2011 г. №323)**

Перечень редких (орфанных) заболеваний формируется Министерством здравоохранения РФ на основании статистических данных и размещается на его официальном сайте в сети «Интернет» и утверждается правительством РФ

НЕМНОГО ЦИФР

1. 1983 г. – в США введен термин «орфанные болезни» (болезни-сироты) при утверждении законодательного акта «Orphan Drug Act», определившего 1600 таких заболеваний и синдромов, а также 300 лекарственных препаратов для их терапии. 2000 г. – в Европе, 2010 г. – в Китае
2. Заболевание считается редким если встречается не чаще, чем 1:2000 или при регистрации 500 случаев на 1млн населения
3. В Европе число пациентов с редкими заболеваниями около 30 миллионов
4. Встречаемость заболевания 1:2000 выбрано из финансово-экономических соображений, т.к. стимулирует фармкомпании разрабатывать новые лекарственные препараты, стоимость которых очень высока

НЕМНОГО ЦИФР

1. 29 февраля 2008 г. – Международный День редких болезней
2. В разных странах к орфанным болезням могут относиться разные заболевания (проказа)
3. Организация EURODIS - существует от 5000 до 7000 редких болезней
4. В России редкими считаются болезни с распространенностью не более 10-ти на 100000 человек
5. В РФ зарегистрировано 230 орфанных болезней
6. В РФ орфанными болезнями страдает от 1,5 млн до 5 млн человек
7. Стоимость лечения ребенка с мукополисахаридозом в РФ в течение года составляет около 32,5 млн рублей

ПРИЧИНЫ РЕДКИХ БОЛЕЗНЕЙ

1. **Идиопатические**
2. **Генетические**
3. **Инфекционные**
4. **Аутоиммунные**
5. **Токсические**



ОСНОВНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 1. Симптомы могут проявляться с самого рождения или в детском возрасте**
- 2. Более 50% проявляются во взрослом возрасте**
- 3. Ограничение качества жизни – от недостатка до утраты какой-либо функции**
- 4. Большинство состояний не имеет эффективного лечения, в некоторых случаях возможна коррекция отдельных симптомов**
- 5. Сложности с наблюдением**
- 6. Большинство заболеваний являются тяжелыми хроническими заболеваниями**
- 7. Многие сопровождаются жизнеугрожающими состояниями**

СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- 1. Недостаточная осведомленность врачей**
- 2. Проблемы диагностики**
- 3. Поиск квалифицированного специалиста**
- 4. Поиск достоверной информации о заболевании**
- 5. Поиск достоверной информации о методах лечения**
- 6. Отсутствие диагноза затрудняет подбор тактики лечения и ухудшает прогноз**
- 7. Вероятность появления в семье других детей с орфанным заболеванием**

СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Орфанные заболевания часто характеризуются выраженными изменениями внешнего вида больного и сопровождаются нарушениями

- двигательной сферы**
- психической сферы**
- со стороны органа зрения**
- со стороны органа слуха**



**НЕОБХОДИМОСТЬ В ОСОБОЙ СОЦИАЛЬНОЙ И
ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКЕ**

СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Необходимость принятия соответствующих мер
на государственном уровне для решения
вопросов**

- диагностики**
- лечения**
- социального обеспечения**
- финансирования специализированных научно-исследовательских программ**

СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В ЕВРОПЕ:

- **разработаны и функционируют специальные государственные программы.**
- **внедрены новые методы диагностики различными методами анализа биологических образцов (биохимическими, иммунологическими, цитогенетическими, молекулярно-генетическими и др.)**
- **созданы специализированные регистры**

СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Геномное секвенирование:

- позволяет узнать информацию о каждом гене в ДНК
- определить предрасположенность ко многим болезням

«прочитать» ДНК стоит около 10 000 евро

Настороженность к прочтению результатов: узнать все особенности ДНК можно, но однозначно предсказать, вызовут ли генные мутации болезнь именно у этого человека – едва ли.

СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:

1. полноценной официальной статистики по орфанным заболеваниям нет
2. число россиян с орфанными заболеваниями - **от 1,5 млн до 5 млн человек**
3. для **300** нозологий разработаны эффективные программы патогенетического лечения
4. инициировано создание федерального регистра пациентов с орфанными болезнями
5. специальные программы с этапом **селективного скрининга** (болезнь Фабри, Гоше, мукополисахаридоз)

СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:

6. **с 01.01. 2019 г.** новый порядок обеспечения лекарствами пациентов с орфанными заболеваниями - для **12** редких заболеваний лекарства будут закупаться за счет средств федерального бюджета:

1. гемофилия
2. муковисцидоз
3. гипофизарный нанизм
4. болезнь Гоше
5. злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей
6. рассеянный склероз
7. состояние после трансплантации органов и тканей
8. **гемолитико-уремический синдром**
9. **юношеский артрит с системным началом**
10. **мукополисахаридозы I, II и VI типов**

СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:

7. неонатальный скрининг на пять наследственных заболеваний (охват 99%):

- фенилкетонурия
- муковисцидоз
- галактоземия
- адреногенитальный синдром
- врожденный гипотиреоз



1000 детей выявляются на доклинической стадии, что позволяет назначить эффективное лечение и избежать инвалидности ребенка, а в некоторых случаях и летального исхода.

СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

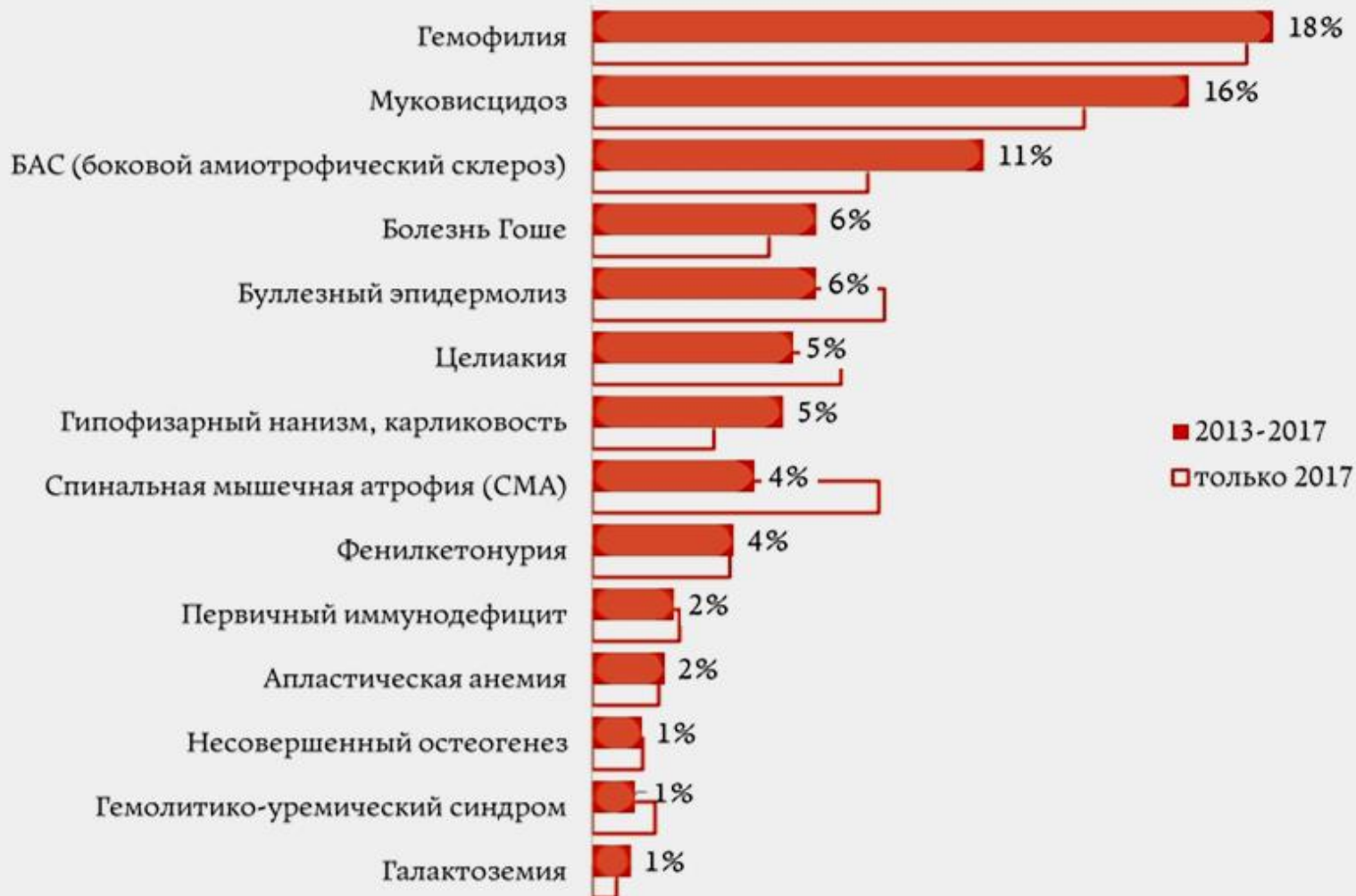
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:

8. Пренатальная диагностика - помогает увидеть нарушения в развитии ребенка еще в первом триместре беременности



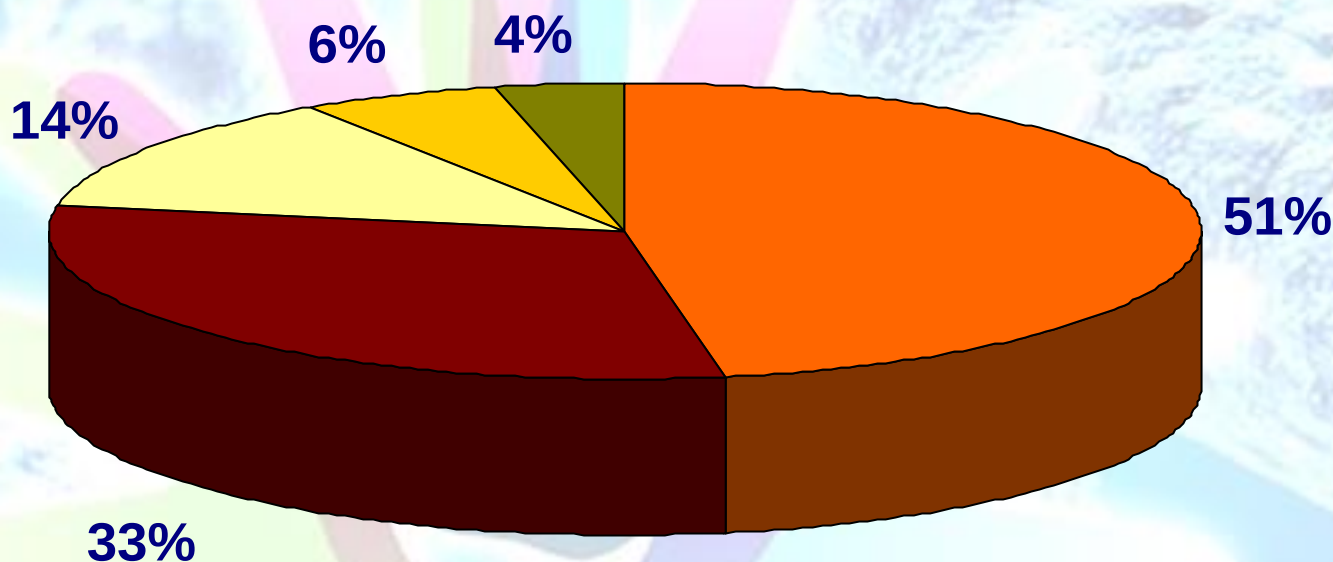
САМЫЕ УПОМИНАЕМЫЕ В СМИ РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

/доля среди всех сообщений по теме за период/



СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕЗУЛЬТАТЫ ОНЛАЙН-ОПРОСА



- никогда не сталкивались со словосочетаниями "редкие (орфанные)заболевания"
- просто встречали такое словосочетание
- понимают по какому принципу заболевания относят к орфанным
- могут привести пример редкого заболевания
- знают людей с орфанными заболеваниями

24 орфанных заболевания, серьезно угрожающие жизни

1. Болезнь Гассера
2. Болезнь Маркиафавы-Микели
3. Апластическая анемия неуточненная
4. Синдром Стюарта-Прауэра
5. Синдром Эванса
6. Дефект в системе комплемента
7. Преждевременная половая зрелость центрального происхождения
8. Болезнь «кленового сиропа»
9. Тирозинемия
10. Нарушения обмена жирных кислот
11. Гомоцистинурия
12. Глютарикацидурия
13. Галактоземия
14. Болезнь Вильсона
15. Незавершенный остеогенез
16. Юношеский артрит с системным началом

17. Нарушения обмена ароматических аминокислот (классическая фенилкетонурия, другие виды гиперфенилаланинемии)
18. Другие виды нарушений обмена аминокислот с разветвленной цепью (изовалериановая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия)
19. Другие сфинголипидозы: болезнь Фабри (Фабри-Андерсона), Нимана-Пика
20. Мукополисахаридоз, тип I
21. Мукополисахаридоз, тип II
22. Мукополисахаридоз, тип VI
23. Острая перемежающаяся (печеночная) порфирия
24. Легочная (артериальная) гипертензия (идиопатическая) (первичная)

РЕДКИЙ БОЛЬНОЙ – ОБРЕЧЕННЫЙ БОЛЬНОЙ

Нельзя сказать, что больной редким недугом обречен. Сегодня медицина может «усмирить» целые группы орфанных болезней.

К примеру, при наследственных заболеваниях обмена веществ (их около 500-600) хорошие результаты дает ферментная заместительная терапия: недостающий в организме фермент восполняется с помощью специального лечебного питания.

РЕДКИЙ БОЛЬНОЙ – ОБРЕЧЕННЫЙ БОЛЬНОЙ

Помимо этого есть и особые орфанные препараты – фармацевтические средства, созданные для лечения редких болезней. Однако их стоимость в сотни раз превышает цены на диетическое питание. Выпускать лекарства для узкого круга потребителей фармкомпаниям невыгодно: низкодходное производство компенсируют высокой ценой на препараты. Так, лечение одного пациента может обойтись государству в десятки миллионов.

ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ ОРФАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Европейским парламентом в 2000 г. введена в действие **директива № 141/2000**, посвященная орфанным болезням и лекарственным препаратам
- Во исполнение этой директивы **в Лондоне создан Комитет по орфанным продуктам (COMP)**, который в срок до **90 дней** должен рассматривать досье на такие лекарственные препараты, а Европейская комиссия в **30-дневный срок** должна принимать решение об их применении.
- **Препараты для лечения орфанных заболеваний согласно директиве ЕС могут быть зарегистрированы при недостаточности данных результатов клинических исследований**

Терапевтические группы орфанных препаратов, одобренные в ЕС в 2002-2013 гг

- средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм - 11 препаратов
- средства, влияющие на систему крови и гемопоэз - 2 препарата;
- средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему - 5 препаратов
- средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны - 1 препарат
- препараты гормонов для системного применения (кроме половых гормонов и инсулинов) - 3 препарата
- противомикробные средства для системного применения - 2 препарата
- антинеопластические и иммуномодулирующие средства - 29 препаратов
- средства, действующие на нервную систему - 6 препаратов
- средства, действующие на респираторную систему - 2 препарата
- различные средства - 2 препарата

НЕМНОГО ЦИФР

1. Как правило, орфанные заболевания обусловлены генетическими отклонениями
2. Симптомы болезни могут проявляться как в раннем детстве, так и во взрослом возрасте
3. Диагностика орфанных заболеваний в **2/3** случаев происходит в раннем детском возрасте
4. Орфанные заболевания, как правило, сопровождаются инвалидизацией и приводят к летальному исходу.
5. Летальный исход для **10 %** наступает в возрасте до **5** лет, а еще для **12 %** - в возрасте от **5 до 15** лет
6. Инвалидность наступает в **65 %** случаях
7. К инвалидности приводят **50 %** орфанных недугов
8. Каждый **пятый** больной страдает от боли
9. Каждый **третий** не может вести самостоятельный образ жизни
10. Ранняя диагностика и поддерживающая терапия могут улучшить качество жизни больных орфанными заболеваниями

Синдром

(микropsия)



Неврологическое расстройство, которое затрагивает визуальное восприятие людей. Больные наблюдают предметы, людей и животных намного меньшими, чем те есть, к тому же и расстояния между ними предстают искаженными. Заболевание часто называют “карликовыми галлюцинациями” или “лилипутским зрением”

Синдром



Известен случай, когда в 60-х в Кентукки проживало целое семейство таких “_____” людей, известных как _____ Фьюгейты. Такая особенность не мешала им спокойно жить, некоторые люди доживали и до 80 лет. Такая уникальная особенность передается из поколения в поколение

Синдром

(гипертрихоз)



Известность синдром получил в 19 столетии, благодаря выступлениям в цирке артистки Юлии Пастраны. Китайские ученые за 4 года поисков обнаружили среди своего многомиллиардного населения всего 16 больных человек и выяснили, что вредную мутацию несет в себе 17-я хромосома, у больных к тому же отсутствует длинный фрагмент ДНК с копиями генов. Хромосома реорганизовывается и считывает соседний ген, который как раз и отвечает за рост волос, в результате организм начинает усиленно вырабатывать соответствующие белки, которые и дают такой внешний эффект.

Болезнь _____ (_____)

Люди с такими отклонениями специально избегают солнца, им кажется, что от солнечного света их кожа покрывается ожогами и волдырями. Свет приносит им нестерпимую боль, кожа начинает “гореть”

У больного _____ нарушается пигментный обмен, а в коже под воздействием солнечных лучей начинается распад гемоглобина. Покров приобретает коричневый оттенок, истончаясь и лопаясь. После язв и воспалений рубцовая ткань повреждает даже хрящи, то есть нос и уши, которые от этого деформируются. Днем такие люди ощущают упадок сил и вялость, предпочитая дремать. А вот ночью, при отсутствии ультрафиолета, больные заметно оживляются

Цицero



Люди с цицero вынуждены есть абсолютно несъедобные вещи. В результате в желудок попадает клей, грязь, бумага, глина, уголь и другие неаппетитные вещества. Ученые полагают, что такое поведение даже в чем-то и оправдано – человек ощущает в своем организме нехватку каких-то микроэлементов или минералов и подсознательно пытается восполнить этот пробел

Синдром



Если человек болен этой необычной болезнью, то при попадании в место, где находится большое число предметов искусства, он начинает испытывать не просто волнение, а головокружение, увеличение пульса и даже галлюцинации. Одним из самых опасных для больных синдромом является галерея Уффици во Флоренции. Несмотря на многочисленные свидетельства, синдром был четко описан лишь в 1979 году итальянским психиатром Магерини

Болезнь



Очень редкое и тяжёлое по своему течению генетическое заболевание, при котором мышцы, сухожилия и связки постепенно превращаются в ...

Синдром —



Британский врач Джонатан Хатчинсон в 1886 г. впервые описал это заболевание у мальчика 6 лет.

Резко замедляется рост, отмечаются атрофические изменения дермы, атрофия мышц, дистрофические процессы в зубах, волосах и ногтях; регрессивные изменения происходят в костно-суставном аппарате, миокарде, развиваются гипоплазия половых органов, атеросклероз, помутнение хрусталика нарушается жировой обмен



отсутствие радужной оболочки глаза, генетическая патология, которая чаще всего сочетается с молекулярной гипоплазией зрительного нерва, катарактой. В клинике - светобоязнь, горизонтальный нистагм. В некоторых случаях диагностируется врожденная глаукома.

Синдром



Редкое X-сцепленное заболевание, характеризующееся типичными лицевыми и пальцевыми симптомами. В младенчестве и детстве рост замедляется. У мальчиков может встречаться крипторхизм, макроорхизм

Синдром



Делеция короткого плеча 5 хромосомы (Каротип 46 XX 5p- или 46 XY 5p- - сниженная продолжительность жизни)

- - антимонгольский разрез глаз
- - косоглазие (страбизм)
- значительное снижение зрения
- гипертелоризм
- характерный плач, напоминающий кошачье мяуканье
- микроцефалия
- косолапость

Синдром



Наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования — своеобразная разновидность карликовости, обусловленная врождённым дефектом гена рецептора соматотропного гормона. Пациенты рождаются с нормальной или уменьшенной длиной тела, дефицита массы нет. С возрастом степень задержки роста нарастает, прогрессирует избыток массы тела. Характерно «Кукольное» лицо

Хронический слизистый кандидоз

- связан с нарушением функции лейкоцитов
- обусловлен генетикой человека и передается по наследству

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

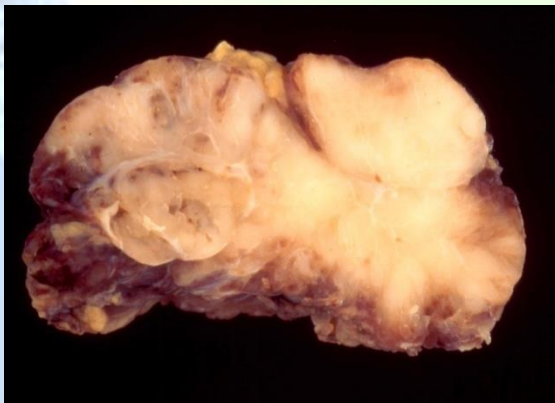
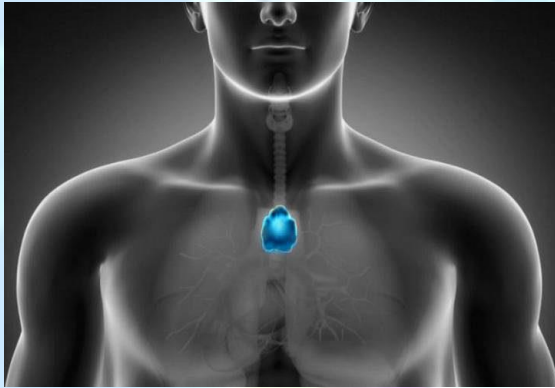
- кожа, ногти и слизистые ткани поражаются грибом
- человек постоянно чувствует слабость и вялость, страдает пониженным артериальным давлением
- понижается уровень сахара в крови и появляются судороги.
- возможно выпадение волос и появление гиперпигментации кожи
- хронический слизистый кандидоз провоцирует развитие хронической болезни легких, а также гепатита.
- у детей болезнь вызывает замедление роста и развития.

ДИАГНОСТИКА происходит путем генетического исследования

ЛЕЧЕНИЕ – это прием противогрибковых средств («Нистатина», «Клотримазола» и т.д.)



Тимома



- в период роста тимомы практически не дает о себе знать.
- когда она достигает определенных размеров, появляются симптомы сдавливания близлежащих органов
- происходит вздутие шейных вен
- наблюдается одышка и учащенное сердцебиение
- детская тимома способна значительно деформировать грудную клетку.

МОГУТ ПОЯВЛЯТЬСЯ:

- одутловатость лица;
- обострение респираторных болезней;
- боли, отдающие в область плеча, шеи и между лопатками.

ДИАГНОСТИКА:

- рентгенологическое обследование
 - компьютерной томографии.
- Основной метод лечения
- оперативный.

Синдром Линча

- **рак толстой кишки**, который передается по наследству
- **злокачественная опухоль** развивается вследствие генетической патологии и мутации нескольких генов, именно поэтому она не относится к категории обычных раковых заболеваний
- **на** территории Европы его находят у одного человека из двух тысяч.
- **ставят** диагноз в тех случаях, когда не менее чем у трех родственников пациента (первого порядка) был диагностирован рак толстой кишки в возрасте до 50 лет
- **носители** мутантных генов предрасположены не только к злокачественным опухолям кишечника, но и к колоректальному раку, раку эндометрия, яичников, желудка, головного мозга и т. д

Ретинобластома

- начинает развиваться в младенчестве и обостряется к двум годам.
- подавляющее количество случаев диагностируется в течение первых пяти лет жизни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- неестественное свечение зрачка
- глазная боль
- резкое ухудшение зрения

У младенца выявить эти симптомы практически невозможно.

ДИАГНОСТИКА

- МРТ
- УЗИ
- КТ

ЛЕЧЕНИЕ:

- криотерапия,
- фотокоагуляция.



Главное преимущество этих процедур в том, что они позволяют сохранить зрение пациенту .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы диагностики и лечения редких заболеваний являются важной медико-социальной и экономической проблемой, требующей комплексного подхода как со стороны федеральных и региональных органов законодательной и исполнительной власти, так и со стороны научного сообщества, общественных организаций пациентов, благотворительных организаций и социально ответственного бизнеса

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Присвоение орфанным заболеваниям
юридического статуса - безусловный прогресс
медицинского права и биоэтики.**

**Вместе с тем предстоит решить целый комплекс
проблем, встающих перед медицинскими
работниками и пациентами, их родными и
близкими.**



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



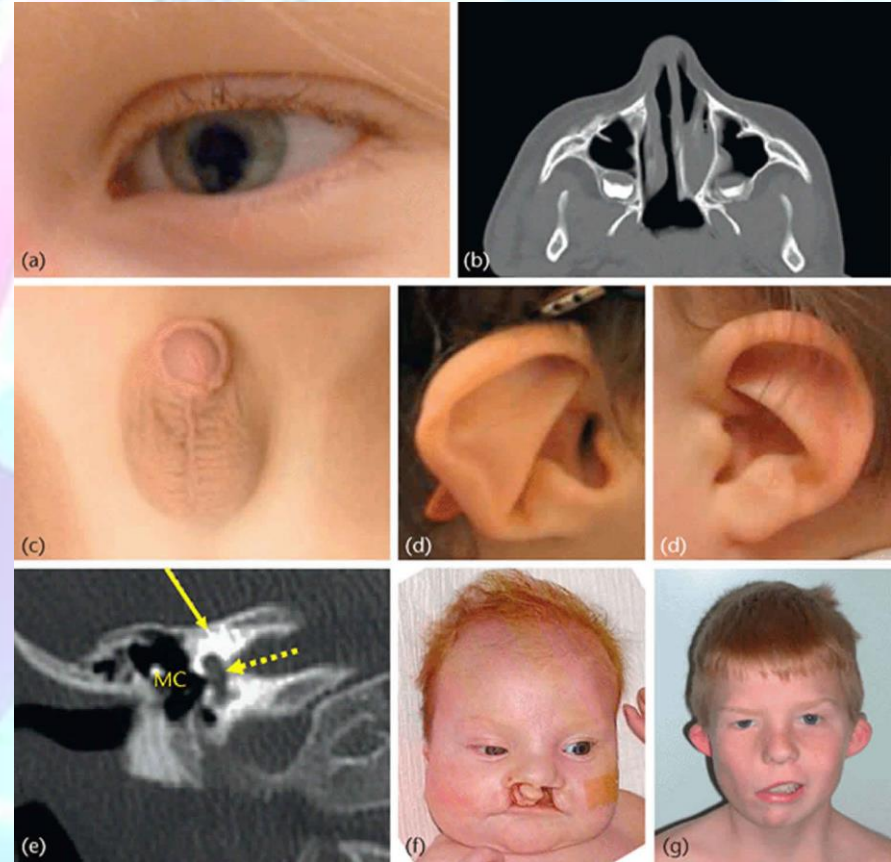
**Кафедра
педиатрии и детской ревматологии**

Синдром CHARGE



CHARGE – что это значит?

- C — coloboma (колобома)
- H — heard defect (патология сердца)
- A — atresia choanae (атрезия хоан)
- R — retarded growth and development (задержка роста и развития)
- G — genital abnormality — патология гениталий
- E — ear abnormality — патология уха



Эпидемиология

Синдром ЧАРДЖ диагностируется, в среднем, у одного новорожденного из 3000-12000 новорожденных детей.

Какие еще названия существуют?

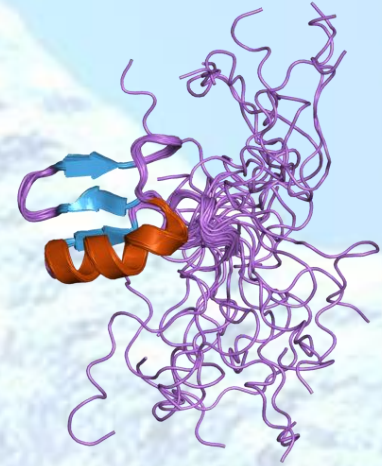
Синдром
CHARGE

Синдром
Холла-
Хитнера

Ассоциация
CHARGE

Этиология. Генетика или внешняя среда?

- Впервые, синдром CHARGE описан в 1979 году
- Синдром CHARGE представляет собой генетическое нарушение, характеризующееся шестью признаками, изначально заложенными в описание синдрома. Однако, существует более 20 различных патологий, которые могут встречаться в различных вариациях.
- Более чем у 50% детей, у которых диагностирован синдром ЧАРДЖ встречается **генетическая мутация гена CHD7**. В большинстве случаев, мутация гена CHD7 приводит к выработке аномально короткого и не функционального белка CHD7. Изменения в экспрессии гена в период развития эмбриона, по всей видимости, приводят к развитию симптомов, характерных для синдрома CHARGE.
- Однако, далеко не у всех детей, у которых диагностирован синдром CHARGE присутствует мутация гена CHD7. Согласно исследованиям, в ряде случаев, причиной развития пороков, характерных для синдрома Charge, являются **факторы внешней среды, а не генетика**.



Диагностические критерии

1. Колобома - присутствует у 70-90% пациентов с синдромом CHARGE.

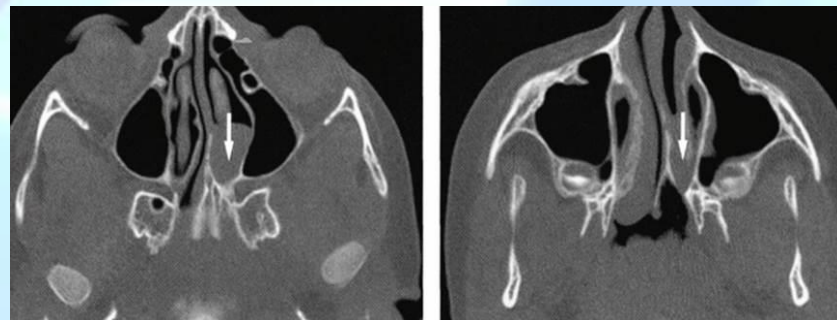
2. Микрофтальмия, анофтальмия – встречаются при тяжелых формах патологии.

3. Гипогонадизм.

4. Атрезия хоан – встречается примерно у 50% детей с расстройством эти проходы заблокированы (атрезия) или сужены (стеноз).



**Многие дети, имея просто радужную колобому чувствительны к яркому свету (светобоязнь). Хирургия не может исправить проблему. При близорукости или дальнозоркости помогают очки. Солнцезащитные очки и шляпа с защитным козырьком спасают от фотофобии.*



Диагностические критерии

5. Орган слуха

- Внешний вид.

У детей с CHARGE синдромом необычные уши. Типичное ухо короткое, широкое с небольшой или отсутствующей мочкой.

Уши гибкие, торчат из-за слабого хряща.

Оба уха могут отличаться друг от друга.

Во многих случаях внешний вид наружного уха достаточно типичен, чтобы заподозрить диагноз.

- Глухота

Потеря слуха и вестибулярные нарушения являются наиболее распространенными особенностями, связанными с кохлеарной гипоплазией, отсутствующими полукруглыми каналами.



**Степень нарушения слуха определяется в результате аудиологического обследования.*

Неспецифические диагностические критерии

- Врожденные пороки сердца (тетрада Фалло, ОАП и др.
- Гипоспадия, крипторхизм
- Расщелина губы и неба
- Атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ
- Задержка роста и развития
- Поведенческие аномалии



Синдром диагностируют при наличии 3-4 специфических критериев или 2 больших и 3 малых критериев.

Дифференциальная диагностика



Дифференциальная диагностика

1. Синдром Амбруццо-Эриксона

- синдром орофациального расщепления, который характеризуется расщелиной неба, глазной колобомой, гипоспадией, смешанной кондуктивно-сенсоневральной тугоухостью, низким ростом и радиолоктевым синостозом.

2. Синдром Каллмана

- генетическое нарушение развития, характеризующееся ассоциацией врожденного гипогонадотропного гипогонадизма (CHN), обусловленной дефицитом гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), а также anosmией или гипосмией (с гипоплазией или аплазией обонятельных луковиц).

3. Синдром делеции 22q11.2

- представляет собой хромосомную аномалию, которая вызывает врожденное пороки развития, общие черты которого включают сердечные дефекты, небные аномалии, дисморфизм лица, задержку развития и иммунодефицит.

4. VACTERL/VATER ассоциация

- представляет собой ассоциацию врожденных пороков развития, обычно характеризующихся наличием по меньшей мере трех из следующих: дефекты позвонков, атрезия анального канала, дефекты сердца, трахеопищеводный свищ, аномалии почек и аномалии конечностей.

Дифференциальная диагностика

5. Синдром Кабуки

- синдром множественных врожденных аномалий, характеризующийся типичными чертами лица, аномалиями скелета, умственными нарушениями легкой и средней степени и дефицитом постнатального роста.

6. Синдром Жубера

- характеризуется врожденным пороком развития ствола головного мозга и агенезией или гипоплазией червей мозжечка.

7. Синдром БОР

- характеризуется аномалиями жаберных дуг (расщелины, свищи, кисты), нарушениями слуха (пороки развития ушной раковины с преаурикулярными ямками, кондуктивная или сенсоневральная тугоухость) и пороками развития почек.

Дифференциальная диагностика основывается на характерной клинической и фенотипической картине, а так же молекулярно-генетическом исследовании

Лечение

Оказание помощи включает хирургическую коррекцию пороков развития и тщательный уход. Важный компонент наблюдения — динамическая оценка состояния, коррекция сопутствующих заболеваний.





Прогноз

Ранняя детская смертность наблюдается приблизительно у 50% больных и коррелирует с наиболее тяжелыми врожденными аномалиями, включая двустороннюю атрезию хоан, ВПС, ГЭР.



**СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**



**Кафедра
педиатрии и детской ревматологии**

**Орфанные заболевания у детей:
ЦИСТИНОЗ.**

Что это такое?.



- Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, причиной которого является мутация в гене CTNS, кодирующем лизосомальный переносчик цистина, в следствие чего в различных органах и тканях происходит внутрилизосомальное накопление цистина и отложение его кристаллов.
- Цистиноз является наиболее распространенной наследственной причиной почечного синдрома Фанкони у детей.

Частота встречаемости: В США 1:200,000; в Европе 1:179,000; ювенильная и взрослая формы отмечаются менее чем в 5% случаев.

Какие формы бывают?



Описаны три клинических формы болезни:

1. Классическая инфантильная нефропатическая (OMIM 219800): клиника синдрома Фанкони к возрасту 1 года, хроническая почечная недостаточность - к 7- 12 годам.
2. Ювенильная (промежуточная) (OMIM 219900): также поражение почек, но с манифестацией в подростковом возрасте.
3. Взрослая («доброкачественная») (OMIM 219750): поражение глаз с развитием фотофобии без признаков вовлечения других органов (кристаллы цистина откладываются только в роговице и костном мозге).

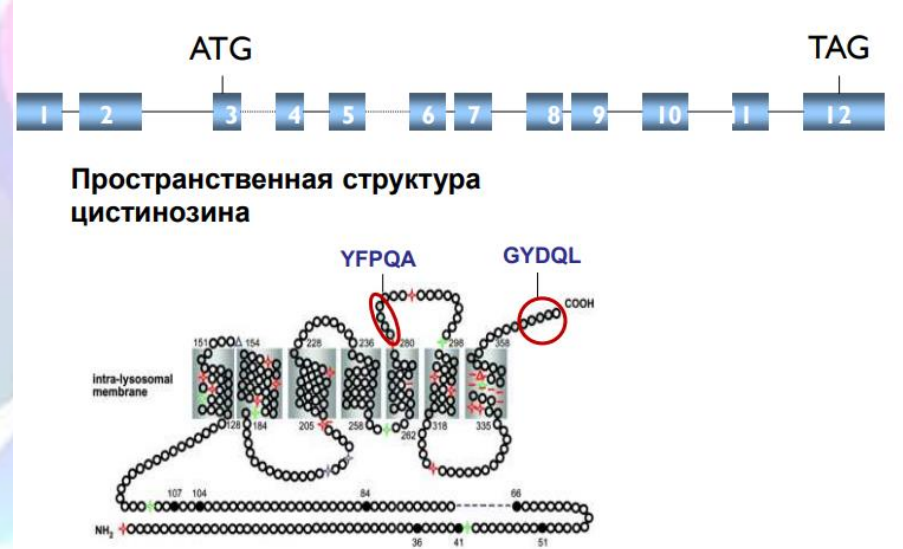
Этиология и патогенез

Ген цистиноза, CTNS, располагается на хромосоме 17p13 .

CTNS состоит из 12 экзонов и кодирует синтез цистинозина – интегрального белка лизосомальной мембраны, представленного 367 аминокислотами.

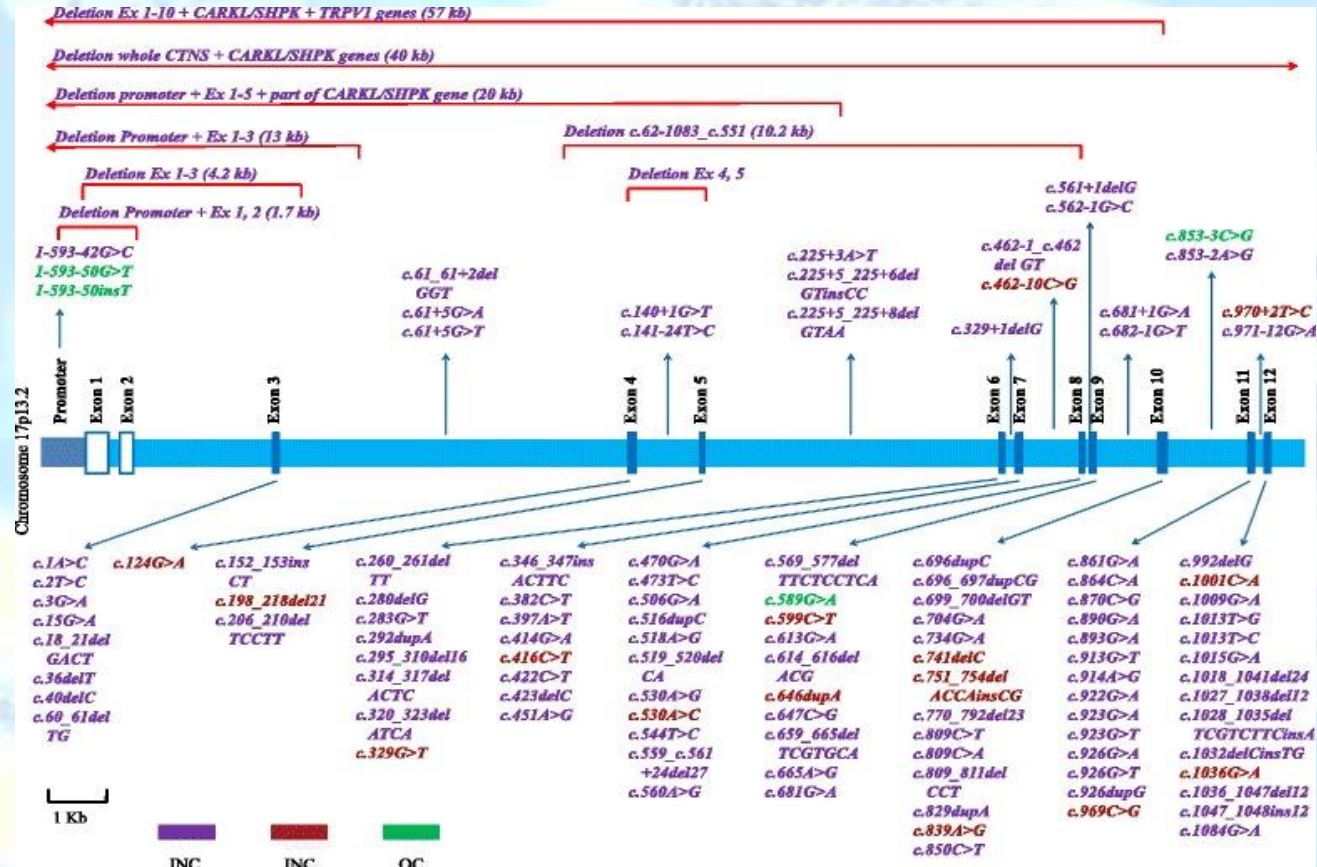
В Северной Америке и в Европе почти 75% всех исследованных аллелей имеет делецию 57-kb и это самая частая мутация CTNS .

Структура гена CTNS (17p13, 23 kb)



*Структура гена CTNS и цистинозина.

Этиология и патогенез



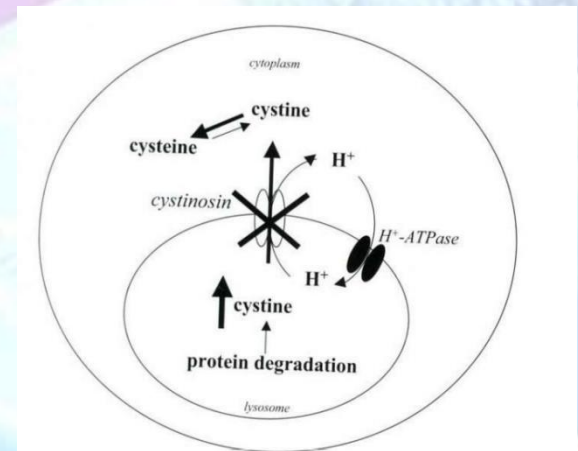
Схематическое представление гена CTNS и всех зарегистрированных мутаций у больных цистинозом. Экзо-мутации отображаются в нижней половине рисунка, в то время как промоторные и интронные мутации и крупные делеции отображаются в верхней половине.

INC: инфантильный нефропатический цистиноз, JNC: ювенильный нефропатический цистиноз,

OC: глазной цистиноз

Этиология и патогенез

- Функцией цистинозина является перенос цистина из лизосомы в цитоплазму.
- У бессимптомных гетерозиготных носителей отмечается двукратное снижение активности цистинозина. При этом уровень внутриклеточного цистина остаётся лишь слегка повышенным.
- Тяжесть клинических проявлений болезни прямо коррелирует с концентрацией внутрилизосомального цистина и обратно - с резидуальной функцией цистинозина.



Механизм нарушения транспорта цистина

Клинические проявления

Симптомы цистиноза развиваются постепенно:

1. В первые 3-6 месяцев жизни клинические проявления болезни чаще отсутствуют.
2. К 6-12 месяцам появляются неспецифические симптомы: анорексия, рвота, полиурия и запоры. Возможно развитие эпизодов лихорадки с признаками дегидратации. Становится заметной уменьшение ежемесячных прибавок в весе.

Клинические проявления

При развитии синдрома Фанкони:

- потеря жидкости и электролитов
- аминоацидурия
- нормогликемическая глюкозурия
- фосфатурия
- гиперкальциурия и гиперхлоремический ацидоз.

Диурез может быть столь значительным, что у некоторых больных на начальном этапе предполагается наличие несахарного диабета!

Клинические проявления

Значительная экскреция кальция и фосфатов приводит к медуллярному нефрокальцинозу.

- Возможно развитие гипофосфатемического рахита с высокой экскрецией фосфатов, нормальным уровнем витамина D, повышением активности щелочной фосфатазы,

и как следствие:

- остеомаляция
- деформация костей
- задержка формирования моторных навыков.



*рахит при цистинозе.

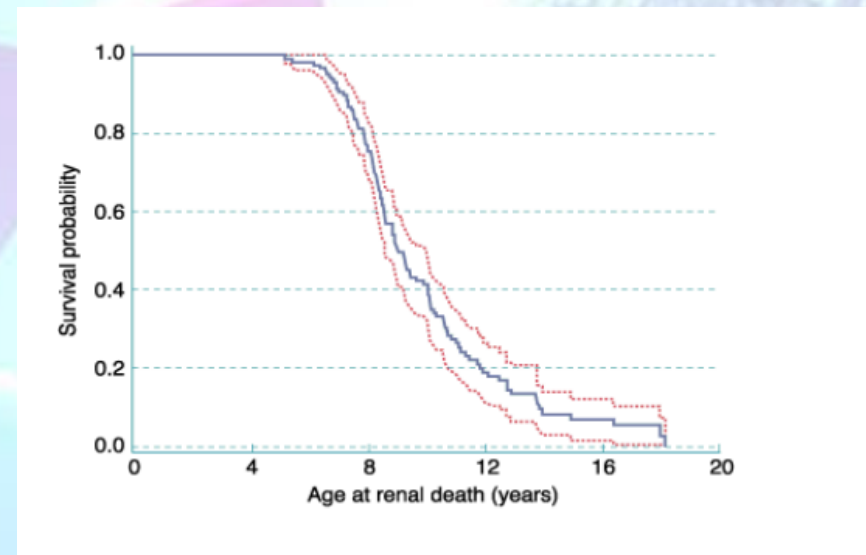
Клинические проявления

- При развитии гиперкальциурической гипокальциемии возможно возникновение **тетании**.
- Гипокалиемиия, в ряде случаев ниже 2,0 мэкв/л, может приводить к **нарушениям сердечной проводимости**.
- Карнитин также теряется при синдроме Фанкони, что может быть причиной **мышечной слабости**.
- Кроме того, при синдроме Фанкони возникает **тубулярная протеинурия с потерей белков** таких, как: альбумин, β_2 – микроглобулин, лизоцим, белок - переносчик ретинола, белокпереносчик витамина Д и многих других.

Клинические проявления.

В Северной Америке и Европе цистиноз составляет приблизительно **5% случаев хронической почечной недостаточности у детей**, при этом средний возраст детей с цистинозом, нуждающихся в заместительной терапии, составляет **9,5 лет (от 1 до 20 лет)**.

Скорость развития терминальной уремии варьирует: у некоторых пациентов достигается плато, у других почечная функция очень быстро снижается.



*почечная выживаемость у больных цистинозом (Manz & Gretz, 1994)

Клинические проявления

- Гистопатологически при цистинозе развивается атрофия клеток проксимальных канальцев с их деформацией по типу «**лебединой шеи**».
- Очень характерно повреждение **подоцитов**, которые приобретают вид **многоядерных гигантских клеток**.
- В подоцитах и интерстициальных клетках отмечается **отложение кристаллов цистина**.

!Однако, биопсия обычно не проводится.

Клинические проявления

- Как правило, к возрасту 16 месяцев при осмотре с помощью щелевой лампы выявляется отложение кристаллов в роговице и конъюнктиве в виде игольчатых, опалесцирующих помутнений.
- На второй декаде жизни развивается фотофобия и возможно возникновение тяжёлой кератопатии с нарушением зрения.

Клинические проявления

1. Цистиноз поражает многие железы в связи, с чем у пациентов нарушаются:

- потоотделение
- продукция слёзной жидкости
- саливация

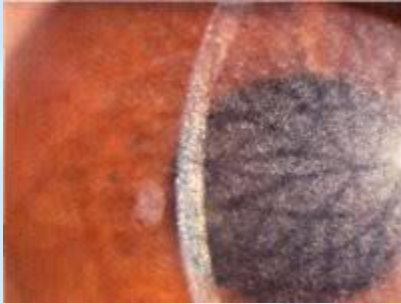
Это делает их склонными к развитию гипертермии, сухости глаз, рвоте. 2.

У больных может отмечаться анемия, обусловленная прежде всего уменьшением ренальной продукции эритропоэтина при почечной недостаточности и, в меньшей степени, отложением кристаллов цистина в костном мозге.

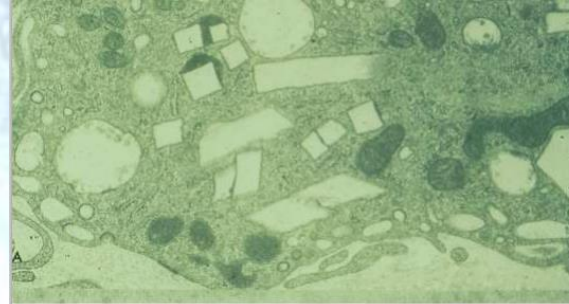
Клинические проявления

Как правило, к возрасту 16 месяцев при осмотре с помощью щелевой лампы выявляется отложение кристаллов в роговице и конъюнктиве в виде игольчатых, опалесцирующих помутнений. На второй декаде жизни развивается фотофобия и возможно возникновение тяжёлой кератопатии с нарушением зрения. Иногда кристаллы откладываются и в передней камере глаза, радужной оболочке, цилиарном теле, сосудистой оболочке, на глазном дне и в зрительном нерве. В некоторых случаях развитие пигментной ретинопатии предшествует появлению корнеальных кристаллов.

Клинические проявления

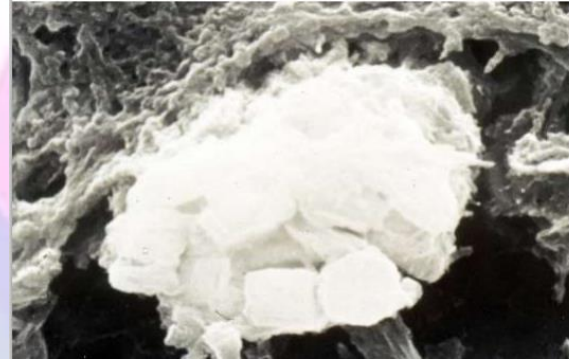


*кристаллы
цистина
роговицы.



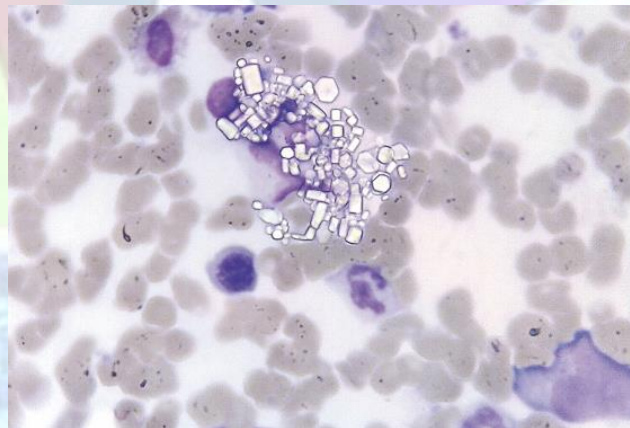
Трансмиссионная ЭМ
конъюнктивной
клетки

(T. Kuwabara)



Сканирующая ЭМ
купферовской клетки
печени

(Dr. Kamal Ishak)



*кристаллы
цистина в
КОСТНОМ МОЗГЕ

Диагностические критерии

1. Диагноз цистиноза подтверждается определением **высокого уровня цистина в гранулоцитах.**

Уровень цистина в лейкоцитах (1/2 цистина/белок)

- нормальный < 0.2 нмоль/мг белка
- гетерозиготы ≤ 1.0 нмоль/мг белка
- пораженные гомозиготы 2 - 15 нмоль/мг белка
- адекватное лечение ≤ 1.0 нмоль/мг белка
- Кровь с цитратом или ЭДТА, через 4-6 ч после приема цистеамина.

2. Для верификации цистиноза достаточно выявления кристаллов в роговице у пациента с синдромом Фанкони, так как подобные кристаллы не обнаруживаются при других причинах этого синдрома у детей, таких как: **тирозинемия, галактоземия, гепаторенальный гликогеноз, болезнь Дента, синдром Лоу..**

Диагностические критерии

!NB: Отсутствие кристаллической кератопатии не позволяет исключить цистиноз, особенно у младенцев.

Инвазивные процедуры (диагностическая биопсия различных органов, включая костный мозг, конъюнктиву и почки) **не являются необходимыми.**

Ранний диагноз может быть установлен и с помощью генетического исследования.

При наличии в семье **хотя бы одного ребёнка с цистинозом**, при каждой следующей беременности рекомендуется пренатальная диагностика болезни с помощью измерения уровня свободного цистина в культуре амниоцитов или клетках ворсин хориона, или с помощью генетического исследования.

Лечение

Лечение цистиноза состоит из симптоматической и специфической терапии.

Симптоматическая терапия направлена на коррекцию тубулярных потерь.

1. Приём воды должен соответствовать диурезу и корректируется при возрастании экстраренальных потерь.

2. Поддержание кислотно-щелочного равновесия:

- Бикарбонат натрия и калия, должны назначаться в количестве достаточном для поддержания общего бикарбоната сыворотки на уровне 21-24 ммоль\л. Иногда для этого требуется большое количество буфера – более 10-15 ммоль\кг в сутки.

- Потери натрия обычно удаётся компенсировать одновременно с коррекцией кислотно-основного баланса.

Лечение

- Для поддержания концентрации сывороточного калия выше 3 ммоль\л требуется применение **препаратов калия** в суточной дозе 4-10 ммоль\кг.
- Гипофосфатемия должна лечиться назначением фосфатов калия и натрия в дозе 0,3-1 грамм в день.

Целью является достижение концентрации фосфатов сыворотки 1,0-1,2 ммоль\л.

- Витамин D. Так как активность тубулярной 1α -гидроксилазы значительно снижается при цистинозе, возникает необходимость в назначении 1α или 1α -25-(ОН) $_2$ D $_3$ (0,10- 0,50 μ г в день).
- Карнитин в суточной дозе 50 мг\кг в четыре приёма.

Специфическое лечение

Цистеамин ($\text{HS-CH}_2\text{-NH}_2$) - единственное вещество, доказавшее *in vitro* и *in vivo* свою эффективность в качестве супрессора отложения цистина внутри лизосом.

- Цистеамин проникает в лизосому, где расщепляет цистин на две молекулы цистеина и затем соединяется с одной из них с помощью дисульфидной связи.
- Образующиеся при этом цистеин-цистеаминовый комплекс и цистеин не нуждаются для выхода из лизосомы в цистинозине.
- Дисульфидное соединение, являющееся аналогом лизина, переносится через лизиновый порт.

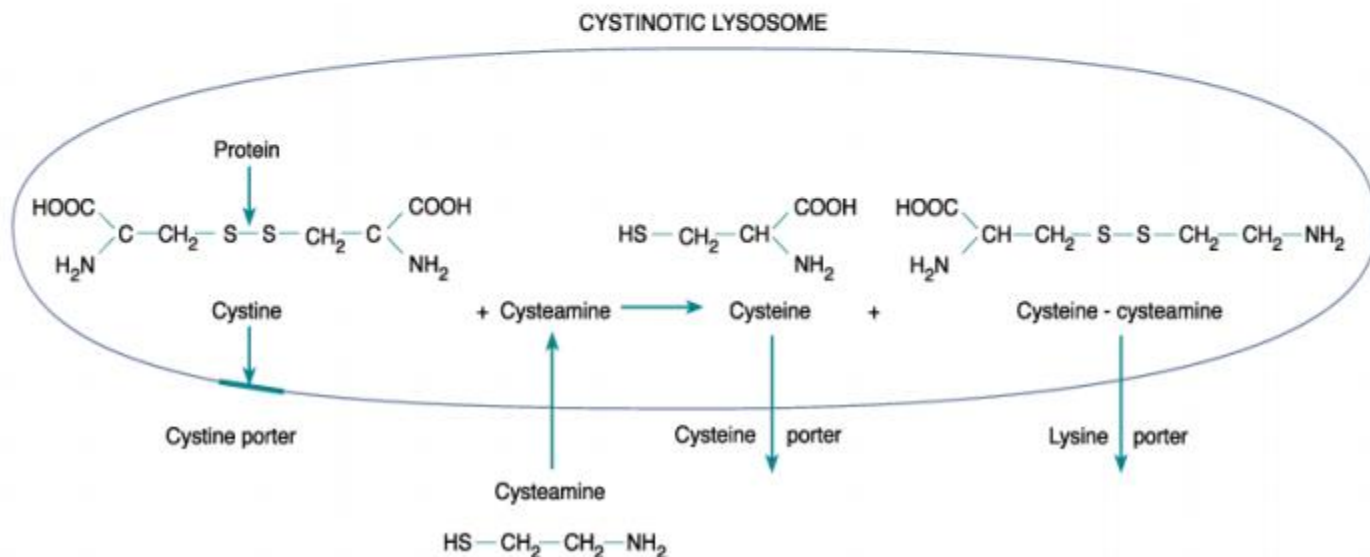
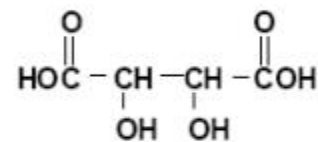
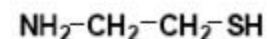
Лечение

Лизосомальный транспорт цистина при цистинозе и эффект цистеамина

ЦИСТАГОН

(Цистеамина битартрат)

Препарат проходит регистрацию в РФ



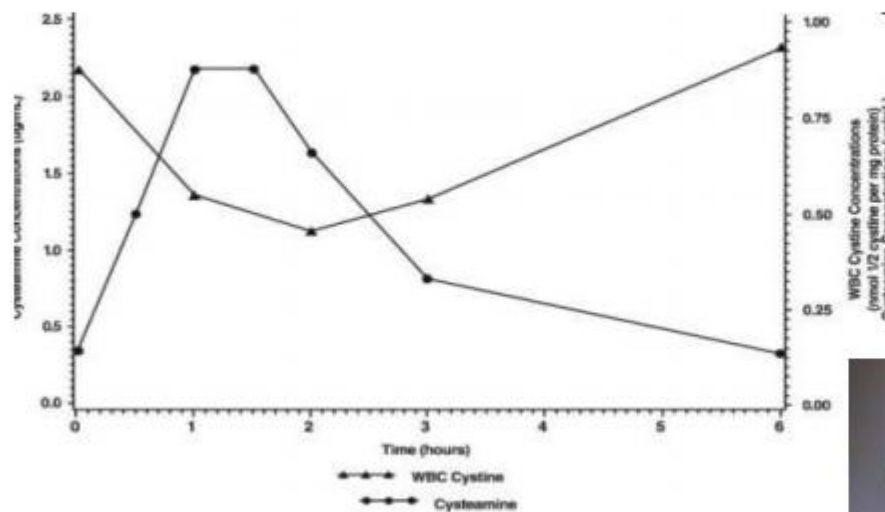
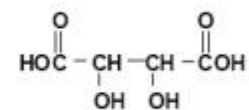
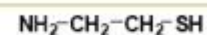
Лечение

В Северной Америке и Европе цистеамин производится в виде битартрата – коммерческое название препарата Цистагон (Cystagon®). Лечение должно начинаться сразу после подтверждения диагноза. Доза постепенно в течение 6-8 недель увеличивается от 0.2 до 1.3 грамма/м² в день. Максимальная доза 1.95 грамма/м² в день. Цистеамин хорошо всасывается, его максимальный эффект развивается через 1-2 часа и длится не более 6 часов. Поэтому суточная доза должна назначаться в четыре приёма. Так как ответ на терапию переменный, эффективность и достаточность дозы препарата контролируется определением концентрации цистина в гранулоцитах.

Лечение

Цистагон

(Цистеамина битартрат)



Препарат проходит регистрацию в РФ

Лечение

Своевременная терапия цистеамином доказала свою эффективность в плане замедления снижения почечных функций и улучшения роста у детей с цистинозом в додиализную стадию. Даже при позднем начале терапии возможно улучшение показателей клубочковой фильтрации, однако синдром Фанкони, как правило, не подвергается обратному развитию. Оральная терапия цистеамином не приводит к растворению кристаллов в роговице. Этого эффекта можно достичь применением содержащих цистеамин глазных капель (0,55% р-р – минимум 4 раза в день).

Лечение

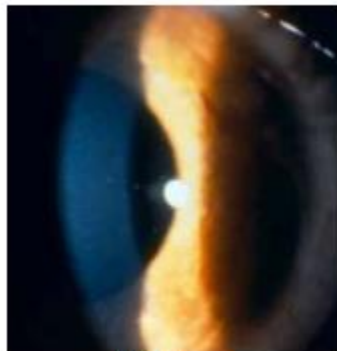
Лечение глазными каплями цистеамина

262 мо



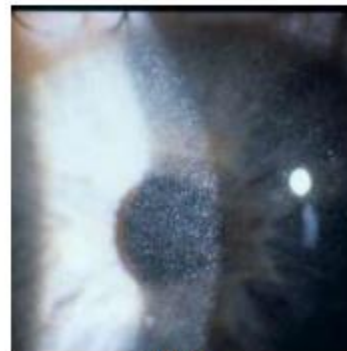
3.00

303 мо



0.25

342 мо



2.50

354 мо



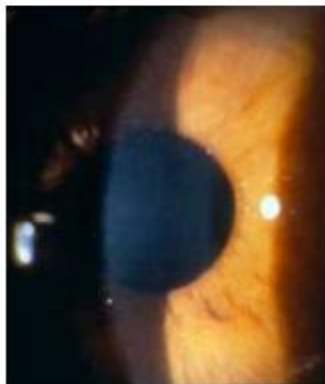
0.25

304 мо



3.00

316 мо



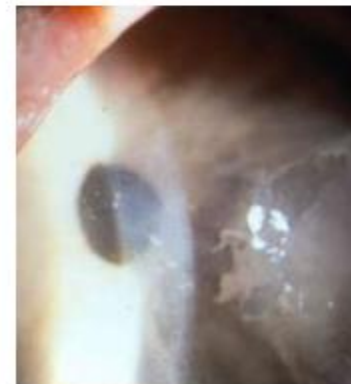
0.25

394 мо



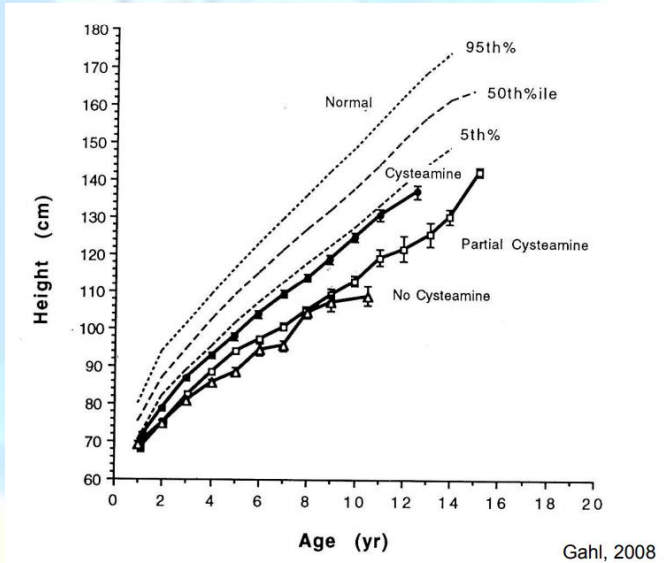
3.00

406 мо

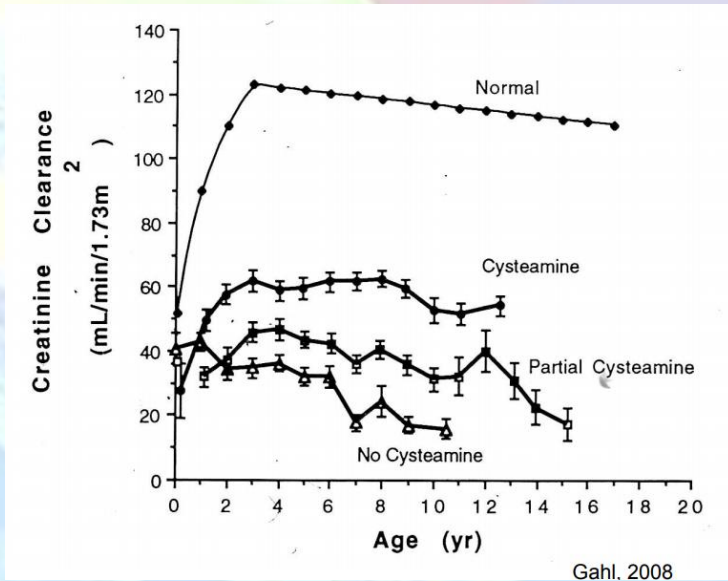
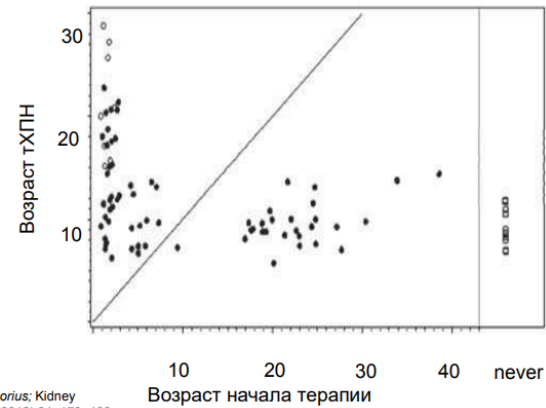


0.25

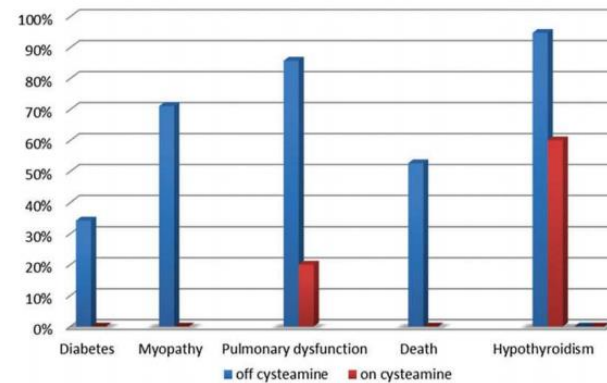
Лечение



Раннее начало терапии цстеамином отодвигает тХПН



Влияние цистеамина на непочечные проявления цистиноза



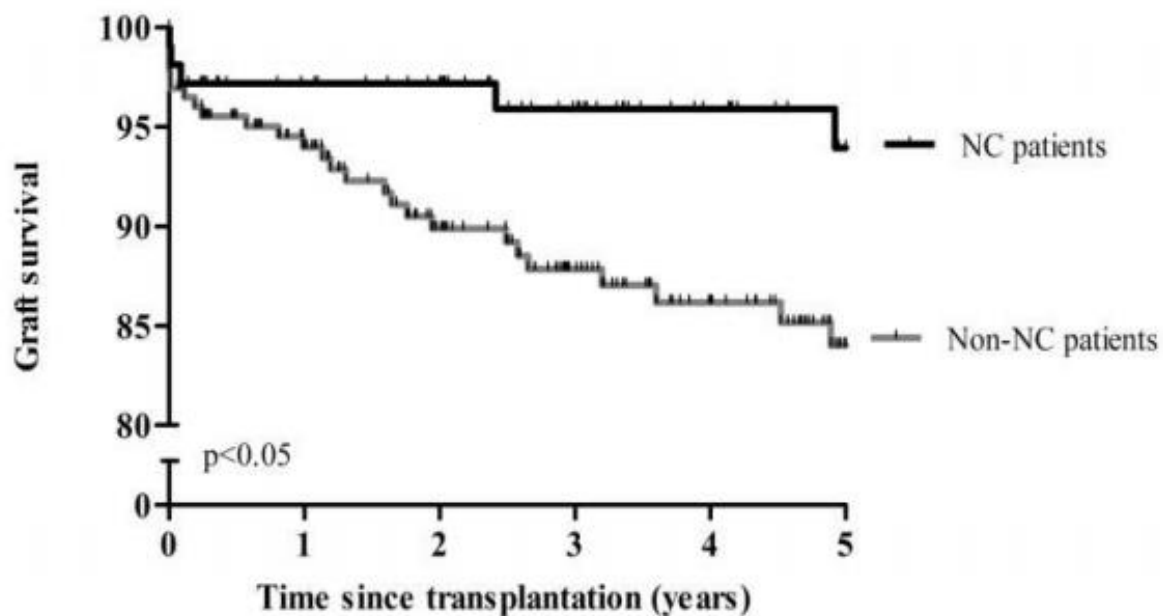
F.Emma et al; Nephrol Dial Transplant (2014) 29: iv87–iv94

Лечение

Цистиноз в стадии терминальной уремии не представляет какой либо специальной проблемы - применяются и гемодиализ, и амбулаторный перитонеальный диализ, но методом выбора, как и при других вариантах конечной стадии болезни почек в детском возрасте, является трансплантация почки. В трансплантате никогда не рецидивирует синдром Фанкони, а выявление кристаллов цистина в почечной ткани объясняется их заносом лейкоцитами и макрофагами хозяина. Родственники пациента, являющиеся гетерозиготными носителями цистиноза, могут быть донорами почки, так как это заболевание у них никогда не развивается.

Лечение

Выживаемость почечного трансплантата



Van Stralen et al. 2011

Лечение

Сохраняющееся в посттрансплантационном периоде развитие специфического патологического процесса в различных органах и тканях (исключая почечный трансплантат) делает необходимым продолжение терапии цистеамином. При возникновении сахарного диабета, гипотиреоза, мужского гипогонадизма требуется заместительная терапия соответственно инсулином, L- тироксином и тестостероном. Некоторые пациенты нуждаются в заместительной терапии ферментами из-за недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы.

Лечение

При развитии артериальной гипертензии требуется назначения антигипертензивных препаратов. Применение гормона роста показано у пациентов не достигших двадцатилетнего возраста. У многих больных необходимо использование ингибиторов протоновой помпы для облегчения дискомфорта, связанного как с самим заболеванием, так и с побочными действиями длительной терапии цистеамином.